

# Liječenje vulgarne psorijaze biološkom terapijom na Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek tijekom 10 godina

---

Lukačević, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:673442>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Kristina Lukačević**

**LIJEČENJE VULGARNE PSORIJAZE  
BIOLOŠKOM TERAPIJOM NA ZAVODU  
ZA DERMATOLOGIJU I  
VENEROLOGIJU KBC-A OSIJEK  
TIJEKOM 10 GODINA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Kristina Lukačević**

**LIJEČENJE VULGARNE PSORIJAZE  
BIOLOŠKOM TERAPIJOM NA ZAVODU  
ZA DERMATOLOGIJU I  
VENEROLOGIJU KBC-A OSIJEK  
TIJEKOM 10 GODINA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

Rad je ostvaren u Zavodu za dermatologiju i venerologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Melita Vukšić Polić dr. med.

Rad ima 48 stranica i 43 tablice.

*Zahvaljujem svojoj mentorici prim. doc. dr. sc. Meliti Vukšić Polić, dr. med., na pomoći, uloženom trudu, vremenu i susretljivosti tijekom izrade ovoga rada, koja mi je svojim primjerom pokazala kako izgleda ljubav prema dermatologiji. – „Jer prvi se pamte.“*

*Zahvaljujem dr. sc. Kristini Kralik, prof, na velikoj pomoći pri statističkoj obradi podataka, na vremenu, uloženom trudu i savjetima, kao i na velikoj pristupačnosti i ljubaznosti.*

*Najveće hvala mojoj obitelji, na svom strpljenju, na svakoj utjesi i lijepoj riječi, na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom svih ovih godina. Nije uvijek bilo lako, ali uz vas je sve bilo moguće i zato ovaj uspjeh poklanjam Vama.*

*Hvala mom Tomislavu, mojoj sigurnoj luci, na beskrajnom strpljenju, ljubavi i toplini tijekom svih ovih godina.*

*Hvala mojim dragim prijateljima, koji su mi svojim postojanjem uljepšali život.*

*Za kraj, zahvaljujem svima koji su na bilo koji način sudjelovali i ostavili traga na mom akademskom putu.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija i epidemiologija .....	1
1.2. Etiologija i patogeneza .....	1
1.3. Klinička slika .....	2
1.4. Određivanje težine bolesti .....	3
1.5. Odabir terapije i praćenje učinkovitosti liječenja .....	4
1.5.1. Lokalna terapija .....	5
1.5.2. Sustavno liječenje .....	6
1.5.3. Biološka terapija .....	6
2. CILJEVI .....	9
3. ISPITANICI I METODE .....	10
3.1. Ustroj studije .....	10
3.2. Ispitanici .....	10
3.3. Metode .....	10
3.4. Statističke metode .....	11
4. REZULTATI .....	12
4.1. Opća obilježja ispitanika .....	12
4.2. Prvi propisani biološki lijek .....	12
4.3. Drugi propisani biološki lijek .....	20
4.4. Treći propisani biološki lijek .....	25
4.5. Četvrti propisani biološki lijek .....	29
4.5. Peti propisani biološki lijek .....	31
5. RASPRAVA .....	32
5.1. Učestalost primjene pojedinih bioloških lijekova .....	32
5.2. Dugoročna održanost učinka .....	33

5.3. Primarna i sekundarna neučinkovitost pojedinih bioloških lijekova.....	35
5.4. Pojavnost nuspojava i ostali razlozi prekida primjene pojedinih bioloških lijekova ....	36
6. ZAKLJUČAK .....	39
7. SAŽETAK .....	40
8. SUMMARY .....	41
9. LITERATURA .....	42
10. ŽIVOTOPIS .....	48

## KRATICE

BSA – engl. *Body Surface Area*

DLQI – engl. *Dermatology Life Quality Index*

GWAS – cjelogenomska asocijacijska istraživanja (od engl. *Genome Wide Association Studies*)

HLA – ljudski leukocitni antigen (od engl. *Human Leukocyte Antigens*)

Fc – kristalizabilni fragment (od engl. *fragment crystallizable*)

IFN  $\gamma$  – interferon gama (od engl. *interferon gamma*)

IgG – imunoglobulin G (od engl. *immunoglobulin G*)

IL – interleukin

NAPSI – engl. *Nail Psoriasis Severity Index*

PASI – engl. *Psoriasis Area Severity Index*

PSOR – psorijazi podložni genski lokusi (od engl. *Psoriasis susceptibility locus*)

Th – pomoćnički T-limfociti (od engl. *T helper cells*)

TNF  $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora alfa (od engl. *tumor necrosis factor alpha*)

UV – ultraljubičasto (od engl. *ultraviolet*)



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija i epidemiologija

Vulgarna psorijaza je kronična, imunološki posredovana upalna bolest kože multifaktorijalne etiologije (1). Karakterizirana je oštro ograničenim, eritematoskvamoznim lezijama (plakovima) koje se mogu pojaviti bilo gdje na tijelu, ali su najčešće na ekstenzornim stranama laktova i koljena, donjem dijelu leđa, vlasištu, periumbilikalno i na noktima (2). Psorijaza znatno utječe na kvalitetu života te su oboljeli skloni razvoju brojnih komorbiditeta (3).

Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih kožnih bolesti s prevalencijom u općoj populaciji od 2 – 3 % (1, 4). Prevalencija varira od 0,91 % u Americi do 8 – 11 % u nekim sjevernim europskim državama (4). Problem utvrđivanja stvarne epidemiološke slike psorijaze leži u nedostatku podataka za sve zemlje jer oni postoje za svega 19 % zemalja. Najčešće se javlja u odrasloj dobi, ali može se javiti i u djece s prevalencijom svega 0 – 2.1 % (5).

U Republici Hrvatskoj od psorijaze boluje 75000 do 80000 stanovnika, odnosno oko 1,6 % ukupnog stanovništva (1).

### 1.2. Etiologija i patogeneza

Psorijaza je kronična, upalna bolest multifaktorijalne etiologije. Pojavljuje se u osoba s nasljednom genskom predispozicijom pod utjecajem različitih endogenih ili egzogenih rizičnih čimbenika. Egzogeni čimbenici mogu biti mehanički stres, infekcije, konzumacija alkohola, lijekovi ( $\beta$ -blokatori, litij, antimalarici, nesterodini antireumatici), cijepljenje, zagađenost zraka te u nekim slučajevima sunčeva svjetlost, dok su endogeni čimbenici stres, pretilost, hipertenzija, dislipidemija i dijabetes (5, 6).

Iako se radi o bolesti kompleksne etiologije koja se nasljeđuje poligenski, nasljednost je neobično važna te se procjenjuje da postoji u više od 60 % slučajeva oboljelih (3). Tome u prilog govori i činjenica da monozigotni blizanci imaju 2 – 3 puta veći rizik od dizigotnih (7).

Početna saznanja o nasljednosti psorijaze proizašla su iz populacijskih studija kojima je otkriveno najmanje 12 podložnih genskih lokusa PSOR (engl. *Psoriasis susceptibility locus*) koji se povezuju s nasljeđivanjem psorijaze (3). Najznačajniji lokus je PSORS 1 na kromosomu 6p21 unutar kojeg je smješten alel *HLA-Cw6* koji se povezuje s čak 35 – 50 %

slučajeva nasljednosti te ranim početkom i teškim oblikom bolesti (7). Cjelogenomskim asocijacijskim istraživanjima GWAS (engl. *Genome Wide Association Studies*) do danas je otkriveno najmanje 80 genskih lokusa od kojih brojni sadrže gene povezane s regulacijom imunskog sustava (3, 7).

Psorijazu obilježava trajno upalno stanje kože koje dovodi do nekontrolirane i poremećene proliferacije keratinocita. Histološki, psorijazom zahvaćeni dijelovi kože obilježeni su akantozom (epidermalnom hiperplazijom) i upalnim infiltratima dermalnih dendritičkih stanica, makrofaga, limfocita T i neutrofila (8).

Smatra se da IL-23/IL-17 patogenetska os ima ključnu ulogu u inicijaciji i održavanju upalnog procesa. Aktivacija plazmacitoidnih dendritičkih stanica dovodi do sekrecije IFN- $\gamma$  što potiče sazrijevanje mijeloidnih dendritičkih stanica. Aktivirane mijeloidne dendritičke stanice potom luče IL-12 i IL-23 što dovodi do aktivacije Th1 i Th17 pomoćničkih stanica i daljnje sinteze citokina TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-17F i IL-22. Posljedično, u koži se stvara mikrookoliš bogat upalnim stanicama i medijatorima te se stvara začarani krug kojim se održava kronično upalno stanje (8, 9).

Iako patogeneza psorijaze još nije u potpunosti razjašnjena, upravo su saznanja o ulozi imunskog sustava u patogenezi psorijaze u posljednja dva desetljeća dovela do razvoja bioloških lijekova i iznimnog napretka u liječenju umjereno teške i teške psorijaze (10).

### **1.3. Klinička slika**

Psorijaza je bolest kože obilježena kožnim lezijama triju glavnih karakteristika: eritem, zadebljanje kože i ljuskanje. (11). Vulgarna psorijaza najčešći je tip psorijaze koja se pojavljuje u 80 – 90 % oboljelih, od čega 70 – 80 % boluje od blagog do srednje teškog oblika bolesti, a 20 – 30 % od srednje teškog i teškog (1, 15). Bolest se najčešće pojavljuje između 20. i 30. ili 50. i 60. godine života, iako se može pojaviti u bilo kojoj dobi (12).

Temeljna kožna promjena psorijaze jest oštro ograničeno, eritematoskvamozno žarište prekriveno srebrno-bijelim ljuskama (1). Postupno struganjem ljusaka nalikuje skidanju slojeva voštane svijeće što se naziva fenomen voštane svijeće, a skidanjem posljednjeg sloja ljusaka pojavljuje se sitno točkasto kapilarno krvarenje iz vrhova papila (Auspitzov fenomen). Nova žarišta mogu se pojaviti na mjestima traume ili stalnog pritiska kao npr. ispod stegnutog remena ili sata što se naziva Koebnerovim fenomenom (12, 13).

Predilekcijska mjesta za pojavu psorijaze su ekstenzorne strane koljena i laktova, vlasište, glutealna brazda i lumbalna regija iako se može pojaviti na bilo kojem dijelu tijela. Raspored lezija uglavnom je anatomski simetričan (5, 15, 17). Veličina lezija može znatno varirati, od veličine pribadače do lezija veličine nekoliko centimetara koje mogu i konfluirati. Male lezije opisuju se kao one lezije koje su u promjeru manje od 3 cm i tanje od 0,75 cm. Obično su svjetlije, roze boje sa sitnijim ljuskama. Velike lezije su one promjera većeg od 3 cm te deblje od 0,75 cm, crvene su boje s većim srebrnim ljuskama (13). U blažim oblicima bolesti psorijatične lezije ne svrbe, dok u slučajevima teže psorijaze ili egzacerbacije mogu značajno svrbjeti (11).

Psorijaza noktiju je česta i zahvaća do 40 – 50 % oboljelih. Često se povezuje s ranim početkom i teškim oblikom psorijaze kao i 3 – 4 puta većim rizikom od razvoja psorijatičnog artritisa. Promjene matriksa tipične za psorijazu su punktiformne udubine, leukonihija, crvene točke lunule, mrvljenje nokta, a promjene ležišta nokta uljne mrlje, diskoloracije, oniholiza, hiperkeratoza i subungualno krvarenje. Takve promjene dovode do znatnog narušavanja funkcije šaka i stopala, a time i kvalitete života (18, 19).

Psorijatični artritis česta je reumatološka manifestacija psorijaze koja se javlja u 7 – 27 % oboljelih. Klinička slika može varirati od asimptomatskih upalnih lezija zglobova do stvaranja trajnih oštećenja i deformacija koje značajno negativno utječu na funkciju mišićno-koštanog sustava, a time i na radnu sposobnost te svakodnevni život pacijenta (16).

Psorijaza znatno utječe na kvalitetu života te su oboljeli skloni razvoju depresije, anksioznosti i ovisnosti. Povezana je s razvojem brojnih komorbiditeta od kojih su najznačajniji metabolički sindrom, šećerna bolest tip II, kardiovaskularne bolesti, maligne bolesti, upalne bolesti crijeva i dr (17).

#### **1.4. Određivanje težine bolesti**

Dijagnoza psorijaze najčešće se temelji na kliničkoj slici i anamnestičkim podacima, dok se biopsija primjenjuje u dvojbjenim slučajevima (18). Za određivanje težine bolesti najčešće se koriste indeksi PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (engl. *Body Surface Area*), DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*) i NAPSI (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*) (18).

PASI indeksom procjenjuje se površina kože zahvaćena psorijatičnim lezijama. Zasebno se vrednuju zahvaćenost površine kože četiriju tjelesnih regija (glava i vrat, gornji udovi, trup i donji udovi) te se kvantificiraju stupanj eritema, infiltracije i ljuškavanja. Vrijednosti PASI indeksa kreću se 0 – 72. Za praćenje učinkovitosti liječenja koriste se PASI 75 i PASI 90 koji predstavljaju poboljšanje bolesti za 75 % i 90 % u odnosu na početni PASI (19).

