

Nika Špajzer¹, Mateja Starbek Zorko²

Luskavica: znana dejstva in novosti

Psoriasis Vulgaris: Known Facts and New Developments

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: luskavica, kronična vnetna bolezen, patogeneza luskavice, klinična slika luskavice, zdravljenje luskavice

Luskavica je kronična vnetna imunsko pogojena kožna bolezen, ki jo s sodobnimi načini zdravljenja zelo učinkovito obvladujemo, a je še vedno neozdravljiva. Tipične kožne lezije lahko opišemo kot ostro omejene, eritematozne, zadebeljene in luščeče plake, ki jih pogosto najdemo na izteznih površinah udov.

Ločimo več vrst luskavice, med katerimi je najpogostejša vulgarna oblika luskavice oz. t. i. luskavica v plakih. Čeprav jo običajno diagnosticiramo klinično, značilna histološka slika vključuje hiperkeratozo, parakeratozo in akantozo povrhnjice, z razširjenimi krvnimi žilami in limfocitnim infiltratom. Luskavica je imunsko pogojena bolezen in čeprav etiologija še ni popolnoma razjasnjena, so v nastanek bolezni vpleteni številni genetski in okoljski dejavniki. Obstajajo številne možnosti zdravljenja, od fizikalnih metod do zdravljenja z lokalnimi in konvencionalnimi sistemskimi zdravili, zmerne do težke oblike luskavice pa v zadnjih desetletjih zdravimo tudi z novjšimi zdravili (biološka zdravila in male molekule). Zdravljenje je prilagojeno posamezniku, glede na njegovo starost, spol, obseg in stopnjo luskavice, pridružene bolezni in glede na predhodno zdravljenje. Tako raziskave kot podatki iz vsakdanje prakse kažejo, da so luskavici lahko pridružene številne bolezni, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost in dolžino življenja bolnikov ter tudi na izbiro zdravljenja osnovne bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: psoriasis, chronic inflammatory disease, pathogenesis of psoriasis, clinical presentation of psoriasis, treatment

Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated skin disease that can be managed very effectively with modern treatment methods, despite the fact it remains incurable. Typical skin lesions can be described as sharply defined, erythematous, thickened, and scaly plaques, often found on the extensor surfaces of the limbs.

Several types of psoriasis are distinguished, with the most common being the *psoriasis vulgaris*, also known as plaque psoriasis. Although it is usually diagnosed clinically, the characteristic histological profile includes hyperkeratosis, parakeratosis, and acanthosis of the epidermis, with dilated blood vessels and lymphocytic infiltration. Psoriasis

¹ Nika Špajzer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nika.spajz@gmail.com

² Doc. dr. Mateja Starbek Zorko, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana; Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

is an immune-mediated disease, and even though the etiology is not fully understood yet, numerous genetic and environmental factors are involved in the onset of the disease. There are various treatment options, ranging from physical methods to treatment with topical and conventional systemic medications. In recent decades, moderate to severe forms of psoriasis have also been treated with newer medications, including biological drugs and small molecules. Treatment is tailored to the individual, taking into account their age, sex, extent and the severity of psoriasis, as well as comorbidities, and prior treatments. Both research and real-world data indicate that psoriasis can be associated with numerous diseases, which can significantly impact the quality and length of life of patients, as well as influence the choice of treatment for the underlying condition.

UVOD

Luskavica je pogosta, kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen, za katero so značilni ostro omejeni, zadebeljeni, vneti in s sivkastimi luskami prekriti plaki, ki jih lahko najdemo kjerkoli po koži telesa (1). Poleg kože lahko prizadene tudi nohte, ki so lahko prizadeti v do 80 % bolnikov z luskavico. T. i. psoriatični artritis, ki prizadene sklepe, se lahko pokaže pri do 30 % bolnikov z luskavico (2, 3). Bolezen se kaže s poslabšanjem in izboljšanjem klinične slike skozi celotno življenje, spontana remisija brez zdravljenja pa je malo verjetna (1).

Luskavica prizadene približno 2 % svetovne populacije, njena pojavnost pa se razlikuje glede na geografske regije, starostno in spolno sestavo prebivalstva, okoljske in genetske dejavnike ter etnično poreklo (4, 5). Na splošno velja, da se pogosteje pojavlja v državah z večjo oddaljenostjo od ekvatorja in s tem povezano manjšo izpostavljenostjo soncu (1). Pogosteje zbolijo predvsem belci, redkeje prebivalci Afrike in Azije ter Inuiti in Indijanci (6, 7). Luskavica se lahko pojavi v vseh starostnih skupinah. Kljub temu se večinoma izrazi pred 40. letom starosti, z vrhom med 20. in 30. letom starosti (8). Drugi vrh pojavnosti je okrog 50. leta (4). Luskavica z zgodnejšim začetkom ima praviloma pozitivno družinsko anamnezo in hujši potek (6).

Pojavnost luskavice znotraj družin je pogosta, saj ima približno 30 % bolnikov

sorodnika z luskavico v prvem kolenu, tveganje za luskavico pa narašča s številom obolelih sorodnikov (1). To nakazuje na močno genetsko komponento luskavice, saj ima posameznik v družini brez luskavice samo 1–4-% verjetnost, da bo zbolel za luskavico (9).

Plaki luskavice so lahko moteči, močno srbeči in boleči. Kakovost življenja je lahko pomembno okrnjena in mnogi bolniki z luskavico poročajo o velikem socialnem in čustvenem bremenu ter negativnem vplivu luskavice na njihovo počutje. Funkcionalna invalidnost zaradi luskavice je primerljiva ali celo večja kot pri drugih resnih boleznih, vključno z rakom, depresijo in srčnimi boleznimi (1).

PATOGENEZA

Luskavica je imunsko pogojena bolezen. Patološka proliferacija in diferenciacija celic epidermisa, T-celični infiltrat in dilatacija ter angiogeneza so osnovne značilnosti luskavice, ki se na koži kažejo kot posledica lokalnih imunskih procesov. Včasih je veljalo, da je glavna imunska pot pot celice T pomagalk 1 (angl. *T-helper cell*, Th) (6, 10). V zadnjih desetletjih so raziskave pojasnile, da je patogeneza luskavice multifaktorsko pogojena z zapletenimi interakcijami med zunajceličnimi citokinskimi potmi in znotrajceličnimi signalnimi molekulami (11). Te vključujejo antimikrobno beljakovino (angl. *antimicrobial peptide*,

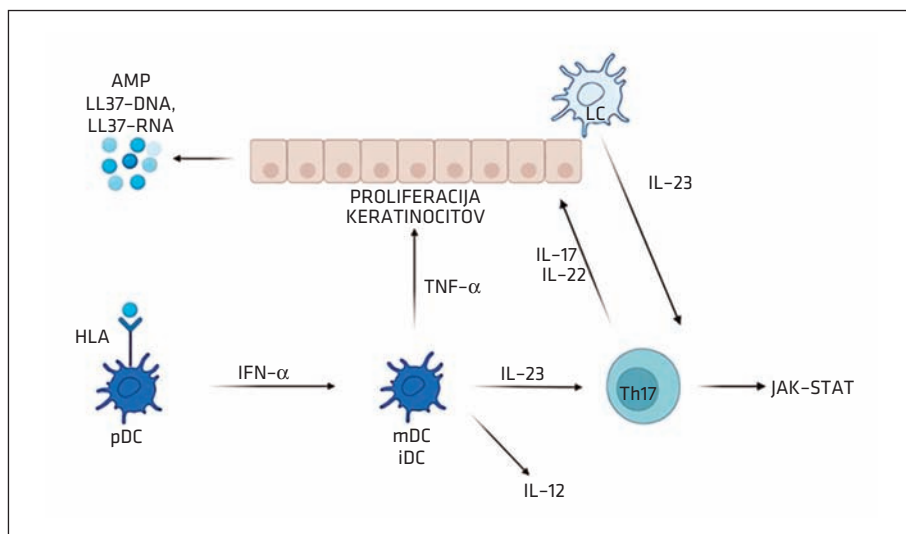
AMP), dendritične celice (DC), tumor nekrotizirajoči dejavnik α (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), interleukin (IL) 23, celice Th17 ter z njimi povezane citokine IL-17 in IL-22, skupaj z aktivacijo signalne poti signalnega pretvornika in aktivatorja transkripcije 3 (angl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) (slika 1) (12).

Raziskave so luskavico povezale z lokusom *PSORS1* poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (angl. *major histocompatibility complex*, MHC), kasneje je bil kot vzročni alel za luskavico prepoznani *PSORS1* humani levkocitni antigen (HLA) (10). V zadnjih letih so najnovejše raziskave odkrile več kot 60 različnih genov, ki kodirajo zapis za različne imunske mediatorje in vnetne IL (13). Vnetje pri genetsko nagnjenih posameznikih lahko sprožijo poškodbe kože (Koebernerjev fenomen), onesnaženost, izpostavljenost soncu, zdravlila, okužbe ali cepljenje. Glavno vlogo pri tem

imajo tolični receptorji (angl. *toll-like receptors*, TLR), ki prepoznajo vzorce, povezane s poškodbo, ali patogene in s tem izzovejo nastajanje citokinov in začetek vnetja (14).

Keratinociti, nevtrofilci in makrofagi v patoloških pogojih sprožajo AMP, aktivirani katelicidin (LL-37), ki tvori komplekse z DNA, LL37-DNA. Plazmocitne dendritične celice (pDC) prepoznajo lastno DNA s TLR9, LL-37 pa je glavni razlog za aktivacijo pDC pri luskavici, kar vodi do izločanja interferona α (IFN- α), ki prispeva k diferenciaciji celic CD4+ v podskupine Th1 in Th17 in deluje kot zgodnji sprožilec IL-23/IL-17 poti (slika 1) (12).

