

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Veronika Vlašić

Liječenje psorijaze dječje dobi

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Romana Čević

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

sur. – suradnici

TNF α – tumor nekroza faktor alfa

IL – interleukin

Th – *T helper cell* (hrv. pomoćnički T limfociti)

Tc – *cytotoxic T cell* (hrv. citotoksični T limfociti)

IFN – interferon

HRQL – *Health-Related Quality of Life*

CDLQI – *Children's Dermatology Life Quality Index*

DLQI – *Dermatology Life Quality Index*

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*

BSA – *Body Surface Area*

FDA – *Food and Drug Administration* (hrv. Agencija za hranu i lijekove)

AST – aspartat aminotransferaza

UV zračenje – ultravioletno zračenje

NB-UVB – *narrow-band ultraviolet B* (hrv. uskospaktralno ultraljubičasto B zračenje)

BB-UVB – *broad-band ultraviolet B* (hrv. širokospaktralno ultraljubičasto B zračenje)

nm – nanometar

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

RNK – ribonukleinska kiselina

PUVA – psoralen i ultraljubičasto A zračenje

GGT – gama-glutamilttransferaza

HIV – virus humane imunodeficijencije

LDL – *low-density lipoproteins* (hrv. lipoproteini male gustoće)

VLDL – *very low-density lipoproteins* (hrv. lipoproteini vrlo male gustoće)

RTG – rendgen

NYHA – *New York Heart Association*

CRP – C-reaktivni protein

IgG – imunoglobulin G

Fc – *fragment crystallizable*

PASI 50 – 50% smanjenje PASI zbroja u odnosu na početak praćenja

PASI 75 – 75% smanjenje PASI zbroja u odnosu na početak praćenja

PASI 90 – 90% smanjenje PASI zbroja u odnosu na početak praćenja

NK – *natural killer* (hrv. prirodne ubojice)

cm – centimetar

kg – kilogram

g – gram

mg – miligram

µg – mikrogram

tzv. – takozvano

sl. – slično

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. EPIDEMIOLOGIJA.....	3
5. ETIOPATOGENEZA.....	4
6. KLINIČKA SLIKA.....	5
7. UTJECAJ PSORIJAZE NA KVALITETU ŽIVOTA DJETETA.....	7
8. DIJAGNOZA	9
9. LIJEČENJE.....	10
9.1. LOKALNO LIJEČENJE.....	10
9.1.1. EMOLIJENSI I KERATOLITICI	10
9.1.2. LOKALNI KORTIKOSTEROIDI	11
9.1.3. LOKALNI INHIBITORI KALCINEURINA.....	13
9.1.4. ANALOZI VITAMINA D	14
9.1.5. LOKALNI RETINOIDI.....	16
9.1.6. DITRANOL (ANTRALIN, CIGNOLIN).....	17
9.1.7. KATRAN	18
9.2. LIJEČENJE UV ZRAČENJEM.....	19
9.2.1. FOTOTERAPIJA.....	19
9.2.2. FOTOKEMOTERAPIJA	22
9.3. KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA	23
9.3.1. METOTREKSAT.....	23
9.3.2. CIKLOSPORIN	26
9.3.3. SUSTAVNI RETINOIDI	28
9.3.4. ESTERI FUMARINSKE KISELINE.....	31
9.4. BIOLOŠKA TERAPIJA	32
10. ZAKLJUČAK.....	37
11. ZAHVALA	39
12. POPIS LITERATURE.....	40
13. ŽIVOTOPIS.....	51

1. SAŽETAK

Liječenje psorijaze dječje dobi

Veronika Vlašić

Psorijaza je kronična, upalna, imunološki posredovana kožna bolest karakterizirana eritematoznim plakovima prekrivenim srebrnkastim ljuskama. Prevalencija psorijaze u dječjoj populaciji varira ovisno o geografskom području od 0% do 1,37%. Djeca s psorijazom imaju povećanu prevalenciju komorbiditeta, smanjenu kvalitetu života i narušeno mentalno zdravlje u odnosu na zdravu djecu. Internacionalno standardizirane smjernice za liječenje psorijaze u djece nisu dostupne, već se liječenje temelji na iskustvu kliničara, smjernicama za odrasle i različitim studijama. Liječenje se može provoditi lokalnim lijekovima, fototerapijom, konvencionalnim sustavnim i biološkim lijekovima. Odabir liječenja ovisi o težini bolesti, dobi djeteta, lokalizaciji lezija, tipu psorijaze, nuspojavama te samoj želji djeteta i njegovih roditelja ili staratelja. Lokalna terapija je obično prvi izbor liječenja. Lokalni kortikosteroidi su najčešće primjenjivani lijekovi premda mogu uzrokovati lokalne i sustavne nuspojave. U određenim slučajevima prednost se daje inhibitorima kalcineurina i analozima vitamina D. Ditranol, ugljeni katran i lokalni retinoidi se veoma rijetko koriste u djece. Fototerapija se primjenjuje kod liječenja umjereno teške do teške psorijaze uz visoku uspješnost. Fotokemoterapija se zbog nuspojava rijetko primjenjuje prije punoljetnosti. Sustavna terapija koristi se kada lokalna terapija i fototerapija nisu učinkovite. Metotreksat je danas tzv. zlatni standard u sustavnom liječenju psorijaze, premda može uzrokovati jetrene i hematološke komplikacije. Ciklosporin se također može primijeniti u određenih težih slučajeva psorijaze u djece. Sustavni retinoid acitretin može biti lijek izbora kod pustulozne, eritrodermijske, palmoplantarne psorijaze i pacijenata koji ne mogu primiti imunosupresivnu terapiju. Biološki lijekovi (etanercept, adalimumab i ustekinumab) odobreni su za liječenje psorijaze u dječjoj dobi kod pacijenata koji nisu primjereno odgovorili na prije spomenuto liječenje ili ga zbog određenog razloga ne podnose.

Ključne riječi: djeca; psorijaza; liječenje; lokalna terapija; sustavna konvencionalna terapija; biološka terapija

2. SUMMARY

Treatment of psoriasis in children

Veronika Vlašić

Psoriasis is a chronic, inflammatory, immune-mediated skin disease which presents with erythematous plaques covered with silvery scales. Prevalence in children varies depending on the geographical area from 0% to 1.37%. Children with psoriasis have a higher prevalence of comorbidities, lower quality of life and poor mental health in comparison to healthy children. International standardized guidelines are lacking for the treatment of pediatric psoriasis, making the treatment based on clinical experience, guidelines for adult psoriasis and various studies. Treatment options include topical therapy, phototherapy, conventional systemic therapy and biologics. The choice of treatment depends on disease severity, age of the child, lesion localization, clinical form of psoriasis, the child's preference and the preference of their parents or guardians. Local therapy is usually the first choice of treatment. Local corticosteroids are used most often even though they can cause local and systemic adverse effects. In some cases, calcineurin inhibitors and vitamin D analogs are preferred. Dithranol, coal tar and local retinoids are rarely used in children. Phototherapy is used in moderate to severe psoriasis and has a high efficiency rate. Photochemotherapy is rarely used before 18 years of age. Systemic treatment is administered when local therapy and phototherapy aren't effective. Today methotrexate is the so-called gold standard, even though it can cause liver and hematologic adverse effects. Cyclosporine can also be administered in severe cases of pediatric psoriasis. Systemic retinoid acitretin may be considered as the treatment of choice in pustular, erythrodermic and palmoplantar psoriasis as well as in patients that cannot be given immunosuppressive therapy. Biologics (etanercept, adalimumab and ustekinumab) are approved for children who do not respond well or aren't able to tolerate earlier mentioned treatments.

Key words: children; psoriasis; treatment; topical treatment; conventional systemic treatment; biologics

3. UVOD

Psorijaza je upalna, imunološki posredovana bolest kože karakterizirana eritematoznim plakovima prekrivenim srebrnkastim ljuskama od koje boluje 1 do 3,5% svjetske populacije. Psorijaza je kronična bolest, karakterizirana razdobljima poboljšanja i pogoršanja. Psorijatične lezije mogu biti male i ograničene na određeni dio tijela, ali bolest može biti i generalizirana (1).

Psorijaza je poznata kroz povijest medicine već tisućama godina. Naziv potječe od grčke riječi „psora“, što znači svrbež. Rimski mudrac Aurelius Cornelius Celsus, koji je živio u prvom stoljeću, prvi je dao klinički opis psorijaze u svom djelu „De re medica“. Psorijaza je dugo godina bila zamjenjivana za lepru te se prema oboljelima od psorijaze postupalo jednako kao oboljelima od lepre. Bolesnici su bili najlošije tretirani u Srednjem vijeku kada su, jednako kao oni s leprom, bili izolirani iz društva. Morali su nositi zvona oko vrata kako bi upozorili prolaznike da prolaze zaražene osobe, nisu smjeli dotaknuti zdravu osobu niti jesti s njom, a kada bi razgovarali sa zdravom osobom morali bi šaptati. Kulminiralo je 1313. godine kada je francuski kralj Filip IV. naredio da se svi gubavci spale na lomači. Psorijaza se konačno razgraničila od lepre kao posebni entitet 1808. godine kad ju je opisao dermatolog Robert Willian, iako je i on zadržao naziv lepra kod opisa bolesti. Tek je bečki liječnik Ferdinand von Hebra 1841. godine u potpunosti zamijenio naziv lepra s današnjim nazivom psorijaza (2).

Psorijaza se pojavljuje u svim dobnim skupinama, a u trećini slučajeva počinje u djetinjstvu (3). Prevalencija bolesti u djetinjstvu u različitim narodima varira od 0% do 1,37% (4).

Djeca su vulnerabilna društvena skupina kojoj u liječenju kronične bolesti treba poseban pristup i psihosocijalna potpora. Psorijaza može negativno utjecati na kvalitetu života i mentalno zdravlje oboljelog djeteta (5). Djeca su izložena češćem ruganju od vršnjaka i većem osjećaju stigmatizacije. To dovodi do nižeg samopouzdanja, osjećaja neugode te iskrivljene i negativne slike o vlastitom izgledu (6,7). Djeca su pod povećanim rizikom od obolijevanja od psihijatrijskih bolesti, posebice depresije, poremećaja hranjenja, anksioznosti, a adolescenti i o ovisnosti o alkoholu (8,9).

Djeca sa psorijazom imaju povećanu prevalenciju komorbiditeta poput pretilosti, hiperlipidemije, hipertenzije, dijabetesa, alergijskog rinitisa, bronhalne astme, artritisa, iridociklitisa, ulcerativnog kolitisa i Chronove bolesti u odnosu na djecu bez psorijaze (10,11).

Umjereno teški i teški oblici psorijaze u djece, kao i u odraslih mogu biti praćeni s ekstrakutanim manifestacijama koje treba pravodobno i učinkovito liječiti i tada govorimo o psorijazi kao o multisistemnoj bolesti (12). Za razliku od odrasle populacije, nema internacionalno standardiziranih smjernica za liječenje psorijaze u djece. Liječenje se temelji na iskustvu kliničara, na smjernicama za liječenje odraslih osoba i na uspješnosti primjene određenih lijekova u kliničkim studijama (13).

Ovim radom dajem pregled posebnosti psorijaze dječje dobi te mogućnosti liječenja.

4. EPIDEMIOLOGIJA

Od psorijaze u svijetu boluje oko 125 milijuna ljudi (14). Globalna prevalencija psorijaze u odraslih u različitim narodima varira od 0,51% do 11,43% (4). Prevalencija psorijaze u Hrvatskoj je oko 1,6% (15).

Prevalencija pedijatrijske psorijaze u svijetu manja je nego u odraslih. Varira od 0% (na Tajvanu) do 1,37% (u Njemačkoj). Veća je prevalencija u europskim zemljama nego u azijskim ili afričkim (4). Podaci za Hrvatsku nisu dostupni.

U studiji provedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama uočeno je udvostručenje incidencije pedijatrijske psorijaze tijekom 30 godina, s 29,6/100.000 (od 1970. do 1974.) na 62,7/100.000 (od 1995. do 1999.). Promatrajući incidenciju prema dobi, uočen je konstantan rast (16).

U Italiji je uočena povećana prevalencija bolesti od 2006. do 2012. (0.09% 2006. i 0.22% 2012.), dok se incidencija nije znatno mijenjala tijekom godina (60/100.000 2006. i 57/100.000 2012.) (17).

Trećina psorijaze počinje u djetinjstvu (3). Bolest može započeti u bilo kojoj životnoj dobi. Uočen je gotovo linearan rast prevalencije psorijaze u djece s godinama. Tako su Augustin i sur. uočili prevalenciju psorijaze od 0,13% u dobi do dvije godine uz porast do 0,67% u dobi od 14 do 18 godina (11). U ranijem istraživanju istog liječnika prevalencija je rasla s 0,12% u djece ispod jedne godine do 1,24% u osoba s 18 godina (18).

Uočen je brži porast prevalencije bolesti u ženskih osoba ispod 20 godina u odnosu na muške osobe (19) i ranija pojava bolesti (20). Većina istraživanja govori u prilog nešto većoj pojavnosti pedijatrijske psorijaze u ženskog spola (21), poput omjera od 1.48:1 u studiji Mercy i sur. (22). Uočena je češća pojava psorijaze noktiju u muškog spola, a psorijaze vlasišta u ženskog spola (22).

5. ETIOPATOGENEZA

Psorijaza je bolest s multifaktorijskom etiologijom. U njenom nastanku sudjeluju genski, imunološki i provocirajući čimbenici (23).

Nastanak i egzacerbaciju psorijaze mogu potaknuti brojni provocirajući čimbenici poput stresa, infekcija i mehaničke traume (što se očituje u obliku Köbnerovog fenomena). U djece su posebno prepoznati provocirajući čimbenici pasivno pušenje, infekcija beta-hemolitičkim streptokokom grupe B, Kawasakijska bolest, emocionalni stres, povećan indeks tjelesne mase, prekid terapije sustavnim kortikosteroidima i liječenje inhibitorima TNF α (što je paradoksalno s obzirom da se oni primjenjuju u liječenju težih oblika psorijaze) (12).

Genetika ima važnu ulogu u nastanku psorijaze. Djeca koja boluju od psorijaze često imaju člana obitelji koji boluje od psorijaze. Pretpostavlja se da ako jedan roditelj ima psorijazu, mogućnost da dijete dobije psorijazu je oko 25%, a ako oba imaju psorijazu oko 60 do 70% (21).

Psorijaza se smatra autoimunom bolesti posredovanom T stanicama u kojoj važnu ulogu imaju specifični citokini. Najčešći tip, plak (pločasta) psorijaza, nastaje aktivacijom dermalnih dendritičkih stanica koji lučenjem citokina TNF α i IL-23 potiču aktivaciju Th17 i Tc17 stanica. One potom migriraju u epidermis gdje produciraju IL-17 i IL-22 nakon prepoznavanja epidermalnih autoantigena poput keratina 7. To dovodi do poticanja hiperproliferacije epidermalnih stanica i posljedičnih psorijatičnih plakova. U drugim oblicima psorijaze prevladavaju drugi citokini, poput IFN u eritrodermijskoj psorijazi ili IL-36 i IL-1 u pustuloznoj psorijazi (24).

