

Terapijski pristup psorijazi – prvi dio: lokalni pripravci

Therapeutic Approach to Psoriasis – Part One: Topical Drugs

Ivan Lukežić¹, Nika Hlača^{2, 3*}, Marijana Vičić^{2, 3}

¹ Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za dermatovenerologiju, Rijeka, Hrvatska

³ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za dermatovenerologiju, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Psorijaza je imunološki posredovana kronična upalna bolest kože i zglobova. Najčešći oblik psorijaze jest vulgarna ili kronična stacionarna psorijaza, a očituje se pojavom eritematoznih plakova prekrivenih srebrnkastim ljuskama, praćenih svrbežom. Rjeđi oblici psorijaze jesu kapljičasta, eritrodermijska i pustulozna psorijaza te psorijaza praćena psorijatičnim artritisom. Procjena težine bolesti vrši se pomoću kliničkih bodovnih sustava, a važna je zbog odabira prikladne terapije. Prvu liniju liječenja blage do srednje teške psorijaze čini lokalna terapija, dok je kod težih oblika bolesti te pacijenata koji nemaju adekvatan odgovor na lokalnu terapiju ili fototerapiju, indicirana sustavna terapija. Postoji mogućnost kombiniranja lokalne i sustavne terapije, a u određenim slučajevima i fototerapije. U skladu sa smjernicama Hrvatskog dermatovenerološkog društva prva linija lokalnog liječenja psorijaze jest fiksna kombinacija kalciptriola i betametazon propionata jednom dnevno uz mogućnost proaktivnog liječenja dva puta tjedno. U terapiji održavanja prvenstveno se preporučuje fiksna kombinacija kalciptriola i betametazon propionata jednom ili dva puta tjedno. U slučaju psorijaze lica i intertriginoznih regija preporučuje se započeti liječenje lokalnim kortikosteroidima, a potom nastaviti s lokalnim inhibitorima kalcineurina. Lokalni pripravci u liječenju psorijaze neizostavan su dio liječenja blage do srednje teške psorijaze, ali i potpora liječenju težih oblika psorijaze uz sustavnu terapiju.

Ključne riječi: administracija; topikalna primjena; dermatološki lijekovi; inhibitori kalcineurina; psorijaza; vitamin D

Abstract. Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory skin and joint disease. Psoriasis vulgaris, also known as chronic plaque psoriasis, is the most common type of psoriasis and is characterized by the appearance of erythematous squamous plaques accompanied by itching. Guttate psoriasis, erythrodermic and pustular psoriasis, and psoriasis associated with psoriatic arthritis are less common forms of psoriasis. Clinical scoring systems are used to assess the severity of the disease, which is important for selecting the appropriate therapy. Local therapy is the first line of treatment for mild to moderate psoriasis, while systemic therapy is indicated for more severe forms of the disease and patients who do not respond to local therapy or phototherapy. Combining local and systemic therapy, as well as phototherapy, is an option in some cases. According to the Croatian Dermatovenerological Society's guidelines, the first line of topical treatment for psoriasis is a fixed combination of calcipotriol and betamethasone propionate once daily, with the option of proactive treatment twice a week. A fixed combination of calcipotriol and betamethasone propionate once or twice a week is recommended in maintenance therapy. Topical corticosteroids, followed by topical calcineurin inhibitors, are the treatment of choice for psoriasis of the face and intertriginous regions. Topical psoriasis treatment is essential in the treatment of mild to moderate psoriasis, but it also complements systemic therapy in patients with severe psoriasis.

Keywords: Administration, Topical; Calcineurin Inhibitors; Dermatologic Agents; Psoriasis; Vitamin D

***Dopisni autor:**

Nika Hlača, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za dermatovenerologiju
Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: nika.hlaca@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Psorijaza je kronična upalna bolest kože i zglobova koja je posredovana imunskim mehanizmima^{1,2}. Prosječna globalna prevalencija psorijaze je 2-3 %, pri čemu je bolest značajno češća na području Skandinavije, a rijetka je u Aziji i Africi¹. Bolest se podjednako pojavljuje u osoba obaju spolova, i to pretežno u bimodalnoj dobnoj raspodjeli od 30. do 39. i od 60. do 69. godine života, dok određeni podatci pokazuju da se u žena psorijaza pojavljuje u prosjeku 10 godina ranije³. Vulgarna ili kronična stacionarna psorijaza čini 90 % svih slučajeva psorijaze, a očituje se pojavom eritematoznih plakova prekrivenih srebrnkastim ljuskama, praćenih svrbežom⁴. Preostali, rjeđi tipovi psorijaze jesu kapljičasta, eritrodermijska i pustulozna psorijaza, kao i psorijaza praćena psorijatičnim artritismom. Psorijazu često prate udružene bolesti poput metaboličkog sindroma te jetrenih, kardiovaskularnih i psiholoških poremećaja^{3,5}.

Patogeneza bolesti je složena i nije u potpunosti razjašnjena². Značajnu ulogu imaju okolišni čimbenici, poput streptokokne infekcije, mehaničke traume i psihičkog stresa koji okidaju pojavu bolesti u genetski podložnih pojedinaca. Posljedično tome dolazi do razvoja opsežnih upalnih zbivanja u dermisu i epidermisu u kojima glavne izvršne stanice poput pomagačkih T- limfocita 1, 17 i 22 (engl. *T helper cell*; Th) luče ključne citokine TNF- α , IL-12, IL-23, IL-17 i IL-22. Kronična upala dovodi do nekontroliranog umnažanja keratinocita i poremećaja u njihovoj diferencijaciji, s pojavom karakterističnih kožnih eflorescencija^{1,6}.

Napredak razumijevanja patofiziologije bolesti u posljednja dva desetljeća rezultirao je razvojem novih, bioloških lijekova, koji ostvaruju svoj učinak sprječavajući učinke središnjih posrednika upale^{2,7}.