Nastanek kompleksa LL37-RNA dodatno stimulira pDC preko TLR7, poleg tega pa preko TLR8 deluje na mieloidne dendritične celice (mDC). Aktivirane mDC nato migrirajo v regionalne bezgavke, kjer izločajo TNF- α , IL-23 in IL-12. IL-23 in IL-12 spodbujata diferenciacijo naivnih



Slika 1. Povzetek patogeneze luskavice. Ustvarjeno s programom Biorender (12). AMP – antimikrobna beljakovina (angl. *antimicrobial peptide*), LL37-DNA – aktivirani katelicidin kompleks z DNA, LL37-RNA – aktiviran katelicidin kompleks z RNA, HLA – humani levkocitni antigen, pDC – plazmocitne dendritične celice, IFN- α – interferon- α , mDC – mieloidne dendritične celice, iDC – inflamatorne dendritične celice, TNF- α – tumor nekrotizirajoči dejavnik α (angl. *tumor necrosis factor alpha*), IL-12 – interleukin 12, IL-17 – interleukin 17, IL-22 – interleukin 22, LC – Langerhansova celica, IL-23 – interleukin 23, JAK-STAT – Janusov kinazno-signalni pretvornik in aktivator transkripcije (angl. *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*).

limfocitov T v podskupine Th17 oz. Th1. IL-23, ki ga proizvajajo tudi Langerhansove celice (LC), stimulira celice Th17 k proizvodnji IL-17 in IL-22 preko Janusove kinazne signalno pretvorne aktivatorske transkripcijske (angl. *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*, JAK-STAT) signalne poti (12). Skupaj nato TNF- α , IL-22 in IL-17 povzročajo epidermalno hiperplazijo. IL-18 rekrutira tudi nevtrofilce in makrofage ter skupaj s TNF- α okrepi izražanje provnetnih genov, kar vodi do kroničnega vnetja (slika 1) (12).

Na razvoj vnetja vplivajo tudi konvencionalne dendritične celice (angl. *conventional dendritic cells*, cDC), ki se aktivirajo s številnimi citokini, kot so IL-6, TNF- α , IFN- α in kompleks LL37-RNA, in proizvajajo IL-12 in IL-23 ter inflamatorne dendritične celice (iDC), ki proizvajajo TNF- α , IL-1, IL-6 in IL-23 (slika 1) (12).

Celoten proces, ki vključuje številne imunske celice in citokine, prispeva h kroničnemu vnetju pri luskavici (12).

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Za postavitev diagnoze luskavice običajno biopsija kože ni potrebna. Poslužujemo se je v nejasnih primerih, ko pripomore pri postavljanju diagnoze. Pri tem je bistvena povezava med klinično sliko in patološkim izvidom (1, 15).

Čas delitve celic je pri luskavici zmanjšan s 457 ur na 37 ur, celični prehod iz bazalne v roženo plast pa je zmanjšan z 28 dni na 4–7 dni. S tem je število mitoz v povrhnjici pri luskavici šestkrat višje kot v zdravi koži. Zaradi tega vidimo pri luskavici nekatere ključne histološke značilnosti, kot so hiperkeratoza (širša rožena plast), parakeratoza (prisotnost jeder v korneocitih), hipogranuloza (stanjšana zrnata sloj), epidermalna akantoza (zadebeljen epidermis), razširjeno in razvejano žilje in levkocitni infiltrat (6).

Ključna histološka označevalca sta prstasta akantoza in spongiformne Kogojeve

pustule, poimenovane po znanem slovenskem akademiku, znanstveniku in dermatologu prof. dr. Kogoju, ki jih je tudi odkril. V papulah dermisa, ki sega globoko v epidermalne prečke, so kapilare tipično vijugaste in razširjene, v dermisu in epidermisu najdemo vnetni celični infiltrat, sestavljen večinoma iz limfocitov CD4+ in antigen predstavitvenih celic (APC) v dermisu ter limfocitov CD8+ in nevtrofilcev v epidermisu (6, 16).

DIAGNOSTICIRANJE

Diagnoza luskavice v večini primerov ni težavna, saj se diagnosticira na podlagi tipične klinične slike (spremembe na koži, spremembe nohtov, prizadetost sklepov) in razporeditve eflorescenc. Karakteristične lezije so ostro omejeni, s sivimi luskami prekriti, eritematozni plaki, ki lahko srbijo ali bolijo. Če lusko odstranimo, lahko pod njo vidimo pikčaste krvavitve, t. i. Auspitzov fenomen (6, 15). Občasno se pri bolnikih pojavijo atipične kožne lezije na nepričakovanih lokacijah, ki jih je treba razlikovati od številnih, luskavici podobnih kožnih obolenj. Pri postavitvi končne diagnoze nam lahko pomaga tudi pozitivna družinska anamneza luskavice, drugi simptomi in skrbna ocena vseh predelov telesa in kožnih priveskov, npr. nohtov (6, 15).

DIFERENCIALNE DIAGNOZE

Diferencialne diagnoze vključujejo tako številne pogoste kot tudi redke bolezni, kot so npr. atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, lichen planus, sekundarni sifilis, tinee, pityriasis rosea, kožni T-celični limfom, diskoidni lupus, numularni ekcematoidni ali seboroični dermatitis (15). Tudi reakcije na zdravila se lahko kažejo z eritematozno-papuloskvamoznimi psoriaziformnimi spremembami (1).

VRSTE LUSKAVICE

Luskavica v plakih (*psoriasis vulgaris*) je daleč najpogostejša vrsta luskavice, druge

oblike luskavice so: gutatna luskavica (kapljična luskavica), generalizirana pustulozna luskavica, palmoplantarna luskavica, eritrodermična luskavica, inverzna luskavica in artropatska luskavica. Občasno se pri istem bolniku istočasno ali zaporedoma lahko razvijejo različne oblike bolezni (6).

Luskavica v plakih, znana tudi kot vulgarna luskavica ali *psoriasis vulgaris*, je najpogostejša oblika luskavice in predstavlja kar 85–90 % primerov (4). Zanj so značilni ostro omejeni, simetrično razporejeni, eritematozni, luščeči plaki, ki jih najpogosteje najdemo na komolcih, kolenih, v lasišču, predelu popka in ledvenem področju. Velikosti plakov so različne, bolniki imajo lahko le posamezne plake ali pa razširjeno, tj. generalizirano obliko (4, 6, 11, 15).

Kapljično luskavico, ki je primer eksantemske luskavice, najpogosteje najdemo pri otrocih in mlajših odraslih in prizadene 0,5–2 % pediatrične populacije ne glede na spol (17). Dokazana je bila močna povezava s *PSORS1* (18). Zanj so značilne drobne vnete in luščeče spremembe, ki so široko razsejane zlasti po koži proksimalnih okončin in po trupu. Pogosto izbruh te vrste luskavice povezujejo z β -hemolitičnimi streptokoknimi okužbami skupine A, za katero bolnik zboli 2–4 tedne pred pojavom kožnih sprememb (17). Ta vrsta luskavice je pogosto samoomejujoča, posamezniki z akutno kapljično luskavico pa lahko razvijejo kronično kapljično luskavico ali pa bolezen preide v kronično luskavico v plakih (19). Raziskave so pokazale, da je uporaba antibiotikov in tonzilektomija pri rutinskem zdravljenju kapljične luskavice sporna (17).

Za generalizirano pustulozno luskavico so značilne sterilne pustule na eritematozni podlagi, napolnjene z nevtrofilci (20). Etiologija bolezni ostaja nejasna, a se kot možni sprožilci bolezni omenjajo različne okužbe, nenadno prenehanje zdravljenja s sistemskimi steroidi, nekatera zdravila, kot npr. litij, nekateri antibiotiki in nesteroidni

antirevmatiki (1, 21). Generalizirana pustulozna luskavica poteka blago in kronično ali pa se kaže kot akutna generalizirana oblika bolezni, t. i. psoriaza von Zumbusch. Pustule se lahko zlivajo, lahko je prizadeto celo telo, vključno s sluznicami. Generalizirana prizadetost kože pri tej obliki luskavice privede do motenj termoregulacije, s posledično hipertermijo ali hipotermijo. Izguba tekočine skozi prizadeto kožo lahko vodi do dehidracije ali celo hipovolemičnega šoka. Prisotna je tudi izguba znatne količine elektrolitov, železa in beljakovin skozi kožo (1). Bolniki z akutno generalizirano pustulozno luskavico ob zagonu bolezni pogosto izpolnjujejo merila sindroma sistemskega vnetnega odziva (angl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), ki vključujejo nevtrofilijo, levkocitozo, povišano sedimentacijo eritrocitov in povišane jetrne encime (1). Tovrstni bolniki so zaradi okvarjene pregradne funkcije kože zelo dovzetni za bakterijske okužbe in posledično bakteriemijo ter sepso. Obstaja več poročil o stafilokokni sepsi in smrti pri bolnikih z generalizirano pustulozno luskavico (1). Dodatni morebitno usodni zapleti so razvoj pnevmonitisa z dihalno odpovedjo, odpoved ledvic, odpoved jeter in srčno popuščanje. Ravno zaradi hitro napredujoče bolezni in možnih hudih zapletov je zelo pomembno, da k zdravljenju tovrstne luskavice pristopimo hitro in dovolj odločno oz. agresivno. Približno 50 % bolnikov med izbruhom namreč potrebuje hospitalizacijo, smrtnost med izbruhom pa znaša 2–16 % (22, 23).

