Biološka terapija u liječenju psorijaze : iskustvo u kliničkoj primjeni biološke terapije u 70 bolesnika sa psorijazom u KBC-u Split

Strikić, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:453649

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Mia Strikić

BIOLOŠKA TERAPIJA U LIJEČENJU PSORIJAZE
ISKUSTVO U KLINIČKOJ PRIMJENI BIOLOŠKE TERAPIJE U 70 BOLESNIKA SA PSORIJAZOM U KBC-u SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina 2019./2020.

Mentor: doc.dr.sc. Deny Anđelinović

U Splitu, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. Kratice 1

2. UVOD 2

2.1. Anatomija kože 3

2.2. Fiziologija kože 4

2.3. Psoriasis vulgaris 5

2.3.1. Epidemiologija i etiologija 5

2.3.2. Klinička slika 6

2.3.3. Imunopatologija psorijaze 10

2.3.4. Tijek i komorbiditeti 13

2.3.5. Diferencijalna dijagnoza 15

2.3.6. Dijagnoza psorijaze 15

2.4. Liječenje psorijaze 17

2.5. Liječenje psorijaze biološkim lijekovima 23

2.5.1. Antagonisti TNF α 24

2.5.2. Antagonist IL 12/23 26

2.5.3. Antagonist IL-17 26

2.6. Nuspojave bioloških lijekova 27

3. CILJ ISTRAŽIVANJA 29

4. MATERIJALI I METODE 31

4.1. Ustroj i protokol istraživanja 32

4.2. Ispitanici i kriteriji rada 32

4.3. Mjere ishoda 32

4.4. Statistička obrada podataka 32

5. REZULTATI 34

6. RASPRAVA 42

7. ZAKLJUČCI 44

8. LITERATURA 46

9. SAŽETAK 56

10. SUMMARY 58

11. ŽIVOTOPIS 60

12. PRILOZI 62

12.1. Slike 63

12.2. Tablice 64

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Deny Anđelinović na strpljenju i razumijevanju prilikom izrade ovog rada.

Svojim roditeljima Rajki i Miji, sestri Ivani i bratu Ivanu Filipu upućujem najveće zahvale za njihovu bezuvjetnu potporu i ljubav tokom cijelog školovanja. Zahvaljujem i Josipu za nesebičnu pomoć.

Baki Kati i djedu Miji hvala na podršci i poticanju na daljnji rad u svim poljima života.

1. Kratice

BSA (engl. Body Surface Area)

CRP (C Reaktivni Protein)

DLQI (engl. Dermatology Life Quality Index)

ELAM (engl. Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule)

HLA (engl. Human Leukocyte Antigens)

ICAM (engl. Intercellular Adhesion Molecule)

IL (engl.Interleukin)

PASI (engl. Psoriasis Area and Severity Index)

PsA (engl. Psoriatic Arthritis)

TGF-α (engl. Transforming Growth Factor Alpha)

TNFα (engl. Tumor Necrosis Factor)

VLAM (engl. Viable Lypopreserved Amniotic Membrane)

2. UVOD

2.1. Anatomija kože

Koža (*lat. cutis, dermis*) je najveći čovjekov organ čija površina iznosi 1,8 m^2. Na mjestima gdje se nalaze tjelesni otvori, koža se nastavlja na sluznicu. Debljina kože varira između 0,2 milimetra do 4 milimetra ovisno o dobi, spolu i mjestu na tijelu. Koža je najdeblja na tabanima, a najtanja na vjeđama. Ukupna težina kože je otprilike 4 kilograma. Kao organ, koža služi za regulaciju tjelesne temperature, izlučivanje tvari i proizvodnju vitamina D koji je važan za promet kalcija u organizmu. Koža je građena od tri sloja: epidermisa, dermisa i hipodermisa. Osim kože, pokrovni sustav čovjeka obuhvaća i kožne adnekse: žlijezde, dlake, nokte i živčane završetke (1).

Epidermis izgrađuje orožnjeni višeslojni epitel. Na površini takvog epitela se nalaze mrtve stanice(*stratum corneum*). Debljine je 0,1 do 0,3 milimetra i sastoji se od četiri sloja: *stratum corneum, stratum granulosum, stratum spinosum i stratum basale* (2). Mrtve stanice epidermisa stalno padaju i zamjenjuju ih stanice koje se umnožavaju iz najdubljeg sloja epidermisa- *stratum basale*. Epidermis nema krvnih žila, nego se prehranjuje iz dermisa (1).

Stratum corneum je sastavljen od pločastih stanica koje sadrže keratin. Uloga keratina je održati vlažnost kože i sprječiti gubitak vode. *Stratum corneum* štiti kožu od vanjskih utjecaja i toksina pomoću kiselog pH koji iznosi od 4,6 do 5,2. Na površini se nalaze izvodni kanalići žlijezda lojnica i znojnica koji su uklopljeni u folikul dlake. Osim keratina, na površini kože se može naći kolesterol, masne kiseline, aminokiseline i polipeptidi koji čine lipidni sloj kože. Lipidni sloj čini kožu sjajnom, glatkom i nepropusnom za vodu.

Stratum granulosum sadrži dva reda stanica koji su ispunjeni zrncima keratohijalina. Keratohijalin omogućuje refleksiju svjetlost na površini kože i čini kožu neprozirnom.

Stratum spinosum je građen od stanica koje su povezane međustaničnim vezama-dezmosomima. Ovo je ujedno i najdeblji sloj kože. Dezmosomi su građeni od tankih filamenata - tonofibrila, koji podsjećaju na trnje, pa se ovaj sloj naziva i trnastim slojem. Dezmosomi čine velike prolaze kroz koje nesmetano protječe limfa bogata hranjivim tvarima i na taj način hrani kožu, ali ujedno i otklanja toksine sa površine kože.

Stratum basale je građen od jednog reda palisade visoko prizmatičnih stanica. U ovom sloju se odvija proces keratinizacije. Bazalni sloj sadrži melanocite koji pružaju koži pigment i zaštitu od ultraljubičastih zraka. Na 4 do 12 stanica se nalazi jedan melanocit.

Dermis (corium) je dubinski sloj kože, izgrađen od vezivnog tkiva u kojem se nalaze krvne i limfne žile, te različite tvorbe specifične za kožu: dlake, kožne žlijezde i završetci osjetnih živaca. Vezivno tkivo dermisa izgrađeno je od kolagenih i elastičnih vlakana koja su raspoređena u snopove. Ti su snopovi finije i pravilnije raspoređeni u gornjim slojevima dermisa, u donjima su grublji, a u prostorima između njih se nalaze nakupine masnih stanica, folikuli dlaka, tijela žlijezda i neka osjetna tjelešca. Dermis je preko bazalnog sloja povezan s epidermisom. Dermis je građen od papilarnog sloja i retikularnog sloja. Prosječna je debljina dermisa 1 do 2 mm. Vezivni snopovi dermisa su raspoređeni usporedno s tzv. crtama naprezanja kože (2).

Hipodermis ili potkožno tkivo je sloj rahloga vezivnog tkiva koje povezuje dermis s dubokom vezivnom ovojnicom. Sastoji se od kolagenskih vlakana, koja idu u svim smjerovima i tvore široku trodimenzionalnu mrežu ispunjenu tkivnom tekućinom, finom mrežom elastičnih vlakana i vezivnih stanica. U vezivnim se stanicama može nakupljati mast, pa se između kolagenih vlakana nalaze i nakupine masnih stanica. Slojevi potkožnog tkiva jesu masni sloj (*panniculus adiposus*), membranozni sloj *(stratum membranosum*) i rahlo vezivno tkivo *(textus connectivus latus)*. Masni sloj je najrašireniji- potkožno tkivo gotovo svuda po tijelu ima masnih stanica, osim u vjeđama, vanjskom uhu, penisu, skrotumu i na fleksijskim pregibima prstiju. Na dlanovima i stopalima mast čini zaštitne jastuke (1).

2.2. Fiziologija kože

Koža nije samo tjelesni omotač nego je i jedan od važnih organa koji sudjeluje u obrani organizma od vanjskih utjecaja. U koži se skupljaju i iz nje izlučuju voda, znoj, loj, masnoće i druge otopljene tvari. Koža sudjeluje u metabolizmu vode, dušika, ugljičnog dioksida, minerala i vitamina. Kroz kožu se svaki dan izlučuju velike količine vode. Voda se može izlučivati bez znojenja *(perspiratio insensibilis*-neprimjetni gubitak vode) i znojenjem (*perspiratio sensibilis, transpiratio*)(3). U uvjetima povišene temperature, koža će znojenjem regulirati tjelesnu temperaturu, stoga je koža termoregulator. Osim pojačanim znojenjem, koža održava tjelesnu temperaturu vazodilatacijom ili vazokonstrikcijom krvnih žila i povezanosti s hipotalamičkim središtem za tjelesnu temperaturu. Također, koža sprječava preveliki gubitak vode iz tijela pomoću lipidnog sloja. Tijekom života koža gubi elastičnost, a na pregibima se stanjuje i suši. U poodmakloj životnoj dobi koža je suha, bez vlage i elastičnosti. Takvo stanje je posljedica

smanjene funkcije kože, atrofije žlijezda u koži i promjenama u kolagenim i elastičnim vlaknima. Starenje kože posljedica je senilne i solarne degeneracije (3).

2.3. Psoriasis vulgaris

Psorijaza je kronično recidivirajuća upalna bolest kože od koje boluje oko 2-3% (oko 125 milijuna oboljelih) svjetskog pučanstva (4). U Hrvatskoj od psorijaze boluje oko 1.6% stanovnika (oko 68.000 oboljelih), stoga je ta bolest i važan javnozdravstveni problem (5). Istraživanja ukazuju da je narušena kvaliteta života bolesnika sa psorijazom, odnosno psihički i fizički teret bolesti kao i utjecaj na radnu sposobnost i obiteljski život veći od onog u bolesnika s teškim srčanim i malignim bolestima (6). Bolesnici nisu zadovoljni sadašnjim mogućnostima liječenja psorijaze, većinom zbog slabe učinkovitosti i nezadovoljavajuće dugoročne kontrole aktivnosti bolesti. Čak 20% oboljelih nije uopće zadovoljno mogućnostima liječenja, dok njih oko 50% navodi umjereno zadovoljstvo dosadašnjom terapijom (7). Stoga je i suradljivost bolesnika loša, odnosno čak 40% ih je nesuradljivo (8).

2.3.1. Epidemiologija i etiologija

Vrhunac pojavnosti bolesti je grubo bimodalan, najčešće u dobi 16.–22. i 57.–60. god., no bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobi. Etiologija je nepoznata, no smatra se da je psorijaza multifaktorski uzrokovana bolest koja nastaje složenom interakcijom genetskih, okolišnih i imunoloških faktora. Stres se smatra najvažnijim i najjačim provocirajućim faktorom koji utječe na pojavu i pogoršanje postojeće psorijaze. Istraživanja su pokazala da je psihološki stres prethodio pojavi psorijaze u 44 %, a doveo do pogoršanja psorijaze u 88 % bolesnika (9,10). Obiteljska anamneza je često opterećena, ukazujući u mnogim slučajevima na gensku sastavnicu. Sa psorijazom su povezani HLA (engl.*human leukocyte antigens*) antigeni (CW6, B13, B17). Riječ je o sustavu smještenom na kraćem kraku 6. kromosoma koji sadrži više od 200 različitih gena čiji se produkti, antigeni HLA, nalaze na različitim stanicama u organizmu (11).

2.3.2. Klinička slika

Oko 80% bolesnika boluje od plak psorijaze, a u više od 90% bolesnika bolest ima kronični tijek što zahtijeva redovito i kontinuirano praćenje (12). Od toga 80% boluje od blage do srednje teške bolesti, dok ih 20% ima srednje tešku do tešku psorijazu (13). Analizom povezanosti antigena HLA s dobi početka bolesti utvrđeno je da se bolesnici mogu podijeliti u dvije skupine (14). U prvoj skupini (psorijaza tip I) bolest počinje ranije (prije 40.godine života), nasljeđuje se, težeg je tijeka i povezana je sa značajno većom učestalošću antigena HLA Cw6. U drugoj skupini bolesnika (psorijaza tip II) bolest počinje kasnije (između 50. i 60. godine života), javlja se sporadično, ne pokazuje povezanost s genima sustava HLA i blažeg je kliničkoga tijeka. Danas se psorijaza smatra upalno multisustavnom bolešću koja uz kožu može zahvatiti i zglobove te brojne druge sustave u vidu razvoja tzv.komorbiditetnih bolesti poput hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (15-18).

Kronična stacionarna psorijaza (*psoriasis vulgaris*) je najčešći klinički oblik psorijaze. Očituje se pojavom solitarnih eritematoskvamoznih plakova na predilekcijskim mjestima koja na istim mjestima mogu trajati mjesecima ili godinama. Međutim, nakon nekog vanjskog ili unutrašnjeg poticaja moguće je naglo širenje lezija (Slika 1).

Osim vulgarne psorijaze, postoje još neki klinički oblici psorijaze.

Kapljičasta psorijaza (psoriasis guttata).

Očituje se sitnim lezijama (od 0,1 do 1,5 cm u promjeru) smještenim na trupu i proksimalnim dijelovima ekstremiteta (Slika 2). Ovaj se oblik najčešće javlja u djetinjstvu i adolescenciji, obično 1 do 2 tjedna nakon tonzilitisa izazvanog beta hemolitičkim streptokokom. Nerijetko bolest prelazi u vulgarnu psorijazu (19).

Pustulozna psorijaza

Pustulozna psorijaza histološki se očituje upalnim promjenama te Munroovim mikroapscesima koji se klinički očituju sterilnim pustulama. Postoji nekoliko oblika pustulozne psorijaze.

1) Generalizirana pustulozna psorijaza ili von Zumbusch tip je najteži oblik obilježen naglim izbijanjem sterilnih pustula, praćen visokom tjelesnom temperaturom uz groznicu i opću slabost.

2) Anularni oblik je obilježen anularnim eritematoznim lezijama. Lezije se povećavaju. Pustule su prisutne uz rubove eritematoznog plaka.