PROCJENA TEŽINE BOLESTI

Prije odabira terapije nužno je izvršiti procjenu težine psorijaze, pri čemu se služimo različitim kliničkim bodovnim sustavima. Najjednostavniji od njih je BSA (engl. *Body Surface Area*; BSA) koji određuje težinu bolesti sukladno površini kože zahvaćenoj psorijatičnim lezijama, pri čemu BSA do 3 % označava blagu, od 3 do 10 % srednje tešku, a pri više

od 10 % zahvaćene površine tešku psorijazu^{8,9}. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće se koristi PASI (engl. *Psoriasis Area Severity Index*) koji, uz postotak zahvaćene površine tijela, uzima u obzir razinu eritema, infiltracije i deskvamacije lezija na području glave, trupa, gornjih i donjih udova, tj. četiriju zahvaćenih regija tijela, bodujući svaku sastavnicu bodovima od 0 do 4¹⁰⁻¹³. PASI se ujedno koristi i kao pokazatelj uspješnosti terapije, pa tako npr. PASI 90 predstavlja 90-postotno poboljšanje PASI-ja, odnosno 90-postotnu redukciju psorijatič-

Psorijaza je imunosno posredovana kronična upalna bolest koja zahvaća kožu i zglobove. Njezina učestalost na svjetskoj je razini između 2-3 % te podjednako zahvaća oba spola u bimodalnoj dobnoj raspodjeli. Najčešće se radi o vulgarnoj psorijazi, a rjeđe o kapljičastoj, eritrodermijskoj, pustuloznoj te psorijazi uz psorijatični artritis.

nih lezija¹⁴. Osim BSA i PASI-ja, često se procjenjuje i DLQI (engl. *Dermatologic Life Quality Index*) koji u obliku upitnika, s mogućim konačnim zbrojem od 0 do 30 bodova, procjenjuje utjecaj bolesti na kvalitetu života pacijenta. Istovjetno kao i u slučaju BSA, tešku psorijazu označavaju PASI i DLQI zbroja većeg od 10^{10,15}. Rjeđe upotrebljavani parametri jesu PGA (engl. *Physician's Global Assessment*) koji određuje liječnikov dojam o bolesti te PSI (engl. *Psoriasis Symptom Inventory*) koji procjenjuje težinu psorijaze sukladno bodovanim simptomima bolesti¹⁴⁻¹⁶.

Procijenjena težina bolesti ključna je za konačan izbor terapije, stoga prvu liniju liječenja blage psorijaze čini lokalna terapija, dok je kod težih oblika bolesti te pacijenata koji nemaju adekvatan odgovor na lokalnu terapiju ili fototerapiju, indicirana upotreba sustavnih lijekova. Pri tome postoji mogućnost kombiniranja lokalne i sustavne terapije, a u određenim slučajevima i fototerapije^{8,9}.

LOKALNA TERAPIJA

Kortikosteroidi

Lokalni ili topikalni kortikosteroidi (TKS), uz analoge vitamina D, čine prvu liniju liječenja blage psorijaze³. Prva primjena TKS-a, 17 hidrosikortikosteron-21-acetata, zabilježena je 1952. godi-

ne¹⁷, a danas se ovi lijekovi smatraju djelotvornom i sigurnom terapijom koja se dobro podnosi^{18,19}. TKS ostvaruje protuupalno, antiproliferativno, imunosupresivno i vazokonstriksijsko djelovanje na području tretirane regije koja je zahvaćena psorijazom⁸. Protuupalni učinak TKS-a temelji se na smanjenom otpuštanju fosfolipaze A2 i vazokonstrikciji, uz izravnu blokadu proupalnih transkripcijskih faktora. Vazokonstrikcija krvnih žila u području papilarnog dermisa rezultira smanjenim pristizanjem upalnih medijatora. Također, sinteti-

Lokalna terapija i dalje predstavlja temelj liječenja blage do srednje teške psorijaze, a može se primjenjivati i uz sustavnu terapiju za liječenje težih oblika psorijaze. Suvremena lokalna terapija podrazumijeva primjenu kombiniranih pripravaka kortikosteroida i vitamina D koji se, osim u aktivnom liječenju psorijaze, mogu primjenjivati i kao terapija održavanja.

zirani lipokortin inhibira fosfolipazu A2, što dovodi do smanjenog stvaranja prostaglandina i leukotrijena. Izravnim učinkom na DNK, TKS dovodi do povećanog izražaja protuupalnih gena, neizravne inhibicije transkripcijskih faktora upale i smanjenog izražaja proupalnih gena²⁰. Antiproliferativno djelovanje TKS-a od velikog je značaja u liječenju psorijaze, a uočava se unutar epidermisa i dermisa u vidu redukcije mitozu keratinocita, odnosno inhibicije proliferacije upalnih stanica i sinteze kolagena. Imunosupresivno djelovanje povezano je s inhibicijom humoralnih čimbenika upalnog odgovora, uz dodatno kočenje sazrijevanja, diferencijacije i proliferacije stanica imunskog sustava²⁰.

Topikalni kortikosteroidi dostupni su u različitim oblicima i jačinama, a primjenjuju se kod akutnih pogoršanja bolesti ili češće, kod dugotrajnijeg liječenja (Tablica 1). S obzirom na jačinu pripravka, TKS se prema BNF klasifikaciji (engl. *British National Formulary Classification*) u Europi dijele u četiri kategorije, tj. na vrlo jake (klasa I), jake (klasa II), umjereno jake (klasa III) i slabe (klasa IV)^{18,21}. U Hrvatskoj nisu dostupni TKS I. i IV. kategorije, dok dostupni betametazon, prednizolon i metilprednizolon pripadaju u jake, a mometazon i alklometazon u umjereno jake. S obzirom na

oblik lijeka, topikalni kortikosteroidi na tržištu su prisutni kao kreme, masti, otopine te sprejevi, pjene i šamponi u novije vrijeme²². Odabir jačine i oblika TKS-a ovisi o težini i lokalizaciji bolesti, dobi i afinitetu bolesnika te dostupnosti i cijeni lijeka^{19,20,23}. Jaki topikalni kortikosteroidi namijenjeni su za primjenu na infiltriranim i rezistentnim psorijatičnim plakovima na području trupa i udova, dok su slabi primjereni za primjenu na području lica i intertriginoznih regija^{24,25}. Upotreba TKS-a mora biti racionalna jer njihovo dugotrajno korištenje može uzrokovati lokalne nuspojave poput atrofije kože, strija, purpure, teleangiektazija, depigmentacije, hipertrioze, akneiformnih lezija, perioralnog dermatitisa, *tinea incognito*, a u rjeđim slučajevima i sustavne poput supresije adrenalne osi^{24,26,27}. Stoga je u današnje vrijeme u određenog broja pacijenata razvijena kortikofobija, tj. strah od kortikosteroida koji nerijetko utječe na njihovu smanjenu suradnju u liječenju^{19,23,28}. No, važno je naglasiti da se nuspojave TKS-a razvijaju rijetko ako se ovi lijekovi koriste sukladno indikaciji i na ispravan način.