Palmoplantarna luskavica je oblika luskavice, za katero je značilna omejenost tipičnih sprememb na dlani in podplate, kjer opažamo vnetje in hiperkeratoze. Pogosto so prisotne ragade, ki so zelo boleče in ovirajo vsakodnevne aktivnosti (1, 6, 24). Druga oblika je palmoplantarna pustulozna luskavica oz. palmoplantarna pustuloza, za katero so značilni ponavljajoči se izbruhi sterilnih pustul na vneti koži dlani in

podplatov (1, 6, 24). Običajno se pojavi med 30. in 40. letom starosti. Ta oblika bolezni se pogosteje kaže pri ženskah. Dokazana je tudi močna povezanost pojavnosti in težavnosti bolezni s kajenjem (1).

Lokalizirana oblika pustulozne luskavice ni življenjsko nevarna, kot je lahko generalizirana pustulozna luskavica, kljub temu pa je bolezen izčrpavajoča, saj imajo bolniki lahko hude bolečine. Ugotovljeno je bilo, da imajo bolniki z luskavico na dlaneh in podplatih slabšo kakovost življenja kot bolniki z obsežno prizadetostjo kože trupa (25).

Eritrodermična luskavica je še ena morebitno življenje ogrožujoča oblika luskavice, povezana z moteno pregradno funkcijo kože. Je redka bolezen, saj prizadene nekje do 1 % bolnikov z luskavico (1). Prizadetih mora bit vsaj 75 oz. 90 % površine kože celotnega telesa, ki je pordela in luščeca, lahko tudi zadebeljena oz. infiltrirana (26, 27). Eritrodermična luskavica se lahko postopoma razvije pri bolnikih s kronično luskavico v plakih, lahko pa se nenadoma pojavi tudi pri bolnikih brez predhodne anamneze luskavice (28). Sprožijo jo lahko zdravila, kot so antimalariki, hitra prekinitev uporabe lokalnih ali sistemskih kortikosteroidov (KS), prekomerna izpostavljenost soncu ali UV-svetlobi, stres, alkoholizem in okužbe (1, 28). Tako kot pri generalizirani pustulozni luskavici lahko izguba termoregulacijske in pregradne funkcije kože vodi do hipertermije ali hipotermije, prekomerne izgube vode s posledično dehidracijo in šokom (1).

Inverzna luskavica, znana tudi kot intertriginozna luskavica, prizadene 3–7 % bolnikov z luskavico (29). Za to obliko bolezni je značilna prizadetost kožnih gub, vključno s pazduhami, genitalnim predelom ter gubami pod dojkami in dimeljskimi gubami. Na teh mestih opazimo predvsem ostro omejene in intenzivno vnete plake, luščenje je navadno odsotno oz. le minimalno (1). Pri močnem vnetju in zadebeljeni koži se na teh mestih pogosto pojavljajo ragade, ki

predstavljajo morebitno vstopno mesto za sekundarno bakterijsko ali glivično okužbo. Histološko med inverzno luskavico in luskavico v plakih ni razlik, ju pa razlikujemo klinično (29). Pri bolnikih s prizadetimi dlanmi je verjetnost za pojav inverzne luskavice v primerjavi s pojavnostjo te oblike luskavice pri bolnikih, ki imajo navadno obliko luskavice v plakih, približno petkrat večja (1).

Med hujše oblike luskavice štejemo tudi artropatsko luskavico, t. i. psoriatični artritis, za katero so značilne spremembe na sklepih. Gre za serološko negativni artritis. Znana je tudi povezava s HLA-B27 (6). Pojavi se predvsem pri bolnikih s hujšimi oblikami in dolgotrajnejšim potekom bolezni, redko, v 10–15 %, pa bolnik najprej zboli s sklepno simptomatiko, šele kasneje pa sledijo kožne spremembe, značilne za luskavico, ali pa se luskavica sploh nikoli ne pojavi (30). Praviloma je prognoza slabša pri bolnikih z zgodnjimi težavami s sklepi (6).

Psoriazo nohtov vidimo pri 10–82 % bolnikov z luskavico (2, 6). V 5–10 % primerov se pojavi brez kožnih simptomov. Zanj so značilne pikčaste vdolbine, krhki, motni nohti in podnohtne trakaste krvavitve (*splinter* hemoragije). Subungvalna hiperkeratoza prispeva k zadebeljenim nohtom in distalni oniholizi. Prizadetost nohtov je prisotna pri do 80 % bolnikov s psoriatičnim artritisom in predstavlja pomemben napovedni dejavnik za razvoj psoriatičnega artritisa (1, 2, 6, 31).

OCENJEVANJE STOPNJE AKTIVNOSTI LUSKAVICE

Strokovnjaki so razvili več metod ocenjevanja stopnje aktivnosti in obsega luskavice v klinični praksi: NPF-PS (National Psoriasis Foundation Psoriasis Score), PGA (Physician Global Assessment) in prizadetost površine telesa (angl. *body surface area*, BSA). Kljub temu se poleg BSA, ki jo ocenimo v odstotkih (1 % predstavlja površina ena bolnikove dlani), še vedno najpogoste-

je uporabljala PASI (Psoriasis Area and Severity Index). PASI v svojem izračunu upošteva rdečino oz. izraženost vnetja (eritem, E), debelino plakov (infiltracija, I) in luščenje (deskvamacija, D), ocenjeno s stopnjami od 0 do 4, kar pomnožimo s prilagojenim faktorjem prizadetosti površine kože (od 0 do 6). Človeško telo pri tem razdelimo na štiri dele: glavo (angl. *head*, h), roke (angl. *arms*, a), trup (angl. *torso*, t) in noge (angl. *legs*, l) (32). Vsak del ocenimo samostojno; za vsak del telesa ocenimo odstotek prizadete kože (A), ki ga pretvorimo v stopnje od 0 do 6 po spodnjem pravilu (32):

- 0 % je stopnja 0,
- 0–10 % je stopnja 1,
- 10–29 % je stopnja 2,
- 30–49 % je stopnja 3,
- 50–69 % je stopnja 4,
- 70–89 % je stopnja 5 in
- 90–100 % je stopnja 6.

Za vsak del telesa opredelimo tudi oceno prizadetosti kože, glede na tri klinične znake (E, I in D), ki jih ocenimo na lestvici od 0 do 4 (32).

Nato izračunamo PASI po enačbi 1 (32):

$$\text{PASI} = 0.1 \times (Eh + Ih + Dh) \times Ah + 0.2 \times (Eu + Iu + Du) \times Au + 0.3 \times (Et + It + Dt) \times At + 0.4 \times (El + Il + Dl) \times Al \quad (1)$$

Izračunane vrednosti PASI, katerih izračun prikazuje enačba 1, se gibljejo med 0 in 72 (32).

PASI uporabljamo tudi pri oceni uspešnosti sistemskega zdravljenja, kjer za zdaj izboljšanje PASI za vsaj 75 % še ostaja primarni cilj zdravljenja v Sloveniji (33). Poleg objektivne ocene teže bolezni se je predvsem pri luskavici na posebnih mestih kot klinično zelo pomembno in praktično uveljavilo tudi ocenjevanje vpliva bolezni na kakovost življenja bolnikov, kar lahko ovrednotimo z vprašalnikom Dermatološki indeks kakovosti življenja (Dermatology

Life Quality Index, DLQI). Vprašalnik vsebuje deset vprašanj, pri katerih bolnik izbira med odgovori: ni pomembno, nič, malo, precej ali zelo močno vpliva. Vprašanja so osredotočena predvsem na vpliv luskavice na vsakodnevno življenje in se nanašajo na obdobje tedna pred izpolnjevanjem vprašalnika (34). Skupni rezultat, ki lahko znaša od 0 do 30, omogoča oceno, kako izrazito bolezen vpliva na bolnikovo kakovost življenja (35). Izračunane vrednosti DLQI so, kot smo že omenili, zelo pomembne predvsem pri luskavici na posebnih mestih, kot so palmoplantarna luskavica, genitalna luskavica, inverzna luskavica, luskavica nohtov ali lasišča, kjer objektivni kazalci bolezni ne dosežejo vedno visokih vrednosti (npr. PASI nad 10), a bolezen kljub vsemu pomembno vpliva na kakovost življenja bolnika (DLQI nad 10), zato je pri tovrstnih bolnikih treba razmisliti o spremembi načina zdravljenja, npr. uvedbi sistemskega zdravljenja (36).

ZDRAVLJENJE LUSKAVICE

Luskavica je kronična bolezen s ponovitvami in vmesnimi izboljšanji, ki potrebuje dolgotrajno zdravljenje. Zdravljenje je prilagojeno posamezniku glede na resnost bolezni, pridružene bolezni in dostop do zdravstvene oskrbe. Večinoma ločimo bolnike z blago ali zmerno do hudo luskavico, kar določamo glede na klinično sliko sprememb, BSA in kakovost bolnikovega življenja. Oceno teže bolezni podamo z PASI in DLQI (7).

Glede definicije blage in zmerno do hude luskavice ni soglasja. Blaga oblika je večinoma opisana kot prizadetost manj kot 3–5 % BSA (37). Po evropskih smernicah je za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice pomembno doseganje pravila desetice: PASI nad 10, BSA nad 10 in/ali DLQI nad 10 (38).

Medtem ko blago do zmerno luskavico lahko zdravimo z lokalnimi pripravki KS, analogov vitamina D, zaviralcev kalcinevrina, keratolitikov in fototerapije, zmerne

do huda luskavica, ki obsega nad 10 % prizadetosti BSA, pogosto zahteva tudi sistemsko zdravljenje (7, 37).

