

Tradicionalna sustavna terapija – značenje u liječenju psorijaze

Traditional systemic therapy – role in the treatment of psoriasis

Marijana Kurilić*, Ines Brajac, Larisa Prpić-Massari, Marija Kaštelan

Sažetak. Psorijaza je diljem svijeta jedna od najčešćih upalnih bolesti kože kroničnog tijeka. Dok se blagi oblici bolesti uspješno liječe primjenom lokalne terapije, trećina bolesnika s umjereno teškim do teškim oblikom bolesti zahtijeva primjenu sustavne terapije. Tradicionalni lijekovi za sustavnu primjenu u dosadašnjem su iskustvu, kao i u mnogim kliničkim studijama, pokazali visoku učinkovitost u liječenju psorijaze. Metotreksat, ciklosporin i acitretin cjenovno su isplativi i pružaju odličnu kontrolu bolesti. Njihova primjena ograničena je isključivo mogućnošću teških nuspojava koje se pažljivim praćenjem bolesnika mogu uspješno kontrolirati i svesti na minimum.

Ključne riječi: acitretin, ciklosporin, metotreksat, psorijaza, sustavna terapija

Abstract. Psoriasis is one of the most common chronic inflammatory skin disease worldwide. While mild forms of the disease can be successfully controlled by applying local therapy, one third of patients with moderately severe to severe form of psoriasis, requires the application of systemic therapy. As indicated in many clinical studies, the conventional drugs for systemic use in so far experience have shown high efficacy in treating psoriasis. Methotrexate, cyclosporin and acitretin are cost affordable and provide excellent disease control. Their application is limited only by the possibility of serious side effects, which can be successfully controlled and kept to a minimum through carefully monitoring of patient.

Key words: acitretin, cyclosporin, methotrexate, psoriasis, systemic therapy

Katedra za dermatovenerologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 25. 8. 2010.

Prihvaćeno: 26. 11. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Marijana Kurilić, dr. med.**

Katedra za dermatovenerologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: marijana.kurilic@gmail.com

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

UVOD

Psorijaza je jedna od najčešćih upalnih bolesti kože. Učestalost psorijaze u svijetu je 2 do 3 %, a u Hrvatskoj 1,55 %^{1,2}. U više od 90 % slučajeva bolest je kroničnog tijeka³. U prošlosti je psorijaza smatrana isključivo bolešću kože, a danas je uvrješeno shvaćanje psorijaze kao sustavne upalne bolesti koja zahvaća kožu i zglobove. Patogenetski model psorijaze rezultat je kombinacije genetske predispozicije, imunološke disfunkcije i određene

Psorijaza je jedna od najčešćih upalnih bolesti kože čija je učestalost u svijetu 2 – 3 %, dok u Hrvatskoj ona iznosi 1,55 %. U više od 90 % slučajeva bolest je kroničnog tijeka. Najučestaliji klinički tip psorijaze je kronična stacionarna psorijaza od koje boluje 80 % bolesnika.

nih čimbenika keratinocita koji dovode do ispoljavanja bolesti⁴. Genetski čimbenici igraju ulogu u 40 % slučajeva pojavnosti psorijaze¹. Iako su u imunološka zbivanja uključene endotelne stanice, neutrofil i NKT stanice (engl. *natural killer T cells*), ključnu ulogu u razvoju bolesti imaju T-limfociti koji se nakon aktivacije usmjeravaju u kožu. Tamo otpuštaju citokine TH1 tipa (engl. *T-helper type 1*): interferon gama (IFN- γ), interleukin 2 (IL-2) i čimbenik nekroze tumora α (TNF- α , engl. *tumor necrosis factor alpha*) koji imaju središnju ulogu u fenotipskoj ekspresiji psorijaze^{5,6}. Pod utjecajem citokina dolazi do značajne hiperproliferacije i poremećene diferencijacije keratinocita, što je temeljno obilježje psorijatičnog plaka⁵.