Analozi vitamina D

Analozi vitamina D upotrebljavaju se kao prva linija liječenja blage i srednje teške vulgarne psorijaze trupa, udova i vlasišta, a mogu se koristiti i u terapiji psorijaze noktiju. Istraživanja ovih lijekova započela su 1980-ih godina, a 1992. godine prvi su put odobreni za liječenje blage do srednje teške psorijaze^{17,22,29}.

Analozi vitamina D ostvaruju svoje djelovanje selektivnim vezanjem za unutarstanične receptore vitamina D, pri čemu utječu na gene s ulogom u proliferaciji keratinocita, orožnjavanju i upali. Kontrolu epidermalne proliferacije ostvaruju regulacijom diferencijacije i apoptoze keratinocita te inhibiraju lučenje interleukina (IL)-1 α / β , IL-2, IL-6, IL-8 i IL-12 od strane perifernih mononukleara, uslijed čega dolazi do stanjenja psorijatičnih plakova i uklanjanja ljusaka^{22,30,31}.

Predstavnici ove skupine lijekova su kalcipotriol, kalcitriol, takalcitol i maksakalcitol, od kojih je u Hrvatskoj dostupan kalcipotriol u koncentraciji od 0,005 % (Tablica 1). Inače su diljem svijeta ovi pripravci dostupni u obliku kreme, masti, losiona i pjene. Analozi vitamina D mogu se upotrebljavati

Tablica 1. Tradicionalna lokalna terapija psorijaze

Tradicionalni lokalni pripravci	Mehanizam djelovanja	Indikacija	Učestalost primjene	Istaknute nuspojave
Kortikosteroidi	Smanjenje ekspresije proupalnih gena i modulacija funkcije limfocita T	1. linija liječenja i održavanja blage do srednje teške psorijaze (PASI i BSA \leq 10) u fiksnoj kombinaciji s analogima vit. D 2. linija liječenja za blagu do srednje tešku psorijazu (PASI i BSA \leq 10) kao monoterapija	1-2 x dnevno / 2 – 4 tjedna, a zatim 2 x tjedno (terapija održavanja)	Atrofija, teleangiektazije, strije, akne
Analozi vitamina D	Regulacija gena vezanih uz diferencijaciju i apoptozu keratinocita, inhibicija proupalnih interleukina	1. linija za blagu do srednje tešku psorijazu u fiksnoj kombinaciji s kortikosteroidima ili 2. linija u monoterapiji	1-2 x dnevno na zahvaćenu kožu, a zatim 2 x tjedno (terapija održavanja)	Iritacija kože, fotosenzibilnost
Antralin	Smanjenje proliferacije keratinocita i aktivacije limfocita T	Kratkotrajna terapija za lokalizirane perzistentne plakove	1 x dnevno (maks. dva sata) tijekom 8 do 12 tjedana	Crvenilo, osjećaj pečenja, iritacija i bojenje kože
Katrani	Supresija sinteze DNK djelovanjem karbazola	Srednje teška plak-psorijaza	1 x dnevno tijekom nekoliko sati, do 4 tjedna	Iritacija, trajno obojenje rublja, neugodan miris, karcinogenost
Naftalan	Supresija sinteze DNK te proliferacije keratinocita	Srednje teška plak-psorijaza	1 x dnevno tijekom nekoliko sati, do 4 tjedna (moguća kombinacija s nB-UVB)	Iritacija, trajno bojanje rublja, neugodan miris, fotosenzibilizacija
Retinoidi	Smanjenje proliferacije keratinocita putem retinoičnih receptora u jezgri keratinocita	Blaga do srednje teška plak-psorijaza, palmoplantarna psorijaza i psorijaza noktiju	1 x dnevno navečer	Iritacija kože, fotosenzibilizacija
Salicilna kiselina	Smanjenje pH-vrijednosti rožnatog sloja te slabljenje veza između keratinocita	Uklanjanje ljuski te omekšavanje plakova, pripravci s kortikosteroidima povoljniji	1-2 x dnevno tijekom 8 – 16 tjedana	Iritacija i pečenje kože, salicilizam (sustavna apsorpcija)
Topikalni inhibitori kalcineurina	Inhibicija enzima kalcineurin-fosfataze	Liječenje psorijaze lica i pregiba	1-2 x dnevno na zahvaćena područja	Pečenje i svrbež kože

PASI – Psoriasis Area Severity Index; BSA – Body Surface Area; KS – Kortikosteroidi; DNK – Deoxyribonucleic acid; nB-UVB – Narrowband Ultraviolet B

kao monoterapija ili u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima^{18, 19, 30}. Pri samostalnoj upotrebi analozi vitamina D imaju učinkovitost sličnu II. i III. klasi TKS-a, no s manje nuspojave. Najčešće nuspojave analoga vitamina D uključuju pečenje, svrbež, crvenilo, edem, suhoću i iritaciju. Pojavi iritacije posebno je podložna koža lica i pregiba, stoga su za upotrebu na ovim područjima prikladniji kalcitriol i takalcitol koji su pokazali bolju podnošljivost. Moguće su i sustavne nuspojave kao hiperkalcemija, hiperkalciurija i supresija paratiroidne žlijezde, koje su vrlo rijetke ako se ne prijeđu maksimalne tjedne doze od 100 g/tjedan za kalcipotriol, 210 g/tjedan za kalcitriol i 70 g/tjedan za takalcitol^{19, 22}. Također, kod nedovoljne

učinkovitosti ili izraženijih nuspojava pojedinačnih lijekova indicirana je i kombinirana upotreba analoga vitamina D. Primjerice, kombinacija kalcipotriola i betametazona djeluje učinkovitije i brže od pojedinačno primijenjenih lijekova, uz smanjenu iritaciju i jednokratnu dnevnu primjenu, čime se značajno poboljšava suradljivost bolesnika^{18, 32}.

Antralin

Antralin ili ditranol je derivat policikličkih aromatskih ugljikovodika. Izvorno je to prirodan proizvod koji se dobiva iz jezgre brazilskog drveta iz Goe, a prvi je put sintetiziran tijekom Drugog svjetskog rata^{19, 29}.