Zdravljenje luskavice je v zadnjih desetletjih močno napredovalo, kar lahko pripišemo predvsem boljšemu razumevanju patogeneze te zapletene bolezni. Razvita in odobrena so bila biološka zdravila, usmerjena proti molekulam, kot so TNF- α , IL-23 in IL-17, ki so bistveno spremenila zdravljenje in obravnavo luskavice. Poleg bioloških zdravil v zadnjem času prihajajo za zdravljenje luskavice na trg tudi nova peroralna zdravila, male molekule, kamor sodijo zaviralci Janusove kinaze (JAK) in tirozin kinaze ter zaviralec fosfodiesteraze 4 (FDE4) (37, 39, 40). Kljub varnosti in učinkovitosti tovrstnih zdravil ostajajo številni izzivi zdravljenja luskavice, kot so neželeni učinki, odpornost na zdravljenje, relativno počasen odziv bolezni na uvedeno zdravljenje in visoki stroški nekaterih zdravljenj, ki omejujejo njihovo široko uporabo in učinkovitost. Poleg tega raznolikost odziva na zdravljenje med posamezniki poudarja potrebo po pristopih k obravnavi luskavice, ki so prilagojeni posamezniku. Kljub izpopolnjenemu tarčnemu zdravljenju luskavica še vedno ostaja bolezen, ki jo je mogoče zelo uspešno zdraviti, a še vedno ne ozdraviti (37, 39, 40).

Nefarmakološko obvladovanje bolezni

Uporaba alternativne medicine je med bolniki z luskavico zelo razširjena. Mnogi se zanj odločijo zaradi njenega naravnega in celostnega pristopa ter redkejših stranskih učinkov v primerjavi s konvencionalnim zdravljenjem (41).

Znana je močna povezava med resnostjo luskavice in presnovnimi komorbidnostmi, tesnobo, depresijo, kajenjem in zlorabo alkohola. Nefarmakološko zdravljenje kljub temu vpliva na luskavico. Priporočeno je, da si bolniki z luskavico redno merijo krvni tlak, indeks telesne

mase, obseg pasu, vzdržujejo primerne spalne navade, se poslužujejo redne telesne vadbe in vzdržujejo stabilno in primerno telesno težo, ne kadijo in ne uživajo alkohola prekomerno (41, 42). Metaanaliza šestih randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazala, da lahko zmanjšanje telesne teže izboljša simptome luskavice in psoriatičnega artritisa ter celo prepreči pojav luskavice pri prekomerno prehranjenih posameznikih. Zlasti pri tistih s hujšo obliko bolezni je smiselno občasno merjenje krvnega sladkorja na tešče, saj je sladkorna bolezen tipa 2 pri bolnikih z luskavico ena od pogostejših pridruženih bolezni (43).

Zelo pomembni so tudi izobraževalni programi, psihoterapija, psihoedukacija, programi za samopomoč in podporne skupine, preko katerih se posvetimo posamezniku tudi na socialni in psihološki ravni ter jim s tem izboljšujemo kakovost življenja. Ne smemo pozabiti, da je zdravljenje luskavice bolniku prilagojen pristop, ki potrebuje celostno in večdisciplinarno obravnavo (44).

LOKALNO ZDRAVLJENJE

Lokalno zdravljenje predstavlja temelj obvladovanja luskavice. Je varno in jo bolniki dobro prenašajo (45). Učinkovitost lokalnega sredstva je odvisna od lastnosti kože, predela kože, na katerem pripravke uporabimo (večja absorpcija na mestih, kjer so številni dlačni mešički, manjša na mestih z debelo roženo plastjo), kakovosti zaščitne površinske plasti, ki jo sestavljajo izločki lojnic, sestavina znoja in presnovki rožene plasti. Pomembno je tudi, da skozi vneto kožo prehaja večja količina zdravilne učinkovine, kar lahko vodi do morebitnih sistemskih učinkov zdravila (46). Težava uporabe lokalnega zdravljenja je slaba compliance, ki je pri bolnikih z luskavico pri lokalnem zdravljenju pogosta. Danska raziskava, ki so jo izvedli Storm in sodelavci, je pokazala, da približno 50 % bolnikov sploh ne prevzame prvega recepta,

številni pa lokalne pripravke uporabljajo nepravilno ali v prenizkih odmerkih. Pomembni razlogi za to so pomanjkanje znanja, zapleteni režimi, neželeni učinki, nerealna pričakovanja in zaznana nizka učinkovitost (47). Uspešnost zdravljenja se izboljša z jasnimi navodili, poenostavitvijo režima zdravljenja ter izbiro oblike zdravila po bolnikovih željah (47).

Razvite so bile nove oblike lokalnih pripravkov, kot so geli, losjoni, raztopine, šamponi, pene, z namenom izboljšanja fizikalno-kemijske lastnosti pripravka, kot so aderenza ali stopnja prodornosti, kar posledično zagotavlja optimalne rezultate. Napredki na področju nanotehnologije so omogočili izboljšanje učinkovitosti lokalnih sredstev s ciljnim delovanjem, adhezijo farmacevtskih oblik, stopnjo prodornosti zdravil in zmanjšanje stranskih učinkov (45). Kreme, vazelin in mazila so namenjeni zdravljenju neporaslega dela telesa, losjone, olja, gele in šampone pa navadno predpisujemo za zdravljenje prizadete kože lasišča in poraslih delov telesa (46).

Med lokalne učinkovine za zdravljenje luskavice sodijo lokalni KS, analogi vitamina D, salicilna kislina, zaviralci kalcinevrina, retinoidi, katran in antralin (48).

Lokalni kortikosteroidi

Lokalni KS se pogosto uporabljajo kot primarno zdravljenje blage ali lokalizirane luskavice, saj hitreje učinkujejo, so relativno poceni, enostavni za uporabo in varni. Delujejo imunosupresivno, vazokonstriktivno, protivnetno in antiproliferativno (37, 45, 49). Odkriti so bili leta 1950, že dve leti kasneje pa je bil objavljen prvi zapis o rabi lokalnega KS za zdravljenje dveh bolnikov z luskavico (39). Delujejo preko interakcije s celičnimi membranami in z delovanjem na genom preko interakcije z znotrajceličnimi KS receptorji. Poznamo dve vrsti genomskih učinkov, in sicer transrepresijo in transaktivacijo (49). Zavirajo transkripcijo mnogih genov za prosvetne

citokine, npr. IL-1, IL-6, interferon γ (IFN- γ) in TNF- α , ki so udeleženi v patogenezi luskavice (49).

Lokalni KS so v Evropi na voljo v štirih jakostih, in sicer blagi, zmerni, močni in zelo močni, kar se ocenjuje s pomočjo vazokonstriktorskega testa (48). Ameriška klasifikacija pozna sedem razredov GKS (50). Izbira jakosti in oblika lokalnega pripravka je prilagojena bolniku glede na lokacijo, tip in obseg lezije ter starost z namenom zmanjšanja neželenih učinkov (37, 49). Blage KS uporabljamo na obrazu, medgubnih področjih, pri otrocih in starostnikih. Pri odraslih večinoma uporabljamo zmerne do močne KS, medtem ko zelo močne uporabljamo samo v primerih zelo debelih lihenificiranih plakov na dlaneh in podplatih, kjer pride v poštev tudi uporaba okluzije. Začnemo z močnejšim KS, ki ga nanašamo do dvakrat dnevno za doseg nadzora nad boleznijo, nato pa postopoma znižujemo pogostost uporabe in jakost KS (40). Kombiniranje lokalnih KS z analogi vitamina D ali keratolitičnimi sredstvi je pogosto učinkovitejšo in povzroča manj stranskih učinkov v primerjavi z njihovo posamezno uporabo (37).

Kratkotrajno zdravljenje s KS je navadno zelo varno, v primeru nekontrolirane in dolgotrajne uporabe tovrstnih zdravil pa lahko opazimo na mestih nanosa atrofijo kože, vaskularno krhkost, ki se kaže kot purpura, aknam podobne spremembe, pojav perioralnega dermatitisa ali rozaceiformnega dermatitisa, hiperpigmentacije, prekomerno poraščenost in večjo pogostost okužb kože. Sistemski neželeni učinki, ki so pri lokalnih KS precej redkejši kot pri sistemskih, se pojavijo, kadar uporabljamo lokalne KS daljše obdobje, na večjih površinah kože ali v prevelikih odmerkih. To namreč lahko povzroči obsežno sistemsko absorpcijo, kar lahko vodi do Cushingovega sindroma, hiperglikemije, zavore osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, zaostanka v rasti in v osteoporozi (45, 49).

Analogi vitamina D

Koristni učinki vitamina D, ki nastaja v koži ob izpostavljenosti sončni svetlobi, so za zdravljenje psoriaze znani že desetletja (45). Tako so tudi naravni aktivni metabolit vitamina D, kalcitriol in dva sintetična analoga vitamina D, kalcipotriol in takalcitol, zelo učinkoviti pri zdravljenju luskavice v plakih in zmerno hude luskavice lasišča (45, 48). Uporabljamo jih kot monoterapijo. Apliciramo jih do dvakrat dnevno ali v kombinaciji s KS ali acitretinom (45). Delujejo z vezavo na znotrajcelični receptor za vitamin D, ki se nato veže na gene in jih uravnava (45). S tem zavirajo vnetje, proliferacijo keratinocitov in spodbujajo njihovo diferenciacijo (37). Ob visokih odmerkih povzročajo hiperkalcemijo, hiperkalciurijo, pekoč občutek, draženje kože in zavoro parathormona (37, 45, 48).