6. KLINIČKA SLIKA

Djeca imaju iste kliničke oblike psorijaze kao i odrasli, no izgled i smještaj lezija na tijelu mogu biti različiti (1).

Plak (pločasta) psorijaza najčešći je oblik psorijaze u djece, kao i u odraslih. Javlja se u oko 70% slučajeva. Karakterizirana je oštro ograničenim crvenim plakovima prekrivenim srebrnkastim ljuskama. U djece su lezije često manje, eksudativnije, svjetlije, slabije se ljuskaju i nešto su slabije ograničene u odnosu na psorijazu odraslih. Bolest može biti ograničena, najčešće na tipičnim lokalizacijama poput koljena, laktova, periumbilikalnog područja i vlasišta, ali može biti i generalizirana. U djece je u odnosu na odrasle psorijaza češće lokalizirana na licu, anogenitalnoj regiji i u pregibima. Diferencijalno dijagnostički plak psorijazu treba razlikovati od atopijskog dermatitisa, dermatomikoze, pityriasis rubra pilaris, numularnog dermatitisa, *lichen planusa* i seboroičnog dermatitisa (1,21,25).

Drugi najčešći oblik psorijaze u djece je kapljičasta psorijaza, koja se javlja u oko 15 do 30% slučajeva. Karakterizirana je eritematoskvamoznim ovalnim žarištima veličine manje od 1 cm u promjeru. Najčešće zahvaća trup. Akutno nastupa, najčešće jedan do tri tjedna nakon streptokokne infekcije gornjeg respiratornog sustava, a može i nakon streptokokne infekcije anogenitalne regije. Provocirajući čimbenik može biti i viralna infekcija, a ne samo bakterijska. Spontana remisija moguća je nakon tri do četiri mjeseca, no bolest može prijeći i u kronični oblik (25). Smatra se da će trećina djece s kapljičastom psorijazom kasnije u životu razviti plak psorijazu (21). Diferencijalno dijagnostički treba misliti na *lichen planus*, *tinea corporis*, *pityriasis lichenoides chronica*, *pityriasis rubra pilaris*, *pityriasis rosea*, numularni dermatitis i sekundarni stadij sifilisa (25).

Pustulozna psorijaza rijedak je oblik psorijaze u djece, s učestalosti od 1 do 5,4%. Karakterizirana je mnogobrojnim, neinfektivnim pustulama na eritematoznoj podlozi (25). Može biti lokalizirana ili generalizirana. Generalizirani oblik (von Zumbusch) može biti praćen vrućicom, umorom i artralgijom s mogućim letalnim ishodom (1,21).

Eritrodermijska psorijaza, karakterizirana je eritemom koji zahvaća više od 90% kože tijela i prašinastim ljuštenjem kože i jako je rijetka u djece. Potencijalno je letalna, jer može uzrokovati hipoalbuminemiju i hipotermiju (1).

Od posebnih lokalizacija psorijaze u dječjoj dobi treba istaknuti pelensku regiju kod dojenčadi, psorijazu vlasišta, psorijazu intertriginoznog područja, palmoplantarnu psorijazu i psorijazu noktiju.

Psorijaza pelenske regije dojenčadi karakterizirana je oštro ograničenim eritematoznim, često eksudativnim plakovima bez ljusaka. Ne reagira na uobičajenu terapiju pelenskog dermatitisa i za razliku od njega zahvaća i ingvinalne pregibe (1,25).

Vlasište je najčešća lokalizacija zahvaćena psorijazom (1). Često je i prva lokalizacija na kojoj se psorijaza pojavljuje u djece (21). Karakterizirana je eritematoskvamoznim žarištima na vlasištu, koji se mogu širiti i 1 do 2 cm od ruba vlasišta na okolnu kožu (25). Uočeno je njeno češće pojavljivanje u djevojaka (22). Diferencijalno dijagnostički treba je razlikovati od *tinea capitis*, seboroičnog dermatitisa i atopijskog dermatitisa (25).

Intertriginozna ili inverzna psorijaza najčešća je u dojenačkoj dobi. Karakterizirana je eritematoznim plakovima bez ljusaka koje se ne stvaraju zbog vlažnosti pregibnih regija. Najčešće zahvaćene pregibne regije uključuju anogenitalno i retroaurikularno područje te aksile. Moguće su superinfekcije bakterijama ili gljivama te bolne fisure na koži (21). Inverznu psorijazu treba razlikovati od alergijskog kontaktnog dermatitisa, kandidijaze, eritrazme, intertriga i *tinea corporis* (25).

Palmoplantarna psorijaza pojavljuje se u dva oblika, kao vulgarna i kao pustulozna psorijaza. Zbog bolnosti kože šaka može otežati pisanje kod djece (21).

Psorijaza noktiju javlja se u trećine djece sa psorijazom, češće u dječaka. Često je povezana sa psorijatičnim artritismom i palmoplantarnom psorijazom. Češće su zahvaćeni nokti ruku nego nogu. Nokat nožnog palca zahvaćen je dva puta češće od drugih noktiju stopala. Najčešće se vide udubine na noktima (češće na rukama nego na nogama), oniholiza (češća na nogama nego na rukama), uljne mrlje, paronihija i pahionihija (26). Psorijazu noktiju diferencijalno dijagnostički treba razlikovati od onihomikoze (25).

7. UTJECAJ PSORIJAZE NA KVALITETU ŽIVOTA DJETETA

Psorijaza znatno utječe na kvalitetu života povezanu sa zdravljem (*Health-Related Quality of Life*, HRQL), mjerom koja procjenjuje utjecaj zdravlja na život, točnije na psihičko, socijalno, kognitivno i psihološko funkcioniranje pojedinca (27). Negativno utječe na kvalitetu života i na mentalno zdravlje djece (5).

Za procjenu kvalitete života djece najčešće se primjenjuje dermatološki indeks kvalitete života kod djece (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), anketa od 10 jednostavnih pitanja namijenjenih djeci od 4 do 16 godina. Pitanja se odnose na kvalitetu spavanja, higijenu, svrbež, utjecaj na odnose sa članovima obitelji i prijateljima, svakodnevne aktivnosti i kvalitetu terapije. Osim u tekstualnom obliku, dostupna je i u obliku crteža (12). Za djecu iznad 16 godina može se koristiti standardni dermatološki indeks kvalitete života (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) kao i kod odraslih (25).

Dokazano je da kronične kožne bolesti u djece smanjuju kvalitetu života u gotovo jednakoj mjeri kao i druge kronične bolesti. Najveće smanjenje kvalitete života opisuju djeca s cerebralnom paralizom. Od kožnih bolesti kvalitetu života najviše smanjuju atopijski dermatitis i psorijaza, više nego vitiligo, urtikarija i akne. U odnosu na djecu koja boluju od psorijaze, kvaliteta života je više smanjena (ali ne znatno) kod djece s bubrežnom bolesti, cističnom fibrozom i astmom. Djeca sa psorijazom pokazuju veće smanjenje kvalitete života od djece s epilepsijom, enurezom i dijabetesom (28,29)

Djeca i adolescenti sa psorijazom često doživljavaju rujanje od ostale djece što može dovesti do emocionalnih i psiholoških oštećenja poput manjka samopouzdanja i iskrivljene slike o vlastitom izgledu (7).

Studija koju su proveli de Jager i sur. u kojoj je sudjelovalo 15 djece većinski s blagim oblikom bolesti pokazala je da se 65% djece osjeća stigmatizirano. Četvero djece izrazilo je da se srami svoje kože, a jedna djevojčica izjavila je da se nitko ne želi s njom igrati zbog njene bolesti (6).

U odnosu na zdravu djecu, djeca sa psorijazom su pod povećanim rizikom od razvoja psihičkih bolesti, najviše anksioznosti i depresije (8). U istraživanju koje su proveli Todberg i sur. nije nađen veći rizik od anksioznosti kod pacijenata sa psorijazom u odnosu

na kontrolu, no nađen je veći rizik od poremećaja hranjenja, depresije i ovisnosti o alkoholu (9).

Osobe koje se brinu o djetetu, a najčešće je to majka, također pokazuju smanjenu kvalitetu života. Emocionalno blagostanje najviše je narušeno. U istraživanju koje su proveli Tollefson i sur., od 31 roditelja njih 65% pokazivalo je izrazitu zabrinutost za dijete, skoro 50% je bilo frustrirano ili tužno, a 20% je bilo depresivno ili anksiozno (30). Istraživanje koje su proveli Manzoni i sur. pokazalo je povišene razine anksioznosti i depresije u roditelja djece s kroničnim kožnim bolestima (atopijski dermatitis, vitiligo i psorijaza) u odnosu na sveopću populaciju (31).

Nakon terapije, uočeno je znatno poboljšanje kvalitete života, posebice u one djece u kojih se PASI zbroj smanjio za 90% ili više od početka terapije i koje uzimaju sustavnu terapiju (32). Istraživanje koje su proveli Oostveen i sur. u kojem je sudjelovalo 125 djece također je pokazalo da je kvaliteta života najviše poboljšana u djece liječene sustavnom terapijom, ali i ditranolom. Na poboljšanje kvalitete života najviše je utjecalo poboljšanje spavanja i smanjenje svrbeža nakon liječenja (33).

8. DIJAGNOZA

Dijagnoza psorijaze obično se postavlja na temelju kliničke slike. Druge uobičajene medicinske dijagnostičke procedure poput krvne slike i analize urina ovdje nemaju velikog značaja. U anamnezi je bitno pitati postoji li psorijaza u obitelji, o dijelu tijela na kojem se psorijaza prvi put javila, o potencijalnim provocirajućim čimbenicima (poput preboljenih infekcija i preboljenoj traumi), prisutnost bolova u zglobovima i drugim mogućim komorbiditetima češće prisutnima u djece sa psorijazom (25).

Lezije mogu biti asimptomatske, no moguć je svrbež koji je češći u djece nego u odraslih (34). Prilikom fizikalnog pregleda bitno je pregledati cijelu kožu, uključujući vlasište, nokte, oralnu sluznicu i anogenitalnu regiju. Na koži prekrivenoj ljuskama mogu se vidjeti tipični klinički znakovi psorijaze – fenomen svijeće i Auspitzov fenomen. Biopsija se može učiniti u slučajevima kad dijagnoza nije klinički jasna i izvodi se u lokalnoj anesteziji. Nekoliko dana prije biopsije potrebno je ukinuti lokalnu terapiju psorijaze. Potrebno je istaknuti da se ponekad ni histološkim pregledom psorijaza ne može razlikovati od ostalih psorijaziformnih dermatitisa (druga stanja koja histološki nalikuju psorijazi). Ukoliko se uoči zahvaćenost zglobova i potencijalni juvenilni psorijatični artritis (oteklina, bol, ograničenje pokreta i toplina zglobova) bitna je konzultacija s reumatologom (25).

Kako bi se liječenje započelo s odgovarajućom terapijom potrebno je procijeniti težinu bolesti. Za procjenu težine bolesti koriste se posebne skale, PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*) i već spomenuti CDLQI. PASI kvantificira težinu psorijaze uzimajući u obzir stupanj crvenila, ljuskanja i debljine lezija te površinu zahvaćene kože. Zbroj se kreće od minimalnih 0 do maksimalnih 72. BSA daje informaciju o postotku površine tijela zahvaćene psorijatičnim lezijama (12). Najčešće se koristi u raznim istraživanjima kako bi se vidjela uspješnost terapije prije i nakon njene primjene. Psorijaza se dijeli na blagu koja se definira s $PASI \leq 10$, $BSA \leq 10$ i $DLQI$ (CDLQI) ≤ 10 i na umjerenu tešku do tešku psorijazu definiranu s $PASI > 10$, $BSA > 10$ i $DLQI$ (CDLQI) > 10 (25).

9. LIJEČENJE

Kao što je već spomenuto u uvodnom dijelu, ne postoje internacionalno standardizirane smjernice za liječenje psorijaze djece, već se liječenje temelji na smjernicama za odrasle, na iskustvu kliničara te na raznim studijama i prikazima slučajeva pacijenata. Liječenje se kao i kod odraslih pacijenata, može provoditi lokalnim lijekovima, fototerapijom, sustavnim konvencionalnim i biološkim lijekovima. Izbor liječenja ovisi o težini bolesti, tipu psorijaze, dobi djeteta, lokalizaciji lezija i željama pacijenata, odnosno roditelja ili staratelja djeteta. Tijekom liječenja, ne smije se zaboraviti pružiti psihosocijalnu podršku oboljelom djetetu, uz psihološko i psihijatrijsko savjetovanje ako je potrebno (1).

9.1. LOKALNO LIJEČENJE

Lokalno liječenje prva je linija liječenja djece sa psorijazom. Većina djece će adekvatno odgovoriti na lokalnu terapiju i neće biti potrebe za agresivnijim pristupima.

Kod lokalnog liječenja bitno je odabrati odgovarajuću podlogu (mast, krema, gel, otopina, pjena...) u koju će biti uklopljen lijek ovisno o vrsti lezije, lokalizaciji lezija na tijelu i samoj želji pacijenta kako bi se ostvarilo najbolje djelovanje lijeka (1).

9.1.1. EMOLIJENSI I KERATOLITICI

Emolijensi, iako sami ne dovode do nestanka lezija, sastavni su dio liječenja psorijaze u djece. Oni poboljšavaju funkciju zaštitne epidermalne barijere i smanjuju gubitak vode preko kože (13). Time produžuju vrijeme remisije bolesti i smanjuju svrbež (35). Trebali bi se primjenjivati svakodnevno, neovisno o trenutnoj prisutnosti lezija (36).

Emolijensi se najčešće nanose u obliku kreme ili masti dva puta dnevno, najprikladnije nakon kupanja zbog bolje hidracije. Odabire se onaj emolijens koji je najpogodniji za korištenje u dogovoru s djetetom i roditeljima. Ne preporuča se uporaba emolijensa s mirisom zbog moguće senzibilizacije u djece (13).

Posebno korisni sastojci emolijensa zbog svojih antipruritičkih svojstava su ureja i glicerol. Ureja je dodatno korisna jer poboljšava penetraciju lokalnih lijekova kroz deblje lezije (25).

Keratolitici se koriste za uklanjanje ljuski. Bitno je da se one uklone prije primjene ostalih lokalnih terapeutika kako bi se povećala penetracija i djelovanje lijeka. U keratolitike se ubrajaju dimetikon, mliječna kiselina i salicilna kiselina (25). Salicilnu kiselinu treba koristiti s velikim oprezom kod djece. Naime, zbog povećane sustavne apsorpcije salicilne kiseline u djece, primjena čak i na površinski manjim dijelovima tijela može uzrokovati oštećenja bubrega i središnjeg živčanog sustava te u najgorem slučaju smrt (36). Najveća sustavna apsorpcija prema dobi je u djece mlađe od dvije godine te je u njih primjena salicilne kiseline zabranjena. Dopuštena koncentracija i površina tijela na koju se smije primijeniti salicilna kiselina raste s dobi (25).

9.1.2. LOKALNI KORTIKOSTEROIDI

Lokalni kortikosteroidi su najčešće primjenjivani lokalni lijek za liječenje psorijaze u svim dobnim skupinama, pa tako i u djece zbog svoje djelotvornosti i brzine djelovanja (1).