Psorijaza se može manifestirati u bilo kojoj dobi, no najčešće se prezentira u dobi između 15. do 30. godine, te nakon 40. godine života⁴. Najučestaliji klinički tip psorijaze je kronična stacionarna psorijaza, a zahvaća 80 % bolesnika¹. Tipična kožna promjena ovog tipa psorijaze je oštro ograničena uzdignuta eritematozna papula ili plak prekriven srebrnkastobijelim ljuskama⁴. Intenzitet eritema i infiltracije plaka korelira sa stupnjem upale, dok je ljuskanje znak hiperkeratoze¹. Po učestalosti je slijedi pustularna psorijaza, dok su preostali tipovi eruptivna, inverzna i eritrodermijska psorijaza⁴. U najmanje oko 5 do 30 % bolesnika sa psorijazom prisutna je ekstraktana manife-

stacija bolesti u vidu psorijatičnog artritisa koji se obično ispoljava više godina nakon pojave kožnih manifestacija^{1,7}.

PROCJENA TEŽINE BOLESTI I TERAPIJSKI PRISTUP

Tijek bolesti je varijabilan i nepredvidljiv. Može biti epizodičan s periodima kraće ili dulje remisije ili pak trajan, pod utjecajem raznih okidača bolesti⁴. U odnosu na većinu bolesnika koji boluju od blagog oblika bolesti, jedna trećina njih ima umjerenu do tešku psorijazu koja zahtijeva upotrebu sustavne terapije^{2,8}. Sustavna terapija koristi se kada je bolest proširena, često recidivira ili znatno utječe na kvalitetu života bolesnika⁹.

Tradicionalna sustavna terapija uključuje primjenu metotreksata, ciklosporina i oralnih retinoida¹⁰. Ovi su lijekovi često dovoljni za kontrolu bolesti, no nerijetko ih liječnici oklijevaju uvesti u terapiju s obzirom na opasnost gubitka učinkovitosti, pojavu toksičnosti ili interakciju s drugim lijekovima, stoga je nužno da bolesnike za čitavog trajanja liječenja pažljivo nadgledaju liječnici^{11,12}.

U procjeni težine simptoma psorijaze uzimamo u obzir nekoliko parametara. U najširoj upotrebi je PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*), gdje zbroj veći od 10 znači tešku, od 7 do 10 umjereno tešku, a ispod 7 blagu psorijazu^{1,3,8}. Drugi važan parametar je BSA (engl. *Body Surface Area*) koji mjeri zahvaćenost površine kože lezija⁸. Zahvaćenost manja od 5 % označava blagu psorijazu, od 5 – 10 % umjerenu, dok teška psorijaza znači zahvaćenost više od 10 % tjelesne površine¹³. Bitno je imati na umu da je u bolesnika sa psorijazom znatno smanjena kvaliteta života^{9,14}. Oboljeli su često nezadovoljni terapijskim pristupima pa je njihova suradnja loša i doseže stopu od svega 40 %³. Kvaliteta života bolesnika ispituje se QoL-upitnikom (engl. *Quality of Life*)¹⁴. Najčešće se iz te skupine primjenjuje Dermatološki indeks kvalitete života, DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*), čiji ukupni zbroj varira od 0 do 30, a daje podatak o narušenosti kvalitete života u proteklom tjednu bolesti^{1,3,14}.

Zbog nužnosti kroničnog, često cjeloživotnog tretmana oboljelih, troškovi liječenja su visoki i globalno gledajući dosežu iznos u rasponu od 1.6 do 4.3 milijuna američkih dolara godišnje^{1,14}. Stoga je

u odabiru liječenja potreban individualni pristup bolesniku, uzimajući u obzir težinu bolesti, prednosti i nedostatke terapije te njenu ekonomsku isplativost.

Metotreksat

Metotreksat je od 1958. godine u upotrebi za liječenje psorijaze³. Najčešće se koristi za liječenje umjereno teške do teške kronične stacionarne psorijaze, slučajevima pustularne i eritrodermijske psorijaze te psorijatičnog artritisa i psorijaze noktiju^{3,15,16}. Dostupan je u svim zemljama Europe³.

Metotreksat je analog folne kiseline koji kompetitivnom inhibicijom enzima dihidrofolat-reduktaze sprječava sintezu timidilata i purina, što rezultira smanjenom sintezom DNA i RNA¹⁷. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina u aktiviranim T-limfocitima i keratinocitima čini antiproliferativni i imunomodulatorni učinak metotreksata u kroničnoj stacionarnoj psorijazi³. Pored toga uzrokuje supresiju lučenja IL-1, IFN- γ i TNF- α , važnih čimbenika u patogenezi psorijaze^{15,17}.

