

# Psorijaza u bolesnika starije životne dobi

---

**Kuna, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:268534>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Kuna**

**Psorijaza u bolesnika**

**starije životne dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Romane Čević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS KRATICA

BSA	površina tijela (engl. <i>body surface area</i> )
CKD-EPI	jednadžba za izračunavanje glomerularne filtracije, kronična bolest bubrega – epidemiološka kolaboracija (engl. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> )
CRP	C-reaktivni protein
CYP	citokrom P450
DLQI	dermatološki indeks kvalitete života (engl. <i>dermatology quality of life index</i> )
DMARD	antireumatski lijekovi (engl. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> )
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
GFR	brzina glomerularne filtracije (engl. <i>glomerular filtration rate</i> )
HIV	humani virus imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HLA	humani leukocitni antigeni (engl. <i>human leukocyte antigens</i> )
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
MDRD	jednadžba za izračunavanje glomerularne filtracije, izmjena prehrane u bubrežnoj bolesti (engl. <i>modification of diet in renal disease</i> )
NAFLD	nealkoholna masna bolest jetre (engl. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> )
P	statistička značajnost
PASI	indeks zahvaćenosti kože psorijazom i težina bolesti (engl. <i>psoriasis area and severity index</i> )
PTH	paratireoidni hormon
PUVA	psoralen i ultraljubičaste zrake A
Re-PUVA	retinoid i PUVA
Re-UVB	retinoid i ultraljubičaste zrake B

TBC	tuberkuloza
Th	pomoćničke T-stanice
Treg	regulatorne T-stanice
UV	ultraljubičasto zračenje
UVB	ultraljubičaste zrake B

## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	I
<b>SUMMARY</b> .....	II
1. UVOD .....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	1
1.2. ETIOPATOGENEZA .....	1
1.3. IMUNOPATOGENEZA .....	2
1.4. KLINIČKA SLIKA.....	3
1.5. HISTOLOŠKA SLIKA .....	4
2. PSORIJAZA I KOMORBIDITETI.....	5
3. PROMJENE U FARMAKOKINETICI I FARMAKODINAMICI NASTALE STARENJEM .....	6
3.1. APSORPCIJA LIJEKA.....	6
3.2. VOLUMEN DISTRIBUCIJE.....	7
3.3. HEPATIČKI METABOLIZAM .....	7
3.4. ELIMINACIJA LIJEKA BUBREZIMA.....	8
4. POLIFARMACIJA .....	8
5. TERAPIJSKI PRISTUP.....	9
6. TOPIKALNA TERAPIJA.....	9
7. FOTOTERAPIJA .....	10
8. KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA.....	12
8.1. METOTREKSAT.....	12
8.2. ACITRETIN .....	13
8.3. CIKLOSPORIN.....	14
9. BIOLOŠKA TERAPIJA .....	14
9.1. TNF- $\alpha$ INHIBITORI .....	16
9.1.1. INFLIKSIMAB .....	16
9.1.2. ADALIMUMAB .....	17
9.1.3. ETANERCEPT .....	17
9.2. OSTALI BIOLOŠKI LIJEKOVI .....	17
9.2.1. USTEKINUMAB .....	17
9.2.2. SECUKINUMAB.....	18
9.2.3. IKSEKIZUMAB .....	18
10. USPOREDBA BIOLOŠKE I KONVENCIONALNE SUSTAVNE TERAPIJE .....	18
11. KVALITETA ŽIVOTA .....	19
12. ZAKLJUČAK .....	21

13. ZAHVALE .....	22
14. LITERATURA .....	23
15. ŽIVOTOPIS .....	31

## **SAŽETAK**

**Naslov rada: Psorijaza u bolesnika starije životne dobi**

**Studentica: Matea Kuna**

Sve je veći udio starije populacije u stanovništvu, a s obzirom na kroničnu prirodu bolesti i kontinuirani rast životnog vijeka, očekuje se i porast prevalencije psorijaze u starijoj životnoj dobi. Iako se kliničke manifestacije psorijaze ne razlikuju puno u bolesnika starije životne dobi u usporedbi s mlađim bolesnicima, ipak postoje određene promjene koje pri liječenju treba uzeti u obzir. Fiziološke promjene koje se prirodno javljaju procesom starenja uključuju progresivno oštećenje funkcije nekoliko organa te oslabljen imunološki sustav. Ovo životno razdoblje donosi više komorbiditeta, polifarmaciju i podložnost štetnom učinku lijekova. Sve nabrojeno izuzetno otežava odabir odgovarajuće terapije za bolesnike ove životne dobi te od liječnika zahtijeva ne samo da lijek koji odabere bude djelotvoran, nego i siguran za organizam te financijski dostupan. Također je važno napomenuti i činjenicu da postoji mali broj studija koje proučavaju djelovanje lijekova na ovu specifičnu populaciju pa prema tome ne postoje niti točno određene smjernice za liječenje kao što je slučaj kod mlađih bolesnika sa psorijazom. Kako bi pristup liječenju u ovoj populaciji bio najpovoljniji, potrebna su daljnja klinička istraživanja i razvoj specifičnih smjernica za liječenje u gerijatrijskoj populaciji.

**Ključne riječi:** psorijaza, starija životna dob, polifarmacija, biološka terapija, kvaliteta života



## **SUMMARY**

**Title: Psoriasis in elderly patients**

**Student: Matea Kuna**

Proportion of geriatric population is growing every day and due to the chronic nature of the disease and continuing rise in life expectancy, the prevalence of psoriasis among elderly is also expected to rise. Although clinical manifestations of psoriasis do not differ much in elderly compared to younger patients, there are still certain changes that should be taken into account during management of psoriasis in elderly patients. Physiological changes occurring naturally in the aging process include progressive functional impairment of several organs and immunosenescence. This period of life brings more comorbidities, polypharmacy and possible adverse effects. In order to choose the right therapy for elderly, the doctor should prescribe not only effective drug but also safe and financially available. Studies on the elderly population with psoriasis are scarce and therefore there are no specific treatment guidelines as in the case of younger patients with psoriasis. Further clinical research and development of specific treatment guidelines in geriatric population are needed in order to optimize the therapeutic approach in this population.

**Key words:** psoriasis, elderly, polypharmacy, biologics, quality of life

## 1. UVOD

Psorijaza je kronična, imunološki posredovana, upalna kožna bolest koja pogađa 1 do 3 % populacije. Obilježavaju je faze pogoršanja i poboljšanja koje kod različitih pacijenata različito dugo traju.(1) Psorijaza uzrokuje znatnu psihosocijalnu onesposobljenost i ima veliki utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Prevalencija psorijaze različita je u različitim zemljama, vjerojatno zbog genetskih i ekoloških čimbenika.(2) Karakteristična psorijatična promjena je oštro ograničena eritematozna ploča prekrivena srebrno-bijelim ljuskama, a može zahvatiti bilo koji dio tijela.(3) Starenje, neizbježan proces, obično se mjeri kronološkom dobi i dogovorno se osoba koja je u dobi od 65 godina ili više često naziva "starijom". Međutim, proces starenja nije ujednačen u cijelom stanovništvu zbog razlika u genetici, životnom stilu i cjelokupnom zdravlju. Dakle, kronološka dob ne objašnjava heterogenost opaženu među "starijim osobama", osobito u pogledu njihovih potreba za farmakoterapijom gdje farmakokinetički i farmakodinamički čimbenici zahtijevaju individualizaciju režima liječenja.(4)

### 1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Psorijaza pogađa oko 25 milijuna ljudi u Sjevernoj Americi i Europi i jedna je od najčešćih imunološki posredovanih kožnih bolesti u odraslih.(3) U oko 3,2 % bolesnika psorijaza počinje nakon 65. godine, a bolest je obično blaža u usporedbi s njenom ranijom pojavom.(5) Stanovništvo raste na globalnoj razini, a Svjetska zdravstvena organizacija predviđa da će se, do 2050. godine, stanovništvo u dobi od 60 godina ili više udvostručiti, dok će onih u dobi od 80 godina ili više biti 400 milijuna.(4) Kontinuirano povećanje stanovništva SAD-a starijeg od 65 godina i kronični tijek bolesti čine liječenje psorijaze u starijih osoba važnim problemom zdravstvene skrbi. Procijenjeno je da će do 2025. godine u SAD-u stariji ljudi predstavljati do 25 % američkog stanovništva.(6) Psorijaza se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, no smatra se da postoje dva vrha pojavljivanja u odnosu na dob početka, jedan se pojavljuje u dobi od 15 do 25 godina, a drugi u dobi od 50 do 60 godina.(7) Usprkos napretku u razumijevanju patofiziologije i liječenja psorijaze, još uvijek nedostaju precizni podaci o prevalenciji i načinima liječenja među rastućom starijom populacijom.(8)