3) Egzantemski oblik je akutna erupcija malih pustula koje se pojavljuju i nestaju kroz period od nekoliko dana. Može nastati kao posljedica primjene određenih lijekova, primjerice litija.

4) "Lokalizirani" oblik nastaje kada se pustule pojave na rubu već postojećih plakova. Može se pojaviti nakon primjene potencijalnih iritansa, primjerice antralina.

Eritrodermijska psorijaza (psoriasis erythrodermica)

Eritrodermijska psorijaza je prepoznatljiva po generaliziranom eritemu i ljuskanju. Za postavljanje dijagoze je bitno prethodno postojanje plakova na predilekcijskim mjestima, karakteristične promjene noktiju i pošteđenost središnjeg dijela lica.

Palmoplantarna pustuloza (PPP)

Palmoplantarna pustuloza se danas smatra zasebnim kliničkim entitetom u skupini akropustuloznih oblika psorijaze. Prepoznatljiva je po sterilnim pustulama sa žuto-smeđim makulama. Također mogu biti prisutni i ljuskavi eritematozni plakovi. Pustule se pojavljuju na dlanovima i/ili stopalima, a slične se promjene ponekad vide u bolesnika s Reiterovom bolešću te u bolesnika na terapiji antagonistima TNF-α (19).

Acrodermatitis continua (Hallopeau)

Acrodermatitis continua je vrlo rijetka bolest koja se očituje brojnim pustulama akralne regije, ponekad uz gubitak noktiju i destrukciju distalnih falangi (19).

Posebne lokalizacije psorijaze

Psorijaza vlasišta

Psorijazu vlasišta je teško razlikovati od seboroičnog dermatitisa. Lezije su najčešće lokalizirane na periferiji lica: stražnji gornji dio vrata i retroaurikularno. Ponekad može doći do alopecije zahvaćenog područja.

Intertrigenozna psorijaza (psoriasis inversa)

Bolest rijetko zahvaća intertrigenozna područja aksila, submamarne, ingvinalne i perianalne regije. Toplina i vlažnost intertrigenoznih područja uzrokuju gubitak ljusaka te su psorijatična žarišta eritematozna, oštro ograničena i lagano infiltrirana (19).

Psorijaza oralne sluznice

Psorijaza oralne sluznice je obilježena migratornim, anularnim eritematoznim lezijama sa bijelim ljuskanjem. Zastupljena je u ljudi koji boluju od generalizirane pustulozne psorijaze. Lezije su najčešće lokalizirane na jeziku.

Psorijaza noktiju

Psorijaza noktiju češće zahvaća nokte ruku nego nožne nokte. Pacijenti sa zahvaćenim noktima imaju veći rizik od razvoja psorijatičnog artritisa. Psorijaza utječe na matriks, ležište nokta i hiponihij nokta. Psorijatične promjene ležišta nokta dovode do „oil drop“ ili „selmon patch“ fenomena.



Slika 1. Psoriasis vulgaris

(Izvor: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-03218-4_1)



Slika 2. Psoriasis guttata

(Izvor:https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/types/guttate)

2.3.3. Imunopatologija psorijaze

Etipatogeneza psorijaze još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali se pretpostavlja da bolest nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika (20). Smatra se da je uzrokovana imunološkom reakcijom na epidermalni, dermalni ili cirkulirajući imunogeni peptid (M protein streptokoka, retrovirusni protein ili antigen rožnatog sloja epidermisa) koji je još nedovoljno definiran (21). Za ispoljavanje bolesti potrebna je genetska predispozicija i djelovanje okolišnih čimbenika. Čimbenici mogu biti vanjski i sistemski. U vanjske čimbenike za razvoj psorijaze spadaju: Koebnerov izomorfni fenomen, opekline od sunca i virusni egzantem. Koebnerov fenomen je pojava psorijatičnih lezija na mjestu ozljede kože. Prisutan je kod 25% oboljelih od psorijaze. Sugerira da je psorijaza bolest kože koju je moguće potaknuti lokalnim djelovanjem. Među sistemske okidače bolesti spadaju: infekcije, HIV, endokrini faktori (hipokalcemija), psihogeni stres zbog povišenog kortizola, lijekovi (litij, interferoni beta blokatori, antimalarici i brza primjena sistemskih kortikosteroida), alkohol, pušenje, pretilost. Vrlo je česta pojave psorijaze nakon preboljele streptokokne infekcije ždrijela te u osoba koje su oboljele od SIDE (sindrom stečene imunodeficijencije) (22,23). Među genetskim čimbenicima važnu ulogu igra HLA (20, 24). Spoznaje o nasljeđivanju psorijaze unutar pojedinih obitelji ukazale su na značaj genetskih čimbenika u etiopatogenezi bolesti. Ukoliko oba roditelja imaju dijagnozu psorijaze, rizik za dijete je 41%. Lomholt i sur. su na temelju istraživanja čitave populacije Faroe otoka u Danskoj kao moguće rješenje uzroka nastanka bolesti predložili multifaktorijalno nasljeđivanje psorijaze s međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika u nastanku i tijeku bolesti (25). Takav obrazac nasljeđivanja su potvrdili brojni drugi autori i istraživači (26).

Najbitnija uloga HLA je razlikovanje vlastitog od tuđeg u organizmu. To je neophodno za fiziološko funkcioniranje organizma i održavanje ravnoteže u imunološkom sustavu. U imunološkoj reakciji, specifični limfocit T svojim receptorom može prepoznati strani antigen jedino ako je u obliku antigenskog peptida vezan za molekulu HLA vlastitog organizma i predočen na površini odgovarajuće stanice (27). Molekule HLA također određuju kakvi će limfociti T u konačnici bit jer se tijekom sazrijevanja limfocita T u timusu oni probiru mehanizmom pozitivne i negativne selekcije. Klonovi limfocita T koji imaju visoki afinitet prema vlastitim peptidima bivaju uklonjeni iz organizma, a ostaju samo oni koji prepoznaju komplekse vlastitih HLA i tuđih antigenskih peptida. Tako se regulira imunološka reaktivnost, tj.sprječava se reaktivnost imunološkog sustava na vlastiti organizam (28). Glavni produkti HLA sustava su antigeni tip I i tip II. Antigeni HLA razreda I su prisutni na površini gotovo

svih tjelesnih stanica i njihova uloga je u predočavanju tuđih antigena ubilačkim T limfocitima. Antigeni HLA razreda II su prisutni na površini nekih stanica: na pomagačkim limfocitima T i antigen predočnim stanicama.

Na temelju brojnih istraživanja uočena je povezanost između nastanka psorijaze i sustava HLA antigena. U oboljelih od psorijaze vidljiva je značajno viša učestalost antigena HLA-B17, HLA -Cw6 i HLA-DR7 (29). Antigen HLA-Cw6 nosi najveći rizik za nastanak bolesti (relativni rizik za nastanak bolesti u nosioca iznosi 10-20% (30). Rezultati istraživanja polimorfizma gena HLA u hrvatskoj populaciji bolesnika s psorijazom, ukazuju prvenstveno na ulogu alela Cw*0602 u podložnosti za bolest, napose tipa I. Taj alel je povezan s dobi početka bolesti kao i s obiteljskom anamnezom psorijaze (31,32). U hrvatskih bolesnika s psorijazom tipa I otkrivena je također statistički značajno viša učestalost produženog haplotipa EH-57.2 (Cw6-B57DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0201), te isto tako i svih alela koji čine taj produženi haplotip (33).

Iako je povezanost psorijaze s antigenima HLA sustava definirana, samo u nekih osoba koje nose gene se razvije psorijaza. Stoga se pretpostavlja da još neki geni igraju bitnu ulogu u ispoljavanju bolesti. Neke studije su ukazale na ulogu gena koji se nalaze na dugom kraku kromosoma 17, zatim na kromosomu 16 i kromosomu 20 (25).

Za nastanak psorijaze je ključan mehanizam aktivacije velikog broja T limfocita streptokoknim superantigenom. Superantigeni su proteini koji ne prolaze obradu unutar predočnih stanica nego se izravno vežu za molekulu HLA razreda II na predočnoj stanici i za receptor za antigen na limfocitu T (34). Zatim nastane nespecifična aktivacija velikog broja pomagačkih limfocita T koji lučenjem brojnih citokina utječu na daljnji tijek imunološke reakcije. Zato stimulacija superantigenima može aktivirati autoreaktivne klonove limfocita koji su izbjegli deleciju u timusu tijekom prenatalnog razvoja, i pokrenuti imunološku reakciju protiv vlastitih tkiva i organa, u ovom slučaju kože koja je ciljni organ (34,35). Druga mogućnost nastanka psorijaze je model molekularne mimikrije. Naime, infekcija nekakvim mikroorganizmom može dokinuti toleranciju na strukturno slične vlastite peptide i pokrenuti autoimunu reakciju (36). Uočeno je da M protein streptokoka pokazuje sličnost u sekvenci aminokiselina s određenim keratinom, veličine 50 ili 60 kDa, u epidermisu bolesnika s psorijazom. Upravo na temelju spoznaje da se psorijaza vrlo često javlja nakon infekcije β-hemolitičkim streptokokom, jedna skupina autora pretpostavlja da stvaranje psorijatičnog žarišta započinju limfociti T aktivirani streptokoknim egzotoksinom (35). Ti limfociti križno

reagiraju s M-proteinom streptokoka i spomenutim keratinom u epidermisu osobe podložne psorijazi, što izaziva bolest. Mehanizam pojave bolesti mogao bi se odvijati i ovako: superantigenom aktivirani pomagački limfociti T luče brojne citokine, koji potom potiču ekspresiju do tada skrivenih križno reaktivnih autoantigena u psorijatičnom epidermisu čime aktiviraju autoreaktivne T-stanice koje pokreću i održavaju psorijatični proces (35,37). Kao što je ranije spomenuto, molekule HLA određuju konačan repertoar klonova limfocita T. Stoga, molekule HLA putem pozitivne selekcije ili delecije križno reaktivnih ili autoreaktivnih stanica specifičnih za određenu bolest mogu izravno povećati ili smanjiti podložnost bolesti (38). U bolesnika s psorijazom utvrđena je povećana učestalost alanina na lokusu 73 (Ala-73) u regiji koja kodira α1 podjedinice molekula HLA-Cw6 i HLA-Cw7 (39). Smatra se da je ta aminokiselina bitna za oblikovanje vezne pukotine, a prema tome i za vezanje antigenog peptida. Tako promjena molekule HLA ili vlastitog peptida može ukinuti ranije uspostavljenu toleranciju na vlastite peptide i pokrenuti imunološku reakciju i tako posljedično psorijatično žarište. Dakle, prosutnost pojedinih HLA antigena koji su podložni za psorijazu može potaknuti nastanak izuzetno jake imunološke reakcije na određeni antigenski peptid, što u konačnici za posljedicu ima razvoj bolesti.

Iako danas nije precizno razjašnjeno na koji način počinje psorijatični proces, pretpostavlja se da je psorijaza genetski poremećaj proliferacije keratinocita posredovan limfocitima T (40). Monoklonskim protutijelima utvrđeno je da upalni stanični infiltrat u aktivnom psorijatičnom žarištu sadrži pretežito pomagačke limfocite T koji su CD4+, a u fazi regresije citotoksične CD8+ limfocite T u neposrednoj blizini dendritičkih izdanaka Langerhansovih stanica (40,41). Nakon aktivacije, T-limfociti luče brojne citokine (interleukine IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IFN-γ) koji djeluju autokrino i parakrino (40). Osim što aktiviraju sve veći broj limfocita, također potiču proliferaciju i aktivaciju keratinocita. Danas je poznato da keratinociti nemaju samo mehaničku ulogu nego također luče citokine (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα) te autokrino podržavaju vlastitu hiperproliferaciju (40,41). Istovremeno potiču ekspresiju adhezijskih molekula za limfocite T na endotelnim vaskularnim stanicama i drugim keratinocitima, što dalje pojačava priljev limfocita u epidermis i krug se zatvara. Tako započeti imunološki odgovor potaknut bakterijskim superantigenom ili epidermalnim autoantigenom ne prestaje, nego se poput začaranog kruga nastavlja i podržava kroničnu psorijatičnu upalu. Pojedini autori ukazuju na značajnu ulogu keratinocita u patogenezi psorijaze. Naime, istraživanja pokazuju da je transkripcijska aktivnost nekoliko puta veća u epidermalnim nego u dermalnim stanicama psorijatičnog žarišta (43). Pretpostavlja se da keratinociti nakon

ekspresije vlastite genske mutacije aktiviraju i luče citokine koji djeluju autokrino, potičući vlastitu proliferaciju, odnosno parakrino, uzrokujući aktivaciju i nakupljanje T stanica, makrofaga, kao i brojne druge intracelularne metaboličke promjene. Genetska mutacija, čini se zahvaća mehanizme regulacije rasta keratinocita, što izaziva ili prekomjernu aktivaciju čimbenika koji potiču rast (TGFα) ili inaktivaciju onih koji inhibiraju rast (IFN-γ) (44). Imunohistološke analize su pokazale da je početna promjena u psorijatičnom žarištu ekspresija čimbenika rasta TGFα na keratinocitima. Slijedi ekspresija ICAM-1 (engl. *Intercellular Adhesion Molecule-1*) na keratinocitima, te ELAM-1 (engl. *Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1*) i VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) na endotelnim stanicama, a tek potom nakupljanje leukocita i stvaranje upalnog infiltrata (45). Iz svega navedenog se može zaključiti da je proces nastanka psorijatičnog žarišta izrazito dinamičan. Uključuje interakciju pomoćničkih i citotoksičnih limfocita T i keratinocita. Razumijevanje mehanizama nastanka psorijaze omogućit će i razvoj ciljane terapije ove teške kronične bolesti.