U monoterapiji, metotreksat se propisuje u dozi koju bolesnik uzima jedanput na tjedan¹⁷. Može se dati i intramuskularno, no najučestalija je peroralna primjena¹⁸. Oralnu dozu je moguće uzeti jednokratno ili pak podijeljenu u tri individualne doze koje se uzimaju kroz 24 sata¹⁷. Početna doza je 5 – 10 mg, a maksimalna ne bi smjela prekoračiti 30 mg tjedno³. Budući da je osnovni put eliminacije metotreksata putem bubrega, u starijih bolesnika, kao i onih s oštećenjima bubrega, preporučljivo je umanjiti dozu na 2.5 mg zbog opasnosti akumulacije^{3,18}. Metotreksat je sporo djelujući lijek i uglavnom je potrebno 4 do 12 tjedana da bi se postigao potpun klinički odgovor³.

Prevalencija i ozbiljnost nuspojava ovise o dozi i načinu doziranja¹⁹. Učestale nuspojave su mučnina, slabost, povišena razina jetrenih transaminaza, supresija koštane srži, gastrointestinalni vried i gubitak kose^{3,17,19}. Opasnost od gastrointestinalnih nuspojava te nastanka makrocitne anemije, a bez utjecaja na učinkovitost lijeka, može se umanjiti primjenom 5 mg folne kiseline jednom tjedno, 24 sata po uzetom metotreksatu^{10,18}.

Dvije najvažnije nuspojave metotreksata su mijelosupresija i hepatotoksičnost³. Najveći broj smrtnih

slučajeva događa se zbog supresije koštane srži²⁰. Nasuprot tome, rizik fibroze i ciroze jetre je malen, ukoliko se metode praćenja bolesnika ispravno provode³. Rizik hepatotoksičnosti povećan je u slučaju pretilosti, konzumacije alkohola, pridruženog hepatitisa i šećerne bolesti¹⁸. Preporuke za nadziranje bolesnika se razlikuju. Dok je nekad jetrena biopsija predstavljala standard, danas je u većini zemalja Europe usvojena alternativna, neinvazivna metoda određivanja razine aminoterminalnog propeptida prokolagena tipa III (PIIINP) u serumu¹⁷. On bi se trebao odrediti prije uvođenja metotreksata, a nakon toga svaka 3 mjeseca tijekom trajanja terapije³. Biopsija jetre bi, u tom slučaju, bila rezervirana za one bolesnike čiji je nalaz PIIINP-a uzastopno povećan¹⁹.

Metotreksat je apsolutno kontraindiciran u trudnoći i dojenju, u imunodeficijenciji, kod postojanja ozbiljnih bolesti jetre i zatajenja bubrega te u akutnom peptičkom vriedu^{10,17,21}.

Učinkovitost metotreksata može se dodatno povećati istovremenom kombiniranom primjenom s fototerapijom (UVB) i fotokemoterapijom (PUVA) bez izraženih nuspojava, osim fototoksičnosti²².

Dosadašnje kliničko iskustvo pokazuje da je metotreksat, zbog sporijeg početka djelovanja, manje pogodan za kratkotrajnu indukcijsku terapiju, no predstavlja učinkovito terapijsko sredstvo za dugoročnu terapiju³. Njegova klinička primjena ograničena je ozbiljnim nuspojavama, no uz pažljivo praćenje najozbiljnijih nuspojava u bolesnika metotreksat je i u današnje vrijeme zadržao poziciju zlatnog standarda u liječenju umjereno teške do teške psorijaze^{18,20,23}.

Ciklosporin

Ciklosporin je djelotvoran imunosupresiv, otkriven u sporama gljive *Tolypocladium inflatum* Gams. U terapiji psorijaze prisutan je od ranih 90-ih godina prošlog stoljeća³. Ciklosporin je indiciran u bolesnika s najotpornijim oblicima psorijaze, osobito kronične stacionarne psorijaze²³. Koristi se kratkoročno kroz 2 do 4 mjeseca, s mogućnošću intervalnog ponavljanja terapije²⁴. Rjeđe se koristi kao kontinuirana dugoročna terapija³.

Ciklosporin djeluje imunosupresivno kočenjem prve faze aktivacije T-limfocita¹⁷. Vezanjem na

proteinski receptor ciklofilin nastaje kompleks koji veže i inhibira enzim kalcineurin fosfatazu, potreban za aktivaciju specifičnih transkripcijskih faktora u T-limfocitima¹⁷. Posljedično je spriječena sinteza IL-2 i INF- γ , citokina koji su važni u stanično posredovanoj imunosti^{17,18}. Također može imati i izravan utjecaj na keratinocite²⁵. Njegov učinak je reverzibilan te nema mijelotoksičnih ni mutagenih sposobnosti³.