### 1.2. ETIOPATOGENEZA

Klinička ispitivanja psorijaze u gerijatrijskih bolesnika rijetko se provode iako je psorijaza šesta najčešća kožna bolest u populaciji starijoj od 65 godina. Poznato je da je psorijaza u djetinjstvu

povezana s visokom učestalošću obiteljske psorijaze. Međutim, kada se analizira kasni početak psorijaze (cut-off = 60 do 70 godina), obiteljska psorijaza manje je česta nego u psorijaze odrasle dobi.(7) Patofiziologija psorijaze još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali poznato je da je u pitanju složen poremećaj uzrokovan interakcijom genetske pozadine (obiteljska anamneza), imunološkog sustava i ekoloških čimbenika kao što su trauma kože, emocionalni stres, infekcije, lijekovi, pušenje, debljina, pijenje alkohola i različite droge.(3) Streptokokne infekcije nisu uobičajene u starijih osoba. S druge strane, kontaktni dermatitis uzrokovan trenjem kože o kožu, znojenjem, mokraćnom i fekalnom inkontinencijom čest je u tih bolesnika i može objasniti visoku pojavnost inverzne psorijaze, vjerojatno zbog Kōbnerovog fenomena.(7) Koža starijih osoba obično je suha te je svrbež čest simptom u ovoj dobnoj skupini. Svrbež povezan sa psorijazom vlasišta dovodi do grebanja, a to može uzrokovati pojavu novih lezija što objašnjavamo Kōbnerovim fenomenom.(6) Život u hladnijoj klimi dovodi do povećanja rizika od psorijaze, potencijalno zbog nedostatka ultraljubičastog (UV) svjetla, jer UV svjetlo štiti od razvoja psorijaze. Lijekovi uključujući inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima, antimalarijske lijekove, beta-blokatore, litij te nagli prestanak uporabe sustavnih kortikosteroida su također dobro poznati okidači za egzacerbaciju psorijaze.(9) Točan mehanizam nastanka ili pogoršanja psorijaze nije poznat, ali se zna da stres uvelike utječe na hormone i imunološki sustav. Nedavna ispitivanja pokazala su da ženski hormoni značajno utječu na biološke i imunološke promjene u koži. Menopauza modulira prirodni tijek psorijaze. Vjeruje se da je smanjenje estrogena tijekom menopauze glavni faktor za pojavljivanje ili pogoršanje psorijaze jer se smatra da smanjena razina estrogena dovodi do nedostatne reakcije posredovane Th1 stanicama koja ima važnu ulogu u patogenezi psorijaze. Kasna pojava psorijaze je češća u žena nego u muškaraca što upućuje na to da su hormonske promjene povezane s menopauzom potencijalni čimbenik koji doprinosi razvoju psorijaze.(3) Bolesnici sa psorijazom u dobi iznad 65 godina (stariji) vjerojatno će biti skloniji nepovoljnim učincima terapije. Ozbiljni štetni događaji povećavaju se u starijih osoba, ali to može biti povezano s drugim komorbiditetima koji se povezuju s tom populacijom, a ne samim liječenjem psorijaze.(10) Budući da je psorijaza sistemska bolest povezana s brojnim komorbiditetima čiji se broj povećava s godinama, može doći do polifarmacije i potencijalne interakcije lijekova.(8)

### 1.3. IMUNOPATOGENEZA

Patogeneza psorijaze smatra se imunološki posredovanim procesom koji se odvija na povoljnoj genetskoj pozadini. Prisustvo još nepoznatog (auto) antigena uzrokuje generiranje efektoru T-

stanica koje se infiltriraju u kožu i pokreću upalni proces. Patogeneza bolesti je povezana s mnogim interakcijama između infiltriranih leukocita, rezidentnih stanica kože, niza proupalnih citokina, kemokina i kemijskih posrednika proizvedenih u koži. Danas se vjeruje da je psorijaza najvjerojatnije upalna bolest posredovana T-stanicama (Th1/Th17).(3) T-pomoćničke stanice tipa 1 (Th1) i tipa 17 (Th17) i regulatorne T-stanica (Treg) igraju važnu ulogu u patogenezi psorijaze. Ciklus bolesti sastoji se od Th1 citokina (IFN-gama, IL-2 i TNF- $\alpha$ ), stimuliranih keratinocita kao i od veće proizvodnje citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6) i kemokina.(1) Ekspresija IL-23 dovodi do diferencijacije T-stanica i IL-17 ili IL-22 koji su potencijalne mete lijekova.(9) Th17 stanice, stimulirane od IL-23, proizvode IL-17 i IL-22 koji aktiviraju proliferaciju keratinocita i oslobađanje drugih upalnih proteina. IL-17 povezuje aktivaciju T-stanica i upalu. Poznato je da inducira ključne psorijatične citokine TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i IL-8 među kaskadom upalnih medijatora. Njegova ključna uloga u poticanju epidermalne aktivacije u psorijatičnim plakovima dokazana je mehanizmom određenih lijekova. Razina IL-17 je povišena u bolesnika sa psorijazom.(1)

#### 1.4. KLINIČKA SLIKA

Psorijaza je klinički karakterizirana eritematoznim ljuskavim plakovima i papulama te se obično klasificira na temelju povijesnih morfoloških opisa kao plak psorijaza, inverzna, eritrodermijska, pustulozna i kapljičasta. Plak psorijaza je najčešći oblik koji se javlja u 80 do 90 % bolesnika.(8) Phan i suradnici ispitivali su epidemiološke i kliničke aspekte psorijaze. U studiju je bilo uključeno 2 210 bolesnika od čega 212 (9,5 %) starijih od 70 godina, srednje dobi od 77,1 godina, a 1 998 (90,5 %) mlađih od 70 godina, srednje dobi 45,7 godina. Bilo je više žena u starijoj nego u mlađoj dobnoj skupini (52,8 % naspram 42,8 %,  $P = 0,005$ ). Srednja dob nastupa bolesti bila je 55,7 godina u starijoj skupini i 28,6 godina u mlađoj skupini ( $P < 0,0001$ ). Stariji bolesnici imali su nižu učestalost psorijaze u obiteljskoj anamnezi ( $P < 0,0001$ ). U skupini starijih osoba glavna klinička vrsta psorijaze bila je plak psorijaza (67,8 %), ali znatno manje česta nego u skupini bolesnika mlađih od 70 godina (80,1 %,  $P < 0,0001$ ). Također je u starijoj skupini uočena viša frekvencija ( $P < 0,0001$ ) inverzne psorijaze i kapljičaste psorijaze ( $P < 0,0001$ ). Nije bila prikazana razlika za druge kliničke vrste psorijaze i psorijatičnog artritisa. U vrlo kasnoj skupini (početak psorijaze  $\geq 70$  godina), također se pokazao veći udio žena i niža učestalost obiteljske komponente i plak psorijaze.(7) Za plak psorijazu karakteristične promjene su eritematozni plakovi prekriveni srebrno-bijelim ljuskama. Uklonjene ljuske mogu lako krvariti što je poznato kao Auspitzov fenomen, a uzrokovano je

dilatacijom kapilara u papilarnom dermisu odmah ispod stratum corneum. Klasične lokacije plak psorijaze uključuju ekstenzijsku površinu vlasišta, laktova, koljena i donji dio leđa. Još jedna važna karakteristika psorijaze je köbnerizacija ili izomorfni odgovor, a označava razvoj psorijatičnih lezija na mjestu traume. U starijih bolesnika, uporaba naočala ili slušnih pomagala povećava mogućnost nastanka lezija u tim područjima. Eritrodermijska psorijaza uključuje generalizirani eritem površine kože koji može biti povezan sa sustavnim znakovima ili simptomima kao što su groznica ili tahikardija te povećava rizik od zatajenja srca viđenog kod pacijenata sa opeklinama. Inverzna psorijaza ili eritem kožnih nabora dodatni je znak psorijaze koja uključuje eritematozne plakove kožnih nabora bez ljuski. Candida često koegzistira sa inverznom psorijazom. Pustulozna psorijaza može biti lokalizirana na dlanovima i tabanima ili biti više generalizirana, a karakterizirana je sterilnim pustulama i okolnim eritemom. Lokalizirana pustulozna psorijaza nema sistemskih simptoma, dok generalizirana može biti povezana sa sustavnim simptomima. Kapljičasta psorijaza obično nastaje naglo nakon infekcije streptokokom skupine A i uključuje eritematozne papule s vrlo malo ili bez ljusaka. Psorijatični artritis javlja se u oko 25 % bolesnika sa psorijazom. To je asimetrični oligoartritis sa znakovima upale u zglobovima, kobasičastim prstima (daktilitisom) i upalom ligamenata (tendinitisom). Uz psorijatični artritis, javljaju se često i promjene na noktima. Može doći i do izvan-zglobnih i izvan-kožnih manifestacija kao što je anteriorni uveitis što zahtijeva brzu procjenu oftalmologa.(9)

## 1.5. HISTOLOŠKA SLIKA

Tipične promjene kod plak psorijaze nalaze se u epidermisu i gornjem dermisu. Akantotični epidermis pravilno je zadebljan četiri do pet puta. Epidermalne prečke su izdužene i uske. Na vrhovima papila, epidermis je sveden samo na nekoliko slojeva stanica. Vidljiva je akantozna kao i odsutnost zrnatog sloja zbog poremećene diferencijacije. Izražena je parakeratoza, što se očituje prisutnošću jezgri u proširenom rožnatom sloju. Unutar parakeratotičnog epidermisa vide se Munroovi mikroapscesi. U izduženim papilama često je vidljiv perivaskularni upalni infiltrat, koji se sastoji od histiocita, limfocita i polimorfonukleara. U dermisu se također nalazi upalni infiltrat koji se sastoji od histiocita, limfocita i mastocita. U pustuloznoj psorijazi, neutrofili se nalaze u supkornealnom dijelu epidermisa okruženi nekrotičnim epidermalnim stanicama u kojima perzistiraju samo stanične membrane te nastaje pustula spužvastog izgleda, tzv. spongiformna pustula Kogoj, opće priznati morfološki kriterij za dijagnozu pustulozne psorijaze.(11)