Lokalni kortikosteroidi imaju protuupalno, vazokonstriktivno, imunomodulatorno i antiproliferativno djelovanje. Takvo djelovanje ostvaruju vezanjem za glukokortikoidne receptore u stanici čime reguliraju ekspresiju proupalnih gena, primjerice onih za citokine. Kortikosteroidi ostvaruju svoje djelovanje i drugim mehanizmima, bez utjecaja na ekspresiju gena, kojim reguliraju aktivnost brojnih stanica koji sudjeluju u nastanku psorijaze, poput T-limfocita (37).

Kortikosteroidi se ovisno o jačini vazokonstrukcije koju uzrokuju mogu podijeliti u četiri skupine: nisko potentni, umjereno potentni, visoko potentni i vrlo visoko potentni kortikosteroidi. Odabir vrste kortikosteroida ovisi o težini bolesti, dobi djeteta i lokalizaciji bolesti na tijelu (38).

Za plak psorijazu na trupu i ekstremitetima koriste se umjereno potentni i visoko potentni kortikosteroidi dva puta na dan najduže kroz četiri tjedna. Poboljšanje se često uoči već nakon dva tjedna. Nakon četiri tjedna, ukoliko je došlo do poboljšanja, lijek se ukida ili se, ako je potrebno, daje zaredom dva dana u tjednu kao doza održavanja. Ukoliko nije došlo do poboljšanja nakon četiri tjedna, daje se vrlo visoko potentni kortikosteroid do najviše dva tjedna. Nakon dva tjedna, prelazi se na kortikosteroid niže potentnosti, ili se vrlo visoko potentni kortikosteroid daje zaredom dva dana u tjednu (39).

Istraživanje koje su proveli Herz i sur. objavljeno još 1991. govori o učinkovitosti liječenja vrlo visoko potentnim kortikosteroidom 0,05% halobetazol propionatom u djece u dobi od pet do 15 godina. Istraživanje je provedeno na 81 djetetu s kožnim bolestima, od kojih je 11 imalo plak psorijazu. Liječeni su kroz dva tjedna halobetazol propionatom. Lijek se primjenjivao dva puta dnevno, preko dana u obliku kreme, a po noći u obliku masti. Nakon dva tjedna, u osmero djece lezije su nestale, dvoje je pokazivalo znatno poboljšanje bolesti, a jedan umjereno poboljšanje bolesti. Lokalne nuspojave su se razvile u troje djece od njih 81. Nitko nije razvio sustavne nuspojave. Iako su liječnici dokazali djelotvornost vrlo visoko potentnih kortikosteroida, zbog potencijalnih nuspojava, preporučuju njihovu primjenu jedan tjedan, a zatim prelazak na kortikosteroid niže potentnosti (40).

Na područjima tijela gdje je jače trljanje kože o kožu (intertriginozne regije), na licu, na dijelovima tijela gdje je tanka koža (poput skrotuma) i u dojenčadi preporučeno je korištenje nisko potentnih kortikosteroida (38).

Kortikosteroidi se mogu uklopiti u brojne podloge, no zbog najintenzivnijeg prodiranja kroz psorijatične plakove preporuča se mast (39).

Kortikosteroidi se mogu koristiti i u kombinaciji s drugim lokalnim lijekovima. Često se koristi kombinacija analoga vitamina D i kortikosteroida. Lijekovi se apliciraju zajedno, dva puta na dan, kroz dva tjedna. Ako je nakon toga potrebna doza održavanja, dva dana zaredom se daje kortikosteroid, a ostalih pet dana u tjednu analog vitamina D (12).

Zbog većeg omjera površine kože prema tjelesnoj masi, djeca su izložena češćim nuspojavama. Nuspojave lokalnih kortikosteroida mogu biti lokalne ili sustavne. Njihova pojava ovisi o duljini primjene, dijelu tijela na kojem se lijek primijenio (češće su na dijelovima tijela osjetljivijim na primjenu steroida poput lica i intertriginoznim područjima) i potentnosti samog kortikosteroida (što je lijek potentniji, veće su nuspojave) (38).

Lokalne nuspojave uključuju atrofiju kože i strije (koje su najčešće), purpuru, teleangiektazije, ulceracije, hipopigmentaciju i hipertriozu. Akne, perioralni dermatitis i osip sličan rozacei potencijalne su nuspojave u starije djece (41).

Kada se kortikosteroid primijenjen lokalno apsorbira u krv preko kože mogu nastati sustavne nuspojave. One su rijetke, no češće ako je lijek primijenjen na većim tjelesnim

površinama kroz dulje razdoblje (13). U djece su mogući zastoj u rastu te inhibicija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i Cushingov sindrom (42,43).

Kod ukidanja kortikosteroida treba imati na umu mogući „rebound fenomen“, u kojem se nakon (uglavnom naglog) ukidanja terapije, lezije vrate u težem obliku nego što su bile prije početka liječenja (38).

9.1.3. LOKALNI INHIBITORI KALCINEURINA

Inhibitori kalcineurina su lijekovi koji, kako samo ime kaže, inhibiraju djelovanje kalcineurina – serin-treonin fosfataze koja potiče transkripcijske faktore za transkripciju citokina. Inhibicijom kalcineurina, inhibira se lučenje citokina i aktivacija limfocita T, te se time ostvaruje imunomodulatorni i protuupalni učinak lijeka. U uporabi su takrolimus kao 0,03% i 0,1% mast i pimekrolimus kao 1% krema (44).

Lokalni inhibitori kalcineurina pokazali su se korisnim za liječenje psorijaze lica, genitalija i intertriginoznih područja u djece. Na navedenim osjetljivim lokalizacijama koriste se umjesto lokalnih kortikosteroida koji izazivaju atrofiju i druge nuspojave. Brune i sur. pratili su učinkovitost i sigurnost 0,1% takrolimus masti primijenjene na lice i intertriginozna područja dva puta dnevno kod 11 djece u dobi od šest do 17 godina kroz šest mjeseci. Osmero djece ostalo je u istraživanju nakon 6 mjeseci. Nakon mjesec dana, u 12% djece lezije su se potpuno povukle, a i u ostale djece lijek je pokazao izvrsne rezultate s 90-99% poboljšanjem bolesti. Lijek je ukinut tjedan dana nakon povlačenja lezija, a vrijeme potrebno za ponovni nastanak lezija bio je od nekoliko dana do 10 tjedana. Svima se bolest poboljšala nakon ponovnog uvođenja takrolimus masti. Jedina nuspojava bio je jak svrbež u jedne osobe, zbog čega je terapija prekinuta (45).

Steele i sur. proveli su studiju na 13 djece u dobi od 22 mjeseca do 16 godina koja je dokazala učinkovitost 0,1% takrolimus masti u liječenju intertriginozne psorijaze. Nakon dva tjedna, u 12 od 13 djece došlo je do potpunog povlačenja lezija. Trinaesti pacijent jedini je u cijeloj grupi liječen 0,03% takrolimus masti te je jedini bio bez poboljšanja i s nuspojavama u obliku pečenja i iritacije kože. Drugi pacijenti nisu razvili nuspojave (46). Navedenim studijama dokazana je učinkovitost takrolimusa, dok je učinak pimekrolimusa na djecu sa psorijazom opisan u svega nekoliko prikaza slučajeva. Učinkovitost primjene

1% kreme pimekrolimusa i povlačenje lezija uočeno je kod liječenja psorijaze penisa kod desetogodišnjeg dječaka nakon tri tjedna primjene (47) i kod djevojčice sa psorijazom anogenitalne regije i kapaka nakon 20 dana primjene lijeka dva puta dnevno (48).

Iz provedenih studija proizlazi preporuka da se lokalni inhibitori kalcineurina koriste dva puta dnevno. Preporuča se primjena 0,1% takrolimusa, a uporaba 0,03% tek ako je prisutna iritacija kože većom dozom. Nakon što se lezije povuku, najčešće nakon mjesec dana, liječenje se prekida. Ono se nastavlja ako se lezije ponovno vrate (39).

Najčešće nuspojave lijeka su pečenje, iritacija i svrbež kože (12). Pečenje se obično javi nekoliko minuta nakon primjene lijeka te se može umanjiti ako se prije liječenja lokalnim inhibitorima kalcineurina kratkoročno koriste lokalni kortikosteroidi (25). U literaturi se nalaze podaci o mogućoj pojavi limfoma i maligniteta kože kod dugotrajne uporabe lijeka i uporabe lijeka kod djece mlađe od 24 mjeseca, no uzročno-posljedična povezanost nije dokazana (49).

Negativna strana lokalnih inhibitora kalcineurina je i njihova cijena, koja je znatno viša od cijene lokalnih kortikosteroida (50).

9.1.4. ANALOZI VITAMINA D

Analozi vitamina D, poput kalcipotriola, kalcitriola i takalcitola, lijekovi su koji inhibiraju proliferaciju keratinocita i potiču njihovu diferencijaciju. Imaju i imunomodulatorno djelovanje (51).

Analozi vitamina D lijekovi su koji pokazuju djelotvornost i sigurnost u djece (52).

Još 1996. u istraživanju Darley i sur. uočen je pozitivan učinak kalcipotriola (50 µg/g) korištenog dva puta dnevno kroz osam tjedana u 58 djece u dobi od tri do 14 godina. U 65% djece uočio se nestanak lezija ili znatno poboljšanje stanja. 16 ih je razvilo nuspojave, najčešće lokalnu iritaciju. Nije bilo znatnih promjena u laboratorijskim parametrima, uključujući serumski kalcij (53).

U istraživanju koje su proveli Park i sur. praćeno je djelovanje kalcipotriola (50 µg/g) primijenjenog dva puta dnevno kroz duži period (prosječno 40 tjedana) u 12 djece u dobi od osam do 15 godina. Prosječan PASI zbroj smanjen je za 64,7%. Nije bilo ozbiljnih

nuspojava. U dvoje djece uočila se lokalna iritacija, u jednog blaga ekfolijacija i u jednog svrbež. Laboratorijski parametri bili su nepromijenjeni, uključujući serumski kalcij (54).

U istraživanju Saggese i sur. kalcitriol je uspješno primijenjen kod desetero djece u dobi od pet do 17 godina. Mast s kalcitriolom (3 µg/g) u okluziji primijenjena je jednom dnevno prije spavanja na lezije na jednoj strani, a na drugoj strani je primijenjen placebo. Nakon četiri tjedna, na strani primijenjenog kalcitriola vidjelo se potpun nestanak lezija, dok na strani s placebom nije bilo bitnih promjena. Nisu zabilježene nuspojave, kao ni promjene u razini serumskog i urinarnog kalcija (55).

Analozi vitamina D mogu se uklopiti u razne podloge (kremu, pjenu, mast...) (12). Bolja djelotvornost uočena je kada je lijek primijenjen u obliku masti (56).

Ne preporučaju se za primjenu kod djece mlađe od dvije godine (1). Lijek se primjenjuje na kožu dva puta dnevno u tankom sloju dok ne dođe do poboljšanja. Kalcipotriol se dnevno smije nanositi na najviše 30% površine tijela, a takalcitol na manje od 15%. Učinkovitim se pokazao i protokol u kojem se lijek primjenjuje prvi dan na glavu i ruke, drugi dan na noge, treći dan na trup i onda idući dan sve ispočetka. Najjače djelovanje lijeka vidi se nakon šest do osam tjedana (25). U terapiji održavanja obično se kombinira pet dana analog vitamina D, dva dana lokalni kortikosteroid, oba lijeka dva puta dnevno (13).

Nuspojave, kao što se da zaključiti iz gore navedenih istraživanja, nisu česte i obično uključuju lokalnu iritaciju i svrbež. Preporuka je ne nanositi lijek na dijelove tijela s tanjom kožom, poput genitalija, na lice i intertriginozna područja (1).

Sustavna nuspojava u obliku potencijalne hiperkalcijemije zbog sustavne apsorpcije vitamina D potencijalno je moguća, ali iznimno rijetka. Treba izbjegavati primjenu lijeka na velikim površinama tijela i okluzivne tehnike. U pacijenata s bubrežnim bolestima i poremećajima metabolizma kalcija treba biti oprezan prilikom uvođenja ovog lijeka (12).

Analozi vitamina D često se koriste u kombinaciji s lokalnim kortikosteroidima (1). Kombinirana terapija kortikosteroida i analoga vitamina D djelotvornija je, brže djeluje i ima manje nuspojave nego pojedinačna primjena svakog lijeka (57,58).

Kohortno istraživanje koje su proveli van Geel i sur. u koje je bilo uključeno 73 djece u dobi od tri do 18 godina s blagom do umjerenom psorijazom pokazalo je djelovanje kombinirane terapije kalcipotriola (50 µg/g) i betametazona dipropionata (0,5 mg/g) na

inicijalno poboljšanje, a zatim i održavanje bolesti. Srednji PASI zbroj smanjio se za 34,6% u odnosu na početak liječenja, no treba uzeti u obzir da je nakon 48 tjedana u istraživanju ostalo svega 25 pacijenata. 23% djece nije imalo nikakve rezultate liječenja. Pet pacijenata razvilo je nuspojave, od kojih većinom strije. Nije bilo ozbiljnih nuspojava (59).

Kombinirana terapija djelotvorna je i sigurna za primjenu kod psorijaze vlasišta. Gooderham i sur. proveli su studiju na 78 djece u dobi od 12 do 17 godina kroz osam tjedana. Primijenjena je kombinacija kalcipotriola 50 µg/g i betametazona 0,5 mg/g u gelu jednom dnevno na vlasište. Kod 85% pacijenata nakon osam tjedana lezije su se povukle ili gotovo povukle. Kod 35% javile su se nuspojave, no nijedna nije bila teška. Nije se javila hiperkalcemija (60). Slično istraživanje proveli su Eichenfield i sur. na 31 djetetu iste dobi također s psorijazom vlasišta koje pokazuje uspješnost terapije u 55% djece nakon osam tjedana. Liječenje se dobro podnosilo. Jedno dijete razvilo je blagu adrenalnu supresiju u četvrtom tjednu, no s vraćanjem na normalu nakon četiri tjedna. Nitko nije razvio hiperkalcemiju (61).

Analog vitamina D i kortikosteroid mogu se primijeniti ili kao već fiksna kombinacija ili samostalnim miješanjem oba lijeka u omjeru 1:1 u ruci prije primjene. FDA je odobrio ovu kombinaciju za liječenje djece starije od 12 godina (12).

Kombinirana terapija primjenjuje se dva puta dnevno (39).

Nuspojave su jednake nuspojavama monoterapija, a više su zastupljene nuspojave lokalnih kortikosteroida, poput strija (12).

9.1.5. LOKALNI RETINOIDI

Retinoidi su derivati vitamina A. Retinoid odobren za lokalnu primjenu kod odraslih ljudi je tazaroten, koji djeluje protuupalno i antiproliferativno na epidermalne stanice (62).