V Sloveniji imamo kot edini analog vitamina D na voljo kalcipotriol. Gre za sintetični vitamin D3, ki je zelo podobne kemijske zgradbe kot sam naravni vitamin, a se bistveno hitreje metabolizira in ima posledično manj vpliva na raven kalcija v krvi. Lokalni analogi vitamina D so dolgoročno varna zdravila in jih uporabljamo tudi za zdravljenje luskavice pri otrocih (6, 51).

Salicilna kislina

Salicilna kislina je lokalni keratolitik, ki se uporablja že mnogo let, lahko v kombinaciji s kalcinevrinskimi zaviralci in lokalnimi KS z namenom izboljšanja absorpcije zdravila v plak. Salicilna kislina spodbuja luščenje korneocitov z raztapljanjem medceličnega vezivnega materiala, kar zmanjšuje povezovanje roženih celic, hkrati pa znižuje pH rožene plasti, kar poveča njeno hidracijo in jo zmehča. Nanesemo jo lahko v obliki mazila, kreme, paste, losjona itd. (6, 45, 48, 52). Pri spremembah na trupu in udih predpisujemo 3–6-% salicilno kislino, pri spremembah na lasišču 5–10-% salicilno olje, pri spremembah na dlaneh in stopalih pa 10–20-% koncentracijo. Glavna teža-

va uporabe topikalne salicilne kisline je tveganje za kronično ali akutno sistemsko zastrupitev, tj. salicilizem. Simptomi salicilizma vključujejo pekoč občutek v ustih, glavobol, žariščne nevrološke izpade, presnovno acidozo, tinitus, slabost, bruhanje. Zabeleženi so bili celo smrtni primeri, zato uporaba koncentracij nad 10 % in nanos na obsežne predele kože, zlasti pri otrocih, ni priporočljiva (6, 45, 48, 52).

Retinoidi

Retinoidi so derivati vitamina A (12). Lokalno se za zdravljenje blage do zmerno luskavice v plakih učinkovito uporablja le tazaroten, ki pa ga v Sloveniji ni na voljo. Primeren je za zdravljenje luskavice, ki ne presega 20 % BSA. Na plake se kot 0,05-% ali 0,1-% pripravek nanaša enkrat dnevno. Deluje s selektivno vezavo na β - in γ -receptorje retinoične kisline na celični membrani keratinocitov, se prenese v jedro in vpliva na transkripcijo genov v keratinocitih (12, 51–53). To pripelje do zmanjšanja epidermalne hiperproliferacije, hitrejše diferenciacije keratinocitov in zmanjšanja vnetja. Kombinacija tazarotena s šibkimi KS se je pokazala za učinkovitejšo kot monoterapija, ob tem pa se zmanjšajo tudi možnosti za z lokalnimi KS povzročene neželene učinke, kot je npr. atrofija kože (12, 52–54).

Najpomembnejše pri lokalnem zdravljenju z retinoidi je poučiti bolnika, kako zdravljenje izvajati, saj se pravi učinek pokaže šele po nekaj tednih oz. mesecih, prav tako pričakovani neželeni stranski učinki, med katerimi sta najpogostejša eritem in blago luščenje. Ne smemo ga nanašati na občutljivejša področja, kot so obraz, fleksure kože in genitalno, prav tako je kontraindiciran v nosečnosti. Ob lokalnih retinoidih svetujemo vsakodnevno nego kože in uporabe kreme z zaščitnim faktorjem (46, 52, 53).

Topikalni zaviralci kalcinevrina

Topikalne zaviralce kalcinevrina, kot sta mazilo takrolimus (0,03 % in 0,1 %) in krema

pimekrolimus (1 %), uporabljamo predvsem za psoriatične plake na obrazu in medgubnih predelih. Topikalni zaviralci kalcinevrina zavirajo aktivacijo limfocitov T in sintezo IL-2 in IFN- γ , primarno pa se jih uporablja za zdravljenje atopijskega dermatitisa (37, 52, 55).

Topikalni zaviralci kalcinevrina nimajo stranskih učinkov, značilnih za KS, zato predstavljajo možno alternativo predvsem pri bolnikih z intenzivno obliko genitalne luskavice in luskavico obraza, torej s prizadetimi predeli, kjer je koža že v osnovi občutljivejša in tanjša (56).

Glavni stranski učinki topikalnih zaviralcev kalcinevrina so podobni kot pri topikalnih analogih vitamina D, in sicer pekoč občutek in draženje kože. Izrazitejši so lahko na predelih z močnim vnetjem, predhodna uporaba lokalnih KS pa lahko pomaga zmanjšati njihovo verjetnost (37). Obstaja teoretično tveganje za razvoj raka pri dolgotrajni uporabi zaviralcev kalcinevrina, zaradi tega se topikalni zaviralci kalcinevrina ne bi smeli uporabljati za dolgotrajno zdravljenje ali na velikih površinah (52).

Katrani

Katrani zavirajo sintezo DNA in imajo protivnetni ter antiproliferativni učinek (45). V zdravljenju luskavice se uporabljajo že dolgo, in sicer predvsem premogov in drevesni katran. Naneseni na kožo so najbolj učinkoviti v 2–10-% koncentraciji v različnih podlagah (52). Učinek katranov se okrepi s sočasno izpostavljenostjo ultravijoličnim A (UVA) ali ultravijoličnim B (UVB) žarkom, saj svetloba iz katrana spusti kinone in perokside, ki reagirajo z beljakovinami v celicah kože. Čisti katrani se ne uporabljajo več zaradi možne karcinogenosti, zato so v številnih državah, tudi v Sloveniji, s trga umaknili tudi vse izdelke, ki vsebujejo katrane (45, 52, 57, 58). Možni neželeni učinki so obarvanje kože, iritativni kontaktni dermatitis, eritem, zbadanje, folikulitis in nastanek keratoakantomov (45).

Antralin

Antralin deluje protivnetno in zmanjšuje proliferacijo ter normalizira diferenciacijo keratinocitov (52). Antralinski derivat ditranol uporabljamo za zdravljenje blage do zmerne oblike luskavice, pri čemer so le nekateri derivati ditranola, ki tvorijo aktivno obliko 10-ditranol radikal, učinkoviti pri zdravljenju luskavice. Uporablja se lahko v obliki kratkotrajnega antralinskega zdravljenja za zdravljenje lokaliziranih, z luskami pokritih psoriatičnih plakov na telesu ali lasišču, ki se niso odzvali na druga zdravljenja. Antralinski pripravki srbijo in kožo obarvajo rjavo (6, 52, 59).

FOTOTERAPIJA

Fototerapija je obsevanje kože z UV-žarki. Najpogostejša indikacija zanjo je luskavica, med drugim pa se uporablja še za zdravljenje atopijskega dermatitisa in številnih drugih dermatoz (60). Je varna, učinkovita in brez resnejših sistemskih stranskih učinkov. Vključuje zdravljenje z ozkospektralnimi UVB, širokospektralnimi UVB in kombinacijo psoralena z ultravijoličnimi A žarki (PUVA). Globina dosega UV žarkov je določena z valovno dolžino le teh; UVB žarki imajo krajši doseg, dosežejo samo epidermis in površinski dermis, UVA žarki pa dosežejo dermis (37, 60, 61).

UV-žarki delujejo imunosupresivno in antiproliferativno. Absorbirajo jih kromofori, kot so DNA, nukleotidi, lipidi, amino-kislina, v katerih povzročijo strukturne in funkcijske spremembe. Pri tem nastajajo fotoprodukti, ki sodelujejo v apoptozi, vnetju, imunosupresiji in fotokarcinogenezi (60).

Ozkospektralno (311–313 nm) zdravljenje z UVB je boljše od širokospektralnega (290–320 nm) zaradi večje učinkovitosti in boljšega varnostnega profila, doseganja daljšega trajanja remisije, manjšega tveganja za nastanek kožnega raka in zmanjšanega eritema. Zdravljenje izvajamo večkrat dva- do trikrat na teden (37, 60).

PUVA-zdravljenje vključuje uporabo lokalno nanesenih ali sistemskih psoralenov, kot je metoksalen, dve uri pred obsevanjem, čemur sledi obsevanje z UVA-žarki. Psoralen deluje kot fotosenzibilizator in poveča občutljivost kože na UVA-žarke (37). Običajno se opravlja dva- do trikrat na teden, s progresivnim višanjem doze do blagega eritema. Po zdravljenju je nujno izogibanje soncu še 24 ur (60). Čeprav je sistemsko zdravljenje s PUVA učinkovitejše od UVB, zaradi povečanega tveganja za kožnega raka ni več v ospredju za dolgotrajno uporabo oz. zdravljenje. Topikalna oz. lokalno zdravljenje s PUVA se pogosto uporablja za palmoplantarno luskavico, kjer bolniki namakajo roke in stopala v vodi s psoralenom oz. se prizadet predel namaže s kremo ali mazilom s psoralenom, nato pa sledi obsevanje z UVA-žarki (37). Neželeni učinki zdravljenja s PUVA vključujejo prebavne težave (samo pri sistemski obliki), pekoč občutek, pruritus, hipertrihozo in fotostaranje (37, 60, 61).

Fototerapija se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice. Pred zdravljenjem je nujno potrebna ocena splošnih zmožnosti bolnika in aktivno iskanje kontraindikacij. Glavne težave so večinoma želja po potovanju, pomanjkanje časa in dolgotrajno zdravljenje (37, 59). Fototerapija se lahko uporablja v kombinaciji s topikalnimi oz. sistemskimi zdravili. Potrebno je stalno spremljanje bolnika in neželenih učinkov (37, 60).