## 2. PSORIJAZA I KOMORBIDITETI

Liječnik obiteljske medicine trebao bi biti prva osoba koja liječi komorbiditete od kojih pate bolesnici sa psorijazom. Prije se vjerovalo da je psorijaza prvenstveno bolest kože, no kako se sve više razumije patofiziologija, imunologija i genetika psorijaze, danas je poznato da je to sustavna upalna bolest. Kako pacijenti stare, rizik od kardiovaskularnih događaja raste, a relevantne opasnosti koje se mogu pripisati psorijazi postaju značajnije. Proupalni markeri povišeni u bolesnika sa psorijazom, a povezani sa kardiovaskularnim rizikom, uključuju TNF- $\alpha$  i IL-6. Reaktanti akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen i inhibitor aktivatora plazminogena -1, povećani su u bolesnika sa psorijazom u usporedbi s bolesnicima bez psorijaze, a gradijent postoji u blagih u usporedbi s teškim bolesnicima.(9) Komorbiditeti su uobičajeni među pacijentima sa psorijazom. Neki od komorbiditeta koji su bili prisutni uključuju zloćudne bolesti, ozbiljne infekcije, depresiju, cerebrovaskularne bolesti, dijabetes tip 2, hiperlipidemiju, hipertenziju, periferne vaskularne bolesti, ishemijske bolesti srca, osteoporozu, pretilost i srčane aritmije. Ovi uvjeti mogu komplicirati liječenje bolesnika sa psorijazom.(12) Psorijatični artritis je čest problem, uočen u 25 do 34 % bolesnika sa psorijazom. Obično je negativan na reumatoidni faktor i sličan je drugim spondiloartropatijama kao što su ankilozantni spondilitis i reaktivni artritis. Za bolesnike koji imaju alele za određene ljudske leukocitne antigene, odnosno HLA-B38 i HLA-B39.8, može se posumnjati da imaju psorijatični artritis. (9) U starijih osoba je vjerojatnije da će psorijaza biti povezana s metaboličkim sindromom koji je definiran prisutnošću sljedećih karakteristika: abdominalna pretilost, povećana inzulinska rezistencija/povišena razina glukoze u krvi natašte, smanjeni kolesterol lipoproteina visoke gustoće, hipertrigliceridemija i hipertenzija. Bulozni pemfigoid, autoimuna bolest starijih osoba, povezana je sa psorijazom iako je patogeni odnos između te dvije bolesti nejasan.(6) Znatno udio bolesnika sa psorijazom ima komorbidno stanje koje treba uzeti u obzir prilikom odabira terapije i izrade plana liječenja. Izbor terapije može imati povoljne ili neželjene učinke na neke od komorbiditeta.(12) S obzirom da stariji bolesnici često uzimaju više lijekova, ti lijekovi mogu pogoršati psorijazu.(6) Morbiditet i mortalitet bolesnika sa psorijazom, pogotovo kada je bolest teška, povećan je zbog veće prevalencije infarkta miokarda, dijabetesa, kronične bolesti bubrega, moždanog udara i metaboličkog sindroma. Klinička ispitivanja bilježe podatke o sigurnosti i djelotvornosti liječenja psorijaze sa komorbiditetima unutar istraživanja koja su ograničena vremenski i samo na dio populacije te stoga ne mogu odrediti u potpunosti siguran dugoročni plan liječenja osobito ako su u pitanju zloćudne bolesti, kardiovaskularni događaji i ozbiljne infekcije.(13)

### 3. PROMJENE U FARMAKOKINETICI I FARMAKODINAMICI NASTALE STARENJEM

Starenje populacije dovelo je do mnogih terapijskih izazova koje trebamo prepoznati i prevladati primjenom farmakoloških načela starije životne dobi. Sigurno propisivanje u području dermato-gerijatrije je kompliciran zadatak.(14) Promjene u farmakokinetici i farmakodinamici su detektirane u starosti, prvenstveno smanjenje ukupne tjelesne vode, promjena omjera mišićne mase i masnog tkiva u korist masnog tkiva te smanjena bubrežna funkcija. Također su uočene promjene u probavnom sustavu, vezanju proteina plazme, metabolizmu jetre i povećanoj osjetljivosti na lijek-induciranu kognitivnu dekompenzaciju. Sve ove promjene treba uzeti u obzir u gerijatrijskoj dermatoterapiji kako bi se smanjile komplikacije povezane s lijekovima zbog prevelike ili premale doze lijeka te interakcije lijekova.(15) Promjene na koži povezane s dobi mogu promijeniti bilo kakvo stečeno stanje kože u starijih s određenom patologijom ili izmijeniti kliničko predstavljanje uobičajenih bolesti. S obzirom na dobno povezanu involuciju, foto-oštećenje poboljšava degradaciju DNA i uzrokuje promjene u otpuštanju citokina, povećava oksidativni stres, uzrokuje denaturaciju lipidne membrane i aktivaciju metaloproteinaza. S kliničke točke gledišta, tri međusobno povezana znaka sažimaju osjetljivost stare kože: suhoća kože, krhkost kože i odgođeno zacjeljivanje rana.(16) Klinički znakovi starenja odražavaju se u histopatološkim i funkcionalnim nalazima kože. Najvažnije stanice koje su zahvaćene tijekom starenja kože su keratinociti i fibroblasti. Mnogi autori slažu se da se ukupni sadržaj lipida i kolagena ljudske kože smanjuje s godinama.(17)

#### 3.1. APSORPCIJA LIJEKA

Usprkos epidermalnoj atrofiji, transdermalna apsorpcija lijeka ne varira značajno između mlađih i starijih bolesnika. Zbog promjena u biotransformaciji lijekova koje su povezane s dobi, mogu biti potrebne manje terapijske doze. Kako bi se izbjegla gastrointestinalna apsorpcija i hepatički metabolizam prvog prolaza, može biti poželjna primjena transdermalnog lijeka. Stanični, organski i sistemski kapaciteti smanjuju se s godinama što može imati izravan utjecaj na metabolizam lijekova. Iako sveukupno izlučivanje u želucu ne mora nužno značajno opadati u zdravih starijih bolesnika, neki lijekovi koji zbog ionizacije zahtijevaju kiseli okoliš, bit će pogođeni bilo kakvom promjenom u proizvodnji želučane kiseline.(14) Uz iznimku usporavanja gastrointestinalnog sustava, apsorpcija lijeka je uglavnom nepromijenjena u gerijatrijskih bolesnika. Sporiji probavni sustav znači da je, s obzirom na dosljednu razinu

apsorpcije, stopa apsorpcije donekle smanjena. Bolesti kao što su atrofični gastritis, kao i prethodne kirurške intervencije koje uključuju gastrointestinalni trakt, također mogu značajno smanjiti apsorpciju lijekova.(15)

### 3.2. VOLUMEN DISTRIBUCIJE

U starijih osoba se istovremeno javlja povećanje od 20 do 40 % u tjelesnoj masti te smanjenje od 10 do 15 % u mišićnoj masi i ukupnoj tjelesnoj vodi. Ovaj izmijenjeni omjer mijenja volumen distribucije hidrofilnih i lipofilnih lijekova. To dovodi do povećanja koncentracije lijekova topljivih u vodi i produljeni poluvijek eliminacije lijekova topljivih u masti. Lipofilni lijekovi imaju veći volumen distribucije u starijih osoba, veći rezervoar za lijek što rezultira duljim trajanjem učinka lijeka. Volumen distribucije hidrofilnih lijekova se smanjuje s dobi što dovodi do povećanja njihove koncentracije u plazmi. Prema tome, za dobivanje odgovarajućih terapijskih koncentracija, potrebne su manje terapijske doze. Budući da su slabost i pothranjenost česte u starijoj populaciji, smanjena koncentracija albumina u plazmi često dovodi do 10 % smanjenja mjesta za vezanje proteina. Time se stvara povećanje slobodnog, nevezanog i farmakološki aktivnog lijeka što može povećati rizik od toksičnosti za starije bolesnike.(14)

### 3.3. HEPATICKI METABOLIZAM

Veličina jetre i aktivnost jetrenih enzima smanjuje se s dobi. Protok krvi kroz jetru smanjuje se za 40 % što mijenja klirens tvari koje imaju ograničen protok kroz jetra. Hepatički metabolizam lijekova se sastoji od faze I i faze II, procesa koji poboljšavaju hidrofilnost lijekova i olakšavaju njihovo izlučivanje iz tijela. Poremećaj klirensa povezan je s dobnim promjenama u cirkulaciji jetre i masi. Oralni lijekovi s visokim klirensom prvog prolaza mogu imati povećanu bioraspoloživost i zahtijevati smanjenje doze zbog opadanja funkcije sustava CYP u starijih osoba (CYP3A4 i 2E1). Reakcije faze II ne mijenjaju se starenjem.(14) Smanjena funkcija jetre, ipak, ima mnogo manju ulogu nego gubitak bubrežne funkcije starenjem.(15)



### 3.4. ELIMINACIJA LIJEKA BUBREZIMA

Smanjenjem protoka krvi u bubrežima, broja funkcionalnih glomerula i tubularne sekrecije, brzina glomerularne filtracije (GFR) smanjuje se za 10 % svakim desetljećem života nakon 30. godine. U dobi od 30 do 80 godina, u oko dvije trećine stanovnika, GFR se može smanjiti za približno 30 %. Bubrežna funkcija smanjuje se uglavnom zbog komorbiditeta, uključujući arterijsku hipertenziju i dijabetes tip 2. Upravo zbog činjenice da se 50 % svih najčešće propisanih lijekova eliminira putem bubrega, vjerojatniji je i nastanak nuspojava ukoliko terapijske doze nisu prilagođene prema procijenjenoj ili izmjerenoj bubrežnoj funkciji.(14)

S obzirom na to da se mišićna masa smanjuje s godinama i unatoč bubrežnoj insuficijenciji, stariji i/ili nedovoljno hranjeni bolesnici mogu imati normalnu ili samo neznatno povišenu razinu kreatinina. Prema tome, uporaba uobičajenih formula za izračunavanje GFR-a poput izmjene prehrane u bubrežnoj bolesti (MDRD), može dovesti do blago prekomjerne procjene bubrežne funkcije u starijih odraslih osoba (posebno s GFR većim od 60 ml/min). Preporučene alternative za procjenu GFR-a u starijih bolesnika s početkom insuficijencije bubrega uključuju CKD-EPI kao i formule na temelju endogenog markera cistatina C.(15)

### 4. POLIFARMACIJA

Polifarmacija se definira kao korištenje pet ili više različitih lijekova istovremeno. To se može odnositi na propisivanje previše lijekova neprimjereno, ali i na odgovarajući način. Postoji potreba da se poveća broj starijih osoba u kliničkim ispitivanjima i poboljša razumijevanje utjecaja bioloških procesa starenja na aktivnost i interakciju lijekova. Polifarmacija je jedan od prepoznatljivih faktora koji doprinosi nepridržavanju terapije u starijih bolesnika. Brojne kronične bolesti uobičajene u ovoj populaciji povećavaju potrebu za redovitim uzimanjem raznih lijekova bilo sustavno ili lokalno što je često otežano pa i nemoguće zbog smanjenih kognitivnih funkcija kao što su vid, sluh i poremećaj pamćenja.

