

# Suvremeni pristup liječenju vulgarne psorijaze

---

**Petrović, Ante**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:981251>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-08**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ante Petrović**

# **Suvremeni pristup liječenju vulgarne psorijaze**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čeović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

ADA – *anti-drug antibodies*, protutijela protiv lijekova

AMP – *antimicrobial peptide*, antimikrobni peptid

BB-UVB – *broadband UVB*,

Bcl2 – *B-cell lymphoma 2*, B-stanični limfom 2

BMI – *Body Mass Index*, indeks tjelesne mase

BSA – *Body Surface Area*

CARD14 – *Caspase Recruitment Domain Family Member 14*

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

CD4 – *cluster of differentiation 4*

CD8 – *cluster of differentiation 8*

CHF – *congestive heart failure*, kongestivno zatajenje srca

CI – *confidence interval*, interval pouzdanosti

CRP – C-reaktivni protein

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*, koronavirusna bolest 2019

CsA – ciklosporin A

CYP – *cytochrome P450*, citokrom P450

DDC – *dermal dendritic cells*, dermalne dendritične stanice

DLQI – *Dermatology Life Quality Indeks*

DMF – dimetil fumarat

DNA – *deoxyribonucleic acid*, deoksiribonukleinska kiselina,

dsDNA – *double-stranded DNA*, dvolančana DNA

EMA – *European Medicines Agency*

ERK – *extracellular signal-regulated kinases*, kinaze regulirane izvanstaničnim signalom

EU – Europska unija

FAE – *fumaric acid esters*, esteri fumarne kiseline

Fc – *fragment crystallizeable*

FDA – *Food and Drug Administration*

Ga-As – galij-arsen

GRE – *glucocorticoid response elements*

GWAS – *Genome Wide Association Studies*

HBV – virus hepatitisa B

HCV – virus hepatitisa C

HDL – *high-density lipoprotein*, lipoprotein visoke gustoće

He-Ne – helij-neon

HSV – *herpes simplex virus*

HIV – virus humane imunodeficijencije

IBD – *inflammatory bowel diseases*, upalne bolesti crijeva

ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule 1*, međustanična adhezijska molekula 1

IFN- $\gamma$  – interferon- $\gamma$

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

IGRA – *interferon gamma release assay*, test otpuštanja interferona gama

IL – interleukin

IPC – *International Psoriasis Council*, Međunarodno vijeće za psorijazu

IPL – *intense pulsed laser*

JAK – Janus kinaza

KKS – kompletna krvna slika

LDL – *low-density lipoprotein*, lipoprotein niske gustoće

LED – *light emitting diodes*, diode koje emitiraju svjetlo

LLLT – *long laser/light therapy*

lncRNA – *long non-coding-RNA*

MED – minimalna eritematogena doza

MEF – monoetil fumarat

MHC – *Major Histocompatibility Complex*

miRNA – mikro-RNA

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

MKB-11 - Međunarodna klasifikacija bolesti, 11. revizija

MS – multipla skleroza

MTX - metotreksat

NB-UVB – *narrowband UVB*

ncRNA – *non-coding-RNA*

NF- $\kappa$ B - *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NK – *natural killer*, prirodno ubilačke

NSAID – *non-steroid anti-inflammatory drugs*, nesteroidni protuupalni lijekovi

NYHA – *New York Heart Association*

PASI – *Psoriasis Areas and Severity Indeks*

PDE-4 – fosfodiesteraza 4

PDGF – *platelet-derived growth factor*, trombocitni čimbenik rasta

PDL – *pulsed dye laser*

PDT – *photodynamic therapy*, fotodinamska terapija

PIIINP – *type III procollagen peptide*, prokolagenski peptid tipa III

PLGA - *poly-D,L-lactic-co-glycol acid*, poli-D,L-laktična kroglikolna kiselina

PsA – psorijatični artritis

PSORS – *psoriasis susceptibility*

PUVA – psoralen i UVA terapija

RA – reumatoidni artritis

RAR – *retinoic acid receptor*, receptor retinoične kiseline

Re-PUVA – retinoid + PUVA

Re-UVB – retinoid + UVB

RNA - *ribonucleic acid*, ribonukleinska kiselina

S1P – sfingozin-1-fosfat

SAD – Sjedinjene Američke Države

SLE – sistemski eritematozni lupus

SNP – *single nucleotide polymorphism*

STAT - *signal transducer and activator of transcription*

TBC - tuberkuloza

TGF – *transformin growth factor*, transformirajući čimbenik rasta

TNF- $\alpha$  – *tumor necrosis factor  $\alpha$* , čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$

UVA – *ultraviolet A*, ultraljubičasto svjetlo tipa A

UVB – *ultraviolet B*, ultraljubičasto zračenje tipa B

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

VEGFR – *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*

XeCl – ksenonov klorid

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. POVIJESNI PREGLED – KAKO SU SE MIJENJALI POGLEDI MEDICINE NA PSORIJAZU I NJENA TERAPIJA .....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA PSORIJAZE .....	7
4. KLINIČKA PREZENTACIJA VULGARNE PSORIJAZE .....	8
4.1. Makroskopske i mikroskopske promjene na koži .....	8
4.2. Komorbiditeti .....	10
4.3. Određivanje težine bolesti .....	12
5. ETIOPATOGENEZA PSORIJAZE .....	12
5.1. Genetski i epigenetski čimbenici .....	13
5.2. Okolišni čimbenici .....	15
5.3. (Imuno)patogeneza .....	15
6. TERAPIJSKI PRISTUP VULGARNOJ PSORIJAZI .....	18
6.1. Općenito o terapiji psorijaze i ciljevima terapijskog pristupa .....	18
6.2. Topička terapija vulgarne psorijaze .....	19
6.3. Fototerapija u vulgarnoj psorijazi .....	27
6.4. Klasična (konvencionalna) sistemska terapija vulgarne psorijaze .....	36
6.5. Ciljana terapija malim molekulama .....	43
6.6. Ciljana terapija biološkim lijekovima (biološka terapija) .....	46
6.6.1. Općenito o biološkoj terapiji .....	46
6.6.2. TNF- $\alpha$ antagonisti .....	50
6.6.3. Inhibitori IL-12/23 .....	57
6.6.4. Inhibitori IL-17 .....	59
6.6.5. Inhibitori IL-23 .....	69
6.7. Primjena terapije ovisno o težini bolesti, komorbiditetima i specifičnim lokalizacijama .....	76



7. ZAKLJUČAK .....	82
8. ZAHVALE .....	84
9. POPIS LITERATURE .....	85
10. ŽIVOTOPIS .....	94

## SAŽETAK

### Suvremeni pristup liječenju vulgarne psorijaze

#### Ante Petrović

Psorijaza je česta kronična, nezarazna, imunoposredovana upalna bolest kože raznovrsnih kliničkih manifestacija, povezana s brojnim komorbiditetima i negativnog utjecaja na život bolesnika. MKB-11 svrstava psorijazu pod papuloskvamozne dermatoze koje se navode kao podvrsta upalnih dermatosa. Etiopatogeneza bolesti uključuje genetske, imunosne i okolišne čimbenike. Vulgarna psorijaza tipično se manifestira ovalnim ili nepravilnim, oštro ograničenim, eritematoznim, uzdignutim plakovima prekrivenim sivkasto-bijelim ljuskama. Raspodjela početka bolesti je bimodalna s vrhuncima između 16. i 22. godine te između 55. i 60. godine. Težina bolesti određuje se indeksima BSA, PASI i DLQI. Odabir terapije ovisi o težini bolesti, lokalizaciji lezija, komorbiditetima, dobi i spolu, trudnoći, lijekovima koje pacijent koristi i pacijentovim preferencijama. U terapiji se koriste topička terapija, fototerapija, konvencionalna sustavna terapija i ciljana terapija. Topička terapija psorijaze uključuje emolijense, kortikosteroide, analoge vitamina D, inhibitore kalcineurina, keratolitike i ciljanu fototerapiju. To je visoko učinkovita i iznimno sigurna terapija koja se primjenjuje kod blagih oblika bolesti i kao adjuvantna terapija uz sustavnu terapiju. Efikasnost topičke terapije može se povećati kombinacijom lijekova iz različitih skupina. Fototerapija primjenjuje svjetlosti točno određene valne duljine iz spektra vidljive svjetlosti ili ultraljubičastog zračenja. Metode fototerapije uključuju NB-UVB, PUVA, BB-UVB, *excimer* laser, PDL itd. Ultraljubičasto zračenje koristi se u liječenju vulgarne psorijaze, a laseri se koriste za manje lokalizirane lezije. Konvencionalna sustavna terapija uključuje prvenstveno ciklosporin A, metotreksat i acitretin. Danas se manje koriste zbog nuspojava i bolje učinkovitosti biološke terapije. Ciljana terapija obuhvaća terapiju malim molekulama (apremilast) i biološke lijekove. Biološki lijekovi su kompleksni proteini koji ciljaju na specifične molekule koje sudjeluju u nastanku bolesti. U terapiji psorijaze odobreni su TNF- $\alpha$  antagonisti (etanercept, adalimumab, infliksimab i certolizumab pegol), inhibitor IL-12/23p40 (ustekinumab), inhibitori IL-17 (secukinumab, iksekizumab i brodalumab) i inhibitori IL-23p19 (guselkumab, tidrakizumab i risankizumab). Biološki lijekovi predstavljaju visoko učinkovit terapijski pristup za umjerenu do tešku psorijazu. U terapiji psorijaze također su bitni edukacija pacijenata, savjetovanje o prestanku sa štetnim navikama, važnosti gubitka tjelesne mase, tjelovježbe i zdrave prehrane, unaprjeđenje sna, kao i psihološka pomoć.

**KLJUČNE RIJEČI:** psorijaza, topička terapija, fototerapija, konvencionalna sistemska terapija, biološka terapija

## **SUMMARY**

### **A modern approach to psoriasis vulgaris treatment**

**Ante Petrović**

Psoriasis is a common chronic, non-contagious, immune mediated inflammatory cutaneous disease of diverse clinical manifestations, linked to numerous comorbidities and with a negative impact on a patient's life. ICD-11 classifies psoriasis under papulosquamous dermatoses, which are categorized as a subtype of inflammatory dermatoses. The etiopathogenesis of the diseases includes genetic, immune, and environmental factors. Plaque psoriasis typically presents with oval or irregular, well demarcated, erythematous, elevated plaques covered with grey-white scales. Distribution of the onset of the disease is bimodal with peaks between 16 and 22 years and between 55 and 60 years. BSA, PASI and DLQI are instruments used to assess the severity of the disease. A therapeutic choice depends on the severity of the disease, localization of lesions, comorbidities, age and gender, pregnancy, other drugs a patient uses and a patient's preferences. Topical therapy, phototherapy, conventional systemic therapy, and targeted therapy are used in the treatment. A topical psoriasis therapy includes emollients, corticosteroids, vitamin D analogues, calcineurin inhibitors and keratolytics as well as a targeted phototherapy. This is a highly efficient and a very safe therapy applied in a mild disease and as an adjuvant therapy alongside a systemic therapy. The efficacy of topical therapy can be enhanced by combining medicines from different groups. Phototherapy applies the light of a specific wavelength from the spectrum of a visible light or ultraviolet radiation. Phototherapeutic methods include NB-UVB, PUVA, BB-UVB, excimer lasers, PDL etc. Ultraviolet radiation is used in a treatment of stable plaque psoriasis, while lasers are used for smaller localized lesions. A conventional systemic therapy includes primarily ciclosporin A, methotrexate and acitretin. Nowadays, they are being used less due to adverse effects and more effective biologic therapy. Targeted therapy includes therapy with small molecules (apremilast) and biologics. Biologics are complex proteins that target specific molecules involved in the etiopathogenesis of the disease. TNF- $\alpha$  antagonists (etanercept, adalimumab, infliximab, and certolizumab pegol), anti-IL-12/23p40 agent (ustekinumab), anti-IL-17 agents (secukinumab, ixekizumab, and brodalumab), and anti-IL-23p19 agents (guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab) are biologics that have been approved in the treatment of psoriasis. Biologics represent a highly effective therapeutic approach in moderate to severe psoriasis. Educating patients, counseling about the cessation of damaging habits and about the importance of weight loss, exercise and healthy diet, sleep improvement, as well as psychological help are also important in the treatment of psoriasis.

**KEYWORDS:** psoriasis, topical therapy, phototherapy, systemic therapy, biologics

## 1. UVOD

Psorijaza je česta kronična, nezarazna, papuloskvamozna, imunoposredovana upalna bolest kože raznovrsnih kliničkih manifestacija, povezana s brojnim komorbiditetima i izrazito negativnog utjecaja na svakodnevni život i aktivnosti bolesnika. Za čiji je nastanak zaslužno međudjelovanje genske sklonosti pojedinca, brojnih imunoloških i različitih okolišnih čimbenika. (1–4) Psorijaza obuhvaća brojne kliničke fenotipe, a tipično se manifestira uzdignutim eritematoznim plakovima prekrivenim ljuskicama. Iako se karakteristično pojavljuje na ekstenzornim stranama udova, može zahvatiti kožu raznih dijelova tijela, te nokte. (3,4) Procjenjuje se da psorijaza zahvaća oko 125 milijuna ljudi, 2 – 3% cjelokupne svjetske populacije, (5) uz varijaciju učestalosti među zemljama od 0.09% do 11.4%. (4) Zbog velikog broja oboljelih, svog trajanja, povezanosti s komorbiditetima te značajnog utjecaja na kvalitetu života pojedinca, psorijaza čini na svjetskoj razini veliko opterećenje bolešću i veliki javnozdravstveni problem. (1,2,4,5) Stoga liječenje ove bolesti ima važnu ulogu u unaprjeđenju zdravlja i kvalitete života pojedinca te samim time na cjelokupno društvo, (4) a da bi ono bilo što uspješnije, važan je napredak u istraživanju etiologije i patofizioloških mehanizama koji dovode do nastanke ove dermatoze. (1)

Prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih poremećaja (MKB-10), psorijaza se nalazi u XII. poglavlju (Bolesti kože i potkožnog tkiva) te je klasificirana pod papuloskvamozne poremećaje (L40 – L45), zajedno s parapsorijazom, *pityriasis rose*, *lichen planus* i ostalim papuloskvamoznim poremećajima. Sama psorijaza navodi se pod šifrom L40 i dijeli se na vulgarnu psorijazu (L40.0), generaliziranu pustuloznu psorijazu (L40.1), acrodermatitis continua (L40.2), palmarnu i plantarnu pustulozu (L40.3), kapljičnu psorijazu (*psoriasis guttata*) (L40.4), artropatsku psorijazu (L40.5), ostale psorijaze (L40.8) i nespecificirane psorijaze (L40.9). (6) Nova, jedanaesta revizija, MKB-11, ponešto se razlikuje od desete u pogledu klasifikacije psorijaze. Bolesti kože nalaze se u poglavlju 14. Psorijaza je klasificirana i ovdje pod papuloskvamozne dermatoze koji se navode kao podvrsta upalnih dermatoza, zajedno s drugim inflamatornim bolestima kože (dermatitisi, ekcemi, urtikarije, imunobulozne bolesti, upalni eritemi itd.). Pored psorijaze, papuloskvamoznim dermatozama pripadaju *lichen planus*, lihenoidne dermatoze, *pityriasis lichenoides*, *pityriasis rubra pilaris*, *small plaque* parapsorijaza. Psorijaza je označena šifrom EA90 i dijeli se na vulgarnu psorijazu (*plaque psoriasis*) (EA90.0), kapljičastu psorijazu (EA90.1), nestabilnu psorijazu (EA90.2), eritrodermičnu psorijazu (EA90.3), pustularnu psorijazu (EA90.4), psorijaze specifične lokalizacije ili distribucije (EA90.5) (potonje dvije se još dodatno dijele na podvrste) te ostale specificirane tipove psorijaze (EA90.Y) i nespecificirane psorijaze (EA90.Z). (7)

S obzirom da je tema ovog rada suvremeni pristup liječenju vulgarne psorijaze, kao najčešćeg oblika ove bolesti, u središte rada stavlja se terapija vulgarne psorijaze pri čemu će biti objašnjene farmakološke i nefarmakološke vrste liječenja i modaliteti koji se pritom koriste. Kako bi se moderni pristup liječenju što bolje razumio, objasniti će se klinička slika i etiopatogeneza vulgarne psorijaze, s obzirom da razne terapijske metode ciljaju na pojedine fenotipske značajke bolesti i na određene molekularne komponente koje sudjeluju u njenom nastanku. Osim toga, bit će prikazan kratak povijesni pregled ove bolesti, njena epidemiologija te komorbiditeti koji je prate.

## **2. POVIJESNI PREGLED – KAKO SU SE MIJENJALI POGLEDI MEDICINE NA PSORIJAZU I NJENA TERAPIJA**

Psorijaza je prisutna među ljudima više tisućljeća i kroz povijest se više puta opisivala različitim načinima, često nekonzistentno i krivo, a kao bolest kakvom je danas poznajemo opisana je tek u 19. stoljeću. (8–10) Razlozi tomu su brojni, npr. nedovoljan razvoj znanosti, različita neusklađena nomenklatura, nedovoljno precizno prevođenje, diferencijalna dijagnostika prema drugim bolestima i shvaćanje kožnih bolesti kao manje bitne. (8,11) Drevne civilizacije Mezopotamije i Egipta poznavale su brojne bolesti, pa i kožne, što svjedoče zapisi na tablama u Mezopotamiji i na Ebersovu papirusu, najvećem dokumentu staroegipatske medicine, no opisi psorijaze nisu pronađeni. (8,11–13) Postoje naznake da su stari Egipćani poznavali psorijazu. U jednoj posudi koja je pripadala egipatskoj faraonici Hatšepsut znanstvenici iz Egipatskog muzeja u Bonna (*Ägyptisches Museum Bonn*) pronašli su losion s katranom pa se pretpostavlja da je faraonica bolovala od psorijaze ili neurodermatitisa. (10) Na Ebersovu papirusu pronađen je pojam *šuf.t* koji označava ljuskice kože, što možda ukazuje na pojavnost skvamoznih dermatozu u Starom Egiptu, ali se ne može reći da se radi o psorijazi. (11,13) Ebersov papirus spominje rudimentarni oblik fototerapije u svrhu repigmentacije u vidu ingestije biljke *Ammi majus* koja sadržava metoksalen, vrstu psoralena koji su prirodna vrsta fotosenzibilizatora. (12)

Drevni Hebreji podatke o kožnim bolestima bilježe u religijskim zapisima, tj. u Starome zavjetu. Za često spominjani pojam *zara'ath* (*zara'at*, *tzara'at*) ili *shechin*, prevođen kao „lepra“, danas se smatra da predstavlja brojne kronične kožne bolesti, npr. psorijaza, vitiligo, ulcerozne promjene, a ne samo lepru uzrokovanu Hansenovim bacilom. Ove bolesnike Levitski je zakonik smatrao moralno nečistima, a na kožna se oboljenja gledalo kao kaznu za grijeha pa su oboljeli bili često izolirani od društva. (9,11,13–15) Pažnju je privukao tekst prema kojem se

Namaan, kapetan svite sirijskog kralja, sedam puta okupao u rijeci Jordan kako bi se izliječio od *zara'atha* i smatra se da je riječ o psorijazi. (9)

Opis psorijaze pronađen je u tekstu ajurvedske medicine imena *Charaka Samitha*. U njemu su sve bolesti kože nazvane *Kushtha*, a najbliže psorijazi smatraju se opisi *Kshudra Kushtha*, točnije njene podvrste *Ekushtha* i *Kitibhakushtha*. (13)

U staroj Grčkoj i Rimskome Carstvu nalazimo korijene identifikacije i medicinskoga pristupa problemu psorijaze, ali i tu postoje nedorečenosti i pogrešno shvaćanje i klasificiranje bolesti, ponajprije zbog malog interesa antičkih liječnika za kožne bolesti. (11) Ključna osoba starogrčke medicine jest Hipokrat koji je prvi u zapadnoj civilizaciji sustavno i detaljno opisao kožne bolesti i koji je indirektno zaslužan za zabune oko naravi psorijaze. (8,11–13) On je smatrao da su sve bolesti, uključujući i kožne, uzrokovane disbalansom četiriju tjelesnih tekućina, krvi, sluzi, žute i crne žuči. (12,13) Kožne je bolesti podijelio u tri skupine, *psora*, *lepra* i *leichen*. (9,11,13) *Psora* doslovno znači „svrbež“ i predstavljao je bolesti vjeđa i genitalija praćene svrbežom, kao i vlažne, pustulozne ulcerativne promjene. Unatoč sličnosti u imenu, ovaj se pojam nije odnosio na psorijazu. *Lepra* potječe od riječi *lopos* (koža) i *lepo* (luskice) i koristio se za suhe, skvamozne dermatoze i obuhvaćao je bolesti poput psorijaze i lepre, tj. gube ili Hansenove bolesti. (8,9,11,13) *Leichen*, u prijevodu „lišaj“, bio je naziv za sve uzdignute, tuberkulaste promjene na koži. (9) Pojedini pojmovi obuhvaćali su više bolesti pa su psorijaza i lepra bile sinonimne. Zbog toga su bolesnici koji su imali psorijazu pogrešno smatrani zaraznima i nepoželjnima. (8) Vjerojatno je da su bolesti koje je Hipokrat opisao kao *lepra* bile većinom psorijaza, ekcem, *pityriasis rosea* i dr. (13) U liječenju kožnih bolesti Hipokrat se koristio principom suprotnosti te je suhe dermatoze liječio vlažećim emolijensima, a vlažne dermatoze isušujućim agensima, što je jedan od principa koji se i danas koriste u liječenju psorijaze. (12) Za vrijeme Rimskoga Carstva, Kornelije Celzo u svojim djelima opisuje gotovo klasičan prikaz psorijaze i daje mu ime impetigo. Galen se smatra prvom osobom koja je upotrijebila naziv *psoriasis*, no njime je opisao ljuskaste promjene na vjeđama i genitalijama praćene svrbežom pa je vjerojatnije govorio o seboroičnom dermatitisu. (8,11)

Srednji vijek u Europi, donosi nazadovanje znanosti. Obrazovani ljudi bili su prvenstveno katolički redovnici koji su živjeli u samostanima koji su nerijetko posjedovali grčko-rimske medicinske tekstove. Ipak, redovnici su se bavili prvenstveno teološkim pitanjima, a i medicina je bila promatrana kroz tu prizmu i bila je prepuna metafizike, praznovjerja i predrasuda. (8,10–12) Zbog loših higijenskih uvjeta kožne su bolesti bile česte, pa tako i lepra, tj. guba od koje je navodno bolovalo oko 5% cijelog stanovništva. (12) Oboljeli od psorijaze su često smatrani gubavcima i bili su otpadnici od društva, mogli su boraviti samo zajedno s drugim gubavcima i svoj dolazak među druge ljude nagovještavali su raznim instrumentima.

(8,10) Koliko su bili otuđeni od društva govori naredba francuskog kralja Filipa Lijepog da se takvi bolesnici spaljuju na lomači. (8) U arapskom je svijetu medicina značajno napredovala oslanjajući na grčke izvore. Bolest poput psorijaze bila je opisivana raznim imenima, kao što su *Taqashshur-al-Jild*, *Bars Aswad*, *Quba Muqasshira*, *Da'ulhaiah*, ovisno o autorima. Kao terapija se spominje uklanjanje poremećenih tekućina, kupke, primjena emolijensa, itd. (13) Arapski medicinski tekstovi značajno su utjecali na kasniji razvoj medicine na zapadu, a njihovi prijevodi na latinski znali su izazvati zabune. Kao što je već rečeno, lepra i psorijaza bile su dugo vremena smatrane istim kliničkim entitetom. Prava lepra je rimskom dobu bila znana i kao *Elephantiasis graecorum*, što se koristilo i u arapskoj literaturi. Prevoditelji arapskih djela izjednačili su ovaj pojam s *Lepra graecorum*, koji je označavao različite ljuskaste promjene na koži, pa su svi bolesnici s takvim kožnim promjenama opet pogrešno smatrani gubavcima. U perzo-arapskoj literaturi spominje se i naziv *Djuzdam* koji se također prevodio kao *Lepra*, iako prema opisima više odgovara onome što je u grčko-rimskoj literaturi predstavljao termin *Elephantiasis*. Kasnije se počinje koristiti naziv *Lepra arabum* kao naziv za pravu lepru. (9,16) Zanimljivo je kako je ugledni perzijski liječnik Jâsliq psorijazu pokušao liječiti psihoterapijom. (17)

Tijekom renesanse dolazi do ponovnog procvata znanosti pa i medicine. Pojedina medicinska djela opisuju kožne promjene, a nalaze se i opisi psorijaze. Tako Johannes Manardi spominje pojam psora, ali ne daje njegov opis. (11) Girolamo Mercuriale u djelu *De morbis cutaneis et omnibus corporis humani extremitatis* opisuje psorijatične kožne promjene pod nazivom *Lepra graecorum*, a naziv psora koristi za druge patološke promjene. (8,11) Bernardo Ramazzini u djelu *De morbis atrificum diatriba* daje opise pojedinih kožnih bolesti, poput psorijaze, ekcema i drugih dermatitisa. (8)

Medicinska djela tijekom 18. stoljeća daju malo podataka o psorijazi ili tek manje bitnih naznaka o njoj. Britanski kirurg Daniel Turner u svom važnom djelu „De morbis cutaneis – a treatment of diseases incident in skin“ opisuje mnogo dermatoloških oboljenja i njihovih terapija te daje opis psorijaze pod imenom „grčka lepra“, a pravu lepru naziva „arapska lepra“. (11,12) Turner je pokušao liječiti psorijazu amoniziranim živom, tj. živinim amidokloridom i bizarnom metodom temeljem od zmija otrovnica. (11) Bečki kirurg i opstetričar Joseph Jacob von Plenck u djelu „Doctrina de morbis cutaneis“ ovlaš spominje psorijazu među skvamoznim bolestima pod starim imenom impetigo. (11)

Sve se mijenja početkom 19. stoljeća zahvaljujući britanskom liječniku Robertu Willanu. On je dao prvu modernu, sistematičku i jednostavnu klasifikaciju kožnih oboljenja na temelju morfologije kožnih eflorescencija i jasan opis klasične kliničke slike psorijaze, ali joj je dao zbunjujući naziv *lepra vulgaris*. Ovo je prvi korak u shvaćanju psorijaze kao zasebne

dermatološke bolesti. Willan također koristi naziv *psoriasis*, ali za papuloskvamozne promjene na koži. Willan je *lepra vulgaris* uvrstio u isti red s pravom leprom, pitirijazom, ihtiozom. Uočio je da bolest započinje na ekstenzornim stranama udova te da može zahvatiti vlasište i nokte. Opisao je različite oblike ove bolesti, npr. guttata, diffusa, gyrata, palmaris, porijaza vlasišta. (8,9,11–13).

Nekoliko je važnih dermatologa 19. stoljeća koji su se bavili psorijazom. Najvažniji od njih je pripadnik bečke škole Ferdinand von Hebra, otac moderne dermatologije i autor utjecajnog djela *Atlas der Hautkrankheiten* u kojem je bolesti klasificirao u 12 tipova prema makromorfologiji i mikroskopskim značajkama. Von Hebra je zauvijek razdvojio pojam lepre od psorijaze čime psorijaza napokon postaje zaseban klinički entitet. Također, smatrao je da psorijazu treba liječiti tabletama arsena. (8,11,13) Ovakva shizma i nazivlje nisu baš svima sjeli. Tako se britanski liječnik Milton zalaže za izjednačavanje psorijaze s leprom i na starogrčku tradiciju gdje se psorijaza povezivala s suhim, ekcematoznim dermatozama, a Dermatološki kongres Španjolske i Portugala sredinom 20. stoljeća zalagao se za zadržavanje klasičnog nazivlja, uvođenja termina *rosa plateada* (srebrna ruža) ili Willanov sindrom. (9)

Francuski liječnik Jean Louis Alibert protivio se Willanovoj klasifikaciji bolesti te je svoju klasifikaciju dermatozata sistematizirao u obliku sheme „arbre des dermatoses“ (stablo dermatoze) u kojem je psorijazu stavio u istu skupinu herpetiformni dermatozata, zajedno s leprom. (11) Razlog različitom pristupu leži prvenstveno u činjenici da je Willan liječio vanbolničke, a Alibert hospitalizirane pacijente pa je mogao pratiti evoluciju bolesti tijekom vremena. (12) Također, Alibert je početkom 19. stoljeća prvi uočio pojavu artritisa kojem je tek desetljećima nakon njega Francuz Ernest Bazin dao ime „psorijatični artritis“, a koji je krajem 19. detaljno opisao Charles Bourdillon, da bi njegovu reumatološku jedinstvenost pokazala tek istraživanja nakon još nekoliko desetljeća. (8,11)

Kako su se dermatolozi sve više zanimali za psorijazu, dolazi do novih otkrića. Heinrich Auspitz opisuje papilarno krvarenje nakon uklanjanja ljuskica sa psorijatičnih lezija koje se prema njemu zove Auspitzov znak, iako fenomen bio opisan i prije njega. (8,11,13) Auspitz također uvodi pojmove parakeratoza i akantom. (11) Heinrich Köbner opisuje pojavu psorijatičnih lezija na mjestu traume, pritiska, ozljede, danas znanu kao Köbnerov fenomen. Australac William J. Munro opisuje mikropustule, tj. mikroapscese u epidermisu kod vulgarne psorijaze (8,11,13)

Tijekom 19. stoljeća psorijazu se pokušalo liječiti raznim, često krivim načinima. Prvi široko korišteni lijek bio je arsen koji se taloži u brojnim organima, uključujući kožu, i inhibira djelovanje određenih enzima. (11) Arsen se stoljećima prije toga koristio u terapiji kožnih oboljenja, a koristili su ga Hipokrat, Galen i Avicena. (11,18) Thomas Girdlestone prvi je koristio



arsen u terapiji psorijaze kao kalijev arsenit u obliku Fowlerove otopine. Fowler je otopinu razvio dodatkom lavandine tinkture bezbojnoj otopinu arsena imena Tasteless Ague Drops. Girdlestoneova terapija primjenjivala se ingestijom 6 kapi 3 puta dnevno. (11,18) Ovu terapiju pripisivali su i drugi dermatolozi, čak i von Hebra i njegovi učenici, uglavnom prije jela uz čašu vode ili šalicu čaja. (11) Arsen se koristio i kao tzv. azijske pilule, koje su sadržavale arsenov trioksid, papar, akaciju i vodu, i Parke-Davisovih pilule koje su sadržavale 1/9 arsenova trioksida. Doza ovih pilula je varirala od 3 do 9 pilula dnevno. (18) Lipp uvodi supkutane injekcije arsena. (11) Unatoč brojnim nuspojavama, arsen se koristio u sustavnoj terapiji psorijaze sve do sredine 20. stoljeća i otkrića kortikosteroida. Već dugo terapija brojnim kožnim bolestima, živa je također bila popularna terapija za psorijazu. Willanov učenik Bateman koristio je živinu mast, a pojedinci su zagovarali sustavnu uporabu žive. (11) I živa se dugo vremena zadržala kao terapija. Tako Kogoj 1972. preporučuje živinu mast za psorijazu vlasišta, a još se u posljednjim desetljećima prošlog stoljeća vodila rasprava treba li zadržati terapiju živinim mastima. (11,18) Kao terapija su se također koristili razne toksične antibakterijske tvari, diuretici, a von Hebra i Kaposi ostvaruju uspješne rezultate lokalnom uporabom keratolitika salicilne kiseline i sumporom. (11) Jedan od važnijih lijekova koji se koristio krajem 19. stoljeća osmislio je Balmanno Squire – krisarobin, koji se primjenjivao u obliku tzv. praha od ararobe, znan i kao prah iz Goe ili Bahije, dobiven iz biljke *Vataireopsis araroba* koja raste u brazilskoj pokrajini Bahia. (11,18) Prah se prevozio do portugalske kolonije Goa u Indiji gdje se s njim trgovalo. Prah se koristio u istočnoj Aziji za različite dermatološke bolesti, uglavnom kao pasta nakon miješanja s vodom, sokom limete, octom ili kao mast nakon miješanja sa svinjskom mašću. Squire je propisivao i pročišćeni krisarobin, sustavni arsen i masti od katrana. Katran je od 19. stoljeća nadalje učestala terapiju psorijaze. (18)

U 20. stoljeću ostvaruju se mnoga otkrića o nastanku bolesti te terapiji. Leo von Zumbusch opisuje 1910. generaliziranu pustuloznu psorijazu, a Barber Königsbeck palmo-plantarnu. (11) 1926. opisan je Woronoffov prsten, hipopigmentirani halo oko psorijatičnog plaka, posebno vidljiv nakon terapije antrarobinom. (8,11) Hrvatski dermatolog Franjo Kogoj 1927. opisuje spongiformne pustule u epidermisu psorijatičnih pacijenata koja danas nosi eponim u njegovu čast. Drugi Hrvat, Mladen Rupec, 1970. godine daje ultramikroskopski opis ovih pustula. (11) Tijekom Prvog svjetskog rata trgovina s Brazilom se smanjila i ponestalo je krisarobina pa Eugen Galewsky u tvrtci Bayer 1916. sintetizira antralin (ditralin, cignolin) kojeg uvodi u terapiju psorijaze. (11,13,18) Uz njega pionir ove terapije je Paul Gerson Unna. (11,18) U terapiji su se pokušale koristiti specifične dijete, različite vrste katrana koji su se nanosili na kožu u obliku masti, pasta, ulja, kupki. U početku su to bili katrani podrijetlom od drveta koji su sadržavali octenu kiselinu, fenol, i slično, i bili su iritansi za kožu. Veći je napredak ostvaren

ugljenim katranom. (11) William Goeckerman uvodi 1920-ih u terapiju izlaganje *broadband* ultraljubičastom zračenju tipa B nakon nanošenja krutog katrana. (12,13) Studer i Schoch 1950-ih opisuju pozitivne terapeutske učinke vitamina A. (13) Ingram je 1950-ih osmislio okluzivnu terapiju antralinom s dodatkom cinkove paste, tvrdog parafina i salicilne kiseline. Ova terapija prošla je tijekom sljedećih desetljeća više modifikacija koncentracija sastojaka i vremena trajanja okluzije. (18) 1960-ih van Scott, Ekel i Weinstein opisuju skraćenje staničnog ciklusa keratinocita u psorijazi i ubrzani stanični *turnover*. (11) Važno mjesto u napretku terapije psorijaze predstavlja fototerapija. Mnogi su tijekom 20. stoljeća opisali pozitivne učinke UV zračenja u terapiji psorijaze, napose nakon početka primjene fotosenzibilizator iz skupine psoralena. Neki od ljudi koji su doprinijeli razvoju fototerapije psorijaze su Alderson, Thomas B. Fitzpatrick, Tronnier i Schule. (11,12) 1973. godine John M. Moll i Verna Wright prvi dokazuju da je psorijatični artritis zaseban klinički entitet izravno povezan s psorijazom. (8) 1981. Parrish i Jaenicke otkrili su da je *narrowband* UVB zračenje korisnije i manje štetno od UVA zračenja te se sve više koristi u terapiji. (12) Sredinom 20. stoljeća u terapiji počinju se koristiti imunosupresivni i imunomodulirajući lijekovi. Nakon neuspjeha kortizona i hidrokortizona, sinteza novih kortikosteroida poput fluocinolona, betametazona i klobetazola pokazale su učinkovitost lokalne kortikosteroidne terapije koje ulazi u uporabu. Dolazi do primjene okluzivne terapije kortikosteroidima i kombiniranja sa salicilnom kiselinom, katranom i dr. Prvi antimetabolit u terapiji bio je aminopterin tijekom 1950-ih godina. Prvi ga je upotrijebio Gubner u dnevnoj dozi od 1.5 do 2 mg, a nakon njega terapiju unaprjeđuju Edmundson, Guy, Rees i drugi. Tijekom 70-ih aminopterin zamjenjuje metotreksat, a pioniri njegove uporabe su Roenigk, Maiback i Weinstein. U istom desetljeću u uporabu ulazi ciklosporin i retinoid, a tijekom 1980-ih vitamin D. (11,13,18) Prema kraju stoljeća otkrivaju se molekularni, genetski i imunološki mehanizmi u nastanku psorijaze. (11) Najvažniji napredak medicine u 21. stoljeću na području psorijaze zasad je izum biološke terapije, uz daljnji napredak u otkrivanju molekularnih mehanizama etiopatogeneze bolesti. (13)

### 3. EPIDEMIOLOGIJA PSORIJAZE

Psorijaza je učestala kronična dermatološka bolest koja se pojavljuje svugdje u svijetu. (4) Veliki problem u utvrđivanju stvarne epidemiološke slike psorijaze leži u nedostatku podataka za sve zemlje jer oni postoje za tek svega 19% zemalja. (2) Pretpostavlja se da od ove bolesti boluje oko 125 milijuna ljudi u svijetu. (3,5) Prevalencija psorijaze je varijabilna i kreće od 0.09% do 11.4% u svijetu, najčešće 1 – 5%. (1,2,4) U Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija iznosi 3.2% među odraslima i 0.13% među djecom, a incidencija iznosi 80 novih slučajeva na 100 000 osoba-godina. (3) U istočnoj Aziji učestalost iznosi oko 0.1%.