Tijekom vremena pokazalo se da je topikalno primijenjen antralin jedna od najbrže djelujućih i najučinkovitijih lokalnih terapija psorijaze. Iako mehanizam njegova djelovanja nije do kraja razjašnjen, poznato je da smanjuje proliferaciju keratinocita, sprječava aktivaciju limfocita T, inhibira ekspresiju DEFB4 i regulira diferencijaciju stanica^{19, 31, 33}.

Antralin je dostupan u komercijalnim i kombiniranim formulacijama, a najčešće se koristi kratkotrajno i u visokoj dozi za lokalizirane perzistentne plakove. Za blagu do umjerenu psorijazu primjenjuje se antralin 0,1 % tijekom 8 do 12 tjedana, jednom dnevno tijekom najdulje dva sata kako bi se smanjile nuspojave (Tablica 1). Uz ovakav pristup 50 % bolesnika pokazuje poboljšanje (PASI 75) nakon dva tjedna liječenja^{19, 22, 23, 33}. Najizraženije nuspojave antralina jesu crvenilo, osjećaj pečenja te iritacija na mjestu primjene i oko njega. Antralin također boji kožu, kosu, nokte i odjeću, zbog čega se preporučuje ograničiti njegovu primjenu na manje vidljiva područja kože^{19, 30}.

Katrani

Katran je složena smjesa tisuća kemijskih spojeva koja se dobiva pirolizom ugljena, a u liječenju psorijaze koristi se dulje od 100 godina^{8, 19}. Klinički antipsorijatični učinak katrana vjerojatno je posredovan karbazolom, komponentom antiangiogenog i protuupalnog djelovanja koja blokira prekomjernu proliferaciju keratinocita supresijom sinteze DNK^{22, 30}. Na tržištu je prisutan u krutom obliku, ili pak kao otopina, deterdženti i šamponi od katrana (Tablica 1). Kombinirana upotreba katrana i fototerapije poznata je kao Goeckermanov protokol. Nuspojave katrana uključuju neugodan miris i bojenje kože, iritativni kontaktni dermatitis, crvenilo, osjećaj pečenja, folikulitis, fotosenzitivnost te povećanu incidenciju nastanka keratoma^{22, 23, 30}.

Naftalan

Naftalan je produkt destilacije naftenske nafte, koja se ubraja u teške nafte i sadrži velik postotak naftenskih ugljikovodika, od kojih se posebno ističu sterani (Tablica 1). Povijesno se naftalan koristi u zdravstvene svrhe posljednjih 600-700 godina³⁴.

Zahvaljujući steranima, koji građom sličje steroidnim hormonima i provitaminu D, naftalan ima izražen protuupalni, antialergijski, antiagregacijski i sedativni učinak, kao i onaj na metabolizam bjelancevina i elektrolita te rast i razvoj stanica kože^{34, 35}.

1989. godine u Ivanić Gradu utemeljena je specijalna bolnica Naftalan koja uspješno liječi pacijente oboljele od psorijaze i psorijatičnog artritisa upotrebom naftalanskih pripravaka u obliku kreme, ulja, sapuna i krutog šampona^{34, 35}.

Retinoidi

Retinoidi su skupina lijekova koje čine vitamin A te prirodni i sintetski derivati vitamina A. Retinoidi ostvaruju djelovanje aktivacijom receptora u jezgri kako bi regulirali gensku transkripciju. Retinoidna se kiselina transportira u jezgru uz pomoć proteina CRABP te se u jezgri veže na receptore retinoidne kiseline (RAR), retinoidne receptore X (RXR) i na FABP5 (engl. *fatty acid binding protein 5*). Svaki od receptora RAR i RXR ima tri podtipa receptora, tj. α , β i γ , na koje se vežu različiti retinoidi. Ti se receptori nalaze na membrani keratinocita. Vežući se na receptore, retinoidi smanjuju proliferaciju i diferencijaciju keratinocita i sprječavaju upalu^{19, 36}.

U liječenju psorijaze koriste se topikalni i sistemski retinoidi. Tazaroten je lokalni retinoid koji se koristi za liječenje psorijaze od 1997. godine, a dostupan je u obliku gela i kreme u koncentraciji 0,05 i 0,1 % (Tablica 1). Indiciran je za lokalnu terapiju blage do srednje teške psorijaze, koja se obično provodi u trajanju od 8 do 12 tjedana^{19, 23, 26, 30}. Nuspojave topikalnih retinoida su fotosenzitivnost, iritacija kože, crvenilo, pečenje, suhoća i teratogenost, stoga se ne smiju upotrebljavati tijekom trudnoće. Osim toga, da bi se smanjio potencijalni utjecaj iritacije, može se propisati slabija koncentracija lijeka, korištenje svaki drugi dan ili u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima ili emolijensima^{18, 19, 24}.

Provedeno randomizirano kontrolirano ispitivanje kombinacije tazaroten 0,1 % gela i klobetazol propionat 0,05 % masti pokazuje da učinkovitije djeluje u održavanju remisije u odnosu na samostalnu upotrebu tazarotena. Stoga je izgledan njihov sinergistički učinak, kao i produljenje učinkovitosti terapije i trajanja remisije¹⁹.

Salicilna kiselina

Salicilna kiselina je beta–hidroksilna kiselina s fenolnom komponentom koja posjeduje depigmentirajuća, protuupalna i antimikrobna svojstva. Salicilna se kiselina desetljećima primjenjuje u liječenju psorijaze zbog svojeg povoljnog keratolitičkog učinka³⁷.

Mehanizam djelovanja salicilne kiseline uključuje slabljenje veza između keratinocita i smanjenje pH-vrijednosti rožnatog sloja epidermisa čime potiče uklanjanje ljušaka i omekšavanje psorijatičnih plakova^{8, 19, 23, 38}. Kao monoterapija primjenjuje se za uklanjanje ljušaka s psorijatičnih plakova, a često se koristi u kombinaciji s kortikosteroidima jer omogućuje njihovo bolje prodiranje. Primjenjuje se jednom do dva puta dnevno u trajanju od 8 do 16 tjedana, samostalno ili u kombinaciji s drugim lokalnim pripravcima, poput kortikosteroida i topikalnih imunomodulatora¹⁹. Na tržištu su dostupne fiksne kombinacije salicilne kiseline i kortikosteroida u obliku masti koncentracije od 3 i 5 % te 2 % u losionu (Tablica 1). Nova istraživanja potvrđuju bolji učinak kombinacije 0,1 % mometazona i salicilne kiseline ili takrolimusa i salicilne kiseline u odnosu na pojedinačnu primjenu tih lijekova u liječenju psorijaze^{8, 19, 23}. Samostalno je dostupna u koncentracijama 2-10 % u bijelom vazelinu te kao otopina za vlasište ili u obliku šampona. Nuspojave salicilne kiseline uključuju akutnu ili kroničnu sustavnu intoksikaciju (salicilizam), posebice u slučaju liječenja više od 20 % površine tijela. S obzirom na mogućnost intoksikacije, ne preporučuje se kombinacija salicilne kiseline s ostalim lijekovima koji sadrže salicilnu kiselinu^{22,23,30}.