Kljub njeni učinkovitosti in varnosti fototerapija ni primerna za vse. Kontraindikacije za fototerapijo vključujejo sistemske bolezni s fotosenzitivno komponento, kot so sistemski lupus eritematozus, kutani lupus eritematozus ali dermatomiozitis, odsvetujejo jo tudi pri genodermatozah, kot sta *xeroderma pigmentosum* in sindrom bazalnoceličnega nevusa, pri ljudeh, ki so bili v preteklosti prekomerno izpostavljeni sončni svetlobi, ali z anamnezo kožnega raka. Zdravljenje s PUVA ni primerno za

osebe s Fitzpatrickovim tipom kože 1 in 2, za nosečnice in med dojenjem (62).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Sistemsko zdravimo bolnike z zmerno do hudo obliko luskavice, pri katerih boleznini moremo obvladati z lokalnim zdravljenjem ali fototerapijo ali zanju obstajajo kontraindikacije, ter bolnike z blago, na posebna mesta omejeno luskavico, ko lokalna zdravila niso uspešna, bolezen pa jim pomembno krni kakovost življenja. Po tovrstnem zdravljenju posežemo tudi, ko pride do hitre ponovitve bolezni po predhodno učinkovitem zdravljenju (37, 63, 64).

Pred odkritjem bioloških zdravil so se pogosto uporabljala t. i. konvencionalna peroralna zdravila. Med tovrstne možnosti zdravljenja spadajo metotreksat, ciklosporin in acitretin. Z izjemo ciklosporina imajo manjšo učinkovitost od bioloških zdravil, a so kljub temu pomembna alternativa pri bolnikih, ki dostopa do bioloških zdravil nimajo oz. je zdravljenje s konvencionalnim zdravljenjem pri njih učinkovito in brez večjih neželenih učinkov (37). Potrebne so redne kontrole s strani dermatologa zaradi spektra neželenih učinkov in številnih kontraindikacij (37).

Metotreksat

Med konvencionalno sistemsko zdravljenje luskavice je najpogostejše predpisan metotreksat, ki je antagonist folne kisline (64, 65). Zavira sintezo purinov, metionina in DNA. Nizki odmerki imajo protivnetne učinke in uravnavajo imunske celice (12). Še posebej učinkovit je pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, eritrodermično in pustulozno luskavico (65). Aplicira se peroralno ali v obliki podkožnih injekcij. Pri odraslih se po nekaterih smernicah zdravljenje začne z 5–10 mg odmerki enkrat tedensko, v Sloveniji pa največkrat pri odraslem bolniku pričnemo z odmerkom 15 mg tedensko, po dosegu izboljšanja bolezni pa odmerek postopoma nižamo (66). Metotreksat je

kontraindiciran pri zdravljenju žensk med nosečnostjo, pri načrtovanju nosečnosti, pri hudi jetrni bolezni in pri bolnikih z neustreznim ledvičnim delovanjem. Poleg tega ima tudi mnogo interakcij z drugimi zdravili. Ob tovrstnem zdravljenju je potrebno redno spremljanje laboratorijskih kazalcev, testiranje za hepatitis in HIV ter klinično spremljanje bolnika s strani dermatologa (65). Med najpogostejše neželene učinke sodijo slabost, bruhanje, utrujenost in razjede v ustih. Redki, a resni stranski učinki, so supresija kostnega mozga, okvara jeter in pljučna fibroza (12, 15, 65).

Ciklosporin

Ciklosporin je imunosupresiv iz skupine kalcinevrinskih zaviralcev, ki zavira celice T. Pri luskavici je uspešen kot induktor remisije in za vzdrževalno zdravljenje. Odmerjamo ga 2,5–5,0 mg/kg telesne mase, večina 10 oz. 16 tednov, pogosto tudi dlje (7). Priporočljivo je postopno zmanjševanje odmerka za preprečitev ponovitve bolezni (7). Prednost pred drugimi sistemskimi zdravili sta hitra učinkovitost in manjša možnost supresije kostnega mozga. Prav tako ni teratogen, zato ga v izjemnih primerih lahko predpišemo tudi v času nosečnosti. Ob tovrstnem zdravljenju je potrebno redno spremljanje laboratorijskih kazalcev, izključitev aktivnih malignomov in okužb, testiranje za okužbo s HIV in klinično spremljanje bolnika s strani dermatologa (65). Morebitni stranski učinki ciklosporina so arterijska hipertenzija, aritmije, hiperplazija dlesni, povišani trigliceridi, hiperkaliemija, nefrotoksičnost in nemelanomski kožni rak (7, 15, 45, 65).

Acitretin

Acitretin je sintetični retinoid, ki se predpisuje predvsem za zdravljenje pustulozne in eritrodermične luskavice, ali če zgoraj omenjeni zdravili nista primerni za zdravljenje oz. ob zdravljenju ni bilo zadostnega

učinka. Acitretin je teratogen in zato kontraindiciran v rodnem obdobju. Svetuje se, da ženska ne zanosi v obdobju dveh let po zaključenem zdravljenju z acitretinom (7, 15, 65). Pri bolnikih, ki jemljejo acitretin, je potrebno redno spremljanje laboratorijskih kazalcev (66). Acitretin se sprva dozira 0,3–0,5 mg/kg telesne mase na dan in ima maksimalni odmerek 1 mg/kg telesne mase na dan (7). Pogosti neželeni učinki so suhost sluznic, ustnic, kože, možne so še krvavitve iz nosu in povečana občutljivost na UV-sevanje. Potrebno je spremljanje krvne slike, jetrnih encimov, serumskega kreatinina in lipidov v krvi (7, 15, 65, 66).

NOVEJŠA ZDRAVILA Male molekule

Apremilast deluje kot zaviralec FDE4 (slika 2). Deluje protivnetno, saj zmanjša izražanje provnetnih citokinov, kot so TNF- α , IFN- γ in IL-12, in poveča raven protivnetnega citokina IL-10 (7). Uporabljamo ga za zdravljenje palmoplantarne luskavice, luskavice lasišča ter nohtov in psoriatičnega artritisa. Ne deluje kot imunomodulator, zato ob njegovi uporabi ni potrebno rutinsko spremljanje hematoloških kazalcev. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, driska, okužbe zgornjih dihal in glavobol, ki pa večinoma sami od sebe izzvenijo v prvih tednih zdravljenja (7, 45, 67).

Tudi deukravacitinib je mala molekula, ki deluje kot selektivni zaviralec tirozin kinaze 2. S tem posledično zavira imunsko signalizacijo IL-12 in IL-23. Neželeni učinki zdravila obsegajo povečano verjetnost za okužbe zgornjega dihalnega trakta, reaktivacijo herpes simplex virusa in afte (68, 69). Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti tuberkulozo, nosečnost, kožnega raka in ostale aktivne kronične okužbe. V Evropi je že registriran za zdravljenje luskavice; v Sloveniji je že odobren, a je težko dobavljiv v praksi (68).

Biološka zdravila

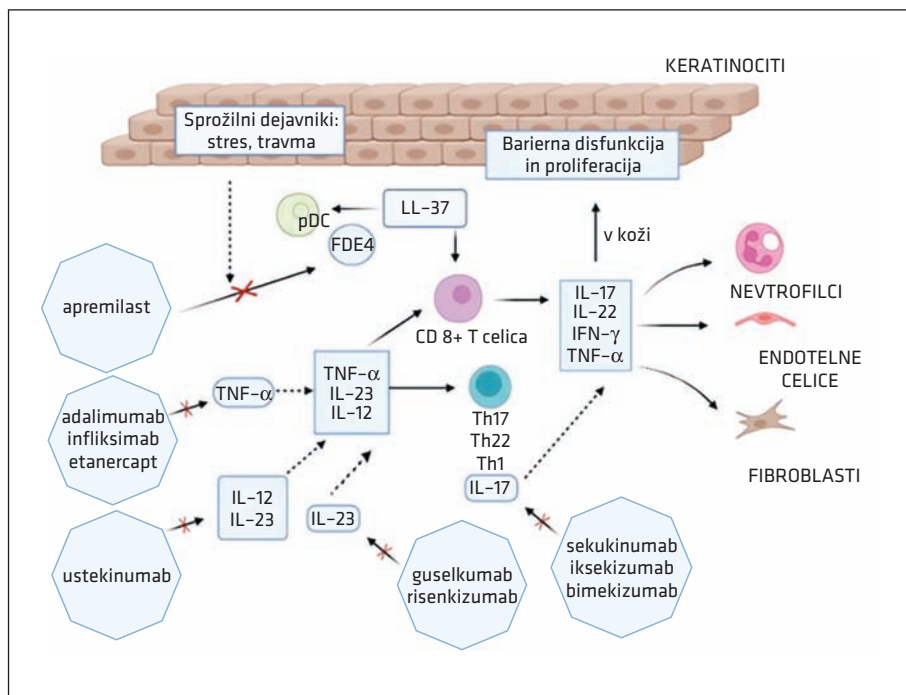
Biološka zdravila so zapletene rekombinantne molekule, kot so monoklonska protitelesa in receptor fuzijske beljakovine (7). Razlikujejo se od zgoraj opisanih sistemskih zdravljenj, saj ciljajo na specifične imunske procese, zato so učinkovitejša ter imajo manj morebitnih neželenih učinkov kot konvencionalno sistemsko zdravljenje. Aplikirajo se lahko subkutano ali intravensko (infliksimab), v različnih časovnih razmikih. Pred uvedbo je nujno potrebno presejanje za tuberkulozo in izključitev aktivnih okužb, kot so okužbe z virusom hepatitisa in HIV (7, 70).

Biološka zdravila so postala izjemno učinkovita možnost zdravljenja bolnikov z luskavico, pri katerih konvencionalno

sistemsko zdravljenje ne zagotavlja ustreznega odziva, ga bolniki ne prenašajo zaradi neželenih učinkov ali je neprimerno zaradi pridruženih bolezni (15).