(2) Incidencija značajno varira ovisno o dobi, geografskom području i genetskom naslijeđu. Prema istraživanjima prevalencija je veća među odraslom nego među dječjom populacijom, pri čemu za prve ona iznosi 0.9 – 8.5%, a za potonje 0 – 2.1%. (1,2) Prevalencija se povećava s udaljenošću od ekvatora što se povezuje s djelovanjem UV zračenja. Zato je psorijaza učestalija u Europi i SAD-u (među kojima je prevalencija slična) u odnosu prema zemljama Afrike, Azije i Južne Amerike. (1) Iako se nagađa da se psorijaza češće pojavljuje na višim nadmorskim visinama, malen je broj dokaza za to, npr. češća incidencija i prevalencija u brdovitoj Škotskoj nego u nizinskoj jugozapadnoj Engleskoj. (2) Također, pokazano je da je kod žena češća u dobi mlađoj od 18 godina, dok je obrnuto za dob preko 18 godina. (1) Epidemiološka praćenja tijekom više desetljeća pokazuju porast u prevalenciji psorijaze, a što se može pripisati produljenom životnom vijeku zbog terapije. (2,4) Psorijaza predstavlja veliko globalno opterećenje bolešću, koje je za 2010. godinu iznosilo dva puta više nego za akutni hepatitis C. Opterećenje raste s dobi te je izraženije u razvijenim zemljama. (4)

## **4. KLINIČKA PREZENTACIJA VULGARNE PSORIJAZE**

### **4.1. Makroskopske i mikroskopske promjene na koži**

Vulgarna psorijaza daleko je najčešći oblik psorijaze koji zahvaća 85 – 95% svih pacijenata koji boluju od psorijaze. (1,3) Može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, prosječno s 33 godine. Postoji bimodalna raspodjela početka bolesti s prvim vrhuncem između 16. i 22. godine i drugim vrhuncem između 55. i 60. godine. (2) Na temelju dobi početka bolesti i različitih imunoloških karakteristika povezanih s njihovim nastankom razlikuju se dva tipa psorijaze: tip I bolesti koji se pojavljuje u osoba mlađih od 40 godina, koji čini 70% svih oblika bolesti, izrazito je povezan s HLA-C\*06:02, češće se susreće u srodnika i češće dolazi do teških i ponavljajućih kliničkih slika te tip II bolesti koji se pojavljuje u osoba starijih od 40 godina i nema karakteristika tipa I. (1,2) Podjednako se često pojavljuje kod muškaraca i žena, s tim da se kod žena pojavljuje nešto ranije. (2) Vulgarna psorijaza tipično se manifestira ovalnim ili nepravilnim, od ostale zdrave kože oštro ograničenim, eritematoznim (poput boje mesa lososa), uzdignutim plakovima prekrivenim labavo prijanjajućim srebrnim do srebrno-bijelim ljuskama kod bijelaca, a sivim kod crnaca. (1,2,19–21) Karakteristične lokalizacije pojave plakova uključuju ekstenzorne strane udova (laktovi i koljena), vlasište bez prelaska linije kose, donji dio leđa, glutealnu brazdu, premda zapravo može zahvatiti kožu bilo kojeg dijela tijela. Raspored plakova po koži je simetričan. (1–3,20) U umjerenoj i teškoj psorijazi te tijekom egzacerbacija dolazi do izrazitog svrbeža. (3) Veličina psorijatičnih plakova značajno varira, od veličine pribadače do lezija promjera nekoliko centimetara koje konfluiraju. Na temelju

dimenzija plakova razlikujemo velike i male plakove. Veliki plakovi imaju promjer veći od 3cm, deblji su od 75mm te su izrazito crveni i prekriveni izrazito srebrnim ljuskama. Mali plakovi imaju promjer manji od 3cm, tanji su 75mm te su obojeni ružičasto i prekriveni manjim ljuskicama, nekada i se i stapaju izgledom s okolnom zdravom kožom. (1) Na početku bolesti mogu biti mali te se s vremenom povećavati. (19) Plakovi mogu biti statične, stabilne lezije ili se mogu širiti, povećavati, konfluirati, s vremenom se mogu pojavljivati nove lezije pa se takve lezije nazivaju aktivnima. (1) Tijekom regresije, rubovi plaka, koji su dinamična, aktivna područja, mogu se širiti uz izbjeljivanje centralnog dijela plaka stvarajući anularne plakove. (19) Ukoliko se plakovi uklone, na koži je prisutno točkasto krvarenje što je poznato pod eponimom Auspitzov fenomen. (1–3) Karakteristično je pojavljivanje psorijatičnih plakova na mjestu traume, pritiska, posjekotine ili češanja što se naziva Köbnerov fenomen i pojavljuje se u 30% pacijenata. (2,3,19) Lezije se mogu rijetko spontano povući. Kod uspješne terapije psorijaze, dolazi do pojave karakterističnog haloa hipopigmentirane kože što je poznato pod nazivom Woronoffov prsten. (1) Pojedine lokalizacije su važne ne samo iz dermatološkog, nego i psihološkog i socijalnog aspekta jer značajno smanjuju kvalitetu života pacijenta. To su dlanovi, tabani, nokti, intertriginozna područja, genitalije i lice. (3,20) Ukoliko su zahvaćeni dlanovi i tabani, na njima se nalaze bolni, debeli, ljuskavi plakovi koji ograničavaju funkciju tih dijelova tijela. Nokti su zahvaćeni u velikog broja pacijenata, od 4.2 do preko 50%. U 5 – 10% pacijenata psorijaza noktiju je jedina manifestacija. Može doći do nastanka brazdanje nokta, leukonihija, žućkaste diskoloracije, paronihije, oniholize, subungvalne hiperkeratoze, splinter krvarenja i distrofije noktiju. (3,4,19–21) Zahvaćanja intertriginoznih područja naziva se inverzna psorijaza i karakterizira ju nedostatak tipičnih ljuskica uslijed vlažnije kože tih dijelova tijela što predstavlja diferencijalno dijagnostički problem jer se lezije lako zamijene s dermatomikozama zbog izgleda i lokalizacije. Genitalije su zahvaćene u jedne trećine svih slučajeva što značajno smanjuje kvalitetu života tih pacijenata. (3) Osim prethodno spomenutih simptoma, pacijenti mogu osjećati umor i imati otekline, krvarenja, pečenja. (4)

Najranije histološke promjene u koži koje se zbivaju prilikom stvaranja psorijatičnog plaka zbivaju se u dermisu, dok se u razvijenom plaku promjene nalaze pretežito u epidermisu. U ranom plaku u papilarnom dermisu krvne žile dilatiraju, postaju tortuotične, a iz čijeg lumena izlaze pretežito neutrofili i limfociti u manjem broju. Ove se imunosne stanice kreću prema epidermisu u kojem se još ne nalaze promjene. Takve promjene u papilarnom dermisu nazivaju se „squirting papillae“. Zatim dolazi do proliferacije i migracije aberantnih keratocita što rezultira zadebljanjem epidermisa, nekompletnom diferencijacijom keratinocita, početkom gubitka *stratum granulosum*, nastankom žarišta parakeratoze, stvaranjem žarišta spongioze, miješanim infiltratom neutrofila i limfocita u dermisu, nekada i eritrocita. U razvijenom stadiju prisutni su izrazita hiperplazija epidermisa, zadebljanje *stratum spinosum* (što se još naziva i

akantozom), papilomatozne promjene epidermalnih prečki koji se produbljuju u prostore između dermalnih papila i batičasto su prošireni, pojačana mitotska aktivnost u bazalnim i suprabazalnim keratinocitima s redukcijom ekspresije pro-apoptotskog faktora Bcl-2 i pojačanom ekspresijom Ki-67, stanjene suprapapilarne ploče epidermisa, potpuni nedostatak *stratum granulosum*, konfluirajuća parakeratoza, raspršenje limfocita između keratinocita, napose CD8+ limfocita T, nakupine neutrofila koji mogu formirati u *stratum spinosum* Kogojeve spongiformne pustule, a u parakeratotičnim područjima formiraju tzv. Munroove mikroapscese ili Munro-Sabouraudovi mikroapscesi. Neutrofili se mogu taložiti među slojevima parakeratoze. Krvne su žile u papilarnom dermisu dilatirane što je razlog nastanku Auspitzova fenomena. Dermis je izrazito edematozan, infiltriran imunim stanicama, pretežito CD4+ limfocitima T, i to naročito Th17 limfociti, ali prisutne su dendritičke stanice, CD163+ vretenasti makrofazi i poneki neutrofil. Krvne su žile dermisa dilatirane i tortuotične. Pojačana ekspresija VEGF i CD34 ukazuje na angiogenezu. U lezijama koje prolazi, što je praćeno stvaranjem Woronoffova prstena, u epidermisu dolazi do zadebljanja *stratum corneum* bez parakeratoze, ponovne pojave *stratum granulosum* i elongacije epidermalnih prečki. Jedini ostatci bolesti su fibrotične promjene u dermisu s dilatiranim i tortuotičnim krvnim žilama. (1,2,22)

U diferencijalnoj dijagnostici psorijazu je potrebno razlikovati od različitih upalnih, infektivnih i neoplastičnih stanja. To uključuje atopijski dermatitis, seboreični dermatitis, dermatomikoze, onihomikoze, *pityriasis rosea*, sifilis, kožne T-stanične limfome, *lichen planus*, subakutni kutani eritematozni lupus, numularni egzem, *pityriasis rubra pilaris*. Radi postavljanja ispravne dijagnoze i sprječavanja nastanka zabune, potrebno je napraviti dobar i temeljit dermatološki pregled kože, vlasišta i noktiju, uzeti kvalitetnu osobu i obiteljsku anamnezu, raspitati se o potencijalnim rizičnim čimbenicima i utvrditi stanje zglobova. (2,3)

#### 4.2. Komorbiditeti

Psorijaza je povezana s brojnim komorbiditetima koji se kod oboljelih od psorijaze pojavljuju učestalije nego u neoboljelih. Nastanku ovih komorbiditeta pridonose komponente imunskog i upalnog odgovora koje sudjeluju u nastanku psorijaze jer se iste nalaze u cirkulacije te mogu zbog svog nespecifičnog učinka utjecati na druga tkiva i organe, ali to je samo dio brojnih, kompleksnih i heterogenih mehanizama koji dovode do nastanka ovih stanja te još uvijek treba dokazati uzročno-posljedični odnos između psorijaze i komorbiditeta. (3)

Neki od najčešćih komorbiditeta koji se pojavljuju uz psorijazu uključuju psorijatični artritis, kardiovaskularne i metaboličke bolesti poput ateroskleroze, hipertenzije, dijabetesa tipa II, dislipidemije, pretilosti, metaboličkog sindroma, povećane sklonosti bolesti koronarnih arterija i nastanku infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta, bolesti respiratornog sustava (astma i kronična opstruktivna bolest pluća), kroničnu bolest bubrega, upalne bolesti crijeva,

nealkoholnu masnu bolest jetre, karcinome hepatobilijarnoga sustava, erektilnu disfunkciju i psihijatrijske poremećaje, npr. depresija. (1)

Psorijatični artritis je seronegativna kronična reumatska bolesti koja zahvaća 20 – 30% pacijenata sa psorijazom, ovisno o području 1.3 – 40%, najčešće desetljeće nakon početka psorijaze. Artritis može zahvatiti različita tkiva lokomotornog sustava, hrskavicu, sinoviju, tetive, enteze, kosti. Asimetrične je distribucije. Može se pojaviti u obliku oligoartritisa ili poliartritisa. Tipično zahvaća distalne zglobove, dolazi do perifernog artritisa, daktilitisa, artritisa prstiju, entezitisa, spondilitisa. Zglobovi koje zahvaća su eritematozni. Može u konačnici dovesti do erozije zahvaćenih struktura i gubitka funkcije čime je kvaliteta života ovih pacijenata značajnije smanjena nego kod psorijatičnih pacijenata bez artritisa. (1,4,21)

Osobe koje imaju psorijazu imaju dva puta veću šansu razviti metabolički sindrom u odnosu na ostalu populaciju. Metabolički sindrom važan je rizični čimbenik za nastanak kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa II, a sama psorijaza se prema nekim znanstvenicima smatra nezavisnim čimbenikom za razvoj obiju bolesti. Rizik za nastanak infarkta miokarda raste s težinom bolesti. S obzirom da su drugi tipični čimbenici rizika za nastanka infarkta miokarda, uključujući pušenje, konzumaciju alkohola, pretilost, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija, teško je razlučiti točan značaj psorijaze kao zasebnog čimbenika. Nastanku kardiovaskularnih poremećaja nesumnjivo pridonose povišene razine lipida, lipidne peroksidaze, promijenjen profil adipokina, abnormalni profil čimbenika koagulacije u ovih pacijenata, kao i povišena ekspresija hormona renina u psorijatičnim lezijama. (1,4,20,21) Stoga seporučuje da se u svih pacijenti s psorijazom, s ili bez artritisa, godišnje napravi probir na dijabetes melitus, hipertenziju, izračuna BMI . (23)

Pacijenti oboljeli od psorijaze češće boluju od upalnih bolesti crijeva za što postoji i genetski podloga. Npr. psorijaza i Chronova bolest dijele isti lokus sklonosti na kromosomu 16q. (1,3)

Vrlo važna je učestala pojava psihijatrijskih poremećaja među oboljelim od psorijaze, naročito anksioznosti, depresije, povišene razine stresa, manjka samopouzdanja i samopoštovanja, osjećaja ljutnje, frustracije, usamljenosti i bespomoćnosti, kao i suicidalnosti. Njihovom nastanku pridonosi sama priroda bolesti, pogotovo ako se lezije nalaze na vidljivim mjestima (lice, ruke), što izrazito negativno utječe na kvalitetu života i svakodnevne aktivnosti pacijenta. Bolesnici su često manje produktivni i mogu biti profesionalno onesposobljeni uslijed naružujućih promjena što pacijentima stvara nelagodu i osjećaj srama. Bitan je i odnos društva prema oboljelima, često praćen diskriminacijom, stigmatizacijom, gađenjem, predrasudama, isključenjem iz normalnog društvenog okruženja, izolacijom na poslu i u obrazovnim ustanovama. Psorijaza može negativno utjecati na obiteljski, ljubavni i seksualni život

pacijenata. (1,4,20) Bolest otežava odabir odjeće, osobe imaju potrebu češće se kupati i češće prati odjeću. (4)

#### 4.3. Određivanje težine bolesti

Određivanje težine bolesti važan je dio prilikom postavljanja dijagnoze i ordiniranja terapije. Ona se određuje pomoću nekoliko upitnika. Jedan je *Body Surface Area* (BSA) kojim se utvrđuje postotak kože zahvaćen lezijama. 1% BSA predstavlja površinu ispruženog dlana sa svim prstima. Teškim se oblikom bolesti smatra BSA jednak ili veći od 10%. On se može primjenjivati u svim oblicima psorijaze. Najčešće korišteni upitnik *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) koji se koristi isključivo za vulgarnu psorijazu. Određuje se crvenilo, debljina i ljuskavost lezija i površina zahvaćene kože u četirima regijama: glava i vrat, gornji udovi, trup, donji udovi. Svakoj regiji pripada određen faktor: 0.1 za glavu i vrat, 0.2 za gornje udove, 0.3 za trup i 0.4 za donje udove. Intenzitet promjena izražava se rasponom od pet bodova: nema promjena – 0 bodova; blage -1 bod; umjerene – 2 boda; teške – 3 boda; i vrlo teške – 4 boda. Ovisno o postotcima zahvaćenosti kože dodjeljuju se bodovi: bez zahvaćenosti – 0 bodova; 1 – 9% - 1 bod; 10 – 29% - 2 boda; 30 – 49% - 3 boda; 50 – 69% - 4 boda; 70 – 89% - 5 bodova; 90 – 100% - 6 bodova. Rezultat se računa tako da se za svaku regiju pomnože njihovi intenzitet, površina i faktor, nakon čega se umnošci međusobno zbroje. Bolest se smatra teškom ako je rezultat upitnika veći ili jednak 10. *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) ukazuje kakve je kvaliteta života ovih pacijenata. Sastoji se od 30 pitanja i rezultat jednak ili veći od 10/30 smatra se teškim oblikom bolesti. Kvaliteta života smanjuje se što je veći broj lezija, zahvaćenošću osjetljivih područja, težinom kliničke slike, prisustvom psorijatičnog artritisa i komorbiditeta. Pojedina istraživanja pokazuju da je kvaliteta života više narušena kod muškaraca nego žena. Potrebno je utvrditi i komorbiditete jer oni mogu imati značajan utjecaj na terapiju. Npr. pacijenti koji su lošeg psihološkog stanja mogu se nedovoljno pridržavati terapije ili ju uopće ne koristiti, a pacijentima koji imaju bolesti jetre i bubrega treba prilagoditi dozu ili izbjegavati određene lijekove. (4,20,23,24)

## 5. ETIOPATOGENEZA PSORIJAZE

S obzirom da je riječ o području o kojem se može opsežno pisati, u ovom će radu etiopatogeneza psorijaze biti predstavljena u osnovnim linijama, naročito oni dijelovi koji su bitni kao terapijski ciljevi o čemu će biti riječi u sljedećem poglavlju.

Etiopatogeneza psorijaze iznimno je složena i multifaktorijalna, a uključuje genetske, imunološke i okolišne čimbenike. (1,21,25) Općeniti obrazac kao i kod brojnih drugih kroničnih

imunoposredovanih bolesti uključuje genetski predisponiranog pojedinca kod kojeg nakon izlaganja određenim okolišnim čimbenicima dolazi do disreguliranog imunskog odgovora, a koji kod psorijaze rezultira nastankom i održavanjem upale koja dovodi do nekontrolirane proliferacije keratinocita i njihove disfunkcionalne diferencijacije. (1,21) U nastanku psorijaze zajedno sudjeluju čimbenici prirođene i stečene imunosti čiji se utjecaji isprepliću. Najveća se važnost pridaje imunološkim zbivanjima posredovanim IL-17 i IL-23 te limfocitima T. (2)

### 5.1. Genetski i epigenetski čimbenici

Genska predispozicija igra važnu ulogu u nastanku psorijaze. Heritabilnost je zabilježena u 60 – 90% slučajeva što je više u odnosu na ostale bolesti kompleksne multifaktorijalne etiologije. (25) Populacijske studije ukazuju da se psorijaza učestalije pojavljuje u obitelji i među srođnicima, kao i na 2 – 3 puta češću pojavnost među jednojajčanim nego dvojajčanim blizancima. (1,2,21,26) Ta frekvencija ovisno o populaciji i studijama za jednojajčane iznosi prema nekim izvorima 20 – 73% (1), a prema nekima 35 – 73% (25), dok za dvojajčane blizance ona iznosi ovisno o izvoru 9 – 20% (1) tj. 12 – 20%. (25) Istraživanja su ukazala na nedostatak pravilnosti u nasljeđivanju što govori u prilog tome da nije riječ isključivo o hereditarnoj bolesti, nego o bolesti s genetskom podlogom u čijem nastanku ulogu igraju i drugi faktori (1), kao i da je riječ o poligenskoj bolesti. (25)

Dosad je otkriveno više desetaka genskih lokusa (2) i preko 30 polimorfizama jednog nukleotida (*single nucleotide polymorphism*, SNP) koji su povezani s nastankom psorijaze, (27) a brojni su identificirani pomoću GWAS-a (*Genome Wide Association Studies*) (1,25,27), naročito u europskoj i kineskoj populaciji. (1) Ovi su geni, osim brojčano, raznoliki i u funkciji koju obavljaju. Te funkcije uključuju formiranje kožne barijere, prezentaciju antigena (*HLA-Cw6*), sudjelovanje u prirođenoj imunosti putem IFN signalizacije ili NF-κB signalizacije, sudjelovanje u stečenoj imunosti putem djelovanja na pojedine citokine, naročito IL-17, IL-23 i IL 12 signalni putevi, na aktivaciju i diferencijaciju limfocita T, itd. (1,25,26) Kao najveći doprinos sklonosti nastanku psorijaze smatraju se različiti aleli gena koji sudjeluju u prezentaciji antigena, NF-κB, IL-17/IL-23 signalnom putu i IFN signalnom putu. (1,2)

Najvažniji genski lokusi koji pridonose sklonosti nastanku psorijaze jesu PSORS (*psoriasis susceptibility*) kojih ima oko 10, ali samo je za tri lokusa, PSORS1, PSORS2 i PSOR4, dokazano sa sigurnošću da sudjeluju u razvitku bolesti. (25) Lokus PSORS1 povezan je s najvećim rizikom za razvoj psorijaze. (1,25,27) PSORS1 zaslužan je za 35 – 50% heritabilnosti psorijaze. (25) Riječ je o regiji nukleotida veličine oko 220 – 250 kb, a koja se nalazi na kratkom kraku 6. kromosoma (6p21.3) u području MHC lokusa klase I. (1,21,25–27,28) Alel koji se povezuje s nastankom psorijaze je *HLA-Cw\*6* i to napose SNP *HLA-C\*06:02*. a koji ima ulogu u regulaciji odgovora prirođene i stečene imunosti. (1,2,25–27,28)



60% oboljelih od psorijaze imaju ovaj alel, (21) a naslijediti taj gen znači imati veći rizik od razvitka psorijaze, ovisno o literaturi 4 -5x (2) ili 9 – 23x (21). Rizik je još i veći ukoliko je također naslijeđena riskantna varijantna gena *ERAP1*. (2,28) Također, postoji povezanost između HLA-B17 te nastanka psorijaze i psorijatičnog artritisa. (26)

PSORS2 lokus nalazi se na kromosomu 17 (27) i povezan je s *CARD14* koji kodira *scaffold* proteine koji imaju značajnu ulogu u regulaciji NF-κB signalnog puta. (21) Stoga njegove mutacije dovode do poremećaju u tom signalnom putu, njegove pretjerane aktivacije i pojačanog djelovanja brojnih citokina i kemokina, a također sudjeluju u aktivaciji inflammasoma i regulaciji apoptoze aktivacijom Bcl10. (27) U psorijatičnih pacijenata *CARD14* je reguliran prema gore u suprabazalnim slojevima kože, a prema dolje u bazalnim slojevima. (21). Osim njega, u NF-κB signalnom putu među važnijim zahvaćenim genima su *NFKBIA*, *TNIP1* i *TNFAIP3*. (21,25)

PSORS4 nalazi se dugom kraku 1. kromosoma i sadrži *epidermal differentiation complex* koji obuhvaća *LCE gene (late cornified envelope)*. S nastankom psorijaze povezani su *LCE3* geni čija se uloga vidi i u nastanku psorijatičnih lezija poslije traume. (25)

Mutacije pojedinih gena koji sudjeluju u prirođenom antimikrobnom odgovoru kože također mogu pridonijeti nastanku psorijaze. *RNF114* sudjeluje u signalnom putu prirođenih antiviralnih receptora RIG-1 i MDA5, a koji su kodirani genima *DDX58*, tj. *IFIH1*. Oba su regulirana prema gore u psorijatičnim lezijama i sudjeluju u upalnom odgovoru u koži. *EXOC2* potiče IFN-1 signalnim put. Gen *hBD-2* koji kodira beta-defenzin također je pojačano eksprimiran. (25)

Tri su epigenetska mehanizma koja u sudjeluju u nastanku psorijaze: *long non-coding RNA (lncRNA)*, *micro-RNA (miRNA)* i metilacija CpG sekvenci. (21) Disregulirane nekodirajuće RNA molekule uglavnom su povezane s regulacijom imunskog odgovora i kemokina signalnih puteva, primjerice, diferencijacijom i aktivnošću regulatornih limfocita T, signalnim putevima NF-κB, mTOR, MAPK i JAK-STAT. Također, kontroliraju i razvoj epidermisa i kožne barijere. (29) Postoji oko 1000 lncRNA koje se razlikuju između psorijatične i normalne kože, a najvažnije se nalaze u blizini gena *CARD14*, *LCE3B/LCE3C* i *IL23R*. (21) Pojedine od tih lncRNA u psorijazi su regulirane prema gore, npr. *PRINS*, *MIR31HG*, *RP6-65G23.1*, *MSX2P1*, *SLC6A14-1:1*, *NR\_003062*, a druge su regulirane prema dolje, npr. *MEG3*, *AL162231.4* i *NONHSAT044111*. Mikro-RNA reguliraju pojedine segmente imunskog odgovora na razini translacije. Kao i kod lncRNA, pojedine su miRNA regulirane prema dolje, npr. *miR-125b*, *Let-7b*, *miR-145-5p*, *miR-187*, *miR-194*, dok su druge regulirane prema gore, npr. *miR-31*, *miR-126*, *miR-146a*, *miR-142 -3p*, *miR-155*. (29) DNA metilacijom u području CpG sekvenci suprimira funkciju pojedinih gena. Dosad je dokazano preko 1100 različito metiliranih CpG

sekvenci između psorijatične i normalne kože, a 12 ih se odnosilo na diferencijaciju epidermisa. Zanimljivo je da se profil metilacije normalizira primjenom TNF- $\alpha$  antagonista. (21)

## 5.2. Okolišni čimbenici

Kao i kod drugih kroničnih imunoposredovanih bolesti, i psorijaza nastaje interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika. (1) Iako je neupitno da su okolišni čimbenici značajni u nastanku psorijaze, njihova identifikacija i točan doprinos nisu do kraja definirani i objašnjeni. Neki od najvažnijih okolišnih čimbenika za koje se zna da mogu sudjelovati u nastanku psorijaze su: lijekovi (imikvimod, litij, beta-blokatori, interferoni, antimalarici, NSAID, nekad i TNF-a antagonisti), bakterijske i virusne infekcije (streptokokna infekcija, prvenstveno kod kapljičaste psorijaze, ali i kod vulgarne; infekcija HIV-om), tjelesna trauma (Köbnerov fenomen, tetovaže), pušenje, alkohol, prekomjerna tjelesna masa i stres. (1,2,26) Praktična važnost nekih od njih je i model istraživanja psorijaze pomoću imikvimoda. (1)

## 5.3. (Imuno)patogeneza

Kao što je već rečeno, psorijaza je bolest složene, multifaktorijalne etiopatogeneze u čijem nastanku značajno sudjeluju imunosni procesi koji dovode do nastanka i održavanja upala i promjena na koži. Za zbivanja u psorijatičnim lezijama važni su događaji koji se odvijaju uslijed interakcije keratinocita, imunosnih i upalnih stanica koje pripadaju prirođenom i stečenom upalnom odgovoru. (1) Stoga u psorijazi nalazimo zapravo kombinirane autoimunosne i autoinflamatorne komponentne u etiologiji. (30)

Proces diferencijacije keratinocita poremećen je u oboljelih. Normalna, zdrava koža tijekom otprilike 28 dana prolazi kroz proces diferencijacije pri čemu stanice bazalnog sloja epidermisa prolaze kroz spinozni i granularni sloj epidermisa formirajući na kraju sloj rožnatih stanica. Stanice *stratum spinosum* terminalno se diferenciraju sintetizirajući proteine kodirane *epidermal differentiation* kompleksom, keratine i druge proteine kao i lipide. U psorijatičnoj koži proliferacija je brža, a proces diferencijacije zbiva se unutar 5 – 8 dana što dovodi do histoloških promjena opisanih u prethodnom poglavlju. (1) IL-17 snažan je induktor sinteze antimikrobnih proteina (AMP) u keratinocitima, a limfociti Th22 proizvode IL-22 koji inducira hiperplaziju keratinocita, ubrzani rast keratinocita, ubrzani gubitak površinskih keratinocita, pojačanu sintezu AMP-ova i uklanjanje patogena. Keratinociti granularnog sloja epidermisa proizvode različite AMP-ove, uključujući S100A7 (psoriasin), S100A8 (kalgranulin A), S100A9 (kalgranulin B), lipokalin 2,  $\beta$ -defenzin i katelicidin (CAMP/LL-37). (26,27) LL-37 smatra se sponom između keratinocita i plazmacitoidnih dendritičkih stanica (pDC). Nadalje, brojni citokini utječu na aktivnosti keratinocita. Sveukupno govoreći TNF, IL-17, IL-22 i IFN- $\gamma$  potiče proliferaciju keratinocita, kao i produkciju citokina, kemokina i AMP-ova što svojim učinkom na

druge upalne stanice i njihov posljedičan odgovor na keratinocite rezultira stalnim održavanjem upale u koži. (26,27)

U patogenezi psorijaze ključnu ulogu igra stanična imunost posredovana limfocitima T, ali u proces su uključene i druge imunosne i upalne stanice. Njihova se interakcija odvija preko brojnih citokina, npr. IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , kemokina, proliferacije i aktivacije keratinocita, faktora rasta. (1–3,21,26–28,30) Posljedično dolazi do angiogeneze, nakupljanja neutrofila i različitih vrsta limfocita i konačno do samoodržavanja upale. (2) Glavne skupine limfocita koje se nalaze u psorijatičnim lezijama su limfociti Th1, Th17 i Th22 ovisno o tome eksprimiraju li IFN- $\gamma$ , IL-17 ili IL-22. (27)

O kojem je točno (auto)antigenu riječ u nastanku psorijaze još uvijek nije utvrđeno, iako se kao kandidati spominju LL37, ADAMTSL5 i KRT17. (2,21) ADAMTSL5 proizvode melanociti i specifičan je za HLA-Cw6, a prepoznaju ga citotoksični CD8+ limfociti T. (21)

Jedan od najviše opisanih mehanizama nastanka psorijaze kaže da uslijed traume kože ili infekcije keratinociti otpuštaju katelicidin LL37 koji se spaja s fragmentima DNA ili RNA formirajući pritom guste agregate. Njih prepoznaju TLR-7/9 receptori plazmacitoidnih dendritičkih stanica (pDC) dermisa što rezultira njihovom aktivacijom, produkcijom IFN tipa I i migracijom u područje epidermisa gdje keratinociti dalje proizvode LL-37, a sve to dovodi do održavanja upalnog odgovora mehanizmom pozitivne povratne sprege. (1,3,21,26,27,30). Aktivirani keratinociti također eksprimiraju IL-1. U ranim stadijima razvoja psorijaze pDC koje proizvode IFN- $\alpha$  u sklopu prirodnog upalnog odgovora razlikuju se od kasnijih pDC koji stvaraju IL-12. Dermalne pDC aktiviraju se zajedno s keratinocitima u sklopu prirodnog imunosnog odgovora (30). IFN iz dendritičkih stanica zajedno s onim citokinima koje secerniraju aktivirani keratinociti dovode do sazrijevanja i aktivacije mijeloidnih dendritičkih stanica (mDC) (1,21,27) i poticaja aktivnosti limfocita Th1 i Th17. (21) Ove dermalne dendritičke stanice (DDC) stvaraju brojne citokine, a među njima je TNF koji je važan zbog interakcije između DDC i limfocita T, dok njegova blokada sprječava sazrijevanje DDC i produkciju IL-23. DDC sele se u regionalne limfne čvorove gdje prezentiraju (auto)antigen naivnim limfocitima T. Interakcija između aktiviranih DDC i limfocita T uspostavlja osovinu IL-23/IL-17 pri čemu dendritičke stanice i IL-23 podrijetlom iz makrofaga promoviraju pomoćničke limfocite Th17 i citotoksične limfocite Tc17. (1–3,21,27)

Limfociti Th17 i citokinska osovine IL-23/IL-17 ima ključnu ulogu u patogenezi psorijaze, a na njihovo se djelovanje kasnije nastavlja imunosni odgovor posredovan limfocitima Th1, IFN- $\gamma$  i drugim proupalnim citokinima. (1–3,21,26,27)

IL-23 heterodimerni je citokin koji se sastoji od podjedinica IL-23p19 i IL-12p40 (potonju dijeli s IL-12) (1,2,27) i danas postoji biološki lijek ustekinumab koji ciljano djeluje na zajedničku

podjedinicu IL-23 i IL-12. (1) Ovaj citokin potiče i održava produkciju IL-17 te je ključan za ekspanziju i preživljavanje limfocita koji ga proizvode. (2,27,31). Limfociti Th17 obilno su prisutni u krvi i koži pacijenata, a zajedno s limfocitima Tc17 i  $\gamma\delta$ -T stanicama, koje su normalno zaslužne za nadzor epitelnih površina, proizvode citokine IL-17A, IL-17F i IFN- $\gamma$ , a  $\gamma\delta$ -T stanice stvaraju i kemokine koji privlače limfocite Th1. (1,21,27) IL-17 obuhvaća skupinu od 6 vrsta citokina, ali IL-17A ima najsnažniji učinak u razvitku psorijaze. (2,21,31) IL-17A/F vežu se za receptore na keratinocitima i potiču stanice na proizvodnju kemokina i AMP-ova koji privlače neutrofile i druge leukocite (1,3,21) te na proizvodnju citokina IL-19 i IL-36 koji dovode do hiperproliferacije keratinocita. (31) U sinergiji s TNF- $\alpha$ , IL-17A inducira ekspresiju brojnih proupalnih citokina, kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  i regrutiraju stanice koje proizvode IL-17. IL-1 $\beta$  i IL-23 facilitiraju proizvodnju IL-17, IL-8 djeluje kao kemoatraktant za neutrofile. (31) IL-17C u keratinocitima potiče autokrini proupalni odgovor. (1) U konačnici, IL-17 pojačava ekspresiju svog vlastitog kemoatraktanta CCL20 uspostavljajući pozitivnu povratnu spregu. (2) Najvažniji izvori IL-17 su limfociti Th17 i ILC (1,21). ILC (*innate lymphoid cells*, prirodene limfoidne stanice), morfološki nalik limfocitima, ali bez pripadajućih markera, jedan su od najvećih izvora IL-17 i IL-22 u psorijaziformnim lezijama. (1,27,31) I  $\gamma\delta$ -T stanice i ILC posjeduju IL-23R receptor te su dio citokinske osovine IL-23/IL-17. (1) Prethodno spomenuti IL-12 potiče imunski odgovor posredovan limfocitima Th1. (26)

Odgovor pomoćničkih limfocita Th1, koji stvaraju IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i IL-2, potiče IL-12, a privlače ih brojni kemokine koje stvaraju mijeloidne stanice i keratinociti. (2,26,27) Citotoksični CD8+ limfociti T koji su prisutni u psorijatičnim lezijama, naročito u epidermisu, važan su izvor citokina IL-17, IL-22, TNF, IFN- $\gamma$  te promoviraju upalu i proliferaciju keratinocita. (1,26,27) S obzirom na ovi limfociti posjeduju MHC I molekule, to govori u prilog utjecaju virusnih antigena u etiopatogenezi bolesti i da se neki autoantigeni prezentiraju ovim načinom. (26) U patogenezi psorijaze važnu ulogu imaju i memorijski limfociti T smještenih u tkivu. Oni se povezuje s oštro demarkacijom u odnosu na zdravu kožu i s ponovnom pojavom plakova na istim dijelovima tijela. (1,2,27)

Proupalno djelovanje TNF-a kojeg proizvode mnoge imunostne i upalne stanice (dendritičke stanice, limfociti Th17 i Th1, keratinociti) ostvaruje se poticanjem ekspresije drugih proupalnih citokina, kemoatraktanata, adhezivnih molekula te amplifikacijom učinka drugih citokina i interakcijom s njima, uključujući IL-17. (2,26) Proupalno djelovanje IFN- $\gamma$  ostvaruje se poticanjem prezentacije antigena i MHC II molekula te poticanjem ekspresije kemokina koji privlače limfocite Th1 i Tc1. (2) IFN- $\gamma$  naročito snažno inhibira odumiranje keratinocita i potiče njihovu hiperproliferaciju. (26)

## 6. TERAPIJSKI PRISTUP VULGARNOJ PSORIJAZI

### 6.1. Općenito o terapiji psorijaze i ciljevima terapijskog pristupa

Kao i za ostale imunoposredovane bolesti, ne postoji terapijski pristup koji će izliječiti psorijazu, nego samo oni terapijski pristupi koji će smanjiti aktivnost bolesti i njenu progresiju, utjecati na simptome, spriječiti razvitak ili progresiju komorbiditeta. (1,32,33) Terapija je vrlo često cjeloživotna i treba biti visokokvalitetna, tj. takva da bude učinkovita i sigurna za pacijenta i da je pacijent može bez mnogo problema podnositi. (4)

Koja će se terapija za psorijazu odabrati ovisi o vrijednosti težini bolesti, izraženoj prvenstveno preko indeksa koji se koriste u evaluaciji pacijentova stanja (PASI, BSA, DLQI), lokalizaciji lezija, prisustvu psorijatičnog artritisa i drugih komorbiditeta, dobi i spolu pacijenta, trudnoći, lijekovima koje pacijent koristi, pacijentovim preferencijama i zadovoljstvu. (1,2,34,35) Npr. ukoliko je prisutan psorijatični artritis, definitivno će se uvesti sistemski lijek. (2) Treba voditi računa o učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti lijeka, važan je odabir načina primjene lijeka i nadziranja iste. (35)

Sama težina bolesti polazište je s kojeg određujemo kakav će biti terapijski pristup. Kao što je već rečeno, tipično se smatra da je bolest teška, tj. umjereno teška do teška ako je BSA > 10%, PASI > 10 i DLQI > 10. Umjereno teškom do teškom bolešću smatra se i ako bolest ima značajan utjecaj na pacijentovo tjelesno, psihičko i socijalno zdravlje te lokalizirana bolest koja se ne može tretirati topičkom terapijom, a povezana je sa slabljenjem ili gubitkom funkcije te sa značajnim stresom za pacijenta. (2,35)

Širok je izbor terapijskih pristupa koji su na raspolaganju kod liječenja psorijaze, a to su: topička terapija, fototerapija, konvencionalna sustavna i ciljana terapija. Topička terapija najsigurniji je oblik terapije i preferira se u blagoj do umjerenj bolesti i uključuje primjenu emolijensa, kortikosteroide, analoge vitamina D, inhibitore kalcineurina, topičke retinoide, ugljeni katran, ditranol. Konvencionalna sustavna terapija preferira se u umjerenj do teškoj bolesti i uključuje ciklosporin, metotreksat, oralne retinoide, estere fumarne kiseline. (4,33,34) U velikom broju slučajeva, ovakva klasična terapija ne dovodi do zadovoljavajućih rezultata u liječenju. Stoga se s vremenom razvila ciljana terapija u vidu malih molekula (biosimilanata) i bioloških lijekova kao metoda liječenja umjerene do teške psorijaze koja ne reagira na prethodno liječenje. (1,32,34) Važnu ulogu i dalje ima fototerapija, tipično se koristi za pacijente s blagom do umjerenom bolešću kojima ne pomaže topička farmakološka terapija te za pacijente s umjerenom do teškom bolesti, ali o njoj će detaljnije biti riječi poslije. (4,33) S obzirom na ovako širok izbor terapije, moguće je kombinirati različite terapijske pristupe i na taj način poboljšati učinkovitost liječenja i smanjiti nuspojave. (34)

Kada je riječ o krajnjim ciljevima terapije, ne postoje ujednačeni kriteriji i oni se znaju razlikovati među zemljama i organizacijama. Oni se mogu izraziti kao PASI 75 ili PASI 90, što znači smanjenje PASI za 75%, odnosno 90% početne vrijednosti. (1,32) PASI 75 smatra se zlatnim standardom, ali novim uspješnim terapijskim pristupima PASI 90 sve više dobiva na važnosti kao cilj. PASI 90% otprilike je jednak PASI  $\leq 2$  i subjektivnoj procjeni gotovo potpunog ili potpunog nestanka svih lezija. *Cut off* vrijednosti PASI i DLQI koje treba uzeti u obzir pri procjeni potrebe za mijenjanjem bolesti iznosi 5 za oba indeksa. (32) Neuspjehom se smatra ukoliko nije dosegnut PASI 50. Ukoliko je dosegnut PASI 50 – 75, daljnji postupak se određuje na temelju DLQI. Ako je on manji od 5, terapija ostaje ista, a ako je veći od 5, tada treba promijeniti terapijski pristup. Može se povećati doza, skratiti vrijeme između primjene doze ili dodati još jedan lijek, topički ili sustavni. Ako i to ne uspije, treba promijeniti lijek(ove). (35)

U terapiji psorijaze važnu ulogu ima holistički pristup liječenju. Pored farmakoterapije i fototerapije, iznimno je bitna edukacija pacijenata, savjetovanje pacijente o prestanku sa štetnim navikama poput pušenja cigareta i konzumacije alkohola, važnosti gubitka tjelesna mase, unaprjeđenja sna i tjelovježbe, kao i psihološka pomoć i psihoterapija. (2,4)

U slučaju da pacijent razvije infekciju tijekom terapije psorijaze, daljnji nastavak terapije ili njen prekid određuju se individualno s nadležnim dermatologom. Nameće se i pitanje cijepljenja kod pacijenata sa psorijazom. Cijepljenje se preporučuju, bilo umrtvljenim, bilo živim cjepivom, no problem se javi kod upotrebe sistemske terapije. Prije primjene sistemske terapije trebalo bi provjeriti status cijepljenja pacijenta i kompletirati ga u slučaju da neka cjepiva nedostaju. Kod pacijenata na sistemske terapiji potrebno je s nadležnim dermatologom raspraviti o cijepljenju živim cjepivom ako se javi potreba za njim. (35)

## 6.2. Topička terapija vulgarne psorijaze

Cilj topičke terapije psorijaze je minimalizirati proširenost i ozbiljnost bolesti i smanjiti njen utjecaj na život pojedinca. (36) Ovaj se terapijski pristup primjenjuje kao terapija izbora u bolesnika s blagim oblikom psorijaze, tj. kod kojih je BSA  $< 10\%$ , najčešće 3 – 5%. (2,3,36) Također se može koristiti i na osjetljivim područjima, poput lica, genitalija i intertriginozna područja, kao adjuvantna terapija u bolesnika s srednje teškim i teškim oblikom psorijaze kombinirana sa sistemskom terapijom ili fototerapijom kao adjuvantna terapija kod refraktorne palmoplantarne psorijaze. (36,37) Ova vrsta terapijskog pristupa visoke je efikasnosti i izvrsnog sigurnosnog profila. (37)

Topička terapija psorijaze uključuje prvenstveno primjenu emolijensa, kortikosteroida, analoga vitamina D, inhibitora kalcineurina i keratolitika, kao i ciljanu fototerapiju (2,3,32,38) (o potonjoj će biti riječi u sljedećem poglavlju). Pored njih postoje i druge vrste lokalne terapije koje se danas sve manje koriste, primjerice katrani i antralin (ditranol). (2,32) Općenito, topička terapija svoje djelovanje ostvaruje smanjenjem hiperkeratoze i proliferacije keratinocita te imunomodulatornim i protuupalnim djelovanjem. (33,37)

Odabir topičkog pripravka ovisi o više faktora koji ovise o pacijentu i samoj bolesti, npr. dob, spol, posao, lokalizacija i proširenost lezija, prisustvo drugih bolesti. (36)

Postoji višestruki izbor vehikula putem kojih se lijek može nanositi na koži (mast, krema, pjena, šampon, gel...), a njihova uporaba razlikuje se ovisno o dijelu tijela zahvaćenog lezijama te preferencijama pacijenata (npr. mast je efikasnija od krema, ali može predstavljati estetski problem za pacijenta. Stoga će se mast nanositi noću, a kremu danju). (36) Danas postoje i „nanonosaci“ (*nanocarriers*) koji dobivaju sve veći interes među istraživačima. Prema dosadašnjim studijama, topički primijenjeni farmokološki pripravci u obliku nanočestica pokazali su veće prodiranje u kožu, kontrolirano otpuštanje i zaštitu od degradacije što im poboljšava efikasnost u odnosu na klasične vehikule. Također, nanonosaci omogućuju primjenu nižih doza aktivnih tvari za ostvarenje terapijskog učinka i kombinaciju lijekova uz smanjenu sustavnu apsorpciju i manje nuspojave. (33)

Efikasnost topičke terapije može se povećati primjenom okluzivne metode te kombinacijom lijekova iz različitih skupina. (20) Okluzijom plastičnom folijom koža se vlaži i macerira zbog povećane lokalne vlažnosti i temperature što posljedično olakšava prodiranje farmakološki aktivnih tvari u kožu. (36) Osim povećanja efektivnosti terapije, kombiniranje različitih topičkih lijekova smanjuje nuspojave monoterapije. (33)

Najveći nedostatak topičke terapije smanjena je suradnja pacijenata koja je zamijećena u većine liječenih. (2,36) Ovo se može popraviti primjenom pripravaka duljeg djelovanja zbog toga što se tada mogu primjenjivati intermitentno, a to olakšava suradnju pacijenta. (36) Također, topička terapija može dovesti do iritacije i atrofije kože. (36) Unatoč tome, topička terapija ostaje najčešće korišteni pristup u liječenju psorijaze koji pacijenti najlakše prihvaćaju u odnosu na sve druge terapijske pristupe. (33,34)

Slijedi prikaz najvažnijih lijekova koji se koriste u topičkoj terapiji psorijaze.