Lokalni inhibitori kalcineurina

Topikalni inhibitori kalcineurina (TCI) primjenjuju se u liječenju različitih upalnih kožnih bolesti, a nedavno se primjenjuju i u lokalnoj terapiji psorijaze posebnih regija¹⁶. S obzirom na učinkovitost usporedivi su s umjereno jakim kortikosteroidima (II. skupina). Učinak ostvaruju onemogućavanjem fosforilacije kalcineurina te posljedične aktivacije limfocita T, keratinocita i mastocita, kao i kaskade proupalnih citokina važnih za imunopatogenezu psorijaze¹⁹. Riječ je o dvama pripravcima, takrolimusu koji dolazi u obliku masti u

koncentracijama 0,03 i 0,1 %, te pimekrolimusu koji se nalazi u obliku kreme u koncentraciji 0,1% (Tablica 1). Iako za tu indikaciju nisu službeno odobreni, primjenjuju se za psorijazu lica, intertriginoznih regija (inverzna psorijaza) te anogenitalnog područja. U ovim regijama imaju znatnu prednost nad kortikosteroidima jer ne izazivaju atrofiju kože. Primjenjuju se jednom do dva puta dnevno, a za sada nema preporuke o duljini trajanja liječenja, iako se u terapiji održavanja atopijskog dermatitisa koriste u trajanju do 16 tjedana. Preporučuje se započeti liječenje lokalnim kortikosteroidima III. skupine jakosti, a potom nastaviti s primjenom lokalnih inhibitora kalcineurina. Češće nuspojave uključuju pečenje i svrbež na mjestu primjene koje postupno regrediraju tijekom daljnje primjene^{8, 19}. Ostale nuspojave uključuju crvenilo, toplinu, parestezije te bakterijske ili virusne infekcije kože. Od 2005. godine takrolimus i pimekrolimus nalaze se na listi lijekova s mogućim utjecajem na razvoj malignih bolesti, uključujući limfome. Iako istraživanja potvrđuju povezanost između primjene topikalnih inhibitora kalcineurina i pojave limfoma, apsolutni rizik za nastanak limfoma vrlo je malen, a samim time i pojedinačan rizik za bolesnike^{29, 39, 40}.

RAZVOJ NOVIH LOKALNIH PRIPRAVAKA ZA TERAPIJU PSORIJAZE

Suvremeno lokalno liječenje psorijaze temelji se na primjeni kombiniranih pripravaka analoga vitamina D i kortikosteroida. Budući da je dugotrajna primjena ovih pripravaka ipak ograničena razvojem lokalnih nuspojava, postoji velik interes za pronalazak novih lokalnih lijekova boljeg sigurnosnog profila i učinkovitosti. Trenutno je u tijeku kliničko ispitivanje inhibitora TYK2, brepocitiniba, a nedavno je za liječenje psorijaze po prvi put odobren lijek iz klase agonista arilnih receptora, tapinarof te lokalni inhibitor fosfodiesteraze-4 (PDE-4) roflumilast^{41, 42} (Tablica 2).

Roflumilast je jedini lokalni inhibitor PDE-4 odobren za liječenje psorijaze. Namijenjen je liječenju blage, umjerene i teške plak-psorijaze, a primjenjuje se u obliku kreme (0,3 %) jedanput dnevno, bez ograničenja u trajanju terapije. Roflumilast smanjuje aktivnost enzima PDE-4 odgovornog za hidrolizu cikličkog AMP-a (cAMP)⁴³.

Tablica 2. Suvremena lokalna terapija psorijaze

Suvremeni lokalni pripravci	Klasa lijeka	Indikacija/faza kliničkog ispitivanja	Učestalost primjene	Istaknute nuspojave
tapinarof	Inhibitor aril-ugljikovodičnih receptora	Odobren za liječenje blage, umjerene i teške plak-psorijaze	1 % krema 1 x dnevno	Folikulitis, kontaktni dermatitis
roflumilast	Inhibitor PDE-4	Odobren za liječenje blage, umjerene i teške plak psorijaze	0,3 % krema 1 x dnevno	Proljevanje, glavobolja, nesanicnost, bol na mjestu primjene, mučnina, infekcije
krisaborol	Inhibitor PDE-4	<i>Off label</i> primjena za manje infiltrirane psorijatične lezije	2 % mast 2 x dnevno	Crvenilo, pečenje, iritacija
brepocitinib	Inhibitor TYK2/JAK1	II b faza kliničkog ispitivanja	0,3 % krema 1 x dnevno	Podatci nisu dostupni

PDE-4 – Phosphodiesterase-4; TYK 2 – Tyrosine Kinase 2; JAK 1 – Janus Kinase 1

Usljed navedenog, povećava se koncentracija cAMP-a te se posljedično smanjuje razina proupalnih, a povećava razina protuupalnih citokina. Rezultati kliničkog istraživanja roflumilasta upućuju na njegov snažan protuupalni učinak na psorijatične plakove te psorijazu intertriginoznih regija. Utvrđeno je da snažnije inhibira PDE-4 u odnosu na ostale lijekove ove skupine, a osobito dobro djeluje na svrbež. Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev, glavobolja, nesanicnost, mučnina, infekcija gornjih dišnih puteva te infekcija mokraćnog sustava^{5, 38, 43}.

Krisaborol je također lijek iz skupine lokalnih inhibitora PDE-4 odobren za liječenje atopijskog dermatitisa. Preliminarne studije te pojedinačni slučajevi upućuju na povoljan učinak krisaborola i u liječenju psorijaze, posebice za slabije infiltrirane psorijatične lezije, no potrebno je više studija za konačnu procjenu učinka krisaborola u terapiji psorijaze^{41, 44}.