DLQI indeks kvantificira utjecaj psorijaze na svakodnevni fizički, socijalni i psihički život bolesnika. DLQI upitnik sastoji se od 10 pitanja koje ispunjava sam pacijent i time procjenjuje koliko mu je kožni problem utjecao na pojedine situacije iz svakodnevnog života u posljednjih 7 dana. Odgovori se boduju i dobije se ukupni rezultat od 0 do 30, gdje rezultat 0 – 1 označava odličnu, a 30 izrazito narušenu kvalitetu života (20).

BSA, poznat i kao metoda dlana, označava procjenu površine tijela zahvaćene psorijatičnim lezijama korištenjem dlana. Ukupna površina tijela je 100 %, odnosno 100 dlanova tj. 1 % BSA predstavlja površinu od 1 dlana. Od ukupne površine, 10 % zauzimaju glava i vrat (10 dlanova), 20 % gornji ekstremiteti (20 dlanova), 30 % trup (30 dlanova) i 40 % donji ekstremiteti (40 dlanova) (18).

NAPSI indeks procjenjuje zahvaćenost noktiju psorijazom. Svaki nokat dijeli se na četiri kvadranta te se prisutnost promjena nokta za svaki kvadrant određuje zasebno. Odvojeno se boduju promjene matriksa nokta (punktiformne udubine, leukonihija, crvene točke lunule, mrvljenje nokta) te promjene ležišta nokta (uljne mrlje, diskoloracije, oniholiza, hiperkeratoza, subungualno krvarenje) za svaki kvadrant nokta jednim bodom. Svaki nokat boduje se s ukupno 0 – 8 bodova, a ukupni NAPSI indeks (uključujući sve nokte) može biti 0 – 160 (21).

### **1.5. Odabir terapije i praćenje učinkovitosti liječenja**

S obzirom da je psorijaza neizlječiva, kronična, recidivirajuća bolest obično je za kontrolu bolesti potrebna dugoročna ili čak cjeloživotna terapija. Osim kožnih simptoma, psorijaza je povezana s brojnim komorbiditetima i može znatno utjecati na kvalitetu života oboljelih (8). Zbog toga je nužna individualno, težini bolesti prilagođena terapija koja će osim na simptome kože utjecati i na ostale manifestacije bolesti i time kontrolirati razvoj komorbiditeta te povećati kvalitetu života bolesnika (22).

Izbor terapije ovisi o težini bolesti, komorbiditetima i dostupnosti određenih terapijskih opcija u ovisnosti o smjernicama. Bolesnici se obično dijele u dvije skupine, one s blagim i one sa srednje teškim do teškim oblikom bolesti (23).

Prema europskom konsenzusu psorijaza se definira kao blaga ako je BSA < 10, PASI < 10 i DLQI < 10, a srednje teška i teška kod BSA ≥ 10 ili PASI ≥ 10 te DLQI ≥ 10 (23). Dodatno, pri procjeni težine bolesti uzimaju se u obzir i posebne lokalizacije bolesti (dlanovi, tabani, vlasište, genitalna regija, jaka zahvaćenost noktiju) te pojedini simptomi (jak svrbež) koji mogu imati posebno velik utjecaj na svakodnevni život (18). U Republici Hrvatskoj, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje je umjereno tešku do tešku psorijazu definirao vrijednostima indeksa PASI i/ili BSA > 15 i/ili DLQI > 15).

S obzirom na danas dostupne, visokoučinkovite terapijske opcije iznimnih sigurnosnih profila, minimalni cilj liječenja je postizanje PASI 75 i DLQI < 5 (11, 23). Učinkovitost određene terapijske opcije procjenjuje se nakon 12 do 16 tjedana primjene te ukoliko minimalni terapijski cilj nije postignut, uputno je povećati dozu lijeka ili skratiti razmak između dvaju doza (ukoliko je to moguće). U slučaju da minimalni terapijski cilj nije postignut niti u sljedećih osam tjedana indicirana je promjena terapije. Dostupnošću ciljne biološke terapije konačni cilj PASI 90, odnosno gotovo potpuno od psorijaze čista koža, postao je dostupan većem broju pacijenata oboljelih od teških oblika psorijaze (18). Zbog toga, neke države već su sada kao minimalne terapijske ciljeve liječenja postavile postizanje PASI 90 i DLQI 0 – 1. Posebno je to značajno upravo kod pacijenta s teškim oblicima psorijaze kod kojih je i uz dostignut PASI 75, površina zahvaćene kože i dalje velika (24, 25).

### **1.5.1. Lokalna terapija**

Unatoč dostupnosti i učinkovitosti bioloških lijekova i dalje je lokalna terapija nužan dio liječenja, osobito blage psorijaze. Liječenje blagih oblika psorijaze temelji se na primjeni lokalne terapije. U tu svrhu mogu se koristiti pripravci topikalnih kortikosteroida, analozi vitamina D, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, salicilna kiselina, ditranol, katrani, emolijensi, ovlaživači i kombinacije pojedinih navedenih pripravaka. Odabir lokalnog pripravka ovisi o dijelu tijela na kojemu se lezije nalaze, njihovoj debljini, količini ljusaka i eritemu. Lokalna terapija može se primjenjivati i kao potporna u bolesnika koji se liječe sustavnom terapijom. Preporučuje se režim liječenja prilagoditi bolesnikovim sklonostima i iskustvima te postaviti jasne terapijske ciljeve, čime se povećava suradljivost (18, 26).

### **1.5.2. Sustavno liječenje**

Sustavno liječenje primjenjuje se kod bolesnika sa srednje teškom do teškom psorijazom te kod blagih oblika psorijaze ukoliko su zahvaćene posebne lokalizacije tijela (dlanovi, tabani, genitalna regija, vlasište, lice nokti) ili je lokalna terapija neučinkovita. Aktivni psorijatični artritis također može biti indikacija za uvođenje sustavne terapije. Sustavna terapija psorijaze uključuje fototerapiju, konvecionalne sustavne lijekove (ciklosporin, metotreksat, retinoide), apremilast, biološke lijekove te biosimilare (18).

Fototerapija podrazumijeva primjenu elektromagnetnog zračenja ultraljubičastog spektra. UV zračenje djeluje lokalno imunosupresivno te smanjuje epidermalnu hiperproliferaciju. UVB zračenje koristi se samostalno kao fototerapija, dok fotokemoterapija podrazumijeva primjenu UVA zračenja uz psoralen koji ima fotosenzibilizirajuća svojstva (27). Primjena fototerapije često je ograničena je zbog logističkih poteškoća (28, 29).

U konvencionalnu sustavnu terapiju ubrajaju se ciklosporin, metotreksat i retinoidi. Prije otkrića ciljane biološke terapije, ovi lijekovi desetljećima su predstavljali temelj liječenja svih težih oblika psorijaze. Njihovo djelovanje je imunosupresivno, citostatičko i protuupalno te u velikog broja pacijenata mogu biti prilično učinkoviti. Zbog svoje relativno niske cijene i danas se koriste kao prva linija u liječenju srednje teških do teških oblika psorijaze, ukoliko ne postoje kontraindikacije (5, 17, 30). Iako liječenje konvencionalnom sustavnom terapijom može biti učinkovito, zbog svojega nespecifičnog djelovanja povezuje se s brojnim kontraindikacijama i štetnim učincima zbog čega često nije opcija upravo za one bolesnike s teškim oblicima bolesti i brojnim komorbiditetima (28, 29) .

### **1.5.3. Biološka terapija**

Biološka terapija primjenjuje se za liječenje bolesnika s umjereno teškom do teškom psorijazom koji nisu reagirali, ne podnose ili imaju kontraindikacije na najmanje dva prethodno primjenjivana sustavna lijeka (18).

Biološki lijekovi su velike, složene molekule poput monoklonskih protutijela i fuzijskih proteina. Nastali su uslijed velikih otkrića o imunopatogenezi psorijaze te su usmjereni na specifične citokine (TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23) djelujući inhibitory na upalne procese ključne za razvoj psorijaze. Upravo su zbog visoke specifičnosti djelovanja sigurnija i učinkovitija, za dugotrajnu primjenu primjerenija, terapijska opcija u usporedbi s konvecionalnom sustavnom

terapijom (8, 30, 31). Biološka terapija revolucionalizirala je pristup liječenju umjereno teške do teške psorijaze te smatra jednim od najznačajnijih dostignuća u području dermatologije (11).

Do danas je u svijetu odobreno 12 lijekova za liječenje srednje teške i teške vulgarne psorijaze: antagonisti TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab), antagonist IL-12/23 (ustekinumab), blokatori IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, bimekizumab, brodalimumab) i blokatori IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) (32, 33). Ustekinumab je bio prvi biološki lijek koji je ordiniran bolesnici Zavoda za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek u svibnju 2013. godine. Do danas je u Zavodu biološkom terapijom liječeno oko 250 bolesnika oboljelih od vulgarne psorijaze. Korišteni su etanercept, adalimumab, usetkinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab i risankizumab. Posljednji lijek koji je postao dostupan za liječenje vulgarne psorijaze u 2024. godini je bimekizumab, ali nije uključen u ovo istraživanje. Prikaz karakteristika, kontraindikacija i nuspojava bioloških lijekova korištenih u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek uključenih u ovo istraživanje prikazani su u Tablici 1 (11, 30).

Tablica 1 – Prikaz karakteristika, kontraindikacija i nuspojava bioloških lijekova za liječenje vulgarne psorijaze, izvor: izradila autorica rada

Skupina	Lijek i struktura	Djelovanje	Kontraindikacije i nuspojave
Antagonisti TNF- $\alpha$	<b>Etanercept</b> – fuzijski protein TNF- $\alpha$ receptora i Fc fragmenta humanog IgG1	Vežanjem slobodnog TNF- $\alpha$ kompetitivno inhibira njegovo vezanje za receptore na površini ciljnih stanica	<b>Apsolutne kontraindikacije:</b> aktivna tuberkuloza i druge ozbiljne infekcije <b>Relativne kontraindikacije:</b> trudnoća i dojenje, latentna tuberkuloza, povijest teških ili recidivirajućih infekcija, demijelinizirajuća bolest, maligne i limfoproliferativne bolesti  <b>Najčešće nuspojave:</b> blage infekcije (najčešće gornjeg respiratornog sustava, mokraćnog sustava i kože), reakcije na mjestu primjene, pruritus <b>Rijetke nuspojave:</b> ozbiljne akutne i reaktivacija latentnih infekcija, reakcije preosjetljivosti, hematološke reakcije (pancitopenija, leukopenija, anemija), demijelinizacijski poremećaji, autoimune bolesti (lupus eritematozus, vaskulitisi)
	<b>Adalimumab</b> – humano rekombinantno monoklonsko protutijelo	Vežanjem za slobodne i transmembranske molekule TNF- $\alpha$ blokira njihovo vezanje stanične receptore	<b>Apsolutne kontraindikacije:</b> aktivna tuberkuloza i druge ozbiljne infekcije, umjereno do teško zatajenje srca <b>Relativne kontraindikacije:</b> teške jetrene bolesti, maligne i limfoproliferativne bolesti, trudnoća  <b>Najčešće nuspojave:</b> blage infekcije (najčešće gornjih dišnih puteva), reakcije na mjestu primjene, glavobolja, mialgija <b>Rijetke nuspojave:</b> ozbiljne akutne i reaktivacija latentnih infekcija, maligna oboljenja (leukemija, limfomi), reakcije preosjetljivosti, hematološke reakcije (pancitopenija, aplastična anemija), demijelinizacijski poremećaji, autoimune bolesti (lupus eritematozus)
Blokatori IL-12/23	<b>Ustekinumab</b> – humano IgG monoklonsko protutijelo	Vežanjem za p40 podjedinicu IL 12 i IL 23 sprječava njihovo vezanje za receptore na površini imunih stanica	<b>Apsolutne kontraindikacije:</b> aktivne infekcije <b>Relativne kontraindikacije:</b> akutne, recidivirajuće ili kronične infekcije, trudnoća i dojenje, povijest malignih bolesti  <b>Najčešće nuspojave:</b> blage infekcije (najčešće gornjih dišnih puteva), reakcije na mjestu primjene, glavobolja, omaglica, proljev, povraćanje, mučnina, svrbež, mialgija <b>Rijetke nuspojave:</b> ozbiljne akutne i reaktivacija latentnih infekcija, maligna oboljenja (nemelanomski rak kože), reakcije preosjetljivosti
Blokatori IL-17	<b>Sekukinumab</b> – humano monoklonsko protutijelo	Vežanjem za IL 17A onemogućava njegovo vezanje za stanične receptore	<b>Apsolutne kontraindikacije:</b> teške infekcije, trudnoća i dojenje, primjena živog cjepiva <b>Relativne kontraindikacije:</b> akutne, recidivirajuće ili kronične infekcije, povijest malignih bolesti, upalne bolesti crijeva  <b>Najčešće nuspojave:</b> blage infekcije (najčešće gornjih dišnih puteva), glavobolja, umor, proljev, mučnina <b>Rijetke nuspojave:</b> ozbiljne akutne i reaktivacija latentnih infekcija, hematološke reakcije (neutropenija), novonastala ili pogoršanje upalne bolesti crijeva, reakcije preosjetljivosti
	<b>Iksekizumab</b> – humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo	Vežanjem za IL 17A i onemogućava njegovo vezanje za stanične receptore	<b>Apsolutne kontraindikacije:</b> teške aktivne infekcije, preosjetljivost na supstance u lijeku, trudnoća i dojenje, primjena živog cjepiva <b>Relativne kontraindikacije:</b> upalne bolesti crijeva, kronične ili recidivirajuće infekcije  <b>Najčešće nuspojave:</b> blage infekcije (najčešće gornjih dišnih puteva), umor, mučnina <b>Rijetke nuspojave:</b> ozbiljne akutne i reaktivacija latentnih infekcija, hematološke reakcije (neutropenija, trombocitopenija), novonastala ili pogoršanje upalne bolesti crijeva, reakcije preosjetljivosti
Blokatori IL-23	<b>Guselkumab</b> – potpuno humano IgG1 $\lambda$ monoklonsko protutijelo	Vežanje za podjedinicu p19 citokina IL 23	<b>Apsolutne kontraindikacije:</b> teške aktivne infekcije <b>Relativne kontraindikacije:</b> akutne, rekurentne ili kronične infekcije, trudnoća i dojenje  <b>Nuspojave:</b> blage infekcije (najčešće gornjih dišnih puteva, gastroenteritis, gljivične), glavobolja, proljev, artralgija, reakcije na mjestu primjene hematološke reakcije (neutropenija), reakcije preosjetljivosti
	<b>Risankizumab</b> – humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo	Vežanje za podjedinicu p19 citokina IL 23	<b>Apsolutne kontraindikacije:</b> preosjetljivost na supstance u lijeku, teške aktivne infekcije <b>Relativne kontraindikacije:</b> akutne, rekurentne ili kronične infekcije, trudnoća i dojenje  <b>Nuspojave:</b> blage infekcije (najčešće gornjih dišnih puteva, gljivične), glavobolja, umor, reakcije na mjestu primjene, pruritus