**Emolijensi** predstavljaju važan i vrijedan dio topičke terapije psorijaze. Oni se koriste kao dodatak drugim vrstama topičke terapije, a ne kao monoterapija. (32,36) Najčešće korišteni emolijensi su *petroleum jelly*, tekući parafin i mineralna ulja. (36) Oni hidratiziraju i omekšavaju inače suhu kožu psorijatičnih lezija, reduciraju ljuskanje kože, ublažavaju svrbež,

olakšavaju prodor aktivnih tvari u kožu, pridonose normalizaciji proliferacije, diferencijacije i apoptoze, ublažavaju hiperkeratozu, imaju protuupalni učinak i osnažuju kožnu barijeru čime sprječavaju nastanak Köbnerova fenomena. (32,36) Mogu se koristiti u različitim vehikulima, najčešće kao kreme, masti, ali i kao losioni, sapuni i kupke. Od nuspojava zabilježeni su iritativni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, akneiformne lezije, bockanje, poremećaji pigmentacije. Ne postoje kontraindikacije za njihovu uporabu. Sigurni su za korištenje tijekom trudnoće, laktacije i u pedijatrijskoj populaciji. (36)

**Topički (lokalni) kortikosteroidi** glavna su i osnovna terapija za pacijente s blagom i lokaliziranom vulgarnom psorijazom (3), ali mogu se koristiti u svim stadijima bolesti. (36) Svoj učinak ostvaruju višestrukim mehanizmima: protuupalnim, antiinflamatornim i antiproliferativnim djelovanjem te lokalnom vazokonstrikcijom. Kako je riječ o hormonima steroidne strukture, oni svoj učinak ostvaruju djelovanjem na DNA molekule tako što formiraju kompleks s kortikosteroidnim receptorima u citoplazmi koji se premješta u jezgri i potom se veže za GRE (od eng. *glucocorticoid responsive elements*) na DNA i utišavaju ekspresiju proupalnih citokina i drugih gena. (3,33,34,36) Između ostalih, utišavaju ekspresiju IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ . (34) Topički kortikosteroidi brzo ublažavaju upalu i dovode do regresije lezija, a rezultati su bolji ako se koristi okluzija. (32) Rezultati liječenja topičkim kortikosteroidima dobri su ukoliko je primijenjen kortikosteroid odgovarajuće snage i ukoliko je pacijent suradljiv. (3) Odabir kortikosteroida određene jačine, kao i odabir vehikula, ovisi o lokalizaciji lezija, debljini plakova, dobi i suradljivosti pacijenta, imajući u vidu potencijalne nuspojave lijeka. (3,36,38) Tako za trup i udove, uključujući dlanove i tabane, treba koristiti srednje do visokopotentne kortikosteroide (I.-III. reda), a ukoliko su plakovi deblji, tada se preporučuje koristiti suporpotentne kortikosteroide. (3,38) Maksimalna doza kortikosteorida I. reda za odrasle iznosi 50 g tjedno. (3) Za regije poput lica, aksila, genitalija i ispod dojke preporuča se koristiti niskopotentne nefluorirane kortikosteroide (3,32) Kod djece treba također primjenjivati niskopotentne kortikosteroide. (38) Na vlasištu se kortikosteroidi nanose kao otopine, losioni i pjene, a na ostale dijelove tijela kao masti i kreme. (3,36) Prema američkoj kategorizaciji kortikosteroidi se rangiraju prema potentnosti u sedam razreda. (3,34) Kortikosteroidi I. reda su: betametazon dipropionat, klobetazon propionat, diflukortolon valerat, flucinonid, fluradrenolid, halobetazol propionat. Kortikosteroidi II. reda su: amcinonid mast, mometazon furoat mast, klobetazol propionat, dezoksimetazon, diflorazon acetat, fluocinonid 0.05%, halcinonid, halobetazol propionat 0.1%. Kortikosteroidi III. reda su: amcinonid krema ili losion 0.1%, betametazon dipropionat, betametazon valerat, desoksimetazon, diflorazon diacetat, diflukortolon valerat, fluocinonid 0.05% krema, flutikazon propionat, mometazon furoat, triamcinolon acetonid. Kortikosteroidi IV. reda su: betametazon dipropionat, klorokortolon pivalat, fluocinolon acetonid, flurandrenolid, hidrokortizone valerat, mometazon furoat,



triamcinolon acetonid 0.1% krema. Kortikosteroidi V. reda su: betametazon dipropionat, betametazon valerat, dezonid, fluocinolon acetonid 0.01% krema, flurandrenolid, flutikazon propionat, hidrokortizon butirat, hidrokortizon probutat, hidrokortizon valerat, prednikarbat, triamcinolon acetonid. Kortikosteroidi VI. reda su: alklometazon dipropionat, betametazon valerat, dezonid 0.05% gel, fluocinolon acetonid, triamcinolon acetonid. Kortikosteroidi VII. reda su: hidrokortizon 2.5% krema, hidrokortizon acetat. (3) Kortikosteroide prema europskoj kategorizaciji dijelimo u 4 razreda. Izbor kortikosteroidnih pripravaka ovisi o aktivnosti bolesti. Tijekom aktivne akutne faze psorijaze trebalo bi ih se koristiti dva puta dnevno dok se lezije gotovo ili u potpunosti ne povuku. Nakon smirivanja stanja, trebalo bi ih se nastaviti koristiti dva puta tjedno čime se smanjuje rizik od relapsa. Topički kortikosteroidi mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima, bilo dva lijeka primijenjena u različito vrijeme, bilo kao kombinirana formula. Lijekovi s kojima se kortikosteroidi najčešće kombiniraju su analozi vitamina D (npr. betametazon dipropionat + kalcipotriol) i keratolitici (npr. halobetazol propionat + tazaroten). (3) U srednje teškim i teškim oblicima bolesti primjenjuje se kao dodatak drugoj, sustavnoj terapiji. (36) Primjena kortikosteroida praćena je pojedinim nuspojavama. Česta upotreba kortikosteroida tijekom dulje vremena dovodi do atrofije kože, teleangiektazija, strija, hipopigmentacije, kontaktnog dermatitisa, perioralnog dermatitisa, povratnih (*rebound*) plakova (obično nakon naglog prekida terapije), akneiformnih erupcija, infekcija i do tahifilaksije. (3,32,34,36,38) Sistemske nuspojave mogu se pojaviti, tipično kod djece, u vidu inhibicije hipotalamičko-hipofizne osi i supresije adrenalnih žlijezda. (3,33) Kao sustavna nuspojava pojavljuju se hiperglikemija i Cushingov sindrom. (36) Napredak u tehnologiji razvoja novih lijekova dovodi do smanjenja nuspojava pa danas postoje kortikosteroidi (klobetazol) inkapsulirani u PLGA (poli-D,L-laktična koglikolna kiselina, *poly-D,L-lactic-co-glycol acid*) mikrosfere. To su pripravci s produljenim otpuštanjem pa bi tako trebali povećati učinkovitost terapije. Postoje još i neki drugi oblici nanoprijenosnika koji se istražuju. (34)

**Analozi vitamina D** korisna su adjuvantna topička terapija u liječenju vulgarne psorijaze. (36) Lijekovi koji se koriste u terapiji uključuju kalcitriol, kalcipotrien (kalcipotriol) i takalcitol. (2,3) Oni se vežu za receptore vitamina D na limfocitima T i dendritičkim stanicama, modulirajući njihovu funkciju, i na keratinocitima, blokirajući proliferaciju i potičući diferencijaciju keratinocita. (3,32,37) Ovi lijekovi nisu pretjerano učinkoviti ako se koriste kao monoterapija. (3) Učinkovitiji su od topičkih retinoida i ugljenog katrana. (38) Primjenjuju se dva puta dnevno. Maksimalna preporučena doza za djecu iznosi 50 g tjedno, a za odrasle 100 g. (3) Kalcitriol sintetski je oblik aktivnog vitamina D koji postoji samo kao krema. Takalcitol sintetski je analog vitamina D koji se primjenjuje samo jedanput dnevno u obliku masti ili losiona. Kalcipotrien sintetski je analog vitamina D koji postoji u 0.005% kremi, masti i losionu.

Jednako je učinkovit lijek protiv psorijaze kao i 1,25-dihidroksikolekalciferol, ali ima puno slabiji metabolički učinak. (36) S obzirom da fototerapija može inaktivirati kalcipotrien, treba ga koristiti nakon fototerapije. Nuspojave analoga vitamina D uključuju žarenje i iritaciju kože (na psorijatičnim plakovima ili oko njih), pruritus, edem. (3,36) Lice i intertriginozna područja napose su sklona iritaciji. Sustavne nuspojave uključuju hiperkalcijemiju, hiperkalciuriju i supresiju paratiroidnog hormona, stoga su analozi vitamina D kontraindicirani kod pacijenata s hiperkalcijemijom. One se pojavljuju ukoliko se prijeđe određena doza lijeka (100 g tjedno za kalcipotrien, 210 g tjedno za kalcitriol i 70 g tjedno za takalcitol). Kalcitriol ima najznačajniji učinak na serumske koncentracije kalcija. (36) Bubrežno oštećenje najvažniji je ograničavajući čimbenik korištenja ovog lijeka koji se kod psorijatičnih pacijenata bez ovog oštećenja može nanositi redovito i bez ograničenja. (3) Dakle, analozi vitamina D imaju dobar dugotrajni sigurnosni profil što ih čini terapijom izbora za dugoročnu terapiju održavanja. Analozi vitamina D mogu se primjenjivati u kombinaciji s topičkim kortikosteroidima (betametazon dipropionat + kalcipotriol), a koja je učinkovitija od monoterapije svakim pojedinim od tih lijekova. (38) Mogu se koristiti u liječenju psorijaze noktiju i vlasišta. (36)

**Kombinirana terapija kortikosteroidom betametazonom dipropionatom i analogom vitamina D kalcipotriolom (kalcipotrienom)** u fiksnoj dozi primjenjuje se jednom dnevno u terapiji vulgarne psorijaze kod odraslih pružajući učinkovitu terapiju i mogućnost dugotrajnije terapije održavanja. (39,40) Prednosti ovakvog terapijskog pristupa u tome je što je učinkovitiji je u liječenju psorijaze od samog vehikula i od pojedinih komponenti kombinacije. Terapijski se učinak postiže kombinacijom farmakodinamskih mehanizama svakog pojedinog lijeka. Dolazi do izraženije redukcije genske ekspresije i smanjenja razina citokina poput IL-17, IL-22, IL-8, TNF-a u usporedbi s monoterapijom svakog pojedinog lijeka. (38,39) Zajedničkim učinkom pojačava se imunomodulacija aktivnosti limfocita Th1, Th17, Th2, Treg dendritičkih stanica i proupalne aktivnosti keratinocita. (40) Kombinacije se tipično primjenjuju u obliku pjene jer je takav način primjene učinkovitiji od masti ili otopine koja sadržava betametazon dipropionat i kalcipotrien u jednakoj fiksnoj dozi kao i pjena, a također je putem pjene pojačano prodiranje aktivnih tvari u kožu. (39) Kombinacija betametazona dipropionata i kalcipotriola pokazala se učinkovitijom u liječenju vulgarne psorijaze trupa i udova u usporedbi s monoterapijom kortikosteroidima te uspješnijom u liječenju psorijaze vlasišta u usporedbi s monoterapijom analogom vitamina D. Ovakvom se terapijom postiže smanjenje BSA i PASI, uz poboljšanje kvalitete života. (39,40) Pacijenti dobro podnose terapiju, nuspojave su uglavnom blage do umjerene i tipično povezane s mjestom primjene, primjerice promjene pigmentacije kože, iritacija kože, pruritus, folikulitis, reakcije preosjetljivosti. Nuspojave su općenito blaže nego pri monoterapiji kortikosteroidima ili analogom vitamina D. (39) Također, kortikosteroid i analog vitamina D u kombinaciji ublažavaju nuspojave jedan drugoga.

Primjerice, kalcipotriol svojim djelovanjem na ekstracelularni matriks ublažava atrofiju kože koja je jedna od češćih nuspojava kortikosteroidne terapije. (40) Nema kliničkih značajnih učinaka na homeostazu kalcija ili na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Kombinacija betametazona dipropionata i kalcipotriola smanjuje učestalost primjene terapije na jednom dnevno. Zbog toga je terapijski pristup pacijentima puno prihvatljiviji pa je suradnja bolja i pojava nuspojava povezanih s monoterapijom je rjeđa. (39,40)

**Topički inhibitori kalcineurina** koji se koriste u topičkoj terapiji vulgarne psorijaze su takrolimus i pimekrolimus. (3,41) Riječ je zapravo o lijekovima koji se koriste u topičkoj terapiji atopijskog dermatitisa, ali je njihova uloga u liječenju psorijaze bila predmetom istraživanja i pokazala se obećavajućom. (41–43) U nekim zemljama njihova uporaba nije preporučena, nego se koriste *off label*, a FDA ih još nije odobrila kao službenu terapiju psorijaze. Kao vehikule takrolimus koristi mast, pri čemu je koncentracija aktivne tvari 0.03% ili 0.1%, a pimekrolimus koristi kremu, pri čemu je koncentracija aktivne tvari 1%. (36,38) Za noviji inhibitor kalcineurina sirolimus još nema dovoljno podataka koji bi govorili u prilog učinkovitosti protiv psorijaze. (36) Svoj terapijski učinak inhibitori kalcineurina ostvaruju kao i ostali ligandi imunofilina visokoafinitetnim vezanjem za makrofilin-2, formirajući kompleks i posljedičnom blokadom enzima kalcineurin fosfataze. Time se sprječava defosforilacija transkripcijskih faktora koji su aktivirani kalcineurinom i posljedično se inhibira sinteza proupalnih citokina Th1 odgovora (IL-2 i IFN- $\gamma$ ) i Th2 odgovora (IL-4, IL-5, IL-10). (3,36,42,44) Oni se koriste kao terapija kojom se pacijent pošteduje kortikosteroida i to tipično u liječenju psorijaze lica, genitalija i intertriginoznih područja bez opasnosti od nastanka atrofije kože tih područja i sustavne apsorpcije kao nuspojave. (3,38,41–43) Intertriginozna područja predstavljaju terapijski izazov jer je tu koža tanja i podložnija nuspojavama klasičnih topičkih terapijskih pristupa, npr. iritaciji kože, atrofiji kože, alergijskom kontaktnom dermatitisu, sustavnoj apsorpciji kortikosteroida. (42) Topički pripravci inhibitora kalcineurina sigurni su za korištenje, ali ne i pretjerano učinkoviti, pogotovo u usporedbi s topičkim kortikosteroidima i analogima vitamina D pa se ne preporučuju kao dugoročna terapija održavanja. (36) Ipak, neka su istraživanja pokazala različite rezultate i ukazala veću učinkovitost u odnosu na analog vitamina D kalcitriol i kortikosteroid mometazon furoat. (41,43) Također, postoji i mogućnost primjene topičkih inhibitora kalcineurina u terapiji održavanja i to kombiniranjem s intermitentnom primjenom topičkih kortikosteroida kao terapijom spasa (*rescue therapy*). (44) Osnovni razlog nedovoljnoj učinkovitosti topičkih inhibitora kalcineurina je slabo prodiranje ovih lijekova velike molekularne mase kroz zadebljanju kožu psorijatičnih lezija što se poboljšava primjenom okluzije ili keratolitika. (36,44) To je također jedan od razloga zašto ih koriste za psorijazu lica, genitalija i intertriginoznih područja. Naime, koža je na tim lokalizacijama prirodno propusnija. (44) Postoje i noviji pripravci takrolimusa u obliku 0.03% i 0.5% gela i

krema koji pokazuju bolje prodiranje u kožu. (36) Takrolimus je učinkovitiji u usporedbi s pimekrolimusom. (36,41) Prednost pimekrolimusa je ta da je razvijen kao nesteroidni protuupalni lijek specifičan za kožu i pokazuje selektivan farmakološki profil s manjim rizikom imunoreaktivnosti. (42,44) Nuspojave uključuju prolazni osjećaj bockanja i žarenja kože te iritaciju kože, napose na jako upaljenim lezijama, što se može smanjiti primjenom kortikosteroida prije primjene inhibitora kalcineurina. (3,36,44) Iritacija je izraženija kod takrolimusa nego kod pimekrolimusa. Učinci u trudnoći nisu dovoljno poznati, stoga se topički inhibitori kalcineurina ne preporučuju za uporabu kod trudnica, unatoč niskoj sustavnoj apsorpciji i nedokazanom teratogenom učinku, kao ni kod dojilja jer se izlučuju putem mlijeka te ni kod djece mlađe od 2 godine. Postoji i teoretski rizik od nastanka novotvorina zbog čega je FDA za ove lijekove izdala *black box* upozorenje. (36,44) Ipak, dokazi za to nisu dovoljno čvrsti i zasad ne postoji statistički značajna povezanost između novotvorina i topičkih inhibitora kalcineurina. (45)

**Topički keratolitici** lijekovi su koji ublažavaju ljuskanje psorijatičnih lezija. U terapiji psorijaze koriste se topički retinoid tazaroten i salicilna kiselina. (3) Osim njih postoje još ureja i  $\alpha$ -hidroksikiseline, npr. glikolna i mliječna kiselina. (38)

Tazaroten topički je retinoid, derivat vitamin A, prvi sintetski razvijen acetilenski retinoid za terapiju psorijaze. (34,36,38,46) Veže se za retinoidne  $\beta$  i  $\gamma$  receptore na staničnim membranama keratinocita nakon čega se premješta u staničnu jezgru i regulira ekspresiju gena. Posljedično inhibira proliferaciju keratinocita, normalizira njihovu diferencijaciju, smanjuje upalu i tako pridonosi uklanjanju debelih ljuski psorijatičnih lezija. (3,36,38,46) Tazaroten se koristi u terapiji psorijaze zajedno s topičkim kortikosteroidima i analogima vitamina D za stabilnu vulgarnu psorijazu i može koristiti kao terapija održavanja. Kombinacija s kortikosteroidima učinkovitija je nego kortikosteroidna monoterapija. (36,38) Može se koristiti u terapiji psorijaze noktiju uz okluziju. (36) Iako mu značajna učinkovitost kao monoterapije nije dokazana, (38) učinkovitost tazarotena je prema nekim istraživanjima jednaka ili čak veća nego terapija kortikosteroidima. Primjenjuje se kao gel ili krema u koncentraciji od 0.01% ili 0.5%. (36) Oko 63% pacijenata pokazuju poboljšanje od 50% tijekom 12 tjedana. (3) Nuspojave uključuju osjećaj žarenja, iritaciju kože, pruritus, suhoću kože, eritem, *peeling* kože. Ove se nuspojave mogu smanjiti primjenom kreme kao vehikula, smanjenjem doze lijeka, primjenom lijeka svaki drugi dan ili konkomitantnom terapijom topičkim kortikosteroidima. (3,36,38) Tazaroten ne bi trebalo koristiti na licu, genitalijama i intertriginoznim područjima. U interakciji s UV zračenjem može dovesti do kožnih opekline pa stoga treba izbjegavati sunce i nanositi kremu za zaštitu od sunca. Ukoliko se koristi fototerapija, treba prilagoditi dozu. (36) Tazaroten je teratogen te se ne smije koristiti u trudnoći. (36,38) Siguran je za upotrebu kod djece. Osim tazarotena postoji još jedan topički retinoid koji se može koristiti u terapiji

psorijaze, a to je beksaroten. On se selektivno veže za retinoidne receptore X, primjenjuje se u obliku 1% gela kao monoterapija blage do umjerene psorijaze ili u kombinaciji s fototerapijom UVB zračenjem. (36)

Salicilna kiselina već se dugo primjenjuje u terapiji psorijaze. Terapijski učinak ostvaruje dvama mehanizmima: smanjenjem kohezije rožnatih stanica razgradnjom ekstracelularnog matriksa i promjenom pH vrijednosti rožnatog sloja epidermisa dovodeći do hidratacije i omekšavanja kože. Zbog svog keratolitičkog učinka može se kombinirati s topičkim kortikosteroidima, inhibitorima kalcineurina ili pak s ditranolom jer povećava prodiranje potonjih skupina lijekova u kožu, ali ne i s analogima vitamina D i s fototerapijom jer inhibira njihov terapijski učinak. Kombinacija topičkih kortikosteroida i salicilne kiseline pokazala se učinkovitijom u odnosu na monoterapiju topičkim kortikosteroidima. Salicilna kiselina u kombinaciji s drugim lijekovima može se koristiti kao prva linija u liječenju debelih psorijatičnih plakova, naročito na lokalizacijama kao što su vlasište, dlanovi i tabani, ali i na trupu. Ne treba je primjenjivati u području genitalija, očiju i mukoznih membrana. Primjenjuje se u obliku masti, krema i losiona u koncentraciji 2 – 6%. (36) Nuspojave terapije salicilnom kiselinom uključuju iritaciju kože, kroničnu i akutnu sustavnu intoksikaciju sa simptomima pečenja oralne sluznice, frontalne glavobolje, simptomima od strane središnjeg živčanog sustava, metaboličku acidozu, tinitus, mučninu i povraćanje. Ovi se simptomi pojavljuju prilikom nanošenja po cijelom tijelu. (3,36) Zamijećeni su i smrtni slučajevi. (36) Sve ovo razlog je zašto se salicilna kiselina ne smije koristiti u koncentraciji višoj od 10%, kada je BSA > 20% i na velike površine tijela, naročito kod djece. (3,36) Ukoliko je potrebno primijeniti salicilnu kiselinu na veliku površinu tijela, tada je treba nanositi sekvencijski. Može se koristiti kod trudnica. (36)

Ukratko o ostalim, danas rjeđim metodama topičke terapije psorijaze s obzirom da se i danas koriste, ali sve više izlaze iz uporabe u korist drugih metoda liječenja. (32) O tome svjedoči i nedostatak ili pak gotovo potpuni izostanak novijih radova o njima.

**Katran** se već više od stoljeća koristi u terapiji psorijaze i danas se smatra kao alternativa ukoliko terapija kortikosteroidima i analogima vitaminima D nije polučila zadovoljavajuće rezultate. (34,38) Koristi se kao kruti katran, mast, otopina ili kao sastojak šampona koji se koriste u terapiji psorijaze vlasišta. (38) Tipično se primjenjuju u dermatološkim dnevnim bolnicama. (2) Terapijski učinak ostvaruje inhibicijom sinteze DNA i posljedičnim sprječavanjem mitoze keratinocita bazalnog sloja epidermisa. (34) Može se koristiti u terapiji kronične vulgarne psorijaze, palmoplantarne psorijaze i psorijaze vlasišta. Klinička se slika popravlja za mjesec dana i remisija je duža nego uz drugu topičku terapiju. (36) Pacijenti uglavnom nisu zadovoljni terapijom katranom zbog neurednosti, ostavljanja tragova na koži, kosi i odjeći, neugodna mirisa i folikulitisa te je nezadovoljstvo pacijenata

najvažniji razlog zašto se katran sve rjeđe koristi u terapiji. (34,38) Danas postoje novije formulacije katrana koje omogućavaju efikasnu terapiju i smanjuju neželjene učinke. (34,36) Katran, nažalost, ima karcinogeni učinak. (36)

**Antralin (diltranol)** jedan je od najučinkovitijih lijekova u terapiji lokalizirane vulgarne psorijaze i psorijaze vlasišta. (46) Antralin smanjuje proliferaciju keratinocita, sprječava aktivaciju limfocita T, normalizira diferencijaciju keratinocita i povećava njihov apoptotički potencijal. Primjenjuje se u obliku 1 – 10%-ne masti jednom dnevno, preporučeno kao terapija kratkog kontakta (*short contact therapy*). Nuspojave terapije antralinom su iritacija kože, tragovi po koži, noktima, kosi i odjeći i posljedična slaba suradljivost. (34,36) Ostajanje tragova može se spriječiti primjenom trietanolamina. (36) Nuspojave su razlog zašto se antralin sve rjeđe koristi. (46) Sustavne nuspojave nisu zabilježene. Treba ga koristiti s oprezom kod djece i trudnica. (36) Danas postoje novije formulacije lijeka koje omogućuju učinkovitu terapiju uz smanjenje nuspojava. (34)

Dakle, kao što je vidljivo iz prikaza topičke terapije psorijaze, u odabiru terapijskog pristupu ne treba voditi računa isključivo o učinkovitosti pojedinog terapijskog modaliteta, već i o nuspojavama, podnošljivosti za pacijente i njihove suradljivosti.

### 6.3. Fototerapija u vulgarnoj psorijazi

Fototerapija predstavlja učinkovit, siguran, dostupan, financijski isplativ terapijski pristup u liječenju psorijaze bez značajnih sustavnih nuspojava i koji se može lako kombinirati s drugim terapijskim pristupima, tj. s topičkom i sustavnom farmakološkom terapijom. (47,48) Princip djelovanja fototerapije bazira se na primjeni svjetlosti točno određene valne duljine iz spektra vidljive svjetlosti ili ultraljubičastog zračenja kojima ostvaruje terapijski učinak, a minimalizira djelovanje svjetlosti ostalih valnih duljina. (3,49) Tijekom vremena razvijen je velik broj različitih modaliteta fototerapije koji se koriste u liječenju psorijaze. Tipično se koriste *narrow band* ultraljubičasto zračenje tipa B (NB-UVB, 311 – 313 nm), *broad band* ultraljubičasto zračenje tipa B (BB-UVB, 290 – 320 nm), *excimer* laser koji kao izvor UVB zračenja koristi ksenonov klorid, ciljane fototerapija, PUVA (psoralen i ultraljubičasto zračenje tipa A). Danas imamo i neke novije metode poput *pulsed dye laser* (PDL), fotodinamska terapija (PDT), *intense pulsed light* (IPL), diode koje emitiraju svjetlo (eng. *light emitting diodes*, LED), itd. (2,3,47,49) Ovi se modaliteti međusobno razlikuju u fizikalnim karakteristikama zračenja kojeg koriste, prvenstveno valnoj duljini, a to određuje i njihova fotokemijska i fotobiološka svojstva, uključujući i dubinu prodiranja u tkivo i molekule s kojima reagiraju. (49) Odabir pojedinih terapijskih modaliteta ovisi o specifičnim terapijskim učincima i nuspojavama svakog od njih, treba uzeti u obzir lokalizaciju psorijatičnih lezija, težinu i trajanje bolesti te

komorbiditete. Fototerapija je pogodna u liječenju psorijaze, ali treba znati da postoji mogućnost nastanka nuspojava pri uporabi krivog terapijskog modaliteta. (47,49) Unatoč razvoju biološke terapije za psorijazu, zbog svoje učinkovitosti i nepostojanja nuspojava povezanih sa sustavnom imunosupresijom koja se viđa kod sustavne farmakološke terapije, uključujući i biološku terapiju, fototerapija i dalje ostaje moćnim i važnim sredstvom u terapijskom pristupu psorijazi. (49)

**Mehanizam djelovanja** ultraljubičastog zračenja je prvenstveno lokalna imunosupresija. (2,49) Ono smanjuje hiperproliferaciju keratinocita, angiogenezu, smanjuje infiltraciju limfocita T indukcijom apoptoze i djeluje na Langerhansove stanice. (2) Primarno mjesto djelovanja UVB zračenja je epidermis gdje se apsorbira putem kromofora, molekula koje dobro apsorbiraju svjetlo, inducirajući promjene u strukturi DNA, čime nastaju tzv. fotoprodukti. Posljedično dolazi i do funkcijskih promjena. DNA apsorpcijom UVB svjetlosti stvara različite fotoprodukte od kojih su najvažniji ciklobutil pirimidin dimeri i 6,4-fotoprodukti čija se uloga najbolje vidi u keratinocitima i Langerhansovima stanicama. (48) UVB zračenje smanjuje sintezu DNA što dovodi do apoptoze keratinocita i limfocita T te posljedičnog smanjenja njihova broja. To se naziva fotoreakcija tipa I. Taj je učinak izraženiji za NB-UVB nego za BB-UVB te u epidermisu nego u dermisu jer su limfociti osjetljiviji od keratinocita na učinak ultraljubičastog zračenja. Također, *excimer* laseri koji koriste UVB imaju jači proapoptotski učinak od NV-UVB. Nadalje, dolazi i do smanjenja produkcije proupalnih citokina, dovodeći do lokalne i sustavne imunosupresije. (3,47–49) Imunosupresivni učinak ultraljubičastog zračenja ovisi o valnoj duljini, dozi i intenzitetu primijenjenog zračenja, broju tretmana kao i o karakteristikama kože pacijenta. Za terapijski učinak najvažnija karakteristika kože pacijenta je debljina psorijatičnih plakova. (49) Različite valne duljine koje se koriste razlikuju se u dubinu prodiranja u tkivo pa tako dulje valne duljine dublje prodiru, a kraće pokazuju jači proapoptotski učinak. (47,49) Zato bi pri fototerapiji veće valne duljine trebalo koristiti za deblje plakove, a kraće valne duljine za tanje plakove. (49) Fototerapija regulira aktivnost limfocita Th17 i popravlja njihovu disregulaciju o čemu svjedoče smanjenje ekspresije IL-17A, TNF- $\alpha$  i IL-6 u mononuklearnim limfocitima u perifernoj krvi u krvi, kao i sam broj tih istih limfocita nakon primjene terapije. (47,48) Limfociti koji i nakon tretmana ostaju u koži ekspimiraju niže razine citokina IFN- $\gamma$ , IL-12 i IL-4, pri čemu su glavni izvor potonjeg citokina neutrofilni. Smanjuje se i stvaranje drugih citokina, npr. IL-1B, IL-2, IL-5, IL-8, IL-22 i IL-23, a povećava se produkcija IL-10. (48,49) Upravo se najveći terapijski učinak ostvaruje djelovanjem na aktivnost limfocita Th17 i na signalne putove posredovane interferonima. (48) Učinkom na dendritičke stanice smanjuje se stimulacija limfocita T. Taj se učinak ostvaruje prvenstveno preko receptora mijeloidnih stanica tip 1 koji se nalazi na staničnim membranama dendritičkih stanica koje sudjeluju u upali u psorijatičnim lezijama, ali i fototoksičnim učinkom

na citoskelet tih stanica. (48,49) UV zračenje smanjuje razinu Langerhansovih stanica za 90% što značajno smanjuje mogućnost prezentacije antigena. (49) Terapije NB-UVB, BB-UVB i PUVA smanjuju aktivnost NK stanica, ali ne utječu na njihov broj. (48) Polimorfizam IL-17F može utjecati na odgovor pacijenta na NB-UVB terapiju. Smanjena je i aktivnost imunskog odgovora posredovanog limfocitima Th1 i to tako što je smanjena ekspresija receptora za IFN IFNAR1. NB-UVB i PUVA svoj terapijski učinak također postižu pojačavanjem aktivnosti regulatornih limfocita Treg regulirajući ekspresiju Foxp3 prema gore. Kumulativna doza NB-UVB zračenja smanjuje razinu plazmina u krvi što je možda još jedan farmakodinamski mehanizam koji doprinosi terapiji. (47) NB-UVB također smanjuje i ekspresiju AMP-a humanog  $\beta$ -defenzina 2. Dodatni mehanizam preko kojeg UVB zračenje djeluje stvaranje je slobodnih kisikovih radikala, npr. superoksidnog aniona i vodikova peroksida. To za posljedicu ima pojačavanje aktivnosti *scavenger* enzima i kompleksnog odgovora stanice na stres. (48) ROS dovode do oštećenja DNA, oštećenja staničnih membrana lipidnom peroksidacijom i interakcije s različitim signalnim putovima. (49) Nadalje, UVB dovodi do stvaranja *clustera* receptora za IL-1, EGF i TNF koji se potom internaliziraju u stanici. To rezultira aktivacijom MAPK signalnog puta. Apoptozi induciranoj UVB svjetlom djelomično posreduje i aktivacija površinskih proteina CD95 i FAS. (48) Kod PUVA terapije, metoksalen se interkalira u DNA molekulu i pri izlaganju UVA zračenju s njom formira kovalentnu vezu. Time se sprječava njezina sinteza DNA i dolazi do promjena u ekspresiji gena i do apoptoze stanica. (47,49) Apoptoza kod PUVA terapije je inducirana regulacijom gena za STAT3, CDK6 i UBE2N pomoću mikro-RNA-4516. (47) Nadalje, pri primjeni PUVA terapije dolaze do interakcije između aromatskih molekula pobuđenih fotonom i molekula kisika iz stanice pri čemu se stvaraju reaktivni kisikovi spojevi. Ova zbivanja nazivamo fotoreakcijom tipa II. Učinci UV zračenja kao oštećenje DNA i zaustavljanje proliferacije kratko traju i oporavljaju se nakon 48 – 72 h, dok imunosupresivni učinci nastupaju s odgodom. UV zračenje i kod UVB terapije i kod PUVA terapije može normalizirati kapilarnu vaskulaturu kože (49) A to je inače i osnova djelovanja PDL-a (*pulse dye laser*). Mehanizam djelovanja PDL, ali i drugih lasera je apsorpcija svjetla od strane oksihemoglobina što vodi do fototermolize i koagulacijske nekroze kapilara i malih krvnih žila gornjeg dijela dermisa, hipoperfuzije i lokalne hipoksije, a sve bez značajnih učinaka na ostala tkiva. PDL u psorijatičnim lezijama smanjuje ekspresije VEGFR-2, VEGFR-3, E-selektina, TNF- $\alpha$ , IL-23p19,  $\beta$ -defenzina 2, keratina 17 i Bcl2 te smanjuje razine memorijske T limfocite u dermisu i citotoksičnih T limfocite u epidermisu. (47,49) Pritom se VEGFR-2 i E-selektin smatraju primarne mete djelovanja PDL-a. (49) PDL smanjuje produkciju čimbenika rasta TGF i PDGF i stimulira matriksne metaloproteinaze i IL-6 što dovodi do razgradnje matriksa zasad nepoznatim mehanizmom. (49)



Terapija koja se danas najčešće primjenjuje je NB-UVB koja je učinkovita terapija za vulgarnu psorijazu. (2) Primjenjuje se kod psorijatičnih lezija koje zahvaćaju više od 10% površine tijela, u početku 3 puta tjedno da bi se nakon 2 – 3 tjedna broj tretmana smanjio na 2 puta tjedno ili manje, ovisno o rezultatima terapije. (3,47) Početna doza UVB zračenja pri NB-UVB terapiji iznosi 50% minimalne eritematozne doze (MED) ili se određuje prema Fitzpatrickovu tipu kože. Primjena većih doza u odnosu na primjenu nižih doza UVB zračenje u ovom pristupu dovodi do jednakih rezultata što se tiče uklanjanja lezija, ali je potrebno manje tretmana i remisija je dulja. (47) Učinkovitost NB-UVB terapije za psorijazu može se poboljšati kombiniranjem s različitim oblicima topičke terapije, uključujući emolijense, analoge vitamina D i katran, ali ne i s lokalnim kortikosteroidima. (47,48) Kombinacija s 2 – 10% krutog ugljenog katrana naziva se Göckermanov režim, a s ditranolom Ingramov režim. (2,48) Ugljeni katran daje bolje rezultate ako se kombinira sa suberitematogenim dozama UVB zračenja od monoterapija istim tretmanima, ali katran uz eritematogene doze UVB zračenja nije superiorniji u odnosu na emolijense. Retrospektivne studije ukazuju na učinkovitost Göckermanova terapijskog režima u slučaju da terapija biološkim lijekovima zakaže. Također, Göckermanov i Ingramov režim mogu se kombinirati. (48) Također se NB-UVB može kombinirati sa sustavnom terapijom, npr. s metotreksatom, mikofenolat-mofetilom i peroralnim retinoidima, Kombinacija NB-UVB s peroralnim retinoidom acitretinom dovodi do skraćanja vremena terapije, veće frekvencija oporavka, duljih remisija i smanjenja nuspojava povezanih s dozom. (47,48)

UVB zračenje se može primjenjivati i kao *excimer* laser ili *excimer* lampe koje koriste monokromatsko zračenje valne duljine 308 nm čiji je izvor ksenon klorid (XeCl). Pri tom su laseri izvor koherentnog, a lampe nekoherentnog zračenja. Ovi se postupci koriste kada psorijatična lezija zahvaća manje od 10% tijela, npr. na dlanovima, tabanima, laktovima, koljenima te kada su prethodni pokušaji fototerapijom bili neuspješni. Prednost korištenja *excimer* lasera, tj. lampi u terapiji psorijaze je ta što pošteđuju nezahvaćenu zdravu kožu, a pružaju visoke doze zračenja u područje lezija. (47,49) *Excimer* laseri i topička PUVA terapija jednako su učinkoviti u terapiji nepustularne palmoplantarne psorijaze. (47) I NB-UVB i UVB *excimer* laser mogu se koristiti kao lokalna fototerapija kronične vulgarne psorijaze, ali njihova učinkovitost nije jednaka onoj u kojoj se obasjava cijelo tijelo. Ipak, ovakav je pristup praktičan za kućno liječenje psorijatičnih lezija koje zahvaćaju dlanove, stopala i vlasište. (48) S obzirom da nema klinički značajnih razlika između koherentnog i nekoherentnog zračenja, u praksi se preferiraju lampe. (49)

PUVA terapija i terapija PDL-om pripadaju drugoj liniji terapije protiv psorijaze – pri čemu se PUVA koristi u liječenju psorijatičnih plakova na tijelu, dok se PDL preferira u liječenju psorijaze noktiju. (47)

**PUVA terapija** konvencionalna je fotokemoterapija koja se koristi u liječenju psorijaze, prvenstveno stabilne kronične vulgarne psorijaze, a njen princip djelovanja bazira se na primjeni metoksalena, fotosenzibilizatora iz skupine psoralena, sustavnim (oralnim unosom ili injekcijom) ili topičkim (u obliku kupke, gela, otopine) putem prije primjene UVA zračenja (320 – 400 nm). (3,47,49) Kada se počinje s PUVA terapijom, pacijenti primaju terapiju 2 – 3 puta tjedno sve dok se psorijatične lezije potpuno ili gotovo potpuno ne povuku. (3) Pritom treba napomenuti da se topička primjena psoralena koristi najčešće u PUVA terapiji palmoplantarne psorijaze. (3,48) Provodi se tako da pacijent drži dlanove i/ili stopala u otopini psoralena kroz 20 minuta nakon čega se obasjaju UVA zračenjem. (3) Ispitivan je i fotokemoterapijski modalitet PUVB, ali on pokazuje sličnu terapijsku učinkovitost i nuspojave kao i PUVA. Ograničavajući čimbenici u primjeni PUVA terapiji su višestruki: reakcija na mjestu primjene, slaba perkutana permeabilnost, gastrointestinalna smetnje povezane s primjenom psoralena, dugoročni karcinogeni rizik. (47) PUVA terapija može se kombinirati s topičkom (analozi vitamina D ili kortikosteroidi) i sa sustavnom terapijom (sustavni retinoidi, npr. acitretin, ali ne i s metotreksatom zbog povećanog rizika od nastanka kožnih karcinoma). Ne bi se trebala kombinirati s biološkim lijekovima (48).