Tapinarof je prvi lijek iz skupine modulatora aril-ugljikovodičnih receptora koji je nedavno odobren za lokalno liječenje psorijaze. Djelovanjem na navedene receptore dovodi do smanjenja proliferacije keratinocita i limfocita T, a posjeduje i snažan antioksidativni učinak. Dosadašnja istraživanja ukazuju da smanjuje aktivnost proupalnih citokina poput IL-17A, IL17-F i IL-22, važnih u imunološkoj kaskadi razvoja psorijaze^{42, 45}. Tapinarof učinkovito djeluje na aktivna psorijatična žarišta, ali i na održavanje remisije psorijatičnih lezija. Primjenjuje se u obliku kreme (1 %) jednom dnevno, a najčešće zapažene nuspojave su folikulitis i kontaktni dermatitis, stoga se čini kako ima dobar sigurnosni profil^{38, 43, 45, 46}.

Brepocitinib je lokalni inhibitor TYK2/JAK1 koji je trenutno u fazi II b kliničkog ispitivanja za liječenje psorijaze. Inhibicijom signalnog puta TYK2/JAK1 dovodi do smanjenja ekspresije različitih proupalnih gena i signalnih puteva uključenih u imunopatogenezu psorijaze. Brepocitinib osobito dobro djeluje na smanjenje ekspresije IL-17A/F, IL-12 i IL23 te je u odnosu na placebo doveo do značajnog smanjenja PASI zbroja u 12. tjednu liječenja^{42, 47}. Uz navedena klinička ispitivanja, u tijeku je i nekoliko pretkliničkih istraživanja koja uključuju inhibitore interleukina-2, modulare RNK i analoge amigdalina⁴¹. S obzirom na obećavajuće rezultate dosadašnjih istraživanja, uskoro možemo očekivati širi spektar novih lokalnih terapija za liječenje psorijaze.

KOMBINACIJA LOKALNE TERAPIJE I FOTOTERAPIJE

Pod pojmom fototerapije podrazumijeva se izlaganje kože ultravioletnom B (UVB) ili ultravioletnom svjetlu A (UVA). Fototerapija ima imunomodulatorno djelovanje, smanjuje proliferaciju keratinocita i lučenje proupalnih citokina. Temelji se na primjeni UV svjetla valnih duljina u rasponu od 290 do 400 nanometara, a obasjavanje se provodi tri do pet puta tjedno^{8, 26}. U liječenju psorijaze, fototerapija se može kombinirati s lokalnom terapijom, u svrhu poboljšanja učinkovitosti i primjene manje doze UV zračenja tijekom kraćeg vremena^{8, 26, 48}.

Ukospektralni UVB (engl. *Narrowband UVB*; NB-UVB) provodi se u posebno konstruiranim kabinama obloženim svjetljkama koje emitiraju ultraljubičaste zrake valne duljine 311±1 nm

(TL-01). NB-UVB fototerapija dovodi do bržeg nestanka psorijatičnih žarišta, manje je eritematogena uz postizanje duže remisije u odnosu na širokospektralnu UVB terapiju. Primjenjuje se u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom i kapljičastom psorijazom, a 50-75 % bolesnika postižu PASI 75 nakon 4-6 tjedana liječenja^{48, 49}.

Početna doza fototerapije određuje se prema fototipu kože bolesnika, a doze obasjavanja postupno se povećavaju. Zbog brže i jače učinkovitosti, fototerapija se može koristiti u kombinaciji s različitim lokalnim i sistemskim lijekovima, primjerice lokalnim kortikosteroidima, analogima vitamina D, cignolinom, tazarotonom te sustavnim lijekovima, retinoidima i metotreksatom. NB-UVB je kontraindiciran u bolesnika s fotodermatozama, malignim melanomom u anamnezi, sindromom displastičnih nevusa i imunosupresivnim bolestima. Akutne nuspojave uključuju eritem, svrbež, nastanak mjehura, a dugoročna posljedica UVB terapije, izravno povezana s visokom kumulativnom dozom UVB zračenja primljenom tijekom života, jest povećan rizik nastanka bazocelularnih i planocelularnih karcinoma kože⁴⁸.

PUVA terapija podrazumijeva primjenu fotosenzibilizirajućih tvari psoralena (P) i UVA obasjavanja, a riječ je o ponavljanim, kontroliranim fototoksičnim reakcijama uzrokovanim fotosenzibilizirajućom tvari i UVA obasjavanjem. PUVA ima antiproliferacijski, apoptotički i antiangiogeni učinak, a djeluje i imunosupresivno. Primjenjuje se u liječenju umjerene i teške psorijaze s jače infiltriranim žarištima, a 75-100 % bolesnika postiže PASI 75 nakon 4-6 tjedana. Početna doza PUVA terapije određuje se prema fototipu kože, a psoraleni se uzimaju peroralno sat i pol prije samog obasjavanja u dozi 0,6mg/kg tjelesne mase bolesnika. Psoraleni se mogu primijeniti i lokalno u obliku kupke (PUVA kupke) pola sata prije samog obasjavanja. Važno je istaknuti kako se 12 sati nakon uzimanja oralnih psoralena bolesnici ne smiju izlagati sunčevim zrakama, zbog mogućeg nastanka fototoksične reakcije. Ukupna dozvoljena kumulativna doza UVA-e je 1000 J/cm² tijekom života⁴⁸. Lokalna PUVA terapija podrazumijeva lokalnu primjenu psoralena u obliku otopine ili kreme koja se na oboljelu kožu nanosi jedan sat prije obasjavanja UVA zrakama, a primjenjuje se u lije-

čenju palmoplantarne psorijaze. PUVA terapija se u liječenju psorijaze može kombinirati s lokalnim i sustavnim lijekovima kako bi se povećala učinkovitost i smanjila kumulativna doza obasjavanja. Može se kombinirati s lokalnim kortikosteroidima, kalcipotriolom i tazarotonom, a sustavno se najčešće kombinira s retinoidima (tzv. RePUVA)⁵⁰. Najčešći akutni neželjeni učinak PUVA terapije jest eritem koji se javlja 48-72 sata nakon obasjavanja. PUVA terapija može izazvati i poseban oblik svrbeža, tzv. «PUVA itch», koji je simptom fototoksičnosti same terapije. Kasni neželjeni učinci uključuju poremećaj pigmentacije (PUVA lentiginosa), aktinička oštećenja epidermisa te povećan rizik nastanka epidermalnih, malignih tumora kože^{26, 48}.