HLA – ljudski leukocitni antigen (od engl. Human Leukocyte Antigens), Fc – engl. fragment crystallizable, IFN  $\gamma$  – interferon gama (od engl. interferon gamma), IgG – imunoglobulin G (od engl. immunoglobulin G), IL – interleukin, Th – pomoćnički T-limfociti (od engl. T helper cells), TNF  $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora alfa (od engl. tumor necrosis factor alpha)



## 2. CILJEVI

1. Ispitati učestalost primjene pojedinih bioloških lijekova.
2. Ispitati dugoročnu održivost učinka pojedinih bioloških lijekova.
3. Ispitati primarnu i sekundarnu neučinkovitost pojedinih bioloških lijekova.
4. Ispitati pojavu eventualnih nuspojava – razloge zbog kojih je došlo do prekida primjene biološke terapije.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Retrospektivna opservacijska studija.

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno od ožujka do svibnja 2024. godine u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek, uz suglasnost v.d. voditeljice Zavoda, odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskoga fakulteta Osijek, Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku.

U studiju su uključeni svi pacijenti oboljeli od vulgarne psorijaze liječeni biološkim lijekovima (etanercept, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, risankizumab) u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek u desetogodišnjem razdoblju od 2013. do 2023. godine. Veličina uzorka je 227 bolesnika.

#### 3.3. Metode

Demografski i klinički podatci su prikupljeni retrospektivno iz medicinske dokumentacije (povijesti bolesti i pisanih protokola primjene biološke terapije) Zavoda za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek. Prikupljanje i analiza podataka vršilo se uz nadzor i dopuštenje mentora i anonimnost podataka.

Podatci koji su prikupljeni tijekom istraživanja:

- dob
- spol
- primijenjeni biološki lijekovi (etanercept, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, risankizumab)
- vrijednosti indeksa za procjenu težine bolesti (PASI, DLQI i NAPSI) pri uvođenju biološkog lijeka, nakon 3 i 12 mjeseci te kod eventualne promjene lijeka
- razlozi za prekid i/ili promjenu bioloških lijekova
- nuspojave bioloških lijekova

Indeksi za procjenu težine psorijaze (PASI, DLQI, NAPSI) redovno se određuju i bilježe u kliničkoj praksi. Predstavljaju temelj određivanja terapijskog pristupa kao i praćenja učinkovitosti liječenja. Razlozi isključivanja lijeka mogu biti nezadovoljavajuća učinkovitost (primarna i sekundarna neučinkovitost), nuspojave ili ostali razlozi specifični za samog

pacijenta. Primarna neučinkovitost definirana je izostankom učinka lijeka tijekom prva tri mjeseca terapije, dok sekundarna neučinkovitost predstavlja gubitak prethodno postignutog učinka lijeka. Održan učinak lijeka temelji se na vrijednostima indeksa DLQI 0 – 5 i PASI 0 – 5, odnosno održanom odgovoru PASI 75 nakon 12 mjeseci primjene terapije. Nuspojave lijeka u ovom istraživanju podrazumijevaju sve neželjene događaje koji su doveli do prekida primjene pojedinog biološkog lijeka.

### **3.4. Statističke metode**

Kategorički podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama tretirane su Hi-kvadrat testom ili po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirane varijable prikazane su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli u tri točke mjerenja testirane su Friedmanovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) i IBM SPSS ver. 23.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Opća obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 227 bolesnika oboljelih od vulgarne psorijaze liječenih biološkim lijekovima (etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab) u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 2013. do 2023. godine. Muškaraca je 140 (61,7 %), a žena 87 (38,3 %). Medijan dobi bolesnika prilikom prvog primanja lijeka je 48 godina, u rasponu od 14 do 81 godinu (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema spolu i mjera sredine i raspršenja dobi

Spol	
Muškarci	140 (61,7)
Žene	87 (38,3)
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	48 (37 – 59)

### 4.2. Prvi propisani biološki lijek

Najčešće propisani prvi biološki lijek je za 55 (24,2 %) bolesnika risankizumab, a za 50 (22 %) sekukinumab. Najmanje bolesnika, 5 (2,2 %) je primalo etanercept (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema prvom propisanom biološkom lijeku

Biološki lijek	Broj (%)
adalimumab	22 (9,7)
etanercept	5 (2,2)
guselkumab	33 (14,5)
iksekizumab	34 (15,0)
risankizumab	55 (24,2)
sekukinumab	50 (22,0)
ustekinumab	28 (12,3)
<b>Ukupno</b>	<b>227 (100,0)</b>

Kod svih primijenjenih bioloških lijekova, osim u slučaju adalimumaba i etanercepta došlo je do značajnog smanjenja PASI indeksa nakon 3 i 12 mjeseci u odnosu na početak (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti PASI indeksa u tri točke mjerenja s obzirom na prvi primijenjeni biološki lijek

	Medijan (interkvartilni raspon) PASI indeksa			P*
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	20,4 (6,4 – 26,9)	2,3 (0,2 – 3,7)	0,3 (0 – 4,7)	0,06
etanercept	19,2 (15,0 – 22,5)	0,3 (0,2 – 0,8)	1,0 (0 – 4,0)	0,09
guselkumab	23,4 (19,5 – 29,6)	0,1 (0 – 1,8)	0 (0 – 0)	<0,001
iksekizumab	18,2 (15,5 – 22,3)	0 (0 – 0,1)	0 (0 – 0)	<0,001
risankizumab	19,9 (16,9 – 23,6)	0 (0 – 1,1)	0 (0 – 0)	<0,001
sekukinumab	21,6 (16,3 – 29,2)	0 (0 – 0,9)	0 (0 – 1,2)	<0,001
ustekinumab	25,6 (20,0 – 33,3)	1,0 (0 – 6,1)	0 (0 – 0,4)	<0,001

\*Friedmanov test

Nakon tri mjeseca, u odnosu na početak primjene, postignut PASI 75 odgovor imaju nešto više bolesnici koji su na risankizumabu ili na sekukinumabu, ali razlika u raspodjeli ispitanika prema postignutom ili ne PASI 75 odgovoru nije značajna u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek (Tablica 5).

Tablica 5. Bolesnici prema postignutom PASI 75 odgovoru u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon tri mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja ostvaren nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 75 odgovor	Nije postignut PASI 75 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	12 (6,5)	4 (20,0)	16 (7,8)	0,05
etanercept	3 (1,6)	2 (10,0)	5 (2,5)	
guselkumab	29 (15,8)	3 (15,0)	32 (15,7)	
iksekizumab	31 (16,8)	2 (10,0)	33 (16,2)	
risankizumab	51 (27,7)	3 (15,0)	54 (26,5)	
sekukinumab	44 (23,9)	3 (15,0)	47 (23,0)	
ustekinumab	14 (7,6)	3 (15,0)	17 (8,3)	

\* $\chi^2$  test

Nakon tri mjeseca, u odnosu na početak primjene, postignut izvrstan učinak, PASI 90 odgovor imaju nešto više bolesnici koji su na risankizumabu ili na sekukinumabu, ali razlika u raspodjeli ispitanika prema postignutom ili ne PASI 90 odgovoru nije značajna u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek (Tablica 6).

Tablica 6. Bolesnici prema postignutom PASI 90 odgovoru u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak ostvaren nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene			<i>P</i> *
	Postignut PASI 90 odgovor	Nije postignut PASI 90 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	10 (6,1)	6 (15,4)	16 (7,8)	0,12
etanercept	3 (1,8)	2 (5,1)	5 (2,5)	
guselkumab	25 (15,2)	7 (17,9)	32 (15,7)	
iksekizumab	31 (18,8)	2 (5,1)	33 (16,2)	
risankizumab	45 (27,3)	9 (23,1)	54 (26,5)	
sekukinumab	38 (23,0)	9 (23,1)	47 (23,0)	
ustekinumab	13 (7,9)	4 (10,3)	17 (8,3)	

\* $\chi^2$  test

Nakon 12 mjeseci, u odnosu na početak primjene, postignut PASI 75 odgovor imaju značajno više bolesnici koji su na risankizumabu, iksekizumabu i guselkumabu u odnosu na ostale lijekove ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 7).

Tablica 7. Bolesnici prema postignutom PASI 75 odgovoru u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja ostvaren nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene			<i>P</i> *
	Postignut PASI 75 odgovor	Nije postignut PASI 75 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	14 (7,1)	2 (25,0)	16 (7,8)	<b>0,03</b>
etanercept	4 (2,0)	1 (12,5)	5 (2,5)	
guselkumab	31 (15,8)	1 (12,5)	32 (15,7)	
iksekizumab	33 (16,8)	0	33 (16,2)	
risankizumab	54 (27,6)	0	54 (26,5)	
sekukinumab	44 (22,4)	3 (37,5)	47 (23,0)	
ustekinumab	16 (8,2)	1 (12,5)	17 (8,3)	

\* $\chi^2$  test

Nakon 12 mjeseci, u odnosu na početak primjene, postignut izvrstan učinak, PASI 90 odgovor imaju nešto više bolesnici koji su na risankizumabu, iksekizumabu ili guselkumabu, ali razlika u raspodjeli ispitanika prema postignutom ili ne PASI 90 odgovoru nije značajna u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene (Tablica 8).

Tablica 8. Bolesnici prema postignutom PASI 90 odgovoru u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak ostvaren nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 90 odgovor	Nije postignut PASI 90 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	13 (6,8)	3 (21,4)	16 (7,8)	0,06
etanercept	4 (2,1)	1 (7,1)	5 (2,5)	
guselkumab	31 (16,3)	1 (7,1)	32 (15,7)	
iksekizumab	32 (16,8)	1 (7,1)	33 (16,2)	
risankizumab	53 (27,9)	1 (7,1)	54 (26,5)	
sekukinumab	41 (21,6)	6 (42,9)	47 (23,0)	
ustekinumab	16 (8,4)	1 (7,1)	17 (8,3)	

\* $\chi^2$  test

Kod svih primijenjenih bioloških lijekova, osim u slučaju etanercepta došlo je do značajnog smanjenja DLQI indeksa nakon 3 (Friedmanov test, P = 0,007) i 12 mjeseci u odnosu na početak primjene terapije (Friedmanov test, P < 0,001) (Tablica 9).