Manje važni, ali bitni čimbenici koji utječu na pridržavanje terapije odnose se na lošu motivaciju i nerazumijevanje uputa, probleme s gutanjem, vrstu doziranja, dizajn ambalaže i označavanje, raspored uzimanja lijekova, ali i visoki troškovi liječenja unatoč smanjenim prihodima.(14)

## 5. TERAPIJSKI PRISTUP

Odabir odgovarajuće terapijske opcije u starijih bolesnika sa psorijazom je multifaktorijalan, a temelji se na težini bolesti koja uključuje zahvaćanje površine tijela te prisutnost svrbeža i pečenja, prethodno korištenoj terapiji i tjeskobi uzrokovanj izgledom kože. Osim toga, moraju se pažljivo razmotriti moguće interakcije lijekova koje stariji bolesnici uzimaju zbog drugih bolesti. Ozbiljne zdravstvene bolesti kao što su rak, kronične infekcije, dijabetes i druge sistemne bolesti mogu biti kontraindikacija sistemskim i biološkim lijekovima.(18) Unatoč sličnim profilima bolesti između mlađih i starijih bolesnika, kako stare, bolesnici imaju manji pristup zdravstvenoj skrbi. Značajno je da povećanjem dobi, pacijenti dobivaju znatno manju priliku za primanje djelotvorne zdravstvene skrbi. Međutim, različite faze života mogu biti vrlo povezane sa posebnim potrebama bolesnika koje se ne mogu razlučiti samo prema dobi pacijenta. Liječnici koji propisuju lijekove moraju biti svjesni ranjivih skupina kao što su starije osobe i reagirati na zdravstvene nejednakosti.(19) Liječenje psorijaze u starijih osoba je izazovan zadatak jer postoje ograničeni podaci o sigurnim i djelotvornim mogućnostima liječenja.(6) Različite mogućnosti liječenja dostupne su za liječenje psorijaze, uključujući topikalnu, UV i sustavnu terapiju.(20) Blaga bolest obično se liječi samo topikalnom terapijom. Umjerena do teška psorijaza koja zahvaća 25 % bolesnika, liječi se fototerapijom, oralnim sistemskim lijekovima (metotreksat, ciklosporin i acitretin) ili biološkom terapijom.(8) Pri odabiru odgovarajuće opcije liječenja, dermatolog treba uzeti u obzir djelotvornost, sigurnost, težinu bolesti, praktičnost za liječnika i bolesnika, pridržavanje terapije, istodobne komorbiditete, potencijalne negativne učinke, kvalitetu života kao i financijsku i društvenu situaciju. Akutni i teški oblici psorijaze zahtijevaju liječenje s brzim početkom djelovanja, dok bolesnici s dugotrajnom anamnezom psorijaze i stabilnom bolešću mogu biti voljni prihvatiti i sporiji početak djelovanja ako liječenje nudi druge prednosti ili bolji sigurnosni profil. U kliničkim ispitivanjima psorijaze, indeks područja psorijaze i težine bolesti (PASI) obično se koristi za mjerenje težine bolesti. Kao klinički značajan rezultat smatra se smanjenje PASI-ja za 50 %, a poželjno je smanjenje PASI-ja za 75 %.(20)

## 6. TOPIKALNA TERAPIJA

Topikalna terapija je prva linija liječenja i vjerojatno najsigurniji izbor za starije bolesnika sa psorijazom. Za liječenje psorijaze koriste se različiti topikalni pripravci (emolijensi, lokalni kortikosteroidi, analozi vitamina D, inhibitori kalcineurina, salicilna kiselina, cignolin itd.) Mali broj studija istraživalo je njihovu primjenu u starijoj populaciji.(8) U starijih bolesnika,

primjena topikalnih sredstava može biti izazovna. To se posebno odnosi na bolesnike sa teško dostupnim područjima zahvaćene kože i one koji zahtijevaju pomoć njegovatelja što rezultira smanjenim pridržavanjem terapije.(18) Topikalna terapija prikladna je kao monoterapija za bolesnike s blagim oblikom psorijaze. Bolesnici sa umjerenom do teškom psorijazom liječe se sistemskom i/ili fototerapijom uz topikalnu terapiju.(21) Za uklanjanje ljušaka primjenjuju se keratolitici. Uobičajena je primjena 3 do 5 % salicilne kiseline u bijelom vazelinu na području trupa i udova, dok se u predjelu dlanova i stopala može primijeniti 10 do 15 % salicilna kiselina u bijelom vazelinu. Zbog moguće resorpcije salicilne kiseline, ne smije se ista primjenjivati na velikim površinama kože.(11) Sistemsku apsorpciju kortikosteroida koji se primjenjuju na veliku površinu kože može poboljšati smanjenje debljine kože.(22) U starijih osoba, lokalni kortikosteroidi se trebaju primjenjivati oprezno zbog fizioloških promjena u starijoj koži i većeg rizika od nuspojava kao što su atrofija, purpura, teleangiektazije, sekundarne kožne infekcije, pojava povratnog fenomena i tahifilaksije.(6) Kortikosteroidi su najčešće primjenjivani lijekovi u lokalnoj terapiji psorijaze jer imaju brzo protuupalno djelovanje, kozmetski su prihvatljiviji i sigurni ako se primjenjuju uz liječnički nadzor.(11) Parslew i Traulsen proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu studiju koja je obuhvaćala bolesnike sa psorijazom u dvije dobne skupine (ispod i iznad 60 godina starosti). Ispitivana je djelotvornost i lokalna sigurnost kalcipotriol/betametazon dipropionat masti. Rezultati su pokazali sličan broj prijavljenih lezijskih/opasnih nuspojava u obje dobne skupine (6,5 % bolesnika u dobnoj skupini mlađoj od 60 godina naspram 0,15 % bolesnika u skupini starijoj od 60 godina) čime se dokazala djelotvornost i dobra podnošljivost dvije složene masti bez obzira na dob pacijenta.(8) Pridržavanje topikalne terapije općenito može biti jako nisko, oko 50 %.(23) U starijih bolesnika, s obzirom na njihova fizička ograničenja, komorbiditete i ovisnost o njegovateljima, pridržavanje topikalne terapije može biti još niže. Prema tome, prije propisivanja topikalne terapije, liječnik treba razmotriti fizička ograničenja bolesnika.(8) Neovisno o tome je li formulacija lijeka krema, mast, losion, pjena ili sprej, treba uzeti u obzir bolesnikove želje kako bi se osigurali optimalni ishodi liječenja.(18)

## 7. FOTOTERAPIJA

U slučajevima kada je topikalna terapija neučinkovita, fototerapija postaje važan izbor liječenja.(24) Psorijatična žarišta koja zahvaćaju do 30 % površine kože te ne prolaze na primijenjenu lokalnu terapiju, indikacija su za fototerapiju (UVB). Ukoliko je zahvaćenost kože veća od 30 % te se radi o težim oblicima psorijaze s jače infiltriranim žarištima, indicirana je

fotokemoterapija (PUVA).(11) Fototerapija je metoda liječenja s dokazanom učinkovitošću i pouzdanošću za odraslu dob iako su podaci u literaturi o njezinoj uporabi u starijoj populaciji oskudni.(24) Fototerapija se provodi u posebno konstruiranim kabinama obloženim svjetiljkama koje emitiraju ultraljubičaste (UV) zrake određenih valnih duljina.(11) Obzirom na dobne razlike, koža starijih bolesnika može drugačije reagirati na fototerapiju od mlade kože. Kada je stara koža izložena UV zračenju, povećava se i rizik od nastajanja vezikula što je usko povezano sa odgođenim zacjeljivanjem rana i poravnavanjem dermo-epidermalnog spoja.(25) Gloor i Scherotzke su proveli studiju koja je pokazala da u slučaju predoziranja, uski spektar (NB) UVB terapije može proizvesti intenzivniji eritem u kasnoj fazi (48h nakon izlaganja) u starijih bolesnika nego u onih mlađih.(8) Powell i suradnici su 2015. godine po prvi put proveli anketu usmjerenu na sigurnost, djelotvornost i korištenje fototerapije (NB UVB i PUVA – fotokemoterapija) u starijih bolesnika s različitim dijagnozama uključujući i psorijazu. Prema ovom ispitivanju, fototerapija se dobro podnosi te je sigurna i učinkovita kao kratkoročna terapija u starijih bolesnika.(25) Fototerapija (UVB) se zbog jače djelotvornosti i bržeg terapijskog učinka može kombinirati s lokalnim kortikosteroidima, kalcipotriolom, cignolinom te retinoidima (Re-UVB).(11) Uz poboljšanje psorijaze, UVB terapija je pokazala dobar učinak kod žena starije životne dobi jer dovodi do povećanja sinteze 25 (OH) D3 u serumu, a smanjuje koncentraciju hormona PTH.(8) Osim toga, fototerapija nije pokazala značajan kardiovaskularni učinak te bi čak mogla smanjiti razine proupalnih citokina.(26) Ukoliko se doza obasjavanja povećava i pacijenti starije životne dobi pažljivo prate, fototerapija je učinkovita i pouzdana metoda liječenja.(24) Liječnik koji propisuje ovaj oblik terapije treba provjeriti da bolesnik ima i kognitivnu i fizičku sposobnost kako bi mogao slijediti jednostavne upute, stajati dulje vrijeme tijekom terapije kao i imati pristupačnost (prijevoz) medicinskom centru s obzirom da se NB UVB uobičajeno provodi 3 do 5 puta tjedno, a PUVA 2 do 3 puta tjedno.(27) Kao što je već spomenuto, PUVA označuje primjenu fotosenzibilizirajuće tvari psoralena i UVA zračenja. Psoraleni se mogu primijeniti peroralno (sustavno) ili lokalno u obliku kupke kao i lokalno u obliku otopine.(11) Relativne kontraindikacije za fototerapiju uključuju anamnezu prekanceroze ili raka kože, broj prethodnih fototerapijskih tretmana (maksimalno 150 ekspozicija PUVA i 300 NB UVB) i korištenje fotosenzitivnih lijekova.(25) Kontraindikacije za peroralnu primjenu PUVA terapije uključuju teže bolesti jetre i bubrega te teže sustavne bolesti.(11) Budući da oko 25 % starijih od 60 godina ima dokaz aktiničke keratoze, a većina starijih bolesnika ima foto-oštećenu kožu, odluka o prikladnosti fototerapije mora se individualno donijeti, uzimajući u obzir rizike i koristi od fototerapije naspram drugih mogućnosti liječenja. Posebno se treba posvetiti pažnja kod sistemske PUVA terapije jer se

psoralen metabolizira u jetri i može reagirati s lijekovima istog puta metabolizmu poput varfarina i fenitoina.(25) Uzimajući u obzir kroničnost psorijaze, dob bolesnika i životno izlaganje UV zračenju, redovita kontrola je opravdana jer je fototerapija (osobito PUVA) povezana s dodatnim povećanim rizikom od karcinoma skvamoznih stanica i eventualno malignog melanoma u bijelaca.(28)