U djece se on uglavnom ne koristi, ponajprije zbog čestih nuspojava koje uključuju svrbež, crvenilo i pečenje. On je teratogen te se ne smije koristiti u spolno zrelih djevojaka (12). Istraživanja o djelovanju tazarotena na dječju populaciju nema. Jedini opisani slučaj je uporaba 0,05% tazaroten gela jednom dnevno kroz osam tjedana u djevojčice od šest godina za liječenje psorijaze noktiju. Nakon osam tjedana, vidjelo se značajno poboljšanje

bolesti. Lokalna iritacija kože javila se kao jedina nuspojava liječenja u prvom tjednu primjene terapije. Nakon završetka terapije nisu opisani relapsi bolesti (63).

9.1.6. DITRANOL (ANTRALIN, CIGNOLIN)

Ditranol (antralin, cignolin) je lijek za lokalnu primjenu koji pokazuje antiproliferativne učinke na epidermalne stanice, kao i protuupalno djelovanje. Jedan je od najstarijih lijekova za liječenje psorijaze – prvi put je primijenjen davne 1916. godine (64).

Istraživanja su pokazala da je siguran za primjenu kod djece i može se razmatrati kao druga linija lokalnog liječenja pedijatrijske psorijaze, prije uvođenja UV zračenja ili sustavne terapije. De Jager i sur. promatrali su učinak ditranola na 60 djece u dobi od tri do 17 godina. Lijek je primijenjen u obliku 0,01 do 4% kreme, čija se koncentracija postupno povećavala nakon devet dana. Vremenski se krema primjenjivala 15 minuta prva tri dana, 30 minuta sljedeća tri dana te 45 minuta zadnja tri dana, a nakon primjene se lijek isprao tuširanjem. Epizoda liječenja nije bila vremenski ograničena – liječenje se prekidalo kada je došlo do znatnog poboljšanja ili kada ni nakon dužeg perioda liječenje nije davalo rezultate. Epizoda je prosječno trajala 65 dana. U 3,7% djece došlo je do nestanka svih lezija, a u 69,5% do skorog nestanka svih lezija. 4,9% djece nije imalo poboljšanje bolesti. Prosječna remisija bolesti nakon liječenja trajala je 5,5 mjeseci. Jedina nuspojava bila je iritacija kože, blaga u 39%, a jako izražena u 63% djece, no nitko nije prekinuo liječenje zbog iritacije (65).

Zvulunov i sur. istraživali su učinkovitost 0,1 do 2% ditranol kreme 30 minuta dnevno u 58 djece sa psorijazom i 81% od ispitivane djece ušlo je u remisiju. Prosječna epizoda liječenja trajala je dva mjeseca, a prosječno trajanje remisije četiri mjeseca. 20% djece razvilo je nuspojave u obliku blage iritacije i obojenja kože, a samo jedan pacijent prestao je sa primjenom lijeka zbog nuspojave (66).

Treće istraživanje koje govori u prilog sigurnosti i djelotvornosti ditranola, a koje su proveli Oosterveen i sur., pokazalo je 69,3% smanjenje PASI zbroja u odnosu na početak terapije u 34 pacijenta. Epizoda terapije u prosjeku je trajala 11,4 tjedna. Liječena su djeca koja nisu imala poboljšanje s lokalnim kortikosteroidima (sa ili bez kalcipotriola) ili ona s umjereno teškom ili teškom psorijazom. Jedina nuspojava bila je iritacija kože (67).

Lijek je najbolje primijeniti u dozama od 0,1 do 3%, od 10 do 30 minuta dnevno, potom isprati, kako bi se smanjile moguće nuspojave. Najčešća nuspojava je iritacija kože, ponajviše na licu i intertriginoznim područjima, te u pustuloznoj i eritrodermijskoj psorijazi (1). Obojenja kože te predmeta u kontaktu s pacijentom (odjeća, kada i sl.) također su moguća, što su uz čestu iritaciju najvažniji razlozi zbog kojih se u svakodnevnom radu ovaj lijek danas primjenjuje vrlo rijetko (64).

9.1.7. KATRAN

Ugljeni katran koristi se za liječenje dermatoloških bolesti još od vremena antičke Grčke (68). Njegova uporaba popularizirala se kad je američki dermatolog William Goeckerman 1925. godine uspješno primijenio kombinaciju ugljenog katrana i UV zračenja za liječenje psorijaze (69). Iako učinkovit, katran se u razvijenom svijetu zbog neželjenih popratnih pojava danas vrlo rijetko primjenjuje (68).

Ugljeni katran ima protuupalno i antiproliferativno djelovanje što dovodi do poboljšanja psorijaze. Mehanizmi djelovanja nisu u potpunosti razjašnjeni (70). Ugljeni katran koristi se u brojnim oblicima poput šampona i kupki. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s lokalnim kortikosteroidima ili fototerapijom (12).

Ne postoji istraživanje o učinkovitosti katrana kao monoterapije na psorijazu u djece (12), ali su provedena istraživanja Goeckermanove metode (kombinacija katrana i UVB zračenja). Retrospektivno istraživanje koje su proveli Kortuem i sur. u koje je bilo uključeno 65 djece u dobi od tri mjeseca do 18 godina pokazalo je učinkovitost Goeckermanove metode u djece koja su u prošlosti neuspješno liječena brojnim terapijama (poput lokalnih kortikosteroida, fototerapije i PUVA terapije). Ugljeni katran primjenjivao se tri puta dnevno, a fototerapija (UVB) jednom dnevno prosječno 20 dana. Svi ispitanici pokazali su poboljšanje bolesti. 62% imalo je poboljšanje bolesti od 90% i više, a 23% poboljšanje od 80 do 89%. Svega 5% imalo je poboljšanje ispod 49%. Jedina nuspojava koja se javila bila je folikulitis koji se pojavio u 42% pacijenata. Nitko nije razvio malignome kože tijekom praćenja. Prosječno trajanje remisije psorijaze bilo je 2,6 godine (71).

Navedeni rad ističe Goeckermanovu metodu kao jednu od metoda liječenja umjereno teške i teške psorijaze koja se ne bi smjela zaboraviti ili prestati primjenjivati jer je efikasna i sigurna. No, liječnici su svjesni da je metoda nezahvalna zbog dugih hospitalizacija, primjene isključivo u specijaliziranim centrima i skupoće u odnosu na druge metode liječenja. Također, prekratko je bilo razdoblje praćenja da bi mogli zaključiti hoće li se razviti malignomi kože (71).

Potencijalna kancerogenost, posebice u djece koja su osjetljivija od odraslih na okolišne čimbenike bitan je razlog zašto se Goeckermanova metoda rijetko koristi (72). Sama kancerogenost katrana u lokalnoj dermatološkoj terapiji dokazana je na životinjama, no epidemiološke studije zasad ne pokazuju da je to slučaj kod ljudi (68).

Ugljeni katran se i u pedijatrijskoj populaciji danas vrlo rijetko koristi, uglavnom u individualnim slučajevima. Određeni preparati s katranom dopušteni su za uporabu kod djece starije od 12 godina (25) i tada se uglavnom koriste šamponi sa katranom za psorijazu vlasišta (39). Nuspojave katrana uključuju iritaciju kože, folikulitis, fotoosjetljivost i kontaktni dermatitis. Također, negativne strane ugljenog katrana su izrazito jak miris i mogućnost obojenja kože, odjeće i kade te je zato u svakodnevnoj praksi zamijenjen kozmetski prihvatljivijim metodama liječenja (12).

9.2. LIJEČENJE UV ZRAČENJEM

9.2.1. FOTOTERAPIJA

Fototerapija podrazumijeva liječenje svjetlom. Fototerapija se za liječenje kožnih bolesti koristi u svom jednostavnijem obliku još od doba Starog Egipta, kada su ljudi koristili kombinaciju ekstrakata raznih ljekovitih biljaka i sunčeve svjetlosti. Početkom modernog doba i otkrićem umjetne svjetlosti, porastao je interes za korištenjem umjetnih UV zraka za liječenje kožnih bolesti, posebice za psorijazu. Psorijaza je bila i ostala najčešća kožna bolest liječena svjetlom (73). Korištenje fototerapije za liječenje psorijaze populariziralo se 20ih godina prošlog stoljeća kad je američki dermatolog William Goeckerman uspješno liječio pacijente kombinacijom lokalnog ugljenog katrana i UV zračenja, a ta metoda se danas, njemu u čast, zove Goeckermanovom terapijom (69).

Danas postoje tri glavna oblika primjene UV zraka u liječenju psorijaze: uskospaktralno UVB zračenje (*narrow-band* UVB, NB-UVB) valne duljine 311-313 nm, širokospaktralno UVB zračenje (*broad-band*, BB-UVB) valne duljine 290-320 nm i UVA zračenje valne duljine 320-400 nm. U djece je preporučeno korištenje NB-UVB, zbog jednostavnosti primjene, sigurnosti i djelotvornosti. NB-UVB u odnosu na BB-UVB dovodi do bržeg nestanka lezija, duže remisije i manje izraženog eritema (74).

Fototerapija se kod djece primjenjuje za liječenje umjereno teške i teške plak psorijaze i kapljičaste psorijaze (12) ako bolest ne reagira na kombinaciju lokalnih lijekova, ako je diseminirana ili ako se ne želi odmah liječiti sa sustavnim lijekovima zbog kontraindikacija ili straha od nuspojava (74).

UVB zračenje inhibira sintezu DNK i time hiperproliferaciju epidermalnih stanica. Također potiče apoptozu T-stanica i lučenje protuupalnih i imunosupresivnih citokina (75).

Uspješno djelovanje UVB terapije u djece, a posebice NB-UVB terapije, pokazuju brojna istraživanja. Ersoy-Evans i sur. proveli su retrospektivno istraživanje u kojem je 68 pacijenata u dobi od pet do 17 godina s plak i kapljičastom psorijazom liječeno s UVB i NB-UVB obasjavanjem. 92% pacijenata pokazalo je znatno poboljšanje bolesti s minimalno nuspojava. Za postizanje odgovora na liječenje bilo je potrebno prosječno 16 tretmana s NB-UVB i 18,5 s UVB (76).

U retrospektivnom kohortnom istraživanju koje su proveli Pavlovsky i sur. u kojem je sudjelovalo 79 djece u dobi od dvije do 18 godina, u njih 73 (92%) vidjelo se znatno poboljšanje bolesti. Kod njih 51% psorijaza se u potpunosti povukla, a dodatnih 41% djece imalo je poboljšanje bolesti od barem 75% nakon liječenja NB-UVB zračenjem kroz tri mjeseca (77).

Pašić i sur. proveli su istraživanje o primjeni fototerapije u djece s pozitivnim rezultatima. 20 djece u dobi od šest do 14 godina liječeno je s NB-UVB tri do pet puta tjedno. Do nestanka lezija došlo je nakon 10 do 39 fototerapija. 45% djece pokazalo je odlične rezultate, s 90% i više smanjenjem PASI zbroja nakon primijenjene terapije; u 20% djece PASI se zbroj smanjio za 70 do 90%, u 20% za 50 do 70%, a u 15% djece nije došlo do poboljšanja bolesti. Nije zabilježena ni jedna nuspojava (78).

Granica za primjenu fototerapije nije u potpunosti definirana, no može se sa sigurnošću primijeniti djeci od šeste godina života. Fototerapija se ne preporuča djeci mlađoj od četiri

godine, no u teškim i refraktornim slučajevima može se primijeniti i kod mlađe djece uz obaveznu prisutnost roditelja tijekom fototerapije (39).

Početna doza obasjavanja određuje se prema tipu kože po Fitzpatricku, koji određuje količinu pigmenta u koži i reakciju kože na sunčevo zračenje. Izračunavanje početne doze obasjavanja izračunavanjem 50 do 80% minimalne eritemske doze (najmanja doza UVB zračenja koja će uzrokovati eritem na koži nakon 24 sata od obasjavanja) može se koristiti, no obično u djece nije praktično (74). Tijekom provođenja terapije bitno je zaštititi oči. Fototerapiju je preporučeno primjenjivati tri puta tjedno, a kad se vide znakovi poboljšanja dva puta tjedno. Vrijeme koje je potrebno da se vide prvi rezultati obično je oko četiri tjedna, ali može biti i dulje. Kad se lezije povuku u potpunosti, samo u iznimnim slučajevima savjetuje se terapija održavanja u duljim vremenskim razmacima (12).

NB-UVB može se kombinirati s lokalnom terapijom kako bi se smanjilo sveukupno vrijeme izloženosti UVB zračenju i povećala djelotvornost liječenja. NB-UVB se može kombinirati s antralinom, retinoidima, analozima vitamina D i lokalnim kortikosteroidima, a ne preporuča se kombinacija sa salicilnom kiselinom jer može smanjiti djelotvornost fototerapije. Bitno je da se analozi vitamina D (kalcipotriol) primjene na kožu nakon UVB zračenja (79).

Akutne nuspojave fototerapije vidljive su na koži u obliku eritema, svrbeža, suhoće, pečenja i nastanka mjehurića (39). Postoji mogućnost reaktivacije infekcije herpes simplex virusom (80). Nisu dokazane dugoročne nuspojave u obliku malignoma kože, no postoji manjak istraživanja te povezanosti u pedijatrijskoj populaciji (39).

Fototerapiju je kontraindicirano provoditi kod pacijenata sa dijagnozama *lupus erythematosus* i *xeroderma pigmentosum* (39), a povećan oprez nužan je kod djece s mnogobrojnim atipičnim madežima i fotodermatozoma (12).

Ne smije se zaboraviti na moguću anksioznost i strah djeteta, posebice onih mlađih, od ulaska u kabine za fototerapiju. Izraziti strah može onemogućiti provođenje terapije, te je u pojedinim slučajevima nužno da i roditelj bude u kabini s djetetom (12).

9.2.2. FOTOKEMOTERAPIJA

Fotokemoterapija je kombinacija istovremene primjene fototerapije (liječenja svjetlom) i određene kemijske supstance tzv. fotosenzibilizatora. Stari Egipćani koristili su ekstrakte cvijeta *Ammi majus Linn* oralno i lokalno u kombinaciji sa sunčevom svjetlošću za liječenje kožnih lezija. U 20. stoljeću izolirana je kemijska tvar iz tog cvijeta – 8-metoksipsoralen. Tijekom 70ih godina 20. stoljeća uočeno je pozitivno djelovanje kombinacije psoralena i UVA zračenja (zračenje valne duljine 320-400 nm) na liječenje psorijaze, kombinacija koja se danas skraćeno zove PUVA (81).

Psoralen i UVA u kombinaciji djeluju antiproliferativno i imunosupresivno – inhibirajući sintezu DNK i proliferaciju epidermalnih stanica, smanjujući lučenje upalnih citokina te inducirajući apoptozu limfocita (82).

Psoralen se može dati peroralno ili lokalno – u obliku kupke ili otopine 90 minuta prije UVA zračenja (74).

Peroralna PUVA terapija se, iako nešto djelotvornija od NB-UVB, iznimno rijetko koristi u liječenju dječje psorijaze jer u odnosu na NB-UVB ima veći broj nuspojava te je sama primjena kompliciranija (39). Može se primijeniti kod teških oblika bolesti, no kad god je to moguće prednost se daje NB-UVB zračenju. Korisna je kod liječenja tvrdokorne palmoplantarne psorijaze. Peroralna PUVA uglavnom se ne primjenjuje kod djece mlađe od 18 godina, odnosno djece koja imaju manje od 45,4 kg. Lokalna terapija se smatra sigurnijom opcijom (83).