2.3.4. Tijek i komorbiditeti

Vodeći komorbiditet u psorijazi jest psorijatični artritis (PsA). Procjenjuje se da je 5-30% oboljelih od kutane psorijaze zahvaćeno (46,47). Incidencija psorijatičnog artritisa je u izravnoj korelaciji s težinom kliničke slike psorijaze, ali i oboljeli od blage psorijaze mogu razviti PsA. Stoga je težina psorijaze važan indiktor rizika za razvoj ovog komorbiditeta. Psorijaza noktiju je prognostički znak za teži oblik bolesti i prediktor razvoja PsA. Otprilike 70 – 80% pacijenata sa PsA ima nokte zahvaćene tipičnim psorijatičnim lezijama (49,50,51).Treba istaknuti da se dijagnoza psorijaze obično postavlja u prve dvije godine od početka simptoma, dok se dijagnoza PsA postavlja u prosjeku pet godina nakon prvih simptoma bolesti (48,49). PsA je kronična upalna artropatija koja može zahvatiti periferne zglobove i skelet (52). To je progresivna, erozivna, kronična i sistemna bolest koja se može manifestirati kroz šest kliničkih simptoma, uključujući periferni artritis, daktilitis, entezitis, psorijaza nokta, psorijaza i aksijalna bolest. Periferni artritis može zahvatiti različite zglobove i najčešće zahvaća koljeno (41%), prste (26%) i kuk (19%). Dijagnoza PsA se postavlja na temelju kliničke slike. Bol u zglobovima, ukočenost (pojava kobasičastih prstiju-daktilitisa) i aksijalna bol (bol povezana sa ukočenošću koja se pogoršava izvođenjem pokreta) su najčešće manifestacije ovog komorbiditeta. Karakteristična je pojava tzv. “kobasičastih prstiju”. To je daktilitis, tj. oteklina mekih struktura tako da prst nalikuje na kobasicu. Također, dolazi do

pojave entezitisa. Entezitis je prisutan u 35% oboljelih. Označava upalne promjene na hvatištu tetiva i ligamenata za kost (53,54,55). To je također karakteristični znak PsA. Dijagnosticira se palpacijom, a tipični znakovi poput crvenila i otekline se često ne manifestiraju. Aksijalni simptomi se pojavljuju u 50% oboljelih. Obuhvaćaju zakočenost i bol u leđima koja se pogoršava pri izvođenju pokreta. PsA je karakteriziran fazama egzarcerbacije i remisija. Loši prognostički čimbenici za PsA su: poliartikularni početak bolesti, tj. više od 5 zahvaćenih zglobova tijekom prvog pregleda, povišeni pokazatelji upale (sedimentacija, CRP), brzi razvoj erozivnih promjena, rezistentnost na inicijalnu terapiju (52,53,55). Postoji pet glavnih oblika PsA: mono i asimetrični oligoartritis, artritis distalnih interfalangealnih zglobova (DIP), oblik sličan reumatoidnom artritisu, *arthritis mutilans* i spondilitis sa sakroiliitis.

Nadalje, pacijenti koji boluju od psorijaze imaju povećan rizik za razvoj metaboličkog sindroma u odnosu na zdravu populaciju. Metabolički sindrom se definira kao skup rizičnih čimbenika za nastanak infarkta miokarda, a uključuje: dijabetes i intoleranciju na glukozu, pretilost, arterijsku hipertenziju i hiperlipidemiju. Uočena je povećana učestalost metaboličkog sindroma u bolesnika koji su stariji od 40 godina i boluju od teškog oblika bolesti (56,57). Prevalencija metaboličkog sindroma u oboljelih od psorijaze iznosi 40-41% u žena te 25-28% u muškaraca (58,59,60). Etiologija metaboličkog sindroma još nije razjašnjena, ali smatra se da nije samo posljedica postojeće kožne bolesti nego i da može biti uzrokom novonastale bolesti (61). Imunosni odgovor koji je otkriven u psorijazi, a koji je posredovan Th1 limfocitima doprinosi razvoju šećerne bolesti, pretilosti i hipertenzije (62). Savjetuje se probir na sastavnice metaboličkog sindroma u pacijenata sa psorijazom mlađih od 18 godina jer je dokazano da se metabolički poremećaj javlja i u juvenilnom obliku psorijaze (63).

2.3.5. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir seboroični dermatitis i *lichen simplex chronicus*. Ponekad je potrebno napraviti biopsiju da bi se razlikovao kronični psorijatični plak od *mycosis fungoides*. U obzir dolaze i dermatomiozitis, hipetrofični lichen planus, keratotični ekcem dlanova i tabana. Eritrodermijski oblik psorijaze treba razlikovati od Sezaryjevog sindroma, *Pityriasis rubra pilaris* i reakcije na lijekove. Kod kapljičaste psorijaze (*psoriasis guttata*) treba isključiti *Pityriasis lichenoides chronica*, parapsorijazu, sekundarni sifilis i *Pityriasis rosea*. Kod inverzne psorijaze treba pomisliti na seboroični dermatitis, kontaktni dermatitis i kutanu kandidijazu. U djece diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir Langerhansova histiocitoza. Psorijazu vlasišta treba razlučiti od *tinea capitis*. Kod proširenih pustula treba isključiti pustularnu erupciju uzrokovanu lijekovima. Kod palmoplantarne psorijaze treba obratiti pažnju na moguće dermatofitoze.

2.3.6. Dijagnoza psorijaze

Određivanje težine bolesti važan je korak u odabiru ispravne i odgovarajuće terapije za svakog pojedinog bolesnika, a nužno je i u praćenju učinkovitosti liječenja (8). Težina vulgarne psorijaze određuje se primjenom indeksa PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (engl. *Body Surdface Area*) i DLQI (engl. *Dermatological Quality of Life Index*). PASI vrednuje površinu zahvaćene kože psorijatičkim lezijama te stupanj eritema, infiltracije i ljuskanja psrijatičkih lezija (Tablica 1). Pri procjeni učinkovitosti liječenja, PASI 50, 75 i 90 označavaju 50%, 75% odnosno 90% poboljšanje u odnosu na početni PASI. Postignuti PASI 75 smatra se klinički značajnim te zadovoljavajućim poboljšanjem bolesti. BSA, poznata i kao metoda dlana, vrednuje postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičkim promjenama. Pri tome, glava i vrat čine 10 dlanova (10%), gornji ekstremiteti 20 dlanova (20%), donji ekstremiteti 40 dlanova (40%) te trup 30 dlanova ili 30% površine kože tijela. DLQI skala pokazuje i vrednuje utjecaj psorijaze na svakodnevni fizički, socijalni i psihički život bolesnika. Čini ju 10 pitanja kojima procjenjujemo koliko je problem s kožom utjecao na život bolesnika tijekom proteklog tjedna. Naglašavamo da pri procjeni težine bolesti treba uzeti u obzir i neke specifične parametre poput posebnih lokalizacija bolesti (dlanovi, stopala, vlasište, genitalna regija, jaka zahvaćenost noktiju), pojedinih simptoma (pruritus) koji nadasve mogu imati veliki utjecaj na svakodnevni život bolesnika s psorijaom (64,65).

Prema europskom konsenzusu blaga se psorijaza definira s BSA ≤ 10, PASI ≤ 10 i DLQI ≤ 10, dok srednje tešku i tešku psorijazu označava BSA > 10 ili PASI > 10 te DLQI > 10 (64,65). Međutim, ukoliko je PASI < 10 i BSA < 10, a DLQI > 10, riječ je ipak o srednje teškoj do teškoj psorijazi zbog loše kvalitete života bolesnika. Isto tako, ako je PASI > 10 i BSA > 10, a DLQI < 10, govorimo o blagoj bolesti (64,65).

Danas se smatra da je prihvatljiv cilj liječenja psorijaze PASI 75, odnosno 75% poboljšanje početnog PASI zbroja. Također, većina bolesnika s PASI 75 pokazuje i značajno poboljšanje kvalitete života. Učinkovitost liječenja procjenjuje se nakon 10-16 tjedana terapije, primjerice za infliximab koji brzo djeluje nakon 10 tjedana, a za metotreksat koji ima sporiji učinak nakon 16 tjedana.

Liječenje je učinkovito ukoliko je postignut PASI 75, odnosno minimalno PASI 50, dakle 50% poboljšanje početne PASI vrijednosti uz DLQI vrijednost 0 ili 1, odnosno minimalno DLQI manji od 5. Ukoliko liječenjem nije postignut minimalni cilj (PASI 50, DLQI< 5) potrebno je promijeniti terapiju povišenjem doze ili smanjenjem vremenskog intervala doziranja lijeka, uvođenjem kombinacijskog liječenja ili prijelazom na novi lijek.

Nadalje, ukoliko je postignuto poboljšanje bolesti između 50% i 75% početne PASI vrijednosti, preporuča se donošenje odluke o daljnjem nastavku ii prekidu liječenja pojedinim lijekom na temelju procjene DLQI. Prema europskom konsenzusu DLQI > 5 je kritična vrijednost na temelju koje se donosi odluka o promjeni načina terapije (65). U praćenju bolesnika potrebno je svakih 8 tjedana procjenjivati učinkovitost liječenja. Naime, studije pokazuju da odgovarajuća terapija uz kontrolu aktivnosti bolesti umanjuje i kardiovaskularne komplikacije pridruženih metaboličkih bolesti (8,65).

Tablica 1. Prikaz postupka određivanja PASI SCORE-a

Ozbiljnost psorijatičnih lezija				
(0, neznatno; 1, lagano; 2, umjereno; 3, teško; 4, jako teško)				
	Glava	Trup	Gornji udovi	Donji udovi
Eritem	0 do 4	0 do 4	0 do 4	0 do 4
Induracija	0 do 4	0 do 4	0 do 4	0 do 4
Mjerenje	0 do 4	0 do 4	0 do 4	0 do 4
Ukupni zbroj = **1**	Zbroj vrijednosti	Zbroj vrijednosti	Zbroj vrijednosti	Zbroj vrijednosti
Područje zahvaćeno psorijazom				
(0, neznatno; 1,lagano; 2, umjereno; 3, teško; 4, jako teško)				
Stupanj zahvaćenosti=**2**	0 do 6	0 do 6	0 do 6	0 do 6
Pomnoženo **1** x **2**	**1** x **2**	**1** x **2**	**1** x **2**	**1** x **2**
Korekcijski faktor za zahvaćeno područje = **3**	0,10	0,30	0,20	0,40
1 x **2** x **3**	**A**	**B**	**C**	**D**
A+B+C+D= ukupni PASI				

2.4. Liječenje psorijaze

U liječenju blage psorijaze se primjenjuju različiti lokalni pripravci, dok se za srednje tešku do tešku psorijazu uz lokalne pripravke primjenjuje fototerapija te različiti oblici sustavne terapije, ponajprije retinoidi, metotreksat ili ciklosporin.

U bolesnika sa srednje teškom do teškom kroničnom plak psorijazom koji nisu reagirali i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita ranije primjenjena sustavna lijeka, uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat, mogu se u liječenje uvesti biološki lijekovi (64,65).

Povjerenstvo za lijekove na nivou KBC-a Split odobrava biološki lijek. Povjerenstvo određuje jesu li ispunjeni svi uvjeti za biološku terapiju, tj. postoje li kontraindikacije za primjenu lijeka i jesu li zabilježene reakcije na prethodnu sustavnu terapiju. Vrstu biološkog lijeka određuje ordinarijus ovisno je li zahvaćena samo koža ili više sustava psorijazom.

1. *Lokalna terapija*

Većina bolesnika oboljelih od psorijaze ima ograničene promjene koje zahvaćaju manje od 5% površine tijela. Ta skupina bolesnika može se liječiti samo primjenom lokalne terapije koja jamči učinkovitost i sigurnost. Lokalna se terapija također koristi kao dodatna terapija u bolesnika liječenih ultraljubičastim svjetlom, sustavnom terapijom ili biološkim lijekovima (66). Lokalna terapija psorijaze obuhvaća niz preparata koji imaju različitu učinkovitost i sigurnost primjene pa se stoga preporučuju u različitim fazama bolesti. U te preparate spadaju: pripravci kortikosteroida za lokalnu primjenu, analozi vitamina D (kalcipotriol), tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, salicilna kiselina, antralin, katrani, emoliensi, kao i sve kombinacije navedenih preparata. Potrebno je naglasiti da pravilan izbor podloge lokalnog pripravka uvelike može promijeniti penetraciju aktivne tvari, a time i djelotvornost. Podloge mogu biti u vidu masti, kreme, otopina, gelova i losiona. Različite podloge indicirane su za različite lokalizacije pa će se losioni, otopine i gelovi koristiti na dijelovima tijela koji su obrasli dlakama, a kreme i masti na ostalim mjestima (67). Važno je naglasiti da su potrebne redovne kontrole bolesnika na dugotrajnoj ili povremenoj lokalnoj terapiji te da je neprihvatljiva dugotrajna, nekontrolirana upotreba potentnih kortikosteroida (68).

Kortikosteroidi

Mehanizam djelovanja kortikosteroida nije u potpunosti razjašnjen. Čini se da inhibiraju fosfolipazu A i tako u koži smanjuju razinu arahidonske kiseline, prostaglandina i leukotriena. Mehanizam djelovanja uključuje protuupalni, vazokonstriktorni, imunosupresivni i protuproliferativni učinak. Kortikosteroidna terapija se preporuča koristiti 1-2 puta dnevno (69).

Vitamin D3 i analozi vitamina D

Kalcipotriol (kalcipotrien) je sintetski analog vitamina D koji je u Europu ranih 1990-ih uveden u terapiju blage do srednje teške plak psorijaze.

Kasnije na tržište dolazi takalcitol koji ne djeluje iritativno te prirodni D3 kalcitriol. Stoga se kalcitriol preporuča za područja koja su sklona iritaciji kao što su rub vlasišta i lice.

Učinak vitamina D3 i njegovih analoga je posredovan putem receptora u jezgri stanice,a pripadaju skupini retinoidnih, tiroidnih i steroidnih hormona. Važan je učinak sprječavanja proliferacije keratinocita i pojačane diferencijacije. Postoje i imunomodulatorni učinci na T limfocite, monocite i Langerhansove stanice (70,71).