## 8. KONVENCIONALNA SUSTAVNA TERAPIJA

Općenito se sustavna terapija koristi za teže i raširene oblike psorijaze koji uključuju više od 10 % tjelesne površine te ako postoji intolerancija na fototerapiju ili prisutnost psorijatičnog artritisa.(9) Uobičajeno se sustavna terapija uvodi prema “pravilu desetke“ odnosno kada je PASI > 10, BSA > 10 ili DLQI > 10.(11) Prilikom propisivanja sistemske terapije, treba uzeti u obzir promjene u metabolizmu starijih osoba i ispravno dozirati lijek za svakog bolesnika pojedinačno. Važno je početi s malom dozom i titirati do definiranog terapijskog odgovora, smanjiti broj primijenjenih lijekova i često pratiti bolesnika kako bi se utvrdili mogući negativni učinci.(6) Pri praćenju učinkovitosti liječenja pomoću skala PASI, BSA i DLQI, poželjno je da vrijednost bude niža od 10 što je moguće dulje jer je to pokazatelj uspješno liječenog bolesnika sa psorijazom.(11)

### 8.1. METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) je antagonist folne kiseline koja je potrebna za sintezu DNA. Široko je i uspješno korišten za liječenje teške psorijaze u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani topikalnom terapijom, fototerapijom ili acitretinom.(22) Primjenjuje se jedan put tjedno ili u obliku tableta ili intramuskularno.(11) To je jedini tradicionalni sistemski lijek za kojeg su provedena klinička ispitivanja u starijih osoba.(29) Metotreksat je kontraindiciran u bolesnika s bubrežnim klirensom manjim od 60 ml/min, a dozu treba prilagoditi za bilo koju vrijednost klirensa kreatinina ispod normalnog raspona.(15) Doza metotreksata koji se primjenjuje u starijih bolesnika mora biti niža od one u mlađih bolesnika. Piaserico i suradnici pokazali su da su rezultati vrijednosti PASI bili slični kod starijih i mlađih bolesnika, iako je srednja učinkovita terapijska doza metotreksata bila znatno niža za bolesnike iznad 70 godina starosti naspram onih mlađih.(30) Metotreksat je povezan sa smanjenjem rizika od morbiditeta i mortaliteta kardiovaskularnih bolesti.(26) Unatoč tome, može negativno utjecati na više organskih sustava. Posebno se treba zabrinuti za jetru jer je metotreksat bio povezan sa fibrozom i cirozom

jetre.(31) Metaanalizom randomiziranih kontroliranih ispitivanja iz 2015. godine utvrđen je povećan rizik od povišenih transaminaza, ali ne i zatajenja jetre, ciroze ili smrti u bolesnika liječenih metotreksatom u usporedbi s drugim lijekovima.(32) U bolesnika sa psorijazom prevalencija bezalkoholne bolesti masne jetre (NAFLD) iznosi 46,2 % u usporedbi s 33,3 % osoba bez psorijaze. Neovisno o uobičajenim čimbenicima rizika za NAFLD, bolesnici sa psorijazom stariji od 55 godina imaju 70 % veću vjerojatnost da će imati NAFLD od onih bez psorijaze.(33) Rezultati prvog velikog populacijskog kohortnog ispitivanja iz 2016. godine ukazuju na to da sredovječne i starije osobe sa psorijazom imaju 2 puta veći rizik od uznapredovale fibroze jetre od onih bez ove kožne bolesti.(34) Zbog potencijalne toksičnosti jetre, prisutnost NAFLD-a u starijih bolesnika sa psorijazom zahtijeva pomno praćenje pri liječenju metotreksatom. Idealna metoda za praćenje toksičnosti jetre, zajedno s mjerenjem serumskog prokolagen aminopeptida tip III, je kombinacija fibro-testova i fibroskeniranja. Najozbiljnija, ali rijetka nuspojava kod primjene metotreksata je potencijalna po život opasna mijelosupresija. Vjerojatnije je da će se pojaviti u starijih osoba, u bolesnika sa oštećenjem bubrežne funkcije ili deplecijom folata te kod predoziranja ili interakcije lijekova.(8) Najčešće akutne popratne pojave primjene metotreksata uključuju mučninu, povraćanje i osjećaj umora.(11) U starijih osoba, prije primjene redovite doze, preporuča se "test" doza od 5 mg metotreksata, uključujući ispitivanja funkcije jetre prije i nakon testne doze.(8) Kako bi se izbjegle teške toksične nuspojave, potreban je nadomjestak folnom kiselinom oko 14 sati nakon davanja doze metotreksata. U starijih bolesnika treba odabrati niže doze metotreksata zbog smanjene funkcije jetre i bubrega te smanjene rezerve folata.(15)

## 8.2. ACITRETIN

Od sustavnih retinoida u liječenju psorijaze primjenjuje se acitretin koji pripada drugoj generaciji monoaromatskih retinoida. Djeluje antiproliferativno i protuupalno. Indikacije za liječenje acitretinom uključuju eritodermijsku, pustuloznu i plak psorijazu. Zbog pojačane učinkovitosti u liječenju plak psorijaze, retinoidi se primijenjuju u kombinaciji sa fototerapijom (Re-UVB) i fotokemoterapijom (Re-PUVA).(11) Acitretin se dokazao kao učinkovita i praktična terapija za početak i održavanje teške psorijaze.(8) Budući da nije imunosupresivni lijek, preporučuje se u prvoj liniji sustavnog liječenja psorijaze u bolesnika s malignim melanomom, onih sa solidnim i limfoproliferativnim neoplazmama te u bolesnika s HIV infekcijom.(22) Posebno je koristan u starijih bolesnika sa psorijazom koji su pod višim rizikom od sistemskih zloćudnih bolesti jer djeluje tako što izaziva diferencijaciju i sazrijevanje stanica

te može utjecati i na patogenezu zloćudnih bolesti.(8) Na žalost, isušuje kožu što može dodatno pogoršati već prisutnu suhoću kože starijih osoba.(31) Kako bi se ublažile ove nuspojave, treba preporučiti češću primjenu emolijensa. Acitretin također povećava serumske lipide i trigliceride, ali ne povećava značajno kardiovaskularni rizik.(26) S obzirom da tek dugogodišnja hipertrigliceridemija dovodi do kardiovaskularnog rizika, kratkoročno korištenje retinoida je sigurno u gerijatrijskoj populaciji.(8) Iako nema posebnih studija koje ispituju utjecaj acitretina u starijoj populaciji, ova terapija općenito nije povezana sa po život opasnom toksičnošću te je razumna terapijska opcija.(6)

### 8.3. CIKLOSPORIN

Ciklosporin je imunosupresiv, inhibitor kalcineurina koji djeluje na aktivnost T-stanica i IL-2 te se smatra da je posljednja karika u liječenju psorijaze u starijih bolesnika. Brzo počinje djelovati, a zbog svog imunosupresivnog učinka povećava rizik od infekcije i zloćudnih bolesti.(9) Pri uzimanju ciklosporina i u mladih i u starih bolesnika, glavne nuspojave su hipertenzija i nefrotoksičnost. Međutim, zbog činjenice da stariji bolesnici imaju manje bubrežnih i srčanih rezervi, ove nuspojave kod njih mogu biti i izraženije. Primjena ciklosporina u starijih osoba u usporedbi s mlađima, povezana je sa znatno većom incidencijom oštećenja bubrega.(30) Lijek se upotrebljava intervalno tijekom 4 do 12 tjedana, odnosno do poboljšanja, a ne smije se rabiti u kontinuitetu dulje od 2 godine.(11) Piaserico i suradnici ispitivali su sigurnost i djelotvornost sustavne tradicionalne i biološke terapije u bolesnika starijih od 65 godina. Ciklosporin je bio povezan s najvišim rizikom od štetnih učinaka (1,4/bolesnik-godina), uglavnom hipertenzijom (0,76/bolesnik-godina) i insuficijencijom bubrega (0,35/bolesnik-godina). S obzirom na početno oštećenje bubrega povezano sa starenjem, visoku prevalenciju kardiovaskularnih komorbiditeta i visok rizik od interakcije lijekova, ovu terapiju treba koristiti s velikim oprezom u starijih bolesnika.(30)