KOMBINACIJA LOKALNE TERAPIJE I SUSTAVNE TERAPIJE

Lokalna terapija predstavlja temelj liječenja blagih do srednje teških oblika psorijaze, a u pacijenata sa srednje teškom i teškom psorijazom može se primjenjivati u kombinaciji sa sustavnom terapijom⁸. Sustavno liječenje psorijaze indicirano je u pacijenata s PASI zbrojem većim od 10 ili manjim od 10 u slučaju psorijaze vlasišta, lica, ruku, noktiju, palmoplantarne ili genitalne regije, kao i kod psorijaze s teškim simptomima koja se ne može kontrolirati lokalnom terapijom te u pacijenata s aktivnim psorijatičnim artritisom⁵¹⁻⁵³. Lokalna terapija kortikosteroidima, analogima vitamina D te retinoidima predstavlja vrijednu potporu liječenju biološkim i nebiološkim sustavnim lijekovima, a u nekim slučajevima može povećati učinkovitost sustavne terapije. Primjerice, primjena lokalnih potentnih kortikosteroida u tijeku sustavne terapije etanerceptom dovela je do poboljšanja psorijatičnih lezija u 12. tjednu liječenja u odnosu na monoterapiju etanerceptom⁵⁴. Nadalje, kombinacija kalcipotriola i betametazon dipropionata uz liječenje adalimumabom bila je učinkovitija u odnosu na monoterapiju adalimumabom tijekom prva četiri tjedna liječenja⁵⁵. Slično je i s primjenom lokalnih analoga vitamina D tijekom liječenja metotreksatom koji omogućuju smanjenje ukupne kumulativne doze metotreksata, kao i dulje razdoblje remisije bolesti⁵⁶. U tijeku terapije niskim dozama ciklosporina (2 mg/kg/

dnevno) također se preporučuje lokalna primjena kombiniranih pripravaka kalcipotriola i betametazon-dipropionata. Slično je i s primjenom lokalne terapije kalcipotriolom i acitretinom koja povećava učinkovitost sustavno primijenjenog acitretina⁵⁷. Nadalje, kombinirana primjena lokalne terapije i apremilasta značajno je povećala učinkovitost apremilasta u pacijenata sa psorijazom^{58,59}. Dosadašnja klinička ispitivanja, kao i klinička praksa, ukazuju na značaj primjene lokalne terapije kao potporne terapije u sustavnom liječenju psorijaze, posebice na početku sustavnog liječenja, kao i u ograničenim pogoršanjima bolesti tijekom sustavnog liječenja.

ZNAČAJ LOKALNIH PRIPRAVAKA U ERI SUSTAVNE TERAPIJE

Lokalna terapija i dalje predstavlja temelj liječenja blagih do srednje teških oblika psorijaze, a vrijedna je i kao potporna terapija sustavnom liječenju pacijenata sa srednje teškom i teškom psorijazom. Nadalje, budući da je psorijaza kronična bolest, lokalna terapija ima velik značaj u dugotrajnom i proaktivnom liječenju ove bolesti. Istraživanja ukazuju na to da se upravo proaktivnom lokalnom terapijom održavanja može smanjiti potreba za sustavnom terapijom^{4,32,53}. Lokalna terapija je sigurna, često cjenovno prihvatljiva u usporedbi s drugim terapijama, posebice biološkom, a pacijenti je dobro podnose. Međutim, za postizanje dugoročnih kliničkih ishoda potrebna je visoka razina suradljivosti pacijenata, odnosno redovita primjena terapije, kao i proaktivno liječenje u relapsima bolesti. Učestalost primjene, sigurnost, formulacija, početak djelovanja, strah od kortikosteroida, samo su neki od brojnih čimbenika koji utječu na suradljivost pacijenata. Izbor lokalne terapije koji je u skladu s očekivanjima i navikama bolesnika, može uvelike pridonijeti suradljivosti pacijenata^{3,4,28,53}.

U skladu sa smjernicama Hrvatskog dermatovenerološkog društva (HDVD), prva linija lokalnog liječenja psorijaze jest fiksna kombinacija kalcipotriola i betametazon-propionata jednom dnevno uz evaluaciju nakon 4-8 tjedana te mogućnost proaktivnog liječenja dva puta tjedno. Monoterapija lokalnim kortikosteroidima i kalcipotriolom druga je linija liječenja, dok je preparat katrana

(antralin) treći izbor u liječenju psorijaze. U terapiji održavanja prvenstveno se preporučuje fiksna kombinacija kalcipotriola i betametazon-propionata jednom ili dva puta tjedno ili monoterapija lokalnim kortikosteroidima i analogima vitamina D, također jednom ili dva puta tjedno. U slučaju psorijaze lica i intertriginoznih regija preporučuje se započeti liječenje lokalnim kortikosteroidima III. skupine jakosti, a potom nastaviti s lokalnim inhibitorima kalcineurina. Za liječenje hiperkeratotične psorijaze preporučuje se monoterapija (5-10 %) salicilnom kiselinom tijekom 3-5 dana te potom nastavak inicijalne topikalne terapije. Učinkovitost lokalne terapije može se povećati primjenom okluzije, kombinacijom lokalne i fototerapije te kombinacijom lokalne i sustavne terapije⁶⁰.

Zaključno, lokalni pripravci u liječenju psorijaze još uvijek su neizostavan dio terapije blage do srednje teške psorijaze, ali i pomoć pri liječenju težih oblika psorijaze uz sustavnu terapiju.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med* 2020;93:97–110.
2. Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, Walecka I. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2021;22:9294.
3. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)* 2021;21:170–3.
4. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci* 2021; 22:4983.
5. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med* 2020;27: 335–42.
6. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22:11574.
7. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:27–40.
8. Lebwohl M. Psoriasis. *Ann Intern Med* 2018;168:49–64.
9. Wu JJ. Contemporary management of moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Manag Care* 2017;23:403–416.
10. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:117–22.