Katran

Katran je destilacijski proizvod ugljena koji sadrži više od 400 različitih sastojaka od kojih su najpoznatiji benzoli, benzopireni, naftalin i fenoli. Sastavni dijelovi variraju u svojoj koncentraciji, a time i djelotvornosti. U lokalnom pripravku je nepoznat način djelovanja a danas se koristi u antiseptičke svrhe i kako bi se pojačalo djelovanje UV svjetla. Tako je 1925.godine prvi put opisana kombinirana terapija katrana s ultraljubičastim svjetlom (Goeckermaniva metoda) koja se i danas, premda u modificiranoj metodi, koristi u liječenju težih oblika psorijaze. Na tržištu u lječilištima postoje različiti katranski preparati, ali iz tehničkih razloga nisu standardizirani(55,56,57).

Antralin

Danas se antralin koristi iako je bio više zastupljen u prošlosti. U Europi i drugim zemljama izvan SAD-a se koristi u dnevnoj njezi hospitaliziranih bolesnika.

Kombinacija lokalnih pripravaka

Budući da većina lokalnih pripravaka ima ograničenja, njihova kombinacija može smanjiti rizik pojave nuspojava pojedinih komponenti, a istovremeno povećati djelotvornost u liječenju (66).

Kortikosteroidi i salicilna kiselina

Salicilna kiselina može pojačati djelovanje kortikosteroida pojačavajući njegovu penetraciju. U tu se svrhu preporuča kombinacija sa srednje potentnim kortikosteroidima(66).

Kortikosterodi i analozi vitamina D

Kombinacija kortikosteroida i analoga vitamina D je učinkovitija nego svaka komponenta zasebno (66).

Kortikosteroid i tazaroten

Budući da tazaroten može izazivati jače iritacije, uporaba kortikosteroida ublažava nuspojave i ujedno djeluje sinergistički. Neke studije pokazale su da je učinkovitost kombinacije veća nego uporaba samo kortikosteroidnog preparata. Kombiniranjem ovih preparata može se produžiti vrijeme primjene lokalne terapije te postići duže remisije. Važno je naglasiti da se također smanjuje mogućnost razvoja atrofije kože zbog kortikosteroidnog učinka (75,76).

Takrolimus i salicilna kiselina

Djelotvornost takrolimusa se povećava ukoliko se kombinira sa salicilnom kiselinom (77).

2. *Fototerapija*

U fototerapiji se primjenjuje elektromagnetsko zračenje. Biološki najaktivniji dio elektromagnetskog spektra je ultraljubičasto zračenje (UV). UV zračenje se prema valnim duljinama dijeli u tri dijela: UVC (do 280 nm), UVB (280-320 nm) i UVA (320-400nm). U fotobiološkim se procesima elektromagnetsko zračenje pretvara u kemijsku energiju, što uzrokuje fotokemijsku reakciju (78). U terapijske svrhe se koriste UVA i UVB zračenje. Glavni ograničavajući čimbenik u liječenju ultraljubičastim zračenjem je razvoj reakcije poput opekline od sunca. Osobe svjetlije kože su sklonije razvoju sunburn reakcije kože te se u njih moraju primijeniti niže doze UV svjetla u liječenju, a stoga se postižu sporiji i često slabiji rezultati liječenja. Prema odgovoru kože nakon 30 minuta izlaganja podnevnom sunčevu svjetlu u ljetnom razdoblju razlikuje se prema Fitzpatricku šest tipova kože (79).

Prije početka fototerapije neophodno je bolesnika pitati o dotadašnjoj reakciji kože na sunčevo svjetlo te prima li bolesnik neke lijekove koji mogu uzrokovati fototoksične i/ili fotoalergijske reakcije. Početna doza fototerapije se određuje prema tipu kože bolesnika ili prema minimalnoj eritemskoj dozi (MED). MED je najmanja doza UVB-zračenja koja uzrokuje na koži eritem jasno vidljiv 24 sata nakon obasjavanja. Obasjavanje započinje sa 70% minimalne eritemske doze. Tijekom fototerapije potrebno je pažljivo pratiti eritemski odgovor kože i razvitak pigmentacije. Ako je prije obasjavanja na koži vidljiv eritem uzrokovan prethodnim obasjavanjem, mora se primijeniti niža doza UVB-svjetlosti ili izostaviti jedno obasjavanje (80,81,82).

Učinkovitost fototerapije dokazana je brojnim kliničkim istraživanjima. PASI 75 postiže 50-75% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana fototerapije (82,83).

Fototerapija je apsolutno kontraindicirana u bolesnika liječenih zbog melanoma, u sindromu displastičnog nevusa, u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti, u *Xerodermi pigmentosum* te Bloomova sindroma (84).

Fotokemoterapija(PUVA)

Naziv PUVA terapija označuje primjenu fotosenzibilizirajućih tvari psoralena (P) i UVA obasjavanja u liječenju psorijaze i drugih kroničnih kožnih bolesti. PUVA dovodi do

remisije psorijaze ponavljanim, kontroliranim fototoksičnim reakcijama. Učinovitost primjene 8-metoksipsoralena i UVA svjetla u liječenju psorijaze dokazana je početkom sedamdesetih godina 20.stoljeća u dva velika svjetska centra, u SAD-u (Boston) te u Europi (Beč) (85,86).

Kroz nekoliko sljedećih godina brojnim je multicentričnim istraživanjima potvrđena učinkovitost fotokemoterapije u liječenju psorijaze te se otada do danas PUVA terapija široko primjenjuje u liječenju težih oblika psorijaze (87). Većina fotosenzibilizatora se može umjetno sintetizirati. Najčešće se primjenjuju 8-metoksipsoralen i 5-metoksipsoralen.

Fotokemoterapija u psorijaze djeluje antoproliferacijski, apoptotički, antiangiogeno te ima supresijski učinak na imunološki sustav (88,89,90). Fotokemoterapija je indicirana kod težih oblika psorijaze s jače infiltriranim žarištima i zahvaćenošću kože s više od 30% površine (82,83).

Bolesnike na PUVA terapiji treba upozoriti da se 12 sati nakon uzimanja oralnih psoralena ne smiju izlagati sunčevim zrakama, zbog mogućeg nastanka fototoksične reakcije te na obvezu nošenja sunčanih naočala. Ukupna dozvoljena kumulativna doza UVA je 1000 J/cm3 tijekom života (91).

PUVA kupka je oblik fotokemoterapije tijekom koje se psoraleni unose u kožu izvana u obliku tople kupke u kojoj je otopina fotosenzibilizatora 8-metoksipsoralena. Bolesnik provodi 20 minuta u toploj vodi (37° Celzijus) koja sadrži 1mg/1L 8-metoksipsoralena te se odmah nakon kupke objasjava UVA zrakama. Prednost PUVA kupki su manje ukupne doze obasjavanja koje bolesnik primi tijekom terapije, odsutnost gastrointestinalnih simptoma (mučnine i povraćanje) i mogućeg utjecaja na jetru, kao i činjenica da nema potrebe za nošenjem zaštitnih naočala nakon obasjavanja jer nema sustavne fotosenzibilizacije (92).

3. *Sustavna terapija*

Metotreksat

Metotreksat (MTX) je antagonist folne kiseline, citostatik, čija se učinkovitost u liječenju vulgarne psorijaze po prvi put opisuje 1951.godine, a njegova primjena započinje 1958.godine (93). Indikacije za primjenu metotreksata su srednje teška i teška psorijaza, posebno u slučajevima istovremene zahvaćenosti zglobova psorijatičnim artritisom, te u slučaju pustulozne i erotrodermijske psorijaze (82,83,94).

Poboljšanje kliničke slike se očekuje u razmaku između 4 i 8 tjedana, a maksimalni učinak između 8. i 16. tjedna liječenja (82,83). Podaci o učinkovitosti također se razlikuju te se PASI 75 nakon 16 tjedana terapije navodi u 60% bolesnika (83), odnosno u 25-50% bolesnika (82). Cilj terapije metotreksatom nije potpuni nestanak kožnih lezija, nego odgovarajuća kontrola bolesti s najmanjom mogućom dozom lijeka. Kada se postigne odgovarajući terapijski učinak, tjedna se doza smanjuje za 2,5 mg svaki mjesec dok se ne postigne najmanja moguća doza održavanja, obično 5-7,5 mg tjedno (94). U literaturi nije opisan rebound fenomen nakon naglog ukidanja terapije MTX-om. MTX je zbog svojih karakteristika pogodan za dugotrajnu primjenu (83).

Retinoidi

Retinoidi su prirodni ili sintetski derivati vitamina A. U dermatologiji je izuzetno važna uloga vitamina A, napose u procesima normalnog orožnjavanja epidermisa (95). Mehanizam djelovanja retinoida nije u cjelosti objašnjen. U jetri se nalazi kao ester, biva hidroliziran te potom transportiran specifičnom bjelančevinom za prijenos retinola (RPB) do različitih tkiva (95). Dugoročna terapija acitretinom se ne preporuča, iako se u pojedinačnim slučajevima može rabiti i dulje (82). Uobičajena doza lijeka u liječenju kronične plak i eritrodermijske psorijaze je od 0,25-0,5 mg/kg/TT, dok se za pustuloznu psorijazu preporuča 0,75-1 mg/kgTT na dan. Doza održavanja je za sve navedene oblike od 0,125-0,5 mg/kg/TT na dan (96).

Ciklosporin

Ciklosporin (prvotnog naziva ciklosporin A) je visoko učinkovit i brzodjelujući sustavni, neutralni, hidrofobni, ciklički (stoga prefiks „ciklo“) polipeptid za liječenje vulgarne psorijaze.

Ciklosporin se primjenjuje kratkotrajno, intermitentno tijekom dva do četiri mjeseca (97). Ne preporuča se kontinuirana, dugotrajna primjena ciklosporina dulje od dvije godine (98).

2.5. Liječenje psorijaze biološkim lijekovima

Najistaknutije skupine lijekova za liječenje psorijaze su antagonisti TNF alfa, antagonisti interleukina 12/23 i antagonisti interleukina 17. Biološki lijek se prepisuje ovisno o indikacijama i kontraindikacijama (Tablica 2).

Tablica 2. Prikaz indikacija i kontraindikacija za primjenu biološke terapije

Indikacije
1.Generalne indikacije
Bolesnici s umjerenom do teškom psorijazom koji ispunjavaju uvjete za terapiju Bolesnici sa psorijatičnim artritisom, posebno oni kojima antireumatici nisu pomogli (DMARD-ovi)
2.Ograničene indikacije
Bolesnici s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu kandidati za topičku terapiju, fotokemoterapiju ili klasičnu sustavnu terapiju zbog neučinkovitosti terapije ili kontraindikacija
Kontraindikacije
Ozbiljna virusna, bakterijska ili gljivična infekcija, uključujući Salmonellu Rizik od razvoja sepse Aktivna tuberkuloza Alergija na neki biološki agens *Selektivno za TNF inhibitore:* ANA+(osobito visoki titar) ili autoimuna bolest vezivog tkiva, kongestivno zatajenje srca(NYHA razred III ili IV), demijelinizirajuće bolesti *Selektivno za ustekinumab:* BCG cjepivo unutar 12 mjeseci(povećani rizik za razvoj infekcija) *Selektivno za sekukinumab, ixekizumab I brodalumab:* Chronova bolest Hepatitis B u povijesti bolesti Hepatitis C u povijesti bolesti Trudnoća Dojenje Postojanje malignog tumora unatrag 5 godina u povijesti bolesti Pretjerano izlaganje suncu ili fotokemoterapija

2.5.1. Antagonisti TNF α

U liječenju plak psorijaze su u Republici Hrvatskoj odobrena tri inhibitora čimbenika nekroze tumora α (od engl. tumor necrosis factor-α, TNF-α); adalimumab, etanercept i infliksimab.

Adalimumab

Adalimumab je rekombinantno monoklonsko protutijelo ljudskog podrijetla usmjereno protiv TNF-α. To je humani IgG1 imunoglobulin s varijabilnim regijama unutar lakih i teških lanaca specifičnih za TNF-α. Farmakoterapijski se ubraja u skupinu selektivnih imunosupresivnih lijekova (82).

Adalimumab se veže s visokim afinitetom za topive i transmembranske TNF-α molekule. Na taj način neutralizira biološku funkciju TNF – α blokirajući njegovu interakciju sa staničnim TNF receptorima p55 i p75. Adalimumab također modificira biološke reakcije koje potiče i nadzire TNF-α, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM 1, VCAM1 i ICAM- s IC50 od 0,1 -0,2 nM) (82).

Primjenjuje se supkutano. U odraslih bolesnika preporučena dnevna doza je 80 mg , tjedan dana potom daje se sljedećih 40 mg , a nakon toga 40 mg svaki drugi tjedan. U slučaju da niti nakon 16 tjedana nema kliničkog odgovora , korist daljnjeg produljenja terapije treba pažljivo razmotriti (82).

Etanercept

Etanercept je antagonist TNF-α. To je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment humanog IgG1 i p75 receptor humanog TNF- α, a veže slobodni TNF-α.

Etanercept je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim i progresivnim psorijatičnim artritisom, umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom, ankilozatnim spondilitisom te u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji ne reagiraju i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na ranije primjenjenu sustavnu terapiju koja uključuje PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat. Indiciran je za liječenje kronične teške plak psorijaze , u djece (od osme godine života nadalje) i adolescenata , koji ne reagiraju i/ili ne podnose drugu sustavnu terapiju ili fototerapiju (82).

Budući da se TNF- α smatra ključnim proupalnim citokinom u psorijazi i PsA, etanercept sposobnošću vezanja slobodnog TNF- α prekida kaskadu stvaranja različitih

upalnih medijatora te tako djeluje protuupalno i imunosupresivno (82). Etanercept je dostupan kao otopina za injekciju u šprici od 50 mg ili kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju od 25 mg koji je prikladan za uporabu u djece. Liječenje se preporučuje započeti u odraslih bolesnika s plak psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom u dozi od 25 mg 2 puta tjedno ili 50 mg 1 puta tjedno. U slučaju teže izražene kliničke slike psorijaze ili u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom može se primijeniti inicijalna doza od 50 mg 2 puta tjedno do 12 tjedana, a potom se liječenje nastavlja dozom od 25 mg 2 puta tjedno ili 50 mg 1 puta tjedno. Liječenje etanerceptom trebalo bi nastaviti ukoliko je postignuta remisija do 24. tjedna. Liječenje bi trebalo prekinuti ukoliko nije postignut odgovor do 12. tjedna. Etanercept se primjenjuje supkutano u područje nadlaktice, natkoljenice i abdomena (82).