Tablica 9. Vrijednosti DLQI indeksa u tri točke mjerenja s obzirom na prvi primijenjeni biološki lijek

	Medijan (interkvartilni raspon) DLQI indeksa			P*
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	16,5 (3,5 – 20,3)	0 (0 – 1,8)	0 (0 – 1,5)	<b>0,007</b>
etanercept	18,0 (15,0 – 19,0)	6 (0 – 7,0)	0 (0 – 0)	0,06
guselkumab	21,5 (16,5 – 25,0)	0 (0 – 3,3)	0 (0 – 0)	<b>&lt;0,001</b>
iksekizumab	18,0 (14,5 – 25,0)	0 (0 – 0,8)	0 (0 – 0)	<b>&lt;0,001</b>
risankizumab	19,0 (15,0 – 23,3)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	<b>&lt;0,001</b>
sekukinumab	21,5 (17,0 – 26,0)	0 (0 – 1,0)	0 (0 – 0)	<b>&lt;0,001</b>
ustekinumab	21,5 (17,5 – 24,8)	4,5 (1,3 – 9,3)	0 (0 – 1)	<b>&lt;0,001</b>

\*Friedmanov test

Minimalni cilj liječenja (DLQI od 0 do 5) ostvaren nakon 3 mjeseca imaju značajno više bolesnici koji su na iksekizumabu, risankizumabu i sekukinumabu u odnosu na ostale lijekove ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Bolesnici prema minimalnom cilju liječenja DLQI (0 do 5) u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja DLQI (0 – 5) ostvaren nakon 3 mjeseca			<i>P*</i>
	DLQI 0 do 5	DLQI > 5	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	10 (6,1)	4 (14,3)	14 (7,3)	
etanercept	1 (0,6)	4 (14,3)	5 (2,6)	
guselkumab	25 (15,2)	6 (21,4)	31 (16,1)	
iksekizumab	30 (18,3)	3 (10,7)	33 (17,2)	<b>&lt;0,001</b>
risankizumab	47 (28,7)	2 (7,1)	49 (25,5)	
sekukinumab	43 (26,2)	4 (14,3)	47 (24,5)	
ustekinumab	8 (4,9)	5 (17,9)	13 (6,8)	

\* $\chi^2$  test

Izvrstan učinak liječenja (DLQI 0+1) ostvaren nakon 3 mjeseca imaju značajno više bolesnici koji su na guselkumabu, iksekizumabu, risankizumabu i sekukinumabu u odnosu na ostale lijekove ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 11).

Tablica 11. Bolesnici prema izvrsnom učinku liječenja DLQI (0+1) u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak DLQI (0+1) ostvaren nakon 3 mjeseca			<i>P*</i>
	DLQI (0+1)	DLQI >1	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	8 (5,8)	14 (15,7)	22 (9,7)	
etanercept	1 (0,7)	4 (4,5)	5 (2,2)	
guselkumab	23 (16,7)	10 (11,2)	33 (14,5)	
iksekizumab	25 (18,1)	9 (10,1)	34 (15,0)	<b>&lt;0,001</b>
risankizumab	43 (31,2)	12 (13,5)	55 (24,2)	
sekukinumab	35 (25,4)	15 (16,9)	50 (22,0)	
ustekinumab	3 (2,2)	25 (28,1)	28 (12,3)	

\* $\chi^2$  test



Minimalni cilj liječenja (DLQI od 0 do 5) ostvaren nakon 12 mjeseci imaju značajno više bolesnici koji su na iksekizumabu, risankizumabu i sekukinumabu u odnosu na ostale lijekove ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Bolesnici prema minimalnom cilju liječenja DLQI (0 do 5) u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja DLQI (0 – 5) ostvaren nakon 12 mjeseci			<i>P</i> *
	DLQI 0 - 5	DLQI > 5	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	8 (5,8)	14 (15,7)	22 (9,7)	
etanercept	3 (2,2)	2 (2,2)	5 (2,2)	
guselkumab	20 (14,5)	13 (14,6)	33 (14,5)	
iksekizumab	23 (16,7)	11 (12,4)	34 (15,0)	<b>0,04</b>
risankizumab	40 (29,0)	15 (16,9)	55 (24,2)	
sekukinumab	32 (23,2)	18 (20,2)	50 (22,0)	
ustekinumab	12 (8,7)	16 (18,0)	28 (12,3)	

\* $\chi^2$  test

Izvrstan učinak liječenja (DLQI 0+1) ostvaren nakon 12 mjeseci imaju značajno više bolesnici koji su na iksekizumabu, risankizumabu i sekukinumabu u odnosu na ostale lijekove ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 13).

Tablica 13. Bolesnici prema izvrsnom učinku liječenja DLQI (0+1) u odnosu na primijenjeni prvi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak DLQI (0+1) ostvaren nakon 12 mjeseci			<i>P</i> *
	DLQI (0+1)	DLQI >1	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	7 (5,4)	15 (15,5)	22 (9,7)	
etanercept	3 (2,3)	2 (2,1)	5 (2,2)	
guselkumab	19 (14,6)	14 (14,4)	33 (14,5)	
iksekizumab	21 (16,2)	13 (13,4)	34 (15,0)	<b>0,03</b>
risankizumab	39 (30,0)	16 (16,5)	55 (24,2)	
sekukinumab	30 (23,1)	20 (20,6)	50 (22,0)	
ustekinumab	11 (8,5)	17 (17,5)	28 (12,3)	

\* $\chi^2$  test

Vrijednosti NAPSI indeksa imamo samo za jednog bolesnika na sekukinumabu i za ispitanike na ustekinumabu. Nema značajnih razlika u vrijednostima NAPS<sub>i</sub> indeksa u tri točke mjerenja (Tablica 14).

Tablica 14. Vrijednosti NAPSI indeksa u tri točke mjerenja prema prvoj primjeni biološkog lijeka

	Medijan (interkvartilni raspon) NAPS <sub>i</sub> indeksa			P*
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijekovi				
Sekukinumab (n =1)	64	42	12	-
Ustekinumab	27,5 (9,8 – 31,5)	0,5 (0 – 0,8)	1,0 (0 – 1,5)	0,22

\*Friedmanov test

S obzirom na ishod liječenja prvog odabranog biološkog lijeka, kod primjene adalimumaba primarna neučinkovitost se bilježi kod 2 (9,1 %) bolesnika, a sekundarna kod 5 (22,7 %), dok ih je 6 (27,3 %) do danas na lijeku – terapija u tijeku.

Od pet bolesnika na etanerceptu, po dva su na lijeku do danas – terapija u tijeku ili imaju sekundarnu neučinkovitost. Najviše bolesnika, 24 (72,7 %) na guselkumabu je do danas na lijeku – terapija u tijeku dok po jedan (3 %) bolesnik ima primarnu ili sekundarnu neučinkovitost.

Terapija je u tijeku i za 28 (82,4 %) bolesnika na iksekizumabu, 51 (92,7 %) bolesnika na risankizumabu te za 34 (68 %) bolesnika na sekukinumabu. Sekundarna neučinkovitost bilježi se nešto više kod bolesnika na ustekinumabu (21,4 %). Nuspojave su se javile kod bolesnika na sekukinumabu (2 %) i na risankizumabu (1,8 %) (Tablica 15).

Tablica 15. Raspodjela bolesnika prema ishodu prvog biološkog lijeka

	Broj (%)
<b>adalimumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	6 (27,3)
Primarna neučinkovitost	2 (9,1)
Sekundarna neučinkovitost	5 (22,7)
Liječenje nastavljeno u drugoj ustanovi	3 (13,6)
Nepoznat ishod	6 (27,3)
<b>etanercept</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	2 (40)
Primarna neučinkovitost	1 (20)
Sekundarna neučinkovitost	2 (40)
<b>guselkumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	24 (72,7)
Primarna neučinkovitost	1 (3,0)
Sekundarna neučinkovitost	1 (3,0)
Nepoznat ishod	3 (9,1)
Osobni razlozi prekida liječenja	4 (12,1)
<b>iksekizumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	28 (82,4)
Primarna neučinkovitost	1 (2,9)
Prekid liječenja zbog kontraindikacije (trudnoća)	1 (2,9)
Osobni razlozi prekida liječenja	4 (11,8)
<b>risankizumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	51 (92,7)
Primarna neučinkovitost	1 (1,8)
Prekid liječenja zbog razvoja nuspojave	1 (1,8)
Prekid liječenja zbog ostalih neželjenih događaja	2 (3,6)
<b>sekukinumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	34 (68,0)
Primarna neučinkovitost	2 (4,0)
Sekundarna neučinkovitost	9 (18,0)
Prekid liječenja zbog razvoja nuspojave	1 (2,0)
Prekid liječenja zbog ostalih štetnih događaja	1 (2,0)
Liječenje nastavljeno u drugoj ustanovi	1 (2,0)
Nepoznat ishod	1 (2,0)
Osobni razlozi prekida liječenja	1 (2,0)
<b>ustekinumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	8 (28,6)
Sekundarna neučinkovitost	6 (21,4)
Prekid liječenja zbog razvoja nuspojave	1 (3,6)
Liječenje nastavljeno u drugoj ustanovi	3 (10,7)
Nepoznat ishod	5 (17,9)
Smrtni ishod nepovezan s primjenom biološke terapije	2 (7,2)
Osobni razlozi prekida primjene	1 (3,6)

### 4.3. Drugi propisani biološki lijek

Drugi biološki lijek propisanan je za 31 (14 %) bolesnika, i to učestalije risankizumab, 8 (3,5 %) bolesnika (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela bolesnika prema drugom biološkom lijeku

Primijenjeni drugi biološki lijekovi	Broj (% od ukupno)
adalimumab	1 (0,4)
guselkumab	7 (3,1)
iksekizumab	6 (2,6)
risankizumab	8 (3,5)
sekukinumab	7 (3,1)
ustekinumab	2 (0,9)

Kod svih primijenjenih bioloških lijekova, došlo je do značajnog smanjenja PASI indeksa nakon 3 i 12 mjeseci u odnosu na početak (Tablica 17).

Tablica 17. Vrijednosti PASI indeksa u tri točke mjerenja s obzirom na drugi primijenjeni biološki lijek

	Medijan (interkvartilni raspon) PASI indeksa			<i>P</i> *
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	22,3 (12,3 – 30,1)	0,8 (0 – 4,1)	0 (0 – 0,9)	<b>0,02</b>
iksekizumab	16,0 (8,7 – 22,7)	0 (0 – 1,8)	2,4 (0 – 3,2)	<b>0,02</b>
risankizumab	25,5 (3,4 – 28,7)	0 (0 – 3,6)	0 (0 – 0)	<b>0,06</b>
sekukinumab	17,5 (6,2 – 38,1)	0,2 (0 – 2,0)	3,2 (0 – 5,8)	<b>0,004</b>

\*Friedmanov test

Nakon tri mjeseca, u odnosu na početak primjene, postignut PASI 75 odgovor imaju nešto više bolesnici koji su na sekukinumabu i ustekinumabu, ali razlika u raspodjeli ispitanika prema postignutom ili ne PASI 75 odgovoru nije značajna u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek (Tablica 18).

Tablica 18. Bolesnici prema postignutom PASI 75 odgovoru u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja ostvaren nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 75 odgovor	Nije postignut PASI 75 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	1 (4,2)	0	1 (3,4)	0,70
guselkumab	4 (16,7)	2 (40,0)	6 (20,7)	
iksekizumab	5 (20,8)	1 (20,0)	6 (20,7)	
risankizumab	6 (25,0)	2 (40,0)	8 (27,6)	
sekukinumab	7 (29,2)	0	7 (24,1)	
ustekinumab	1 (4,2)	0	1 (3,4)	

\* $\chi^2$  test

Nakon tri mjeseca, u odnosu na početak primjene, postignut izvrstan učinak, PASI 90 odgovor imaju nešto više bolesnici koji su na sekukinumabu, ali razlika u raspodjeli ispitanika prema postignutom ili ne PASI 90 odgovoru nije značajna u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek (Tablica 19).

Tablica 19. Bolesnici prema postignutom PASI 90 odgovoru u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak ostvaren nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 90 odgovor	Nije postignut PASI 90 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	1 (5,0)	0	1 (3,4)	0,8
guselkumab	3 (15,0)	3 (33,3)	6 (20,7)	
iksekizumab	4 (20,0)	2 (22,2)	6 (20,7)	
risankizumab	5 (25,0)	3 (33,3)	8 (27,6)	
sekukinumab	6 (30,0)	1 (11,1)	7 (24,1)	
ustekinumab	1 (5,0)	0	1 (3,4)	

\* $\chi^2$  test

Nakon 12 mjeseci, u odnosu na početak primjene, postignut PASI 75 odgovor imaju nešto više bolesnici koji su na guselkumabu, risankizumabu, iksekizumabu i sekukinumabu, ali razlika u raspodjeli ispitanika prema postignutom ili ne PASI 75 odgovoru nije značajna u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek (Tablica 20).

Tablica 20. Bolesnici prema postignutom PASI 75 odgovoru u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja ostvaren nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 75 odgovor	Nije postignut PASI 75 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	0	1 (25,0)	1 (3,4)	0,12
guselkumab	6 (24,0)	0	6 (20,7)	
iksekizumab	5 (20,0)	1 (25,0)	6 (20,7)	
risankizumab	8 (32,0)	0	8 (27,6)	
sekukinumab	5 (20,0)	2 (50,0)	7 (24,1)	
ustekinumab	1 (4,0)	0	1 (3,4)	

\* $\chi^2$  test

Nakon 12 mjeseci, u odnosu na početak primjene, postignut izvrstan učinak, PASI 90 odgovor imaju značajno više bolesnici koji su na risankizumabu, ustekinumabu ili na guselkumabu ( $\chi^2$  test, P = 0,007) (Tablica 21).