Psoralen (posebice oralni psoralen) može dovesti do mučnine, povraćanja, oštećenja jetre, glavobolje, oštećenja oka (zbog čega je obavezno nositi sunčane naočale 24 sata nakon primjene PUVA terapije da ne dođe do keratitisa) i fotoosjetljivosti (zbog koje je nužna 24 satna zaštita od sunca) (84). UVA zrake dovode do istih nuspojava kao i UVB – crvenilo i svrbež kože (85).

Dugoročne nuspojave PUVA terapije u odraslih su malignomi kože (86), okularna toksičnost (katarakta) i prerano starenje kože (85). Istraživanja o dugoročnim nuspojavama u pedijatrijskoj populaciji još nisu provedena, no navedene nuspojave u odraslih su jedan od razloga zašto se PUVA rijetko koristi u djece.

9.3. KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA

Sustavna terapija je liječenje izbora kod umjereno teške i teške psorijaze ako lokalna terapija i fototerapija nisu dale očekivane rezultate, ako dijete ima znatno sniženu kvalitetu života zbog bolesti i ako postoji komorbiditet poput artritisa. Postoje brojni lijekovi za sustavno liječenje psorijaze u djece. Kod primjene sustavne terapije u dječjoj dobi nastoji se nakon postizanja učinkovitosti, nastaviti liječenje „dozom održavanja“, najmanjom mogućom dozom lijeka, i u konačnici, ako je to moguće, prijeći sa sustavne terapije na drugi oblik terapije kako bi se smanjila mogućnost nuspojava (12).

9.3.1. METOTREKSAT

Metotreksat je protuupalni i imunomodulatorni lijek koji se za liječenje psorijaze koristi još od 50ih godina 20. stoljeća i danas se smatra “zlatnim standardom” u liječenju (87). Antagonist je folne kiseline koji inhibira dihidrofolat reduktazu te na taj način sprječava normalnu sintezu purina, pirimidina i proteina te posljedično sintezu DNK i RNK (88).

Metotreksat je najčešće korišteni sustavni lijek za liječenje umjereno teške do teške psorijaze u dječjoj dobi u Europi i Sjevernoj Americi (89). Već se dugo primjenjuje za liječenje psorijaze u dječjoj populaciji. Cijena metotreksata je znatno niža u odnosu na cijene drugih sustavnih lijekova za liječenje psorijaze (13).

Brojnim istraživanjima dokazana je učinkovitost metotreksata u liječenju psorijaze dječje dobi. Van Geel i sur. proveli su istraživanje na 25 pacijenata koje je pokazalo 75% smanjenje PASI zbroja u 4,3% djece nakon 12 tjedana, u trećine djece nakon 24 tjedna te u 40% djece nakon 36 tjedana davanja doza od 0,14-0,63 mg/kg tjelesne težine metotreksata jednom tjedno (90).

Istraživanje Kaur i sur. na 24 pacijenata pokazalo je 75% smanjenje PASI zbroja u njih 22 nakon uzimanja oralnih doza metotreksata u dozi od 0,2-0,4 mg/kg tjelesne težine (91).

Istraživanje Collin i sur. na 13 pacijenata liječenih dozama od 0,1-0,41 mg/kg tjelesne težine pokazalo je gotovo potpuno povlačenje psorijaze (uz male rezidualne plakove) u 11 pacijenata (92).

Ergun i sur. proveli su istraživanje na 85 pacijenata koje je pokazalo 75% smanjenje PASI zbroja u 34,1% pacijenata, a 50% smanjenje u 23,5% djece nakon inicijalnih doza od 0,3 mg/kg tjelesne težine tjedno, a maksimalnih doza od 0,7 mg/kg tjelesne težine tjedno (93).

Metotreksat se može davati oralno ili supkutano (1). Prednost se daje supkutanom davanju lijeka zbog manje izraženih gastrointestinalnih nuspojava i veće djelotvornosti u manjim dozama u odnosu na oralni oblik. Početne doze metotreksata su 0,2 do 0,3 mg/kg tjelesne težine jednom tjedno, a mogu se povećati do doze od 0,7 mg/kg tjelesne težine jednom tjedno s maksimalnom dozom od 25 mg jednom tjedno. Lijeku je potrebno određeno vrijeme da počne djelovati (obično oko 10 tjedana) te se zbog toga njegovo djelovanje procjenjuje nakon tri mjeseca. Ukoliko nema poboljšanja nakon tri mjeseca (a lijek se dobro podnosi) doza se povisuje za 0,1 do 0,2 mg/kg tjelesne težine jednom tjedno (najviše do ranije maksimalno navedenih 0,7 mg/kg tjelesne težine jednom tjedno) te se djelovanje lijeka prati svaka tri mjeseca. Maksimalna učinkovitost lijeka obično se uočava tri do četiri mjeseca od početka djelovanja lijeka. Kad se postigne stabilna doza koja dobro regulira psorijazu kroz šest mjeseci, pristupa se smanjenju doze od 0,1 mg/kg tjelesne težine svaki mjesec. Ukoliko dođe do egzacerbacije bolesti tijekom smanjivanja doze, doza koja je uzrokovala egzacerbaciju se poveća za 0,1 mg/kg tjelesne težine. Kod većine djece bit će potrebno kontinuirano liječenje da se održi stabilno stanje (12,13,39). Prije početka liječenja potrebno je isključiti latentnu infekciju tuberkulozom, HIV-om i hepatitisom. Kontraindicirano je davanje lijeka u trudnoći i kod teških bolesti jetre. Oprez je nužan kod renalne disfunkcije, slabo reguliranog dijabetesa i pretilosti, za koje je obično potrebno prilagođeno doziranje lijeka (12).

Zbog manje izraženih teških nuspojava u usporedbi sa odraslim pacijentima, smatra se da djeca bolje toleriraju metotreksat od odraslih (94). Postotak nuspojava kod pacijenata varira u različitim istraživanjima ovisno o veličini uzorka, no veliko istraživanje Bronckers i sur. provedeno 2017. godine koje je uključivalo pacijente iz 20 kliničkih centara u Europi i Sjevernoj Americi pokazalo je da je 48% pacijenata (130 od 270 pacijenata) imalo barem jednu nuspojavu tijekom liječenja metotreksatom. Najčešće nuspojave su mučnina, povećane vrijednosti transaminaza, dispepsija i slabost (89). Povraćanje, proljev i infekcije gornjeg respiratornog sustava nešto su rjeđe izražene. Najteže nuspojave su

supresija koštane srži, hepatotoksičnost te plućna toksičnost, koje su u djece vrlo rijetke (74).

Gastrointestinalne nuspojave mogu se umanjiti tako da se metotreksat ne daje oralno već supkutano. Mučnina se može pokušati umanjiti i davanjem tjedne doze u tri doze s razmakom od 12 sati (74). Dokazano je pozitivno djelovanje folne kiseline u smanjenju gastrointestinalnih nuspojava, kao i smanjenju razine vrijednosti jetrenih transaminaza i rizika od pancitopenije (95). Postoje različite sheme davanja folne kiseline pa tako Bronckers i sur. savjetuju uzimanje folne kiseline svaki dan, osim na dan uzimanja metotreksata neovisno o ukupnoj tjednoj dozi (89). Daje se doza od 1 mg folne kiseline na dan (12).

Povećanje jetrenih transaminaza pojavljuje se u oko 30% pacijenata (96), obično kao tranzitorno povećanje unutar prva tri do četiri dana od početka terapije, uglavnom bez veće kliničke značajnosti. Zbog tranzitornog povećanja jetrenih transaminaza trećeg do četvrtog dana, laboratorijsko određivanje vrijednosti transaminaza obavlja se najranije četvrti do šesti dan od uvođenja terapije kako se ne bi pogrešno smanjila doza lijeka zbog vrijednosti transaminaza koje su prolazne (12). Uočeno je češće povećanje transaminaza u pretilo djece (89). Fibroza i ciroza jetre u djece je iznimno rijetka u odnosu na odraslu dob, smatra se zbog manjeg broja rizičnih čimbenika u djece, kao što su dijabetes, pretilost i alkoholizam, kao i manje vrijednosti ukupno primljene doze (74). Biopsija jetre izvodi se ako je vrijednost aspartat aminotransferaze (AST) povišena u pet laboratorijskih nalaza u godini dana ili je smanjen serumski albumin (97).

Pancitopenija (uključujući leukopeniju, anemiju i trombocitopeniju) je rijetka, ali ozbiljna komplikacija terapije metotreksatom, koja može biti i fatalna. Obično nastaje unutar četiri do šest tjedana od početka liječenja. Pod povećanim rizikom su djeca s bubrežnom disfunkcijom. Ukoliko se razvije pancitopenija, potrebno je odmah prekinuti liječenje i unutar 24 sata intravenski dati leukovorin (98).

Zbog jetrenih i hematoloških komplikacija nužno je laboratorijsko praćenje kompletne krvne slike, jetrenih transaminaza i bubrežne funkcije (mjerenjem razine kreatinina). Prvo laboratorijsko mjerenje provodi se četvrti do šesti dan terapije, a za daljnja mjerenja ne postoje standardizirani protokol (12).

Infekcije zbog imunosupresije lijekom su moguće, posebice gornjeg dišnog sustava i kože, no rjeđe su nego kod liječenja inhibitorima TNF-a (89).

Metotreksat se ne smije upotrebljavati s nesteroidnim antireumaticima, tetraciklinima, sulfonamidima i trimetoprimom jer se navedeni lijekovi povezuju sa smanjenjem izlučivanja metotreksata i posljedičnom povećanom koncentracijom lijeka i njegovih nuspojava (84). Primjerice, uzimanje metotreksata u kombinaciji s trimetoprim-sulfometoksazolom dovodi se u vezu sa supresijom koštane srži i pancitopenijom (99). Tijekom primjene metotreksata kontraindicirano je cijepljenje živim cjepivom (100). Djecu u pubertetu i adolescente nužno je upozoriti da ne uzimaju alkohol zbog potencijalne hepatotoksičnosti (96). Seksualno aktivne djevojke, a i dječake, potrebno je informirati o uporabi kontracepcije za vrijeme i tri mjeseca nakon prestanka uzimanja lijeka jer je metotreksat dokazani teratogen (101).

9.3.2. CIKLOSPORIN

Ciklosporin je imunomodulatorni lijek koji djeluje inhibirajući limfocite T i stvaranje određenih citokina koji sudjeluju u upalnom psorijatičnom procesu (102).

U pedijatrijskoj populaciji ciklosporin se koristi kod teških oblika bolesti. Postoje podvojena mišljenja o djelotvornosti ciklosporina za liječenje psorijaze u djece, prvenstveno jer istraživanja nisu brojna (103), no ona koja su provedena pokazuju pozitivne rezultate.

Retrospektivno istraživanje koje su proveli Dogra i sur. pokazuje 75% smanjenje PASI zbroja u pet od osmero djece nakon četiri tjedna uzimanja ciklosporina u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine na dan (104).

Kohortno istraživanje koje su proveli Ergun i sur., koje je promatralo djelotvornost sustavnih psorijatičnih lijekova na populaciji od 289 djece, pokazuje 75% smanjenje PASI zbroja nakon terapije u 40% djece koje su liječena ciklosporinom (ciklosporinom je liječeno 82 djece od njih 289). Početna doza lijeka bila je 3 mg/kg tjelesne težine na dan, a povećala se do maksimalnih 5 mg/kg tjelesne težine na dan (93).

Istraživanje Bulbul Baskan i sur. provedeno je na manjem broju djece, njih 22, u kojem su svi odgovorili smanjenjem PASI zbroja; petero sa smanjenjem od 50 do 75%, a 17 sa

smanjenjem preko 75%. Za to smanjene bilo je potrebno prosječno četiri tjedna, a doza je bila od 2,5 do 5 mg/kg tjelesne težine na dan (105).

Di Lernia i sur. proveli su istraživanje na 38 djece koje je pokazalo 75% smanjenje PASI zbroja u 39,4% djece nakon 16 tjedana, s početnom dozom od 2,1 do 3,5 mg/kg tjelesne težine na dan i maksimalnom dozom od 5 mg/kg tjelesne težine na dan (106).

Ciklosporin se daje oralno dva puta dnevno u maksimalnoj dnevnoj dozi od 2 do 5 mg/kg tjelesne težine na dan. Djeci su nužne nešto više doze nego kod odraslih ljudi zbog drugačije farmakokinetike (niža oralna apsorpcija i viši klirens lijeka). Prvi učinci lijeka mogu se vidjeti relativno brzo, već nakon jedan do dva tjedna, a maksimalni učinci lijeka vide se nakon četiri do osam tjedana. Kad je psorijaza dovedena u stabilno stanje, doza lijeka se snižava na dozu održavanja, a nakon jedan do dva mjeseca (a najviše do godinu dana), ciklosporin se postupno ukida zbog mogućih nuspojava (12).

Retrospektivno istraživanje Bronckers i sur. u kojem je sudjelovalo 20 kliničkih centara iz Europe i Sjeverne Amerike u razdoblju od 1990. do 2014., pratilo je sigurnost različitih sistemskih lijekova za liječenje psorijaze u djece. Od 390 djece, njih 30 (7,7%) uzimalo je ciklosporin. 13 djece (43,3%) razvilo je jednu ili više nuspojava, a najčešće su bile hiperplazija gingiva, hipertrichoza, glavobolja, hipertenzija i gubitak apetita (89).

Prethodno spomenuto istraživanje Ergun i sur. na 289 djece, od kojih je 82 liječeno ciklosporinom, kao najčešće nuspojave ističe hiperlipidemiju i povišenje serumskog kreatinina, dok nije utvrđen ni jedan slučaj hipertenzije. Istraživanje zaključuje da je ciklosporin sigurniji u dječjoj populaciji nego u odrasloj, jer su hiperlipidemija, povišenje serumskog kreatinina i hipertenzija bile znatno češće u odrasloj populaciji koju su pratili (npr. hiperlipidemija se javila u 3,8% djece, a u 25,2% odraslih) (93).

Najčešće ozbiljne nuspojave ciklosporina su hipertenzija, hiperlipidemija i oštećenja jetre i bubrega te je tijekom terapije nužna redovita kontrola tlaka i laboratorijskih nalaza. Moguća je veća sklonost infekcijama te razvoj karcinoma kože i limfoproliferativnih bolesti (13). Zbog mogućnosti razvitka nemelanomskih tumora kože preporuča se izbjegavati istovremenu fototerapiju (107).

Lijek je kontraindiciran kod pacijenata s oštećenjem bubrega, malignomima, nekontroliranim infekcijama ili nekontroliranom hipertenzijom (108).

Kao i kod metotreksata, cijepljenje živim cjepivima je kontraindicirano. Ciklosporin se metabolizira putem citokroma P450 te se preporuča izbjegavanje lijekova koji djeluju na taj sustav, primjerice makrolidi, koji mogu povećati koncentraciju lijeka u krvi (74).