**PDL (*pulse dye laser*)** dosad se koristio u liječenju površinskih vaskularnih lezija jer selektivno uništava krvne žile, ali se istraživalo njegovo djelovanje i u drugim, nevaskularnim kožnim bolestima, uključujući psorijazu. PDL se služi svjetlom valne duljine 585 – 595 nm koje cilja na hemoglobin. Može se koristiti u terapiji lokaliziranih psorijatičnih lezija. U usporedbi s excimer laserom koji se služi UVB zračenjem, nije pokazao neke značajne razlike u učinkovitosti. UVB bolje smanjuje PASI od PDL-a. Učinkovitost terapije PDL-om može se poboljšati kombinacijom sa salicilnom kiselinom. PDL se pokazuje učinkovitijom terapijom psorijaze noktiju u odnosu na *excimer* laser koji koristi UVB zračenje. (47)

Terapija ultraljubičastim zračenjem koristi se prvenstveno u liječenju stabilne vulgarne psorijaze, dok se terapija laserima koristi u liječenju manjih lokaliziranih lezija. NB-UVB i *excimer laseri* koji koriste UVB zračenje smatraju se prvim linijama kada je riječ o korištenju fototerapije u liječenju vulgarne psorijaze. U odnosu na UVB terapiju, PUVA terapija pokazuje bolje rezultate u liječenju psorijatičnih plakova ako se njene nuspojave uspješno kontroliraju. Iako su i NB-UVB zračenje i PUVA učinkoviti terapijski pristupi u liječenju vulgarne psorijaze, terapija NB-UVB zračenjem ima prednost u odnosu na PUVA terapiju zbog boljeg sigurnosnog profila. (47) Što se tiče usporedbe učinkovitosti NB-UVB terapije i PUVA terapije, prema pojedinim studijama nema značajnih razlika između pojedinih modaliteta liječenja, druge PUVA terapiji pripisuju veću učinkovitost, a neke ukazuje na jači imunosupresivni učinak UVB zračenja. (48,49) Sami postotci koji dovode do smanjenja PASI 75 razlikuju se. Za NB-UVB oni variraju od 38% do 100%, za oralnu PUVA terapiju 75 – 100%, a za PUVA kupku 64 –

100%. (48) NB-UVB terapija je u odnosu na BB-UVB terapiju učinkovitija (redukcija PASI za 75% se postiže 50 – 75% slučajeva za BB-UVB terapiju, a u 38 – 100% slučajeva za NB-UVB), brže ostvaruje učinak, ima dulje trajanje remisije, manji potencijal razvoja fotokarcinogeneze, stvara manji eritem za jednako primljenu dozu zračenja, ima bolji sigurnosti profil, a također ima bolji sigurnosti profil od PUVA terapije. (3,47–49) Ipak, pojedini izvori ukazuju da nema značajne razlike između učinkovitosti i prekida terapije zbog nuspojave kod primjene BB-UVB i NB-UVB. (48,49) PUVA terapije psorijaze jedna je od visokoučinkovitih terapija za psorijazu (73 – 100%), štoviše, prema pojedinim istraživanjima učinkovitija je u odnosu na UVB terapiju psorijaze, ali je pacijenti lošije podnose i nosi veći rizik od fotokarcinogeneze. (3,48) Također, sustavni pregledi literature ukazuju na to da je broj tretmana PUVA terapije manji nego kod UVB terapije, kao i da remisija traje do 6 mjeseci duže. (48) U slučaju psorijaze refraktorne na primjenu NB-UVB zračenja može se kao zamjena primijeniti PUVA terapija, bilo kao monoterapija bilo u kombinaciji s topičkom terapijom. Fototerapija NB-UVB i PUVA mogu se primjenjivati u djece ukoliko su djeca mentalno i psihički sposobna tolerirati terapiju i spremna nositi zaštitu za oči. Primjena PUVA kupke ili krema superiornija je od oralne PUVA kod djece, ali je ograničena dobi (samo u starije djece). (47) Bojazan od razvitka kožnih karcinoma razlog je za oprez pri korištenju fototerapije u djece. Fototerapija se preporuča za korištenje kod djece ukoliko ostala topička terapija ne daje dovoljno dobre rezultate. NB-UVB terapija sigurna je za korištenje u trudnica. (48) Uporaba lasera kao fototerapijske metode liječenja psorijaze dobiva sve veći interes. U dermatologiji se prvenstveno koriste za tretiranje vaskularnih lezija, a kako je eritem jedan od najvažnijih obilježja psorijaze, djelovanje na krvne žile u koži psorijatičnih lezija može doprinijeti terapiji ove bolesti. (49) PDL pokazuje najbolje rezultate u liječenju psorijaze noktiju u odnosu na ostale lasere u upotrebi. PDT-IPL pokazuje osrednje rezultate u liječenju psorijaze noktiju. (47) Upotreba fototerapije u liječenju teških oblika psorijaze smanjuje se od početka uvođenja bioloških lijekova u terapiju. (3)

Fototerapija se obično primjenjuje u jedinicama za fototerapiju u zdravstvenim ustanovama (*office-based* pristup). (48) Takav je pristup visokoučinkovit, ali oduzima mnogo vremena i nezgodan je za pacijenta pa su razvijeni fototerapijski pristupi koji se mogu obavljati u pacijentovu domu. (49) Kod *office-based* pristupa, pacijenti u takvom kabinetu provede od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Početna doza za terapiju UVB zračenjem određuje se pomoću minimalne eritematozne doze (MED), a za PUVA terapiju se određuje pomoću minimalne fototoksične doze. MED je najniža doza zračenja koja uzrokuje zamjetljiv eritem na ekspaniranoj koži 24 h nakon primjene UVB zračenja i izražava se kao mJ/cm<sup>2</sup>. Inicijalna doza UVB zračenja u terapiji iznosi 70% MED-a. Vrijednosti MED-a razlikuju se ovisno o Fitzpatrickovu tipu kože. Općenito se može reći da se vrijednosti MED-a za NB-UVB otprilike 5 puta više nego za BB-UVB. Početna se doza može određivati za svakog pacijenta ponaosob

ovisno o tipu kožu, ali se uporaba MED smatra iznimno sigurnom. Minimalna fototoksična doza za oralnu PUVA očitava se nakon 72 – 96 h, a za PUVA kupka nakon 96 – 120 h. Inicijalna doza zračenja za oralnu PUVA iznosi 70% minimalne fototoksične doze, a za kupku 30%. Tijekom fototerapije za dobru kliničku učinkovitost potrebno je održavati blagi, asimptomatski eritem kože, a terapija se provodi sve dok se ne ostvari potpuna remisija bolesti, tj. dok se psorijatični plakovi u potpunosti ne povuku, ili dok fototerapija dosegne svoj maksimalni učinak. Doze UVB i PUVA terapije potrebno je prilagođavati u tijeku terapije ovisno o učinku na kožu. Ako nema eritema nakon primjene terapije, treba pojačati dozu zračenja – 30 – 40% za UVB, maksimalno 30% dva put tjedno za PUVA. Ako je eritem minimalan, ne pojačava se doza za PUVA, a za UVB se pojačava za 20%. Ako je eritem stalan, blag i asimptomatičan, doza zračenja se ne pojačava. Ako je eritem bolan, fototerapija se prekida, nakon čega se pričekava dok se simptomi ne povuku. Potom se fototerapija nastavlja s 50% manjom dozom i s daljnjim porastom od 10%. (48) Što se tiče fototerapijskih tretmana koji se provode u pacijentovu domu, oni uključuju fototerapiju cijelog tijela i ciljanu fototerapiju za koju se koriste pokretne jedinice s kojima se može lako rukovati. Tipično se koristi UVB zračenje zbog dobrog sigurnosnog profila. Iako je samo korištenje *home-based* fototerapije ležernije u odnosu na *office-based* fototerapiju, dermatolog mora prethodno odrediti doze zračenja, raspored doziranja i dati upute za zbrinjavanje nuspojava. Napredak tehnologije doveo je i do toga da se uređaji za *home-based* fototerapiju mogu povezati s aplikacijom na pametnim mobilnim telefonima u kojoj se nalaze upute za primjenu, a to značajno olakšava suradljivost pacijenata. Negdje su i uređaji za tamnjenje kože u solarijima pokazali korisne terapeutske učinke, no zbog nedovoljne definiranosti korištena zračenja i prevage UVA zračenja, pacijenti ih trebaju koristiti s oprezom. Laseri se i dalje rijetko koriste u kliničkoj praksi, prvenstveno zbog cijene i jer se preferiraju već dovoljno prokušani pristupi. (49)

Ciljana se fototerapija koristi kao topička terapija u liječenju blage do umjerene lokalizirane psorijaze. (3) Topička fototerapija može se ostvariti pomoću NB-UVB zračenje, UVB *excimer* lasera, PUVA terapijom ili fotodinamskom terapijom (PDT). (48,50) Prednost ciljane fototerapije je usmjeravanje velike količine zračenja u područje psorijatičnih lezija uz poštedu okolne zdrave kože. Rezultati topičke terapije UVB zračenjem varijabilni su zbog različitih terapijskih protokola koji se mogu koristiti. Među modalitetima koji koriste UVB zračenje u topičkoj terapiji najučinkovitijim se pokazao *excimer* laser. Općenito topička terapija UVB zračenjem u 61% pacijenata dovodi do smanjena PASI za 75%. Izgleda da češći tretmani dovode do boljeg terapijskog ishoda. PUVA terapija pokazuje statistički neznačajnu tri puta veću učinkovitost od terapijskih pristupa s UVB zračenjem, dok PUVA terapija i NB-UVB otprilike imaju jednaku učinkovitost. PDT je visokoefikasna, ali izaziva bol u pacijenata. (50)

Kada se govori o općenitim nuspojavama fototerapije, kratkoročne nuspojave su uglavnom blage i samoograničavajuće, a uključuju eritem, edem, pruritus, bol, kožne mjehure, purpuru, prolazne petehije i stvaranje krasta. Ove se nuspojave pojavljuju tijekom tretmana ili unutar 24 h nakon tretmana. (47) Mogu se spriječiti prilagodbom doze i frekvencije zračenja koje pacijent prima. (48) Dugoročne nuspojave fototerapije uključuju poremećaje pigmentacije, svjetlosno starenje kože (eng. *photoaging*), fotodermatitis, kataraktu te najozbiljniju i najviše zabrinjavajuću dugoročnu nuspojavu fototerapije - fotokarcinogenezu. (47,48) Nuspojave UVB terapije uključuju osjećaj pečenja, eritem, pruritus, pojavu mjehura na koži, starenje kože uzrokovano svjetlom (*photoaging*), rizik od fotokarcinogeneze, ali niža nego kod PUVA terapije, vremenski je iscrpljujuća terapija i pacijenti ju moraju primati u zdravstvenim ustanovama. (2,3) Utjecaj terapijskog UVB zračenja na nastanak kožnih karcinoma nije dosad zamijećen, ali takve opservacije treba uzeti s rezervom jer pacijenti nisu praćeni tijekom duljeg niza godina. (48,49) Nuspojave PUVA terapije uključuju gastrointestinalne smetnje, osjećaj žarenje kože, pruritus, hipertrihozu i *photoaging*. Osobe koje primaju PUVA terapiju ne bi smjele koristiti usluge solarija zbog opasnosti od nastanka ozbiljnih opekline. (3) Ovisno o izvoru, PUVA terapijom povećava se rizik za nastanak nemelanomskih karcinoma kože nakon više od 200 (48), odnosno 300 tretmana (49), naročito planocelularnog karcinoma kože koji se može pojaviti i na onim regijama tijela koja su primila zapravo malu dozu zračenja ili uopće nisu bila obasjavana. Rizik od nastanka bazocelularnoga karcinoma povećan je nakon 100 PUVA tretmana. Neke studije ukazuju i na povećan rizik od nastanka melanoma. (48) Sustavne nuspojave povezane s primjenom psoralena u istraživanjima su smanjena primjenom nanoprijenosnika, ali ih se u kliničkoj praksi još treba dokazati. (47)

Kako bi se nuspojave smanjile, potrebno je prvenstveno napraviti probir pacijenata i isključiti one pacijente koji imaju kontraindikacije za primjenu fototerapije. Potrebno je odrediti tip kože pacijenta i reakciju kože na svjetlo te potom isključiti one pacijente koji pokazuju netoleranciju, fototoksični i fotosenzitivni odgovor na svjetlost. Nadalje, treba odrediti dob pacijenta, anamnezu postojećih ili prošlih kožnih tumora i takve pacijente isključiti, zatim treba odrediti sposobnost pacijenta da stoji u svjetlosnoj kabini, anamnezu prethodnih fototerapijskih tretmana, uključujući ukupnu dozu UV zračenja i klinički odgovor. (47,48) Apsolutne kontraindikacije za primjenu fototerapije su: genski defekti povezani s povećanom osjetljivošću na svjetlo ili razvojem zloćudnih tumora kože, eritematozni lupus, trudnoća i laktacija za PUVA terapiju. (48) Relativne nuspojave su: epilepsija, tip I kože po Fitzpatricku, displastični melanocitni nevusi, tumori kože u anamnezi, nesuradljivost pacijenta, tjelesna ili psihička nesposobnost pacijenta da izdrži terapiju (npr. klaustrofobija), fotodermatitis, bolest preosjetljivosti na svjetlost (eng. *photosensitive disease*), visoka ukupna doza primljenog UVA zračenja pri PUVA terapiji, prethodna uporaba arsena i ionizirajućeg zračenja, teško oštećenje

jetre, korištenje lijekove poput sulfonamida, flurokinolona, tazarotena, ugljenog katrana te bioloških lijekova, anamneza kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. (47,48)

Kako bi se izbjegle nuspojave u pacijenata koji se tretiraju fototerapijom, moraju se primjenjivati određene mjere opreza. Prvenstveno treba se obavljati ciklus-fototerapija jednom godišnje. Zbog rizika od katarakte, pacijent treba nositi zaštitu za oči tijekom terapija, a pacijenti koji oralno primaju psoralen moraju tijekom dana nositi naočale sa zaštitom protiv UV zračenja. Zbog karcinogena potencijala potrebno je bilježiti ukupan broj tretmana i ukupnu dozu zračenja koju je pacijent primio tijekom terapije što se danas radi elektronskim putem u sklopu samih uređaja za obavljanje terapije. Potrebno je voditi računa i o konkomitantnoj terapiji koju pacijent koristi. (48)

Mogućnost za korištenje u budućnost pokazuje **LLLT** uređaj (eng. **low light/laser therapy**), znan i kao „hladni laser“. (47,49) LLLT zanimljiv je zbog svoje mogućnosti dublje penetracije i fotobiomodulacije. LLLT se koristi ultraljubičastim, gotovo infracrvenim zračenjem i svjetlošću vidljivog spektra, ali rabi puno manje gustoće energije od onih koje se koriste u ablaciji, rezanju ili termalnoj koagulaciji. Izvori svjetla za LLLT su LED, helij-neon laser (He-Ne) i galij-arsen laser (Ga-As). (47) Primjenom plavog svjetla valne duljine 400 – 480 nm smanjuje se proliferacija keratinocita i modulira aktivnost limfocita T, potičući povlačenje plakova. (47) Proteini koji sadržavaju porfirine i flavoproteine smatraju se fotoakceptorima plavoga svjetla koji su povezani s aktivacijom mitohondrija uzrokovanom fotostimulacijom. Fotoakceptor svjetla iz područja prijelaza vidljivog u infracrveno svjetlo najvjerojatnije je citokrom C. (49) Crveno svjetlo valne duljine 620 – 770 nm prodire dublje, stimulira mitohondrijsku aktivnost, modulira produkciju citokina u makrofazima, stvara kisikove radikale i potiče proliferaciju limfocita. (47,49) LLL inducira fotobiološki učinak u stanicama. Istraživanja su pokazala da laser pri valnoj duljini od 810 nm može inducirati NF- $\kappa$ B signalni put, dok kombinacija plavog LED svjetla i kurkumina kao i obasjavanje crvenim svjetlom dovodi do inhibicije NF- $\kappa$ B signalnog puta, aktivacije kaspaza 8/9 i smanjenja fosforilacije Akt i ERK. LLL poboljšava aktivnost mitohondrija u stresu pojačavajući proizvodnju ATP-a, reaktivnih kisikovih spojeva te mehanizama koji sudjeluju u redoks reakcijama, prvenstveno aktivacijom citokrom C oksidaze koja najviše apsorbira svjetlost valnih duljina 670 do 830 nm. Nadalje, uz posebne uvjete obasjavanje zelenim, crvenim i infracrvenim svjetlu dovodi do promjena u ekspresiji gena. (47) Ipak, podaci iz istraživanja i kliničke prakse ne daju nedvosmislene i ujednačene rezultate te još treba otkriti koliki je terapijski potencijal LLLT-a. (49) PDT-IPL zasad daju nedovoljno podataka u korist upotrebe u terapiji psorijaze, ali su se primjerice pokazali učinkovitom terapijom za psorijazu noktiju. (47)

Jedan od zanimljivijih fototerapijskih pristupa je klimatoterapija na Mrtvom moru gdje kombinacija soli iz Mrtvog mora i sunčeve svjetlosti specifična spektra ostvaruje terapijski učinak od 75% i više. Pokušaji imitacije ove terapije u obliku balneoterapije pokazali su se klinički neuspješnima, kao i štetnima za vodoinstalacije i okoliš. (48)

Budućnost fototerapije u liječenju psorijaze najvjerojatnije leži u upotrebi monokromatskog svjetla. Dosadašnja su istraživanja pokazala da dovođenje visokih razina svjetlosne energije u kratkom vremenu putem umjetnog svjetla može doprinijeti boljem terapijskom ishodu. Stoga se ideja ciljanog korištenja kombinacije monokromatskih svjetala na različitim mjestima čini kao budući korak prema uspješnijem liječenju psorijaze. (47)

#### 6.4. Klasična (konvencionalna) sistemska terapija vulgarne psorijaze

U ovom će odlomku biti prikazana klasična sustavna terapija za psorijazu koja se prije pojave ciljane terapije biološkim lijekovima koristila kao glavna i osnovna terapija za umjerene do teške oblike bolesti. (2)

Kao što je već gore spomenuto, sistemska se terapija koristi za liječenje umjerenih do teških oblika psorijaze. Međunarodno vijeće za psorijazu (*International Psoriasis Council, IPC*) odbacuje klasičnu podjelu prema težini, već pacijente dijeli s obzirom na one koji su kandidati za topičku i za sustavnu terapiju. Kandidati za sustavnu terapiju su: pacijenti sa psorijazom koji imaju BSA > 10%, pacijenti koji imaju zahvaćene specifične lokalizacije (vlasište, lice, dlanovi, tabani, genitalije) i pacijenti kod kojih topička terapija nije polučila uspjeh. (2,35,37)

Sistemske lijekovi prve linije su imunomodulator ciklosporin, metotreksat i sustavni retinoid acitretin. (38) Još se mogu koristiti fumarna kiselina, mikofenolat mofetil, hidroksiureja i 6-tiogvanin. (4,34) Konvencionalna sustavna terapija može se kombinirati s topičkom terapijom i s fototerapijom. (36,37,47,48) Svi lijekovi koji se koriste kao konvencionalna sustavna terapija učinkoviti su kao monoterapija, ali kombinacijom s drugim terapijskim pristupima i kreiranjem terapijskih režima postiže se bolja učinkovitost, umanjuju se nuspojave, povećava tolerancija i osigurava dugoročna terapija. Do otkrića biološke terapije pri kombiniranju sustavnih konvencionalnih lijekova primjenjivao se rotacijski i sekvencijski terapijski režim. (51)

Konvencionalna sustavna terapija već godinama nije značajno mijenjana, u prvom redu zbog zamaha u razvoju novih bioloških lijekova. Također, njihova se upotreba sve više ograničava zbog toksičnosti za pojedine organske sustave i teratogenosti. (52) Kod primjene ove terapije voditi računa o dobi pacijenta, njegovu stilu života, komorbiditetima i

konkomitantnoj terapiji koju koristi jer mogu utjecati na farmakodinamiku i farmakokinetiku primijenjenih lijekova. Nadalje, treba voditi računa o pravilnom doziranju i redovitom kliničkom i laboratorijskom monitoriranju, cijeni i omjeru troškova i učinkovitosti (eng. *cost-benefit ratio*). (51,53)

**Ciklosporin (ciklosporin A, CsA)** sistemski je inhibitor kalcineurina koji djeluje kao supresor prve faze aktivacije limfocita T i produkcije IL-2 i IFN- $\gamma$ . (2,20,21,32,34,38,46) Prvotno je razvijen kao terapija protiv odbacivanja organa nakon transplantacije. (51) Svoje djelovanje CsA ostvaruje vezanjem za imunofilin imena ciklofilin formirajući kompleks koji se veže za enzim kalcineurin, fosfataze koju aktivira kalcij, i inhibira ga. Inhibicija kalcineurina dovodi do smanjenja produkcije citokina IL-2 i IFN- $\gamma$ . (34) Ne koristi se kao dugotrajna terapija, već kao kratkotrajna, intervencijska sustavna terapija teških oblika psorijaze ili u akutnom stanju, kao prijelazna terapija prema drugim, sigurnijim lijekovima koji se koriste u dugotrajnoj terapiji, npr. u sekvencijskom režimu terapije konvencionalnim sistemskim lijekovima ili prema biološkoj terapiji. (2,32,51) Pripravci CsA tipično dolaze u mekanim, želatinoznim kapsulama koji sadržavaju prekoncentrat mikroemulzije ciklosporina u otopini. (34) CsA se primjenjuje u dnevnoj dozi od 2.5 do 5.0 mg/kg tjelesne mase tijekom perioda od 10 do 16 tjedana. (21,46,54) Započinje se s 2.5 mg/kg/dnevno te se s tom dozom nastavlja ukoliko je odgovor pacijenta na terapiju dobar. Ako nije, doza se povećava za 0.5 mg/kg u intervalu od 2 – 4 tjedna dok ne dosegne 5 mg/kg/dnevno. (32,34,51) Početak djelovanja mu je brz, visoko je učinkovit i dovodi do brze remisije psorijaze. (2,20,21,32,38,51,52) Prema istraživanjima 12 tjedna terapije ciklosporinom PASI 75 dosegnut je u 46 – 52.6% pacijenata. (53) Nakon dosezanja željenih terapijskih ciljeva, potrebno je odrediti hoće li se CsA nastaviti kao terapija održavanja ili će se prekinuti i prijeći na drugi lijek kao terapiju održavanja. (51) Kako bi se spriječio relaps, preporuča se taperiranje doze prilikom skidanje s lijeka, odnosno pri prelasku na nižu dozu. (21,51) CsA se može koristiti u sekvencijskom režimu ili intermitentno. (51) Kontinuirana terapija ciklosporinom ne bi trebala prijeći 6 mjeseci, (54) a općenito se ne smije koristiti dulje od jedne godina zbog opasnosti od ireverzibilne nefrotoksičnosti, koja je ujedno i najčešća nuspojava terapije ciklosporinom i koja je praćena porastom kreatinina, ureje, urata i kalija i smanjenjem glomerularne filtracije. (2,20,32,34,35,38,46,51–54) Stoga kod terapije ciklosporinom treba nadzirati serumske razine kreatinina i kalija. (51) Kreatinin treba nadzirati dvaput mjesečno tijekom 3 mjeseca, a nakon taperiranja ispod 2.5 mg/kg/dnevno jedanput mjesečno. (54) Ako serumske razine kreatinina narastu za 30% početne vrijednosti, dozu ciklosporina treba smanjivati za 0.5 – 1 mg/kg/dnevno sve dok se vrijednosti ne vrate na normalne razine ili se terapija prekida. (51,54) Periodično se može pratiti i glomerularna filtracija kako bi se ocijenila bubrežna funkcija. (35) Nefrotoksičnost ovisi o trajanju terapije te dozi ciklosporina, kao i općenito sve nuspojave terapije ciklosporinom koje se u slučaju



kratkoročne terapije ovim lijekom povlače prekidom terapije. (21,35,51) Nefrotoksičnosti pridonosi konkomitantna primjena pojedinih lijekova, npr. aminoglikozida, amfotericina B, trimetoprima i sulfometoksazola, vankomicina, ciprofloksacina, aciklovira, melfalana, NSAID. (35) Oštećenje bubrega ne progredira nakon ukidanja terapije, ali pri duljoj uporabi viših dozi mogu ostati trajne strukturne posljedice poput intersticijske fibroze, tubularne atrofije i glomerularne skleroze. (35,51) Ostale nuspojave uključuju hipertenziju, koja je uz nefrotoksičnost najčešća nuspojava, povećani rizik od infekcije, mučninu, hirsutizam, hiperplaziju desni, porast serumskih razina kolesterola i triglicerida, interakcije s ostalim lijekovima, tremor, glavobolju, iritaciju želuca, bol u trbuhu, promjene na koži, nemelanomske kožne karcinome i visoku razinu relapsa nakon prestanka korištenja. (2,20,21,32,34,46,52–54) Porast arterijskog tlaka nastaje zbog vazokonstrikcije. (35) U slučaju da dijastolički tlak prijeđe vrijednost od 95 mmHg, treba smanjiti dozu lijeka. Ako se nakon toga tlak ne smanji, potrebno je uvesti antihipertenzivni lijek, po mogućnosti inhibitor kalcijevih kanala nifedipin. (51) Rizik od infekcija ipak nije toliko visok. (51) Treba biti oprezan s pacijentima kojima imaju HBV, HCV ili HIV infekciju, premda CsA pokazuje određenu supresiju HBV-a. (35) Rizik od nemelanomskih kožnih karcinoma, naročito planocelularnog karcinoma, povišen je prvenstveno ako se koristi konkomitantna PUVA terapija. (35,51) Osim toga, povišen je rizik od nastanka nodalnih ili kutanih B i T staničnih limfoma te karcinoma povezanih s infekcijom HPV-om. (35) CsA se aktivira pomoću jetrenog enzima CYP3A4 što rezultira mogućim interakcijama s brojnim lijekovima koji povisuju razinu CsA (sok od grejpa, ursodeoksikolna kiselina, alopurinol, NSAID, amiodaron, propafenon, makrolidi, doksiciklin, kinoloni, timetoprim, aminoglikozidi, amikacin, klorokin, flukonazol, itrakonazol, inhibitori proteaze, inhibitori kalcijevih kanala, melfalan, metotreksat, kolhicin, prednizolon, metilprednizolon, estrogeni, progestini, metoklopramid, cimetidin, ranitidin, statini, fenofibrat, acetazolamid) ili je snižavaju (karbamazepin, fenitoin, barbiturati, metamizol, rifampicin, oktreatid, tiklodipin, nafcilin, probukol, troglitazon, intravenski primijenjen sulfadimidin + trimetoprim, gospina trava). (35,38,54) Istovremena primjena nifedipina može pojačati hiperplaziju desni, a također CsA može smanjiti učinak oralne hormonalne kontracepcije. (35) Kontraindikacije za primjenu ciklosporina su preosjetljivost na lijek, bivše i sadašnje maligne bolesti, neregulirana hipertenzija, bubrežno oštećenje, teška jetrena bolest, teške infekcije (npr. tuberkuloza), konkomitantna primjena PUVA terapije ili prethodno pretjerano izlaganje UV zračenju i dojenje. (32,35,38) Nuspojave ciklosporina češće su u pacijenata starije životne dobi, a kod njih korištenje ciklosporina pokazuje više nuspojave od terapije metotreksatom. Stoga CsA kod njih treba pripisivati s visokim oprezom. (53)

**Metotreksat (MTX)** antagonist je folne kiseline koji djeluje preko više mehanizama kojima inhibira limfocite T i B: inhibicija enzima 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotid

transformilaze, inhibicija enzima dihidrofolat reduktaze kojom blokira sintezu timina i purina, što zaustavlja stanični ciklus u S fazi, i pojačana proizvodnje adenozina. (2,3,20,21,32,34,46) Pri nižim dozama samo inhibira aktivnost limfocita, dok pri višim sprječava sintezu DNA i proliferaciju stanicu. (32,38) Također inhibira produkcija citokina IL-1, IFN- $\alpha$  i TNF- $\alpha$  i suprimira proliferaciju keratinocita. (34) MTX se koristi kao učinkovita i dugoročna terapija psorijaze i psorijatičnog artritisa koji unatoč nuspojavama ostaje najčešće korišteni i financijski isplativ lijek prve linije u sklopu terapije konvencionalnim sistemskim lijekovima. (2,21,32,52) Metotreksat se primjenjuje peroralno jednom tjedno (radi izbjegavanja nuspojava) oralnim ili supkutanim putem. (2,32,51) Početna preporučena doza iznosi 7.5 –10 mg/tjedno, a maksimalno se smije povisiti do 25 mg/tjedno. (21,32,51,54) PASI 75 i ciljano smanjenje DLQI ostvaruje u 33% pacijenata nakon 3 mjeseca, u 47% pacijenata nakon 6 mjeseci i u 64% pacijenata nakon 12 mjeseci. Rezultati učinkovitosti za psorijatični artritis nisu toliko ujednačeni. Pacijenti sa psorijazom koji imaju alel HLA-Cw6 pokazuju bolji odgovor na terapiju MTX od onih koji nemaju taj alel. (21) Supkutano primijenjeni metotreksat sve je popularniji pristup terapiji ovim lijekom. Ovakav pristup ima bolju učinkovitost, predvidljiviju i bolju biološku raspoloživost i manje nuspojava, napose gastrointestinalnih te omogućuje samostalne primjene od strane pacijenta pomoću prethodno napunjenih šprica. (2,20,35,55) Za bolju bioraspoloživost zaslužan je dugi poliglumatni lanac koji smanjuje izlučivanje lijeka bubregom. (35,55) Danas se primjena metotreksata supkutanim putem sve više preferira zbog bioraspoloživosti i manje mogućnosti predoziranja tabletama jer ih pacijenti nerijetko znaju uzeti i češće od jednom tjedno. Metoda je posebno pogodna kod pacijenata koji ne odgovaraju dobro na peroralnu terapiju i kod onih koje treba što prije zbrinuti. Početna doza iznosi 15 mg tjedno i može se povisiti ako nema odgovora na terapiju na 20 mg. (35) Može se i kombinirati s biološkim lijekovima, npr. TNF- $\alpha$  antagonistima kako bi se spriječio razvoj rezistencije, no takav je pristup zastupljeniji u reumatologiji nego u dermatologiji. (2) Prije primjene metotreksata potrebno je uzeti anamnezu i klinički status pacijenta, napraviti procjenu kliničke težine psorijaze, napraviti laboratorijske pretrage (krvna slika, jetreni enzimi, serumski kreatinin, nalaz urina, test na trudnoću, probir na HBV, HCV i HIV, serumski albumin, ako je moguće prokolagenski peptid tip III), rendgenski snimak pluća te uputiti pacijenta specijalistu hepatologu u slučaju nalaska jetrenih abnormalnosti. (35,54) Nuspojave metotreksata su mučnina, umor, vrtoglavica, zimica, vrućica, erozije oralne sluznice, suho grlo, bolovi u prsima, proljev, povraćanje, anoreksija, ulkusi probavne cijevi, gubitak kose, teratogenost, poremećaj spermatogeneze, reakcije preosjetljivosti, depresivno raspoloženje, oštećenje bubrežne funkcije, bolno uriniranje, toksični učinak na pluća, jetru i koštanu srž. Potonje nuspojave mogu se manifestirati samo kao povećanje jetrenih enzima i poremećaja hematopoeze (anemija, leukopenija i trombocitopenija), no mogu se kronično manifestirati i teškim nuspojavama u vidu zatajenja koštane srži koje može dovesti do smrti, hepatitisa, jetrene fibroze, pneumonitisa i

plućne fibroze. (2,20,21,32,34,35,38,54) Pacijenti moraju biti upoznati sa simptomima koji se javljaju zbog supresije koštane srži i potrebno je redovito pratiti krvnu sliku i jetrenu funkciju svaka 2 – 4 mjeseca. (21,35,51) Krvnu sliku treba pratiti nakon dva tjedna, jednom u 4 tjedna tijekom prvih dvaju mjeseci i potom svaka tri mjeseca. Jetrene enzime, serumski kreatinin i serumski albumin treba pratiti jednom u 4 tjedna tijekom prvih dvaju mjeseci i potom svaka tri mjeseca. (35) Neinvazivne metode kojima se nadzire razvoj jetrene fibroze uključuju fibroelastografiju, mjerenje razine aminopropeptidnog fragmenta iz prokolagena III (PIIINP) i određivanje rizika preko algoritma koji u obzir uzima dob, jetrene enzime i razinu trombocita. (2) PIIINP se određuje svaka 3 mjeseca. (35) Do unazad desetak godina se nakon dostizanja kumulativne doze od 1.5 g trebalo učiniti biopsiju jetre, ali je to pravilo danas napušteno. (51) Osim prethodno spomenutih metoda nadzora pacijenta tijekom terapije još je potrebno pratiti stanje kliničke slike psorijaze putem upitnika, pratiti konkomitantno korištenje lijekova, pitati za korištenje kontracepcije i nastaviti s njenim propisivanjem. (35) Učinak metotreksata na hematopoezu i probavni sustav mogu se ublažiti ili spriječiti konkomitantnom primjenom folne kiseline u dozi 1 – 5 mg dnevno svaki dan između dviju metotreksata. (2,38,46) Nuspojave od strane probavnog sustava mogu se ublažiti u 30% pacijenata konzumacijom kave i/ili crne čokolade. (35) Konzumacija alkohola, hepatitis, pretilost i *diabetes mellitus* mogu pojačati toksični učinak metotreksata. (35,51) Pacijentima treba savjetovati suzdržavanje od alkohola. (35) S obzirom da se MTX izlučuje bubregom, akumulacija lijeka može se dogoditi u bilo kojem stanju koje smanjuje ekskreciju bubrega, npr. neki lijekovi, stariji pacijenti koji imaju smanjenu bubrežnu funkciju. Stoga je potreban poseban nadzor nad takvim pacijentima, dobra hidracija, kao i alkalizacija mokraće natrijevim hidrogenkarbonatom radi sprječavanja stvaranje bubrežnih precipitata. (35,51) Hipoalbuminemija pridonosi riziku nastanka nuspojava lijeka. Predoziranje metotreksatom zbiva se ili jer je pacijent uzeo previše lijeka ili kao relativno predoziranje zbog poremećene farmakokinetike. Predoziranje se manifestira simptomima supresije koštane srži, sluzničnih ulceracija, naročito u ustima, a rjeđe kutanom nekrolizom. Antidot je folna kiselina u dozi od 20 mg intravenski ili intramuskularno. Novu dozu antidota treba dati peroralnim ili parenteralnim putem u intervalima od 6 sati. (35) Apsolutne kontraindikacije za primjenu MTX su trudnoća, dojenje, teške infekcije, teška jetrena bolest, renalno zatajenje, disfunkcija i supresija koštane srži, peptični ulkus, alkoholizam, imunodeficijencija, akutni peptički ulkus, značajno smanjena jetrena funkcija. Relativne kontraindikacije su bubrežni i jetreni poremećaji, starija životna dob, ulcerozni kolitis, anamneza hepatitisa, smanjena suradljivost, aktivna želja za trudnoćom, gastritis, BMI > 30, *diabetes mellitus*, prethodne maligne bolesti. (20,32,35,38,54) Treba izbjegavati trudnoću ukoliko bilo koji od partnera prima MTX i 3 mjeseca nakon prestanka uzimanja terapije. (35,54) Stoga se pacijenticama i pacijentima preporuča primjena odgovarajuće kontracepcije tijekom i 3 mjeseca nakon završetka terapije. (35) MTX može ući u interakcije s pojedinim lijekovima.

Npr. NSAID i aspirin povećavaju toksičnost metotreksata, napose ako metotreksat koristi u visokim dozama. Stoga se preporučuje da se NSAID koriste u različito vrijeme u odnosu na MTX. Salicilati, sulfonamidi, difenilhidantoin, penicilin, trimetoprim, kloramfenikol i tetraciklini smanjuju vezanje MTX za albumin. Tetraciklini smanjuju apsorpciju i metabolizam metotreksata u crijevu. Probenecid smanjuje izlučivanje bubrezima. Treba posebno nadzirati pacijente koji primaju azatioprin ili retinoide. (35,54) Unatoč svim ovim negativnim stranama, metotreksat ima najbolji sigurnosti profil u usporedbi sa svim drugim oblicima sustavne terapije za psorijazu, a veliku prednost daje mu i učinkovitost u terapiji psorijatičnog artritisa. (38)

**Acitretin** oralni je sistemski retinoid, derivat vitamina A aromatske strukture, s antiproliferativnim i protuupalnim učinkom koji se koristi u terapiji teških oblika psorijaze. (2,20,21,32) Svoj učinak ostvaruje vežući se za nuklearne retinoidne receptore RAR- $\alpha$ , $\beta$  i  $\gamma$  koji reguliraju transkripciju, pritom normalizirajući proliferaciju i diferencijaciju keratinocita. Pokazuje imunomodulatorni učinak smanjenjem broja CD25+ limfocita T i smanjenjem stvaranja proupalnih citokina poput IL-6 i IFN- $\gamma$ . (2,21,34,38,46) Nakon 24 tjedna 22.2% pacijenata ostvaruje PASI 75, a 44.4% ostvaruje PASI 50. (21) Prema pojedinim istraživanjima acitretin je manje učinkovit u liječenju psorijaze u odnosu na prethodna dva opisana lijeka. (38,53) Između 12. i 16. tjedna terapije oko 27 – 47.8% pacijenata pokazuje PASI 75%. (53) Početna doza iznosi 0.3–0.5 mg/kg tjelesne težine/dnevno. Maksimalna doza koja se smije dosegnuti je 1 mg/kg tjelesne težine /dnevno. (21) Acitretin se kombinira s fototerapijom (Re-PUVA terapija i Re-UVB terapija), pogotovo kod debljih plakova, čime se poboljšavaju učinci fototerapije i smanjuju rizici monoterapija. (32,38,46) Nuspojave acitretina ovisne su o dozi i gotovo uvijek reverzibilne nakon prestanka terapije. (32) One uključuju heilitis, koji je najčešća nuspojava, konjunktivitis, otpadanje kose, suhoću kože, usana, očiju i nosne sluznice, hiperlipidemiju, hepatotoksičnost, hepatitis, poremećaj noćnog vida, promjene na kostima i teratogenost. (20,21,32,34,38,46,51,54) Rjeđe se javljaju muskuloskeletna bol i povećani intrakranijalni tlak. (32) Acitretin za razliku od ciklosporina, metotreksata i pojedinih bioloških lijekova ne uzrokuje imunosupresiju, a to je razlog zašto se može koristiti kao dugoročna sustavna terapija protiv psorijaze. (38,46) Hiperlipidemija se može spriječiti postupnim povišenjem doze ili dodatkom etilnih estera polinezasićenih masnih kiselina. (51) Zbog teratogenosti treba se izbjegavati kod žena reproduktivne dobi. (2,20,32,38,46,51) Ukoliko je pacijentica u reproduktivnoj dobi, treba joj napraviti test za trudnoću, propisati kontracepciju tijekom terapije i 2 – 3 godine nakon završetka terapije, a sa samom terapijom acitretinom treba započeti 2. ili 3. dan menstrualnog ciklusa. (32,38) Žene generativne dobi ne bi trebale konzumirati alkohol tijekom terapije i tijekom 2 mjeseca nakon terapije jer može doći do metaboličkih poremećaja. (51) Osim kod trudnoće, terapija acitretinom kontraindicirana je kod dojenja, pacijenata s teškom bubrežnom i jetrenom disfunkcijom, hipertrigliceridemije,

alkoholizma, donacije krvi, šećerne bolesti, pankreatitisa u anamnezi. (35,38) Zbog mogućih promjena na kostima nakon produljene upotrebe preporuča se intermitentno davanje lijeka i izbjegavanje njegova korištenja kod djece. (35,51) Pacijentima na acitretinu preporučuje se ne donirati krv tijekom terapije i do godinu dana nakon završetka terapije. (51,54)

**Esteri fumarne kiseline (FAE) ili fumarati** poput dimetil fumarata (DMF) ili monoetil fumarata (MEF) lijekovi su za umjerene do srednje teške oblike vulgarne psorijaze koji se iznimno često koriste u zemljama sjeverne Europe, ali napose u Njemačkoj gdje je kombinacija DMF/MEF odobrena 1994. godine za liječenje teške, a od 2008. koriste se i u terapiji umjerene psorijaze. (2,21,56) FAE su dugo vremena bili licencirana terapija psorijaze samo u Njemačkoj, dok su se u drugim zemljama koristili *off label*. (21) Na kraju je Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency, EMA*) odobrila 2017. uporabu DMF-a kao indukcijsku terapiju i terapiju održavanja te se danas kao terapija može koristiti u zemljama EU, Norveškoj i na Islandu. (2,21,56) Nisu odobreni u SAD-u. (34) U Njemačkoj još postoji i kombinacija DMF-a s etilhidrogenfumarata. DMF jest zapravo predlijevak koji u organizmu prelazi u aktivni oblik MEF. (35) FAE imaju imunomodulatorno i antiproliferativno djelovanje. (21) Inhibiraju sazrijevanje dendritičkih stanica, smanjuju mogućnost migracije slan<sup>+</sup> monocita, inhibiraju imunski odgovor posredovan limfocitima Th17 i Th1, potiču odgovor limfocita Th2, induciraju apoptozu limfocita T, interferiraju s ekstravazacijom leukocita i alteriraju sekreciju citokina smanjujući stvaranje IL-1 $\beta$ , IL-22, IL-36 $\alpha$  i IL-36 $\gamma$ , a povećavajući stvaranje IL-37. (2,21,32,34,56) Točan mehanizam djelovanja najvjerojatnije uključuje interakciju s glutationom koja inducira protuupalni stresni protein hem oksigenazu, a između ostalog dolazi do inhibicije transkripcijske aktivnosti NF- $\kappa$ B tako što glutation translocira NF- $\kappa$ B u jezgru. (21,56) Djelotvorni su i u terapiji psorijatičnog artritisa i psorijaze noktiju. (21) Početna doza DMF iznosi 30 mg dnevno te se postupno povećava radi sprječavanja nuspojava, a maksimalna dostupna doza iznosi 720 mg dnevno. (2,35,56) DMF se dozira individualno, a većini pacijenata dovoljna je terapija u dozi 0.4 – 0.8 mg dnevno. (32,56) Nakon 12 do 16 tjedana 50 – 80% pacijenata pokazuje poboljšanje PASI prema određenim studijama, (34) a prema drugima 16. tjedna terapije PASI 75 ostvaren je u 37.5% pacijenata liječenih DMF i u 40.3% pacijenata liječenih kombinacijom DMF/MEF. (56) Nuspojave estera fumarne kiseline su crvenilo kože i gastrointestinalne nuspojave u vidu učestalijih stolica i dijareje koje su pojavljuju u 40% pacijenata na ovoj terapiji. Nuspojave su blage, ovisne o dozi i povlače se s vremenom. (2,21,32,35) Crvenilo kože može se smanjiti konkomitantnom primjenom aspirina, a gastrointestinalne nuspojave mogu se smanjiti uzimanjem terapije nakon jela. (35,56) Osim ovih nuspojava može doći do limfocitopenije i općenito leukopenije, eozinofilije, abdominalnih grčeva, vjetrova, rjeđe do mučnine, vrtoglavice, proteinurije, glavobolje, umora, porasta serumskog kreatinina i jetrenih enzima ili reakcije preosjetljivosti. (21,32,35) Stoga se

preporuča napraviti krvnu sliku prije početka terapije te svakih mjesec dana za DMF/MEF, odnosno svaka 3 mjeseca za DMF. (21) Ako je broj limfocita jednak ili manji od  $0.7 \text{ K}/\mu\text{l}$ , potrebno je smanjiti dozu zbog rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije. (2) Osim krvne slike prije terapije fumaratima potrebno je napraviti laboratorijske pretrage jetrenih enzima, serumskog kreatinina, urina, a kod žena generativne dobi i test na trudnoću. Sve testove treba ponavljati svaka 3 mjeseca. Prije i tijekom terapije fumaratima potrebno je osim krvnih pretraga pratiti i samo stanje kliničke slike psorijaze i kvalitete života pacijenta čemu služe prethodno opisani upitnici. (35) Apsolutne kontraindikacije za primjenu fumarata su teške bolesti gastrointestinalnog sustava, jetre i bubrega, trudnoća i dojenja (potonje dvije više zbog predostrožnosti zbog nedovoljnog iskustva u ovim slučajevima). Relativne nuspojave uključuju hematološke poremećaje. FAE nemaju zasad poznate interakcije s drugim lijekovima jer se ne metaboliziraju preko enzima CYP sustava. (35,56) Ipak, s obzirom da se izlučuju bubrezima, FAE se ne bi smjeli kombinirati s lijekovima koji oštećuju bubrežnu funkciju. Pacijenticama generativne dobi treba propisati primjerenu kontracepciju. (35)

Ostali mogući konvencionalni sustavni lijekovi ne koriste se toliko često pa o njima neće biti riječi u ovom radu.