11. Salgado-Boquete L, Carrascosa JM, Llamas-Velasco M, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, Belinchón I. A New Classification of the Severity of Psoriasis: What's Moderate Psoriasis. *Life (Basel)* 2021;11:627.
12. Moon CI, Lee J, Yoo H, Baek Y, Lee O. Optimization of psoriasis assessment system based on patch images. *Sci Rep* 2021;11:18130.
13. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care* 2019;32:58–69.
14. von Csiky-Sessoms S, Lebwohl M. What's New in Psoriasis. *Dermatol Clin* 2019;37:129–36.
15. Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. Practical compendium for psoriasis management. *Dermatol Ther* 2020;33:13243.
16. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther* 2018;31:12589.
17. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol* 2020;100:00032.
18. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician* 2017;63:278–85.
19. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:432–70.
20. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2022 [cited 2023 Jan 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>.
21. Rajagopalan M, De A, Godse K, Krupa Shankar DS, Zavar V, Sharma N et al. Guidelines on Management of Atopic Dermatitis in India: An Evidence-Based Review and an Expert Consensus. *Indian J Dermatol* 2019;64:166–81.
22. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J* 2017;8:235–45.
23. Lebwohl M, Thaçi D, Warren RB. Addressing challenges associated with long-term topical treatment and benefits of proactive management in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:35–41.
24. Stein Gold LF, Kircik LH, Pariser DM. Understanding topical therapies for psoriasis. *Cutis* 2019;103:8–12.
25. Del Rosso JQ. Topical Corticosteroid Therapy for Psoriasis—A Review of Clobetasol Propionate 0.025% Cream and the Clinical Relevance of Penetration Modification. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020;13:22–9.
26. Bakshi H, Nagpal M, Singh M, Dhingra GA, Aggarwal G. Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Review of Entire Therapies. *Curr Drug Saf* 2020;15:82–104.
27. Imafuku S, Zheng M, Tada Y, Zhang X, Theng C, Thevarajah S et al. Asian consensus on assessment and management of mild to moderate plaque psoriasis with topical therapy. *J Dermatol* 2018;45:805–11.
28. Segaeert S, Calzavara-Pinton P, de la Cueva P, Jalili A, Lons Danic D, Pink AE et al. Long-term topical management of psoriasis: the road ahead. *J Dermatolog Treat* 2022;33:111–20.
29. Körber A, Wilsmann-Theis D, Augustin M, von Kiedrowski R, Mrowietz U, Rosenbach T et al. Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris – ein Behandlungspfad. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17:3–14.
30. Martins AM, Ascenso A, Ribeiro HM, Marto J. Current and Future Therapies for Psoriasis with a Focus on Serotonergic Drugs. *Mol Neurobiol* 2020;57:2391–419.
31. Rapalli VK, Singhvi G, Dubey SK, Gupta G, Chellappan DK, Dua K. Emerging landscape in psoriasis management: From topical application to targeting biomolecules. *Biomed Pharmacother* 2018;106:707–13.
32. Psomadakis CE, Han G. New and Emerging Topical Therapies for Psoriasis and Atopic Dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019;12:28–34.
33. Holstein J, Fehrenbacher B, Brück J, Müller-Hermelink E, Schäfer I, Carevic M et al. Anthralin modulates the expression pattern of cytokeratins and antimicrobial peptides by psoriatic keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2017;87:236–45.
34. Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, Affi L, Yan D, Wu JJ, Liao W, Bhutani T. Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2018;29:230–232.
35. Ávalos-Viveros M, Esquivel-García R, García-Pérez M, Torres-García E, Bartolomé-Camacho MC, Santes V et al. Updated view of tars for psoriasis: what have we learned over the last decade? *Int J Dermatol* 2023;62:290–301.
36. Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:265–76.
37. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P et al. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:313–24.
38. Del Rosso JQ. Just Like Rock and Roll, Topical Medications for Psoriasis Are Here to Stay. *Cutis* 2022;109:67–8.
39. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, Del Duca E, Longo C, Bianchi L et al. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatol Ther* 2018;31:12728.
40. Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19:1265–9.
41. Lé AM, Torres T. New Topical Therapies for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:13–24.
42. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T. Tapinarof for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2022;35:15931.
43. Liu Z, Liu M, Cao Z, Qiu P, Song G. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2013–2021). *Expert Opin Ther Pat* 2022;32:261–78.
44. Hashim PW, Chima M, Kim HJ, Bares J, Yao CJ, Singer G et al. Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:360–5.
45. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020;21:7488.
46. Ridha Z, Ouchene L, Netchiporouk E, Gooderham MJ. Topical PDE-4 Inhibitors are Emerging for Psoriasis Treatment. *J Cutan Med Surg* 2021;25:109–10.
47. Krueger JG, McInnes IB, Blauvelt A. Tyrosine kinase 2 and Janus kinase–signal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:148–57.
48. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M et al. Joint American Academy of Dermatology

- National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:775–804.
49. Yanovsky RL, Huang KP, Buzney EA. Optimizing Narrow-band UVB Phototherapy Regimens for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2020;38:1–10.
50. Kanayama Y, Torii K, Ikumi K, Morita A. Bath Psoralen Plus UVA Therapy Suppresses Keratinocyte-Derived Chemokines in Pathogenetically Relevant Cells. *JID Innov* 2021;1:100027.
51. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017;18:2427.
52. Maul JT, Anzengruber F, Conrad C, Cozzio A, Häusermann P, Jalili A et al. Topical Treatment of Psoriasis Vulgaris: The Swiss Treatment Pathway. *Dermatology* 2021;237:166–78.
53. Carrascosa JM, Theng C, Taçi D. Spotlight on Topical Long-Term Management of Plaque Psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020;13:495–8.
54. Papp KA, Barber K, Bissonnette R, Bourcier M, Lynde CW, Poulin Y et al. A Randomized, blinded assessor study to Evaluate the efficacy and safety of etanercept 50 mg once weekly plus as Needed topical agent vs. Etanercept 50 mg twice weekly in patients with moderate to severe plaque psoriasis (REFINE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:361–6.
55. Taçi D, Ortonne JP, Chimenti S, Ghislain PD, Arenberger P, Kragballe K et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/beta-methasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010;163:402–11.
56. de Jong EM, Mørk NJ, Seijger MM, De La Brassine M, Lauharanta J, Jansen CT et al. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate and vehicle in psoriasis: results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. *Br J Dermatol* 2003;148:318–25.
57. Short MW, Vaughan TK. Sequential therapy using cyclosporine and acitretin for treatment of total body psoriasis. *Cutis* 2004;74:185–8.
58. Jenerowicz D, Kaznowska J, Bartkiewicz P, Sadowska-Przytocka A, Szymkowiak M, Adamski Z et al. Contemporary treatment patterns in plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol* 2021;38:80–4.
59. Ivanic MG, Thatiparthi A, Walia S, Liao W, Wu JJ. Review of Apremilast Combination Therapies in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2021;20:837–43.
60. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Brajac I, Prpić Massari L et al. Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za liječenje psorijaze. 2nd Edition. Zagreb: Libertin naklada, 2021.