Tablica 21. Bolesnici prema postignutom PASI 90 odgovoru u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak ostvaren nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 90 odgovor	Nije postignut PASI 90 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	0	1 / 8	1 (3,4)	<b>0,007</b>
guselkumab	6 (28,6)	0	6 (20,7)	
iksekizumab	3 (14,3)	3 / 8	6 (20,7)	
risankizumab	8 (38,1)	0	8 (27,6)	
sekukinumab	3 (14,3)	4 / 8	7 (24,1)	
ustekinumab	1 (4,8)	0	1 (3,4)	

\* $\chi^2$  test

Kod svih primijenjenih bioloških lijekova, došlo je do značajnog smanjenja DLQI indeksa nakon 3 i nakon 12 mjeseci (Tablica 22).

Minimalni cilj liječenja (DLQI od 0 do 5) ne razlikuje se značajno u odnosu na drugi primijenjeni biološki lijek (Tablica 23).

Izvrstan učinak liječenja (DLQI 0+1) ne razlikuje se značajno u odnosu na drugi primijenjeni biološki lijek (Tablica 24).

Tablica 22. Vrijednosti DLQI indeksa u tri točke mjerenja s obzirom na drugi primijenjeni biološki lijek

	Medijan (interkvartilni raspon) DLQI indeksa			<i>P</i> *
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab				
guselkumab	20,5 (17,5 – 28,0)	2,5 (0 – 8,8)	0 (0 – 0)	<b>0,02</b>
iksekizumab	17,0 (7,5 – 24,5)	2,0 (0 – 4,5)	0 (0 – 2,5)	<b>0,04</b>
risankizumab	18,0 (13,0 – 27,0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	<b>0,05</b>
sekukinumab	15,5 (10,5 – 20,0)	0 (0 – 2,0)	0 (0 – 3,0)	<b>0,006</b>

\*Friedmanov test

Tablica 23. Raspodjela ispitanika prema minimalnom cilju liječenja DLQI (0 do 5) u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja DLQI (0 – 5) ostvaren nakon 3 mjeseca			<i>P</i> *
	DLQI 0 - 5	DLQI > 5	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	1 (4,3)	0	1 (3,8)	
guselkumab	4 (17,4)	2 / 3	6 (23,1)	
iksekizumab	6 (26,1)	0	6 (23,1)	0,48
risankizumab	6 (26,1)	1 / 3	7 (26,9)	
sekukinumab	6 (26,1)	0	6 (23,1)	

\*Fisherov egzakti test

Tablica 24. Bolesnici prema izvrsnom učinku liječenja DLQI (0+1) u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak DLQI (0+1) ostvaren nakon 3 mjeseca			<i>P</i> *
	DLQI (0+1)	DLQI > 1	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	1 (6,7)	0	1 (3,8)	
guselkumab	2 (13,3)	4 (36,4)	6 (23,1)	
iksekizumab	2 (13,3)	4 (36,4)	6 (23,1)	0,21
risankizumab	5 (33,3)	2 (18,2)	7 (26,9)	
sekukinumab	5 (33,3)	1 (9,1)	6 (23,1)	

\*Fisherov egzakti test

Minimalni cilj liječenja (DLQI od 0 do 5) ne razlikuje se značajno nakon 12 mjeseci u odnosu na drugi primijenjeni biološki lijek (Tablica 25).

Tablica 25. Bolesnici prema minimalnom cilju liječenja DLQI (0 do 5) u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja DLQI (0 – 5) ostvaren nakon 12 mjeseci			P*
	DLQI 0 - 5	DLQI > 5	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	1 (5,3)	0	1 (5,0)	>0,99
guselkumab	4 (21,1)	0	4 (20,0)	
iksekizumab	5 (26,3)	0	5 (25,0)	
risankizumab	3 (15,8)	0	3 (15,0)	
sekukinumab	5 (26,3)	1/1	6 (30,0)	
ustekinumab	1 (5,3)	0	1 (5,0)	

\*Fisherov egzakti test

Izvrstan učinak liječenja (DLQI 0+1) ne razlikuje se značajno nakon 12 mjeseci u odnosu na drugi primijenjeni biološki lijek (Tablica 26).

Tablica 26. Bolesnici prema izvrsnom učinku liječenja DLQI (0+1) u odnosu na primijenjeni drugi biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak DLQI (0+1) ostvaren nakon 12 mjeseci			P*
	DLQI (0+1)	DLQI >1	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
adalimumab	1 (6,3)	0	1 (5,0)	0,66
guselkumab	4 (25,0)	0	4 (20,0)	
iksekizumab	3 (18,8)	2/4	5 (25,0)	
risankizumab	3 (18,8)	0	3 (15,0)	
sekukinumab	4 (25,0)	2/4	6 (30,0)	
ustekinumab	1 (6,3)	0	1 (5,0)	

\*Fisherov egzakti test

Vrijednosti NAPSI indeksa kod drugog biološkog lijeka imamo samo za jednog bolesnika kojem su se vrijednosti spustile nakon 12 mjeseci (Tablica 27).

Tablica 27. Vrijednosti NAPSI indeksa u tri točke mjerenja prema drugoj primjeni biološkog lijeka

	Medijan (interkvartilni raspon) NAPSI indeksa			P*
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijek guselkumab (n=1)	28	22	0	-



Pri primjeni drugog biološkog lijeka najviše se bilježi primarna neučinkovitost kod bolesnika na risankizumabu, a sekundarna kod 5/7 bolesnika na sekukinumabu (Tablica 28).

Tablica 28. Ishod liječenja drugog biološkog lijeka

	Broj/ ukupno
<b>adalimumab</b>	
Sekundarna neučinkovitost	1/1
<b>guselkumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	4/7
Primarna neučinkovitost	1/7
Liječenje nastavljeno u drugoj ustanovi	1/7
Osobni razlozi prekida liječenja	1/7
<b>iksekizumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	5/6
Sekundarna neučinkovitost	1/6
<b>risankizumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	3/8
Primarna neučinkovitost	3/8
Sekundarna neučinkovitost	1/8
Osobni razlozi prekida liječenja	1/8
<b>sekukinumab</b>	
Do danas na lijeku - terapija u tijeku	1/7
Primarna neučinkovitost	1/7
Sekundarna neučinkovitost	5/7
<b>ustekinumab</b>	
Sekundarna neučinkovitost	2/2

#### 4.4. Treći propisani biološki lijek

Treći biološki lijek propisan je za 11 (5 %) ispitanika, i to najčešće iksekizumab (6/11 bolesnika) (Tablica 29).

Tablica 29. Raspodjela bolesnika prema trećem pripisanom lijeku

Primijenjeni biološki lijekovi	Broj/ ukupno
guselkumab	3/11
iksekizumab	6/11
risankizumab	1/11
sekukinumab	1/11

Nema značajne razlike u vrijednostima PASI indeksa u tri točke mjerenja kod trećeg pripisanog biološkog lijeka (Tablica 30).

Tablica 30. Vrijednosti PASi indeksa kod trećeg propisanog lijeka

	Medijan (interkvartilni raspon) PASi indeksa			P*
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijekovi				
iksekizumab	16,2 (15,0 – 28,5)	0 (0 – 1,2)	0 (0 – 0,3)	0,16
risankizumab	17,5 (13,4 – 24,9)	0 (0 – 33,3)	0 (0 – 0)	0,06

\*Friedmanov test

Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika kod trećeg pripisanog biološkog lijeka u postignutom PASI 75 odgovoru u odnosu na lijekove (Tablica 31).

Tablica 31. Bolesnici prema postignutom PASI 75 odgovoru u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj/ukupno ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja ostvaren nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 75 odgovor	Nije postignut PASI 75 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	3/10	0	3/11	>0,99
iksekizumab	5/10	1/1	6/11	
risankizumab	1/10	0	1/11	
sekukinumab	1/10	0	1/11	

\*Fisherov egzaktini test

Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika kod trećeg pripisanog biološkog lijeka u postignutom PASI 90 odgovoru u odnosu na lijekove (Tablica 32).

Tablica 32. Bolesnici prema postignutom PASI 90 odgovoru u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon tri mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak ostvaren nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene			P*
	Postignut PASI 90 odgovor	Nije postignut PASI 90 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	3/10	0	3/11	>0,99
iksekizumab	5/10	1/1	6/11	
risankizumab	1/10	0	1/11	
sekukinumab	1/10	0	1/11	

\*Fisherov egzaktini test

Svi bolesnici na trećem pripisanom biološkom lijeku su postigli PASI 75 odgovor (Tablica 33) i PASI 90 odgovor (Tablica 34).

Tablica 33. Bolesnici prema postignutom PASI 75 odgovoru u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja ostvaren nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene			<i>P</i> *
	Postignut PASI 75 odgovor	Nije postignut PASI 75 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	3/11	-	3/11	
iksekizumab	6/11	-	6/11	
risankizumab	1/11	-	1/11	-
sekukinumab	1/11	-	1/11	

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 34. Bolesnici prema postignutom PASI 90 odgovoru u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak ostvaren nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene			<i>P</i> *
	Postignut PASI 90 odgovor	Nije postignut PASI 90 odgovor	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	3/11	-	3/11	-
iksekizumab	6/11	-	6/11	
risankizumab	1/11	-	1/11	
sekukinumab	1/11	-	1/11	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u vrijednostima DLQI indeksa u tri točke mjerenja kod trećeg biološkog lijeka (Tablica 35).

Tablica 35. Vrijednosti DLQI indeksa u tri točke mjerenja kod treće primjene biološke terapije

	Medijan (interkvartilni raspon) DLQI indeksa			<i>P</i> *
	Na početku	Nakon 3 mjeseca	Nakon 12 mjeseci	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab (n = 2)	20,0 (9,0 – 24,0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,14
iksekizumab (n = 3)	17,5 (7,5 – 26,0)	0 (0 – 1,3)	0 (0 – 0)	0,06

\*Friedmanov test

Svi bolesnici na trećem pripisanom biološkom lijeku su postigli minimalni cilj prema DLQI (od 0 do 5) (Tablica 36), dok samo jedan bolesnik na iksekizumabu nije ostvario izvrstan učinak DLQI (0+1), ali bez značajne razlike u odnosu na one koji su ostvarili odgovor (Tablica 37).

Tablica 36. Bolesnici prema postignutom minimalnom odgovoru DLQI (0 – 5) u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja DLQI (0 – 5) ostvaren nakon 3 mjeseca			P*
	DLQI 0 - 5	DLQI > 5	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	3/9	-	3/9	-
iksekizumab	5/9	-	5/9	
risankizumab	1/9	-	1/9	

\*Fisherov egzakti test

Tablica 37. Bolesnici prema postignutom izvrsnom odgovoru DLQI (0+1) u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon 3 mjeseca u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrstan učinak DLQI (0+1) ostvaren nakon 3 mjeseca			P*
	DLQI (0+1)	DLQI >1	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	3/9	0	3/9	
iksekizumab	4/9	1/1	5/9	>0,99
risankizumab	1/9	0	1/9	

\*Fisherov egzakti test

Svi bolesnici na trećem pripisanom biološkom lijeku su postigli minimalni cilj liječenja DLQI (0 – 5) (Tablica 38) i izvrstan cilj liječenja DLQI (0+1) (Tablica 39).

Tablica 38. Bolesnici prema postignutom minimalnom odgovoru DLQI (0 – 5) u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na minimalni cilj liječenja DLQI (0 – 5) ostvaren nakon 12 mjeseci			P*
	DLQI 0 - 5	DLQI > 5	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	2/7	-	2/7	-
iksekizumab	3/7	-	3/7	
risankizumab	1/7	-	1/7	

\*Fisherov egzakti test

Tablica 39. Bolesnici prema postignutom izvrsnom odgovoru DLQI (0+1) u odnosu na primijenjeni treći biološki lijek nakon 12 mjeseci u odnosu na početak primjene

	Broj (%) ispitanika s obzirom na izvrsan učinak DLQI (0+1) ostvaren nakon 12 mjeseci			P*
	DLQI (0+1)	DLQI > 1	Ukupno	
Primijenjeni biološki lijekovi				
guselkumab	2/7	-	2/7	-
iksekizumab	3/7	-	3/7	-
risankizumab	1/7	-	1/7	-

\*Fisherov egzakti test

Vrijednost NAPSI indeksa ima se za samo dva bolesnika, jednom koji je na guselkumabu i ima vrijednost na početku liječenja 66, a drugi koji je na sekukinumabu ima početnu vrijednosti NAPSI indeksa od 77.

Svi bolesnici koji su kao treći biološki lijek imali guselkumab i risankizumab su do danas na lijeku, odnosno terapija je još u tijeku. Jedan bolesnik ima sekundarnu neučinkovitost (iksekizumab), a jedan na sekukinumabu ima primarnu neučinkovitost (Tablica 40).