### 9. BIOLOŠKA TERAPIJA

Biološka terapija je učinkovita u liječenju umjerene do teške psorijaze u starijih osoba.(18) Indicira se u bolesnika koji nisu reagirali (ili ne podnose ili imaju kontraindikacije) na najmanje dva različita sustavna lijeka, uključujući PUVA terapiju, retinoide, ciklosporin i metotreksat.(11) Biološki lijekovi potpuno su promijenili pristup u liječenju umjerene do teške psorijaze zbog ciljanog mehanizma djelovanja.(35) Djelotvorni su i lako se podnose. Za razliku

od tradicionalnih sustavnih lijekova, manje je vjerojatno da će biološki lijekovi imati interakcije s drugim lijekovima i rjeđe se doziraju što povećava suradljivost bolesnika pri primjeni terapije. Biološka terapija dostupna za liječenje psorijaze uključuje TNF- $\alpha$  inhibitore (etanercept, infliksimab i adalimumab), ustekinumab, secukinumab i iksekizumab. Stariji bolesnici sa psorijazom se učinkovito i sigurno liječe biološkom terapijom, iako nisu redovito uključeni u klinička ispitivanja i ne postoje izričite preporuke u smjernicama za ovu dobnu skupinu.(22) Prije početka liječenja starijih bolesnika biološkom terapijom, treba isključiti aktivnu i latentnu tuberkulozu (TBC), druge teške infektivne bolesti, demijelinizirajuću bolest, malignom i kongestivnu srčanu bolest.(11) Geale i suradnici su proveli prvu studiju o dobnoj nejednakosti pri propisivanju bioloških lijekova u bolesnika sa psorijazom. Utvrdili su da udio bolesnika koji započinju biološko liječenje opada s godinama. Porast starosti od 30 godina odgovara manjoj vjerojatnosti u započinjanju biološkog liječenja od 61,3 do 67,6 %.(19) Di Lernia i suradnici proveli su studiju koja je istraživala povezanost između dobi pri dijagnosticiranju psorijaze i početka korištenja bioloških lijekova za liječenje psorijaze, pokazala je da je učestalost korištenja bioloških lijekova obrnuto proporcionalna s dobi pri dijagnosticiranju psorijaze. 43,1 % bolesnika dijagnosticiranih prije ili sa 30 godina starosti koristila je biološke lijekove u usporedbi sa samo 6,5 % bolesnika koji su bili dijagnosticirani nakon dobi od 60,5 godina. Prema pretraživanju literature iz 2014. godine, nije zabilježen značajan utjecaj starosti na efekt liječenja u bolesnika koji su primali adalimumab, etanercept, infliksimab ili ustekinumab.(36) Još nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja učinka klirensa etanercepta, adalimumaba, infliksimaba ili ustekinumaba na oštećenje bubrega ili jetre koji je od posebne važnosti u starijih bolesnika. S obzirom na činjenicu da biološki lijekovi djeluju na imunološki sustav, među najčešćim nuspojavama su infekcije.(37) Imunostarenje je pojam koji opisuje imunosupresivno stanje starijih osoba zbog prirodnog starenja, što dovodi do veće incidencije infekcija, neoplazija i autoimunih bolesti. Pregled literature utemeljen na dokazima sugerira da uporaba biološke terapije može biti povezana s povećanim rizikom od nemelanomskog raka kože.(38) Budući da većina bolesnika sa psorijazom već ima povećan rizik od raka kože zbog liječenja drugim terapijama kao što su fototerapija ili ciklosporin, biološku terapiju treba smatrati dodatnim čimbenikom rizika za rak kože.(6) Momose i suradnici pokazali su da biološki lijekovi imaju visoku djelotvornost u starijih bolesnika sa psorijazom, ali su povezani s većom učestalošću problema naspram mlađih bolesnika. Stoga je potrebno pomno nadzirati starije bolesnike koji primaju te lijekove. U liječenju starijih bolesnika, biološki lijekovi mogli bi biti poželjniji od nekih konvencionalnih sistemskih lijekova kao što su ciklosporin ili metotreksat.(39)



## 9.1. TNF- $\alpha$ INHIBITORI

Trenutno odobreni TNF- $\alpha$  inhibitori za liječenje psorijaze su infliksimab, adalimumab i etanercept. Esposito i suradnici proveli su ispitivanje u kojem su 54 starija bolesnika bila podvrgnuta TNF- $\alpha$  inhibitorima. Terapija je imala sličnu djelotvornost kao i kod mlađih bolesnika, ali s većim brojem nuspojava.(40) Pereira i suradnici procijenili su dugoročnu djelotvornost i sigurnost supkutanih TNF- $\alpha$  inhibitora u starijih bolesnika sa psorijazom i zaključili da su etanercept i adalimumab prikladni za dugoročno liječenja u ovoj skupini bolesnika. Međutim, brojna ispitivanja pokazala su da TNF- $\alpha$  inhibitori, povećavaju rizik od infekcija i nemelanomskih karcinoma kože.(41) Unatoč tome, čini se da je rizik od kardiovaskularnih događaja smanjen.(26) Poulin i suradnici prvi su analizirali učinke osnovnih demografskih karakteristika bolesnika i svojstava bolesti na djelotvornost TNF- $\alpha$  inhibitora pri liječenju psorijaze ruku i/ili stopala u dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju. Pokazali su da su bolesnici mlađe životne dobi (< 65 godina) imali veće poboljšanje naspram bolesnika starijih od 65 godina.(42) Galloway i suradnici proveli su veliku studiju koja se sastojala od 11 798 bolesnika liječenih TNF- $\alpha$  inhibitorima i 3 598 bolesnika liječenih nebiološkom, DMARD terapijom. Procijenjen je rizik od ozbiljnih infekcija u bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih TNF- $\alpha$  inhibitorima s naglaskom na rizik u različitim dobnim skupinama. Pokazalo se da je terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima povezana s malim, ali značajnim ukupnim rizikom od ozbiljnih infekcija. Međutim, podaci ovog ispitivanja ne podržavaju mišljenje da terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima više povećava taj rizik u starijih bolesnika naspram mlađih.(43)

### 9.1.1. INFLIKSIMAB

Infliksimab ima najbrže djelovanje među antagonistima TNF- $\alpha$ .(20) Ubraja se u skupinu selektivnih imunosupresivnih lijekova. To je kimerično (75 % humano i 25 % mišje) monoklonsko protutijelo usmjereno protiv čimbenika nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).(11) Za razliku od drugih bioloških lijekova koji se primjenjuju supkutano, infliksimab se primjenjuje intravenski što možda nije prikladno za sve bolesnike. Međutim, njegova potencijalna korist je veličina doze što bi moglo biti od posebne važnosti u starijih bolesnika. Tijekom vremena, ali i brzim prekidom korištenja lijeka, imunološki sustav može proizvesti protutijela na mišju komponentu lijeka, smanjujući tako njegovu djelotvornost.(9) Chiricozzi i suradnici proveli su studiju o djelotvornosti, sigurnosti i toleranciji infliksimaba u starijih bolesnika. Rezultati ukazuju na to da je dugotrajno liječenje infliksimabom u bolesnika starijih od 65 godina učinkovito, sigurno i povezano s visokim pridržavanjem terapije.(44)

### 9.1.2. ADALIMUMAB

Adalimumab je rekombinantno monoklonsko protutijelo ljudskog podrijetla usmjereno protiv TNF- $\alpha$ . Farmakoterapijski se ubraja u skupinu selektivnih imunosupresivnih lijekova. Primjenjuje se supkutano.(11) Prema informacijama o pakiranju lijeka Humira (adalimumab), nema ukupne razlike u djelotvornosti između starijih i mlađih ispitanika, ali zbog veće učestalosti ozbiljnih infekcija i zloćudnih bolesti među ispitanicima u dobi od 65 godina, potreban je oprez pri liječenju starijih osoba.(31) U fazi III randomiziranog kontroliranog ispitivanja koje su proveli Menter i suradnici, u 16. tjednu liječenja, 64 % bolesnika sa psorijazom starijih od 65 godina liječenih adalimumabom postiglo je PASI 75 dok je jednak PASI postiglo čak 70 % bolesnika u dobi od 40 do 64 godine te 74 % bolesnika mlađih od 40 godina.(45)

### 9.1.3. ETANERCEPT

Etanercept je biološki lijek za koji se čini da je najsigurniji od svih bioloških lijekova u starijih osoba, a razlog tome je vjerojatno njegova manja sposobnost imunosupresije.(31) Piaserico i suradnici dokazali su da su stariji bolesnici liječeni etanerceptom imali nižu stopu štetnih nuspojava, nego s adalimumabom ili ciklosporinom.(30) Militello i suradnici uspoređivali su djelotvornost i podnošljivost etanercepta u starijih i mlađih bolesnika, ali s relativno malo bolesnika u starijoj skupini. Nisu pronašli statistički značajnu razliku u dermatološkom indeksu kvalitete života (DLQI) i djelotvornosti kod ove terapije. Utvrđeno je da je etanercept općenito siguran i dobro toleriran biološki lijek za liječenje reumatoloških bolesti u starijih osoba, a rizik od štetnih učinaka nije bio veći nego u mlađih ispitanika.(8) Detrez i suradnici pokazali su da se stariji bolesnici (> 60 godina) s dugotrajnim liječenjem etanerceptom i dobrim odgovorom na terapiju, mogu podvrgnuti intermitentnom postupku liječenja bez rizika za razvoj protutijela protiv etanercepta.(46)

## 9.2. OSTALI BIOLOŠKI LIJEKOVI

### 9.2.1. USTEKINUMAB

Ustekinumab je ljudsko monoklonsko protutijelo koje djeluje kao inhibitor IL-12 i IL-23.(47) Prekida signaliziranje i kaskadu citokina koja je povezana s razvojem psorijaze.(11) Kliničku djelotvornost i sigurnost ustekinumaba procijenili su Hayashi i suradnici u ispitivanju na 24 starija bolesnika sa psorijazom. Pokazalo se da je klinička djelotvornost ustekinumaba niža

nego u ranijim kliničkim ispitivanjima, ali predloženi razlog tome je da je 6 bolesnika od njih 24 već bilo na terapiji drugim biološkim lijekovima prije liječenja ustekinumabom. Budući da nije bilo teških štetnih nuspojava, a djelotvornost lijeka je bila dobra, ustekinumab se može smatrati prikladnom terapijom za starije bolesnike sa psorijazom.(47) Većina podataka o kratkoročnoj primjeni ustekinumaba ne upućuje na njegovo poticanje velikih štetnih kardiovaskularnih događaja. Primjena ustekinumaba tijekom četverogodišnjeg razdoblja pokazala je smanjenje velikih štetnih kardiovaskularnih događaja u usporedbi sa općom američkom populacijom i osobama sa psorijazom u Velikoj Britaniji.(26)

### 9.2.2. SECUKINUMAB

Secukinumab je anti-IL-17A monoklonsko protutijelo s većom djelotvornosti u liječenju psorijaze u odnosu na inhibitore TNF- $\alpha$  ili ustekinumab. Budući da je secukinumab ljudski IgG s velikom molekularnom veličinom te se netaknut filtrira kroz bubrege u vrlo malom stupnju, vrlo male količine protutijela će se izlučivati u urinu. Iz navedenog, nije vjerojatno da će moguće smanjenje bubrežne funkcije u starijih osoba utjecati na ukupni farmakokinetički profil ovog lijeka.(48)