9.3.3. SUSTAVNI RETINOIDI

Retinoidi su derivati vitamina A, koji imaju sličnu biološku aktivnost i kemijsku strukturu. Ovisno o kemijskoj strukturi, dijele se u tri generacije, a za sustavno liječenje psorijaze u djece retinoid izbora je acitretin, monoaromatski retinoid iz druge generacije (109).

Acitretin ima protuupalno djelovanje i usporava proliferaciju epidermalnih stanica vežući se za njihove nuklearne receptore (84). Za razliku od metotreksata i ciklosporina, nije imunosupresivni lijek te je zato pogodan za korištenje kod određenih pacijenata, npr. jako mladih i pacijenata s HIV-om (12).

Acitretin pokazuje dobre rezultate u liječenju pustulozne i eritrodermijske psorijaze, dok kod liječenja plak psorijaze pokazuje slabiju učinkovitost (13). Acitretin je učinkovit lijek i u liječenju palmoplantarne psorijaze (110). Dokazana je učinkovitost acitretina već u dojenačkoj dobi. Prikaz slučaja Chao i sur., opisuje slučaj generalizirane pustulozne psorijaze u djevojčice stare šest tjedana koja je liječena oralnim acitretinom u dozi od 1mg/kg tjelesne težine na dan. Lezije su nestale nakon šest tjedana. Nisu se vratile tijekom liječenja nižim dozama kroz šest mjeseci (0,4 mg/kg tjelesne težine na dan), ni mjesec dana nakon ukidanja terapije (111).

Istraživanje Ergun i sur., koje je promatralo učinkovitost metotreksata, ciklosporina i acitretina u liječenju 289 pedijatrijskih pacijenata sa psorijazom, dokazalo je učinkovitost acitretina. Acitretinom je liječeno 61 od 289 djece. Početna doza bila je 0,3 mg/kg tjelesne težine na dan, a ukoliko se nije vidjelo poboljšanje bolesti doza je povišena do maksimalnih 0,5 mg/kg tjelesne težine na dan. 65,5% pacijenata pokazalo je 50% ili više poboljšanje PASI zbroja, od kojih je 47,5% imalo 75% poboljšanje PASI zbroja. Acitretin se većinom dobro podnosio te je 70,7% djece bilo bez nuspojava. 25,9% je pokazivalo mukokutane nuspojave, 1,7% hiperlipidemiju, a 1,7% mučninu (93).

Istraživanje koje su proveli Di Lernia i sur. pokazuje osrednje djelovanje acitretina u srednjoj dozi od 0,41 mg/kg tjelesne težine na dan u liječenju plak psorijaze. Od 18

pacijenata, u njih osam (44,4%) došlo je do nestanka ili poboljšanja bolesti (75% poboljšanje PASI zbroja u 16. tjednu liječenja). Devet pacijenata je prekinulo terapiju zbog neučinkovitosti, a jedan je prekinuo terapiju zbog artralgijske. Terapija se dobro podnosila usprkos tome što su se mukokutane nuspojave javile u svih pacijenata (112).

Acitretin se daje oralno, u dozama od 0,1 do 1 mg/kg tjelesne težine na dan. Poboljšanje bolesti se kod pustulozne psorijaze može vidjeti već nakon tri tjedna, a kod plak psorijaze obično je potrebno dva do tri mjeseca da se vide rezultati (12).

Acitretin se može kombinirati s fototerapijom (NB-UVB zračenjem) za poboljšanje djelotvornosti (110).

Istraživanje Charbit i sur. promatralo je djelotvornost sustavne terapije u 154 djece sa psorijazom. Zaključeno je da je djelotvornost različitih sustavnih lijekova (metotreksat, ciklosporin, acitretin, biološki lijekovi) slična, no najbolju djelotvornost pokazala je kombinacija acitretina i fototerapije (113).

Prikaz slučaja Kopp i sur. pokazuje djelotvoran učinak NB-UVB obasjavanja i acitretina u liječenju trogodišnjeg dječaka s generaliziranom pustuloznom psorijazom. Dječak je liječen kombinacijom oralnih kortikosteroida i acitretina, uz stalna pogoršanja psorijaze pri pokušaju izostavljanja oralnih kortikosteroida iz terapije. Uvođenjem NB-UVB fototerapije psorijatične lezije su nestale i uz izostavljanje oralnih kortikosteroida i smanjenje doze acitretina, bez povratka bolesti. Liječenje je završeno nakon šest mjeseci i dječak je u trenutku pisanja prikaza slučaja bio bez psorijaze, izuzev povremene pojave lezija koje su se povukle bez liječenja (114).

Nuspojave acitretina su brojne i relativno česte, uz uvjerljivo najčešće mukokutane nuspojave što prikazuje retrospektivno istraživanje Bronckers i sur. koje je promatralo sigurnost različitih sistemskih lijekova za liječenje psorijaze u djece kroz razdoblje od 24 godine u 20 kliničkih centara u Europi i Sjevernoj Americi. 57 djece od 390 je liječeno acitretinom. Njih 38 (66,7%) je razvilo jednu ili više nuspojava. Najčešće je bio prisutan heilitis (29,8%), zatim kseroza (26,3%), hiperlipidemija (14%), povišene vrijednosti jetrenih transaminaza (7%) i epistaksa (5,3%) (89).

Uz heilitis (suhoća usana) koji je najranija i najčešća nuspojava acitretina, kserozu (suhoća kože) i epistakse (koja nastaje zbog suhoće nosne sluznice) još se mogu javiti stomatitis, gingivitis, suhoća usta, suhoća očiju (blefarokonjunktivitis) s zamagljenim

vidom, stanjenje noktiju i kose te ispadanje kose. Nuspojave se liječe simptomatski te se, ako je potrebno, doza acitretina može smanjiti. Nuspojave acitretina većinom su ovisne o dozi te smanjenje doze može dovesti do poboljšanja. U najtežim slučajevima lijek se ukida što dovodi do nestanka nuspojava bez dugoročnih smetnji (108,110,115).

Acitretin u nekim slučajevima dovodi do tranzitornog povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza, a hepatotoksične reakcije su iznimno rijetke. Istovremeno davanje metotreksata zabranjeno je zbog povećanog rizika od hepatotoksičnosti. Acitretin djeluje na lipidogram povisujući vrijednosti kolesterola, triglicerida, lipoproteina male gustoće (*low-density lipoproteins*, LDL) i lipoproteina vrlo male gustoće (*very low-density lipoproteins*, VLDL) (115). Zbog navedenog je potrebno pratiti jetrene enzime i lipidogram. Kod kroničnog davanja visokih doza retinoida u djece je uočeno prerano zatvaranje epifiznih pukotina uz smanjenje rasta. Također su uočene osteoporoza, hiperostoza, kalcifikacija ligamenata i tetiva, resorpcija periostalne kosti i frakture (116). Rizik za muskuloskeletnu toksičnost, posebice za prerano zatvaranje epifiznih pukotina je nizak kod liječenja psorijaze gdje se koriste doze ispod 1 mg/kg tjelesne težine na dan, no bitno je pratiti rast djeteta pomoću krivulja dobi i visine. Praćenje kostiju djeteta pomoću RTG-a se ne preporuča (osim pri dugotrajnoj terapiji) kako se dijete ne bi zračilo, no RTG se mora učiniti ako se jave abnormalni muskuloskeletni bolovi (12,110).

Acitretin ponekad dovodi do nespecifičnih nuspojava u vidu glavobolje, povraćanja i mučnine što može (a i ne mora) upućivati na povišenje intrakranijalnog tlaka, što je rijetka nuspojava liječenja. Kako se ne bi povećao rizik od povišenja intrakranijalnog tlaka, ne preporuča se istovremena uporaba tetraciklina (115).

Kontraindikacije za primjenu derivata vitamina A su jetrene i bubrežne bolesti te trudnoća. Teratogenost je najozbiljnija nuspojava retinoida koju treba imati na umu kod djevojaka koje bi mogle potencijalno zatrudnjeti. Korištenje kontracepcije nužno je mjesec dana prije započinjanja terapije, tijekom terapije i dvije godine nakon završetka liječenja. Dugotrajna kontracepcija nakon terapije potrebna je, jer se acitretin u tijelu može metabolizirati u etretinat (također monoaromatski retinoid) kojem je potrebno dugo vremena da se izluči iz organizma. Alkohol potiče tu promjenu u tijelu te se preporuča ne konzumirati alkohol tijekom nekoliko mjeseci nakon prestanka terapije (108,115).

9.3.4. ESTERI FUMARINSKE KISELINE

Esteri fumarinske kiseline su lijekovi koji su odobreni za liječenje umjereno teške i teške psorijaze u odraslih ljudi koji ne reagiraju na druge lijekove u nekim Europskim zemljama (117). U određenim slučajevima mogu se primijeniti u djece.

Njihov točan mehanizam djelovanja nije posve jasan, ali pretpostavlja se da raznim staničnim mehanizmima dovode do inhibiranja lučenja proupalnih citokina ili do apoptoze T-limfocita (118).

Malo je istraživanja i dokaza o djelotvornosti estera fumarinske kiseline u djece. Reich i sur. u Njemačkoj proveli su retrospektivno istraživanje o primjeni fumarinske kiseline u djece i adolescenata. U Njemačkoj su esteri fumarinske kiseline u odraslih najčešći korišteni sustavni lijek za liječenje psorijaze. U djece se prednost daje metotreksatu i ciklosporinu, a tek alternativno esterima fumarinske kiseline. U istraživanje je bilo uključeno 127 djece, od kojih je najviše (75,6%) bilo onih s plak psorijazom. Promatrajući PASI zbroj, vidjelo se poboljšanje s prosječnog PASI zbroja od 17,3 na prosječan PASI zbroj od 9,0 nakon tri mjeseca. Nakon šest mjeseci on je iznosio 4,8. 29,1% pacijenata je imalo jednu ili više nuspojava. Najčešće su bile gastrointestinalne nuspojave (povraćanje, grčevi u abdomenu, proljevi) u 25,4% pacijenata i crvenilo lica u 7,8% pacijenata. 11,8% je prekinulo liječenje zbog nuspojava. Vidjelo se blago povišenje gama-glutamilttransferaze (GGT) i blago smanjenje leukocita nakon 24 mjeseca terapije (119). Balak i sur. proveli su u Nizozemskoj retrospektivno istraživanje koje je uključilo 14 djece od osam do 17 godina. Prosječna doza dimetilfumarata je bila 360 mg i prosječno trajanje liječenja bilo je 10 mjeseci. U petero djece došlo je do potpunog povlačenja lezija, a u petero se nije vidjelo poboljšanje. U jedne osobe došlo je do zadovoljavajućeg odgovora na liječenje, sa 82% smanjenjem PASI zbroja nakon četiri mjeseca liječenja. U troje je došlo do djelomičnog poboljšanja bolesti. Najčešće nuspojave su bile abdominalni grčevi, proljev i crvenilo lica. Liječenje je prekinuto kod dvoje pacijenta, u jednog zbog teškog proljeva, a u drugog zbog teškog crvenila lica, osjećaja pečenja i krvarenja iz nosa. U petero pacijenata pronađeni su blago povišeni jetreni enzimi, no vratili su se na normalu tijekom liječenja (120).

Od 390 pacijenata u retrospektivnom istraživanju sigurnosti sustavnih lijekova u liječenju psorijaze u djece, njih 19 je liječeno esterima fumarinske kiseline. 13 (68,4%) je razvilo jednu ili više nuspojava. Najčešća je bila crvenilo lica (42,1%), zatim proljev, grčevi u abdomenu, abnormalni broj leukocita i glavobolja (89).

Kod liječenja djece esterima fumarinske kiseline treba znati da je u odraslih limfopenija česta nuspojava koja potencijalno, iako rijetko, može dovesti do progresivne multifokalne leukoencefalopatije (121).

Zaključno, esteri fumarinske kiseline pokazuju nešto učestalije nuspojave u odnosu na druge sustavne lijekove, no mogu se primijeniti kao alternativna sustavna terapija u umjereno teškoj i teškoj psorijazi kod djece. Dostupni su u tabletama od 120 i 240 mg, a dnevno se može uzeti jedna do šest tableta (12).

9.4. BIOLOŠKA TERAPIJA

Biološki lijekovi su imunomodulatorni lijekovi koji se koriste za liječenje umjereno teške i teške pedijatrijske plak psorijaze koja ne odgovara na liječenje fototerapijom i sustavnim konvencionalnim lijekovima i/ili kad pacijent ne podnosi primjenu tih lijekova.

Biološki lijekovi odobreni su za liječenje psorijaze u djece unazad desetak godina. Prvi odobreni biološki lijek za liječenje psorijaze u djece od strane Europske agencije za lijekove bio je etanercept 2009. godine. Etanercept je odobren za liječenje djece starije od šest godina. 2015. godine odobreni su adalimumab (za liječenje djece starije od četiri godine) i ustekinumab (za liječenje djece starije od 12 godina) (108).

Kontraindikacije za primjenu navedenih bioloških lijekova su aktivne infekcije, alergija na komponente lijeka, demijelinizirajuće bolesti (multipla skleroza), kongestivno srčano zatajenje (NYHA III/IV) i limfoproliferativne maligne bolesti. Kako bi se isključila navedena stanja, prije početka liječenja nužno je učiniti fizikalni pregled uz određene pretrage. Moraju se učiniti pretrage krvi koje uključuju kompletnu krvnu sliku, kreatinin, CRP, jetrene enzime, testiranje na HIV te serologija na hepatitis B i C. Također se treba učiniti sediment urina i test na trudnoću kod spolno zrelih djevojaka. Nužno je isključiti moguću aktivnu ili latentnu infekciju tuberkulozom te je neophodno učiniti RTG srca i pluća te

Quantiferonski test. Aktivna infekcija je kontraindikacija za liječenje biološkom terapijom, a latentna se mora liječiti antituberkulostaticima.

Tijekom liječenja preporuča se učiniti fizikalni pregled i osnovne laboratorijske pretrage u određenim vremenskim razmacima (od tri mjeseca do jednom godišnje) kako bi se isključila aktivna infekcija (12,108,122).

Tijekom liječenja ne preporuča se cijepljenje živim cjepivima (100).

ETANERCEPT

Etanercept je fuzijski protein proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama jajnika kineskog hrčka. Strukturno se sastoji od dva dijela – od humanog topljivog TNF receptora i Fc fragmenta humanog IgG1 (123).

Etanercept se veže za TNF onemogućujući njegovo vezanje za receptore i time inhibirajući njegovu aktivnost. TNF je citokin koji je bitna karika u lancu proupalnih zbivanja koje u konačnici dovode do abnormalne proliferacije i sazrijevanja keratinocita te posljedične psorijaze. Blokiranjem aktivnosti TNF-a smanjuje se infiltracija upalnih stanica inhibiranjem lučenja citokina koje potiče TNF (IL-1, IL-8...), smanjenjem broja adhezijskih molekula na stanicama i drugim mehanizmima kojima se, uz inhibiranje i nekoliko drugih upalnih puteva, ostvaruje protuupalno djelovanje TNF-a (124).