Tablica 40. Ishod liječenja kod primjene trećeg biološkog lijeka

	Broj (%)
<b>guselkumab</b>	
Do danas na lijeku – terapija u tijeku	3/3
<b>iksekizumab</b>	
Do danas na lijeku – terapija u tijeku	5/6
Sekundarna neučinkovitost	1/6
<b>risankizumab</b>	
Do danas na lijeku – terapija u tijeku	1/1
<b>sekukinumab</b>	
Primarna neučinkovitost	1/1

#### 4.5. Četvrti propisani biološki lijek

Četvrti propisani biološki lijek dobila su dva (0,9 %) bolesnika, od kojih je jedan na guselkumabu, a drugi na risankizumabu.

Nakon 3 mjeseca vrijednosti PASI indeksa su niže u odnosu na vrijednosti prije terapije (Tablica 41).

Tablica 41. Vrijednosti PASI indeksa kod četvrtog propisanog lijeka

	Medijan (interkvartilni raspon) PASI indeksa	
	Na početku	Nakon 3 mjeseca
Primijenjeni biološki lijekovi		
guselkumab	9	2
risankizumab	32,4	12,2

S obzirom na vrijednosti PASI indeksa samo je bolesnik na guselkumabu postigao PASI 75 odgovor, dok PASI 90 odgovor nije postigao niti jedan bolesnik, uspoređujući vrijednosti nakon 3 mjeseca u odnosu na početak terapije.

Vrijednosti DLQI indeksa su niže nakon tri mjeseca u odnosu na početak uvođenja četvrtog biološkog lijeka, i postižu kod oba bolesnika minimalan cilj prema DLQI (0 – 5) (Tablica 42).

Tablica 42. Vrijednosti DLQI indeksa kod četvrtog propisanog lijeka

	Medijan (interkvartilni raspon) DLQI indeksa	
	Na početku	Nakon 3 mjeseca
Primijenjeni biološki lijekovi		
guselkumab	17	5
risankizumab	14	2

Na četvrtom propisanom biološkom lijeku oba bolesnika su postigla je minimalni cilj prema DLQI (od 0 do 5).

Vrijednost NAPSI indeksa za bolesnika na guselkumabu su prije propisanog četvrtog biološkog lijeka 66, a nakon tri mjeseca NAPSI indeks iznosi 44.

S obzirom na ishod liječenja kod propisanog četvrtog biološkog lijeka, sekundarna neučinkovitost bilježi se kod bolesnika na guselkumabu, a primarna neučinkovitost kod bolesnika na risankizumabu.

#### 4.5. Peti propisani biološki lijek

Peti propisani biološki lijek primio je samo jedan bolesnik i to guselkumab, koji je imao visoke vrijednosti PASI indeksa i DLQI indeksa i nakon tri mjeseca od početka primjene petog biološkog lijeka, te je zbog primarne neučinkovitosti upućen u drugu zdravstvenu ustanovu (Tablica 43).

Tablica 43. Vrijednosti PASI i DLQI indeksa kod petog propisanog lijeka

Guselkumab	Medijan (interkvartilni raspon	
	Na početku	Nakon 3 mjeseca
PASI indeks	28,2	25,2
DLQI indeks	4	11

## 5. RASPRAVA

Ova retrospektivna opservacijska studija provedena je u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek. U istraživanje je uključeno 227 oboljelih od umjereno teške do teške vulgarne psorijaze liječenih biološkom terapijom, od kojih je 140 muškaraca i 87 žena.

Kroz period od 10 godina (od 2013. do 2023. godine) ukupno za 227 pacijenata imamo podatke o propisivanju prvog biološkog lijeka, dok je 31 pacijent u tijeku liječenja barem jednom promijenio biološki lijek. Od toga je 20 pacijenata primalo dva, devet pacijenata tri, jedan pacijent četiri i jedan pacijent čak pet različitih bioloških lijekova.

Prema našim saznanjima ovo je tek druga desetogodišnja retrospektivna studija koja analizira iskustvo primjene biološke terapije za liječenje psorijaze u Republici Hrvatskoj. Saint Georges i suradnici su 2020. godine objavili retrospektivnu studiju desetogodišnjeg iskustva (od 2009. do 2018. godine) primjene biološke terapije za liječenje psorijaze Referentnog centra za psorijazu Ministarstva zdravstva RH iz KBC-a Rijeka. Uzorak se sastojao od 85 pacijenata liječenih sa šest različitih bioloških lijekova (infliksimumabom, adalimumabom, etanerceptom, ustekinumabom, sekukinumabom, ikesezumabom) i malom molekulom apremilastom (34). Uspoređujući ukupni broj pacijenata liječenih biološkom terapijom u periodu od 10 godina s našom studijom, vidljivo je da ona svake godine postaje dostupnija sve većem broju pacijenata (34).

### 5.1. Učestalost primjene pojedinih bioloških lijekova

Gledajući sveukupnu učestalost primjene različitih bioloških lijekova, neovisno o tome kojim su redosljedom uvedeni u terapiju možemo zaključiti da se u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek najčešće primjenjivala terapija risankizumabom (24 %) i sekukinumabom (21 %), dok su najrjeđe primjenjivani etanercept (2 %) i adalimumab (9 %). Risankizumab i sekukinumab ujedno su i najčešće propisivani prvi biološki lijekovi.

Etanerept je lijek iz skupine antagonista TNF- $\alpha$  i prema protokolu se aplicira svaki tjedan. Razlozi iz kojih se antagonisti TNF- $\alpha$  u posljednjem desetljeću sve rjeđe primjenjuju u liječenju teških oblika psorijaze su brojni: danas su dostupni lijekovi s kojima se postiže gotovo potpuno ili potpuno čista koža, lijekovi sa boljim sigurnosnim profilom te lijekovi koji se rjeđe apliciraju, s intervalima između aplikacija i do 12 tjedana (30).



Pretražujući istraživanja iz svijeta, utvrđena je znatna razlika u zastupljenosti primjene pojedinih lijekova, ovisno o godini provođenja studije, ali i različitim nacionalnim smjernicama i odobrenim lijekovima (35 – 41).

U spomenutoj studiji Referentnog centra za psorijazu Rijeka najčešće primjenjivani biološki lijekovi bili su adalimumab (32,9 %) i ustekinumab (28, 2 %) dok su infliksimab (10,6 %) i iksekizumab (7,1 %) najrjeđe primjenjivani (34). Risankizumab koji je najčešće primjenjivan biološki lijek u našoj studiji, odobren je tek 2019. godine i nije uključen u studiju Referentnog centra, dok je adalimumab jedan od prvih lijekova odobrenih za liječenje psorijaze te je iz tog razloga u prethodnom desetljeću korišten znatno češće.

Iz ovih razlika u učestalosti primjene pojedinih bioloških lijekova vidljivo je da se saznanja o psorijazi i broj dostupnih bioloških lijekova, a samim time trendovi liječenja vulgarne psorijaze mijenjaju velikom brzinom te je kontinuirano praćenje najnovijih znanstvenih i farmaceutskih postignuća od ključne važnosti za optimalan terapijski pristup svakom pojedinom pacijentu.

## **5.2. Dugoročna održanost učinka**

Za praćenje učinka bioloških lijekova primjenjuju se indeksi PASI i DLQI koji se određuju na početku, nakon 3 mjeseca i nakon 12 mjeseci primjene terapije. Za praćenje kratkoročnog učinka (faza indukcije) određuju se indeksi nakon tri mjeseca i uspoređuju s vrijednostima indeksa na početku liječenja, dok su se za praćenje održanosti dugoročnog učinka (faza održavanja) u ovom istraživanju razmatrale vrijednosti indeksa nakon 12 mjeseci. Minimalni uvjet da bi se liječenje smatralo učinkovitim je postizanje i održavanje odgovora PASI 75 i vrijednosti DLQI 0 – 5, dok se izvrsnim učinkom smatra odgovor PASI 90 i vrijednost DLQI 0 – 1.

U našem istraživanju utvrdili smo da su dugoročno održan učinak, odnosno PASI 75 odgovor, pri primjeni prvog propisanog biološkog lijeka, imali značajno više pacijenti liječeni risankizumabom, iksekizumabom i guselkumabom, nego drugim biološkim lijekovima. Istim lijekovima nakon 12 mjeseci primjene, nešto češće nego drugim lijekovima postizao se i izvrstan odgovor PASI 90. Pri primjeni drugog propisanog biološkog lijeka značajna razlika uočena je kod postizanja PASI 90 odgovora gdje su pacijenti liječeni risankizumabom, ustekinumabom i guselkumabom značajno više postizali izniman odgovor liječenja nakon 12 mjeseci, dok su PASI 75 odgovor postizali samo nešto više pacijenti na guselkumabu, risankizumabu, iksekizumabu i sekukinumabu .

Uspoređujući s rezultatima iz svijeta, slične rezultate utvrdili su Subramonian i Walter u svojoj metaanalizi usporedivši dugoročnu učinkovitost novijih bioloških lijekova (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, risankizumab) sa starijima (adalimumab, etanercept, ustekinumab). Razmatrajući postignute PASI 90 i PASI 100 odgovore za navedene lijekove uočeno je da noviji biološki lijekovi dugoročno pokazuju veća poboljšanja PASI indeksa u odnosu na starije (43). Također su i Armstrong i sur. u svojoj metaanalizi potvrdili kako su noviji biološki lijekovi kratkoročno i dugoročno učinkovitiji od starijih, ali i utvrdili kako su biološki lijekovi učinkovitiji od konvencionalne sustavne terapije. Utvrdili su da najveći postotak ispitanika na risankizumabu, brodalumabu, iksekizumabu i guselkumabu postiže PASI 75 mjeren 44 – 60 tjedana nakon uvođenja terapije. Takvi rezultati bili su isti i pri usporedbi PASI 90 i PASI 100 (44). Nadalje, slične rezultate utvrdili su i Van Muijen i sur. u svojoj metaanalizi usporedivši učinkovitost šest bioloških lijekova (etanercept, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab and guselkumab). Osim što su utvrdili da se od razmatranih lijekova iksekizumab i guselkumab pokazali kao lijekovi s najvećom vjerojatnosti postizanja PASI 90 odgovora, utvrdili su i da je etanercept lijek s kojim se najrjeđe postiže PASI 90 (42). Iako se navedena istraživanja ponešto razlikuju od našega s obzirom na ispitivane lijekove, rezultati su slični i vidljivo je kako novi biološki lijekovi dovode do značajno bolje kontrole bolesti u odnosu na starije lijekove, odnosno blokatori IL-17 i blokatori IL-23 pokazuju znatno bolje rezultate liječenja od antagonista TNF- $\alpha$ . Tako su upravo etanercept i adalimumab ujedno i jedini lijekovi u našem istraživanju čijom primjenom nije došlo do značajnog smanjenja PASI indeksa dugoročno, ali i kratkoročno. Iako su etanercept i adalimumab upravo iz tog razloga bili i najrjeđe propisivani lijekovi na Zavodu, važno je naglasiti da postoji određeni dio pacijenata koji su nakon dugogodišnje primjene i danas na terapiji tim lijekovima, uz održan izniman učinak liječenja.

Nešto drugačije rezultate u svojoj su retrospektivnoj studiji utvrdili Ting i sur. U njihovoj studiji iksekizumab se pokazao kao lijek koji u najvećeg broja pacijenata dovodi do postizanja PASI 75 i PASI 90 odgovora, dok drugi najbolji učinak postiže guselkumab, dostizanje PASI 75 i PASI 90. Lijekovi kojima se najrjeđe postigao PASI 75 bili su risankizumab i etanercept, dok se PASI 90 najrjeđe postigao s etanerceptom (35), što se razlikuje od naših, ali i od rezultata drugih istraživanja. Također u našem istraživanju ustekinumab se pokazao kao lijek s kojim su pacijenti značajno više postizali PASI 90 odgovor, što nije u skladu s drugim istraživanjima, međutim bitno je naglasiti da je drugi biološki lijek propisan za samo 31 pacijenta od kojih su samo dvoje primali ustekinumab.

Razmatrajući vrijednosti DLQI indeksa pri primjeni prvog propisanog biološkog lijeka, u našem smo istraživanju utvrdili da su dugoročno održan učinak bioloških lijekova na kvalitetu života, odnosno vrijednosti DLQI indeksa 0 – 5, značajno više imali pacijenti liječeni iksekizumabom, risankizumabom i sekukinumabom, u odnosu na one liječene drugim lijekovima. Također smo utvrdili i da su pacijenti liječenih iksekizumabom, risankizumabom, sekukinumabom i guselkumabom značajno češće imali izvrstan dugoročni učinak lijeka, odnosno vrijednosti DLQI 0 ili 1.