Obično je početna doza ciklosporina 2.5 do 3 mg/kg na dan^{3,13}. Dnevna doza se uvijek daje podijeljeno

Metotreksat je već 52 godine u upotrebi za liječenje psorijaze. Dosadašnje kliničko iskustvo pokazuje da je metotreksat učinkovito terapijsko sredstvo za dugoročnu terapiju. Njegova klinička primjena ograničena je ozbiljnim nuspojavama od kojih su dvije najznačajnije mijelosupresija i hepatotoksičnost. No, uz pažljivo praćenje bolesnika, metotreksat i u današnje vrijeme zadržava poziciju zlatnog standarda u liječenju umjereno teške do teške psorijaze.

ljena u dvije zasebne doze, jutarnju i večernju¹⁹. U slučaju izrazite aktivnosti bolesti, početna se doza može povisiti na 5 mg/kg na dan^{13,17}. Kliničko poboljšanje očekuje se nakon 4 tjedna, dok je maksimalni učinak vidljiv za 8 do 16 tjedana^{3,18}. Kratkoročna (indukcijska) terapija ciklosporinom pogodna je za bolesnike s umjereno teškom do teškom psorijazom koja ne odgovara na primjenu lokalne terapije i fototerapije.^{1,23} Kod kratkoročnog liječenja bolesnik uzima lijek dok se ne postigne zadovoljavajući odgovor, a nakon toga se ciklosporin isključuje¹⁷. Dugoročna terapija ciklosporinom trebala bi, zbog mogućih nuspojava, biti propisana tek nakon razmatranja svih drugih terapijskih mogućnosti i kao takva predstavljati prije izuzetak nego pravilo^{1,18}.

Najčešće nuspojave ciklosporina uključuju zatajenje bubrega, hipertenziju, hiperplaziju gingive, reverzibilne gastrointestinalne tegobe, tremor, glavobolju, klonulost, osjećaj žarenja u dlanovima i tabanima, povećanje razine lipida u krvi i hipertrihozu^{17,20,24,26}. U bolesnika koji su dugoročno liječeni fotokemoterapijom opažena je povećana pojavnost spinocelularnih karcinoma^{17,18}. Također,

osobito u bolesnika sa psorijatičnim artritismom i onih na dodatnoj imunosupresivnoj terapiji, učestalija je pojava raznovrsnih infekcija koje treba kontrolirati s obzirom na to da iste mogu djelovati kao okidač relapsa psorijaze¹⁹. Ciklosporin nije teratogen, iako može dovesti do komplikacija u trudnoći, poput preeklampsije i prematurnosti s nižom porođajnom težinom čeda, a s obzirom da ciklosporin prelazi u majčino mlijeko, bolesnice ne bi smjele dobiti tijekom trajanja terapije^{17,19,27}. U starijih osoba ciklosporin uzrokuje povećanu incidenciju zatajenja bubrega³.

Apsolutne kontraindikacije za uvođenje ciklosporina u terapiju su poremećena funkcija bubrega, neregulirana hipertenzija, teške infekcije, malignomi te istovremena PUVA terapija^{3,10,19}. Potrebno je znati koje lijekove bolesnik uzima uz ciklosporin, budući da interakcije mogu uzrokovati povećanu toksičnost ili smanjenje njegovog imunosupresivnog učinka²³.

Ciklosporin se može koristiti nakon sustavne terapije retinoidima, no isključivo po isteku intervala od 4 tjedna te nakon fotokemoterapije^{3,22}. Ako nema odgovarajućeg odgovora na ciklosporin, moguća je i utemeljena zamjena biološkom terapijom^{3,13}.

Ciklosporin je pokazao visoku učinkovitost u kliničkim studijama te predstavlja djelotvornu sustavnu terapiju umjereno teške do teške psorijaze³. Prvenstveno je pogodan za indukcijsku terapiju, a u slučaju dugoročne terapije, rizici i dobiti za svakog bolesnika ponaosob moraju biti pažljivo procijenjeni, s obzirom na nefrotoksičnost, porast vrijednosti arterijskog tlaka te povećanog rizika kožnih malignoma i limfoma^{24,28}.