Paller i sur. dokazali su djelotvornost etanercepta u djece dvostruko slijepim pokusom na 211 djece u dobi od šest do 17 godina. Kroz 12 tjedana djeca su primala ili placebo ili 0,8 mg/kg tjelesne težine etanercepta (do maksimalne doze od 50 mg) supkutano jednom tjedno. Nakon 12 tjedana, 57% djece koja su primala etanercept imala su PASI 75, dok je svega 11% djece koja su primala placebo imalo isti rezultat. Također, PASI 50 opažen je u 75% djece koja su primala etanercept, a samo u 23% djece koja su primala placebo. PASI 90 ostvaren je u 27% liječenih u odnosu na 7% onih koji su primali placebo (125).

Na istim pacijentima (njih 181 od 211) promatralo se dugotrajno djelovanje etanercepta i procjenjivalo stanje bolesti nakon 96 i 264 tjedna. Tijekom istraživanja djeca su smjela koristiti lokalnu terapiju. 140 djece ostalo je u istraživanju nakon 96 tjedana. PASI 50, PASI 75 i PASI 90 nije se bitno promijenio. PASI 50 je opažen u 89%, PASI 75 u 61%, a PASI 90 u 30% pacijenata (126).

69 pacijenata ostalo je u istraživanju nakon 264 tjedana. I dalje nije bilo velikih promjena u smanjenju PASI zbroja u odnosu na početak praćenja. PASI 75 se od 96 do 264 tjedna kretao između 60 do 70%, a PASI 90 između 30 do 40%. 161 pacijent razvio je jednu ili više nuspojava kroz 264 tjedana. Najčešće su bile infekcije gornjeg dišnog puta (37,6%), nazofaringitis (26%) i glavobolja (21,5%). Samo je jedan pacijent razvio tešku nuspojavu vezano uz liječenje (celulitis). Nitko nije razvio malignome ni oportunističke infekcije (127). Etanercept se daje djeci starijoj od šest godina, supkutano u dozi od 0,8 mg/kg tjelesne težine jednom tjedno. Maksimalna tjedna doza je 50 mg. Davanje lijeka jednom tjedno ima svoje nedostatke u odnosu na druge biološke lijekove koji se daju u duljim vremenskim razmacima, što može biti razlog odabira nekog drugog biološkog lijeka (39). Istraživanja na odraslim pacijentima pokazala su njegovu slabiju djelotvornost u odnosu na druge biološke lijekove (adalimumab i ustekinumab), što nije dokazano u djece (128).

ADALIMUMAB

Adalimumab je, kao i etanercept, lijek koji inhibira djelovanje TNF-a. Lijek je IgG1 humano monoklonalno protutijelo proizvedeno rekombinantnom DNK tehnologijom u stanicama sisavaca. Specifično se veže za TNF-alfa te time ostvaruje protuupalni učinak (129).

Papp i sur. dokazali su bolju učinkovitost adalimumaba u odnosu na metotreksat u istraživanju na 114 pacijenata u dobi od četiri do 18 godina. Pacijenti su podijeljeni u tri jednake grupe. Prva grupa je dobivala adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg tjelesne težine supkutano u 0. i 1. tjednu, zatim svaki drugi tjedan. Druga grupa je također dobivala adalimumab po istom režimu, samo što je doza bila 0,4 mg/kg tjelesne težine. Treća grupa je liječena oralnim metotreksatom jednom tjedno u dozi od 0,1 do 0,4 mg/kg tjelesne težine. Lijekovi su davani 16 tjedana. U 16. tjednu 75% smanjenje PASI zbroja vidjelo se u 58% pacijenata liječenih adalimumabom od 0,8 mg/kg tjelesne težine, u 44% njih liječeno adalimumabom od 0,4 mg/kg tjelesne težine, a u 32% njih liječeno metotreksatom.

74% pacijenata od 114 razvilo je nuspojave. Postotak pojave nuspojava i vrste nuspojava bile su slične kod svih grupa. Najčešće nuspojave bile su infekcije (45% liječenih

adalimumabom 0,8 mg/kg tjelesne težine, 56% liječenih adalimumabom 0,4 mg/kg tjelesne težine i 57% liječenih metotreksatom) (130).

Europska agencija za lijekove svrstava adalimumab u lijekove prve linije sustavnog liječenja za djecu koja ne reagiraju i/ili ne podnose lokalnu terapiju i fototerapiju, za razliku od etanercepta i ustekinumaba koji su kategorizirani u drugu liniju sustavnog liječenja koji se daju ukoliko drugo sustavno liječenje ne pokaže rezultate (108).

Adalimumab se daje djeci starijoj od četiri godine, supkutano, u dozi od 0,8 mg/kg tjelesne težine (maksimalna doza je 40 mg) 0. i 1. tjedan, a zatim svaka dva tjedna (39).

USTEKINUMAB

Ustekinumab je humano monoklonsko IgG1 κ protutijelo koje inhibira djelovanje citokina IL-12 i IL-23. Njih većinski proizvode dendritičke stanice i fagociti. IL-12 i IL-23 aktiviraju NK stanice i T limfocite. IL-12 posebice potiče diferencijaciju Th1 stanica koji najviše proizvode IFN γ , a IL-23 diferencijaciju Th17 stanica koji luče brojne citokine poput IFN γ , IL-22, IL-26 i TNF α . IL-12 i IL-23 se svaki sastoje od dvije proteinske podjedinice, IL-12 od p35 i p40, a IL-23 od p19 i p40. Ustekinumab se veže za p40 podjedinicu IL-12 i IL-23. Vežući se za nju, onemogućuje vezanje IL-12 i IL-23 za receptor IL-12R β 1 na membrani NK i T stanica čime onemogućuje signalizacijske puteve u stanici i daljnje lučenje citokina. Time se prekida upalna kaskada koja dovodi do stvaranja psorijaze (131).

Djelotvornost ustekinumaba dokazana je istraživanjem Landells i sur. na 110 pacijenata s umjereno teškom i teškom psorijazom u dobi od 12 do 17 godina. Pacijenti su bili podijeljeni u tri jednake grupe. Prva grupa je liječena ustekinumabom supkutano u standardnoj dozi. Standardna doza ovisna je o tjelesnoj težini osobe – 0,75mg/kg tjelesne težine za osobe \leq 60 kg, 45 mg za osobe $>$ 60 kg i \leq 100 kg te 90 mg za osobe $>$ 100 kg. Lijek se daje u 0. i 4. tjednu, zatim svakih 12 tjedana. Druga grupa je liječena ustekinumabom istim protokolom, samo što su doze bile prepolovljene. Treća skupina je primila placebo koji je u 12. tjednu zamjenjen ustekinumabom ili u standardnoj ili prepolovljenoj dozi. U 12. tjednu 75% smanjenje PASI zbroja uočeno je kod 80,6% pacijenata u prvoj skupini, 78,4% u drugoj skupini i u svega 10,8% u trećoj skupini. 90%

smanjenje PASI zbroja je bilo značajno, kod 61,1% pacijenata u prvoj skupini, 54,1% u drugoj skupini te samo 5,4% u skupini koja je primala placebo.

Do 60 tjedna, 81,8% pacijenata razvilo je jednu ili više nuspojava. Najčešće su bile infekcije – nazofaringitis (34,5%), infekcije gornjeg dišnog sustava (12,7%) i faringitis (8,2%). Dva pacijenta su razvila teške nuspojave – pijelonefritis i upalu uha. Nitko nije razvio malignitete, oportunističke infekcije niti anafilaktičnu reakciju (132).

Ustekinumab se daje djeci starijoj od 12 godina, supkutano, a dozira se ovisno o tjelesnoj težini. Za djecu ≤ 60 kg daje se 0,75 mg/kg tjelesne težine, za djecu > 60 kg i ≤ 100 kg daje se 45 mg, a za djecu > 100 kg daje se 90 mg. Lijek se daje 0. i 4. tjedan, zatim svakih 12 tjedana (39).

Iz spomenutih istraživanja zaključuje se da su najčešće nuspojave bioloških lijekova infekcije, posebice one gornjeg dišnog sustava. Spomenuto istraživanje Papp i sur. koje uspoređuje metotreksat i adalimumab ne pokazuje značajne razlike u učestalosti infekcija (130), dok istraživanje Bronckers i sur. (dugogodišnja studija o sigurnosti sustavnih lijekova za liječenje pedijatrijske psorijaze) pokazuje da su infekcije, posebice gornjeg dišnog sustava, češće kod liječenja biološkim lijekovima nego metotreksatom. Učestalost nuspojava, teške nuspojave, gastrointestinalne nuspojave i laboratorijske abnormalnosti češće su kod liječenja metotreksatom (89).

Česta nuspojava je i pojava reakcije na mjestu injiciranja lijeka. U spomenutoj dugogodišnjoj studiji Bronckers i sur. o sigurnosti sustavnih lijekova za liječenje pedijatrijske psorijaze, od 390 djece koja su bila uključena u istraživanje, 106 ih je primalo biološku terapiju (od kojih 80 etanercept). 44,3% je razvilo jednu ili više nuspojava, a najčešća (u 18,9% djece) je bila reakcija na mjestu injiciranja lijeka. Druge nuspojave su uključivale infekcije, slabost, glavobolju i proljev (89).

Zbog visoke učinkovitosti i manjeg broja nuspojava u odnosu na konvencionalne sustavne lijekove, biološki lijekovi se sve češće razmatraju kao potencijalna prva linija liječenja kod teške psorijaze i u djece. Potrebno je istražiti dugotrajne učinke bioloških lijekova na pedijatrijsku populaciju, posebice glede potencijalnog povećanog rizika od maligniteta koji u djece do sada nije dokazan. Biološki lijekovi znatno su skuplji u usporedbi s konvencionalnim sustavnim lijekovima (12).

10. ZAKLJUČAK

Psorijaza je česta bolest koja u jednoj trećini oboljelih započinje u djetinjstvu. Potreban je učinkovit terapijski pristup, posebno zbog velikog psihosocijalnog utjecaja psorijaze na kvalitetu života djeteta. Odabir liječenja ovisi o težini bolesti, dobi djeteta, lokalizaciji lezija, tipu psorijaze, nuspojavama i samoj želji pacijenta i njegovih roditelja ili staratelja.

Lokalna terapija prvi je izbor u liječenju psorijaze u djece. Prije primjene diferentnih lijekova, bitno je ukloniti ljuske keratoliticima. Najčešće se u tu svrhu koristi salicilna kiselina koju treba primijeniti s oprezom zbog moguće sustavne apsorpcije i razvoja salicilizma. Ne smije se zaboraviti svakodnevna uporaba emolijensa koji poboljšavaju zaštitnu funkciju epidermalne barijere. Lokalni kortikosteroidi najčešće su primjenjivani lijekovi za psorijazu u djece premda mogu uzrokovati različite lokalne i sustavne nuspojave. Lokalni inhibitori kalcineurina koriste se na lokalizacijama poput lica, genitalija i intertriginoznih područja, gdje se lokalne nuspojave kortikosteroida najranije i najčešće pojavljuju. Analozni vitamina D također se koriste u lokalnom liječenju psorijaze u djece. Često se koriste u kombinaciji sa lokalnim kortikosteroidima zbog bržeg i učinkovitijeg djelovanja uz manje nuspojave. Ne savjetuje se njihova primjena na licu, genitalnoj regiji i intertriginoznim predjelima zbog moguće iritacije kože. Kod primjene analoga vitamina D treba biti oprezan zbog potencijalnog razvoja hiperkalcijemije. Ditranol, premda djelotvoran u liječenju psorijaze i u djece, rijetko se koristi zbog čestih iritacija kože te kozmetički neprihvatljivog obojenja kože i predmeta. Ugljeni katran, koji je također kozmetički neprihvatljiv zbog mogućnosti obojenja kože i predmeta te jakog mirisa, u djece se koristi samo iznimno. Lokalni retinoidi nisu dovoljno istraženi u pedijatrijskoj populaciji te se uglavnom ne koriste zbog nuspojave.

Fototerapija se primjenjuje kod umjereno teške i teške psorijaze u kojoj lokalna terapija nije dala dobre rezultate. Uspješnost liječenja odlična je u djece, uz moguće nuspojave poput eritema i pečenja kože. Neka djeca mogu pokazivati strah od ulaska u kabine za fototerapiju, što može onemogućiti liječenje. PUVA terapija može biti mogućnost u liječenju djece starije od 12 godina, posebice lokalna PUVA terapija kod palmoplantarne psorijaze. Zbog nuspojave oralna PUVA terapija koristi se iznimno rijetko prije 18-te godine.

Sustavna terapija koristi se kod umjereno teške i teške psorijaze kada lokalna terapija i fototerapija nisu učinkovite te kod prisutnosti artritisa. Kod primjene sustavne terapije cilj je nakon postizanja učinkovitosti lijeka, prijeći na dozu održavanja najmanjom mogućom dozom i u konačnici, ako je to moguće, prijeći sa sustavne terapije na drugi oblik terapije kako bi se smanjila mogućnost nuspojava. Najčešće korišteni sustavni lijek je metotreksat, kod kojeg treba biti oprezan zbog potencijalno teških jetrenih i hematoloških komplikacija. Postoje podvojena mišljenja o djelotvornosti ciklosporina za pedijatrijsku psorijazu, no može se koristiti kod težih oblika bolesti uz oprez zbog moguće hiperlipidemije, hipertenzije, oštećenja bubrega i jetre. Sustavni retinoid acitretin primjenjuje se u liječenju pustoluzne, eritrodermijske i palmoplantarne psorijaze. Najčešće uzrokuje mukokutane nuspojave. Posebnu pozornost treba obratiti na teratogenost acitretina te mogućnost preranog zatvaranja epifiznih pukotina. Esteri fumarinske kiseline koji se koriste gotovo isključivo u Njemačkoj, pokazuju nešto učestalije nuspojave nego drugi sustavni lijekovi, najčešće gastrointestinalne. Biološki lijekovi primjenjuju se ako ostali oblici liječenja ne dovedu do poboljšanja bolesti ili ako se ne podnose. Odobreni biološki lijekovi za pedijatrijsku psorijazu su etanercept (za djecu stariju od šest godina), adalimumab (za djecu stariju od četiri godine) i ustekinumab (za djecu stariju od 12 godina). Pokazali su visoku učinkovitost i manji broj nuspojava u odnosu na konvencionalnu sustavnu terapiju, ali se tek treba istražiti njihovo dugoročno djelovanje kada se počinju primjenjivati u djece.

Neovisno o odabranoj terapiji, bitno je da je dijete suradljivo, da je liječenje kontinuirano i da dijete ima dobru psihosocijalnu potporu svoje okoline i liječnika kako bi mu se olakšao život sa psorijazom.

11. ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na svim savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na nesebičnoj podršci i ljubavi tijekom studija.

Zahvaljujem se svojim prijateljima te dečku Ivanu što su bili moj oslonac kroz studij i u nesvakidašnjim vremenima tijekom kojih je pisan ovaj diplomski rad.