## 6.5. Ciljana terapija malim molekulama

Ciljana terapija malim molekulama uključuje terapiju organskim molekulama male molekularne mase koje ciljano djeluju na ključne molekule uključene u signalne putove koji sudjeluju u nastanku psorijaze uz minimalne nuspojave. (1,57) Njihov je razvoj prvenstveno potaknut ograničenjima ciljane terapije biološkim lijekovima, poput izostanka odgovora na terapiju, gubitka početnog odgovora zbog razvoja protutijela na nj što dovodi do smanjenja učinkovitosti i nastanka nuspojava, cijene i posljedične potrebe za uporabom konvencionalne sustavne terapije. (1) Najvažniji lijek iz ove skupine koji se koristi u terapiji vulgarne psorijaze je apremilast. (1,52) Premda učinkovitost ovog lijeka možda i ne doseže onu biološke terapije, ciljana terapija malim molekulama ima određene prednosti. Proizvodnja je lakša i jeftinija, i pokazuje dobar sigurnosni profil. (1,57) Nedostatak je nedovoljna selektivnost, mogućnost nuspojava nepovezanih s ciljem djelovanja i manja učinkovitost u odnosu na biološke lijekove. (57)

**Apremilast** je selektivni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE-4) koji se primjenjuje peroralnim putem i koji je odobren u terapiji umjerenih do teških oblika vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa. (1,2,32,57–59) Apremilast je odobren u zemljama EU i u SAD-u kao oralna sustavna terapija vulgarne psorijaze u slučaju da pacijenti ne mogu primiti druge oblike sustavne terapije ili rezultati sustavne terapije dosad nisu dali rezultate te za psorijatični artritis

ako prethodna terapija nije ostvarila terapijske ciljeve ili ako su pacijenti razvili toleranciju na dotadašnju terapiju psorijatičnog artritisa. Apremilast ima široku paletu protuupalnog djelovanja koji ostvaruje djelovanjem i na keratinocite, fibrocite, limfocite T, monocite i endotelne stanice. (21,58) Inhibira enzim PDE-4 koji sudjeluje u razgradnji drugog glasnika cAMP-a. Svojim djelovanjem apremilast dovodi do porasta razine cAMP-a u stanicama što rezultira smanjenom proizvodnjom proupalnih citokina, npr. TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-12, i porastom proizvodnje protuupalnih citokina, npr. IL-10, kao i normalizacijom proliferacije keratinocita (1,2,21,32,38,58,60) Apremilast se primjenjuje oralno u standardnoj dozi od 30 mg 2 puta dnevno koja se doseže nakon 6 dana postupnog povišenja doze. (32,59) Prije terapije apremilastom potrebno je napraviti objektivnu procjenu kliničkog stanja psorijaze i kvalitete života, laboratorijske nalaze krvne slike, jetrenih enzima i bubrežne funkcije. Probir na HBV, HCV i HIV te test na trudnoću su opcionalni. (32,35) U anamnezi je potrebno zabilježiti kožne karcinome, postojeće ili prošle teške infekcije, koristi li pacijentica kontracepciju, doji li, potrebu za cijepljenjem, reakcije preosjetljivosti, metaboličke poremećaje, poremećaje bubrežne ili jetrene funkcije, depresiju, anksioznost, lijekove, pogotovo induktore CYP3A4. (35) Tijekom terapije potrebno je pratiti promjene u kliničkom statusu pacijenta, kvalitetu života, eventualne promjene koje bi ukazivale na razvoj nuspojava, no tijekom terapije nije potrebno raditi laboratorijske pretrage što je velika prednost u odnosu na neke druge sistemske terapijske pristupe, osim ako anamneza i klinička status ne ukazuju da bi trebalo. (21,35,57) Nakon 16 tjedana terapije do PASI 75 dolazi u 33.1% pacijenata na terapiji apremilastom, dok druga paralelna studija ukazuje da do PASI 75 dolazi u svega 28.8% pacijenata. (21,32,57,60) Apremilast se pokazao djelotvornim i u terapiji psorijatičnog artritisa, palmoplantarne psorijaze, psorijaze noktiju i vlasišta. (21,32,57,59,60) Apremilast je učinkovit i siguran lijek za kroničnu vulgarnu psorijazu kada se kombinira sa sistemskom konvencionalnom terapijom, fototerapijom, a što se odražava i na postotku ostvarenih PASI 75. (32) Apremilast ima dobar sigurnosti profil jer nema sustavni imunosupresivni učinak i dobro se tolerira. (32,59,60) Nuspojave uključuju mučninu, proljev, povraćanje, bol u abdomenu, gubitak težine, nazofaringitis i druge infekcije gornjeg dišnog sustava, umor, nesanica, glavobolje, migrena. (2,21,32,38,52,57,59) Ove su nuspojave blage, pojavljuju se otprilike 2 tjedna od početka terapije i povlače se s vremenom, uglavnom unutar 4 tjedna. (21,35,52,59) Glavobolja i proljev mogu nekada dovesti i do prekida terapije apremilastom. (60) Prosječan gubitak tjelesne mase iznosi 1.99 kg, premda 10 – 20% pacijenata izgubi preko 5 ili 10 kg. Nije zabilježena reaktivacija tuberkuloze. (35) Rijetke i teške nuspojave uključuju pojavu depresije i suicidalnih misli. (32,35,58,59) U tom slučaju treba prekinuti s terapijom. (35) Nuspojave poput kardiotsičnosti, ozbiljne infekcije i maligne bolesti nisu dokazane. (59) Apsolutne kontraindikacije za primjenu apremilasta su trudnoća, dojenje, teške akutne infekcije, a relativne kontraindikacije su intolerancija na galaktozu, deficijencija laktaze, malapsorpcija

glukoze i galaktoze, maligne bolesti, limfoproliferativni poremećaji, teško oštećenje bubrežne funkcije, anoreksija, depresija, suicidalne misli. (35) S obzirom da se apremilast metabolizira prvenstveno preko CYP3A4 ne preporuča se primjena zajedno s induktorima enzima CYP3A4 poput rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala. Nisu zamijećene interakcije s metotreksatom, oralnom hormonalnom kontracepcijom i ketokonazolom. (35,59) U slučaju predoziranja potrebno je nadzirati vitalne funkcije i primjenjivati simptomatsku terapiju. (35)

Postoji više lijekova koji se mogu opisati kao ciljana sustavna terapija malim molekulama i čija se učinkovitost u terapiji vulgarne psorijaze još uvijek istražuje. To su u prvom redu inhibitori Janus kinaza (JAK). (58) Dosada se najviše istraživao **tofacitinib**. (52,57,60) Tofacitinib pokazuje učinkovitost jednaku metotreksatu kod reumatoidnog artritisa te je u SAD-u odobren kao terapija za umjereni do teški oblik RA. (1,21,52,57) Tofacitinib inhibira JAK1, JAK2 i JAK3, ključne intracelularne enzime koji sudjeluju u transdukciji signala posredovanih citokinama i aktiviraju STAT signalni put. (1,20,21,58) Tofacitinib se može primijeniti peroralnim i topičkim putem. (1) Različita istraživanja daju različite rezultate o učinkovitosti tofacitiniba kao potencijalnog lijeka za psorijazu. Prema pojedinima 66.7% pacijenata doseže PASI 75 nakon 2 tjedana terapije, (1) prema drugima je PASI 75 ostvaren u 59% pacijenata, a PASI 90 u 39% pacijenata. (21,57) PASI 75 ostvarilo je u fazi II jednog kliničkog istraživanja 25% pacijenata koji su primali 2 mg tofacitiniba, 41% onih koji su primali 4 mg i 67% onih koji su primali 15 mg. (52) U fazi III kliničkih istraživanja tofacitinib je ostvario PASI 75 između 16. i 24. tjedna u 39.5 – 54.3% pacijenata koji su primali 5 mg, dok je PASI 75 ostvarilo 59.2 – 81.1% pacijenata koji su primali 10 mg, dakle drastično više nego placebo (5.6 – 12.5%). (58) I drugi indeksi kao što su PASI 50, PASI 90, DLQI pokazali su se boljim u odnosu na placebo. (52) Čini se da je učinkovit u terapiji psorijaze noktiju. (21) Nuspojave koje su dosad zabilježene su smanjenje razina hemoglobina, neutropenija, limfocitopenija, o dozi ovisan porast ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a koji se povlače nakon prestanka terapije. (52,58) Osim ovih čestih nuspojava još su zabilježeni nazofaringitis, sinusitis i druge infekcije gornjeg dišnog sustava, glavobolja i križbolja. U 3 pacijenta su zabilježene ozbiljne nuspojave u vidu angine pectoris, pijelonefritisa, uropsese i atrijske fibrilacije. (58) Moguća je i pojava herpesa zostera. (60) Unatoč navedenim pozitivnim iskustvima u liječenju, JAK inhibitori nisu odobreni za liječenje vulgarne psorijaze.



## 6.6. Ciljana terapija biološkim lijekovima (biološka terapija)

### 6.6.1. Općenito o biološkoj terapiji

Terapijski pristup psorijazi zadnja je dva desetljeća značajno promijenjen zahvaljujući brojnim novostečenim znanjima o patofiziologiji psorijaze i imunološkim mehanizmima koji sudjeluju u njenom nastanku. Zahvaljujući tome u upotrebu je ušla biološka terapija koja se koristi u terapiji umjerene do teške psorijaze i koja predstavlja najveći domet u napretku terapije za psorijazu. (2,3,57,61) Pojava biološke terapije zamijenila je konvencionalnu sustavnu terapiju, koja je povezana s brojnim nuspojavama, u terapiji umjerene do teške psorijaze čime se omogućuje učinkovita terapija s boljim sigurnosnim profilom. (61) Biološki lijekovi tipično čine veliki, kompleksni proteini, kao što su monoklonalna protutijela ili fuzijski proteini, koji ciljano djeluju na specifične molekule koje sudjeluju u upalnom odgovoru. Pretežito se koriste monoklonalna protutijela nastala rekombinantnom tehnologijom, ali također mogu biti *receptor fusion* proteini koje prema podrijetlu dijelimo na one u potpunosti humanog podrijetla, humanizirane i kimerične podrijetlom od čovjeka i miša. (3,62) Ove se molekule proizvode u specijaliziranim živim stanicima za razliku od malih molekula u ciljanoj terapiji koje se kemijski sintetiziraju. (62) Iako ih se klasificira kao imunosupresivne lijekove, unatoč tome što povećavaju sklonost infekcijama, ovi lijekovi nipošto nisu klasični imunosupresivni lijekovi pa se takva klasifikacija smatra nedorečenom i nedovoljno ispravnom. (2) Biološki lijekovi imaju i karakterističnu nomenklaturu. Završetak „-cept“ ukazuje da je molekula djeluje kao receptor, a „-mab“ da djeluje kao monoklonalno protutijelo. Infiks ukazuje na podrijetlo: „-u“ ukazuje na humano podrijetlo, „-zu“ na humanizirano, a „-ksi“ na kimerično podrijetlo. (62)

Biološka terapija koja je odobrena od strane FDA i EMA u terapiji psorijaze može se podijeliti u 4 skupine s obzirom na ciljne molekule njihova djelovanja: TNF- $\alpha$  antagoniste, inhibitore IL-12/23p40, inhibitore IL-17, IL-23p19. TNF- $\alpha$  antagoniste su etanercept, adalimumab, infliksimab i certolizumab pegol, inhibitor IL-12/23p40 je ustekinumab, inhibitore IL-17 čine secukinumab, iksekizumab i brodalumab, a inhibitori IL-23p19 su guselkumab, tidrakizumab i risankizumab. (2,3,32,35,38,63)

Osim infliksimaba koji se primjenjuje intravenskim putem svi ostali biološki lijekovi primjenjuju se putem supkutanih injekcija. (2,3) Noviji biološki lijekovi, koji su, kao što će biti opisano poslije, visokoučinkoviti, primjenjuju se s velikim vremenskim razmakom između dviju doza što omogućuju primjenu terapije svega nekoliko puta godišnje. (61) Ne primjenjuju se peroralno jer bi se u probavnom sustavu razgradili i ne mogu prolaziti kroz stanične membrane. (62)

Biološka terapija visoko je učinkovit terapijski pristup vulgarnoj psorijazi koja se koristi u pacijenata s umjerenim do teškim oblikom psorijaze. (2,38) S obzirom na širok izbor različitih lijekova pred liječnike se postavlja pitanje koji lijek izabrati za pacijente jer se lijekovi međusobno razlikuju u mehanizmu djelovanja, ali i u svojoj učinkovitosti i sigurnosti o čemu je ključno voditi računa prije određivanja koja će se biološka terapija uvesti. (38,63,65) Noviji biološki lijekovi koji djeluju protiv citokinske osi IL-23 i IL-17 učinkovitiji su u terapiji psorijaze od starije biološke terapije, ali i od konvencionalne sustavne terapije. Najučinkovitijima se pokazuju brodalumab, guselkumab, iksekizumab i risankizumab. Nakon 16 tjedna terapije ostvareni PASI 90 za sve njih iznosi 70 – 80%, a nakon 52 tjedna PASI 90 ostvaren je u 80 – 90%, a PASI 100 u 50 – 60% pacijenata. (64) *Cochrane review* iz 2017. pokazali su da su u terapiji vulgarne psorijaze tada najbolju kombinaciju učinkovitosti i sigurnosti pokazali ustekinumab, infliksimab i certolizumab pegol, dok je iksekizumab ostvario najviši PASI 90, a certolizumab pegol pokazao najbolji sigurnosni profil. (38) Pregled literature autora Sawyera i suradnika pokazala je na 30 istraživanja koja su uključivala korištenje 7 bioloških lijekova da sljedeću gradaciju učinkovitosti: brodalumab > iksekizumab > secukinumab > ustekinumab > infliksimab > adalimumab > etanercept. Metaanaliza Sawyera i suradnika na 77 radova pokazala je da su brodalumab, iksekizumab, risankizumab, guselkumab, secukinumab učinkovitiji od tildrakizumaba, ustekinumaba, TNF- $\alpha$  antagonista i nebiološke sustavne terapije pri čemu su brodalumab, iksekizumab i risankizumab učinkovitiji od secukinumaba, ali tek neznatno učinkovitiji od guselkumaba. Metaanaliza Sbidiana i suradnika na preko 140 studija pokazala je da su infliksimab, iksekizumab, secukinumab, bimekizumab, brodalumab, risankizumab i guselkumab superiorniji što se tiče postizanja PASI 90 u odnosu na ustekinumab, adalimumab, certolizumab i etanercept. Ista je metaanaliza ukazala da su adalimumab i ustekinumab učinkovitiji od certolizumaba pegola i etanercepta. (64) Metaanaliza Armstronga, Puiga i suradnika pokazuje da su najveće smanjenje PASI u kratkoročnoj i dugoročnoj terapiji ostvarili brodalumab, guselkumab, iksekizumab i risankizumab. Među ovim lijekovima razlike u učinkovitosti u kratkoročnoj terapiji nisu pokazane statistički značajne. (63) Brži nastup djelovanja pokazuju inhibitori IL-17, a najbolje dugoročne rezultate imaju brodalumab, iksekizumab i risankizumab. (64) Kineska metaanaliza koju su proveli Xu i suradnici pokazala je da su iksekizumab, a iza njega risankizumab i još neodobreni bimekizumab najučinkovitiji i da su risankizumab, guselkumab i tildrakizumab najsigurniji biološki lijekovi u terapiji psorijaze. Risankizumab i guselkumab imaju najbolju kombinaciju učinkovitosti i sigurnosti što je navelo autore da sugeriraju ova dva lijeka kao najpovoljniji terapijski izbor. Uspoređujući skupine, pokazalo se da su inhibitori IL-17 najučinkovitija skupina lijekova i da pacijenti najbolje toleriraju inhibitore IL-12/IL-23. (65) Metaanaliza koju su proveli Armstrong, Soliman i suradnici pokazala je da kratkoročno najviše PASI 90 ostvaruju iksekizumab (72.9%), risankizumab (72.5%) i brodalumab (72%), a sljede

ih guselkumab (65%), secukinumab (65%), infliksimab (56.8%), certolizumab pegol (49.6% uz 400 mg, 42.2% uz 200 mg), ustekinumab (47.9% uz 90 mg, dozirano prema težini 45.7%, 44.6% uz 45 mg), adalimumab (43%), tildrakizumab (39.7% uz 200 mg, 37.2% uz 100 mg) i etanercept (18%). Najviši PASI 100 dosegnuti su kratkoročno pomoću iksekizumaba (41.4%), risankizumaba (40.8%) i brodalumaba (40.3%). Dugoročnom terapijom najviši PASI 90 i PASI 100 ostvaruje risankizumab (85.3% i 65.4%), rezultati koji su značajno viši u odnosu na druge biološke lijekove. Prema ovoj metaanalizi risankizumab slijede brodalumab (PASI 90 u 78.8% i PASI 100 u 55.7% slučajeva) i guselkumab (PASI 90 u 78.1% i PASI 100 u 54.8% slučajeva). PASI 90 ostvareni dugoročnom terapijom za ostale biološke lijekove iznose 72.1% za iksekizumab, 67.0% za secukinumab, 55.0%, za ustekinumab, 51.6% za adalimumab i 37.9% za etanercept. (66) Postoje i određene rasno uvjetovane razlike između odgovora pacijenata na biološku-terapiju. Prema sustavnom pregledu literature Fergusona i suradnika iksekizumab ostvaruje najbolje rezultate kod pacijenata azijskog i latinoameričkog podrijetla s dosežanjem PASI 75 u 98.8%, tj. 96.6% i „čisto/gotovo čisto“ ocjenu u 90.7%, tj. 89.4%, najučinkovitiji kod bijele rase čini se guselkumab s ocjenom „čisto/gotovo čisto“ u 75% slučajeva, a kod crne rase brodalumab s ocjenom „čisto/gotovo čisto“ u 75% i ostvarenjem PASI 75 u 91.7% slučajeva. (67)

Ipak ne odgovaraju svi pacijenti jednako na ovaj tip liječenja, neki ne odgovaraju uopće, a kod nekih učinkovitost prestaje nakon nekoliko mjeseci ili godina. Vrijeme koje je potrebno da dođe do prekida učinkovitost razlikuje se među lijekovima. Ukoliko se jedan biološki lijek zamijeni drugim zbog neuspjeha liječenja, svaka sljedeća promjena lijeka često nosi veći rizik od terapijskog neuspjeha. Čimbenici rizika koji doprinosi neuspjehu terapije biološkim lijekovima su nesuradljivost, niska koncentracija lijeka u krvi, najvjerojatnije zbog postojanja protutijela koja ih neutraliziraju, visok BMI te ženski spol. (2)

Općenite upute prije korištenja biološke terapije uključuju: objektivna procjena težine psorijaze, određivanje kvalitete života, anamneza i klinički pregled s naglaskom na prethodne tretmane, maligne bolesti, infekcije, kongestivno srčano zatajenje, neurološke bolesti i simptome, isključiti kožne karcinome, limfadenopatiju, tuberkulozu, aktivne infekcije, napraviti laboratorijske pretrage (KKS, jetreni enzimi, serumski kreatinin, nalaz urina, test na trudnoću kod žena, CRP, test na HBV/HCV, HIV, isključene TBC putem IGRA [*interferon gamma release assay*]), uvid u cijepljeni status i propisivanje primjerene kontracepcije. Tijekom primjene biološke terapije potrebno je pratiti promjene vezano uz kožne lezije i bilježiti ih, pratiti promjenu kvalitete života, provjeravati anamnezu i klinički status vezano za malignosti, teške infekcije, CHF ili neurološke bolesti i simptome, raditi probir na kožne karcinome i limfadenopatiju, napraviti laboratorijske nalaze i nastaviti s propisivanjem kontracepcije. (32,35) Preporuča se pacijenta uvesti u registar onih koji primaju ovaj oblik terapije. (35,38)

Kod pacijenata na biološkoj terapiji i djece stare do 6 mjeseci čije su majke primale biološki terapiju iza 16. tjedna gestacije treba izbjegavati primjenu živih cjepiva. (38)

Biološki lijekovi predstavljaju sigurnu terapiju koja se dobro tolerira, ali kao i svaka druga terapija praćena je nuspojavama. O nuspojavama i sigurnosti biološke terapije bit će govora pri opisu svake pojedine skupine i lijeka, a ovdje će biti opisan kratak pregled i usporedba među različitim biološkim lijekovima. Općenito je povišen rizik za nastanak infekcija, napose uz TNF- $\alpha$  antagoniste, a uz njih se također povezuje i povišeni rizik od (reaktivacije) turberkuloze, iako se upozorenja nalaze i uz druge oblike biološke terapije. (68) Infekcije su važan uzrok smrtnosti kod pacijenata koji primaju terapiju za umjereni do težak oblik vulgarne psorijaze, ali rizik od nastanka značajnih infekcija ili pogoršanja kroničnih infekcija, poput TBC-a, infekcija HIV-om, HBV-om i HCV-om, nizak je uz novije biološke lijekove koji ciljaju na interleukine. (69) Tijekom kratkoročne terapije ovim lijekovima najmanje se nuspojava bilo koje vrste pojavljuje uz tildrakizumab (46%), certolizumab pegol (46.2%) i etanercept (49.1%). Najmanje se ozbiljnih nuspojava pojavljuje uz certolizumab pegol (0.8%), risankizumab (1.2%) i etanercept (1.6%). Najmanje nuspojava koje vode do prekida terapija pojavljuju se uz risankizumab (0.5%), tildrakizumab (1%) i guselkumab (1.5%). Tijekom dugoročne terapije risankizumab se pokazuje najsigurnijim u svim trima slučajevima (67.5% za bilo koje nuspojave, 4.4% za ozbiljne nuspojave i 1% za nuspojave koje vode do prekida terapije). Po pitanju pojavnosti bilo kojih nuspojava tijekom dugoročne terapije risankizumab slijede guselkumab (72.2%), adalimumab (72.9%), secukinumab (76.6%), ustekinumab (76.9%), iksekizumab (80.9%) i još neodobreni bimekizumab (82.3%). Po pitanju teških nuspojava tijekom dugoročne terapije risankizumab slijede adalimumab (5.4%), ustekinumab (5.7%), guselkumab (5.9%), secukinumab (6.9%), bimekizumab (7.2%) i iksekizumab (10.5%). Po pitanju odustajanja od terapije zbog nuspojava risankizumab slijede ustekinumab (2.2%), guselkumab (2.5%), secukinumab (3.2%), adalimumab (3.4%), bimekizumab (4.1%) i iksekizumab (4.3%). Uzevši u obzir njegovu učinkovitost, risankizumab ima najbolji *risk-benefit* omjer od svih bioloških lijekova, a slijedi ga guselkumab. (68,70)

U današnje je vrijeme nezaobilazno pitanje vezano uz COVID-19 i terapiju vulgarne psorijaze biološkim lijekovima. Premda se ne zna povećava li psorijaza rizik od infekcije COVID-19, svakako je potrebno raditi na prevenciji infekcije, napose jer oboljeli od psorijaze nerijetko imaju brojne komorbiditete koji povećavaju sklonost težeg ishoda u slučaju infekcije COVID-19. Iako se pacijenti koji boluju od psorijaze i oni koji primaju biološku terapiju smatraju imunokompromitirani, ne preporuča se prekidati terapiju ukoliko je pacijenti već koriste. Dosadašnje studije nisu dokazale povećanu sklonost pacijenata na biološkoj terapiji da obole od COVID-19 ili da razviju komplikacije infekcije, stoga ne postoji dovoljno dokaza koji bi govorili u prilog prekida terapije biološkim lijekovima kao ikakve preventivne mjere vezane uz

ovu infekciju. Svakako ne bi trebalo uvoditi biološku terapiju pacijentima koji boluju od psorijaze i koji imaju aktivnu infekciju COVID-19. Ako pacijent koji boluje od psorijaze koristi biološku terapiju oboli od COVID-19, ne treba prekidati terapiju osim ukoliko klinička slika infekcije nalaže da bi trebalo prekinuti terapiji. U nekim prikazima slučaja i retrospektivnim studijama pacijenti koji su skinuti s terapije ostvarili su potpuni oporavak, a u drugima nisu zabilježeni teži ishodi u slučaju nastavka terapije. U pojedinim velikim studijama nisu zabilježeni ni hospitalizacije ni smrti u pacijenata oboljelih od psorijaze koji koriste biološke lijekove. Pojedini autori savjetuju da se radi prekid terapije ako se koriste inhibitori IL-17. Inhibitori IL-23 i TNF- $\alpha$  antagonisti mogli bi imati i protektivnu ulogu jer sprječavaju nastanak citokinske oluje. (69,71,72)

Uz biološku terapiju postoje i biosimilari. To su lijekovi slični, ali ne identični biološkoj terapiji i razlikuju se u mehanizmu proizvodnje, manjim troškovima proizvodnje i samim time su jeftiniji od originala. Oni su se pojavili istekom patenta za TNF- $\alpha$  antagoniste. Oko njih se postavlja više pitanja, od učinkovitosti i sigurnosti u terapiji za indikacije za koje se koristi do koristi od prebacivanje s originalnog lijeka na njegov biosimilar. (62)

### 6.6.2. TNF- $\alpha$ antagonisti

TNF- $\alpha$  antagonisti najstarija su skupina bioloških lijekova i najranije odobreni u terapiji psorijaze (etanercept 2004., infliksimab 2005., adalimumab 2007., certolizumab pegol 2018.). (3,21,35,38). Djeluju tako što se vežu za topljivi oblik TNF- $\alpha$  ili njegov oblik vezan za membranu te ga neutraliziraju. (21,60) Učinkoviti su u terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa. (21) Najveću učinkovitost među njima na temelju metaanalize pokazuje infliksimab, slijede ga certolizumab pegol, adalimumab i na kraju etanercept. (3,21) S obzirom da su prvi korišteni biološki lijekovi u terapiji psorijaze, a i učinkoviti su, koriste se kao zlatni standard pri usporedbi s drugim biološkim lijekovima. (21) TNF- $\alpha$  antagonisti koji se primjenjuju supkutano doziraju se češće u usporedbi s biološkim lijekovima drugih skupina. Ukoliko propisana doza ne ostvaruje terapijski učinak, potrebno je povećati učestalost primjene lijeka. (3) S obzirom da su do danas razvijeni noviji i učinkovitiji biološki lijekovi za terapiju psorijaze, TNF- $\alpha$  antagonisti sve se manje koriste u terapiji vulgarne psorijaze i postaju zapravo zadnja linija biološke terapije za vulgarnu psorijazu, ali i dalje se koriste u terapiji psorijatičnog artritisa. (38,69)

Postoje određene kontraindikacije za primjenu TNF- $\alpha$  antagonista. Neke od njih su apsolutne, a neke relativne. Neke su zajedničke svim TNF- $\alpha$  antagonistima, a neke vrijede samo za pojedine lijekove. Stoga će u prikazu kontraindikacija za ovu skupinu lijekova u zagradama biti navedeni lijekovi za koje vrijede tj. ne vrijede te specifične kontraindikacije:

Apsolutne kontraindikacije za primjenu TNF- $\alpha$  antagonista su: aktivna tuberkuloza, teške infekcije, oportunističke infekcije, hepatitis B (infliksimab), kongestivno srčano zatajenje stadija NYHA III/IV, preosjetljivost na infliksimab, murinski protein ili bilo koju drugu komponentnu u formuli (infliksimab). Relativne kontraindikacije su trudnoća, dojenje (infliksimab, etanercept), latentna tuberkuloza (etanercept, infliksimab, certolizumab pegol), anamnestički podaci o prisustvu lokalnih infekcija, ponavljajućih infekcija, teških infekcija ili uvjeta koji su predisponirajući za infekciju, stanovanje u područjima gdje se tuberkuloza ili histoplazmoza češće pojavljuju (adalimumab, certolizumab pegol), SLE, MS i druge demijelinizirajuće bolesti, više od 200 tretmana PUVA terapije, napose ako se također koristio CsA, bolesti hepatobilijarnog sustava (infliksimab), maligna i limfoproliferativna oboljenja. Nedovoljno se zna utječe li adalimumab i na koji način na pacijente koji moraju biti podvrgnuti operativnom zahvatom. (35)

Premda će nuspojave za svaki pojedini lijek biti prikazane za svaki zasebno, potrebno je spomenuti određene bitne informacije o nuspojavama prilikom terapije TNF- $\alpha$  antagonistima. Premda se redovito navode kao važna i česta nuspojava ovih lijekova, incidencija infekcija kod pacijenata koji su na biološkoj terapiji TNF- $\alpha$  antagonistima nije značajno viša, ali se isto tako infekcije pojavljuju češće kod terapije TNF- $\alpha$  antagonistima u usporedbi s terapijom ustekinumabom. Najčešće infekcije koje se pojavljuju su nazofaringitis i druge infekcije gornjih dišnih putova (npr. sinusitis). To su ujedno i najčešće nuspojave ove skupine lijekova zajedno s reakcijom na mjestu primjene lijeka i glavoboljom. (3,35,38,62) Rjeđe nuspojave terapije TNF- $\alpha$  antagonistima uključuju teške i oportunističke infekcije, maligne bolesti, multiplu sklerozu (MS), lupus ili kongestivno srčano zatajenje (CHF). (62) Kao što je već rečeno, pacijenti koji imaju latentnu tuberkulozu relativno su kontraindicirani za primjenu TNF- $\alpha$  antagonista koji u odnosu na ostale skupine biološke terapije za psorijazu imaju veći rizik od reaktivacije tuberkuloze. (3,62,64) Taj rizik je otprilike 4 puta veća u usporedbi s placebom, a noviji TNF- $\alpha$  antagonisti imaju 3 – 4 puta veći rizik za tuberkulozu u odnosu na etanercept. (69) TNF- $\alpha$  nužan je za djelovanje makrofaga i formiranja granuloma pri infekciji *Micobacterium tuberculosis* te za održavanje infekcije latentnom. (60,62,69) Primjenom TNF- $\alpha$  antagonista taj se učinak gubi te zajedno s djelovanjem ovih lijekova na prirodenu i stečenu imunost može dovesti do reaktivacije tuberkuloze. (62) Pri uporabi TNF- $\alpha$  antagonista češća je i pojava diseminirane i ekstrapulmonalnih manifestacija TBC- $\alpha$ . (69) Pacijent s latentnom tuberkulozom može primiti TNF- $\alpha$  antagonist ukoliko konkomitantno uzima antituberkolitike Premda teorijski postoji povišen rizik od nastanka malignih bolesti unutarnjih organa, nije dokazano da postoji povećana incidencija ovih bolesti kod primjene TNF- $\alpha$  antagonista. S druge pak strane, kad je riječ o tumorima kože pokazuje se povećan rizik za nastanak nemelanomskih malignih kožnih novotvorina. Ova je nuspojava vjerojatno

povezana i s prethodnom izloženošću PUVA terapiji. (3) Prilikom terapije TNF- $\alpha$  antagonistima može doći do nastanka protutijela protiv lijeka, tzv. ADA (eng. *anti-drug antibodies*), koja mogu, ali ne moraju imati neutralizirajući učinak. Nastanak ADA najizraženiji je pri terapiji infliksimabom kod koje je i zamijećeno smanjenje terapijskog učinka. (62) Razlog tome je jača imunogenost humaniziranih ili kimeričnih protutijela u odnosu na u potpunosti humana. (64) Nije još dovoljno jasno kakav je utjecaj doze lijeka na nastanak ADA i koliki je točno utjecaj ADA na smanjenje učinkovitosti terapije ili na nastanak nuspojava. (62,64) Jedna nuspojava TNF- $\alpha$  antagonistima ima poseban značaj zbog svoje paradoksalnosti. Riječ je o paradoksalnoj psorijazi posredovanoj TNF- $\alpha$  antagonistima. (2,35,64,73) Ona nastaje zbog mogućnosti ovih lijekova da nekada omogućavaju imunološkim mehanizmima da zaobiđu blokadu što rezultira pogoršanjem kliničke slike. (2,35) Naime, TNF- $\alpha$  normalno inhibira maturaciju pDC stanica koje proizvode INF- $\alpha$  i koji tako imaju ulogu u nastanku psorijaze. Stoga inhibicijom TNF- $\alpha$  ove stanice mogu neometano proizvoditi INF- $\alpha$ . (73) Više od pola onih koji razviju ovu nuspojavu imaju palmoplantarni oblik psorijaze, gotovo pola ih ima vulgarnu psorijazu, dok oko jedne petine ima kapljičastu psorijazu. No srećom to se zbiva u svega manjeg broja pacijenata na ovoj terapiji, 1.5 – 5%. (35) Pojava paradoksalnih psorijatičnih lezija ne zahtjeva prekid terapije osim ako su teške te ih pacijent ne može tolerirati. (73) Češća se pojavljuje u žena. (2)

Za TNF- $\alpha$  antagoniste nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima koje dovode do poremećaja metabolizma lijeka. No prisutne su farmakodinamske interakcije s drugim immunosupresivima pri čemu se pojačava immunosupresija i povećava sklonost infekcijama. (35) Unatoč tome MTX se može primjenjivati s ovom vrstom biološke terapije kako bi smanjila vjerojatnost nastanka protutijela protiv TNF- $\alpha$  antagonista. (32,35) Zasad se ne preporučuje kombinacija niti jednog TNF- $\alpha$  antagonista s bilo kojim drugim lijekom koji pripada skupini biološke terapije. (35)

**Etanercept** pripada skupini TNF- $\alpha$  antagonista, ali on nije monoklonalno protutijelo, što ga čini iznimkom, već rekombinantni fuzijski protein koji nastaje spajanjem receptora čimbenika tumorske nekroze 2 (TNFRSF1B), koji se spaja i s topljivim i membranskim oblikom TNF- $\alpha$ , i Fc dijela IgG1 koji se može kristalizirati. (2,3,21,60,61,62) U usporedbi s drugim TNF- $\alpha$  antagonistima etanercept je najmanje učinkovit biološki lijek u terapiji psorijaze i kao takav se često koristi kao kontrola u studijama koje ispituju učinkovitost drugih, tj. novih bioloških lijekova. (62) Kod odraslih etanercept doseže PASI 75 u 49 – 52% slučajeva nakon 12 tjedana, a kod djece u 57%. (3,21,57) Drugi izvori pokazuju da do 12 tjedna svega 34% pacijenata doseže PASI 75 te da nakon 24 tjedna 50% onih koji uzimali 50 mg jednom tjedno i 44% onih koji su je uzimali dvaput tjedno u dozi od 25 mg dosežu PASI 75. (61) Još neke studije su ukazale na postizanje PASI 75 nakon 12 tjedana u 47 – 49% pacijenata i u 59% pacijenata

nakon 24 tjedna. (62) Metaanalizom doza etanercepta 50 mg jednom tjedno ili 25 mg dva puta tjedno ostvaruje PASI 75 u 40.1% (95% CI, 35.4 – 45.1%), PASI 90 u 17.9% (95% CI, 14.9 – 21.4%) i PASI 100 u 4.2% (95% CI, 3.1 – 5.4%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 33.4% (95% CI, 28.5 - 38.7%) slučajeva. (63) Početna doza iznosi 50 mg dva puta tjedno tijekom 12 tjedana. Doza održavanja iznosi 50 mg jednom tjedno ili 25 mg dva puta tjedno. (3,61) U slučaju potrebe za višom dozom održavanja primjenjuje 50 mg dva puta tjedno. Doza etanercepta za djecu iznosi 0.8 mg/kg jednom tjedno, maksimalno 50 mg tjedno. (3) Monoterapija etanerceptom pokazuje sličnu učinkovitost u odnosu na kombinaciju etanercepta i MTX u terapiji vulgarne psorijaze te je superiornija od MTX u terapiji PsA. (60) Najčešća nuspojave etanercepta je reakcija na mjestu primjene. U češće nuspojave pripadaju infekcije. Znaju se javiti i teške infekcije, reaktivacija tuberkuloze ili precipitacije srčanog zatajenja. (35,38) Rizik od reaktivacije tuberkuloze manji je uz etanercept nego s adalimumabom i infliksimabom. (61) Rijetko se pojavljuju alergijske reakcije, precipitacija ili pogoršanja MS ili drugih demijelinizacijskih bolesti te hematološki poremećaji (pancitopenija). Pacijenti koji koriste etanercept mogu razviti ANA i dsDNA protutijela, ali ona su uglavnom IgM tipa i kao takva ne dovode ili jako rijetko dovode do manifestacija lupusa. Maligne bolesti se navode kao nuspojava, ali se zapravo pojavljuju vrlo rijetko kod ovih pacijenata. (35,38) Moguće su pojave autoimunog hepatitisa, reakcije preosjetljivosti, reakcija na mjestu primjene. (38) Iako Fc fragment etanercepta sadrži domenu za vezanje komplementa, pri primjeni ovog lijeka ne dolazi do stanicama posredovane citotoksičnosti. Etanercept pokazuje manju imunogenost u odnosu na druge TNF- $\alpha$  antagoniste. (60) Nisu dokazane farmakokinetičke interakcije etanercepta koje dovode do poremećaja metabolizma lijekova. Etanercept nije preporučljivo kombinirati s drugim imunosupresivima, uključujući i druge biološke lijekove, zbog povišenog rizika od nastanka infekcija, neutropenije, a bez značajnog korisnog terapijskog učinka (npr. anakinra za RA) ili uz povišen rizik za nastanak ozbiljnih nuspojava (npr. uz abatacept). (35) Etanercept je lijek koji se zbog svoje učinkovitosti, načina doziranja i razvitka novih bioloških lijekova sve manje koristi u terapiji psorijaze. Pogodan je primjerice za stariju populaciju jer su kod njih nuspojave manje nego u mlađoj populaciji te za pedijatrijsku populaciju do 4 godine. (61)

**Adalimumab** monoklonalno je IgG1 protutijelo u potpunosti humanog podrijetla koje s visokom specifičnošću i učinkovitosti neutralizira TNF- $\alpha$  vezanjem za njegov topljivi i membranski oblik. (2,3,21,60,61,62) Adalimumab je lijek sa širokom primjenom u terapiji brojnih imunoposredovanih bolesti tijekom zadnjih dvaju desetljeća i jedan je od najučinkovitijih lijekova u liječenju psorijatičnog artritisa jer sprječava destrukciju zglobova, kao i psorijaze noktiju. (61) Može se koristiti i u terapiji psorijaze dječje populacije. (61,62) Veže se za topljivi i membranski oblik TNF- $\alpha$ , a vezanjem za membranski oblik inducira apoptozu aktiviranih



limfocita T i makrofaga. (60) Početna doza adalimumaba iznosi 80 mg prvog tjedna terapije, sljedeći tjedan se doza spušta na 40 mg i ta doza postaje terapija održavanja i primjenjuje se svaka dva tjedna. (3,32,61) Danas postoje supkutane injekcije adalimumaba s vehikulom bez citrata, što smanjuje primijenjeni volumen, i veličinu igle, što smanjuje bol i poboljšava suradljivost. (61) Učinkovitost adalimumaba razlikuje se među kliničkim studijama koje su provodile istraživanja na tu temu. U odraslih 59 – 71% pacijenata ostvaruje PASI 75 nakon 16 tjedna, a PASI 90 ostvaruje njih 30%. (3,32,57,62) Jedna multicentrična randomizirana dvostruko zaslijepljena klinička studija s placebom kao kontrolom u kojoj su pacijenti 0. tjedna primili dozu od 80 mg, tjedan dana nakon 40 mg i zatim svaka dva tjedna po 40 mg pokazali su sljedeći rezultate u fazi III ovog istraživanja: nakon 12 tjedana PASI 75 ostvarilo je 68%, PASI 90 njih 37% i PASI 100 14%. Jedna japanska randomizirana dvostruko zaslijepljena klinička studija s placebom kao kontrolom nad odraslim japanskim bolesnicima u fazi II/III ovog istraživanja pokazala je da su pacijenti koji su primali 40mg adalimumaba ostvarili PASI 50 u 81.4%, PASI 75 u 62.8%, a PASI 90 u 39.5% slučajeva, dok su oni koji su primali 80 mg adalimumaba ostvarili PASI 50 u 90.5%, PASI 75 u 81%, a PASI 90 u 39.5% slučajeva. (60) Metaanaliza pokazuje da adalimumab u dozi od 40 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 69.5% (95% CI, 66 – 72.6%), PASI 90 u 43.7% (95% CI, 40 – 47.4%) i PASI 100 u 16.5% (95% CI, 14.2 – 19%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 46.2% (95% CI, 38.6 – 53.9%) slučajeva. (63) U 76% pacijenata koji su ostvarili PASI 75 nakon 16 tjedana, kao i onih sa sporijim odgovorom koji su ostvarili PASI 75 nakon 33 tjedna, ostvareni se PASI 75 zadržao i nakon 160 tjedana kontinuirane terapije. (62) Ipak, važno je naglasiti da se učinak adalimumaba smanjuje ranije u usporedbi s drugim, novijim biološkim lijekovima. (61) Učinkovitiji je od metotreksata u terapiji psorijaze, a koji je, kako je prethodno rečeno, lijek izbora u konvencionalnoj sustavnoj terapiji ove bolesti. (3,62) Faza III jedne usporedne studije pokazala je da su pacijenti na terapiji adalimumabom ostvarili PASI 75 u 79.6% slučajeva u usporedbi s 35.5% onih na terapiji metotretksatom. Također, početak djelovanja adalimumaba bio je brži nego početak djelovanja metotreksata. Ipak, u obzir treba uzeti primijenjenu dozu metotreksata kao i činjenicu da je supkutano primijenjeni metotretksat učinkovitiji i brže djelujući od peroralno primijenjenog. Konkomitantna primjena adalimumaba s lokalnom terapijom, npr. kombinacijom kortikosteroida i analoga vitamina D, ne dovodi do većeg postotka pacijenata koji ostvaruju PASI 75, no dovodi do bržeg odgovora na terapiju, naročito tijekom prvih 4 tjedana. (62) Biosimilar adalimumaba uključuju adalimumab-atto i adalimumab-admb. Prvi je pokazao nakon 16 tjedana terapije sličnu učinkovitost i sigurnosni profil kao i sam adalimumab. (32) Među nuspojavama adalimumaba najčešća je reakcija na mjestu primjene koja se očituje eritemom, svrbežom, boli, oticanjem i krvarenjem. Učestalija je pojava infekcija, najčešće se pojavljuju infekcije gornjeg dišnog sustava, bronhitis, infekcije urogenitalnog sustava. Rjeđe se pojavljuju endokarditis, pneumonija, tuberkuloza, septički artritis, erizipel, celulitis, divertikulitis,

infekcije povezane s protezom, infekcije poslije kirurškog zahvata, pijelonefritis. Pojava malignih oboljenja, uključujući i onih hematoloških, moguća je, ali je rijetka. (35,38) Ipak, u upozorenjima se navodi moguć nastanak nemelanomskih kožnih karcinoma. (61) Hematološke nuspojave poput trombocitopenije i leukopenije, kao i teške alergijske reakcije, rijetke su uz adalimumab. Rijetko se može dogoditi stvaranje protutijela koja mogu dovesti do stvaranja lupusa. (35,38) Mogu se pojaviti neurološki poremećaji, glavobolja, osip. (38) Može se precipitirati nastanak CHF premda se ono pojavljuje iznimno rijetko. (38,61) Nastajanje protutijela protiv adalimumaba iznosi 6 – 50%. (32) Ukoliko se pojave, treba povećati dozu na 80 mg ili dodati MTX. (60) Nastanak ADA može se pratiti pomoću testova što pomaže planirati terapiju. (61)