### 9.2.3. IKSEKIZUMAB

Iksekizumab je nedavno odobreno humano monoklonsko protutijelo protiv IL-17A za liječenje umjerene do teške psorijaze u odraslih. Nisu provedena ispitivanja u pogledu njegove djelotvornosti i sigurnosnog profila u starijoj populaciji.(8)

## 10. USPOREDBA BIOLOŠKE I KONVENCIONALNE SUSTAVNE TERAPIJE

Piaserico i suradnici ispitivali su sigurnost i djelotvornost sustavne tradicionalne i biološke terapije u 187 bolesnika starijih od 65 godina. Tradicionalna terapija (metotreksat, acitretin, ciklosporin, PUVA) pokazala se manje učinkovitom od biološke terapije (etanercepta, adalimumaba, infliksimaba, efalizumaba, ustekinumaba) u starijih osoba.(30) U opservacijskoj studiji španjolskog nacionalnog registra pacijenata, Medina i suradnici, usporedili su sigurnosni profil klasične i biološke terapije u starijih i mlađih bolesnika sa psorijazom. Opazili su da je rizik od bilo kakvih štetnih nuspojava bez obzira na dob bolesnika manji ako se bolesnici liječe biološkom terapijom, nego klasičnom sistemskom terapijom.(10) U bolesnika liječenih

ciklosporinom zabilježene su znatno veće nuspojave naspram onih liječenih metotreksatom. Također postoji razlika između stopa infekcije nastalih metotreksatom (0,01/bolesnik-godina) i adalimumabom (0,12/bolesnik-godina).(30) To su potvrdili Kalb i suradnici ispitivanjem koje je pokazalo veći rizik od ozbiljnih infekcija kod liječenja sa adalimumabom i infliksimabom u usporedbi s drugim terapijama, ali nije opažen povećan rizik sa ustekinumabom ili etanerceptom.(49) Shalom i suradnici su proveli studiju koja je istraživala rizik od pojave herpes zostera u bolesnika sa psorijazom. Pokazali su da je kombinirana terapija biološkim lijekovima i metotreksatom značajno povezana sa povećanom incidencijom herpes zostera. Liječenje fototerapijom, acitretinom ili metotreksatom i biološkim lijekovima kao zasebnom terapijom, nije bilo povezano sa povećanim rizikom. Ako su čimbenici rizika prisutni, liječnici trebaju razmotriti primjenu zoster - cjepiva prije liječenja kombiniranom terapijom biološkim lijekovima i metotreksatom.(50) Budući da su psorijaza i starija dob zasebno povezane s povećanom prevalencijom kardiovaskularnih bolesti, terapija izbora za ovu skupinu bolesnika bila bi metotreksat i inhibitori TNF- $\alpha$  koji smanjuju kardiovaskularne događaje kod bolesnika sa psorijazom. Čini se da je ustekinumab neutralan, ali može imati dugoročnu korist.(26)

## 11. KVALITETA ŽIVOTA

Psorijaza ima veliki utjecaj na vrlo raznolike aspekte kvalitete života.(51) Zbog širokog raspona ozbiljnosti i učinka koje psorijaza ima na svakog pojedinog bolesnika, postoje mnoge ocjenjivačke ljestvice koje klasificiraju bolest i usmjeravaju prema raznim mogućnostima liječenja. Najčešće korištena ljestvica je PASI, a rezultat dobiven pomoću nje označuje područje tijela zahvaćeno psorijazom i težinu bolesti. Starijih bolesnici imaju manje teške PASI rezultate, osobito smanjenu stopu PASI rezultata višeg od 15.(9) PASI rezultat veći od 12 klasificiran je kao "teški", rezultat od 7 do 12 kao "umjereni", a rezultat manji od 7 kao "blagi". Utvrđeno je da je kvaliteta života kod pojedinaca sa psorijazom povezana s težinom bolesti, bračnim statusom, statusom zaposlenosti, distrofijom noktiju, izloženim područjima tijela, svrbežom, poremećajima spavanja, stresom i infekcijama. Umjereni do teška psorijaza povezana je s lošijim dermatološkim indeksom kvalitete života (DLQI). Kvaliteta života procijenjena je pomoću dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI), upitnikom za samostalno ispunjavanje specifičnim za dermatologiju. DLQI se sastoji od deset pitanja iz područja simptoma i osjećaja, dnevnih aktivnosti, slobodnog vremena, rada i škole, osobnih odnosa i terapije tijekom prethodnog tjedna. Odgovori na pojedinačna pitanja bodovani su od 0 do 3 (0 znači "ne uopće", 3 znači "vrlo puno"), ukupan rezultat se na kraju zbroji. Ukupan rezultat iznosi od 0 (bez

oštećenja) do 30 (maksimalno oštećenje). DLQI rezultati od deset ili više su kategorizirani kao teško oštećenje kvalitete života. Cronbachova  $\alpha$  za DLQI je bila 0,919. Utvrđeno je da je slabija kvaliteta života povezana sa anksioznošću i depresijom u bolesnika sa psorijazom.(52) Financijski teret liječenja može biti značajniji u starijih osoba koje su često umirovljene i/ili financijski ovisne o drugima. Druge brige bolesnika sa psorijazom koje su važne za istaknuti također uključuju doživljaj okoline na takve bolesnike. Okolina nerijetko smatra da se radi o zaraznim osobama te takvo mišljenje stvara psihološki stres u bolesnika sa psorijazom. Unatoč tome, neki smatraju da su starije osobe manje opterećene svojim izgledom.(6) Sampogna i suradnici proveli su studiju u kojoj je sudjelovalo 305 bolesnika. 58 % su bili muškarci, a srednja dob iznosila je 71,6 godina (SD = 5,5). Najčešća klinička vrsta psorijaze bila je generalizirana plak psorijaza (51,2 %), a prevalencija artropatske psorijaze iznosila je 11,9 %. Srednja vrijednost PASI bila je 16,3. Klinička težina bolesti (PASI) povećavala se s godinama i to sa značajnom razlikom između žena u dobi od 75 do 79 godina i žena u dobi starijoj od 80 godina ( $p = 0,031$ ). Ova studija jasno pokazuje da među starijim bolesnicima sa psorijazom ne postoji striktni odnos između težine bolesti i kvalitete života. Unatoč većoj kliničkoj težini psorijaze, bolesnici u dobi starijoj od 75 godina izvijestili su da imaju bolju kvalitetu života u usporedbi s bolesnicima mlađim od 75 godina. S obzirom da se starije osobe moraju suočiti s različitim kroničnim bolestima, vjerojatno se bolje nose sa psihosocijalnim aspektima psorijaze, nego mlađi bolesnici.(51) Jungen i suradnici proveli su presječno istraživanje u Njemačkoj i pokazali da psorijaza predstavlja visoko ekonomsko opterećenje za društvo. Također ukazuju na to da postoji temeljni pomak strukture troškova u dermatološkoj skrbi psorijaze zbog povećane uporabe učinkovitih sistemskih lijekova.(53)

## 12. ZAKLJUČAK

Životni vijek ljudi se produžio i sve je veći udio starije populacije u stanovništvu. S obzirom na kroničnost psorijaze, očekuje se i veći udio starijih bolesnika s tom bolešću. Način na koji se psorijaza manifestira u starijih, ne razlikuje se puno od mlađih bolesnika. Međutim, fiziološke promjene koje se javljaju starenjem čine pravi izazov u odabiru odgovarajuće terapije. Ono što dodatno otežava izbor terapije je i činjenica da postoji vrlo mali broj studija koje ispituju djelotvornost i sigurnost lijekova u ovoj populaciji stanovništva. Starenjem se javljaju i određene kronične bolesti koje dodatno otežavaju primjenu nekih lijekova. S obzirom da znatan udio starijih bolesnika sa psorijazom ima jedno ili više komorbidnih stanja, svakako treba predvidjeti neželjene učinke koje bi odabrana terapija mogla prouzrokovati. Također treba misliti na moguće interakcije lijekova jer stariji bolesnici često uzimaju više lijekova istovremeno. Starenjem se mijenja i farmakokinetika i farmakodinamika lijekova. Prema tome, važno je osim pravilnog izbora lijeka misliti i na dozu koja se primjenjuje. Kod starijih bolesnika javlja se i problem slabijeg pridržavanja terapije. S obzirom da ti bolesnici često imaju smanjene kognitivne funkcije kao što su vid, sluh i pamćenje, daleko im je otežana primjena terapije u usporedbi s mlađim bolesnicima. Također, nije nevažno spomenuti visoke troškove liječenja kao i činjenicu da su stariji bolesnici često u mirovini koja im nije dostatna ni za uobičajene životne potrebe te se moraju osloniti na obitelj ili njegovatelje. Dostupne su različite mogućnosti liječenja psorijaze uključujući topikalnu terapiju, fototerapiju i sistemsku terapiju. Ovisno o postotku zahvaćenosti površine kože, kao i o težini same bolesti, ali i svim gore navedenim faktorima, bira se najdjelotvorniji te istovremeno najsigurniji i najjeftiniji lijek. Blaga bolest obično se liječi samo topikalnom terapijom. U slučajevima kada topikalna terapija nije učinkovita, fototerapija postaje važan izbor liječenja. Sistemska terapija se odnosi na konvencionalnu i biološku terapiju, a primjenjuje se kod umjerene do teške psorijaze, ali i kada postoji intolerancija na fototerapiju. S obzirom na visoku prevalenciju hipertenzije i smanjenu bubrežnu i jetrenu funkciju, primjena metotreksata, ciklosporina i acitretina mogla bi biti otežana. S druge strane, biološka terapija, mogla bi postati prvi izbor u liječenju teške psorijaze u starijih bolesnika zbog svoje visoke djelotvornosti, niske stope štetnih učinaka kao i malog broja hospitalizacija u usporedbi sa konvencionalnom sistemskom terapijom. Iz svega navedenog, potrebno je naglasiti da su detaljna klinička ispitivanja kao i dugogodišnje praćenje ove populacije od iznimne važnosti kako bi se bolje razumjelo djelovanje bioloških, ali i ostalih lijekova u liječenju psorijaze bolesnika starije životne dobi.