Infliksimab

Infliksimab je kimerično (75% humano i 25% mišje) monoklonsko protutijelo usmjereno protiv TNF-α. To je IgG1 imunoglobulin s humanim odsječkom u stalnim regijama i mišjim odsječkom u dopunjenim regijama lakih i teških lanaca. Infliksimab se ubraja u skupinu selektivnih imunosupresivnih lijekova.

Infliksimab se veže za topive i transmembranske TNF-α molekule, kao i za TNF–α molekule vezane za specifične receptore. Vezanjem za topivi TNF- α, infliksimab sprječava njegov proupalni učinak, dok vezivanjem za membranski TNF-α uzrokuje uklanjanje ciljnih stanica mehanizmom aktivacije komplementa i/ili stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima, odnosno poticanjem apoptoze. Infliksimab ima vrijeme poluživota u serumu 8-9,5 dana, dok je vrijeme potpunog uklanjanja lijeka iz cirkulacije do 6 mjeseci.

Daje se intravenozno. U terapiji vulgarne psorijaze primjenjuje se u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine i daje se u tjednima 0, 2, 6 i zatim svakih 8 tjedana. Infuzija se daje tijekom perioda od 2 sata. Ukoliko nakon 14 tjedana liječenja infliksimabom, odnosno ako nakon 4 doze lijeka nema poboljšanja , ne treba nastaviti s daljnjim liječenjem (82).

2.5.2. Antagonist IL 12/23

Ustekinumab

Ustekinumab je potpuno IgG1κ-monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom i specifičnošću veže na p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina IL 12 i IL 23.

Ustekinumab je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa srednje teškom do teškom plak psorijazom koji reagiraju i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikaciju na najamnje dva različita ranije primjenjena sustavna lijeka uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat (82).

Ustekinumab sprječava doprinos IL-12 i IL-23 aktivaciji imunih stanica, kao što je unutarstanična signalizacija i sekrecija citokina. Tako se vjeruje da ustekinumab prekida signaliziranje i kaskadu citokina koja je povezana s razvojem psorijaze (82).

Lijek je dostupan kao otopina za injekciju u staklenoj bočici/štrcaljki od 45 mg/0,5 ml ili 90mg/1,0 ml. Liječenje se preporuča započeti potkožnom primjenom doze od 45 mg u tjednu 0 (nultom), nakon čega slijedi doza od 45 mg u tjednu 4, a nakon toga svakih 12 tjedana. Bolesnicima tjelesne težine iznad 100 kg potkožno se primjenjuje doza od 90 mg u tjednu 0, nakon čega slijedi doza od 90 mg u tjednu 4,a nakon toga svakih 12 tjedana. Ustekinumab se primjenjuje supkutano u području abdomena ili bedra. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebala bi se izbjegavati kao mjesta za primjenu injekcije (99).

2.5.3. Antagonist IL-17

Sekukinumab

Sekukinumab je humano monoklonsko protutijelo IgG1κ koje se veže na protein interleukin-17A. To je novi biološki lijek odobren za liječenje PsA, psorijaze i ankilozantnog spondilitisa (100). Sadrži djelatnu tvar sekukinumab. Ovaj lijek pripada skupini inhibitora interleukina 17 (IL-17A). U psorijazi je prisutna povećana ekspresija mRNA IL-17A. Blokadom IL-17 je znatno reducirana hiperproliferacija keratinocita. Sekukinumab neutralizira aktivnost IL-17A koja je povišena u psorijazi i psorijatičnom artritisu. Sekukinumab se primjenjuje kao potkožna injekcija u dozi od 300 mg svaka četiri tjedna, s time da se prve četiri injekcije apliciraju u razmaku od po tjedan dana. Ako je sekukinumab lijek prve linije biološke terapije, može se pokušati primjena u dozi od 150 mg (101).

Iksekizumab

Iksekizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje veže i neutralizira IL-17A. Pripada skupini lijekova koji se zovi inhibitori interleukina. Mehanizam djelovanja i učinkovitost su slični sekukinumabu (102).

2.6. Nuspojave bioloških lijekova

Adalimumab

Nuspojave za koje se pretpostavlja da postoji potencijalna uzročna povezanost s liječenjem adalimumabom mogu biti teške infekcije, neurološke reakcije i maligne bolesti (82).

Najčešća nuspojava adalimumaba je reakcija na mjestu ubrizgavanja injekcije.

Bolesnici su tijekom terapije adalimumabom podložniji infekciji. Najčešće su zabilježene infekcije gornjeg respiratornog trakta, bronhitis i infekcije mokraćnog sustava. Od ozbiljnih infekcija češće su zabilježene pneumonija, septični artritis, postoperacijske infekcije, erizipel, celulitis, divertikulitis i pijelonefritis (19).

Etanercept

Etanercept može povećati rizik za pojavu različitih infekcija te ponovo reaktivirati latentne infekcije. Neke od infekcija mogu imati smrtni ishod. Prije početka liječenja potrebno je pregledati bolesnike s obzirom na aktivnu i inaktivnu (latentnu) tuberkulozu. Ukoliko je postavljena dijagnoza tuberkuloze ne smije se započeti terapija etanerceptom (19).

Imunosupresivi poput etanercepta mogu povećati rizik za pojavu malignih bolesti. U kliničkim ispitivanjima etanercepta zabilježeni su slučajevi raznih malignoma (uključujući karcinome dojke i pluća te limfoma). Zasada se ne može isključiti mogući rizik od razvoja limfoma ili drugih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih etanerceptom te se preporučuje praćenje bolesnika (19).

Infliksimab

Akutne infuzijske reakcije su česta nuspojava infliksimaba. Najčešće su blage te obilježene tresavicom, glavoboljom, crvenilom, mučninom, otežanim disanjem i infiltracijom na mjestu infuzije, iako je primjećen i nastanak ozbiljnih anafilaktičkih reakcija. Mogu se

pojaviti unutar perioda od nekoliko sekundi tijekom infuzije do nekoliko sati nakon infuzije. Vjerojatnost infuzijske reakcije je veća u bolesnika s protututijelima na infliksimab (82).

Također, postoje dokazi o pojavi oportunističkih infekcija kao što su listerioza, histoplazmoza, kriptokokoza i pnumonija uzrokovana Pneumocystis carini u bolesnika liječenih infliksimabom. Liječenje ovim lijekom također nosi rizik i od reaktivacije i generalizirane preegzistirajuće latentne tuberkuloze. Zbog svega ovoga liječenje infliksimabom se ne preporuča u bolesnika s klinički i laboratorijski potvrđenom infekcijom (82).

Ustekinumab

Ustekinumab može povećati rizik od nastanka infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali ustekinumab primjećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije. Potreban je oprez kod primjene lijeka u bolesnika s kroničnom infekcijom ili kod anamneze povratne infekcije. Ustekinumab se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (19).

Imunosupresivi poput ustekinumaba imaju potencijal povećanja rizika od razvoja malignoma. U nekih bolesnika, koji su dobili ustekinumab u kliničkim ispitivanjima, pojavile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (19).

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni je cilj ovog istraživanja praćenje kliničkih parametara u bolesnika sa psorijazom kod primjene biološke terapije.

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Primjenom biološke terapije se postiže dobra remisija bolesti.
2. Biološka terapija je dovela do smanjenja bolnosti u zglobovima.
3. Biološka terapija dovodi do smanjenja vrijednosti PASI i DLQI score-a.

4. MATERIJALI I METODE

4.1.Ustroj i protokol istraživanja

Naše je istraživanje po ustroju retrospektivna studija. Na Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Split su analizirani pisani protokoli iz 2017., 2018., i 2019. godine te su izdvojeni bolesnici koji su oboljeli od vulgarne psorijaze i kojima je odobrena biološka terapija. Sukladno tom popisu, iz arhiva Klinike su izdvojene povijesti bolesti tih bolesnika iz kojih su korišteni podaci za ovaj diplomski rad. Dobiveni podaci su uneseni u računalo u obliku Excell tablica.

4.2. Ispitanici i kriteriji rada

U istraživanje je uključeno 70 bolesnika sa psorijazom koji primaju biološku terapiju. Pacijenti imaju potvrđenu dijagnozu vulgarne psorijaze i liječe se u dnevnoj bolnici Klinike za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split.

4.3. Mjere ishoda

Ulazne varijable su dob, spol bolesnika, biološki lijek, duljina trajanja uzimanja biološkog lijeka, ulazni PASI (engl. *Psoriasis Area Severity Index*), popratni komorbiditeti, primjena metotreksata kao potpornog lijeka uz biološku terapiju, ulazni DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*).

Izlazne varijable su vrijednost PASI nakon 3 mjeseca od početka primjene biološke terapije, zatim vrijednost PASI 6 mjeseci od početka terapije, vrijednost PASI kod promjene terapije (ukoliko je bilo potrebno zamijeniti inicijalnu terapiju), nuspojave biološke terapije, vrijednost DLQI nakon 3 mjeseca, vrijednost DLQI nakon 6 mjeseci od početka biološke terapije te kod promjene lijeka (ukoliko je bilo potrebno zamijeniti inicijalni lijek).

4.4. Statistička obrada podataka

U empirijskom dijelu rada upotrebom kvantitativnih metoda u biomedicini testiraju se postavljeni ciljevi istraživanja. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura prema spolu, dobu i uspješnosti biološke terapije. Numeričke vrijednosti se u slučaju normalne raspodjele prezentiraju aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, dok se u slučaju odstupanja od normalne razdiobe koristi medijan i interkvartilni raspon. Testiranje razlika u učinkovitosti lijeka se provodi ANOVA testom za ponovljena mjerenja gdje se ispituje postojanje razlika u PASI score-u i DLQI indeksu među promatranim lijekovi u svim točkama mjerenja (ulazna vrijednost, vrijednost nakon 3 mjeseca, te vrijednost

nakon 6 mjeseci). Statistički značajna razlika se smatra ukoliko je $P < 0,05$. Statističku analizu smo radili u programu Statistica 12.

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 70 bolesnika KBC-a Split. Svih 70 bolesnika ima potvrđenu dijagnozu vulgarne psorijaze. Uključene su 22 žene (31,42%) i 48 muškarca (68,57%). U tablici 3 su prikazani biološki lijekovi koji su propisani kao inicijalna terapija.

Prosječna dob bolesnika koji primaju biološku terapiju je 53,32 godine. Riječ je o višoj srednjoj životnoj dobi.

Ukupno 9 bolesnika je zamijenilo prvi propisani lijek drugim lijekom (12,85%). U šest bolesnika je zabilježena zamjena ustekinumaba, jedan bolesnik je zamijenio adalimumab, jedan bolesnik je zamijenio ixekizumab, a jedan je zamijenio etanercept (Tablica 9).

Prosječna ulazna PASI vrijednost je najviša u bolesnika kojima je propisan lijek etanercept ($24{,}65 \pm 0{,}49$) dok je najniža prosječna vrijednost utvrđena kod bolesnika kojima je propisan lijek guselkumab ($18{,}92 \pm 3{,}72$). Prosječne ulazne PASI vrijednosti, vrijednosti nakon 3 i 6 mjeseci su prikazane u Tablici 4.

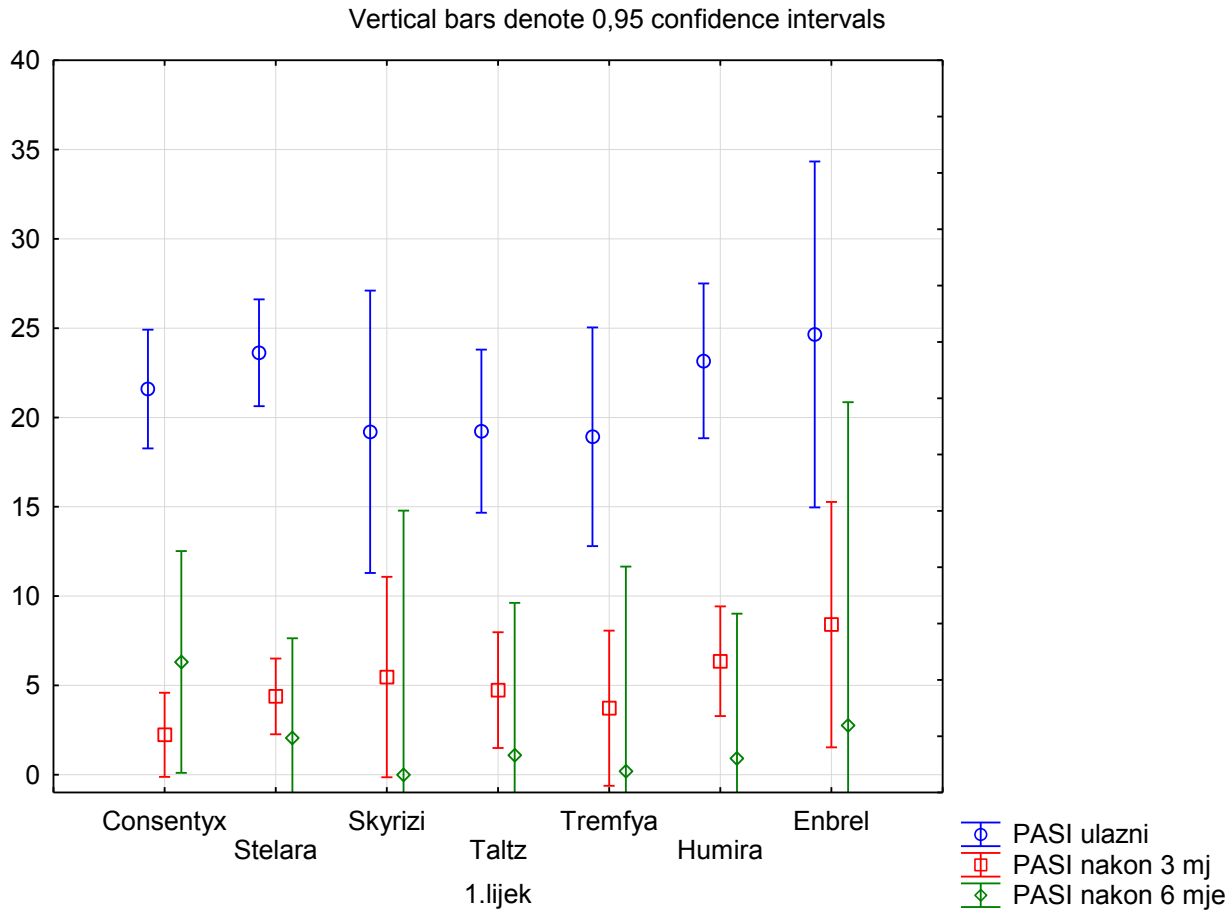
Kod svih bioloških lijekova je zabilježen znatan pad vrijednosti PASI nakon 3 mjeseca, dok postojanje razlike među lijekovima nije utvrđeno (F=1,10; P=0,373). Nakon 6 mjeseci je u odnosu na vrijednost nakon 3 mjeseca je došlo do dodatnog pada kod svih lijekova osim sekukinumaba gdje je utvrđen blagi porast u odnosu na vrijednost nakon 3 mjeseca, no razlika nije bila statistički značajna (F=0,34; P=0,911). Slika 3 sadrži grafički prikaz PASI vrijednosti na početku terapije, nakon 3 i nakon 6 mjeseci.