**Infliksimab**, do pojave certolizumaba pegola najučinkovitiji TNF- $\alpha$  antagonist u terapiji psorijaze, monoklono je kimerično monoklono protutijelo koje se sastoji od konstantne regije humanog IgG1k i varijabilne regije koja veže antigen koja je podrijetlom iz murine. (2,3,21,60) Mehanizam djelovanja mu je sličan kao i kod adalimumaba. (60,61) Infliksimab pokazuje dobru učinkovitost u terapiji psorijaze. (62) PASI 50 ostvaruje 90% pacijenata nakon 10 tjedana, (60) PASI 75 ostvaruje 80 – 81% pacijenata nakon 10 – 16 tjedna, (3,21,57,60) a PASI 90 ostvaruje 50% pacijenata nakon 10 tjedana. (60) Prema nekim drugim, paralelnim studijama nakon 10 tjedana PASI 75 ostvaren je u 75.5%, odnosno 80% slučajeva. Istraživanja u azijskim populacijama (Kina i Japan) dali su otprilike slične rezultate kao i druge studije. (62) Metaanaliza pokazuje da infliksimab u dozi od 5 mg/kg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 80.4% (95% CI, 76.9 – 84%), PASI 90 u 57.4% (95% CI, 52.2 – 62.8%) i PASI 100 u 26.5% (95% CI, 22.3 – 31.4%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 40.1% (95% CI, 30.0 - 51.1%) slučajeva. (63) Razlog zašto je infliksimab učinkovitiji od drugih vjerojatno leži u njegovoj kimeričnoj prirodi zbog čega je i imunogeniji i dulje se zadržava u organizmu. (21) Također ima i brži nastup djelovanja. (32) Početna doza infliksimaba iznosi 5 mg/kg tjelesne mase 0., 2. i 6. tjedan. Nakon toga se prelazi na dozu održavanja koja iznosi 5 mg/kg tjelesne mase svakih 8 tjedana. (3,32) Ako je potrebna veća doza, ona iznosi 5 mg/kg svakih 4 – 8 tjedana do maksimalnih 10 mg/kg. (3) Popravak kliničke slike može se očekivati nakon jednog ili dva tjedna. (32) 16. tjedna učinkovitiji je u odnosu na metotreksat. (3) Pokazuje sličnu učinkovitost kao IL-12/23p40 inhibitor ustekinumab. (21) Biosimilar infliksimab, infliksimab-dyyb, pokazuje manju učinkovitost u odnosu na infliksimab. (32) Iako je učinkovitiji u odnosu na druge TNF- $\alpha$  antagoniste, pri upotrebi infliksimaba neke rjeđe nuspojave se znaju češće pojaviti. (62) To se prvenstveno odnosi na infekcije poput sepse, pneumonije, različite virusne i bakterijske infekcije, oportunističke infekcije kao što je tuberkuloza, kandidijaza, aspergiloza, pneumocistis i listerioza. Češće je i pojava apscesa kod osoba koje primaju infliksimab u usporedbi s placebom. Zbog povezanosti s nastankom malignih oboljenja, uključujući i

limfome, srčanim zatajenjem i jetrenim oštećenjem potreban je povećan oprez. (35,38) Kod infliksimaba je moguća pojava infuzijske reakcije koja se pojavljuje u 3 – 23% slučajeva i koja je najčešći razlog odustajanja od terapije infliksimabom. Nju definiramo kao bilo koju nuspojavu koja se javlja tijekom ili jedan sat nakon primjene infuzije. Vjerojatni patofiziološki mehanizam iza nastanka ove nuspojave kombinacija je protutijela nastalih protiv infliksimaba i pojačano otpuštanja citokina u sklopu sindroma otpuštanja citokina. Većina nuspojave koje se pojavljuju prilikom infuzijske reakcije su blage do umjerene, a uključuju crvenilo kože, pruritus, vrućicu, zimicu, glavobolju, urtikarije. Kod njih ne treba prekidati terapiju, već ili kratkotrajno prekinuti infuziju ili smanjiti učestalost davanja infuzije, iako nekada intermitentni režim terapije infliksimabom povećava vjerojatnost nastanka infuzijske reakcije. Rijetko se pojavljuju teške nuspojave poput anafilaktičke reakcije, konvulzija, eritematoznog osipa ili odgođenog oblika reakcije preosjetljivosti nalik na serumsku bolest koja se manifestira mialgijom, atralgijom i/ili egzantemom te kardiopulmonalnim simptomima. Ako se oni pojave, potrebno je prestati s terapijom nakon čega se simptomi povlače. (35,60,62) 50% pacijenata na terapiji infliksimabom razvije ANA protutijela, a 20% ih razvije anti-dsDNA protutijela, ali je pojavnost lupusa minimalna. Ukoliko se pojavi, potrebno je terapiju prekinuti. (35,38) Protutijela protiv infliksimaba pojavljuju se u 5 – 55% pacijenata. (32) Protutijela protiv infliksimaba se u prosjeku javljaju češće nego s ostalim TNF- $\alpha$  antagonistima prvenstveno zbog veće imunogenosti ovog lijeka u usporedbi s drugim TNF- $\alpha$  antagonistima zbog kimerične prirode infliksimaba. (60,62) Monitoriranje serumske razine infliksimaba može pomoći donošenju boljih odluka pri kreiranju daljnjeg terapijskog pristupa. (60)

**Certolizumab pegol** posljednji je odobreni lijek iz ove skupine te najučinkovitiji TNF-a antagonist u terapiji psorijaze. Nastaje pegilacijom, odnosno kovalentnom konjugacijom fragmenta monovalentnog humaniziranog monoklalnog protutijela bez Fc fragmenta s polietilen-glikolom što ga čini jedinstvenim u odnosu na ostale biološke lijekove. Navedeno smanjuje imunogenost certolizumaba, produljuje njegovo poluvrijeme života i sprječava prolazak kroz placentu (čemu pridonosi nedostatak Fc fragmenta) što čini razliku u odnosu na ostale lijekove iz ove skupine te ga čini sigurnim za primjenu kod trudnica i dojilja. (2,3,21,57,60,61,74) Inhibicija TNF-a ovisna je o dozi. (61) Početna doza ovog lijeka iznosi za pacijenta do 90 kg 400 mg, a primjenjuje se 0., 2. i 4. tjedan. Doza održavanja za osobe do 90 kg iznosi 200 mg svako 2 tjedna, a za one preko 90 kg iznosi 400 mg. (3,21,61,74) Uzevši u obzir prethodno opisanu shemu doziranja certolizumab pegol injicira se češće u usporedbi s drugim novijim lijekovima odobrenima u terapiji psorijaze. (61) Rezultati različitih studija pokazuju različite rezultate vezane uz učinkovitost terapije certolizumab pegolom. Prema određenim studijama PASI 75 može se postići u 83% pacijenata do 16. tjedna. (3,57) Prema dvjema studijama nakon 16 tjedana pacijenti koji su primali 200 mg svako dva tjedna ostvarili

su PASI 75 u 76.7% slučajeva i PASI 90 u 45.9% slučajeva, dok su pacijenti tretirani s 400 mg svaka dva tjedna ostvarili PASI 75 u 82% i PASI 90 u 52.2%. (60) Prema nekim drugim studijama pacijenti koji su primali 200 mg lijeka svaka dva tjedna ostvarili su PASI 75 u 68.2%, a PASI 90 u 49.1%, (74) dok su oni koji su primali dvostruku dozu ostvarili PASI 75 u 81.6%, a PASI 90 u 60.1% slučajeva. (61,74) Prema kliničkim istraživanjima certolizumab pegol pokazuje učinkovitost do 48 tjedana, a noviji podatci ukazuju na to da je nakon 3 godine 70.6% pacijenata na 200 mg, tj. 72.9% na 400 mg lijeka ostvarilo PASI 75, odnosno da je 48.7% pacijenata na 200 mg, tj. 42.7% na 400 mg ostvarilo PASI 90. (74) Metaanaliza pokazuje da certolizumab pegol u dozi od 200 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 66.2% (95% CI, 59.6 – 72.4%), PASI 90 u 40.2% (95% CI, 33.5 – 47.2%) i PASI 100 u 14.4% (95% CI, 10.7 – 18.8%) a u dozi od 400 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 71.1% (95% CI, 65.4 – 76.5%), PASI 90 u 45.6% (95% CI, 39.3 – 52.2%) i PASI 100 u 17.7% (95% CI, 13.8 – 22.3%). (63) Među češće nuspojave certolizumaba pegola pripadaju reakcija na mjestu primjene, infekcije poput nazofaringitisa, infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, urinarnog sustava, kože i mekih tkiva te druge virusne i bakterijske infekcije, glavobolje. Teške infekcije, npr. sepsa, tuberkuloza, rijetke su, premda moguće. Može doći do reakcije preosjetljivosti i do reakcije slične lupusu. Također mogu inducirati demijelinizirajuće bolesti ili ubrzati njihovu progresiju, kao i precipitirati CHF zbog čega podložni pacijenti moraju biti pod kardiološkim nadzorom. Nemelanomski karcinomi kože također su moguća nuspojava, ali pitanje je do koje je mjere njihov nastanak posredovan biološkim lijekom, a do koje mjere je to posljedica fototerapije, naročito PUVA terapije. (35,38,74) Još može doći do hematoloških nuspojava u vidu citopenije te do nastanka osipa. (38) Kod pojedinih pacijenata, nažalost, došlo je do smrtnih slučajeva kao nuspojave terapije uslijed pojave infarkta miokarda i hemoragične nekrolize gušterače. Takva su zbivanja ograničena na pacijente s više komorbiditeta. (74)

### 6.6.3. Inhibitori IL-12/23p40

**Ustekinumab** humano je monoklonalno protutijelo koje se visokim afinitetom i specifičnošću veže za p40 podjedinice koja je zajednička IL-12 i IL-23 te je neutralizira i tako inhibira djelovanje obaju citokina. (2,3,21,57,60,61) Inhibicijom ovih dvaju citokina zaustavlja se imunski odgovor posredovan limfocitima Th1 i Th17. (21) Ustekinumab je prvi biološki lijek odobren u liječenju psorijaze koji se stvoren prvenstveno u svrhu terapije psorijaze. (62) Ustekinumab je pridonio boljem razumijevanju imunogeneze psorijaze i uloge koju imaju citokini IL-23, IL-12 te limfociti Th1 i Th17 u razvoju psorijaze. Pogotovo je važan doprinos shvaćanju IL-23 i limfocita Th17 kao ključnih čimbenika tog procesa. (21,62) Ukazao je na korist ciljanog djelovanja na imunopatogenetske mehanizme koji sudjeluju u nastanku

psorijaze što je usmjerilo istraživanja u smjeru razvitka onih bioloških lijekova koji će što specifičnije djelovati upravo na ključne citokine i signalne putove. (62) Također je ukazao i na protektivnu ulogu IL-12 što je pak usmjerilo razvoj biološke terapije prema onim agensima koji će djelovati ekskluzivno na IL-23, dakle specifično na njegovu podjedinicu p19. (21) Ustekinumab je učinkovit biološki lijek u terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa, a u usporedbi s ostalim biološkim lijekovima pokazuje najbolji sigurnosni profil jer ima jako malo nuspojava te tako osigurava dugotrajnu terapiju istim lijekom. (3,21,57,60,61) Rezultati faze III randomiziranih kliničkih studija pokazale su da nakon 12 tjedana uz dozu od 45 mg primijenjen 0. i 4. tjedan ostvaruje PASI 75 u 61.7%, PASI 90 u 41.6% i PASI 100 u 12.5% slučajeva. Druga paralelna studija uz jednake uvjete došla je do sljedećih rezultata: PASI 75 u 66.7%, PASI 90 u 42.3% i PASI 100 u 18.1% slučajeva. (60) U istoj studiji uz primjenu 90 mg dosegnut je PASI 75 u 76% slučajeva. (3) Neke druge studije ukazuju na ostvarenje PASI 75 u 72.4% pri 90 mg i u 61.2% pri 45 mg ustekinumaba. (21) Dvije paralelne studije u kojima je korišteno 90 mg ustekinumaba pokazale su da je nakon 12 tjedana 66.4%, odnosno 75.7% pacijenata dosegnulo PASI 75. Među pacijentima tih istih dviju studija oni koji su nastavili primati terapiju nakon 12. tjedna nakon 28 tjedana PASI 75 bio je ostvaren u 78.5%, tj. 78.6% slučajeva. (62) Rezultati metaanaliza pokazuju da se uz dozu od 45mg doseže PASI 75 u 75% i PASI 90 u 46% slučajeva, dok uz dozu od 90 mg doseže se PASI 75 u 69% i PASI 90 u 39% slučajeva. (32,57) U istraživanjima na četirima azijskim populacijama (Narodna Republika Kina, Tajvan, Japan i Južna Koreja) 59.4 – 82.5% pacijenata dosegnulo je PASI 75 uz terapiju s 45 mg ustekinumaba. Širok raspon u dobivenim rezultatima nastao je zbog toga što primjenjena doza nije ovisila o tjelesnoj masi pacijenta (o doziranju ustekinumaba u nastavku teksta). (62) Metaanaliza pokazuje da ustekinumab u standardnim dozama ovisno o tjelesnoj masi kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 69.7% (95% CI, 66.3 – 73.1%), PASI 90 u 43.9% (95% CI, 40.2 – 47.9%) i PASI 100 u 16.7% (95% CI, 14.4 – 19.3%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 52.4% (95% CI, 47.1 - 57.7%) slučajeva. (63) Djeca starosti 12 – 17 uz 45 mg ustekinumaba nakon 12 tjedana dosežu PASI 75 u 78% slučajeva, a uz dozu od 90 mg PASI 75 dosegnut je 81% slučajeva. (3) Prema ovdje priloženim brojkama ustekinumab je učinkovitiji lijek za terapiju psorijaze od adalimumaba ili etanercepta. (3,57) Također je vrijeme trajanje terapije ustekinumabom dulje nego kod terapije TNF- $\alpha$  antagonistima. (21) Ustekinumab se dozira ovisno o težini te se kod odraslih primjenjuje u početnoj dozi od 45 mg za pacijente s tjelesnom masom do 100 kg, tj. od 90 mg za pacijente s tjelesnom masom preko 100 kg 0. i 4. tjedan terapije. Doza održavanja iznosi 45 mg za pacijente s tjelesnom masom do 100 kg, tj. 90 mg za pacijente s tjelesnom masom preko 100 kg svakih 12 tjedana. (3,32,61) Ako je potrebna viša doza, primjenjuje se 90 mg svakih 8 – 12 tjedana bez obzira na tjelesnu masu. (3) Može se primjenjivati u pedijatrijskoj i adolescentskoj populaciji. (61) U toj su populaciji početna doza i doza održavanja jednake te iznose 0.75 mg/kg, za djecu do 60 kg,

45 mg za djecu od 60 do 100 kg i 90 mg za djecu s više od 100 kg. Terapija se primjenjuje svakih 12 tjedana. (3) U usporedbi s TNF- $\alpha$  antagonistima ustekinumab pokazuje mogućnost duljeg korištenja kao terapijske opcije i manji postotak gubitka učinkovitosti s vremenom. U dvjema paralelnim studijama 68.7%, tj. 70% pacijenata uključenih u studiju uspješno je ostati na terapiji 90 mg svakih 12 tjedana tijekom 5 godina praćenja, a PASI 75 bio je ostvaren u njih 72%., tj. 78.6%. Kratkoročno prethodno liječenje TNF- $\alpha$  antagonistima ne utječe na učinkovitost ustekinumaba ako pacijent prebaci na nj, ali prethodna dugoročna terapija različitim drugim biološkim lijekovima može smanjiti njegovu učinkovitost. 70% pacijenata na ustekinumabu, bilo da im je on bio inicijalna biološka terapija, bilo da su prethodno koristili neki drugi biološki lijek, ostaju na terapiji ustekinumabom i nakon 4 godine. Usporedne studije između ustekinumaba i etanercepta potvrđuju superiornost ustekinumaba. (62) Ustekinumab je manje učinkovit u usporedbi s novijim biološkim lijekovima, a također je moguće pogoršanje psorijaze treći mjesec od početka terapije prije datuma primjene nove doze. (61) Najčešće nuspojave su nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih putova, umor i glavobolje. Rizik od teških infekcija i malignih bolesti postoji, ali nije visok. (3,21,38, 62) Reaktivacija tuberkuloze iznimno je rijetka te nema dovoljno dokaza da zaista postoji povišeni rizik od nje, (21,61) zabilježena je prvenstveno u Aziji, (62,69) a povezuje ju se s ustekinumabom jer genetski nedostatak IL-12/IL-23 dovodi do diseminacije infekcije *Micobacterium tuberculosis*. (61) Uz konkomitantnu primjenu antituberkolitika TBC se ne pojavljuje, a u samim studijama pacijenti oboljeli od TBC-a nisu primali antituberkolitike. (35,69) No ukoliko se teška infekcija pojavi potrebno je prestati s terapijom dok se infekcija ne izliječi. Rizik za nemelanomske kožne karcinome niži je u usporedbi s MTX. (3) Moguće su i reakcije preosjetljivosti te sindrom posteriorne leukoencefalopatije. (38) Rizik od nastanka CHF nije dokazan. Iako je potvrđena mogućnost stvaranja protutijela na ustekinumab, njihov klinički značaj još nije dokazan. (32) I kod ustekinumaba postoji paradoksalna reakcija i to kao transformacija fenotipa prema onom atopijskog dermatitisa, pruritusa i eozinofilije. (2) Apsolutne kontraindikacije za primjenu ustekinumaba su klinički značajne aktivne infekcije. Relativne kontraindikacije za primjenu ustekinumaba su akutne, kronične ili rekurentne infekcije, trudnoća, dojenje, anamneza malignih bolesti. U slučaju velikih operacija treba izostaviti ustekinumab barem 15 tjedana prije operacije, a s terapijom se može nastaviti ako je cijeljenje rane zadovoljavajuće i ako nema infekcije. Nisu dokazane interakcije s drugim lijekovima. (35)

#### 6.6.4. Inhibitori IL-17

Inhibitori citokina IL-17 skupina su bioloških lijekova koji se koriste u terapiji psorijaze koji inhibiraju djelovanje citokina IL-17 vežući se ili za citokine skupine IL-17 ili za citokinske receptore. (3) Učinkoviti su u terapiji vulgarne psorijaze i psorijatičnog artritisa. (32) Ovi su

biološki lijekovi brzo djelujući što se vidi u razlikama u prvom tjednu terapije između ovih lijekova i placeba, izazivaju robustan odgovor na terapiju. (3,21,61,62) Secukinumab i iksekizumab učinkoviti su u terapiji psorijaze vlasišta i noktiju. (21,57,61) Terapija ovim lijekovima osigurava dugotrajno održavanje postignutog stanja u velikog broja pacijenata i nakon prekida terapije pa se smatra da modulacija imunskog odgovora posredovanog limfocitima Th17 i IL-17 ima učinak modificiranja bolesti. (21,57) Inhibitori IL-17 imaju manju imunogenost u usporedbi s TNF- $\alpha$  antagonistima što omogućava da se pri ponovnoj uporabi ovih lijekova nakon prekida terapija reproducira terapijski učinak kao i kod prve primjene. (60) Također su učinkovitiji u terapiji psorijaze u usporedbi s TNF- $\alpha$  antagonistima, ali rezultati usporedbe s inhibitorima IL-23 nisu ujednačeni te su ovisno o istraživanjima i sustavnim pregledima literature ili učinkovitiji ili jednako učinkoviti kao inhibitori IL-23. (74,77) Nuspojave se uz inhibitore IL-17 pojavljuju češće nego s drugim biološkim lijekovima, a što se tumači ulogom IL-17 u bakterijskim, virusnim, parazitarnim i gljivičnim infekcijama. (68) Česte nuspojave terapije inhibitorima IL-17 su nazofaringitis, infekcije gornjeg dišnog sustava, glavobolje, artralgijska i reakcija na mjestu primjene. (3,21) Ove se nuspojave pojavljuju češće s brodalumabom nego sa secukinumabom ili iksekizumabom. (62) Češće se pojavljuju infekcije kandidom u odnosu na TNF- $\alpha$  antagoniste i ustekinumab. To su prvenstveno mukozne i kutane infekcije koje nisu teške, tretiraju se topičkim ili sustavnim antimikoticima i ne zahtijevaju prekid terapije, ali pacijente na terapiji potrebno je nadzirati. (3,21,32,35,60,62,64,73) Premda nije dokazana povećana sklonost reaktivacije TBC-a niti u jednom istraživanju, zbog nedovoljne dokazanosti povezanosti ovih lijekova s TBC-om kao i činjenice da su se pacijenti s TBC-om isključivali iz kliničkih istraživanja te da IL-17A i  $\gamma\delta$  T limfociti sudjeluju u ovoj infekciji, potreban je oprez te *screening* na TBC prije uvođenja inhibitora IL-17. (62,69,71) Ipak, inhibitori IL-17 najsigurniji su lijekovi za primjenu kod pacijenata koji imaju latentnu tuberkulozu. (69,71) Ukoliko se razvija bilo koja teška, klinički značajna infekcija, treba prekinuti s terapijom inhibitorima IL-17. (35) Moguć je razvoj neutropenije što se povezuje s ulogom IL-17 u regulaciji perifernih neutrofila. (62,64,73) Uz ove lijekove može doći do razvoja ili egzacerbacije i pogoršanja upalne bolesti crijeva, koje su inače češće u pacijenata sa psorijazom. Kod ovakvih pacijenata treba izbjegavati inhibitore IL-17 i koristiti biološke lijekove koji pripadaju drugim skupinama. (3,32,35,60,62,64,71,73) Studije koje su istraživale inhibitore IL-17 kao potencijalnu terapiju Crohnove bolesti nisu zabilježile pozitivan terapijski učinak, nego samo pogoršanja stanja. (73) Razlog ovakva djelovanja tumači se protektivnim učinkom IL-17 u crijevnom epitelu gdje održavaju stanične spojeve, tzv. *tight junctions*, tijekom upale. (75) I kod ovih lijekova, kao i kod ustekinumaba, prominentna je pojava transformacije fenotipa prema onom atopijskog dermatitisa, pruritusa i eozinofilije. (2) Apsolutne kontraindikacije za primjenu inhibitora IL-17 su klinički značajne aktivne infekcije. Relativne kontraindikacije za njihovu primjenu su trudnoća i dojenje, IBD, a za brodalumab i depresija i suicidalnost u anamnezi.

(21,35) Oboljeli od psorijaze koji su na terapiji inhibitorima IL-17 mogu se podvrgnuti manjim kirurškim i stomatološkim zahvatima, dok se za veće kirurške zahvate trebaju u obzir uzeti karakteristike pacijenta, rizik od infekcija i rizik od pogoršanja psorijaze. (35)

**Secukinumab** humano je monoklonalno protutijelo protiv IL-17A kojeg čini imunoglobulin IgGk1. (2,3,21,32,60,61,62) Visoko je učinkovit lijek u liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa, brzo djeluje, ima dobar sigurnosni profil te pokazuje najmanju imunogenost u usporedbi s drugim biološkim lijekovima koji se koriste u terapiji psorijaze, ali i u drugim indikacijama. (60,62,71) Secukinumab omogućuje dugotrajnu terapiju održavanja, čak 74.5% pacijenata i dalje su na terapije nakon 2 godine. (71,74) Jedna studija pokazala je da je nakon 12 tjedana terapije PASI 75 ostvarilo 77.1% pacijenata, PASI 90 njih 54.2%, a PASI 100 njih 24.1%. (60) Nakon 12 tjedana terapije PASI 75 ostvarilo je 81.6% pacijenata, PASI 90 njih 59.2%, a PASI 100 njih 28.6%. Nakon 52 tjedna preko 80% ih je zadržalo PASI 75. (3,21,57,60) Prema nekim studijama 95% pacijenata nakon već 12 tjedana mogu doseći PASI 75. (61) U studijama u kojoj su pacijenti primali 300 mg secukinumab jednom tjedno tijekom 12 tjedana i potom svaka četiri tjedna ostvareni PASI 75 nakon 12 tjedna iznosio je 75.9 – 86.7%. (62) Neke druge studije pokazale su da PASI 75 ostvaruje 83.8%, PASI 90 70%, a PASI 100 46.3% pacijenata nakon 16 tjedana. (74) Metaanaliza pokazuje da secukinumab u dozi od 300 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 83.1% (95% CI, 80.2 – 85.7%), PASI 90 u 61.4% (95% CI, 57.2 - 65.6% ) i PASI 100 u 29.9% (95% CI, 26.3 – 33.9%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 71.3% (95% CI, 64.2 - 77.5%) slučajeva. (63) Standardna doza secukinumaba iznosi 300 mg jednom tjedno tijekom 0., 1., 2., 3. i 4. tjedna i zatim u istoj dozi svaka 4 tjedna. Nekim pacijentima, npr. s nižom tjelesnom masom, dovoljna je doza od 150 mg. (3,32,61,74). Kod rezistentnije psorijaze ili višeg BMI-ja doza iznosi 300 mg i daje se svaka 2 tjedna. (3,61) Lijek brzo djeluje, značajno brže u odnosu na druge biološke lijekove te se visok PASI 75 može ostvariti već u prvom tjednu terapije. (21,62) U 4 tjednu terapije secukinumab može ostvariti PASI 75 u 50% pacijenata, dok ustekinumab može ostvariti PASI 75 u oko 20% slučajeva. (62) Secukinumab je jedan od najučinkovitijih bioloških lijekova koji se koriste u terapiji psorijaze koji unaprjeđuje kvalitetu života svih pacijenata, a napose onih koji su se prethodno liječili TNF- $\alpha$  antagonistima. (61,65,71) Uspješniji je lijek u terapiji vulgarne psorijaze od ustekinumaba od kojeg je učinkovitiji i u 16. i u 52. tjednu (3,21,57,62) te od etanercepta i adalimumaba nakon godine dana, (3,60) a rezultate potvrđuju i izravne usporedbene studije. Postignuti PASI 75 između secukinumaba i ustekinumaba se i ne razlikuju toliko koliko se razlikuju PASI 90 i PASI 100 (76% vs. 61%, 46% vs. 36%). (62) Secukinumab je učinkovitiji od guselkumaba nakon 12 tjedna terapije (PASI 90 u 76.2% pacijenata na secukinumabu naprema 69.1% onih na guselkumabu), ali između 16. i 20. tjedna učinkovitost se izjednačava (PASI 90 u oko 80% za oba lijeka). (74) Nakon prekida terapije



secukinumabom 21% pacijenata zadržava odgovor nakon godine dana, a 10% i nakon dvije godine. (21,57) Secukinumab je učinkovitiji od inhibitora IL-23 i IL-12/23 u terapiji psorijatičnog artritisa te je zasad jedini biološki lijek koji se pokazao učinkovitim u terapiji aksijalnog psorijatičnog artritisa. (61) Pojedina istraživanja ukazuju na to da doziranje svaka 2 tjedna ostvaruje bolje rezultate nego svaka četiri tjedna kod pacijenata tjelesne mase više od 90 kg (PASI 90 ostvaren uz 73.2% pacijenata prve prema 55.5% pacijenata druge skupine). Secukinumab je efikasan lijek u terapiji psorijaze na lokalizacijama koje se inače teže liječe, poput skalpa, noktiju te palmoplantarne psorijaze. (3,21,57,61) Za potonje dvije lokalizacije terapija secukinumabom održava učinkovitost i nakon 2 godine. (61) Može se koristiti u dječjoj i adolescentskoj populaciji i tada ga treba dozirati prema tjelesnoj težini. (74) Sigurnosni profil secukinumaba bolji je od metotreksata ili TNF- $\alpha$  antagonista. (73) Nuspojave secukinumaba uključuju nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih putova i druge infekcije, glavobolje, mučnine, proljev, urtikariju, rinoreju. (38,71) U kliničkim studijama 28.6% pacijenata imalo je infekcije, ali su one bile blage i nije bio potrebe za prekidom terapije. (35) Nije zabilježena reaktivacija tuberkuloze. (61,74) Češća je pojava mukokutanih kandidijaza, napose u usporedbi s TNF- $\alpha$  antagonistima. ali je učestalost i dalje niska (oko 2%) i tipično ne dovode do prekida terapije secukinumabom. (61,62,71,73) Prilikom terapije secukinumabom može doći na oportunističkih infekcija, uključujući ezofagealnu i gastrointestinalnu kandidijazu, herpes zoster, plućni oblik toksoplazmoze i infekcije *Micobacterium avium complex*. (71) Neutropenija je zapravo poprilično rijetka nuspojava, zahvaća manje od 1% pacijenata na terapiji secukimabom i kao nuspojava nije ovisna o dozi ili trajanju terapije. Ipak, moguć je nastanak teške neutropenije. (35,71) Trombocitopenija nije zabilježena kod terapije secukinumabom. (35) Iako se inhibitori IL-17 povezuju s povećanim rizikom za IBD, rizik za nastanak IBD de novo u pacijenata koji koriste secukinumab prema istraživanjima iznosi 1:1000. Jedan je od bioloških lijekova koje pacijenti najbolje podnose kada je riječ o boli pri injiciranju i reakciji na mjestu primjene. (61) Secukinumab je slabo imunogen biološki lijek. ADA nastaju u svega 0.9% slučajeva. To je možda razlog zašto je uspješan nakon ponovne primjene u onih pacijenata koji su prethodno prekinuli s ovom terapijom. (73) Osim s metotretksatom, nisu istraživane interakcije secukinumaba s drugim imunosupresivima, kao ni s PUVA terapijom. Secukinumab svojim protuupalnim učinkom može utjecati na razine enzime CYP3A4 i tako poremetiti metabolizam lijekova koji se metaboliziraju ovim enzimom. To je napose važno za lijekove koji imaju malu terapijsku širinu, npr. varfarin. (35)

**Iksekizumab** humanizirano je monoklonalno protutijelo protiv IL-17A visokog afinititeta kojeg čini imunoglobulin IgG4 kojem nedostaje domena za vezanje komplementa i kojem je zamijenjena aminokiselina u interdomeu kako bi se spriječilo formiranje poluprotutijela i nepravilno heterodimeriziranih protutijela. (2,3,21,32,60,61,76) Dizajniran je kao humanizirano

IgG4 protutijelo kako bi se smanjila imunogenost, a promjena aminokiseline u interdomini učinjena je tako da nalikuje onoj kod IgG1. (75,76) Pokazuje veći afinitet prema IL-17A od secukinumaba. (60) Najbrže je djelujući i jedan od najučinkovitijih bioloških lijekova koji se koristi u terapiji umjerene do teške vulgarne psorijaze koji se može koristiti kao prvi biološki lijek za ovu indikaciju ili u kao novi biološki lijek ako prethodna terapija nije polučila zadovoljavajuće rezultate. (61,76,77) Brzina djelovanja ogleda se u postizanju smanjenja PASI. Već 1. tjedna 28% pacijenata doseže PASI 50 (74), u 2. tjednu 16.2% pacijenata doseže PASI 75, (77) u 4. tjednu 50% pacijenata doseže PASI 75, a 8. tjedna 50% ih doseže PASI 90. U 12. tjednu PASI 75 pokazuje 89.1% pacijent, PASI 90 njih 70.9%, a PASI 100 njih 35.3%. (3,21,57,60,77) Nadalje, dvije paralelne studije pokazale su sljedeće rezultate: u jednoj studiji u 12. tjednu PASI 75 pokazuje 87% pacijenata, PASI 90 njih 68%, a PASI 100 njih 38%, a u drugoj PASI 75 pokazuje 89.7% pacijenata, PASI 90 njih 70.7%, a PASI 100 njih 40.5%. (60,62,76–78) U ovim se studijama kao kontrola koristio etanercept čijom su primjenom postignute nekoliko puta manje vrijednosti u odnosu na iksekizumab te ja tako iksekizumab značajno učinkovitiji od ovog TNF- $\alpha$  antagonista. (62) Metaanaliza pokazuje da iksekizumab u dozi od 80 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 88.8% (95% CI, 86.5 - 90.9%), PASI 90 u 70.8% (95% CI, 66.8 - 74.6%) i PASI 100 u 39.5% (95% CI, 35.2 - 44.0%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 73.9% (95% CI, 69.9%- 77.5%) slučajeva. (63) Nema pretjerane razlike u učinkovitosti i sigurnosnom profilu iksekizumaba između pacijenata koji su prethodno primali biološku terapiju i onih koji nisu. (76,77) Podatci prikupljeni iz kliničkih istraživanja 2016. godine ukazuju da više od 70% pacijenata ostaje na terapiji od 80 mg iksekizumabom svaka 4 tjedna i nakon 60 tjedana, a najbolji rezultati postignuti su u japanskoj populaciji. (62) Pojedine kliničke studije ukazuju da kroz 60 tjedana terapije iksekizumabom 83.3% pacijenata zadržava PASI 75, a nakon 156 tjedana (3 godine) 80.5% pacijenata zadržalo je ostvareni PASI 75, 66% ih je zadržalo PASI 90, a 41.5% ih je zadržalo ostvareni PASI 100. (77,78) Osim što poboljšava PASI, terapijom iksekizumabom poboljšava se kvaliteta života što se vidi prema rezultatima DLQI i drugih indeksa. (78) Uspješan je u liječenju regija koje se inače teško liječe, poput vlasišta i noktiju. (76) Iksekizumab je učinkovit u terapiji vulgarne psorijaze u području genitalija, jedini je lijek kojeg FDA odobrava za tu indikaciju, dovodi do smanjenja psorijatičnih lezija, genitalnog svrbeža i poboljšanja kvalitete seksualnog života pacijenata. (61,77) Može se koristiti kao terapija psorijaze u djece (74) i u palmoplantarnoj psorijazi. (62) Standardna doza iksekizumaba iznosi 160 mg jednom tijekom 0. tjedna terapije, a nakon dva tjedna se prelazi na 80 mg koja se primjenjuje svaka dva tjedna zaključno s 12. tjednom. Nakon toga se prelazi na jednu dozu od 80 mg svaka četiri tjedna. (3,32,61,74,76,77) Kako bi se održao dobar odgovor na terapiju može se primijeniti i doza održavanja koja iznosi 80 mg svako 2 tjedna. (3,61) Cilj je da se do 8. tjedna postigne serumska razina lijeka od  $9.5 \pm 5.3 \mu\text{g/mL}$ , a tijekom terapije održavanja od  $3.5 \pm 2.5 \mu\text{g/mL}$ .