Istraživanja koja analiziraju učinkovitost liječenja psorijaze biološkim lijekovima s naglaskom na promjene vrijednosti indeksa DLQI znatno su rjeđa od onih koja to analiziraju kroz promjene PASI indeksa. Međutim, biološki lijekovi nedvojbeno dovode do značajnog smanjenja vrijednosti DLQI indeksa (45 – 47), što je dokazano i u našoj studiji. Norris i sur. u svojem su istraživanju usporedili učinkovitost liječenja etanerceptom, adalimumabom, ustekinumabom, sekukinumabom te različitih topikalnim i konvencionalnim sustavnim lijekovima. Utvrdili kako su blokatori IL12/23 i blokatori IL-17 u prva tri mjeseca korištenja pokazali najveće smanjenje u vrijednosti DLQI indeksa (47). Iako ovi nalazi nisu usporedivi s našima zbog različitih razmatranih lijekova, utvrdilo se i da biološki lijekovi dovode do značajno višeg smanjenja vrijednosti DLQI indeksa u odnosu na druge modalitete liječenja (47), što je potvrđeno i u našoj studiji s obzirom da svi pacijenti koji u Republici Hrvatskoj ostvare pravo na liječenje biološkim lijekovima nisu uspjeli postići kontrolu bolesti drugim terapijskim opcijama. Također u studiji Norrisa i suradnika utvrđeno je da se usporedno sa sniženjem PASI indeksa snižavaju i vrijednosti DLQI indeksa (47), što je vidljivo i u našim rezultatima.

### **5.3. Primarna i sekundarna neučinkovitost pojedinih bioloških lijekova**

Primarna neučinkovitost definirana je izostankom učinka lijeka tijekom prva tri mjeseca terapije, dok sekundarna neučinkovitost predstavlja gubitak prethodno postignutog učinka lijeka. Primarna i sekundarna neučinkovitost su najčešći razlozi prekida primjene biološke terapije u našoj studiji. Zbog primarne neučinkovitosti liječenje prekinuto 16 puta (16,8 %), dok je 35 puta (36,8 %) prekinuto liječenje zbog sekundarne neučinkovitosti. Niti jedan pacijent liječen ustekinumabom nije morao prekinuti terapiju zbog primarne neučinkovitosti, dok je liječenje risankizumabom prekinulo samo jedan pacijent (1,5 %) te se pokazao kao lijek s najmanjom sekundarnom neučinkovitosti. Liječenje iksekizumabom zbog primarne

neučinkovitosti prekinuo je samo jedan pacijent (2,2 %), a zbog sekundarne dva pacijenta (4,3 %) te se on pokazao kao lijek sa sljedećom najmanjom primarnom i sekundarnom neučinkovitosti. Mala sekundarna neučinkovitost risankizumaba djelomično se može objasniti i time što se radi lijeku koji je odobren 2019. godine te se u Zavodu primjenjuje tek od 2020. godine. Najveću primarnu (20,0 %) i sekundarnu (40,0 %) neučinkovitost pokazao je etanercept, što djelomično proizlazi iz činjenice da se radi o lijeku koji je najmanje primjenjivan u Zavodu te je njime liječeno tek pet pacijenata. Liječenje adalimumabom zbog primarne neučinkovitosti moralo je prekinuti dvoje pacijenata (8,7 %) te se pokazao kao lijek sa sljedećom najvećom primarnom neučinkovitosti. Liječenje ustekinumabom zbog sekundarne neučinkovitosti prekinulo osam pacijenata (28,6 %), a adalimumabom šest pacijenata (26,1 %) pa su se oni pokazali kao lijekovi koji imaju najveću sekundarnu neučinkovitost nakon etanercepta.

Uspoređujući s rezultatima istraživanja iz svijeta, brojne studije navode primarnu ili sekundarnu neučinkovitost kao najčešće razloge prekida primjene biološke terapije, ali zbog znatne razlike u lijekovima uključenim u istraživanja nije moguće usporediti lijekove s najmanjom ili najvećom neučinkovitošću (35 – 39). Ting i suradnici su u australskoj retrospektivnoj studiji na 306 pacijenata liječenih adalimumabom, infliksimabom, etanerceptom, ustekinumabom, sekukinumabom, iksekizumabom, guselkumabom i risankizumabom kao najčešći razlog prekida terapije naveli primarnu neučinkovitost (14,3 %) i sekundarnu neučinkovitost (9,9 %). U navedenoj studiji najveću primarnu neučinkovitost imali su etanercept (42,3 %) i adalimumab (22,7 %), što je u skladu s našim rezultatima. Najveću sekundarnu neučinkovitost imao je sekukinumab (18,0 %), koji je u našoj studiji tek četvrti po redu s obzirom na sekundarnu neučinkovitost (35).

#### **5.4. Pojavnost nuspojava i ostali razlozi prekida primjene pojedinih bioloških lijekova**

Od ukupno 270 primjena bioloških lijekova za koje su nam poznati ishodi liječenja, 95 puta (35,1 %) je ishod bio prekid primjene, a od toga je tek 44 puta (46,3 %) primjena lijeka prekinuta, a da razlog nije primarna ili sekundarna neučinkovitost. Kod uvođenja nove terapije najvažnije je poznavati sigurnosni profil lijeka. Biološki lijekovi su se općenito pokazali kao vrlo sigurni lijekovi (30). U našem je istraživanju utvrđeno da je zbog nuspojava lijeka do prekida liječenja došlo kod samo tri pacijenta (1,3 %) liječenih trima različitim lijekovima. Nuspojave su bile razlog 3,2 % svih prekida primjene biološke terapije. Nuspojave u vidu učestalih infekcija gornjeg dišnog i probavnog sustava zabilježene su u

jedne pacijentice liječene sekukinumabom. Pacijent liječen risankizumabom prekinuo je liječenje zbog pojave snažnih glavobolja uslijed prve primjene lijeka. Zbog pankreatitisa povezanog s primjenom ustekinumaba liječenje je prekinuo jedan pacijent. Učestalost nuspojava u sličnim retrospektivnim studijama analize primjene i razloga prekida različitih bioloških lijekova varira od 3,6 – 6,6 % (35, 38, 41, 48). U našoj studiji bilježene su samo nuspojave koje su rezultirale prekidom primjene terapije i koje su od strane kliničkog farmakologa s visokom vjerojatnošću povezane s primjenom bioloških lijekova.

Ostali neželjeni događaji koji su rezultirali prekidom liječenja bili su zdravstveni problemi koji nisu bili povezani sa samom primjenom biološkog lijeka. Jednom pacijentu liječenom sekukinumabom dijagnosticirana je jetrena lezija uzrokovana alkoholizmom, pacijentici liječenoj risankizumabom dijagnosticirana je jetrena lezija nastala kao nuspojava izoniazida, a druga je pacijentica prekinula liječenje risankizumabom zbog pojave edema nogu i trbuha i nužne internističke obrade. Kod jedne pacijentice prekinuta je terapija iksekizumabom zbog trudnoće. Tijekom liječenja ustekinumabom dva su pacijenta preminula, ali razlog smrti nije bio povezan s primjenom biološke terapije.

Na posljertku, uočen je i značajan broj pacijenata čiji ishod, ali i tijekom liječenja nisu bili jasno definirani. Takvih pacijenata je zabilježeno 35 (15,4 %) i oni predstavljaju 12,9 % ukupnog broja prekida primjene biološke terapije. U toj su skupini pacijenti čiji su razlozi za prekid terapije bili osobne prirode, poput neopravdanog prestanka dolazaka u Zavod ili promjene životnih okolnosti, ali i logističke ili organizacijske prirode.

Naime, Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek gravitira svih pet slavonskih županija, odnosno gotovo milijun ljudi. S obzirom da se biološka terapija primjenjuje u oboljelih od teških i rezistentnih oblika bolesti, liječenje biološkom terapijom prema protokolu počinje u bolničkoj ustanovi, u ovom slučaju u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek. Prva četiri mjeseca lijekove za pacijente osigurava Zavod, odnosno KBC Osijek. U tom razdoblju dio pacijenata dolazi isključivo u Zavod na aplikacije, a drugi dio uz prethodnu edukaciju samoaplicira lijekove kod kuće, ali su još uvijek pod nadzorom nadležnog specijalista dermatologa iz KBC-a Osijek. Nakon toga, pod uvjetom da se lijek pokazao učinkovitim i sigurnim, lijek se odobrava prvo na šest mjeseci, a potom na razdoblje od godinu dana, kada se zna dogoditi da se pacijenti više ne jave iz nepoznatih, osobnih razloga, čime je redovito praćenje pacijenata onemogućeno. Također, određeni dio pacijenata kod kojih problem psorijatičnog artritisa znatno nadmašuje probleme na koži liječenje započeto na dermatovenerologiji, nastavlja po reumatologu. Ovakvi rezultati ukazuju

na potrebu dodatne edukacije pacijenata, ali i liječnika obiteljske medicine koji kontinuirano skrbe o tim pacijentima, o psorijazi, činjenici da se radi o recidivirajućoj i neizlječivoj bolesti za čije je liječenje potrebna dosljednost. Za uspješno liječenje psorijaze potreban je multidisciplinarni pristup i suradnički odnos liječnika, pacijenta i drugog medicinskog osoblja (10). Treba napomenuti i sve veću uloga telemedicine u dermatologiji koja predstavlja veliki potencijal u mogućnosti redovitog praćenja pacijenata koji su udaljeni od velikih centara poput KBC-a Osijek.

Prikupljanje podataka za ovu studiju dodatno je otežano i različitim načinima pohrane podataka o praćenju pacijenata. Do 2016. godine, od kada se u svakodnevnom radu Zavoda primjenjuje Bolnički informacijski sustava (BIS), podatci o praćenju pacijenata liječenih biološkom terapijom i njihovi nalazi pohranjivali su se isključivo u papirnatom obliku, u službenim registrima, ali i u osobnim bilješkama liječnika pa je dio podataka iz tog vremena nedostupan.

Zbog iznimne sigurnosti i učinkovitosti biološki lijekovi revolucionizirali su pristup liječenju psorijaze. Dovedi su do oblikovanja novih smjernica i postavljanja visokih terapijskih ciljeva (25, 30). Hrvatsko dermatovenerološko društvo prvi je puta objavilo Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze u kojima se definira i primjena biološke terapije 2013. godine, a potom je 2021. godine, kao rezultat velikog broja novih bioloških lijekova i saznanja o njihovoj primjeni i učinkovitosti, objavilo nove, danas važeće Smjernice (18). Iako većina pacijenata liječenih biološkim lijekovima postiže iznimne rezultate liječenja i uspijeva dugoročno zadržati od psorijatičnih lezija potpuno čistu kožu i dalje postoji određeni dio pacijenata koji ne reagiraju na pojedine biološke lijekove ili kod kojih biološki lijekovi ne uspijevaju zadržati učinkovitost (49). Ovim istraživanjem opisan je jedan pacijent koji je zbog primarne ili sekundarne neučinkovitosti promijenio četiri i jedan pacijent koji je promijenio čak pet bioloških lijekova. Upravo ovi rezultati ukazuju na nužnost provođenja istraživanja koja bi detaljnije opisala populaciju pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze kod kojih niti primjenom biološke terapije nije moguće uspostaviti dugotrajnu kontrolu bolesti.

Također, ključ još specifičnije, personalizirane terapije psorijaze mogao bi biti u određivanju specifičnih biomarkera. Iako još uvijek nisu validirani, postoje brojna istraživanja kojima su otkriveni potencijalni biomarkeri psorijaze. Praćenjem razina biomarkera bilo bi omogućeno pratiti aktivnost bolesti, identificirati pojedince s predispozicijom za razvoj teških oblika bolesti i komorbiditeta, ali i predvidjeti odgovor na pojedinu terapiju (49, 50).

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Primjena biološke terapije kod velikog broja pacijenata oboljelih od vulgarne psorijaze dovela je do iznimnih rezultata liječenja, potpuno ili gotovo potpuno od psorijatičnih lezija čiste kože i minimalnog utjecaja na život.
- Učestalost primjene znatno se razlikuje među pojedinim biološkim lijekovima. Najčešće primjenjivani biološki lijekovi za liječenje psorijaze u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 2013. do 2023. godine, bili su risankizumab i sekukinumab koji su ujedno i lijekovi kojima se najčešće započinjalo liječenje, dok su se najrjeđe primjenjivali etanercept i adalimumab.
- Nakon 12 mjeseci primjene prvog propisanog biološkog lijeka, pacijenti liječeni risankizumabom, iksekizumabom i guselkumabom značajno su više postigli odgovor PASI 75 dok su liječeni iksekizumabom, risankizumabom i sekukinumabom značajno više postigli odgovore DLQI (0 – 5 i 0 + 1).
- Nakon 12 mjeseci primjene drugog propisanog biološkog lijeka, odgovor PASI 90 značajno su više postigli oboljeli liječeni risankizumabom, ustekinumabom i guselkumabom.
- Primarna i sekundarna neučinkovitost bili su najčešći razlozi prekida liječenja biološkom terapijom. Etanercept se pokazao kao lijek s najvišom primarnom i sekundarnom neučinkovitosti. Lijek s najmanjom primarnom neučinkovitosti bio je iksekizumab, a sekundarnom risankizumab.
- Nuspojave su bile rijedak razlog prekida liječenja biološkom terapijom. Ostali razlozi prekida primjene bili su drugi neželjeni događaji, novonastale kontraindikacije poput trudnoće i smrtni slučajevi nepovezani s biološkom terapijom. Utvrđen je i velik broj pacijenata čiji ishod, ali i tijek liječenja nisu jasno definirani, a razlozi za to bili su osobne, logističke ili organizacijske prirode.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati učestalost primjene, dugoročnu održivost učinka, primarnu i sekundarnu neučinkovitost te pojavu nuspojava i razloge zbog kojih je došlo do prekida primjene pojedinih bioloških lijekova.