12. POPIS LITERATURE

1. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs*. 2015;17(5):373–84.
2. Glickman FS. Lepra, psora, psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(5):863–6.
3. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(3):174–8.
4. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):205–12.
5. Bilgic Ö, Bilgic A, Akaiş HK, Eskioağlu F, Kiliç EZ. Psychiatric symptoms and health-related quality of life in children and adolescents with psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(6):614–7.
6. de Jager M, De Jong E, Evers A, Van De Kerkhof P, Seyger M. The burden of childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(6):736–7.
7. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: Results of a qualitative study. *Scand J Caring Sci*. 2008;22(3):430–6.
8. Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, Yu AP, Tsaneva M, Gupta SR, i sur. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):651-657.e1-2.
9. Todberg T, Egeberg A, Jensen P, Gislason G, Skov L. Psychiatric comorbidities in children and adolescents with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):551–3.
10. Paller AS, Schenfeld J, Accortt NA, Kricorian G. A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):290–7.
11. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, i sur. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35–40.
12. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, i sur. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161–201.

13. Frantz T, Wright EG, Balogh EA, Cline A, Adler-Neal AL, Feldman SR. Topical and Oral Therapies for Childhood Atopic Dermatitis and Plaque Psoriasis. *Children*. 2019;6(11):125.
14. Griffiths CEM, van der Walt JM, Ashcroft DM, Flohr C, Naldi L, Nijsten T, i sur. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):e4–7.
15. Barisić-Drusko V, Paljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1989;146:178–9.
16. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979–87.
17. Cantarutti A, Donà D, Visentin F, Borgia E, Scamarcia A, Cantarutti L, i sur. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):668–78.
18. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):633–6.
19. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1537–41.
20. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: Evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int*. 2006;48(6):525–30.
21. Mahé E. Childhood psoriasis. *Eur J Dermatology*. 2016;26(6):537–48.
22. Mercy K, Kwasny M, Cordero KM, Menter A, Tom WL, Korman N, i sur. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: Results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):424–8.
23. Drvar DL, Vlahinić T, Maleš Ž, Turčić P, Čeović R. A modern approach to the treatment of plaque psoriasis. *Acta Pharm*. 2019;69(4):511–23.
24. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):102–13.
25. Eisert L, Augustin M, Bach S, Dittmann M, Eiler R, Fölster-Holst R, i sur. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents – Short version part 1. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17(8):856–70.
26. Pourchot D, Bodemer C, Phan A, Bursztejn AC, Hadj-Rabia S, Boralevi F, i sur. Nail Psoriasis: A Systematic Evaluation in 313 Children with Psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(1):58–63.

27. Gonzalez J, Cunningham K, Perlmutter J, Gottlieb A. Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Adolescents with Psoriasis. *Dermatology*. 2017;232(5):541–9.
28. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol*. 2006;155(1):145–51.
29. Manzoni APD da S, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi AR da S, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):361–8.
30. Tollefson MM, Finnie DM, Schoch JJ, Eton DT. Impact of childhood psoriasis on parents of affected children. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):286-289.e5.
31. Manzoni APD da S, Weber MB, Nagatomi AR da S, Pereira RL, Townsend RZ, Cestari TF. Assessing depression and anxiety in the caregivers of pediatric patients with chronic skin disorders. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):894–9.
32. Bruins FM, Bronckers IMGJ, Groenewoud HMM, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB. Association between Quality of Life and Improvement in Psoriasis Severity and Extent in Pediatric Patients. *JAMA Dermatology*. 2020;156(1):72–8.
33. Oostveen AM, De Jager MEA, Van De Kerkhof PCM, Donders ART, De Jong EMGJ, Seyger MMB. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: A longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):145–9.
34. Tangtatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):434–42.
35. Lavaud J, Mahé E. Proactive treatment in childhood psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2020;147(1):29–35.
36. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, Christophers E, Domm S, Gollnick H, i sur. Therapie der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter - Ein deutscher Experten-Konsens. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2011;9(10):815–23.
37. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, i sur. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol*. 2012;2012.
38. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, i sur. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643–59.
39. Paller AS, Lund EB. Psoriasis in children: Management of chronic plaque psoriasis. *U:*

- UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [pristupljeno 3.12.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-in-children-management-of-chronic-plaque-psoriasis>
40. Herz G, Blum G, Yawalkar S. Halobetasol propionate cream by day and halobetasol propionate ointment at night for the treatment of pediatric patients with chronic, localized plaque psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6):1166–9.
 41. Coondoo A, Chattopadhyay C. Use and abuse of topical corticosteroids in children. *Indian J Paediatr Dermatology.* 2014;15(1):1.
 42. Semiz S, Balci YI, Ergin Ş, Candemir M, Polat A. Two cases of Cushing's syndrome due to overuse of topical steroid in the diaper area. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(5):544–7.
 43. Wolthers OD, Heuck C, Ternowitz T, Heickendorff L, Nielsen HK, Frystyk J. Insulin-like growth factor axis, bone and collagen turnover in children with atopic dermatitis treated with topical glucocorticosteroids. *Dermatology.* 1996;192(4):337–42.
 44. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2013;30(3):165–9.
 45. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(1):76–80.
 46. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):713–6.
 47. Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2004;18(6):742–3.
 48. Mansouri P, Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J.* 2006;12(2):7.
 49. Fiorillo L, Marcoux D, Ramien M. Contemporary Role of Topical Calcineurin Inhibitors: A Pediatric Dermatology Perspective. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4):11S-18S.
 50. Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):410-419.e3.
 51. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: A review. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):383–92.
 52. de Jager MEA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.*

- 2010;62(6):1013–30.
53. Darley C, Cunliffe W, Green C, Hutchinson P, Klaber M, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 1996;135(3):390–3.
 54. Park SB, Suh DH, Youn J II. A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):321–5.
 55. Saggese G, Federico G, Battini R. Topical application of 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children. *Eur J Pediatr.* 1993;(152):389–92.
 56. Duweb G, Aldebani S, Elzorghany A, Benghazil M, Alhaddar J. Calcipotriol ointment versus cream in psoriasis vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2003;23(2–3):47–51.
 57. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, i sur. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(2):131–5.
 58. Guenther L, Cambazard F, Van De Kerkhof PCM, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, i sur. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):316–23.
 59. van Geel MJ, Mul K, Oostveen AM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol.* 2014;171(2):363–9.
 60. Gooderham M, Debarre JM, Keddy-Grant J, Xu Z, Kurvits M, Goodfield M. Safety and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12-17 years of age. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1470–7.
 61. Eichenfield LF, Ganslandt C, Kurvits M, Schlessinger J. Safety and efficacy of calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension in the treatment of extensive scalp psoriasis in adolescents ages 12 to 17 years. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(1):28–35.
 62. Heath MS, Sahni DR, Curry ZA, Feldman SR. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(9):919–27.
 63. Diluvio L, Campione E, Paterno E, Mordenti C, El Hachem M, Chimenti S. Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(3):332–3.

64. Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Pharmacology and therapeutics Anthralin / dithranol in dermatology. *Int J Dermatol*. 2014;53:449–60.
65. De Jager MEA, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB. Dithranol therapy in childhood psoriasis: Unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology*. 2010;220(4):329–32.
66. Zvulunov A, Anisfeld A, Metzker A. Efficacy of Short-Contact Therapy With Dithranol in Childhood Psoriasis. *Int J Dermatol*. 1994;33(11):808–10.
67. Oostveen AM, Beulens CA, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB. The effectiveness and safety of short-contact dithranol therapy in paediatric psoriasis: A prospective comparison of regular day care and day care with telemedicine. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):454–7.
68. Paghdal K V., Schwartz RA. Topical tar: Back to the future. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):294–302.
69. Goeckerman W. Treatment of psoriasis. *Northwest Med*. 1925;24:229–31.
70. Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, Afifi L, Yan D, Wu JJ, i sur. Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(3):230–2.
71. Kortuem KR, Davis MDP, Witman PM, McEvoy MT, Farmer SA. Results of Goeckerman treatment for psoriasis in children: A 21-year retrospective review. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):518–24.
72. Borska L, Andrys C, Krejsek J, Palicka V, Chmelarova M, Hamakova K, i sur. Oxidative damage to nucleic acids and benzo(a)pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide-DNA adducts and chromosomal aberration in children with psoriasis repeatedly exposed to crude coal tar ointment and UV radiation. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
73. Rácz E, Prens EP. Phototherapy of psoriasis, a chronic inflammatory skin disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:287–94.
74. Marqueling AL, Cordero KM. Systemic Treatments for Severe Pediatric Psoriasis. A Practical Approach. *Dermatol Clin*. 2013;31(2):267–88.
75. Ibbotson SH, Bilslan D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, i sur. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):283–97.
76. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Şahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(6):599–605.
77. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: Is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatology Venereol*.

- 2011;25(6):727–9.
78. Pašić A, Čeović R, Lipozenčić J, Husar K, Sušić SM, Skerlev M, i sur. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(1):71–7.
 79. Crall CS, Rork JF, Delano S, Huang JT. Phototherapy in children: Considerations and indications. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):633–9.
 80. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Banks S, Jagannath S, i sur. UV light-induced reactivation of herpes simplex virus type 2 and prevention by acyclovir. *J Infect Dis*. 1992;166(3):500–6.
 81. Baker H. PUVA Therapy for psoriasis. *J R Soc Med*. 1984;77(7):537–9.
 82. Stern RS. Psoralen and ultraviolet A light therapy for psoriasis. *N Engl J Med*. 2007;357(7):682.
 83. Delrosso G, Bornacina C, Farinelli P, Bellinzona F, Leigheb G, Colombo E. Bath PUVA and psoriasis: Is a milder treatment a worse treatment? *Dermatology*. 2008;216(3):191–3.
 84. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: Current and future. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(3):195–213.
 85. Wolff K. Side-effects of psoralen photochemotherapy (PUVA). *Br J Dermatol*. 1990;122(s36):117–25.
 86. Chuang T-Y, Heinrich LA, Schultz MD, Reizner GT, Kumm RC, Cripps DJ. PUVA and skin cancer: A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:173–7.
 87. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(4):357–65.
 88. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(4):739–55.
 89. Bronckers IMGJ, Seyger MMB, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson M, Tom WL, i sur. Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2017;153(11):1147–57.
 90. Van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EPAH, Hendriks JCM, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, i sur. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(5):406–12.
 91. Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: Further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):184–8.
 92. Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):295–8.

93. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Alpsoy E, Bulbul-Baskan E, Saricam MH, Salman A, i sur. Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: A multicenter, cohort study. *J Dermatol.* 2017;44(6):630–4.
94. Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF, Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1992;120(3):468–73.
95. Shea B, Swinden M V., Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, i sur. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1049–60.
96. Hashkes PJ, Becker ML, Cabral DA, Laxer RM, Paller AS, Rabinovich CE, i sur. Methotrexate: New uses for an old drug. *J Pediatr.* 2014;164(2):231–6.
97. Wright NA, Piggott CDS, Eichenfield LF. The Role of Biologics and Other Systemic Agents in the Treatment of Pediatric Psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(1):20–7.
98. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(2):272–6.
99. Thomas DR, Dover JS, Camp RD. Pancytopenia induced by the interaction between methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(6):1055-6
100. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Van Assen S, Bijl M, i sur. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39–52.
101. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: Methotrexate. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2012;94(4):187–207.
102. Russell G, Graveley R, Seid J, Al-Humidan AK, Skjodt H. Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;21(6 SUPPL. 3):16–22.
103. Van Geel MJ, Mul K, De Jager MEA, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB. Systemic treatments in paediatric psoriasis: A systematic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(3):425–37.
104. Dogra S, Mahajan R, Narang T, Handa S. Systemic cyclosporine treatment in severe childhood psoriasis: A retrospective chart review. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(1):18–20.
105. Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunali S, Saricaoglu H. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(4):328–31.

106. Di Lernia V, Stingeni L, Boccaletti V, Calzavara Pinton PG, Guarneri C, Belloni Fortina A, i sur. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: A multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(5):395–8.
107. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, i sur. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120(2):211–6.
108. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, i sur. Treatment of severe psoriasis in children: Recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1339–54.
109. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, i sur. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):684–96.
110. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther.* 2018;31(1):1–6.
111. Chao P, Cheng Y, Chung M. Generalized pustular psoriasis in a 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(3):352–4.
112. Di Lernia V, Bonamonte D, Lasagni C, Belloni Fortina A, Cambiagli S, Corazza M, i sur. Effectiveness and Safety of Acitretin in Children with Plaque Psoriasis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(5):530–5.
113. Charbit L, Mahé E, Phan A, Chiaverini C, Boralevi F, Bourrat E, i sur. Systemic treatments in childhood psoriasis: A French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol.* 2016;174(5):1118–21.
114. Kopp T, Karlhofer F, Szépfalusi Z, Schneeberger A, Stingl G, Tanew A. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol.* 2004;151(4):912–6.
115. Saurat JH. Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(6):S23–8.
116. Neshar G, Zuckner J. Rheumatologic complications of vitamin a and retinoids. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24(4):291–6.
117. Smith D. Fumaric acid esters for psoriasis: a systematic review. *Ir J Med Sci.* 2017;186(1):161–77.
118. Brück J, Dringen R, Amasuno A, Pau-Charles I, Ghoreschi K. A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27(6):611–24.

119. Reich K, Hartl C, Gambichler T, Zschocke I. Retrospective data collection of psoriasis treatment with fumaric acid esters in children and adolescents in Germany (KIDS FUTURE study). *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2016;14(1):50–8.
120. Balak DMW, Oostveen AM, Bousema MT, Venema AW, Arnold WP, Seyger MMB, i sur. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: A retrospective analysis of 14 patients from the Netherlands. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1343–7.
121. Roche L, Lynch M, Ahmad K, Hackett C, Ramsay B. Lymphopenia and fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective case series prompted by the European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(1):72–5.
122. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, i sur. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–72.
123. Haraoui B, Bykerk V. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(1):99–105.
124. Tan JK, Aphale A, Malaviya R, Sun Y, Gottlieb AB. Mechanisms of action of etanercept in psoriasis. *J Investig Dermatology Symp Proc*. 2007;12(1):38–45.
125. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, i sur. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):241–51.
126. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, Creamer K, i sur. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):762–8.
127. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, i sur. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):280-287.e3.
128. Signorovitch J, Betts K, Yan Y, LeReun C, Sundaram M, Wu E, i sur. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):504–12.
129. Vena GA, Cassano N. Drug focus: Adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biol Targets Ther*. 2007;1(2):93–103.
130. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, i sur. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and

- adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):40–9.
131. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, i sur. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3(6):535–45.
 132. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, i sur. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603.

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7.3.1996. u New Yorku u Sjedinjenim Američkim Državama. U Hrvatsku sam se doselila 2002. godine kada upisujem osnovnu školu u Zagrebu. 2010. godine upisujem V. gimnaziju u Zagrebu. Kroz školovanje sam pohađala glazbenu školu (smjer: klavir), trenirala plivanje te uz engleski, učila španjolski i njemački jezik. Medicinski fakultet upisala sam 2014. godine. Demonstratorica sam na katedri Histologije i embriologije od akademske godine 2016./2017., katedri za Medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju od akademske godine 2017./2018., te katedri Pedijatrije u akademskoj godini 2019./2020. Dobitnica sam Dekanove nagrade za 4. godinu studija za postignut uspjeh u akademskoj godini 2017./2018. U slobodno vrijeme bavim se fotografijom i putujem.