Bioraspoloživost iksekizumaba ovisi o mjestu primjene supkutane injekcije i varira od 61 – 80%. Poluvrijeme života iksekizumaba iznosi 13 dana. (77) Iksekizumab superiorniji je etanerceptu nakon 12 tjedana, ustekinumabu nakon 12 tjedana i nakon godinu dana (3,77) i adalimumabu nakon 24 mjeseca. (3,60) Nakon 12 tjedana iksekizumab ostvaruje PASI 90 u 72.8%, a ustekinumab u 42.2% slučajeva. (77) Superiorniji je adalimumabu u terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa. (61) Iksekizumab ostvaruje visoku učinkovitost i u pacijenata koji su na iksekizumab prebacili s etanercepta koji nije polučio zadovoljavajući rezultat. (62) U današnje vrijeme s razvojem novijih bioloških lijekova potrebne su usporedbe njihove učinkovitosti iksekizumabom. (77) Iksekizumab ranije dovodi do povlačenja psorijatičnih lezija u odnosu na guselkumab. (60) U usporednoj studiji iksekizumaba i guselkumaba iksekizumab je dosegnuo 12. tjedna PASI 100 u 41.3%, dok je 24.9% pacijenata na guselkumabu dosegnuo PASI 100 što govori u prilog većoj učinkovitosti iksekizumaba. (74,77) U usporedbi sa secukinumabom, tildrakizumabom i ustekinumabom, iksekizumab dovodi do bržeg učinka i više ostvarenih PASI 100. (77) Iksekizumab je lijek koji se dobro tolerira, koji izaziva malo nuspojava i nije organotoksičan te rijetko dovodi do prekida terapije zbog nuspojava. (61,76,78) Teške su nuspojave zabilježen u manje od 2% pacijenata. (76) Najčešće nuspojave iksekizumaba su reakcija na mjestu primjene i infekcije gornjih dišnih puteva, prvenstveno nazofaringitis, glavobolja, artralgiya, a pored njih se pojavljuju tineja (*cruris, pedis, versicolor*), mukokutana infekcija HSV-om i druge vrste infekcija, mučnina i orofaringealna bol. (35,38,71,76–78) Reakcije na mjestu primjene se pojavljuju u ¼ pacijenata, najčešće tijekom prvih dvaju tjedana, ali nestaju nakon duljeg korištenja lijeka i rijetko dovode do prekida terapije. Tipično nastaju eritem i bol na mjestu primjene. Nekada su reakcije burnije, a nekada nastaju neobične pojave koje nalikuju na *lupus tumidus*, reakciji preosjetljivosti posredovane limfocitima T ili kožnom obliku Arthusove reakcije. (75) Nakon 12 tjedana infekcije su zabilježene u 27.2% pacijenata, ali se od placebo razlikuju za svega 5%, a tijekom cijelog tretmana njih 52.8%. Najčešće je riječ o blagim do umjerenim infekcijama, a teške se pojavljuju tek u 1.5 na 100 pacijent-godina, čine 3% sveukupnih nuspojava, ali dosada nisu dovele do smrtnog ishoda. (35,71) Najčešće teške infekcije uključuju pneumoniju, apendicitis, celulitis i erizipel. (75) Nisu zabilježeni slučajevi reaktivacije TBC-a. (71) Učestalost kandidijaze iznosi 3.3%, ovisna je o dozi, češća je u odnosu na placebo i secukinumab, ali prema pojedinim studijama ne razlikuje se puno od učestalosti kod ustekinumaba. (61,62,73,75–77) Kandidijaze uz iksekizumab lako se tretiraju standardnom antimikotskom terapijom i ne dovode do prekida terapije ovim lijekom. (76) Reakcije i bol na mjestu primjena značajno su češće nego pri primjeni drugih bioloških lijekova, ali svega 3% pacijenata odustaje od terapije zbog toga. (61,62) Kao i kod secukinumaba, postoji povećan rizik za nastanak ili pogoršanje IBD, (61,76,77) ali taj je rizik nizak (61,76) i manje je od 1:1000. (61) Kod terapije iksekizumabom mogu se pojaviti neutropenija i trombocitopenija koje mogu biti perzistentne, fluktuirajuće ili prolazne. (35) Iako je neutropenija

najčešće blaga, potreban je nadzor pacijenata. (73,77) Nema povećanog rizika od suicidalnosti koja se povezuje s brodalumabom, drugim lijekom iz ove skupine. (76) Naprotiv, psihičko stanje pacijenata popravljiva se terapijom iskekizumabom. (75) Iksekizumab pokazuje značajnu imunogenost i ADA se pojavljuju u oko 10 – 20% pacijenata na terapiji iksekizumabom, od čega je 20% neutralizirajućih. Mogu smanjiti terapijski odgovor u slučaju visokog titra. (75,77) Pojava ADA prediktivni je čimbenik za rani odgovor na terapiju, ali prema sadašnjim saznanjima ne utječe na dugoročnu učinkovitost terapije iksekizumabom. (77) Rizik od klinički značajnih kardioloških nuspojava nizak je i ne razlikuje se od rizika uz primjenu placeba ili etanercepta. (75,76) Alergijske reakcije pri primjeni iksekizumaba mogu se prezentirati kao kontaktni dermatitis, ekcem, urtikarija, alergijski rinitis ili osip. Kao iznimno rijetke nuspojave navode se palmoplantarna psorijaza, palmoplantarna pustuloza, hidradenitis suppurativa i vitiligo. (75) Nema dovoljno podataka o tome što učiniti ukoliko pacijent koji je na terapiji iksekizumabom mora ići na operaciju, ali preporuča se svakom slučaju pristupiti individualno uzimajući u obzir karakteristike pacijenta, prirodu samog kirurškog zahvata i težinu psorijaze. Nema dovoljno podataka o interakcijama iksekizumaba s drugim lijekovima i fototerapijom, ali konkomitantna primjena MTX ili kortikosteroida nije se pokazala problematičnom. (35) Pacijenti koji primaju terapiju iksekizumabom češće se pridržavaju terapije i suradljiviji su ne samo u odnosu na pacijente koji primaju biološku terapiju drugih skupina, nego i odnosu na secukinumab. Pacijenti su uglavnom zadovoljni terapijom, ustrajni su u njoj i rijetko odustaju od nje. (78)

**Brodalumab** humano je monoklonalno protutijelo kojeg čini imunoglobulin IgG2, a koji inhibira receptor IL-17RA čime se posljedično inhibira aktivnost citokina IL-17A, IL-17F, IL-A/F, IL-C i IL-17E (IL-25). (2,3,21,32,60,61,62,79–81) Ovakav mehanizam djelovanja kojim se protuupalni odgovor ostvaruje višestrukim mehanizmima razlikuje se od prethodnih dvaju lijekova. Brodalumab smanjuje ekspresiju proupalnih citokina, mijenja histološke značajke kože iz psorijatičnih prema značajkama nelezionalnog fenotipa. Brodalumab svoj učinak ostvaruje određenim djelovanjem na stanični metabolizam i gensku ekspresiju. U prilog tome govori povezanost između heterodimera IL-17RD/IL-17RA i regulacije gena koji sudjeluju u metabolizmu masti. (79) Drugačiji mehanizam djelovanja ipak ne podrazumijeva da je brodalumab učinkovitiji od drugih inhibitora IL-17 jer izravne usporedne studije još trebaju biti provedene, ali svakako nudi određene prednosti. (80,81) Odgovor pacijenta na terapiju je brz, vrlo je učinkovit, dovodi do potpunog nestanka lezija u velikog postotka pacijenata te su rezultati iznimno dobri nakon već 4 tjedna od početka primjene lijeka i lijek ima dobar sigurnosni profil. (57,61,80,81) Koristi se u terapiji odraslih pacijenata. (61) FDA i EMA različito indiciraju brodalumab u terapiji psorijaze. Prema FDA brodalumab je indiciran u terapiji umjerene do teške psorijaze u odraslih pacijenata koji su kandidati za sustavnu terapiju ili

fototerapiju, a koji nisu odgovorili ili su izgubili odgovor na drugu sustavnu terapiju. Prema EMA-i brodalumab je indiciran u odraslih pacijenata s umjerenim do teškim oblikom psorijaze koji su kandidati za sustavnu terapiju. (81) Podatci o učinkovitosti brodalumaba razlikuju se među studijama, ali svakako je riječ o visoko učinkovitom biološkom lijeku u terapiji vulgarne psorijaze. Također je relativno jeftin lijek te ima najbolji *cost-benefit ratio*. (61) Prema jednoj studiji nakon 12. tjedna PASI 75 ostvaren je u 83.3%, PASI 90 u 70.3% i PASI 100 u 41.9%. (21,57,62,81) Prema drugoj studiji nakon 12. tjedna PASI 75 ostvaren je u 86%, PASI 90 u 70% i PASI 100 u 44%. Prema trećoj studiji nakon 12. tjedna PASI 75 ostvaren je u 85%, PASI 90 u 52% i PASI 100 u 37%. (60–62,79,81) U jednom japanskom istraživanju tri skupine pacijenata primale su 70, 140 i 210 mg brodalumaba u 0., 1., 4., 6., 8. i 10. tjednu. PASI 75 ostvaren je, ovisno o dozi, u 37.7%, 82.2% i 94.6% pacijenata nakon 12 tjedana. (62,79) Nakon 12 tjedana PASI 100 ostvaren je ovisno o dozi u 2.6%, 35.1% i 59.5% pacijenata. (79) Metaanaliza pokazuje da brodalumab u dozi od 210 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 88.7% (95% CI, 86.5 - 90.8%), PASI 90 u 70.6% (95% CI, 66.8 - 74.6%) i PASI 100 u 39.2% (95% CI, 35.2 - 43.9%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 74.0% (95% CI, 69.3 - 78.1%) slučajeva. (63) Odgovor na terapiju brodalumabom može se zadržati i nakon više godina. (57,81) Pacijenti koji su do 12 tjedna ostvarili PASI 75, PASI 90 i PASI 100 nakon 102 tjedna ostaju na tim rezultatima u 91%, 80% i 62%, (81) odnosno, prema drugom izvoru, 61.6% pacijenata liječenih brodalumabom koji su ostvarili PASI 100 ostaje na tom rezultatu i nakon 120 tjedana. (80) Oni koji su do 12 tjedna ostvarili PASI 75 i PASI 100 nakon 240 tjedana imali su održane rezultati u više od 60%, odnosno više od 50%. (81) Metaanalize o dugoročnoj učinkovitosti bioloških lijekova koji se koriste u terapiji vulgarne psorijaze govore u prilog tome da je brodalumab jedan od najučinkovitijih lijekova koji se koriste u terapiji psorijaze. (63,64,66,80) Brodalumab je na temelju ovakvih rezultata u postizanju sniženja PASI učinkovitiji od ustekinumaba što je i dokazano usporedbom učinkovitosti nakon 4 tjedna i nakon 12 tjedana. (3,57,61,62,79,80) Kontrola s ustekinumabom ostvarila je PASI 100 u 22%, tj. 19% slučajeva. (62,79) Brodalumab je na temelju ostvarenih sniženja PASI također učinkovitiji od TNF- $\alpha$  antagonista i secukinumaba te usporediv s iksekizumabom. Brodalumab PASI 50 ostvaruje za 1.8 tjedana, a secukinumab za 3 tjedna. Kada je riječ o brzini nastupa učinka brodalumaba, prosječno vrijeme da 25% pacijenata dosegne PASI 75 za brodalumab iznosi 2.1 tjedan, za ustekinumab 4.8 tjedana, za iksekizumab 2.4 tjedna i za secukinumab 3 tjedna. Također potpuni nestanak lezija s lica i vrata nakon 2 tjedna zbiva se u oko 18% liječenih brodalumabom i 8% liječenih ustekinumabom. (80) Također je najučinkovitiji lijek u terapiji psorijaze u crnačkoj populaciji. (67) Brodalumab je uspješan i u pacijenata koji su prethodno koristili neku drugu biološku terapiju ili imali nezadovoljavajući odgovor na nju, uključujući i onu drugim inhibitorima IL-17. (61,80) Osim učinka na PASI, brodalumab poboljšava i kvalitetu života i opterećenost pacijenta bolešću što se vidi iz boljih rezultata postignutih na DLQI i

drugim upitnicima. (79) Također je učinkovit lijek u terapiji lokalizacija koje teško liječe poput vlašišta ili noktiju. (80,81) Preporučena doza iznosi 210 mg primijenjena jednom u 0., 1. i 2. tjednu, a nakon toga jednom svaka 4 tjedna. (3,32,61) Bioraspoloživost brodalumaba je 55 – 57.6%. Maksimalne plazmatske koncentracije dosežu se između 2. i 4. dana i one za standardnu terapiju dozu od 210 mg iznose  $227 \pm 167 \mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{mL}$ . Ravnotežne se koncentracije dosežu između 10. i 12. tjedna i one za standardnu terapijsku dozu od 210 mg iznose  $20.6 \pm 14.6 \mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{mL}$ . Procijenjeni poluvijek eliminacije iznosi 10.9 dana. (79,81) Nisu zabilježene interakcije s drugim lijekovima. (35) Oštećenja jetre i bubrega ne dovode do poremećaja eliminacije brodalumaba. (79) Dob, spol i rasa ne utječu na farmakokinetiku brodalumaba. (79,81) Brodalumab je lijek kojeg pacijenti dobro podnose. Najčešće nuspojave brodalumaba uključuju nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih putova, artralgiu, glavobolju, još se pojavljuju reakcija na mjestu primjene, gripa, neutropenija, tineja, mučnina, mialgija, umor, proljev, orofaringealna bol i suicidalne misli. (35,38,71,79–81) Nije pronađen rizik od nastanka teških infekcija. (79) Rizik od kandidijaze nekoliko je puta veći uz brodalumab nego uz placebo i ustekinumab, a veći je u odnosu na ostale inhibitore IL-17, ali je i dalje nizak, iznosi oko 4%. (61,71,79) Svejedno je potrebno nadzirati pacijente u svrhu rane dijagnostike kandidijaze. (81) Suicidalne misli i radnje zabilježene su prvenstveno u pacijenata s prethodnom anamnezom istih jer takvi nisu bili isključeni iz kliničkih istraživanja (35,79,80) te nakon vremenske prilagodbe razlika između brodalumaba i ustekinumaba za ovu nuspojavu je minimalna. (35,81) Tijekom faze III kliničkih istraživanja na svjetskoj razini počinjenih je suicida bilo samo 3 na preko 4000 ispitanika i to dvjema lokacijama u kojima se odvijalo istraživanje. (61) Pacijenti sa psorijazom općenito su skloniji depresiji pa ako pacijent ima u anamnezi suicidalne misli ili radnje, alkoholizam ili anksioznost, to je relativna kontraindikacija za primjenu brodalumaba te je potrebno dobro odvagati prednosti i nedostatke terapije brodalumabom. (3,35,62,73) Ipak nije pronađena znanstvena osnova koja bi dovela u poveznicu brodalumab i povećanu suicidalnost (62,81) te se taj rizik pripisuje više socioekonomskim uvjetima koje prate pacijente sa psorijazom. (73) Primjerice, od dva slučaja suicida u jednoj studiji jedan je bio uzrokovan nenamjernim predoziranje heroinom. Isto tako suicidi među ispitanicima dogodili su se tipično više dana nakon zadnje primjene doze brodalumaba kada je lijek već odavno bio eliminiran iz organizma. (79) Stoga je upitno povećava li brodalumab rizik od suicidalnosti, pogotovo jer godišnje podatci farmakovigilance ne govore u prilog tome, a i jedina zemlja koja izdaje *blackbox* upozorenje o povećanom riziku od suicidalnosti jest SAD. (61) Neka istraživanja čak govore u prilog poboljšanja mentalnog stanja primjenom brodalumaba. (73) Ako se ipak odluči na terapiju brodalumabom, potrebno je pažljivo nadzirati ovakve pacijente i u slučaju pogoršanja prekinuti s terapijom. (35) Brodalumab je slabo imunogen lijek. ADA se pojavljuju u 2.7 – 3% pacijenata, prolazna su pojava i polovica ih ima neutralizirajući učinak na brodalumab. (61,80,81) Iznimno rijetko zabilježena nuspojava prilikom terapije ovim

lijekom je infarkt miokarda, ali podatci farmakovigilance ne govore u prilog povišenog rizika za nastanak teških kardiovaskularnih nuspojava. (35,61,81) Moguć je nastanak preosjetljivosti pri korištenju brodalumaba, najčešće u vidu pruritusa i lokalne reakcije na mjestu primjene koje su nešto rjeđe u odnosu na druge biološke lijekove. (81) Brodalumab se ne bi trebao propisivati pacijentima koji imaju IBD. (79,80) Rizik za nastanak IBD nije znatno povišen, on iznosi 1:4464. (61) Pacijenti s Chronovom bolešću na kojima je ispitivan brodalumab pokazuju pogoršanje stanje, a poboljšanje kliničke slike na razini je placebo. (79,81) Neutropenija kod ovih pacijenata je blaga, prolazna, reverzibilna i nije povezana sa značajno povećanim rizikom od nastanka infekcija. (35,71,79) Pacijente treba nadzirati za neutropeniju. (81) Tijekom dugoročne farmakovigilance zamijećeno je da se najviše nuspojava pojavljuje u prvoj godini primjene brodalumaba i da nema nikakve pretjerane razliku u nuspojavama i da nema nikakvih neočekivanih nuspojava u odnosu na one koje se pojavljuju tijekom kratkoročne upotrebe lijeka. (80,81) Preporuke kod operativnih zahvata jednake su kao i kod iksekizumaba. (35) Pacijenti na ovoj terapiji ne bi trebali primati živa cjepiva. (81) Bilo bi dobro rano započeti s terapijom brodalumabom zbog njegova učinka na kožne lezije, ostvarenja stabilne i perzistentne remisije i sprječavanje nastanka komorbiditeta. (80)

Četvrti inhibitor IL-17 **bimekizumab** trenutno je u fazi III kliničkih istraživanja. Riječ je humaniziranom monoklinalnom protutijelu kojeg čini imunoglobulin IgG1 koji neutralizira djelovanje IL-17A, IL-17F i njihov dimer i kao takav je prvo bispecifično monoklinalno protutijelo koje ciljano djeluje na 2 različite molekule. (60,61,74,80) Sadašnji podatci kliničkih istraživanja govore u prilog tome da se radi o učinkovitom lijeku dobrog sigurnosnog profila koji pacijenti dobro toleriraju. (80) Preliminarni rezultati faze IIb multicentrične randomizirane dvostruko zaslijepljene studije s placebo kao kontrolom pokazuje da je nakon 12 tjedana terapije 320 mg bimekizumabom svaka četiri tjedna PASI 75 ostvarilo 93% pacijenata, PASI 90 u 46.2 – 79.1% slučajeva, a PASI 100 u njih 27.9 – 60%. (60,74) Terapijski se učinak zadržava i nakon 60 tjedana od početka terapije uz redovito uzimanje bimekizumaba s PASI 90 održanim u 80 – 100% pacijenata. (74) Prema jednog studiji bimekizumab ostvaruje PASI 75 primjenom jedne injekcije u 75.9% pacijenata nakon 4 tjedna. Bimekizumab se pokazao u usporednom istraživanju uspješniji od ustekinumaba dosegnuvši nakon 16 tjedana PASI 90 u 85% slučajeva, dok je ustekinumab dosegnuo svega 49.7%. Nastup učinka bimekizumaba je brži nego ustekinumaba te je tako bimekizumab nakon 4 tjedna dosegnuo PASI 75 u 76.9% u odnosu na 15.3% koje je ostvario ustekinumab. Također se odgovor na terapiju bimekizumabom održao i nakon 52 tjedna u vidu održavanja PASI 90 kod 81.6% pacijenata, dok je ustekinumabom to ostvarilo njih 55.8%. (61) Najčešće zabilježene nuspojave su kandidijaza usta ili jednjaka i nazofaringitis, a ozbiljne nuspojave su rijetke. (74)

### 6.6.5. Inhibitori IL-23

Inhibitori IL-23 biološki su lijekovi koji se koriste u terapiji vulgarne psorijaze koji djeluju tako što ciljaju na p19 podjedinicu IL-23 koja je specifična za ovaj citokin što smanjuje aktivnost imunskog odgovora posredovanog limfocita Th17. Ovo ih razlikuje od ustekinumaba koji djeluje na drugu podjedinicu, p40, koja je zajednička IL-23 i IL-12. (3,32) Ova specifičnost bitna je zato što IL-23 ima važniju ulogu u imunopatogenezi psorijaze od IL-12, a u samim psorijatičnim lezijama nalazi se povišena razina p40 podjedinice, a ne p35 koja isključivo čini IL-12. (82) U odnosu na prethodne dvije skupine, inhibitore IL-23 utjecajem na signalne putove posredovane IL-23 mogu utjecati i na imunski odgovor posredovan limfocitima Th17 i IL-17, a izostanak inhibicije djelovanja IL-12 koristan je u terapiji psorijaze jer omogućuje tom citokinu da reducira stvaranje IL-17A u limfocitima Th17 i  $\gamma\delta$ -limfocitima T te da promovira preko limfocita Th1 inducira protuupalni odgovor posredovan IFN- $\lambda$  i IL-10. (65,82) IL-12 uključen je u zaštitu organizma od infekcija bakterijama i virusima te u imunski odgovor na tumore. (82) Također, postoje naznake da IL-23 utječe na TNF- $\alpha$  signalni put stoga ovi lijekovi možda mogu djelovati i ovim načinom. (65) Najčešće nuspojave su infekcije i reakcije na mjestu primjene. Nema povišenog rizika od teških infekcija, uključujući tuberkulozu i infekciju kandidom, karakteristične za TNF-a antagoniste, tj. inhibitore IL-17, i malignih oboljenja. (3,69,71) Štoviše, u netretiranih pacijenata s latentnom tuberkulozom ne dolazi do reaktivacije tuberkuloze. (69,71) Apsolutna kontraindikacije je klinički relevantna aktivna infekcija. Relativne kontraindikacije su akutne, rekurentne i kronične infekcije, trudnoća i dojenje. (35) Inhibitori IL-23 sigurniji su od inhibitora IL-17 jer uz njih ne postoji povećani rizik od kandidijaze i upalnih crijevnih bolesti. (65) Općenito su inhibitori IL-23 biološki lijekovi s najboljim sigurnosnim profilom koji se koriste u terapiji psorijaze. (68)

**Guselkumab** humano je monoklonalno protutijelo kojeg čini imunoglobulin IgG1 $\lambda$ . (32,60,61) Učinkovit je biološki lijek u terapiji vulgarne psorijaze, psorijatičnog artritisa i palmoplantarne psorijaze. (60,61) Indiciran je u pacijenata s umjerenim do teškim oblikom psorijaze koji su kandidati za sustavnu terapiju ili fototerapiju. (83,84) Još uvijek se utvrđuje učinkovitost guselkinumaba. Preliminarni rezultati pokazuju sljedeće rezultate: Prema određenim istraživanjima, nakon 16 tjedana ostvareni PASI 75 iznosi 85.1%, a PASI 90 73.3%. Druga studija pokazuje da se nakon 16 tjedana PASI 75 ostvario u 91.2%, PASI 90 u 73.3%, a PASI 100 u 37.4% slučajeva. Još jedna studija pokazala je nakon jednako vremena ostvarenje PASI 75 u 86.3%, PASI 90 u 70% i PASI 100 u 34.1% slučajeva. (3,32,60, 61,82,83,85,86) Nakon 48 tjedana guselkumab doseže PASI 90 u oko 76.3% i PASI 100 u oko 47.4% pacijenata. (82) Metaanaliza pokazuje da guselkumab u dozi od 100 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 86.8% (95% CI, 83.8-89.4%), PASI 90 u 67.3% (95% CI, 62.5 - 71.9%) i PASI 100 u 35.7% (95% CI, 30.9 - 40.7%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje



PASI 90 u 76.5% (95% CI, 72.1 - 80.5%). (63) U kliničkim istraživanjima pacijenti koji su koristili adalimumab i u 28. tjedna prebacili se na guselkumab ostvarili su PASI 90 do 48. tjedna u 66%. (83,85) Guselkumab djeluje i na lokalizacije koje se teško tretiraju, poput vlasišta, dlanova i noktiju. (85) Osim poboljšanja PASI i smanjenja lezija na lokalizacijama koje se teško tretiraju, guselkumab dovodi i do poboljšanja simptoma vezanih uz psorijazu i kvalitete života pacijenta, a što se može objektivizirati DLQI i drugim upitnicima. (82,85,86) Standardna terapijska doza guselkumaba iznosi 100 mg jednom tjedno i primjenjuje 0. i 4. tjedan, a potom svakih 8 tjedana. (32,74,83,84) Primjenjuje se putem autoinjektora što smanjuje bol na mjestu primjene i omogućava bolju suradnju pacijenta. (61) Bioraspoloživost guselkumaba nakon supkutane injekcije prosječno iznosi 49%. (84) Maksimalne se koncentracije postižu nakon 5.5 dana od početka terapije, (83) a kod japanskih pacijenata nakon 4 – 6 dana. (85) Ravnotežne koncentracije guselkumaba postižu se oko 20. tjedna terapije. (82,83) Poluvijek eliminacije supkutano primijenjenog guselkumaba iznosi u između 12 i 19 dana, prosječno između 15 i 18 dana, 15.6 – 17.6 dana kod japanskih pacijenata. (82–85) Životna dob, spol, etnička pripadnost, imunogenost i drugi lijekovi ne utječe na farmakokinetiku guselkumaba, za razliku od tjelesne mase. (84,85) Unatoč tome, nije potrebno dozirati lijek prema tjelesnoj masi pacijenta. (84) Dijabetes može reducirati razinu guselkumaba. (85) NSAID, kortikosteroidi i konvencionalni immunosupresivi ne utječu na eliminaciju guselkumaba. Sam guselkumab ne utječe na sustav enzima citokrom P450. (84) Guselkumab je u kliničkim istraživanja bio učinkovitiji od adalimumaba nakon 16 tjedana pri čemu je potonji ostvario PASI 75 u 73.1%, a PASI 90 u 49.7%. Guselkumab je u studiji i dalje bio učinkovitiji od adalimumaba nakon 24 (PASI 90 80.2% vs. 53%, odnosno 75.2% vs. 54.8% u drugoj studiji) i nakon 48 tjedana (PASI 90 76.3% vs. 47.9%). (82,86) Također je superiorniji adalimumabu, ustekinumabu i secukinumabu nakon godinu dana, (3,82,85) a usporedive učinkovitosti s iksekizumabom i brodalumabom. Iksekizumab djeluje brže pa je uspješniji u 12. tjednu, ali im se nakon 24. tjedna učinkovitost izjednačava. (85,86) U studiji koja je uspoređivala guselkumab s ustekinumabom nakon 52 tjedana guselkumab ostvaruje PASI 90 u 51.1% i PASI 100 u 20% slučajeva, a ustekinumab je ostvario PASI 90 u 24.1% i PASI 100 u 7.5% slučajeva. (82,86) Učinak guselkumaba moguće je ostvariti čak i ako su pacijenti prethodno primali druge biološke lijekove i nisu ostvarili zadovoljavajuće rezultate, npr. s ustekinumabom, dakle iznimka pravila da svaka sljedeća primjena bioloških lijekova dovodi do većeg neuspjeha terapije. (60,85) Štoviše, nema razlika u učinkovitosti guselkumaba ovisno o tome što je pacijent prethodno uzimao kao terapiju. (85) Guselkumab se pokazao učinkovitijim od adalimumaba i u terapiji palmoplantarne psorijaze te psorijaze vlasišta i noktiju. (61,82) Usporedba sa secukinumabom može biti bitna prilikom odluke koji biološki lijek primijeniti ovisno o pacijentovim preferencijama. Naime, secukinumab djeluje brže u odnosu na guselkumab tijekom prvih 12 tjedana terapije, ali nakon 20 tjedana guselkumab je učinkovitiji

lijek i taj učinak nakon 48 tjedana viši (84.5%) nego uz terapiju secukinumabom (70%.) (74,85,86) Također je uspješniji i djeluje brže od estera fumarne kiseline. (86) Guselkumab je lijek kojeg pacijenti dobro toleriraju, nuspojave su tipično blage i uglavnom ne dovode do prekida terapije. (85) Najčešće nuspojave primjene guselkumaba su nazofaringitis i druge infekcije gornjih dišnih puteva, glavobolje, pruritus, folikulitis, a daljnje nuspojave uključuju tineu, infekcije HSV-om, artralgijske, urtikariju, proljev, gastroenteritis i reakciju na mjestu primjene. (32,35,71,82,85,86) Nuspojave nisu ovisne o dozi (82,86) i njihova se učestalost ne povećava s trajanjem izloženosti. (84) Treba naglasiti da je oko 21% pacijenata tijekom kliničkih istraživanja trebalo antibiotsku terapiju. (71) Teške se infekcije ipak pojavljuju u jako malom broju pacijenata, a dosad su zabilježeni bronhitis, erizipel i infekcije mekih tkiva. (82,84,85) Ne postoje znanstveni dokazi da povećava rizik od tuberkuloze, kandidijaze i oportunističkih infekcija. (61,71,82,84,85) Svejedno pacijente treba testirati na TBC prije primjene terapije za svaki slučaj. (83) Neutropenija ili leukopenija prolazne su pojave koje se mogu zabilježiti u oko 5% pacijenata. Do porasta jetrenih enzima dolazi češće su uz guselkumab nego uz placebo, ali do njih dolazi prvenstveno u slučaju konkomitantne upotrebe metotreksata ili konzumacije alkohola. (84) Zabilježeno je nekoliko klinički značajnih kardioloških nuspojava u vidu smrti od infarkta miokarda, nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara, ali je pojavnost tih nuspojava vrlo niska. Rizik od malignih oboljenja je nizak. (82) ADA nastaju u 5.3 – 11.3% pacijenata, ali nisu neutralizirajuća, niskog su titra i ne utječu na terapijsku učinkovitost. (82,85) Istraživanja na animalnim modelima nisu pokazala da terapija guselkumabom utječe na fertilitet. (84) Reakcije na mjestu primjene nisu toliko česte i blage su, za razliku od reakcije preosjetljivosti koje kada se pojave nekada mogu biti burnije, ali anafilaksija ili reakcija nalik serumskoj bolesti nisu zabilježene. (83,85,86) Upute pred operaciju jednake su kao i za iksekizumab i brodalumab. Interakcije s drugim lijekovima, uključujući imunosupresive, te s fototerapijom nisu dovoljno poznate. (35) Pacijenti na terapiji guselkumabom ne bi trebali primati živa cjepiva tijekom tretmana i 12 tjedana nakon prekida. (83) Zbog svog mehanizma djelovanja guselkumab je lišen kontraindikacija i kod drugih bioloških lijekova u terapiji vulgarne psorijaze, poput CHF, demijelinizirajućih bolesti, autoimunih bolesti, upalnih bolesti crijeva, mukokutane kandidijaze. Dakle, zaključak je da se radi o biološkom lijeku visoke učinkovitosti i odličnog sigurnosnog profila i podnošljivosti koji se primjenjuje s duljim intervalima između doza u odnosu na lijekove iz skupine IL-17 i koji osigurava dugoročno održive remisije nakon prekida terapije i mogućnost ostvarivanja terapijskog odgovora nakon relapsa. (85,86)

**Tildrakizumab** humanizirano je monoklonalno protutijelo kojeg čini imunoglobulin IgG1k koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka koristeći se tehnologijom rekombinantne DNA i koji je odobren u terapiji umjerenog do teškog oblika vulgarne psorijaze.

(32,60,61,87) Karakterizira ga slaba sustavna eliminacija, ograničena distribucija, dug poluvijek života, sjajan sigurnosni profil i odlična podnošljivost. (71,87) Koristi se u terapiji umjerenih do teških oblika psorijaze, a dosadašnji rezultati ukazuju na mogućnost primjene za psorijatični artritis. (74) U odnosu na druge inhibitore IL-23 on sporije doseže ciljne PASI vrijednosti. (61) Što se tiče učinkovitosti tildrakizumaba, rezultati se razlikuju među istraživanjima. Prema pojedinima nakon 16 tjedana ostvareni PASI 75 iznosi 74%, a PASI 90 52%. (32) Nakon 12 tjedana primjenom 100 mg PASI 75 ostvaren je u 64% pacijenata koji su primali 200 mg i u 62% koji su primali 100 mg, (3,60,82,87,88) PASI 90 ostvaren je 35%, a PASI 100 u 14%. (60,87) Jedna druga studija pokazala je nakon jednako vremena ostvarenje PASI 75 u 61%, PASI 90 u 39% i PASI 100 u 12% slučajeva. (60,82,87) Do 28. tjedna 78% pacijenata doseže PASI 75, 58% ih doseže PASI 90, a 29% ih doseže PASI 100. (87) Pacijenti koji do 28. tjedna nisu ostvarili PASI 75 na terapiju tildrakizumabom do 52. tjedna to će ostvariti u 60% slučajeva. (88) Tildrakizumab zadržava svoju učinkovitost nakon 2 godine, (87) a u većini slučajeva tildrakizumab zadržava svoju učinkovitost i nakon 142 tjedna. (60) Istraživanja ukazuju da je primjenom 100 mg ili 200 mg tildrakizumaba moguće ostvariti PASI 75 u 82%, PASI 90 u 56% i PASI 100 u 28% pacijenata nakon 144 tjedna. (74) 94% pacijenata koji su primali 200 mg i 88% pacijenata koji su primali 100 mg koji su do 28. tjedna dosegli PASI 75 zadržali su takav rezultat nakon 64 tjedna. 40%, tj. 75% onih koji su 28. tjedna dosegli PASI 50 do 64 tjedna dosegli su PASI 75. (87) Metaanaliza pokazuje da tildrakizumab u dozi od 100 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 62.9% (95% CI, 57.3-68.4%), PASI 90 u 36.8% (95% CI, 31.4 - 42.5%) i PASI 100 u 12.5% (95% CI, 9.7 - 15.8%) a u dozi od 200 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 64.9% (95% CI, 59.4 - 70.3%), PASI 90 u 38.8% (95% CI, 33.3 - 44.7%) i PASI 100 u 13.6% (95% CI, 10.6-17.1%). (63) Životna dob, spol, rasna i etnička pripadnost, psorijatični artritis kao komorbiditet, prethodna terapija i neuspjeh barem jednim konvencionalnim sustavnim lijekom i prethodna uporaba bioloških lijekova ne utječu na učinkovitost terapije tildrakizumabom. Početni PASI i BMI nisu prediktivni čimbenici za ostvarenja PASI 90 u 12. tjednu, ali PASI 50 ostvaren do 8 tjedna prediktivni je čimbenik za postizanje PASI 90 u 12. tjednu. Osim poboljšanja PASI, tildrakizumab popravlja histološko stanje kože, pacijentovu kvalitetu života, socijalne odnose i seksualni život, a što se može objektivizirati pomoću DLQI i drugim upitnicima. (87) Standardna doza iznosi 100 mg i primjenjuje se jednom tjedno tijekom 0. i 4. tjedna, a potom svakih 12 tjedana. (3,32,61,74) Bioraspoloživost iznosi 73 – 80%. Poluvijek eliminacije lijeka iznosi oko 25 dana što ga čini prigodnim za primjenu svakih 12 tjedana. Rasne razlike ne utječu na farmakokinetiku tildrakizumaba. (87) Tildrakizumab pokazuje veću učinkovitost od etanercepta nakon 12 tjedana. (3,74) Ne utječe na metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem CYP sustava enzima, npr. varfarin, midazolam, omeprazol. (35,87) Tildrakizumab pokazuje dugodjelujući učinak te nema bojazni od pogoršanja bolesti ukoliko se preskoči jedna doza. Potrebno je 20

tjedana za terapiju sa 100 mg i 25 tjedana za terapiju s 200 mg kako bi se ostvareni PASI 75 izgubio (74) i oko 7 mjeseci da bi se PASI vratio na pola početne vrijednosti prije terapije kod onih osobe koje su uspjele ostvariti PASI 75. (61) Ako se PASI 75 izgubi i ponovno se primijeni tildrakizumab, potrebno je najmanje 12 tjedana da se ostvari prethodno stanje, a što se ostvaruje u preko 80 – 90% pacijenata. (61,74) Učinak tildrakizumaba se ne smanjuje ovisno o duljini trajanja psorijaze te i u dugogodišnjih kroničnih pacijenata ostvaruje PASI 75 u 72.6% i PASI 90 u 48.2% slučajeva, dok je taj učinak svega 54.4% za PASI 75 i 26.9% za PASI 90 na terapiji etanerceptom. (74) Tildrakizumab karakterizira malo nuspojava koje se ne razlikuje značajno u odnosu na placebo i guselkumab te ga pacijenta odlično podnose. (35,82,87,88) Najčešća nuspojava je nazofaringitis, glavobolja i reakcija na mjestu primjene. (71,87,88) Rizik od teških nuspojava nizak je i ostaje takav i nakon 3 godine primjene tildrakizumaba. (87,88) Prekid terapije zbog teških nuspojave niži je u odnosu na placebo ili etanercept. (87) Rizik od nastanka teških infekcija i malignih bolesti je nizak, a za infekcije on iznosi manje od 1%. (35,71) Od ostalih teških nuspojava koje se možda mogu dovesti u vezu s tildrakizumabom zabilježeni su septički artritis, limfedem, melanom, moždani udar i epiglottitis. Nema rizika od nastanka ili pogoršanja IBD-a, kandidijaze ili suicidalnosti. Tijekom kliničkih istraživanja zabilježene su učestalije pojave hipertenzije, ali ona je nastala kod onih pacijenata koji su prethodno imali visoke razine krvnog tlaka i nije bilo ikakvih posljedica u EKG-u, vitalnim znakovima i sigurnosti ovog lijeka. U drugim kliničkim istraživanjima nisu zabilježene nikakve kliničke značajne kardiološke nuspojave, maligna oboljenja ili reakcije preosjetljivosti. ADA nastaje u oko 14% slučajeva, a u 3% slučajeva su neutralizirajuća, no njihov se značaj još treba odrediti. (87) Prije operacije treba napraviti probir na infekcije, a pacijent se može podvrgnuti operativnom zahvatu između dvaju doziranja. Rizik za nastanak infekcije rane je nizak. (35)

**Risankizumab** humanizirano je monoklonalno protutijelo kojeg čini imunoglobulin IgG1 koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka koristeći se tehnologijom rekombinantne DNA. (32,60,61) Učinkovit je lijek u terapiji vulgarne psorijaze, psorijatičnog artritisa, psorijaze vlasišta, noktiju i palmoplantarne psorijaze. (3) Standardna doza risankizumaba iznosi 150 mg primijenjena u 0. i 4. tjednu, a potom se doza održavanja 150 mg primjenjuje svakih 12 tjedana. Pri doziranju se primjenjuje dvije injekcije od 75 mg. (61,89) Maksimalne koncentracije dosežu se nakon 3 – 14 dana, a ravnotežne se koncentracije dosežu oko 16. tjedna terapije. (90,91) Apsolutna bioraspoloživost iznosi 89% i volumen distribucije iznosi 11.2 – 11.4 l. (90,91) Poluvijek eliminacije iznosi oko 28 dana. (89,90,91) Tjelesna masa, razina ADA, serumski albumin, serumski kreatinin, jetreni enzimi i CRP mogu utjecati na klirens risankizumaba, ali ne i na plazmatske razine lijeka. (90,91,91) Iako volumen distribucije i klirens rastu, a plazmatske razine otpadaju s porastom tjelesne mase, nije potrebno dozirati risankizumab

prema tjelesnoj masi pacijenta. (91) Interakcije s drugim lijekovima, uključujući imunosupresive, i s fototerapijom nisu dovoljno poznate. (35) Risankizumab se ne metabolizira preko jetre i ne utječe na metabolizam lijekova preko sustava enzima citokrom P450. (90,91) Populacijske studije ukazuju da nema interakcije s najčešće korištenim lijekovima, poput statina, antihipertenziva, NSAID. (91) Osobama s oštećenjem jetre i bubrega nisu potrebne niže doze. (89,91) Što se tiče učinkovitosti, rezultati faze III dviju paralelnih randomiziranih dvostruko zaslijepljenih studija s placebo kao kontrolom pokazuje sljedeće: U jednoj od njih nakon 16 tjedana uz primjenu 150 mg u 0. i 4. tjednu ostvareni PASI 90 u 75.3% i PASI 100 u 35.9% slučajeva, a drugoj su uz iste uvjete ostvareni PASI 90 u 74.8% i PASI 100 u 50.9% slučajeva. (60,61,74,89,90,92) U tim dvjema studijama učinkovitost risankizumaba uspoređivana je s onom ustekinumaba čija je učinkovitost iznosila u istraživanjima 42 – 47.5%. (74,89) Drugi izvori govore da je nakon 16 tjedna PASI 90 ostvaren, ovisno o studijama, u oko 77%, 72.4% i 73.2% pacijenata. (3,90,92) Neki izvori navode da je nakon 12 tjedana ostvareni PASI 75 iznosi 88%, PASI 90 iznosi 81.5%, a PASI 100 iznosi 48%. (32,82) U jednoj japanskoj studiji nakon 16 tjedana dosegnuti su PASI 75 u 95%, PASI 90 u 72% i PASI 100 u 33%, a nakon 52 tjedna dosegnuti su PASI 90 u 93% i PASI 100 u 43%. Kod pacijenata koji su se prebacili s placebo na risankizumab došlo je do poboljšanja PASI i DLQI. (91) Pozitivan terapijski odgovor ostaje zadovoljavajući i nakon prekida terapije. Od pacijenata koji su 16 tjedana primali terapiju risankizumabom, a koji su ostvarili PASI 100, njih 26% ostalo je na tom rezultatu i nakon 48 tjedana. (32,60) Prosječno je potrebno 295 dana da se osobi s dobrim terapijskim učinkom risankizumaba pogorša klinička slika. (61,89) Nakon godinu dana 81 – 82% pacijenata zadržava ostvareni PASI 90, a 56 – 60% zadržava ostvareni PASI 100. (82,89) Risankizumab pokazuje učinkovitost i nakon 136 tjedana, s 87% ostvarenih PASI 90 i 61% ostvarenih PASI 100, a jednaki se rezultati postižu i za pacijente koji su se prebacili s adalimumaba na risankizumab. (74) Metaanaliza pokazuje da risankizumab u dozi od 150 mg kratkoročno ostvaruje PASI 75 u 89.2% (95% CI, 86.9 - 91.3%), PASI 90 71.6% (95% CI, 67.5% - 75.4%) i PASI 100 u 40.4% (95% CI, 35.9 - 45.0%), a dugoročno nakon 44 – 66 tjedana ostvaruje PASI 90 u 40.4% (95% CI, 35.9 - 45.0%). (63) Risankizumab, pokazuje veću učinkovitost od ustekinumaba nakon 16 tjedna i nakon godinu dana i od adalimumaba nakon 16 tjedana. (3,60,61,74,89) Studija koja je uspoređivala učinkovitost risankizumaba s adalimumabom pokazala je da su pacijenti na 150 mg risankizumaba ostvarili su PASI 90 u 72% slučajeva, dok su pacijenti na 40 mg adalimumaba ostvarili PASI 90 u 47% slučajeva. Nadalje, pacijenti koji su se prebacili s adalimumaba na risankizumabom ostvarili su PASI 90 u 66% slučajeva nakon 44 tjedna dok su oni koji su nastavili s adalimumabom ostvarili PASI 90 u 21% slučajeva. (74,89,92) Risankizumab se pokazao superiornijim u odnosu na secukinumab u multicentričnom randomiziranom kliničkom istraživanju bez zaslijepljenja. Nakon 16 tjedana 74% pacijenata na risankizumabu i 66% pacijenata na secukinumabu

ostvarili su PASI 90. Nakon 52 tjedana PASI 90 dosegnut je u 87% pacijenata na risankizumabu i 57% na secukinumabu. Risankizumab je ostvario i viši PASI 100, kao i bolje rezultate na drugim upitnicima, u objema vremenskim točkama. (91) S obzirom da je riječ o lijeku koji je odobren tek 2019., nuspojave su nam poznate tek iz kliničkih istraživanja i potrebno je još vremena praćenja nuspojave farmakovigilancijom. (90) Kako zasad stvari stoje, risankizumab je iznimno siguran lijek s malo nuspojava, ima odličan dugoročni sigurnosni profil, sjajan *risk-benefit* omjer i pacijenti ga odlično toleriraju. (68,71,82) Sigurnosni mu je profil sličan secukinumabu. (91) Najčešće nuspojave risankizumaba su blage do umjerene težine i uključuju infekcije gornjeg dišnog sustava (nazofaringitis, faringitis, sinusitis, rinitis, tonzilitis, gripa), reakciju na mjestu primjene (eritem, bol, pruritus, otekline, hematoma, krvarenje, induracija), artralgija i glavobolja (35,71,90,93) Rizik od nuspojava otprilike jednak je onomu placebo, adalimumaba i ustekinumaba, (89,90,91,93) Rizik od nastanka nuspojava ne povećava se tijekom vremena i nakon 52 tjedna je usporediv s rizikom za ustekinumab. Teške se nuspojave pojavljuju u oko 2% pacijenata, usporedivo s ustekinumabom, adalimumabom i placebo, i nisu učestalije s vremenom. (90,91,93) Iako se infekcije pojavljuju tijekom dugoročne terapije u većine pacijenata, svega 2% infekcija su teške klinički značajne infekcije. (90) Pacijenti koji imaju aktivne klinički značajne infekcije ne smiju započeti s terapijom risankizumabom dok se infekcija ne izliječi. Ukoliko pacijent razvije infekcije tijekom terapije, one se trebaju nadzirati. (91) Dosad su opisani celulitis, osteomijelitis i sepsa. (93) Rizik od reaktivacije TBC-a smatra se minimalnim, dosad nisu zabilježeni takvi slučajevi, čak i kod osoba koje su imale latentni TBC, a nisu uzimale antituberkolitičke, nije došlo do reaktivacije TBC-a. (35,71,90,92,93) Svejedno prije terapije treba isključiti TBC. (89) Nema rizika od reaktivacije hepatitisa. (92) Gljivične se infekcije pojavljuju u oko 5% pacijenata. (90) Nema povećanog rizika za nastanak kandidijaze. (93) Oportunističke su infekcije vrlo rijetke, pojavljuju se u 0.5% pacijenata, najčešće kao herpes zoster. (90,93) ADA su prisutna u 15% pacijenata nakon 16 tjedna i u 24% 52 tjedna terapije, pri čemu se nakon 16 tjedna 6% i 14% pacijenata nakon 52 tjedna razvijaju neutralizirajuća ADA. (89,93) Dosada nije dokazano da djeluju na farmakokinetiku lijeka, kao ni da dovode do reakcija preosjetljivosti. (90,93) Učinkovitost mogu smanjiti u visokom titru, a što je iznimno rijetka pojava koja se javlja u 1% takvih pacijenata. (91) Reakcije preosjetljivosti su blage i nema rizika od nastanka anafilaksija. (90,91,93) Također nema rizika za nastanak ili egzacerbaciju upalnih bolesti crijeva, štoviše, risankizumab se istražuje kao terapija za tu indikaciju. (90,93) Uporaba dviju injekcija prilikom svakog doziranja može predstavljati problem za pacijenta i smanjiti suradljivost. (61) Rizik od klinički značajnih kardioloških nuspojava je nizak i svi dosad zabilježeni slučajevi imali su anamnezu opterećenu rizičnim čimbenicima za njihov nastanak. (92,93) Zasad nije dokazano da postoji povećani rizik od nastanka malignih oboljenja. Tumori koji su se pojavili tijekom kliničkih istraživanja, osim što su bili rijetki, nisu se doveli u vezu s risankizumabom. (90,93)

Dosadašnji rezultati farmakovigilancije pokazuju da je učestalost nastanka malignih bolesti kod pacijenata oboljelih od psorijaze koji primaju risankizumab jednaka onoj kod pacijenata koji primaju terapiju biološkim lijekovima koji nisu TNF- $\alpha$  antagonisti i osnovnoj stopi malignih oboljenja kod pacijenata s umjerenim do teškim oblikom psorijaze. (90) Nema povećanog rizika za nastanak depresije i suicidalnosti, svi zabilježeni slučajevi depresije imali su rizične čimbenike i komorbiditete i nije zabilježen prekid terapije. (90,93) Upute kod operativnog zahvata jednake su kao i kod guselkumaba i tildrakizumaba. (35) Risankizumab je odobren u EU, SAD-u i Kanadi samo za kroničnu vulgarnu psorijazu, dok je u Japanu odobren i za PsA, generaliziranu pustuloznu psorijazu i eritrodermijsku psorijazu. (90)

U kasnoj fazi razvoja kako bi se utvrdila njegova učinkovitost u terapiji psorijaze je još jedan inhibitor IL-23 – **mirikizumab (LY3074828)**. (3,60,74) To je humanizirano monoklonalno protutijelo kojeg čini imunoglobulin IgG4. (60) Rezultati faze II randomizirane dvostruko zaslijepljene studije s placebo kao kontrolom pokazali su nakon 16 tjedana od početka terapije da se uzimanjem 100 mg lijeka ostvaruje PASI 75 u 78%, PASI 90 u 59% i PASI 100 u 31% slučajeva, a da se uzimanjem 300 mg ostvaruje PASI 75 u 75%, PASI 90 u 67% i PASI 100 u 31% slučajeva. (60) Mirikizumab zasad pokazuje nešto kasniji početak djelovanja u odnosu na ostale inhibitore IL-23. U usporedbi s 300 mg secukinumaba, 250 mg mirikizumaba nije slabije učinkovito nakon 16 tjedana terapije, ali doze 125 mg i 250 mg nakon 52 tjedna mogle bi biti značajno učinkovitije u odnosu na secukinumab. (74)

## 6.7. Primjena terapije ovisno o težini bolesti, komorbiditetima i specifičnim lokalizacijama

Do sada su u uvodu opisane osnove pristupu liječenju vulgarne psorijaze i detaljno su opisane sve terapijske metode koje se koriste u tu svrhu. Ovdje će biti riječ o tome kako i u kojim situacijama primijeniti prethodno prikazane terapijske metode ovisno o težini bolesti, komorbiditetima i specifičnim lokalizacijama. Primjena svakog pojedinog terapijskog pristupa i indikacije za nj prethodno su detaljno prikazane.