Alefacept je prvo biološko zdravilo, ki je bilo odobreno za zdravljenje luskavice, a v Evropi ni bilo nikoli odobreno za zdravljenje (71). Prvo biološko zdravilo, ki so ga prejeli tudi bolniki z luskavico v Sloveniji, je efalizumab (protiteleso CD11a), ki je bil zaradi posameznih opisanih resnih neželenih učinkov s smrtnim izidom pred desetletji umaknjen iz proizvodnje in uporabe (72).

Trenutno dostopna biološka zdravila ciljajo na dve ključni poti pomembni za razvoj in kroničnost luskavice, in sicer na os IL-23/Th17 in signalizacijo TNF- α (7). Pri nas so trenutno na voljo: zaviralci TNF- α



Slika 2. Shematični prikaz tarčnega delovanja novjših zdravil za zdravljenje luskavice. Ustvarjeno s programom Biorender (75). TNF- α – tumorje nekrotizirajoči faktor α (angl. *tumor necrosis factor α*), IL-12 – interleukin 12, IL-23 – interleukin 23, pDC – plazmocitne dendritične celice, FDE4 – fosfodiesteraza 4, LL-37 – aktivna oblika katelicidina, Th17 – celica T pomagalka 17 (angl. *T-helper cell 17*), Th22 – celica T pomagalka 22 (angl. *T-helper cells 22*), Th1 – celica T pomagalka 1 (angl. *T-helper cell 1*), IL-17 – interleukin 17, IL-22 – interleukin 22, IFN- γ – interferon- γ .

(adalimumab, infliksimab, etanercept), zaviralec IL-12 in IL-23 (ustekinumab), zaviralci IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, bimekizumab) in zaviralca IL-23 (guselkumab, risankizumab) (slika 2) (72). Odgovor na biološka zdravila je običajno viden po 12–16 tednih zdravljenja, izjema je infliximab, kjer lahko odgovor na zdravljenje pričakujemo že po 8–10 tednih (37).

Kljub njihovi visoki učinkovitosti izzivi in omejitve njihove uporabe ostajajo. Eden glavnih izzivov je pojav primarnih in sekundarnih neuspehov v zdravljenju oz. nezadosten odziv na zdravljenje. Bolnik lahko že na začetku ne odgovori na zdravljenje, lahko pa se razvije sekundarna neuspešnost, katere vzrok so predvsem nevtralizirajoča protitelesa (37). Pri tem bi lahko pomagala kombinacija biološkega zdravila z metotreksatom, kar se je že izkazalo za učinkovito pri zdravljenju drugih imunskih boleznih predvsem z adalimumabom, vendar je pri zdravljenju luskavice le malo dokazov o uporabi metotreksata v kombinaciji z biološkimi zdravili, saj trenutno ni randomiziranih kontroliranih raziskav, ki bi podpirale to priporočilo (73).

Drug pomemben izziv biološkega zdravljenja so visoki stroški. Zdravila so pogosto draga, kar predstavlja finančno breme za bolnike in zdravstveni sistem. Poleg tega se lahko določeni podtipi luskavice, kot so luskavica lasišča, nohtov, genitalij ali pal-mopplantarna luskavica, slabše odzivajo na biološko zdravljenje (37).

V razvoju in dostopna so tudi že nekatere podobna biološka zdravila (biosimilarji). Gre za biološke izdelke, ki so zelo podobni originalnim biološkim zdravilom, in enako varni ter učinkoviti. Podobna biološka zdravila predstavljajo revolucijo zdravljenja luskavice, saj se razvijajo kot cenejše različice bioloških zdravil (7). Prvo podobno biološko zdravilo Remsima je odobrila Evropska medicinska agencija septembra 2013. V Evropi je danes odobrenih že več biosimilarjev za adalimumab, infliksimab,

ustekinumab in etanercept, kar niža stroške zdravljenja luskavice in povečuje dostop do biološkega zdravljenja (7, 74, 75).

Genetsko zdravljenje

Genetska komponenta je zelo pomembna v patogenezi luskavice (45). Kljub temu genetsko zdravljenje še ni ena od možnosti zdravljenja luskavice. Kljub pozivom, da je nujno treba zagotoviti nove oblike zdravljenja, je za zdaj uspešnost novih zdravil v kliničnih raziskavah zelo nizka. Monoklonska protitelesa, ki se uporabljajo za zdravljenje zmerne do hude luskavice, zagotavljajo začasno olajšanje simptomov brez genetskih sprememb (77, 78). V razvoju so tudi protismiselni nukleotidi, utiševalni RNA-kompleksi, zdravljenje z matičnimi celicami in zdravljenje na osnovi protiteles. V tretji fazi kliničnega testiranja je protismiselni oligonukleotid proti znotrajcelični adhezijski molekuli 1 (angl. *intracellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) (Alicaforsen). Genetsko zdravljenje obeta reševanje osnovnih vzrokov bolezni in dolgotrajne učinke, vendar je še vedno eksperimentalno in odpira varnostna ter etična vprašanja (77, 78).

PRIDRUŽENE BOLEZNI

Bolniki z luskavico, zlasti tisti, ki imajo zmerno do hudo obliko bolezni, se soočajo z velikim tveganjem za različne pridružene bolezni, zaradi katerih je življenjska doba kar šest let krajša (79). Najpogostejše sočasne bolezni pri bolnikih z luskavico so tveganja za razvoj srčno-žilne bolezni, kot sta hiperlipidemija in arterijska hipertenzija, in sladkorne bolezni (15). Pogoste so tudi številne druge sočasne bolezni, npr. debelost in metabolni sindrom, psoriatični artritis, depresija in anksioznost. Nedavne raziskave so pokazale tudi večjo razširjenost nealkoholne maščobne infiltracije jeter in kronične ledvične bolezni. Zaznali so tudi nizko, a povišano tveganje za ne-Hodgkinov limfom in T-celični kožni limfom (44, 79, 80).

Psoriatični artritis prizadene približno 30 % bolnikov z luskavico. Kožna manifestacija luskavice je navadno prva in se pojavi približno desetletje pred sklepno. Klinično se psoriatični artritis kaže z raznoliko klinično sliko, med najpogostejšimi manifestacijami bolezni pa sta daktilitis in entezitis (15). Psoriatični artritis lahko prizadene majhne in velike sklepe, ki se kažejo kot otekanje sklepov, bodisi gre za oligoartikularni bodisi za poliartrikularni artritis. Psoriatični artritis lahko vpliva tudi na aksialni skelet in se kaže kot vnetna bolečina v hrbtu. Kljub temu se psoriatični artritis pogosto spregleda (15). Ena od raziskav kaže, da je bilo kar pri 30 % bolnikov z znano luskavico, ki so jih spremljali na dermatoloških klinikah, ugotovljeno, da nimajo diagnosticiranega psoriatičnega artritisa (81). Bolniki z luskavico lasišča, značilnostmi luskavice na nohtih in prizadetostjo medglutealnega ali perianalnega predela imajo večje tveganje za razvoj psoriatičnega artritisa (15).

ZAKLJUČEK

Luskavica je kronična imunsko pogojena vnetna bolezen, ki jo je s stopenjskim pristopom k zdravljenju in sodobnimi zdravi-

li mogoče bistveno omiliti oz. zazdraviti. Z ustreznim nego, lokalnim zdravljenjem in s skrbnim izogibanjem sprožilnih dejavnikov lahko podaljšamo obdobja remisije in povečamo učinkovitost zdravljenja. V zadnjih desetletjih so se pojavile različna nova zdravljenja, vendar luskavica kljub novim učinkovitim zdravilom ostaja neozdravljiva. Poleg farmakološkega zdravljenja so pri obvladovanju bolezni izrednega pomena tudi zdrav način življenja, primerno prehranjevanje, redna telesna aktivnost, vzdrževanje primerne telesne teže ter izogibanje prekomernemu uživanju alkohola in kajenju. Ker gre za kronično bolezen, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnika, ki potrebujejo tudi čustveno in psihično podporo. Poleg prizadetosti kože in sklepov je luskavica povezana s številnimi pridruženimi boleznimi, ki neprepoznane in nezdravljene lahko vodijo v krajšo življenjsko dobo bolnikov. Luskavica še vedno ostaja prepogosto neprepoznana in predvsem nezadostno zdravljenja bolezen. Tako o sami bolezni kot predvsem o možnih pridruženih boleznih je potrebno osveščanje tako medicinske kot laične javnosti. Le-tako bodo tudi bolniki z luskavico deležni ustrezne celostne obravnave in zdravljenja.