Tablica 3. Prikaz propisanih bioloških lijekova prema spolu

LIJEK	M		Ž	
ustekinumab	14	29,16%	7	31,81%
sekukinumab	9	18,75%	8	36,36%
risankizumab	5	10,41%	0	0
guselkumab	4	8,33%	1	4,54%
ixekizumab	8	16,66%	3	13,63%
adalimumab	6	12,5%	4	18,18%
etanercept	1	2,08%	0	0

Tablica 4. Prikaz prosječne ulazne PASI vrijednosti, nakon 3 mjeseca i nakon 6 mjeseci od početka terapije

		PASI ulazni		PASI nakon 3 mj		pasl nakon 6 mjeseci	
Prvi lijek	**N**	**Prosjek**	**SD**	**Prosjek**	**SD**	**Prosjek**	**SD**
Consentyx (sekukinumab)	17	21,59	7,35	2,24	4,37	6,31	24,42
Stelara (ustekinumab)	21	23,62	7,61	4,39	4,88	2,05	3,47
Skyrizi (risankizumab)	3	19,20	2,08	5,47	3,63	0,00	0,00
Taltz (ixekizumab)	9	19,23	5,97	4,73	7,19	1,09	1,77
Tremfya (guselkumab)	5	18,92	4,45	3,72	3,13	0,20	0,45
Humira (adalimumab)	10	23,17	6,82	6,35	4,15	0,92	1,57
Enbrel (etanercept)	2	24,65	0,49	8,40	0,85	2,75	0,64
F		0,80		1,10		0,34	
p		0,573		0,373		0,911	



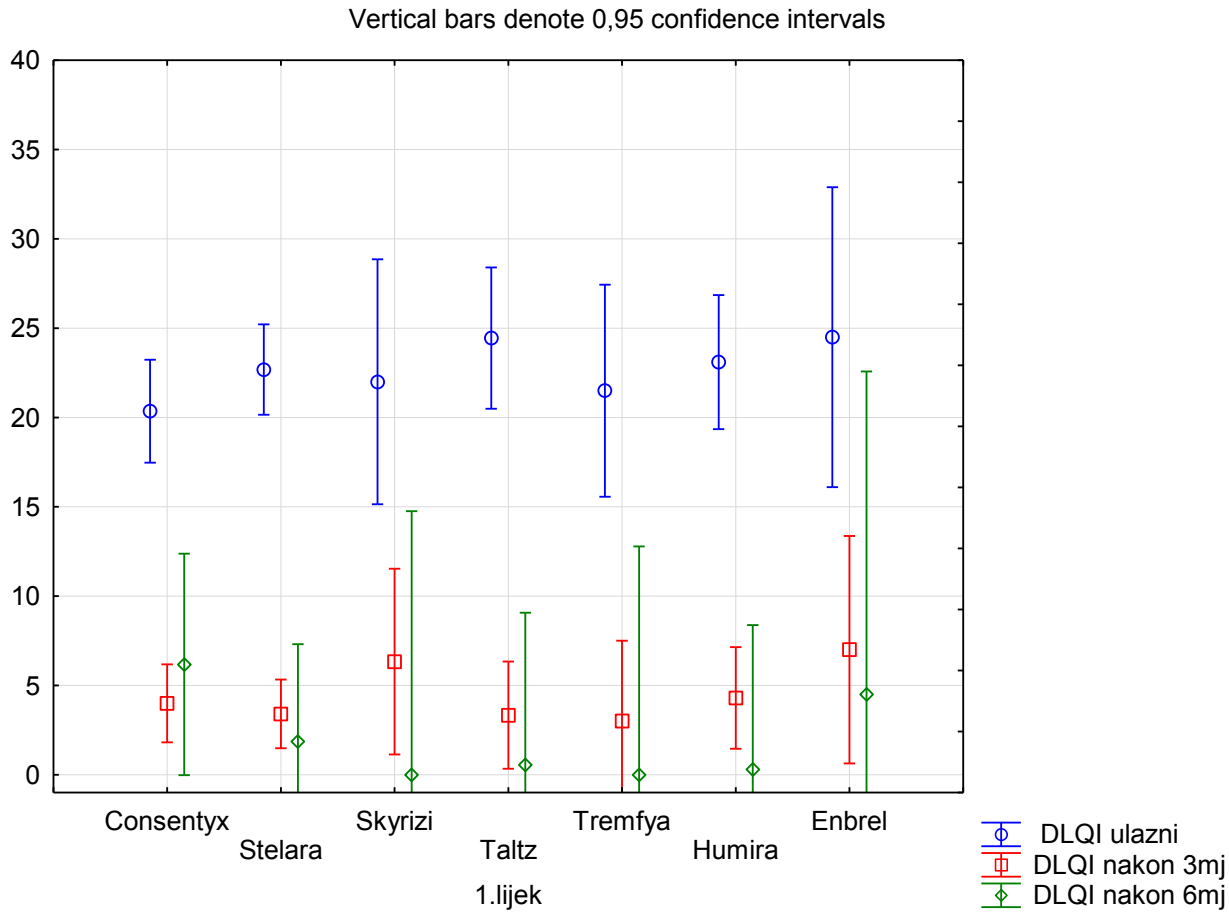
Slika 3. Grafički prikaz vrijednosti PASI kroz primjenu biološke terapiju kao ulazna vrijednost, nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci od primjene lijeka

Prosječna ulazna vrijednost je najniža u bolesnika kojima je propisan lijek sekukinumab ($20{,}35 \pm 6{,}00$), dok je najviša prosječna vrijednost utvrđena u bolesnika kojima je propisan lijek etanercept ($24{,}50 \pm 7{,}00$). Postojanje razlike u DLQI među lijekovima nije utvrđeno (F = 0,61; P=0,725). U Tablici 5 su prikazane prosječne DLQI vrijednosti na početku terapije, nakon 3 mjeseca i nakon 6 mjeseci od primjene lijeka. Svi promatrani lijekovi su bilježili znatan pad vrijednosti DLQI nakon 3 mjeseca, dok postojanje razlike među lijekovima nije utvrđeno (F=0,41; p=0,868). Nakon 6 mjeseci je u odnosu na vrijednost nakon 3 mjeseca je došlo do dodatnog pada kod svih lijekova izuzev sekukinumab gdje je utvrđen blagi porast u odnosu na vrijednost nakon 3 mjeseca, no razlika nije bila statistički značajna (F = 0,38; P = 0,889). Slika 4 sadrži grafički prikaz prosječnih DLQI vrijednosti na početku terapije, nakon 3 mjeseca i nakon 6 mjeseci od početka primjene lijeka.

Tablica 5. Prikaz prosječne ulazne DLQI vrijednosti i prosječne vrijednosti nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci od početka terapije

		DLQI ulazni		DLQI nakon 3 mj		DLQI nakon 6 mjeseci	
Prvi lijek	**N**	**Prosjek**	**SD**	**Prosjek**	**SD**	**Prosjek**	**SD**
Consentyx (sekukinumab)	17	20,35	6,00	4,00	5,30	6,18	24,45
Stelara (ustekinumab)	22	22,68	6,65	3,41	4,12	1,86	3,14
Skyrizi (risankizumab)	3	22,00	5,20	6,33	10,97	0,00	0,00
Taltz (ixekizumab)	9	24,44	5,32	3,33	3,32	0,56	1,13
Tremfya (guselkumab)	4	21,50	5,51	3,00	2,58	0,00	0,00
Humira (adalimumab)	10	23,10	5,13	4,30	2,58	0,30	0,67
Enbrel (etanercept)	2	24,50	0,71	7,00	0,00	4,50	3,54
F		0,61		0,41		0,38	
p		0,725		0,868		0,889	

Slika 4. Grafički prikaz vrijednosti DLQI kroz primjenu biološke terapiju kao ulazna vrijednost, nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci od primjene lijeka



Pojavnost komorbiditeta u ovom uzorku je zabilježena u 12 bolesnika i iznosi 17,14%. Zabilježeni komorbiditeti su: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus (Tablica 6).

Nuspojave su zabilježene u 4 bolesnika (5,7%). Zabilježene nuspojave su: hiperemija bjeloočnica, gastrointestinalne tegobe i eozinofilija (Tablica 7).

Bolnost zglobova pri uvođenju biološkog lijeka je zabilježena u 33 bolesnika (Tablica 8). Od toga je muškaraca 19 (57,57%), a žena je 14 (42,42%).

Upotreba metotreksata kao potpornog lijeka je zabilježena u 4 bolesnika (5,7%).

Tablica 6. Prikaz komorbiditeta u bolesnika prema spolu

KOMORBIDITET	M		Ž	
hiperlipidemija	1	1,42%	0	0
Arterijska hipertenzija	4	5,71%	4	4,28%
Diabetes mellitus	3	4,28%	1	1,42%

Tablica 7. Prikaz nuspojava u bolesnika prema spolu

NUSPOJAVA	M		Ž	
hiperemija	0	0	1	1,42 %
Gastrointestinalne tegobe	1	1,42%	0	0
eozinofilija	1	1,42%	0	0

Tablica 8. Prikaz simptoma bolnosti u zglobovima prema spolu

SPOL	M		Ž	
BOL U ZGLOBOVIMA	19	39,58%	14	63,63%)
BEZ BOLI U ZGLOBOVIMA	29	60,41%	8	36,36%

Tablica 9. Prikaz zamjene biološkog lijeka drugim i razlog zamjene

PRVI LIJEK	DRUGI LIJEK	RAZLOG PROMJENE INICIJALNE TERAPIJE
ustekinumab	guselkumab	Nema poboljšanja kliničke slike u vidu PASI I DLQI
ustekinumab	adalimumab	Nema poboljšanja kliničke slike u vidu PASI I DLQI
ustekinumab	guselkumab	Nema poboljšanja kliničke slike u vidu PASI I DLQI
ustekinumab	guselkumab	Nema poboljšanja kliničke slike u vidu PASI I DLQI
ixekizumab	guselkumab	Pojava gastrointestinalnih tegoba
etanercept	ixekizumab	Nema poboljšanja kliničke slike u vidu PASI I DLQI
ustekinumab	guselkumab	Bolnost u zglobovima se pogoršala
ustekinumab	sekukinumab	Nema poboljšanja kliničke slike u vidu PASI I DLQI
adalimumab	risankizumab	Nema poboljšanja kliničke slike u vidu PASI I DLQI

6. RASPRAVA

U provedenom istraživanju je dokazano poboljšanje kliničkih simptoma primjenom biološke terapije. Došlo je do statistički značajnog smanjenja PASI i DLQI score-a.
Biološki lijekovi su generalno sigurni i dobro se podnose. Međutim, može doći do štetnog učinka. Bitno je naglasiti da ovi lijekovi mogu dovesti do razvoja infekcije i povećati rizik od malignih tumora (103-106).

Javnozdravstveni problem predstavlja mogućnost razvoja aktivne tuberkuloze primjenom TNF-α inhibitora (103,104). Također, postoji rizik od razvoja limfoma, leukemije i melanoma (105,106).

Kombinacija bioloških lijekova sa tradicionalnom terapijom može poboljšati terapijske mogućnosti za bolesnike koji neadekvatno reagiraju na jedan lijek ili kada se učinkovitost može povećati uz dodatak drugog lijeka (107).

Primjenom biološke terapije je došlo do značajnog napretka u liječenju psorijaze, pogotovo upotrebom antagonista IL-17 I IL-23. Uvođenjem antagonista IL-17 I IL-23 se povećala učinkovitost terapije i dokazana je sigurnost tih lijekova.

Također, pronašli smo da je primjenom biološke terapije došlo do olakšanja bolnosti u zglobovima. Kod bolesnika kod kojih je pri uvođenju biološkog lijeka bio zabilježena bolnost u zglobovima, došlo je do značajnog poboljšanja nakon primjene lijeka.

Studije su pokazale da se biološka terapija može prilagoditi individualno svakom bolesniku te tako poboljšati kvalitetu života i sprječiti nastanak ireverzibilnih koštanih oštećenja.

Nadalje, u pojedinim istraživanjima stopa pojave velikih kardiovaskularnih događaja (eng. Major Cardiovascular Events - MACE) nije se značajno razlikovala među bolesnicima koji su bili na konvencionalnoj i onih koji su bili na biološkoj terapiji, ali u literaturi postoji niz studija koje govore o povoljnom utjecaju biološke terapije na kardiovaskularne komorbiditete u bolesnika sa psorijazom (108-111). Antagonisti TNF-α (infliksimab, adalimumab, etanercept) s uspjehom se koriste u liječenju pacijenata s umjereno teškom do teškom psorijazom, a trenutno dostupna istraživanja ukazuju na to da oni smanjuju incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja u oboljelih (109).

Česta je socijalna stigmatizacija i odbacivanje oboljelih od psorijaze (112). Stoga je jako bitno pružiti adekvatnu psihološku pomoć oboljelima ukoliko je to potrebno.