**Nacrt studije:** Retrospektivna opservacijska studija.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je uključivalo 227 oboljelih od srednje teške do teške psorijaze liječenih biološkim lijekovima (etanercept, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab, risankizumab).

**Rezultati:** Najprimjenjiviji biološki lijek bio je risankizumab (24 %), dok se najrjeđe primjenjivao etanercept (2%). Pri primjeni prvog biološkog lijeka risankizumab, iksekizumab i guselkumab značajno su više postigli odgovor PASI 75 nakon 12 mjeseci primjene, dok su iksekizumab, risankizumab i sekukinumab značajno više postigli terapijske ciljeve DLQI (0 – 5 i 0 + 1). Odgovor PASI 90 pri primjeni drugog biološkog lijeka, nakon 12 mjeseci imali su značajno više risankizumab, ustekinumab i guselkumab. Zbog primarne neučinkovitosti liječenje je prekinuto 16 puta (16,8 %), a zbog sekundarne 35 puta (36,8 %). Najveću primarnu (20,0 %) i sekundarnu (40,0 %) neučinkovitost pokazao je etanercept, najmanju primarnu ustekinumab (0), a najmanju sekundarnu risankizumab (1,5 %). Nuspojave su zabilježene u samo tri pacijenta (1,3 %).

**Zaključak:** Risankizumab je primjenjivan najviše, a etanercept najmanje. Pri primjeni prvog lijeka nakon 12 mjeseci, značajno više su PASI 75 postigli risankizumab, iksekizumab i guselkumab, DLQI (0 – 5 i 0 + 1) iksekizumab, risankizumab i sekukinumab, a PASI 90 pri primjeni drugog biološkog lijeka risankizumab, ustekinumab i guselkumab. Najveću primarnu i sekundarnu neučinkovitost imao je etanercept, najmanju primarnu iksekizumab, a sekundarnu risankizumab. Nuspojave su zabilježene u tri pacijenta.

**Ključne riječi:** biološka terapija, neučinkovitost liječenja, nuspojave lijeka, psorijaza



## 8. SUMMARY

### **Treatment of vulgar psoriasis with biological therapy at the Department of Dermatology and Venerology of the University Hospital Osijek in a 10-year period**

**Objectives:** Examine the incidence of used biological drugs, long-term efficacy, primary and secondary failure of different biological drugs, incidence of side effects and reasons for treatment discontinuation.

**Study design:** Observational retrospective study.

**Participants and methods:** The study involved 227 patients with moderate to severe psoriasis, treated with biological drugs (etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab).

**Results:** The most commonly prescribed biological drug was risankizumab (24 %), and the least prescribed was etanercept (2 %). Among the first prescribed biological drugs, risankizumab, ixekizumab and guselkumab showed a significantly higher PASI 75 response after 12 months of treatment, while ixekizumab, risankizumab, and secukinumab achieved significantly more DLQI (0 – 5 and 0 +1) treatment goals. Among the second prescribed biological drugs, the PASI 90 response after 12 months is seen significantly more in the patients treated with risankizumab, ustekinumab i guselkumab. Treatment was discontinued 16 (16.8 %), due to primary failure and 35 times (36.8 %) due to secondary failure. The highest rates of primary (20 %) and secondary (40 %) failure were seen among patients on etanercept. Ustekinumab showed the lowest primary (0 %), and risankizumab the lowest secondary failure (1.5 %) rate. Side effects were documented with only 3 patients (1.3 %).

**Conclusion:** Risankizumab was the most commonly prescribed, while etanercept was prescribed the least. After 12 months of treatment with the first prescribed biological drug, the patients treated with risankizumab, ixekizumab and guselkumab showed a significantly higher PASI 75 response, and DLQI (0 – 5 and 0 + 1) response was significantly higher for ixekizumab, risankizumab and secukinumab while the PASI 90 response was significantly higher for risankizumab, ustekinumab and guselkumab as the second prescribed biological treatment. Etanercept had shown the highest primary and secondary failure rate, ixekizumab had the lowest primary, and risankizumab had the lowest secondary failure rate. Side effects were documented with 3 patients.

**Key words:** biological therapy, drug side effects, psoriasis, treatment failure

**9. LITERATURA**

1. Kaštelan M. Psorijaza. Reumatizam. 2017.;64(1):31–6.
2. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Annals of the Rheumatic Diseases. 01. ožujak 2005.;64(suppl\_2):ii18–23.
3. Mateu-Arrom L, Puig L. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Psoriasis. Genes. 13. kolovoz 2023.;14(8):1619.
4. Damiani G, Bragazzi NL, Karimkhani Aksut C, Wu D, Alicandro G, McGonagle D, i ostali. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights From the Global Burden of Disease 2019 Study. Front Med. 16. prosinac 2021.;8:743180.
5. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. The Lancet. travanj 2021.;397(10281):1301–15.
6. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. IJMS. 05. rujan 2019.;20(18):4347.
7. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. Journal of Dermatological Science. srpanj 2020.;99(1):2–8.
8. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. IJMS. 23. ožujak 2019.;20(6):1475.
9. Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, Walecka I. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. IJMS. 27. kolovoz 2021.;22(17):9294.
10. Ion A, Dorobanțu AM, Popa LG, Mihai MM, Orzan OA. Risks of Biologic Therapy and the Importance of Multidisciplinary Approach for an Accurate Management of Patients with Moderate-Severe Psoriasis and Concomitant Diseases. Biology. 25. svibanj 2022.;11(6):808.
11. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 19. svibanj 2020.;323(19):1945.

12. Basta-Juzbašić A, Bradamante M, Bukvić-Mokos Z, Čeović R, Dobrić I, Husar K, i ostali. Dermatovenerologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
13. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 01. kolovoz 2014.;4(8):a015354–a015354.
14. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. [Translated article] Nail Psoriasis. Actas Dermo-Sifiliográficas. svibanj 2022.;113(5):T481–90.
15. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Rich P, Bakewell CJ. Nail Psoriasis: Diagnosis, Assessment, Treatment Options, and Unmet Clinical Needs. J Rheumatol. kolovoz 2021.;48(8):1208–20.
16. Maximilian R, Garbe C, Petersen J, Augustin M, Kirsten N, Biermann MHC, i ostali. Epidemiology, Comorbidity and Risk Factors for Psoriatic Arthritis: A Health Insurance Claims Database Analysis. Acta Derm Venereol. 11. listopad 2021.;101(10):adv00566.
17. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. The Journal of Dermatology. lipanj 2021.;48(6):732–40.
18. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Brajac I, Prpić Massari L, i ostali. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za liječenje psorijaze. Rijeka: Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora; 2021.
19. Oakley A. PASI score [Internet]. DermNet. 2009 [citirano 18. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/pasi-score>
20. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. svibanj 1994.;19(3):210–6.
21. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. kolovoz 2003.;49(2):206–12.
22. Camela E, Potestio L, Fabbrocini G, Ruggiero A, Megna M. New frontiers in personalized medicine in psoriasis. Expert Opinion on Biological Therapy. 02. prosinac 2022.;22(12):1431–3.

23. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, i ostali. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* siječanj 2011.;303(1):1–10.
24. Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, Del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, i ostali. [Translated article] Practical Update of the Recommendations Published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPs) on the Treatment of Psoriasis with Biologic Therapy. Part 1. Concepts and General Management of Psoriasis With Biologic Therapy. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* ožujak 2022.;113(3):T261–77.
25. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).* travanj 2015.;106(3):155–7.
26. Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017.;8(4):235.
27. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* siječanj 2018.;33(1):173–80.
28. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. *Journal of the American Academy of Dermatology.* siječanj 2019.;80(1):43–53.
29. Camela E, Potestio L, Fabbrocini G, Pallotta S, Megna M. The holistic approach to psoriasis patients with comorbidities: the role of investigational drugs. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 03. lipanj 2023.;32(6):537–52.
30. Brownstone N, Hong J, Mosca M, Haderler E, Liao W, Bhutani T, i ostali. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *BTT.* veljača 2021.;Volume 15:39–51.
31. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *IJMS.* 16. studeni 2017.;18(11):2427.
32. Vu A, Ulschmid C, Gordon KB. Anti-IL 23 biologics for the treatment of plaque psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 02. prosinac 2022.;22(12):1489–502.

33. Megna M, Ruggiero A, Battista T, Marano L, Cacciapuoti S, Potestio L. Long-Term Efficacy and Safety of Risankizumab for Moderate to Severe Psoriasis: A 2-Year Real-Life Retrospective Study. *JCM*. 30. travanj 2023.;12(9):3233.
34. Saint-Georges V, Peternel S, Brajac I, Prpić Massari L, Kaštelan M. Biologic and Targeted Therapy in the Treatment of Psoriasis – A Retrospective Study from a National Referral Center. *Acta Dermatovenerol Croat*. 16. rujan 2020.;28(3):127–32.
35. Ting S, Lowe P, Smith A, Fernández-Peñas P. Drug survival of biologics in psoriasis: An Australian multicentre retrospective study. *Aust J Dermatology*. lipanj 2024.;65(4):350–7.
36. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, i ostali. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *Journal of Dermatological Treatment*. 18. kolovoz 2019.;30(6):540–4.
37. Yayli S, Baykal Selcuk L, Aksu Arica D, Bayrak S. Drug survival of biologic treatments in Turkish patients with psoriasis. *Dermatologic Therapy [Internet]*. studeni 2020. [citirano 03. svibanj 2024.];33(6). Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13917>
38. Gooderham MJ, Lynde C, Turchin I, Avadisian M, Labelle M, Papp KA. Real-world, long-term treatment patterns of commonly used biologics in Canadian patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *The Journal of Dermatology*. siječanj 2022.;49(1):95–105.
39. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK, i ostali. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatology*. lipanj 2019.;58(6):631–41.
40. Kishimoto M, Komine M, Kamiya K, Sugai J, Mieno M, Ohtsuki M. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan. *The Journal of Dermatology*. siječanj 2020.;47(1):33–40.
41. Elberdín L, Fernández-Torres RM, Paradela S, Mateos M, Blanco E, Balboa-Barreiro V, i ostali. Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis. Real-World Follow-up of

- Patients Who Initiated Biologic Therapy at Least 10 Years Ago. *Dermatol Ther (Heidelb)*. ožujak 2022.;12(3):761–70.
42. Van Muijen ME, Thomas SE, Groenewoud HMM, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, i ostali. Direct Comparison of Real-world Effectiveness of Biologics for Psoriasis using Absolute and Relative Psoriasis Area and Severity Index Scores in a Prospective Multicentre Cohort. *Acta Derm Venereol*. 16. svibanj 2022.;102:adv00712.
43. Subramonian A, Walter M. Newer Biologics for the Treatment of Plaque Psoriasis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 [citirano 22. lipanj 2024.]. (CADTH Health Technology Review). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585965/>
44. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, i ostali. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 01. ožujak 2020.;156(3):258.
45. De Ruyter CC, Rustemeyer T. Biologics Can Significantly Improve Dermatology Life Quality Index (DLQI) in Psoriatic Patients: A Systematic Review. *PTT*. svibanj 2022.;Volume 12:99–112.
46. Robinson S, Moon TM, Eng TK, Yuen TT, Jong TJ, Selvarajah L, i ostali. Dermatology Life Quality Index in Patients with Psoriasis Treated with Biologic Versus Non-biologic Treatment in Malaysia: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Drugs - Real World Outcomes*. lipanj 2023.;10(2):291–8.
47. Norris D, Photiou L, Tacey M, Dolianitis C, Varigos G, Foley P, i ostali. Biologics and dermatology life quality index (DLQI) in the Australasian psoriasis population. *Journal of Dermatological Treatment*. 17. studeni 2017.;28(8):731–6.
48. Özkur E, Kıvanç Altunay İ, Oğuz Topal İ, Aytekin S, Topaloğlu Demir F, Özkök Akbulut T, i ostali. Switching Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Multicenter Experience. *Dermatology*. 2021.;237(1):22–30.
49. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *IJMS*. 28. kolovoz 2023.;24(17):13313.

50. Pourani MR, Abdollahimajd F, Zargari O, Shahidi Dadras M. Soluble biomarkers for diagnosis, monitoring, and therapeutic response assessment in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 19. svibanj 2022.;33(4):1967–74.

## 10. ŽIVOTOPIS

### **Opći podatci:**

Kristina Lukačević

Medicinski fakultet Osijek

Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

### **Osobni podatci:**

Mjesto i datum rođenja: Zagreb, 22. svibnja 1998. godine

Adresa: Dobriše Cesarića 33, 32 000 Vukovar

Telefon: 099 204 4134

Email: klukacevic@mefos.hr

### **Obrazovanje:**

Osnovna škola Mitnica, Vukovar (2005. – 2013.)

Glazbena škola Vukovar, violina (2008. – 2014.)

Gimnazija Vukovar, smjer opća gimnazija (2013. – 2017.)

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (2018. - 2024.)