LITERATURA

1. Kimmel GW, Lebowitz M. Psoriasis: Overview and diagnosis. In: Bhutani T, Liao W, Nakamura M, eds. Evidence-based psoriasis: Diagnosis and treatment [internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1–16.
2. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, et al. Nail psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 May; 113 (5): 481–90. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.006
3. Durham LE, Taams LS, Kirkham BW. Psoriatic arthritis. *Br J Hosp Med*. 2016; 77 (7): C102–8. doi: 10.12968/hmed.2016.77.7.C102
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361 (5): 496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
5. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *The BMJ*. 2020; 369: m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
6. Arzenšek J, Miljković J. Eritematoskvamozne kožne bolezni. In: Kinsky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni*. 3rd ed., dopolnjena izdaja. Medicinska fakulteta Maribor; Medicinska fakulteta Ljubljana; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017: p. 267–76
7. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23; 20 (6): 1475. doi: 10.3390/ijms20061475
8. Petronic-Rosic V, Basko-Pluska J. Psoriasis: Epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis Targets Ther*. 2012; 67. doi: 10.2147/PTT.S24009
9. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Genetic counselling in psoriasis: Empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol*. 1997 Dec; 137 (6): 939–42.
10. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46 (1): 1–26. doi: 10.1067/mjd.2002.120568
11. Guo J, Zhang H, Lin W, et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Nov 27; 8 (1): 437. doi: 10.1038/s41392-023-01655-6
12. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 11; 21 (20): 7488. doi: 10.3390/ijms21207488
13. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1998; 111 (4): 645–9. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00347.x
14. Sieminska I, Pieniawska M, Grzywa TM. The immunology of psoriasis-current concepts in pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024; 66 (2): 164–91. doi: 10.1007/s12016-024-08991-7
15. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017; 63 (4): 278–85.
16. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 227–55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
17. Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Childhood guttate psoriasis: An updated review. *Drugs Context*. 2023; 12: 2023-8-2. doi: 10.7573/dic.2023-8-2
18. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2003; 120 (4): 627–32. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12094.x
19. Schadler ED, Ortel B, Mehls SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon*. 2019; 65 (3): 51–90. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.06.001
20. Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23 (Suppl 1): 13–9. doi: 10.1007/s40257-021-00655-y
21. Genovese G, Moltrasio C, Cassano N, et al. Pustular psoriasis: From pathophysiology to treatment. *Biomedicine*. 2021; 9 (12): 1746. doi: 10.3390/biomedicine9121746
22. Varman KM, Namias N, Schulman CI, et al. Acute generalized pustular psoriasis, von Zumbusch type, treated in the burn unit. A review of clinical features and new therapeutics. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2014; 40 (4): e35–9. doi: 10.1016/j.burns.2014.01.003
23. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23 (Suppl 1): 21–9. doi: 10.1007/s40257-021-00654-z
24. Raposo I, Torres T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: Current treatment and future prospects. *Am J Clin Dermatol*. 2016; 17 (4): 349–58. doi: 10.1007/s40257-016-0191-7
25. Spencer RK, Elhage KG, Jin JQ, et al. Apremilast in palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2023; 13 (2): 437–51. doi: 10.1007/s13555-022-00877-w
26. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: Pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Auckl NZ*. 2016; 6: 93–104. doi: 10.2147/PTT.S101232

27. Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, et al. Biologics for the management of erythrodermic psoriasis: An updated review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16: 2045–59. doi: 10.2147/CCID.S407813
28. Fernandes AR, Martins-Gomes C, Santini A, et al. Chapter 9 - Psoriasis vulgaris—pathophysiology of the disease and its classical treatment versus new drug delivery systems. In: Grumezescu AM, ed. *Design of Nanostructures for Versatile Therapeutic Applications* [internet]. Norwich: William Andrew Publishing; 2018 [citirano 2024 Dec 10]. p. 379–406. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128136676000097>
29. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: Case presentation and review. *Am J Clin Dermatol*. 2011 apr 1; 12 (2): 143–6. doi: 10.2165/11532060-000000000-00000
30. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: State of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17 (1): 65–70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65
31. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (3): 512–6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013
32. Manchanda Y, De A, Das S, et al. Disease assessment in psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2023; 68 (3): 278–81. doi: 10.4103/ijdd.ijd_420_23
33. Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5 (7): 566–74. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06343.x
34. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19 (3): 210–6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
35. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005; 125 (4): 659–64. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x
36. EDF: Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [internet]. Zurich: European Dermatology Forum; 2024 [citirano 2024 Dec 10]. Dostopno na: <https://guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>
37. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17): 13313. doi: 10.3390/ijms241713313
38. Imafuku S, Kanai Y, Murotani K, et al. Utility of the dermatology life quality index at initiation or switching of biologics in real-life Japanese patients with plaque psoriasis: Results from the ProLOGUE study. *J Dermatol Sci*. 2021; 101 (3): 185–93. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.01.002
39. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100 (3): adv00032. doi: 10.2340/00015555-3386
40. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (18): 4347. doi: 10.3390/ijms20184347
41. Rasanan FM, Kenari HM, Chassei M, et al. Non-pharmacological treatments of psoriasis in persian medicine a Narrative Review. *J Pharmacopuncture*. 2022; 25 (1): 1–6. doi: 10.3831/KPI.2022.25.1.1
42. van Acht MR, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ, et al. The effect of lifestyle changes on disease severity and quality of life in patients with plaque psoriasis: A narrative review. *Psoriasis (Auckl)*. 2022; 12: 35–51. doi: 10.2147/PTT.5294189
43. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, et al. Managing the patient with psoriasis and metabolic comorbidities. *Am J Clin Dermatol*. 2024; 25 (4): 527–40. doi: 10.1007/s40257-024-00857-0
44. Zhang X jie, Lin J, Feng L, et al. Non-pharmacological interventions for patients with psoriasis: A scoping review. *BMJ Open*. 2023; 13 (11): e074752. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074752
45. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (9): 4983. doi: 10.3390/ijms22094983
46. Tlaker V. Lokalno zdravljenje. In: Kanský A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni*. 3rd ed., dopolnjena izdaja. Medicinska fakulteta Maribor; Medicinska fakulteta Ljubljana; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017: p. 37–48
47. Pathak SN, Scott PL, West C, et al. Self-management in patients with psoriasis. *Psoriasis Targets Ther*. 2014; 4: 19–26. doi: 10.2147/PTT.523885
48. Mason AR, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (3): CD005028. doi: 10.1002/14651858.CD005028.pub3
49. Gorgievska-Sukarowska B, Lipozencić J, Vrzogić P. Topical corticosteroids and corticosteroid sparing therapy in psoriasis management. *Acta Medica Croat*. 2007; 61: 375–81.
50. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 2025 Feb 19]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>

51. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36 (2 Pt 1): 203–8. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70281-0
52. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017; 8 (4): 235–45. doi: 10.4103/2229-5178.209622
53. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4 (3): 197–202. doi: 10.2165/00128071-200304030-00006
54. Guenther L. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43 (2 Pt 3): S36–42. doi: 10.1067/mjd.2000.108320
55. EMA: Adtralza: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_sl.pdf
56. Amiri D, Willy Schwarz, Gether L, et al. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment facial and genital psoriasis: A systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2023; 103: adv00890 doi: 10.2340/actadv.v103.6525
57. Arbiser JL, Govindarajan B, Battle TE, et al. Carbazole is a naturally occurring inhibitor of angiogenesis and inflammation isolated from antipsoriatic coal tar. *J Invest Dermatol*. 2006; 126 (6): 1396–402. doi: 10.1038/sj.jid.5700276
58. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: Past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27 (2): 99–103. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.00995.x
59. Ferlan A. Antralin v terapiji psorize – luskavice = Anthralines in therapy of psoriasis. *Farm Vestn*. 2000; 51 (3): 445–57.
60. Barros N de M, Sbroglio LL, Buffara M de O, et al. Phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2021 Jul-Aug; 96 (4): 397–407. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.001
61. 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
62. Branisteanu DE, Dirzu DS, Toader MP, et al. Phototherapy in dermatological maladies (review). *Exp Ther Med*. 2022; 23 (4): 259. doi: 10.3892/etm.2022.11184
63. Feldman SR, Koo JYM, Menter A, et al. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53 (1): 101–7. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.050
64. Bartenjev I. Fizikalne metode zdravljenja. In: Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni*. 3rd ed., dopolnjena izdaja. Medicinska fakulteta Maribor; Medicinska fakulteta Ljubljana; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 65–71
65. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov; 45 (5): 649–61 doi: 10.1067/mjd.2001.117047
66. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23 (Suppl 2): 1–70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
67. Carrascosa JM, Del-Alcazar E. Apremilast for psoriasis treatment. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020; 155 (4): 421–33. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06684-5
68. EDF: Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [internet]. Zurich: European Dermatology Forum; 2025 [citirano 2025 Feb 11]. Dostopno na: <https://guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>
69. Estevinho T, Lé AM, Torres T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2023; 34 (1): 2154122. doi: 10.1080/09546634.2022.2154122
70. Grän F, Kerstan A, Serfling E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020; 93 (1): 97–110.
71. Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003; 148 (4): 784–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05239.x
72. Rustin MHA. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Review of current data. *Br J Dermatol*. 2012; 167 (Suppl 3): 3–11. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11208.x
73. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15 (6): 467–78. doi: 10.1007/s40257-014-0097-1
74. Subedi S, Gong Y, Chen Y, et al. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: Efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jul 23; 13: 2491–502. doi: 10.2147/DDDT.S200147
75. Reese R, Nanavath SR, Martin J, et al. A review of biosimilars in psoriasis: Impacts on efficacy, safety, access, and a first-hand look at biosimilar cost savings within the department of veterans affairs. *J Dermatol Treat*. 2024 Dec; 35 (1): 2402912. doi: 10.1080/09546634.2024.2402912

76. Thakur V, Mahajan R. Novel therapeutic target(s) for psoriatic disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 712313. doi: 10.3389/fmed.2022.712313
77. Lin ZC, Hung CF, Aljuffali IA, et al. RNA-based antipsoriatic gene therapy: An updated review focusing on evidence from animal models. *Drug Des Devel Ther*. 2024; 18: 1277–96. doi: 10.2147/DDDT.S447780
78. Starbek Zorko M. Zaviranje izražanja provnetnih citokinov v keratinocitih s protismiselnimi oligonukleotidi in polifenolnim izvlečkom iz skorje bele jelke (*Abies alba*) ter njegov vpliv na blago obliko luskavice [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.
79. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021; 48 (6): 732–40. doi: 10.1111/1346-8138.15840
80. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (3): 377–90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
81. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (5): 736–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706

Prejeto 7. 3. 2025