Retinoidi

Retinoidi za oralnu primjenu su derivati vitamina A¹³. U dosadašnjoj su praksi u upotrebi za liječenje psorijaze bili etretinat, acitretin i izotretinoin¹⁰. U istoj dozi etretinat je učinkovitiji od acitretina, međutim acitretin ima kraći poluživot i manju lipofilnost od etretinata, pa je zato od 1988. godine samo acitretin dostupan kao sustavni retinoid u većini europskih zemalja^{3,19}. Indikacije za upotrebu acitretina jesu teška psorijaza koja ne odgovara na lokalnu terapiju ili fototerapiju, kao i eritrodermiska i pustularna psorijaza^{3,10}.

Retinoidi ostvaruju učinak vezanjem na nuklearne receptore koji pripadaju receptorima steroidne superobitelji²¹. Nastali kompleks potom se veže na specifične regulatorne regije gena kako bi modulirali njihovu ekspresiju¹⁸. Retinoidi imaju antiproliferativno i imunomodulatorno djelovanje. Smanjuju proliferativnu aktivnost te potiču diferencijaciju keratinocita i T-limfocita^{5,13}.

Početna doza acitretina je relativno niska i iznosi 0.3 do 0.5 mg/kg na dan³. Nakon 3 do 4 tjedna doza se, ovisno o učinkovitosti i toleranciji, uvećava ili smanjuje. Općenito njen raspon varira od 0.5 do 0.8 mg/kg do maksimalne vrijednosti od 1 mg/kg na dan. Tijekom prva 3 mjeseca liječenja doza se lagano povećava dok bolesnik ne iskusi blago ljuskanje usana koje je koristan klinički znak dovoljne biodostupnosti^{3,23}. U dugoročnoj terapiji koristi se doza održavanja koja ima dovoljnu učinkovitost, a bolesnik je može tolerirati^{13,19}. Dok je monoterapija acitretinom pogodnija za primjenu u slučajevima eritrodermijske i pustularne psorijaze, u bolesnika s kroničnom stacionarnom psorijazom učinkovitija je kombinacija acitretina s lokalnom terapijom, fototerapijom ili fotokemoterapijom^{1,19,23,29,30}.

Najčešće nuspojave pri liječenju acitretinom su suhoća kože i sluznica, konjuktivitis, gubitak kose, fotosenzitivnost, hiperlipidemija, bolovi u mišićima, zglobovima i kostima te retinoidni dermatitis^{18,26,31}. Povišenje jetrenih enzima često je prolazno, pa je važno u više navrata kontrolirati nalaze krvi^{20,23}. Zbog visokog retinoidnog potencijala teratogenosti te mogućnosti umanjenog djelovanja mikrodoznih progestinskih kontraceptivnih preparata, mjesečni test na trudnoću te obavezna adekvatna kontracepcija tijekom liječenja i 2 godine po prestanku liječenja nužni su u slučaju liječenja acitretinom žena generativne dobi^{13,17,23}.

Apsolutne kontraindikacije za liječenje acitretinom su ozbiljna disfunkcija bubrega i jetre, hepatitis, trudnoća, dojenje, prekomjerna konzumacija alkohola, istovremena primjena kontraindiciranih lijekova te donacija krvi³.

Osim mijelotoksičnosti te teratogenosti, nuspojave acitretina mogu se ubrojiti u blage i reverzibilne. Monoterapija acitretinom ne predlaže se kao prvi izbor; između preostalih tradicionalnih lijekova, a u žena generativne dobi, njegova se upo-

treba apsolutno obeshrabruje^{17,32}. Zbog više od dvostruko duljeg vremena poluživota etretinata u odnosu na acitretin, a uz spoznaju da se pod utjecajem etanola mali dio acitretina konvertira u etretinat, konzumacija alkohola zabranjena je za trajanja i minimalno 2 mjeseca po završetku liječenja acitretinom^{21,32}. Iako je unutar skupine acitretin lijek izbora u terapiji teške psorijaze^{10,33}, ponekad, zbog nužnosti održavanja kontraceptivnih mjera od samo 4 tjedna po prestanku terapije, liječenje izotretinoinom čini dobar terapijski pri-

Peroralni retinoidi su derivati vitamina A. U većini europskih zemalja za uporabu je dostupan acitretin. Osim mijelotoksičnosti i teratogenosti, njegove nuspojave mogu se ubrojiti u reverzibilne i blage. Prikladniji je za dugoročnu terapiju. Monoterapija acitretinom pogodnija je za primjenu u slučajevima eritrodermijske i pustularne psorijaze, dok je u bolesnika s kroničnom stacionarnom psorijazom učinkovitiji u kombinaciji s lokalnom terapijom, fototerapijom ili fotokemoterapijom.

stup u mladih žena generativne dobi s teškim oblicima psorijaze, osobito generaliziranom pustuloznom psorijazom^{17,31}.