Osnovni shematski prikaz terapije vulgarne psorijaze je sljedeći: Nakon dijagnostičke obrade i postavljanja dijagnoze vulgarne psorijaze potrebno je pacijentu propisati terapiju koju će primati vodeći računa o svemu što je opisano u uvodu o terapiji. Važno je odrediti ima li pacijent psorijatični artritis jer njegovo prisustvo zahtijeva primjenu sustavne terapije bez obzira na težinu zahvaćanja kože. U tom slučaju se pacijentu određuje sustavna terapija koja je učinkovita u objema indikacijama. Može se odabrati ciljana (biološka) terapija ili konvencionalna sustavna terapija. (3) Biološka terapija se odabire ako je bolest teška i kada

je konvencionalna sustavna terapija neuspješna, kontraindicirana ili je pacijent ne podnosi. (35,37) Ciljanu terapiju prve linije čine visokoučinkoviti i sigurni biološki lijekovi, napose inhibitori IL-23 i IL-17, ali noviji učinkoviti TNF-a antagonist certolizumab pegol i nešto stariji adalimumab. Ciljanu terapiju druge linije čine inhibitor IL-12/23 ustekinumab, preostali TNF-a antagonisti i apremilast. (35) U današnje se vrijeme sve više bira biološka terapija zbog svoje učinkovitosti, doziranja i boljeg sigurnosnog profila u odnosu na konvencionalnu sustavnu terapiju. (2,61) Ono što je prednost konvencionalne sustavnu terapije u odnosu na novu, biološku terapije je niža cijena. (37) Uz sustavnu terapiju, ovim se pacijentima može dodatno propisati adjuvantna terapija topičkim lijekovima ili fototerapijom. (3)

Ukoliko pacijent kojem je dijagnosticirana psorijaza nema psorijatički artritis, terapija se određuje na temelju težine bolesti, tj. na temelju zahvaćenosti površine tijela. Ako je riječ o blagom obliku bolesti, terapijski pristup sastoji se od primjene topičke terapije i/ili ciljane fototerapije. (3) Osnovu topičke terapije čine kortikosteroidi i emolijensi. Kortikosteroidi se redovito propisuju kombinirano s drugom sustavnom terapijom poput analoga vitamina D. Topička farmakoterapija i ciljane fototerapije mogu se također kombinirati. Rezultati bi trebali biti vidljivi nakon jednog ili dva mjeseca, premda se nekada mogu vidjeti i već nakon tjedan dana. (94) Ukoliko ovakva terapija ne poluči željene rezultate i ne dođe do poboljšanja kliničke slike, prelazi se na sustavnu terapiju biološkim lijekovima ili konvencionalnim sustavnim lijekovima ili na fototerapiju. (3) Preporuča se da se prvo krene s fototerapijom i ako ona ne ostvari terapijske ciljeve, treba se pokušati sa sustavnom terapijom. Ako je fototerapija kontraindicirana, odmah se kreće na sustavnu terapiju. Rezultati obaju terapijskih pristupa trebali bi biti vidljivi nakon nekoliko tjedana. Naravno, pacijenti koji imaju umjereni do teški oblik psorijazu mogu koristiti adjuvantnu topičku terapiju. (94) Upute za primjenu biološke terapije objašnjene su u prethodnom paragrafu.

Kao što je već spomenuto u uvodu, Međunarodno vijeće za psorijazu (IPC) pacijente dijeli s obzirom na one koji su kandidati za topičku i za sustavnu terapiju. Kriteriji za primjenu sustavne terapije su BSA > 10%, specifične lokalizacije (vlasište, lice, dlanovi, tabani, genitalije) i neuspjeh topičke terapije. (2,35,37)

Ukoliko se koristi fototerapija, ona se može kombinirati s topičkom i konvencionalnom sustavnom terapijom kako bi se postigao sinergistički učinak i smanjile nuspojave. (37)

Prilikom odabira terapije, naročito sustavne, potrebno je voditi računa o komorbiditetima jer nisu sve terapijske metode primjerene za pacijente koji imaju određene druge bolesti. Već je spomenuto da često udruženi komorbiditet psorijatični artritis zahtijeva sustavnu terapiju. Od bioloških se lijekova mogu koristiti TNF- $\alpha$  antagonisti (etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab pegol, ali i golimumab, koji se ne koristi za kožne lezije)



i inhibitore IL-17. (95) Inhibitori IL-23 još nisu odobreni za ovu indikaciju, premda pokazuju učinkovitost. (95,96) Ustekinumab bolje djeluje na kožne lezije nego na artritis pa ga se može koristiti kod izraženih kožnih lezija praćenih blažim oblicima artritisa. (32,95,96) MTX dovodi do povlačenja upale, ali ne i do radiološke regresije bolesti. Acitretin i ciklosporin umjereno su učinkoviti i gotovo se nikada ne koriste kao monoterapija. Apremilast je učinkovit lijek, ali nije dokazano da sprječava radiološku progresiju bolesti. (95)

Prisustvo PsA uistinu je važan korak u odabiru biološke terapije koja će se koristiti kod pacijenata. Odabir biološke terapije pri (multi)komorbiditetima može se sažeti u nekoliko sljedećih linija. Ako pacijent sa psorijazom bez PsA nema nijedan od značajnih komorbiditeta koji bi utjecali na odabir lijeka, svi odobreni biološki lijekovi dolaze u obzir. Ako pacijent ima depresiju, sigurno se mogu koristiti svi lijekovi osim brodalumaba kojem je ovo relativna kontraindikacija te treba pažljivo odvagati koristiti li ga ili ne. Ako pacijent ima IBD mogu se koristiti svi biološki lijekovi osim inhibitora IL-17, iako još trebaju dodatni dokazi vezani uz primjenu inhibitora IL-23. Ako pacijent sa psorijazom ima CHF ili MS, izbor će ovisiti o dodatnim komorbiditetima. Ako ih nema, onda se mogu primijeniti lijekovi svih skupina osim TNF- $\alpha$  antagonista. Prvi izbor uz prisustvo CHF ili MS bi trebao biti ustekinumab ili inhibitori IL-17, a mogu obzir doći i inhibitori IL-23. Ako pacijent sa psorijazom ima CHF ili MS i depresiju, princip je isti kao u prethodnom slučaju, ali bi trebalo biti pažljiv s brodalumabom. Ako pacijent sa psorijazom ima CHF ili MS i IBD, mogu se koristiti samo ustekinumab i inhibitori IL-23. Ako pacijent sa psorijazom ima i PsA, koristi se jedan od odobrenih lijekova za terapiju PsA. Ako pacijent sa psorijazom i PsA ima depresiju, od lijekova odobrenih za PsA ne koristi se brodalumab. Ako je pacijentica sa psorijazom i PsA trudna, može se koristiti certolizumab pegol. Ako pacijent sa psorijazom i PsA ima CHF ili MS, izbor ovisi o prisustvu IBD. Ako ima IBD, u obzir dolaze guselkumab i ustekinumab. Ako nema IBD, mogu se koristiti guselkumab, ustekinumab, secukinumab i iksekizumab. (32,95,96) Ako pacijent sa psorijazom ima malignu bolest, preferiraju se inhibitori IL-23 i IL-17, a treba izbjegavati TNF- $\alpha$  antagoniste, dok podatci za ustekinumab nisu jednoznačni. Ako je pacijent sa psorijazom pretio, preferiraju se ustekinumab i infliksimab jer se doziraju prema tjelesnoj težini. Inhibitori IL-17 i IL-23 mogu se također koristiti, ali klirens za inhibitore IL-17 povećan je u pretilih, a podatci za inhibitore IL-23 nisu potpuni. Ako pacijent sa psorijazom ima pridružene kardiološke bolesti, preferiraju se TNF- $\alpha$  antagonisti, ali ih treba izbjegavati kod pridruženog CHF 3. i 4. stupnja po NYHA i ejekcijske frakcije manje od 50%. Ukoliko tijekom terapije TNF- $\alpha$  dođe do pogoršanja CHF, treba ih ukinuti. Ustekinumab, inhibitori IL-17 i IL-23 čine se zasad sigurnim za upotrebu kod obiju skupina kardioloških pacijenata, ali dakako za novije lijekove trebaju dodatne studije. Ako pacijent sa psorijazom ima lupus, biološki lijek prve linije je ustekinumab. Inhibitori IL-17 i IL-23 zasad se također čine kao dobar izbor. TNF- $\alpha$  antagonisti se mogu koristiti, ali s oprezom.

(95) Ako pacijent sa psorijazom ima hepatitis B, lijek prvog izbora je ustekinumab, nakon njega dolaze inhibitori IL-17, dok su TNF- $\alpha$  antagonisti treća opcija i treba ih koristiti s oprezom zbog opasnosti od reaktivacije hepatitisa B. Ako pacijent ima latentnu tuberkulozu, preporučuju se noviji biološki lijekovi, inhibitori IL-23, ustekinumab, inhibitori IL-17, dok su TNF- $\alpha$  antagonisti zadnja opcija. (32)

Pri odabiru konvencionalne sustavne terapije treba voditi računa prvenstveno o prisustvu hipertenzije, zatim o prisustvu smanjenja bubrežne funkcije, malignih bolesti, konzumaciji alkohola ili jetrenih bolesti te reproduktivnoj dobi kod žena. Ako pacijent sa psorijazom nema hipertenziju ni druge nabrojene komorbiditete, može koristiti MTX, CsA, acitretin i apremilast. MTX se može koristiti kod pacijenata s ili bez hipertenzije, a bez ijednog navedenog komorbiditeta. Ako pacijent sa psorijazom ima hipertenziju bez drugih navedenih komorbiditeta, samo ne smije koristiti CsA. Pacijenti sa psorijazom sa i bez hipertenzije uz smanjenu bubrežnu funkciju smiju koristiti apremilast. U malignih je oboljenja ključno je izbjegavati CsA i MTX pa je acitretin lijek izbora. Ciklosporin je dozvoljen kod žena reproduktivne dobi i oštećenja jetre. (95,96) Ako pacijent sa psorijazom ima CHF, mogu se koristiti MTX, CsA i acitretin. No ako je riječ o kardiološkom pacijentu sa psorijazom, tada se od konvencionalne terapije preferira MTX zbog kardioprotektivnog učinka, ali ne smije se pretjerati s dozom. CsA i acitretin su kontraindicirani jer mogu pojačati hiperlipidemiju i hipertenziju. Kod pacijenata sa psorijazom i s IBD-om mogu se koristiti MTX i CsA. Pretili pacijenti sa psorijazom mogu koristiti apremilast, a MTX treba izbjegavati jer kod ovakvih pacijenata povećavaju rizik od masne bolesti jetre i jetrene fibroze. Kod pretilih je problem i uporaba CsA i acitretina jer se moraju primjenjivati u višoj dozi što dovodi do više incidencije nuspojava. Ako pacijent sa psorijazom ima MS, mogu se koristiti MTX i CsA jer poboljšavaju simptome tog komorbiditeta. Ako pacijent sa psorijazom ima lupus, mogu se koristiti MTX i acitretin, a CsA se koristi samo u teškim ili terapijski rezistentnim oblicima lupusa i uglavnom u kombinaciji sa sustavnim kortikosteroidima. (95)

Slijedi kratak prikaz terapije psorijaze na specifičnim, teško lječivim lokalizacijama.

Blagi oblici **psorijaze noktiju** tretiraju se topičkim kortikosteroidima ili u kombinaciji s analogima vitamina D kao prvom linijom. (97,98) Drugu liniju terapije za blage oblike bolesti čine topički takrolimus i topički tazaroten. (97) Mogu se primijeniti i intralezionalni kortikosteroidi, ali je ta terapijska metoda bolna. Ako pacijenti ne odgovaraju na topičku terapiju, mogu se primijeniti biološki lijekovi. (98) Umjereni do teški oblici psorijaze noktiju može dobro odgovarati na sistemsku terapiju koja se koristi u terapiji u liječenju psorijatičnih lezija kože. (38,97) Prvu liniju terapije čine biološki lijekovi, a drugu liniju čine MTX, apremilast, topička terapija, intralezionalni kortikosteroidi i fototerapija. (97) Nijedan biološki lijek nema

prednost u odnosu na drugi za ovu indikaciju, ali se preferiraju noviji biološki lijekovi. Konvencionalna sustavna terapija manje je učinkovita i sporija je od biološke terapije. Među lijekovima druge linije najbolji izbor je MTX. Acitretin se ne preporuča kao prva linija jer velike doze mogu imati onihodestruktivan učinak. (99) Kao fototerapijske metode mogu se koristiti PDL ili PUVA. PDL je bolji izbor od PUVA. Moguće su i kombinacije s drugim oblicima terapije, npr. MTX s NB-UVB, tazaroten s PDL. (100) Psorijaza kutikule nokta može se liječiti monoterapijom visokopotentnim kortikosteroidima ili kombinacijom kortikosteroida i analoga vitamina D. (38)

**Palmoplantarna psorijaza** zahtjevnija je za liječiti i često se kao zadovoljavajući ishodi smatraju smanjenje neugode i boli. (98) Pacijenti najčešće zahtijevaju sustavnu terapiju jer je topička terapija učinkovita u svega 27.4% pacijenata. Problem je u debljini kože u tim regijama što otežava propusnost. Prvu liniju topičke terapije čine visokopotentni topički kortikosteroidi koji se primjenjuju dva puta dnevno s ili bez okluzije. Učestalost primjene smanjuje se tijekom sljedećih tjedana i mjeseci. (101) Kortikosteroidi se mogu kombinirati s keratolitikom salicilnom kiselinom te kombinirati ili izmjenično primjenjivati s analogima vitamina D (98,101) Salicilna kiselina i analogi vitamina D ne bi se smjeli kombinirati jer salicilna kiselina inhibira djelovanje analoga vitamina D. (101) Još se mogu koristiti sapuni na bazi katrana. (98) Lijek konvencionalne sustavne terapije prve linije je oralni retinoid acitretin u dozi 10 – 50 mg/dnevno. Maksimalan će se učinak vidjeti tek 3 – 6 mjeseci nakon početka terapije. (101) Terapiju druge linije čine fototerapija (PUVA, NB-UVB i monokromatski *excimer* laser) i sustavni lijekovi metotreksat, ciklosporin i apremilast. (98,101) Ako se koristi metotreksat, kreće se s 7.5 mg i doza se podiže na 20 mg tijekom 3 – 6 tjedna. Ciklosporin se koristi za tešku i otpornu palmoplantarnu psorijazu. Najbolji terapijski pristup palmoplantarnoj psorijazi sastoji se od oralnih retinoida s ili bez PUVA terapije (najbolje oralna PUVA) uz dodatak niske doze kortikosteroida ili ciklosporina. Ukoliko ovakav pristup ne ostvari željeni učinak, prelazi se na ciljanu sustavnu terapiju biološkim lijekovima. (101)

**Psorijaza vlasišta** zahtjevnija je za liječenje zbog vidljivosti same lokalizacije i zbog prisustva kose pa je nanošenje topičke terapije zahtjevno i estetski neugledno. (38,94,98) Zato se za ovakve pacijente preferiraju otopine, šamponi, losioni, gelovi, pjene i sprejevi umjesto krema i masti. (38,94) Prvu liniju topičke terapije za psorijazu vlasišta čine kortikosteroidi, analogi vitamina D i preparati na bazi katrani. (94,98) Kortikosteroidi se mogu koristiti kao monoterapija, ali može se koristiti učinkovitija, no skuplja kombinacija kortikosteroida i analoga vitamina D. (94) Ako se kao adjuvantna terapija koriste šamponi koji često sadrže keratolitike na bazi katrana, potrebno je dulje kontaktno vrijeme na vlasištu za optimalan učinak. Preporučuje se 10 – 20 min. (38) Ipak, kombinacija osnovne terapije s adjuvantnom može smanjiti suradljivost zbog svoje kompliciranosti. (94,98) U terapiji se može koristiti UVB terapija

i ciljana fototerapija *excimer* laserom koja se primjenjuje pomoću posebnog uređaja uz dodatak raspršivača kose. U pacijenata koji imaju psorijatične lezije na vlasištu i na koži ostalih dijelova tijela može se primjenjivati ciljana sustavna terapija biološkim lijekovima kao prva linija. (98,102) Od bioloških lijekova iksekizumab je sjajan kao prvi izbor zbog brzog učinka i visoke učinkovitosti za ovu indikaciju. Uz njega iznimno su učinkoviti u terapiji psorijaze vlasišta brodalumab i risankizumab, ali također i infliksimab i etanercept. (103) Algoritam terapije psorijaze vlasišta je sljedeći: Prvo je potrebno odrediti je li riječ o blagom do umjerenom ili umjerenom do teškom obliku psorijaze vlasišta (zahvaćenost veća ili manja od 50%, značajke lezija slično kao kod PASI). Nakon toga se terapija određuje ovisno postoji li umjereni do teški oblik psorijaze trupa i ekstremiteta. Ukoliko ne, u oba oblika psorijaze vlasišta započinje se s prethodno spomenutom lokalnom terapijom. Ono u čemu se razlikuju je druga terapijska linija u slučaju da prva zakaže. Kod blage do umjerene psorijaze vlasišta primjenjuju se ciljana fototerapija ili eventualno intralezionalni kortikosteroidi, iako su bolni i nema dovoljno podataka pored anegdotalnih. Kod umjerenog do teškog oblika psorijaze vlasišta primjenjuje se fototerapija. Ukoliko terapija u obje skupine pacijenata zakaže, prelazi se na sljedeću liniju koja je identična terapiji psorijaze vlasišta bilo koje težina uz prisustvo umjerene do teške psorijaze trupa i udova. Ta se terapija sastoji od sustavne terapije biološkim lijekovima ili konvencionalnim lijekovima uz adjuvantnu topičku terapiju. (102)

**Psorijaza lica** liječi se prvenstveno topičkim pripravcima inhibitora kalcineurina takrolimusa i pimekrolimusa jer je riječ o regiji koja je osjetljiva na steroidnu atrofiju kože i steroidne akne. Takva je terapija učinkovitija od analoga vitamina D, premda je kombinacija topičkih kortikosteroida i analoga vitamina D učinkovitija od analoga samih. Može se koristiti kratkoročna početna terapija kortikosteroidima. (98,104) Dodatno se mogu koristiti pripravci za čišćenje lica bez sapuna, emolijensi i kreme za sunčanje. (104) Topička terapija može predstavljati kozmetički problem za pacijenta. (98) Također se može upotrijebiti i fototerapija. U teškim oblicima bolesti treba koristiti sustavnu terapiju konvencionalnim ili biološkim lijekovima. (104)

**Psorijatične lezije intertriginoznih područja i genitalija** predstavljaju terapijski problem zbog tanke kože podložnoj atrofiji i mogućnosti pojačane apsorpcije steroida, alkohola i fenola. Stoga se u terapiji ovih oblika primjenjuju preparati bez mirisa, kozmetički prihvatljivi, kemijski i fizikalno stabilni, ne iritirajući i bez sustavne apsorpcije. (98) Blagi oblici bolesti tretiraju se niskopotentnim kortikosteroidima zbog opasnosti od atrofije kože koja je povećana u tim regijama. (38,94) Trebaju se primjenjivati svaki dan tijekom 2 – 4 tjedna. Nakon toga se primjenjuje terapija održavanja jednom do dva puta tjedno. (38,105) Ukoliko su pacijentu propisani visokopotentni kortikosteroidi za nanošenje na drugim regijama tijela, kako bi se pojednostavio terapijski režim, takvi se kortikosteroidi mogu nanositi na intertriginozna

područja tijekom kraćeg vremenskog perioda. (94) Kortikosteroidi se često mogu kombinirati s antimikoticima koji djeluju protiv plijesni. (38) Nakon tih 2 – 4 tjedna kao terapija održavanja se u svrhu smanjenja izlaganja kortikosteroidima umjesto njih kao monoterapija ili u kombinaciji s kortikosteroidima mogu koristiti inhibitori kalcineurina u obliku kreme pimekrolimusa ili masti takrolimusa te analozi vitamina D koji se mogu i kombinirati. (38,94,98,105) Kao treća linija preporučuju se topički preparati na bazi katrana i topički preparati PDE-4 inhibitora. (105) Za teške se oblike bolesti kao i blage oblike koji nisu odgovorili na topičku terapiju primjenjuje sustavna terapija konvencionalnim lijekovima, apremilastom ili biološkim lijekovima. (98,105) Iksekizumab je učinkovit je biološki lijek koji se može koristiti u terapiji genitalne psorijaze i prvi je terapijski izbor za ovu indikaciju. (61,77,105) Ukoliko iksekizumab ne da zadovoljavajuće rezultate, prelazi se na drugi biološki lijek, npr. ustekinumab. (105)

## **7. ZAKLJUČAK**

Vulgarna psorijaza najčešći je klinički oblik psorijaze, najučestalije kronične upalne dermatološke bolesti, i kao takva predstavlja bolest iznimnog javnozdravstvenog značaja. Oboljeli od psorijaze češće imaju brojne komorbiditete u odnosu na ostalu populaciju, narušenog su psihičkog zdravlja, a bolest svojim simptomima i estetskim učincima značajno negativno utječe na svakodnevni život pacijenata, a također na profesionalni, društveni i seksualni život smanjujući kvalitetu života. Zbog svega toga liječenje psorijaze predstavlja imperativ, ali nerijetko i velik izazov, kako za liječnika tako i pacijenta. Uslijed sve bržeg razvoja znanosti danas su nam poznati brojni i kompleksni etiopatogenetski čimbenici i procesi koji sudjeluju u razvitku ove bolesti. Osim što su ova znanja, kojih je svakim danom sve više, od akademskog značaja pridonoseći našem shvaćanju psorijaze, njihovo veće značenje, pa čak i ključno, u tome je što ona omogućavaju da se danas zahvaljujući visokorazvijenim biotehnološkim metodama razviju novi lijekovi koji ciljaju upravo na te čimbenike uključene u nastanak bolesti djelujući tako ne na samo simptome i znakove bolesti. Stoga se može reći da je moderna tzv. biološka terapija koja se primjenjuje za psorijazu jedan vrlo uspješan spoj između pretkliničke i kliničke biomedicine. U ovom radu su uz povijesni pregled, epidemiologiju, klinička slika i etiopatogenezu bolesti detaljno predstavljene sve danas dostupne terapijske mogućnosti koje se mogu koristiti u liječenju psorijaze. Imajući na raspolaganju tako široku terapijsku paletu, u suvremenom pristupu liječenju psorijaze odabir terapije treba biti individualan, personaliziran i holistički. Bez obzira na to koji se tip terapije odabere, nesuradljivost pacijenta i dalje je najveća i osnovna prepreka uspjeha terapije. Topička terapija i dalje ima centralnu ulogu u liječenju psorijaze kao osnovni oblik liječenja.

Konvencionalna sustavna terapija nekada je predstavljala važan oblik liječenja, ali zadnjih desetljeća sve se manje primjenjuje zbog brzog razvoja biološke terapije. Danas biološka terapija zauzima iznimno važno mjesto u liječenju psorijaze jer su tijekom proteklih dvadeset godina razvijeni brojni visokoučinkoviti i sigurni lijekovi. Koliko je njihov razvoj ubrzan govori nam broj novoodobrenih bioloških lijekova tijekom prethodnih nekoliko godina, kao i fokusiranost velike većine novijih studija i *review* članaka upravo na ovaj terapijski pristup. Stoga je za očekivati da će daljnji razvoj terapije psorijaze biti usmjeren u ovom pravcu.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na tome što je prihvatila moj upit za pisanje ovog diplomskog rada, na mentoriranju tijekom pisanja rada te na produbljivanju interesa i ljubavi za dermatologiju tijekom studija.

Zahvaljujem svojim roditeljima Aleksandru i Dinki na svojoj ljubavi, strpljenju, potpori i pomoći koju su mi pružali tijekom ovih 6 godina.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354. doi:10.1101/cshperspect.a015354
2. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10281):1301–15. doi:10.1016/S0140-6736(20)32549-6
3. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–60. doi:10.1001/jama.2020.4006
4. World Health Organization. Global report on psoriasis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
5. Get the facts about psoriasis and psoriatic arthritis [Internet]. [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/>
6. ICD-10 Version:2010 [Internet]. [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
7. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
8. A brief history of psoriasis. Part one of the fascinating story of the emergence of understanding [Internet]. Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance (PAPAA). [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://www.papaa.org/learn-about-psoriasis-and-psoriatic-arthritis/common-questions/the-history-of-psoriasis/part-one-the-history-of-psoriasis/>
9. Meenan FO. A note on the history of psoriasis. *Ir J Med Sci*. 1955;(351):141–2. doi:10.1007/BF02949688
10. Die Geschichte der Psoriasis - Farbenhaut blickt zurück [Internet]. Farbenhaut - Alles über Schuppenflechte (Psoriasis). 2020 [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://farbenhaut.de/geschichte-der-psoriasis/>
11. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. In: O'Daly, J. , editor. *Psoriasis - A Systemic Disease* [Internet]. London: IntechOpen; 2012 [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/32469> doi: 10.5772/27640
12. Ferreira IG, Weber MB, Bonamigo RR. History of dermatology: the study of skin diseases over the centuries. *An Bras Dermatol*. 2021;96(3):332–45. doi:10.1016/j.abd.2020.09.006



13. Fatima M, Quamri MA. Psoriasis as old as mankind: A Review. *Mal J Med Health Sci.* 2019;15(2):137–44. Available from: [https://medic.upm.edu.my/upload/dokumen/2019060311365218\\_MJMHS\\_June\\_2019.pdf](https://medic.upm.edu.my/upload/dokumen/2019060311365218_MJMHS_June_2019.pdf)
14. Holubar K. Die Psoriasis: Geschichte und Therapie vom Altertum bis zur Gegenwart (review). *Bull Hist Med [Internet].* 2001 [cited 2022 Apr 16];75(3):625–625. Available from: <https://muse.jhu.edu/article/4719>
15. Gruber F, Kastelan M, Brajac I. Psoriasis treatment--yesterday, today, and tomorrow. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* 2004;12(1):30–4.
16. Scientific Overview in Historical Context | International Leprosy Association - History of Leprosy [Internet]. [cited 2022 Apr 17]. Available from: <https://leprosyhistory.org/blog/armadillo/1399.html>
17. Maliyar K, Fleming P, Ogunyemi B, Lynde C. A Brief History of Psoriasis Management in Canada. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(3):273–7. doi:10.1177/1203475420903682
18. Farber EM. History of the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(4):640–5. doi:10.1016/0190-9622(92)70232-5
19. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):510–8. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.003
20. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med Lond Engl.* 2021;21(3):170–3. doi:10.7861/clinmed.2021-0257
21. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):E1475. doi:10.3390/ijms20061475
22. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2018;153(2):173–84. doi:10.23736/S0392-0488.17.05839-4
23. Burfield L, Burden AD. Psoriasis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(4):334–8; quiz 339. doi:10.4997/JRCPE.2013.414
24. PASI (psoriasis area and severity index) | DermNet NZ [Internet]. [cited 2022 May 8]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/pasi-score#>
25. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):1–11. doi:10.1016/j.det.2014.09.001

26. Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, Porumb EA, Alexa AI, Nicolescu AC, et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(3):201. doi:10.3892/etm.2022.11124
27. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120225
28. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:1–8. doi:10.1016/j.coi.2017.07.007
29. Ghafouri-Fard S, Eghtedarian R, Taheri M, Rakhshan A. The eminent roles of ncRNAs in the pathogenesis of psoriasis. *Non-Coding RNA Res.* 2020;5(3):99–108. doi:10.1016/j.ncrna.2020.06.002
30. Christophers E, Metzler G, Röcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):59–65. doi:10.1111/bjd.12631
31. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol.* 2021;48(6):722–31. doi:10.1111/1346-8138.15913
32. Drvar DL, Vlahinić T, Maleš Ž, Turčić P, Čeović R. A modern approach to the treatment of plaque psoriasis. *Acta Pharm Zagreb Croat.* 2019;69(4):511–23. doi:10.2478/acph-2019-0047
33. Rapalli VK, Singhvi G, Dubey SK, Gupta G, Chellappan DK, Dua K. Emerging landscape in psoriasis management: From topical application to targeting biomolecules. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 2018;106:707–13. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.136
34. Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013;30(3):183–216. doi:10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2013005268
35. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2020;34(11):2461–98. doi:10.1111/jdv.16915
36. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(4):235–45. doi:10.4103/2229-5178.209622
37. Lebwohl M. Psoriasis. *Ann Intern Med.* 2018;168(7):ITC49–64. doi:10.7326/AITC201804030

38. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(2):58–69. doi:10.1097/01.ASW.0000550592.08674.43
39. Kim ES, Frampton JE. Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Foam: A Review in Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2016;76(15):1485–92. doi:10.1007/s40265-016-0643-7
40. Segaert S, Shear NH, Chiricozzi A, Thaçi D, Carrascosa JM, Young H, et al. Optimizing Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Corticosteroid and Vitamin D Analogue Fixed-Dose Combination Therapy. *Dermatol Ther*. 2017;7(3):265–79. doi:10.1007/s13555-017-0196-z
41. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(1):8–14. doi:10.2310/7750.2013.13059
42. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):731–8. doi:10.1016/j.jaad.2004.06.010
43. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, Del Duca E, Longo C, Bianchi L, et al. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12728. doi:10.1111/dth.12728
44. Ayer J, Young HS. Pimecrolimus for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(6):767–74. doi:10.1517/14656566.2013.775247
45. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(3):163–78. doi:10.1007/s40257-013-0020-1
46. Ramanunny AK, Wadhwa S, Singh SK, Sharma DS, Khursheed R, Awasthi A. Treatment Strategies Against Psoriasis: Principle, Perspectives and Practices. *Curr Drug Deliv*. 2020;17(1):52–73. doi:10.2174/1567201816666191120120551
47. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018;33(1):173–80. doi:10.1007/s10103-017-2360-1
48. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):79–89. doi:10.1016/j.det.2014.09.007
49. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1205–14. doi:10.1080/1744666X.2020.1672537

50. Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Hamzavi I, Lim HW. Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(1):5–14. doi:10.1111/phpp.12092
51. Altomare GF, Altomare A, Pigatto PD. Traditional systemic treatment of psoriasis. *J Rheumatol Suppl*. 2009;83:46–8. doi:10.3899/jrheum.090223
52. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):165–80. doi:10.1007/s40257-014-0064-x
53. van Winden MEC, van der Schoot LS, van de L'Isle Arias M, van Vugt LJ, van den Reek JMPA, van de Kerkhof PCM, et al. Effectiveness and Safety of Systemic Therapy for Psoriasis in Older Adults: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2020;156(11):1229–39. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2311
54. Rebora A. Conventional therapies for psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:77–80.
55. Tan KW, Griffiths CEM. Novel systemic therapies for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(1):79–92. doi:10.4081/reumatismo.2007.1s.77
56. Blair HA. Dimethyl Fumarate: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2018;78(1):123–30. doi:10.1007/s40265-017-0854-6
57. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–13. doi:10.1007/s12016-018-8668-1
58. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):E7488. doi:10.3390/ijms21207488
59. Deeks ED. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2015;75(12):1393–403. doi:10.1007/s40265-015-0439-1
60. Honma M, Hayashi K. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies. *J Dermatol*. 2021;48(6):761–77. doi:10.1111/1346-8138.15727
61. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Haderl E, Liao W, Bhutani T, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biol Targets Ther*. 2021;15:39–51. doi:10.2147/BTT.S252578
62. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):E2297. doi:10.3390/ijms18112297

63. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(3):258–69. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4029
64. Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):E1690. doi:10.3390/ijms21051690
65. Xu S, Gao X, Deng J, Yang J, Pan F. Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2021;19(1):47–56. doi:10.1111/ddg.14308
66. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2021;11(3):885–905. doi:10.1007/s13555-021-00511-1
67. Ferguson JE, Seger EW, White J, McMichael A. Racial/ethnic differences in treatment efficacy and safety for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2022;10.1007/s00403-022-02324-4. doi:10.1007/s00403-022-02324-4 [published online ahead of print, 2022 Jan 20].
68. Shear NH, Betts KA, Soliman AM, Joshi A, Wang Y, Zhao J, et al. Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):572–81. doi:10.1016/j.jaad.2021.02.057
69. Motolese A, Ceccarelli M, Macca L, Li Pomi F, Ingrasciotta Y, Nunnari G, et al. Novel Therapeutic Approaches to Psoriasis and Risk of Infectious Disease. *Biomedicines.* 2022;10(2):228. doi:10.3390/biomedicines10020228
70. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Stakias V, et al. Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther.* 2022;12(1):167–84. doi:10.1007/s13555-021-00647-0
71. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Berretta M, Cacopardo B, Pellicanò GF, Nunnari G, et al. New generation biologics for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. State of the art and considerations about the risk of infection. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14660. doi:10.1111/dth.14660
72. Ebrahimi A, Sayad B, Rahimi Z. COVID-19 and psoriasis: biologic treatment and challenges. *J Dermatol Treat.* 2022;33(2):699–703. doi:10.1080/09546634.2020.1789051

73. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45(3):279–86. doi:10.1111/1346-8138.14096
74. Marson JW, Snyder ML, Lebwohl MG. Newer Therapies in Psoriasis. *Med Clin North Am*. 2021;105(4):627–41. doi:10.1016/j.mcna.2021.04.004
75. Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(2):117–30. doi:10.1080/14740338.2020.1709440
76. Giunta A, Ventura A, Chimenti MS, Bianchi L, Esposito M. Spotlight on ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and use in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1643–51. doi:10.2147/DDDT.S92128
77. Craig S, Warren RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(6):549–57. doi:10.1080/14712598.2020.1729736
78. Azhar A, Zaayman M, Silfvast-Kaiser A, Kivelevitch D, Menter A, Paek SY. Ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Patient adherence, satisfaction, and preferences. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14486. doi:10.1111/dth.14486
79. Facheris P, Valenti M, Pavia G, Guanziroli E, Narcisi A, Borroni RG, et al. Brodalumab: A new way to inhibit IL-17 in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13403. doi:10.1111/dth.13403
80. Gisondi P, Girolomoni G. Brodalumab in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(10):1175–86. doi:10.1080/14712598.2020.1776256
81. Iznardo H, Puig L. The safety of brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):365–72. doi:10.1080/14740338.2020.1730326
82. Machado Á, Torres T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2018;32(2):119–28. doi:10.1007/s40259-018-0265-6
83. Guselkumab for plaque psoriasis. *Aust Prescr*. 2019 Jun;42(3):105–6. doi:10.18773/austprescr.2019.031
84. Boehncke WH, Brembilla NC, Nissen MJ. Guselkumab: the First Selective IL-23 Inhibitor for Active Psoriatic Arthritis in Adults. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(1):5–13. doi:10.1080/1744666X.2020.1857733
85. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):589–97. doi:10.1080/1744666X.2019.1601014

86. Light JG, Su JJ, Feldman SR. Clinical Utility of Guselkumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:55–63. doi:10.2147/CCID.S235242
87. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–92. doi:10.1007/s40257-020-00578-0
88. Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):5–12. doi:10.1080/1744666X.2019.1544493
89. Risankizumab for psoriasis. *Aust Prescr*. 2020 Apr;43(2):70–1. doi:10.18773/austprescr.2020.015
90. Serrano L, Maloney V, Gordon KB. Risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Immunotherapy*. 2019;11(16):1357–70. doi:10.2217/imt-2019-0116
91. Blair HA. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2020;80(12):1235–45. doi:10.1007/s40265-020-01357-1
92. McDonald J, Maliyar K, Gooderham MJ. Risankizumab, an IL-23p19 Inhibitor for Psoriasis: A Review of the Current Literature. *Skin Ther Lett*. 2020;25(3):1–4.
93. Huang YW, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):395–402. doi:10.1080/14740338.2020.1736034
94. Treatment of psoriasis in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults#H45>
95. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27–40. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.057
96. Monks G, Rivera-Oyola R, Lebwohl M. The Psoriasis Decision Tree. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2021;14(4):14–22.
97. Nail psoriasis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/nail-psoriasis?sectionName=TREATMENT&topicRef=5666&anchor=H1058810469&source=see\\_link#H1058810469](https://www.uptodate.com/contents/nail-psoriasis?sectionName=TREATMENT&topicRef=5666&anchor=H1058810469&source=see_link#H1058810469)

98. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*. 2018;31(3):e12589. doi:10.1111/dth.12589
99. Thomas L, Azad J, Takwale A. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):3–8. doi:10.1111/ced.14314
100. Maranda EL, Nguyen AH, Lim VM, Hafeez F, Jimenez JJ. Laser and light therapies for the treatment of nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016;30(8):1278–84. doi:10.1111/jdv.13678
101. Miceli A, Schmieder GJ. Palmoplantar Psoriasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Updated 2021 Aug 22; cited 2022 Jun 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448142/>
102. Mosca M, Hong J, Haderl E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp Psoriasis: A Literature Review of Effective Therapies and Updated Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther*. 2021;11(3):769–97. doi:10.1007/s13555-021-00521-z
103. Papadimitriou I, Bakirtzi K, Katoulis A, Ioannides D. Scalp Psoriasis and Biologic Agents: A Review. *Skin Appendage Disord*. 2021;7(6):439–48. doi:10.1159/000517806
104. Facial psoriasis | DermNet NZ [Internet]. [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/facial-psoriasis>
105. Hong JJ, Mosca ML, Haderl EK, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Genital and Inverse/Intertriginous Psoriasis: An Updated Review of Therapies and Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther*. 2021;11(3):833–44. doi:10.1007/s13555-021-00536-6



## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Ante Petrović

Adresa: Fancevljev prilaz 16, 10010 Zagreb, Hrvatska

Telefon: 0912201238

E-mail: ante.pet.zg@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 22.01.1998., Zagreb, Republika Hrvatska

### **OBRAZOVANJE**

Fakultet: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Razdoblje školovanja: 2016. – 2022.

Srednja škola: I. gimnazija, Zagreb

Osnovna škola: OŠ Stjepana Radića, Imotski

### **STRANI JEZICI**

Razina poznavanja jezika: ENGLESKI C1 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)

NJEMAČKI B2 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)

ŠPANJOLSKI B2 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)

FRANCUSKI B1 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)

TALIJANSKI A2 (RAZUMIJEVANJE I PISANJE)

### **NAGRADE**

Dekanova nagrada za uspjeh za akademsku godinu 2017./2018.

Državna STEM stipendija za biomedicinsko područje znanosti (tijekom akademske godine 2017./2018.)

Stipendija Grada Zagreba za izvrsnost studentima (od akademske godine 2018./2019. do danas)