Psorijaza, kao i brojne druge dermatološke bolesti mogu značajno utjecati na odnose oboljelog i njegove okoline, a mogu se izraziti emocijama, pogoršanjem simptoma i pogoršanjem funkcioniranja jedinke u cjelini (113).

7. ZAKLJUČCI

1. Primjena biološke terapije u oboljelih od psorijaze je dovela do poboljšanja kliničkih simptoma.
2. Upotreba biološke terapije je dovela do smanjenja bolnosti u zglobovima u oboljelih.
3. Biološka terapija je dovela do značajnog poboljšanja vrijednosti PASI i DLQI indeksa.
4. Nema statistički značajne razlike između primijenjenih bioloških lijekova s obzirom na PASI score i DLQI indeks.

8. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb. Medicinska naklada;2007.
2. Šitum M i sur. Dermatovenerologija. Zagreb. Medicinska naklada;2018.
3. Keros P, Pećina M, Ivančić-Košuta M. Temelji anatomije čovjeka. Naklada Ljevak. Zagreb;1999.
4. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients, beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol 1996;135:533–7.
5. Barišić- Druško V, Poljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989;146:178-9.
6. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc 2004;9:136-9.
7. Zaghloul SS, Goodfield MJ. Objective assessment od compliance with psoriasis treatment. Arch Dermatol 2004;140:408-14.
8. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. JEADV 2006;20:370-9.
9. Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrodger DJ. Relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. Br J Dermatol 1994;130:199-203.
10. Grii ths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007;370: 263-71.
11. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997;37:1-11.
12. Griffithhs CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br J Dermatol 2007;156:258-62.
13. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB i sur.Guideliness of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics.J Am Acad Dermatol 2008;58:826-50.
14. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361:496-509.
15. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol 2008;58:1031-42.

16. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A i sur. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis:a hospital-based case-control study. Br J Dermatol 2007;157:68-73.
17. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2006;55:829-35.
18. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res 2006;298:321-8.
19. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E i sur. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. Zagreb: Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskog liječničkog Zbora;2013
20. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997;37:1-11.
21. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. Australas J Dermatol. 2006;47:151-9.
22. Mallon E, Bunce M, Savoie H et al. HLA-C and guttate psoriasis. Br J Dermatol. 2001;143:1177-82.
23. Namazi MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. Autoimmunity. 2004;37:67-71.
24. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. Immunology Today. 1993;14:349-52.
25. Brandrup F, Hauge M, Henningsen J et al. Psoriasis in an unselected series of twins. Arch Dermatol. 1978;114:874-78.
26. Henseler T. Genetics of psoriasis. Arch Dermatol Res. 1998;290:463-76.
27. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. Immunology Today. 1993;14:3-52.
28. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. Nature. 1988;334:395-402.
29. Brenner W, Gschnait F, Mayer WR. HLA B13, B17, B37 and Cw6 in psoriasis vulgaris: association with the age of onset. Arch Dermatol Res. 1978;262:337-9.
30. Enerback C, Martinsson T, Inerot A et al. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). Acta Derm Venereol. 1997;77:273-6.

31. Christopher E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. Semin Dermatol. 1992;11:261-6.
32. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk E et al. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. Acta Derm Venereol. 2000;211:12-3.
33. Kaštelan M, Gruber F, Čečuk- Jeličić E et al. A new haplotype Cw*0602-B57-DRB1* 0701-DQA1-0201-DQB1*0201 associated with psoriasis in the Croatian population. Clin Exp Dermatol. 2003;28:200-2.
34. Webb SR, Gascoigne NRJ. T-cell activation by superantigens. Curr Opin Immunol. 1994;6:467-75.
35. Perez-Lorenzo R, Nunez-Oreza LA, Garma-Quen PM, Lopez-Pacheco E, Bricaire-Bricaire G. Peripheral blood mononuclear cells proliferation and Th1/Th2 cytokine production in response to streptococcal M protein in psoriatic patients. Int J Dermatol. 2006;45:547-53.
36. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenetic mechanism in psoriasis. Clin Exp Immunol. 2004;135:1-8.
37. Prinz JC. Psoriasis vulgaris – a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26:326-32.
38. Berg LJ, Frank GD, Davis MM. The effects of MHC gene dosage and allelic variation on TCR selection. Cell. 1990;60:1043-53.
39. Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H et al. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. J Invest Dermatol. 1991;97:254-8.
40. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2002;46:1-23.
41. Kirby B, Griffiths CEM: Psoriasis: the future. Br J Dermatol. 2001;144:37-43.
42. Kaštelan M, Prpić-Massari L, Gruber F et al. Perforin expression is up-regulated in the epidermis of psoriatic lesions. Br J Dermatol. 2004;151:831-6.
43. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. J Clin Invest. 1995;95:317-27.

44. Teriu T, Aiba S, Kato T, Tanaka T, Tagami H. HLADR antigen expression on keratinocytes in highly inflamed parts of psoriatic lesions. Br J Dermatol. 1987;116:87-93.
45. Karasek MA. Progress in our understanding of the biology of psoriasis. Cutis. 1999;64:319-22.
46. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:851–64.
47. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. J Am Acad Dermatol. 2003;48:805-21.
48. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376:957-70.
49. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826–50.
50. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:12–29.
51. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases. J Am Acad Dermatol. 2017;76:393–403.
52. Mercieca C, Landewé R, Borg AA. Spondyloarthropathies: pathogenesis and clinical Features. u: textbook on rheumatic diseases. BMj group, EULAR,2012;255-75.
53. Sieper J, Caron P, van den Bosch F. Spondylarthropathides: treatment. BMj group, EULAR textbook on rheumatic Diseases. First edition, 2012;276-300.
54. Dougados M, Landewé R. Spondylarthropathides: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. BMj group, EULAR compendium on rheumatic diseases. First edition. 2009;92-115.
55. Sieper J, Heibel H, Mielants H. Menagement of spondylarthropathides. spondylarthropathides: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. BMj group, eulAr compendium on rheumatic diseases. First edition. 2009;116-131.
56. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2008;159:895-902.

57. Lindegard B. Mortality and causes of death among psoriatics. Dermatologica 1989;179:91-2.
58. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol 2007;157:68-73.
59. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res 2006;298:321-8.
60. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. An Bras Dermatol 2018;93:205-11
61. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. Arch Int Med 2007;167:1670-5.
62. Paschoal RS, Silva DA, Cardili RN, Souza CDS. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. An Bras Dermatol 2018;93:222-8.
63. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol 2011;20:303-7.
64. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. Arch Dermatol 2007;143:239 42.
65. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303:1–10.
66. Menter A, Koman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, et al. Guideliness of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guideliness of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2009; 643:655-659.
67. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M,Fleischer AB Jr. A systematic review of adverese effect associated with topical treatments for psoriasis. Dermatol Online J 2003;9:2.
68. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis:current perspectives with an emphasis on treatment.Am J Med 1999;107:595-605.
69. Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S, Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. Cutis 2004;74:201-6.

70. Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1alpha, 25- dihydroxyvitamin D3-mediated effects. J Immunol 1998;160:209-18.
71. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dispropionate(once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment pf psoriasis vulgaris: a randomized, double –blind, vehicle- controlled clinical trial. R J Dermatol 2002;147:316-23.
72. Kanzler MH, Gorsulowsky DC. Efficacy of topical 5% liquor carbonis detergents vs.Emollient base in treatment of psoriasis. Br J Dermatol 1993; 129:310-4.
73. Grupper C. The chemstry, pharmacology and use of tar in treatment of psoriasis. U: Farber EM,Cox AJ: Psoriasis:Proceeding of International Symposium, 1971:347:425-56.
74. Andrys C, Borska L, Pohl D, Fiala Z, Hamakova K, Krejskek J. Angiogenetic activity n patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy. Arch Dermatol Res 2007;298:479-83.
75. Koo JY, Martin D. Investigator–masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone fuorate cream q.d. vs. Mometasone fuorate cream b.i.d.in the treatment of plaque psoriasis. Int J Dermatol 2001;40:210-2.
76. Kaidbey K, Kopper SC, Sefton J, Gibson JR. A pilot study to determine the effect of tazarotene gel 0,1% on steroid –induced epidermal atrophy. Int J Dermatol 2001;40:468-71.
77. Carrol LC, Larke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus oinment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. Arch Dermatol 2005; 141:43-6.
78. Pašić A. Fizikalna terapija u dermatologiji. Lipozenčić J. Dermatovenerologija. 2. izdanje. Zagreb. Medicinska naklada;2004:34-41.
79. Fitzpatrick TB. The validity and practicability of sunreactive skin types I through VI. Arch Dermatol 1988;125:869-71.
80. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, i sur. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. Br J Dermatol 2004;151:283-97.
81. Čeović R. Fototerapija u dermatologiji. MEDICUS 2007;1:79-86.

82. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9;65:137-74.
83. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P i sur. European S3-Guideliness on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol 2009; 232:1-70.
84. Young A. Carcinogenicity of UVB phototherapy assesed. Lancet 1995;346:1431-2.
85. Wolff K, Honigsmann H, Gschnait F, Konrad K. Photochemotherapie bei psoriasis. Klinische Erfahrungen bei 152 patienten. Dtsch Med Wschr 1975;100:2471-7.
86. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. J Invest Dermatol 1977;68:328-35.
87. Hensler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. Lancet 1981:1:853-7.
88. Schwartz T, Grabbe S. UV-phototherapy mechanism, mediators, possible mode in action. U: Honigsmann H, Jori G, Young AR. The fundamental bases of phototherapy. Milano: OEMF,1996:99:105-116.
89. Coven Tr, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. Photoderm Photoimm Photomed 1999:15:22-7.
90. Čeović R, Pašić A, Lipozenčić J, Jakić-Razumović J, Szirovicza L, Kostović K. Antiproliferative, antiangiogenic and apoptotic effect of photochemotherapy (PUVA) in psoriasis patients. Coll Antropol 2007;31:551-6.
91. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. Br J Dermatol 1994;130:246-55.
92. Stege H, Berneburg J Ruzicka T, Krutmann J. Creme-PUVA Photochemotherapie. Der Hautartz 1997;48:89-93.
93. Edmundson W, Guy W. Treatment of psoriasis with folic acid antagonist. Arch Dermatol 11958;78:200-3.
94. Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P , Jullien D, Le Maitre M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP. Evidence-based recommendations on conventional ystemic treatments in psoriasis:

systematic review and expert opinion of a panel of dermatologist. J Eur Ecad Dermatol Veneorol. 2011;25:2-11.

95. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, i sur. Raplacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. Br J Dermatol 2005;152:451-8.
96. Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989;146:176-7.
97. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G i sur. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral®)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomizd study The PISCES Study Group. Br J Dermatol 1999;141:283-91.
98. Ho VC, Griffiths CEM, Berth-Jones J, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. J Am Acad Dermatol 2001;44:643-51.
99. Electronic Medicines Compendium. STELARA. Available at: http://emc.medicines.org.uk/medicine/21425/SPC/Stelara+45+mg+solution+for+injction/ .23 February 2009.
100. Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. RheumatolTher. 2016;3:5–29.
101. Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. Drug Des Devel Th er. 2016;10:2069–80.
102. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specifi c monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2016;0:1–9.
103. Raychaudhuri SP, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious disease in patients treated with anti-TNF agents. Autoimmun Rev. 2009;9:67–81.
104. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345:1098–104.

105. Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. Lancet. 2002;359:540–1.

106. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Bazzani C, Gorla R, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: Analysis of the LORHEN registry. Autoimmun Rev. 2010;9:175–80.

107. Jennifer C. Cather, Jeffrey J. Crowley Use of Biologic Agents in Combination with Other Therapies for the Treatment of Psoriasis Am J Clin Dermatol. 2014;515:467–78.

108. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jörg PC, Puig L, Emery P et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol 2010;130:1785-96.

109. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and nondisease-specific risk factors. Semin Thromb Hemost 2009;35:313-24.

110. Deyab G, Hokstad I, Whist JE, Smastuen MC, Agewall S, Lyberg T et al. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. Arthritis Res Ther 2017;19:232.

111. Voloshyna I, Seshadri S, Anwar K, Littlefield MJ, Belilos E, Carsons SE et al. Infliximab reverses suppression of cholesterol efflux proteins by TNF-α: a possible mechanism for modulation of atherogenesis. Biomed Res Int 2014;2014:8.

112. Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: Findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003;120:189-256.

113. Ghajarzadeh M, Ghiasi M, Kheirkhah S. Associations between skin diseases and quality of life: a comparison of psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. Acta Med Iran 2012;50:511-5.

9. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Praćenje kliničkih parametara u bolesnika sa psorijazom kod primjene biološke terapije.

Ispitanici: U istraživanje je uključeno 70 bolesnika koji se liječe u dnevnoj bolnici Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Split

Rezultati: Prosječna dob bolesnika je 53,32 godine. Riječ je o višoj srednjoj životnoj dobi. Ukupno 9 od 70 oboljelih je promijenilo inicijalnu terapiju. Prosječna PASI vrijednost je najviša u bolesnika kojima je propisan lijek etanercept. Najniža prosječna PASI vrijednost je zabilježena kod guselkumaba. Kod svih bioloških lijekova je zabilježen statistički značajan pad PASI vrijednosti nakon 3 mjeseca, dok postojanje razlike među lijekovima nije utvrđeno. Nakon 6 mjeseci je došlo do dodatnog pada PASI vrijednosti, osim kod sekukinumaba gdje je utvrđen blagi porast u odnosu na PASI vrijednosti nakon 3 mjeseca. Statistički značajna razlika nije utvrđena. Prosječna najniža ulazna DLQI vrijednost je zabilježena u bolesnika kojima je propisan lijek sekukinumab, dok je najviša vrijednost zabilježena u bolesnika koji su primali etanercept. Statistički značajna razlika prema DLQI među lijekovima nije utvrđena. Svi promatrani lijekovi su bilježili pad DLQI vrijednosti, dok razlike među lijekovima nema. Nakon 6 mjeseci je u odnosu na vrijednosti nakon 3 mjeseca došlo do dodatnog pada kod svih lijekova osim kod sekukinumaba gdje je utvrđen blagi porast. Statistički značajna razlika nije utvrđena. Bolnost zglobova pri uvođenju biološkog lijeka je zabilježena u 33 bolesnika (47,14%). Pojavnost komorbiditeta je zabilježena u 12 bolesnika (17,14%). Zabilježena je pojava arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i diabetesa mellitusa u bolesnika. Nuspojave su zabilježene u 4 bolesnika (5,7%). Opisane su nuspojave poput: povremena hiperemija, gastrointestinalne tegobe i eozinofilija. Upotreba metotreksata kao dodatne terapije biološkog terapiji je zabilježena u 4 bolesnika (5,7%).