ZAKLJUČAK

Psorijaza je jedna od najčešćih upalnih bolesti kože u ljudi bijele rase diljem svijeta. S ranim nastupom bolesti, uglavnom između 20 i 30 godina, kao i zbog svoje kronično relapsirajuće prirode, psorijaza je cjeloživotna bolest koja ima velik utjecaj na zahvaćene bolesnike i društvo. Lokalna terapija koja pokazuje dostatnost u liječenju blagih oblika psorijaze najčešće je nedovoljno učinkovita u slučajevima umjereno teške do teške psorijaze. Stoga bi, kada ostali tretmani nisu rezultirali kliničkom dobrobiti, u obzir trebalo uzeti uvođenje sustavne terapije.

Tradicionalni sustavni lijekovi, metotreksat, ciklosporin i oralni retinoid acitretin, više su od nekoliko desetljeća u upotrebi te su, kao takvi, najstariji sustavni lijekovi u terapiji psorijaze. Metotreksat je lijek izbora u liječenju rezistentne psorijaze, osobito uz postojanje pridruženog psorijatičnog artritisa. Vrijednost ciklosporina velika je zahvaljujući njegovoj osobini brzog početka

djelovanja, no zbog mogućih nuspojava trebao bi se koristiti u obliku intermitentne terapije, trajanja ne duljeg od jedne do maksimalno dvije godine. Acitretin je zbog sporijeg početka djelovanja bolji kao terapija održavanja. I dok metotreksat i ciklosporin pokazuju visoku učinkovitost u monoterapiji, acitretin se u liječenju teškog oblika kronične stacionarne psorijaze pokazao bolje učinkovitim u kombinaciji s drugim terapijskim pristupima.

Ako se pažljivo nadziru njihove nuspojave, tradicionalni lijekovi, zbog dugogodišnjeg iskustva kliničke upotrebe, zadovoljavajuće učinkovitosti i prihvatljive cijene, unatoč pojavi nove generacije lijekova za sustavnu primjenu i u današnje vrijeme imaju značajno mjesto u liječenju umjereno teške do teške psorijaze.

LITERATURA

- Mrowietz U, Reich K. Psoriasis-new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:11-9.
- Christophers E. Psoriasis-Epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23Suppl 2:1-70.
- Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:1-20.
- Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S94-100.
- Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899-912.
- Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Boulman N, Kessel A, Toubi E. Psoriatic arthropathy: where now? *Isr Med Assoc J* 2009;11:430-4.
- Schöffski O, Augustin M, Prinz J, Rauner K, Schubert E, Sohn S et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: A multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(3):209-18.
- Mrowietz U. Advances in systemic therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:362-7.
- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
- Wippel-Slupetzky K, Stingl G. Future perspectives in the treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:172-89.
- Kormeili T, Lowe TJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004;151:3-15.
- Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-84.
- Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:35.
- Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301-09.
- Berker D. Management of psoriatic nail disease. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:39-43.
- Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S66-77.
- Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26:438-47.
- Naldi L, Griffiths CEM. Traditional therapies in the management of moderate to severe plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
- Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii83-6.
- Mendonca CO, Burden AD. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003;99:133-47.
- Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
- Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:1-10.
- Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004;150:1-10.
- Santini MP, Talora C, Seki T, Bolgan L, Dotto GP. Cross talk among calcineurin, Sp1/Sp3, and NFAT in control of p21WAF1/CIP1 expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:9575-80.
- Sobell JM, Hallas SJ. Systemic therapies for psoriasis: understanding current and newly emerging therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2003;22:187-95.
- Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47:iii28-31.
- Patel RV, Clark MD, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001-17.
- Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S59-69.
- Roenigk HH. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S18-21.
- Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis* 2005;64:ii87-90.
- Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;42:S7-12.
- Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S25-8.