Zaključci: Primjena biološke terapije kod oboljelih od psorijaze je dovela do poboljšanja kliničkih simptoma. Upotreba biološke terapije je dovela do smanjenja bolnosti u zglobovima u oboljelih. Biološka terapija je dovela do značajnog poboljšanja vrijednosti PASI i DLQI indeksa. Nema statističke značajne razlike među lijekovima u djelotvornosti prema PASI i DLQI indeksu.

10. SUMMARY

Biologic medications for psoriasis treatment

Objective: Monitoring of clinical parameters in patients with psoriasis during the application of biologic treatment.

Design: Retrospectively analyzed medical histories from 70 patients who are treated with biologic treatment in KBC Split.

Settings and participants: The study included 70 patients who are treated with biologic medications. There were 22 women and 48 men.

Main Outcome Measures: Improvement of clinical symptoms by measuring PASI and DLQI score.

Results: Average age od patients is 53,32 years. Nine patients changed initial therapy. Average PASI score is the highest at patients who took etanercept. Average PASI score is the lowest at patients who took guselkumab. All biologic medications improved PASI score after 3 months, there was no significant difference between medications. Improvement in PASI score is measured after 6 months again, but sekukinumab showed exacerbation. Average DLQI score is the lowest at patients who took sekukinumab, but the highest average score is measured at patients who took etanercept. There was no significant difference between medications. All medications improved DLQI score. Only sekukinumab did not make improvement in DLQI score after 6 months of therapy. Joint pain is noted at 33 patients (47,14%). Incidence of comorbidity is 17,14%. The most common comorbidities are: high blood pressure, hyperlipidemia and diabetes. Side effects are measured at 4 patients (5,7%). The most common side effects are: hyperemia, gastrointestinal disorders and eosinophilia. Four patients (5,7%) took methotrexate with biologic medication.

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i Prezime: Mia Strikić

Adresa: Petra Kružića 32A, 21231 Klis

Telefon: 00385 977458861

e-mail: miastrikic.ms@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum I mjesto rođenja: 11.12.1995, Split, Republika Hrvatska

Školovanje

2002-2010 Osnovna škola "Visoka", Split

2010-2014 II.gimnazija Split

2014-2020 Medicinski fakultet u Splitu, studij medicina

Strani jezici

Engleski jezik: aktivno znanje (razina C2, FCE Cambridge English Qualifications)

Talijanski jezik: aktivno znanje (C1)

12. PRILOZI

12.1. Slike

Slika 1. Psoriasis vulgaris 9

Slika 2. Psoriasis guttata 9

Slika 3. Grafički prikaz vrijednosti PASI kroz primjenu biološke terapije kao ulazna vrijednost, nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci od primjene lijeka……37

Slika 4. Grafički prikaz vrijednosti DLQI kroz primjenu biološke terapiju kao ulazna vrijednost, nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci od primjene lijeka……39

12.2. Tablice

Tablica 1. Prikaz postupka određivanja PASI SCORE-a..... 17
Tablica 2. Prikaz indikacija i kontraindikacija za primjenu biološke terapije 233
Tablica 3. Prikaz propisanih bioloških lijekova prema spolu.....355
Tablica 4. Prikaz prosječne ulazne PASI vrijednosti, nakon 3 mjeseci
i nakon 6 mjeseci od početka terapije 366
Tablica 5. Prikaz prosječne ulazne DLQI vrijednosti i prosječne vrijednosti nakon 3
mjeseca i 6 mjeseci od početka terapije 388
Tablica 6. Prikaz komorbiditeta u bolesnika prema spolu 40
Tablica 7. Prikaz nuspojava u bolesnika prema spolu 40
Tablica 8. Prikaz simptoma bolnosti u zglobovima prema spolu 40
Tablica 9. Prikaz zamjene biološkog lijeka drugim i razlog zamjene 411
Tablica 10. Prikaz bolesnika prema spolu, dobi, biološkom lijeku, trajanju terapije,
PASI score-u i DLQI indeksu.....655
Tablica 11. Prikaz bolesnika prema dobi, spolu, simptomu bolova u zglobovima, MTX kao
potpornoj terapiji, DLQI indeksu, nuspojavama i komorbiditetima..... 68

Tablica 10. Prikaz bolesnika prema spolu, dobi, biološkom lijeku, trajanju terapije, PASI score-u i DLQI indeksu

Bolesnik	Spol	Dob	1.lijek	2.lijek	Trajanje th 1	Trajanje th 2	PASI SCORE	PASI SCORE nakon 3 mj	PASI SCORE nakon 6 mj	PASI SCORE kod promjene lijeka
1	Ž	72	sekukinumab		24		24.6	2	0	
2	Ž	48	sekukinumab		7		17.6	0	0	
3	M	39	sekukinumab		8		16	1	0	
4	M	59	ustekinumab	Guselkumab	42	13	21.5	5.7	3	9.1
5	M	42	risankizumab		6		21	2.2		
6	M	65	ixekizumab		13		15.5	0	0	
7	M	54	sekukinumab		26		15	2	0	
8	Ž	51	guselkumab		5		18	6	1	
9	M	66	ixekizumab		8		13	4		
10	M	47	ustekinumab		14		12.1	0	0	
11	M	26	risankizumab		2		16.5			
12	M	54	adalimumab		39		26	4	0	
13	M	36	ixekizumab		24		14.5	2.5	5	
14	M	62	sekukinumab		10		19.6	1	1	
15	M	61	ustekinumab		39		16.1	0	0	
16	M	52	ustekinumab	adalimumab	5	24	23	15.7	0	15.7
17	Ž	39	sekukinumab		39		10.2	0.4	0	
18	Ž	71	sekukinumab		29		21	0	0	
19	M	53	ustekinumab		40		38.3	0	0	
20	M	46	adalimumab		68		10	3	0	
21	M	62	ustekinumab		60		25	1.2	1.2	
22	M	55	sekukinumab		30		16	1	0	
23	M	37	guselkumab		12		26.8	3.2	0	
24	Ž	28	ustekinumab		27		21	1	0	
25	M	39	ustekinumab		48		16.8	0.6	0	
26	M	62	sekukinumab		28		16	1	0	
27	M	72	ustekinumab		15		32.6	1.2	0	

28	Ž	66	ustekinumab	guselkumab	27	9	16	4.6	7.6	16
29	Ž	32	ixekizumab		14		22.8	0	0	
30	M	65	ixekizumab		15		18	2	1	
31	M	46	ixekizumab		16		33.6	23.1	0	
32	M	57	guselkumab		10		17	1	0	
33	M	48	nisankizumab		6		18	2.8	0	
34	M	54	risankizumab		6		21.6	9.6	0	
35	M	28	sekukinumab		4		19.4	0	-	
36	Ž	57	ustekinumab		28		17	10.1	7.6	
37	M	54	adalimumab		51		27	5.5	4.2	
38	M	52	ustekinumab		28		24.3	1.1	0.6	
39	Ž	73	adalimumab		7		18	1	0	
40	M	50	adalimumab		75		27	1.8	0	
41	M	54	etanerrcept		96		25	9	2.3	
42	M	50	sekukinumab		30		23	7	0	
43	M	46	ustekinumab	guselkumab	12	11	18	2.2	13.2	14
44	M	46	ustekinumab		29		26	5	0	
45	M	51	ustekinumab		27		36	0	0	
46	M	50	ustekinumab		35		25	5	0	
47	Ž	45	sekukinumab		25		42	0	0	
48	M	40	ixekizumab	guselkumab	10	12	16	7	3	0
49	Ž	61	adalimumab		60		32	12	3	
50	M	52	etanercept	ixekizumab	14	3	24.3	7.8	3.2	14.4
51	M	55	ixekizumab		12		15.7	3	0.8	
52	Ž	44	sekukinumab		8		18.7	1	0	
53	M	70	ustekinumab		21		14	8	0.5	
54	M	50	sekukinumab		21		29.7	1	0.3	
54	Ž	80	ustekinumab		48		22	16	4	
55	Ž	53	ustekinumab	guselkumab	48	6	27	9	1.5	1.5
56	Ž	57	ixekizumab		30		17	2	0	
57	M	29	guselkumab		14		16.3	0.6	0	
58	M	47	risankizumab		6		18	4	0	
59	Ž	68	ustekinumab	sekukinumb	36	7	26.6	2.8	0.9	10
60	M	62	ixekizumab		12		20	3	0	
61	M	57	sekukinumab		18		28	1.6	1	
62	Ž	35	adalimumab		30		17.9	11.2	0	

63	M	52	adalimumab	nisankizumb	18	6	17.8	7	2	16.4
64	M	56	adalimumab		24		28	6	0	
65	M	53	ustekinumab		24		37.8	2.9	3	
66	Ž	57	ustekinumab		28		14	0		0
67	Ž	70	sekukinumab		20		23.7	1	0	
68	Ž	62	sekukinumab		27		26.6	18	4	
69	M	45	guselkumab		13		16.5	7.8	0	
70		56	adalimumab		60		28	12	0	

Tablica 11. Prikaz bolesnika prema dobi, spolu, simptomu bolova u zglobovima, MTX kao potpornoj terapiji, DLQI indeksu, nuspojavama i komorbiditetima

Bolesnik	Spol	Dob	Bolovi u zglobovima	Komorbiditeti	MTX kao potporna th	DLQI ulazni	DLQI nakon 3mj	DLQI nakon 6mj	DLQI kod promjene	Nuspo-jave lijeka 1
1	Ž	72	da	HA	ne	20	0	0		ne
2	Ž	48	da	ne	ne	19	0	0		ne
3	M	39	ne	ne	ne	15	0	0		ne
4	M	59	ne	ne	ne	18	6	4	17	ne
5	M	42	ne	ne	ne	22	5	0		ne
6	M	65	da	HA	da	30	2	0		ne
7	M	54	ne	ne	ne	29	6	0		ne
8	Ž	51	da	ne	ne	24	6	-		ne
9	M	66	ne	ne	ne	22	6			ne
10	M	47	ne	ne	ne	22	0	0		ne
11	M	26	ne	ne	ne	25	6	-		ne
12	M	54	ne	ne	ne	27	6	0		ne
13	M	36	ne	ne	ne	15	0	0		ne
14	M	62	ne	ne	ne	17	3	0		ne
15	M	61	da	ne	ne	10	0	0		ne
16	M	52	da	ne	ne	19	0	0		ne
17	Ž	39	ne	ne	ne	17	7	1		ne
18	Ž	71	da	ne	ne	15	0	0		hiperem ija
19	M	53	da	ne	ne	30	0	3		Eozinoli ja
20	M	46	da	ne	ne	30	6	0		ne
21	M	62	ne	ne	ne	30	6	0		ne
22	M	55	da	ne	ne	17	3	0		ne
23	M	37	da	ne	ne	27	4	0		ne
24	Ž	28	ne	ne	ne	15	0	0		ne
25	M	39	ne	ne	ne	30	4	0		ne
26	M	62	ne	ne	ne	15	1	0		ne
27	M	72	da	ne	ne	26	5	1		ne
28	Ž	66	ne	ne	ne	17	6	3	17	ne

29	Ž	32	da	ne	ne	21	1	0		ne
30	M	65	da	ne	ne	24	3	0		ne
31	M	46	da	ne	ne	27	3	3		ne
32	M	57	ne	ne	ne	15	6	0		ne
33	M	48	ne	ne	ne	25	0	0		ne
34	M	54	da	ne	ne	25	19	0		ne
35	M	28	da	ne	ne	16	0	-		ne
36	Ž	57	ne	DM	ne	8	2	13		ne
37	M	54	ne	ne	ne	16	2	2		ne
38	M	52	ne	Povišeni lipidi	ne	24	3	0		ne
39	Ž	73	ne	ne	ne	21	7	0		ne
40	M	50	ne	ne	ne	24	3	1		ne
41	M	54	da	DM	da	24	7	2		ne
42	M	50	ne	ne	ne	20	10	0		ne
43	M	46	ne	ne	ne	27	4	4	17	ne
44	M	46	da	ne	ne	26	0	0		ne
45	M	51	ne	HA	ne	27	0	0		ne
46	M	50	ne	ne	ne	20	0	0		ne
47	Ž	45	ne	HA	ne	28	0	0		ne
48	M	40	ne	ne	ne	28	10	0	0	GI smetnje
49	Ž	61	da	ne	da	21	7	0		ne
50	M	52	da	DM,HA	ne	25	7	7	10	ne
51	M	55	da	ne	ne	28	4	2		GI smetnje
52	Ž	44	da	HA	ne	24	7	0		ne
53	M	70	da	HA	ne	30	15	0		ne
54	M	50	ne	ne	ne	27	1	0		ne
54	Ž	80	da	HA	ne	30	10	2		ne
55	Ž	53	da	ne	ne	24	10	7	7	ne
56	Ž	57	ne	ne	ne	29	7	0		ne
57	M	29	ne	ne	ne	25	2	0		ne
58	M	47	ne	ne	ne	16	0	0		ne
59	Ž	68	da	ne	da	28	3	3	17	ne
60	M	62	da	ne	ne	18	0	0		ne
61	M	57	ne	ne	ne	10	2	3		ne

62	Ž	35	ne	ne	ne	19	7	0		ne
63	M	52	ne	ne	ne	19	0	0	12	ne
64	M	56	da	ne	ne	22	3	0		ne
65	M	53	ne	ne	ne	15	1	1		ne
66	Ž	57	da	ne	ne	23	0	0		ne
67	Ž	70	da	ne	ne	30	8	0		ne
68	Ž	62	da	ne	ne	27	20	0		ne
69	M	45	ne	ne	ne	19	0	0		ne