### 13. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj dragoj mentorici prof. dr. sc. Romani Čeović na velikodušnoj pomoći u pisanju ovog diplomskog rada. Hvala Vam!

Zahvaljujem svim svojim profesorima koji su me vodili do kraja mog studija. Hvala vam!

Zahvaljujem svim svojim prijateljima i kolegama koji su mi bili velika podrška. Hvala vam!

Zahvaljujem svojim roditeljima i cijeloj obitelji na velikoj ljubavi i neograničenoj pomoći. Hvala vam što ste imali toliko razumijevanja i strpljenja za mene. Volim vas!

I na kraju, Bože, hvala Ti za ovaj dio mog životnog puta i za sve drage ljude koje imam u svom životu.

## 14. LITERATURA

1. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* [Internet]. 2014 May [pristupljeno 2.1.2019.];32(3):343–50. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X13002927>
2. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013 [pristupljeno 8.1.2019.];133(2):377–85. Dostupno na: [www.jidonline.org](http://www.jidonline.org)
3. Ceovic R, Mance M, Bukvic Mokos Z, Svetec M, Kostovic K, Stulhofer Buzina D. Psoriasis: Female Skin Changes in Various Hormonal Stages throughout Life—Puberty, Pregnancy, and Menopause. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013 [pristupljeno 27.1.2019.];2013:1–6. Dostupno na: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/571912/>
4. Singh S, Bajorek B. Defining “elderly” in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)* [Internet]. 2014 Oct [pristupljeno 4.1.2019.];12(4):489. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25580172>
5. Kwon HH, Kwon IH, Youn J Il. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol* [Internet]. 2012 Jan [pristupljeno 4.1.2019.];51(1):53–8. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2011.04979.x>
6. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, Hsu S, Lebwohl MG, Bebo BF, et al. Psoriasis in the elderly: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Sep [pristupljeno 4.1.2019.];65(3):537–45. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962210005700>
7. Phan C, Sigal M-L, Estève E, Reguiat Z, Barthélémy H, Beneton N, et al. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2016 Jan [pristupljeno 4.1.2019.];30(1):78–82. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.12850>
8. Kostović K, Žužul K, Čević R, Bukvić Mokos Z. Psoriasis in the mature patient: Therapeutic approach in the era of biologics. *Clin Dermatol* [Internet]. 2018 Mar



- [pristupljeno 2.1.2019.];36(2):222–30.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X17302031>
9. Potts GA, Hurley MY. Psoriasis in the Geriatric Population. Clin Geriatr Med [Internet]. 2013 May [pristupljeno 4.1.2019.];29(2):373–95.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749069013000050>
  10. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 2015 May [pristupljeno 8.1.2019.];29(5):858–64.Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.12688>
  11. Čeović R, Papulozne i papuloskvamozne dermatoze, U: Basta-Juzbašić A, ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 191-212.
  12. Shah K, Mellars L, Changolkar A, Feldman SR. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2017 Aug [pristupljeno 27.1.2019.];77(2):287–292.e4.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962217304267>
  13. Strober B, Karki C, Mason M, Guo N, Holmgren SH, Greenberg JD, et al. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2018 Feb [pristupljeno 27.1.2019.];78(2):323–32.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962217325380>
  14. Bukvić Mokos Z, Jović A, Čeović R, Kostović K, Mokos I, Marinović B. Therapeutic challenges in the mature patient. Clin Dermatol [Internet]. 2018 Mar [pristupljeno 2.1.2019.];36(2):128–39.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X17301943>
  15. Kratzsch D, Treudler R. Dermatologic therapy in geriatric patients. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft [Internet]. 2014 Aug 1 [pristupljeno 23.1.2019.];12(8):653–64.Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.12365>
  16. Atzori L, Ferreli C, Rongioletti F. Diagnostic challenges in the mature patient: Growing old gracefully. Clin Dermatol [Internet]. 2018 Mar [pristupljeno 2.1.2019.];36(2):116–27.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X17301931>

17. Ramos-e-Silva M, Boza JC, Cestari TF. Effects of age (neonates and elderly) on skin barrier function. *Clin Dermatol* [Internet]. 2012 May [pristupljeno 2.1.2019.];30(3):274–6. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X11002288>
18. Kamel JG, Yamauchi PS. Managing Mild-to-Moderate Psoriasis in Elderly Patients: Role of Topical Treatments. *Drugs Aging* [Internet]. 2017 Aug 28 [pristupljeno 27.1.2019.];34(8):583–8. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-017-0480-8>
19. Geale K, Henriksson M, Schmitt-Egenolf M. Evaluating equality in psoriasis healthcare: a cohort study of the impact of age on prescription of biologics. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016 Mar [pristupljeno 23.1.2019.];174(3):579–87. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.14331>
20. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, et al. Which Antipsoriatic Drug Has the Fastest Onset of Action?—Systematic Review on the Rapidity of the Onset of Action. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013 Aug [pristupljeno 27.1.2019.];133(8):1963–70. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15363594>
21. Leonardi CL, Koo JYM, Beutner KR, Van Voorhees AS, Menter A, Lebwohl M, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2008 [pristupljeno 20.3.2019.];58(5):851–64. Dostupno na: <https://www.huidziekten.nl/richtlijnen/AAD-guideline-psoriasis-2008-section-2.pdf>
22. Ruiz-Villaverde R, Garrido-Colmenero C, Galán-Gutierrez M, Sánchez-Cano D. Psoriasis in elderly. Do we know how to manage it? [Internet]. Vol. 23, *Hong Kong J Dermatol. Venereol.* 2015 [pristupljeno 20.3.2019.]. Dostupno na: <http://medcomhk.com/hkdvb/pdf/2015v23n175-182.pdf>
23. Devaux S, Castela A, Archier E, Gallini A, Joly P, Misery L, et al. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2012 May [pristupljeno 20.3.2019.];26:61–7. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2012.04525.x>
24. Bulur I, Kaya Erdogan H, Aksu AE, Karapınar T, Saracoglu ZN. The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study\*. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2018 [pristupljeno 27.1.2019.];93(1):33–41. Dostupno na:

<http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185468>

25. Powell JB, Gach JE. Phototherapy in the elderly. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2015 Aug [pristupljeno 8.1.2019.];40(6):605–10. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/ced.12626>
26. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Jan [pristupljeno 26.1.2019.];70(1):168–77. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213009717>
27. Klinička bolnica “Sestre milosrdnice.” K, Institut za kliničko-medicinska istraživanja u Zagrebu. M, Nola I. *Acta clinica Croatica*. [Internet]. Vol. 41, *Acta clinica Croatica*. Klinička bolnica “Sestre milosrdnice”; 2002 [pristupljeno 8.1.2019.]. 103-112 p. Dostupno na: [https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id\\_clanak\\_jezik=22483](https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=22483)
28. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2008 May [pristupljeno 21.3.2019.];58(5):826–50. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962208002739>
29. Balato N, Patrino C, Napolitano M, Patrì A, Ayala F, Scarpa R. Managing Moderate-to-Severe Psoriasis in the Elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 2014 Apr 20 [pristupljeno 26.1.2019.];31(4):233–8. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s40266-014-0156-6>
30. Piaserico S, Conti A, Console F, Simone C, Prestinari F, Mazzotta A, et al. Efficacy and Safety of Systemic Treatments for Psoriasis in Elderly Patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2014 [pristupljeno 8.1.2019.];94(3):293–7. Dostupno na: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1719>
31. Wong JW, Koo JYM. The Safety of Systemic Treatments That Can Be Used for Geriatric Psoriasis Patients: A Review. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2012 [pristupljeno 8.1.2019.];2012. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368172/pdf/DRP2012-367475.pdf>
32. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O’Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis*

- Rheum [Internet]. 2015 Oct [pristupljeno 21.3.2019.];45(2):156–62.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017215001092>
33. van der Voort EAM, Koehler EM, Dowlatshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Mar [pristupljeno 21.3.2019.];70(3):517–24.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213011614>
  34. Voort E, Koehler E, Nijsten T, Stricker B, Hofman A, Janssen H, et al. Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2016 [pristupljeno 21.3.2019.];96(2):213–7.Dostupno na: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-2161>
  35. Lahaye C, Tatar Z, Dubost J-J, Soubrier M. Overview of biologic treatments in the elderly. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2015 May [pristupljeno 27.1.2019.];82(3):154–60.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X14002590>
  36. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, et al. Heterogeneity of Response to Biologic Treatment: Perspective for Psoriasis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014 Jan [pristupljeno 27.1.2019.];134(1):18–23.Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15364502>
  37. Wallis D. Infection risk and biologics. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2014 Jul [pristupljeno 22.3.2019.];26(4):404–9.Dostupno na: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-201407000-00008>
  38. Kamangar F, Neuhaus IM, Koo JYM. An evidence-based review of skin cancer rates on biologic therapies. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2012 Aug 21 [pristupljeno 22.3.2019.];23(4):305–15.Dostupno na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2011.652064>
  39. Momose M, Asahina A, Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. Biologic treatments for elderly patients with psoriasis. *J Dermatol* [Internet]. 2017 Sep [pristupljeno 27.1.2019.];44(9):1020–3.Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/1346-8138.13853>

40. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Zangrilli A, Babino G, Bavetta M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents, Etanercept and Adalimumab, in Elderly Patients Affected by Psoriasis and Psoriatic Arthritis: An Observational Long-Term Study. *Dermatology* [Internet]. 2012 [pristupljeno 23.3.2019.];225(4):312–9. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/FullText/345623>
41. Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res* [Internet]. 2015 Dec [pristupljeno 23.3.2019.];76(8):419–27. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/ddr.21285>
42. Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG, Unnebrink K, Goldblum OM, Valdecantos WC. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2014 Jul [pristupljeno 24.3.2019.];28(7):882–90. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.12198>
43. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* [Internet]. 2011 Jan 1 [pristupljeno 23.3.2019.];50(1):124–31. Dostupno na: <https://academic.oup.com/rheumatology/articlelookup/doi/10.1093/rheumatology/keq242>
44. Chiricozzi A, Pavlidis A, Dattola A, Bianchi L, Chimenti MS, Fida M, et al. Efficacy and safety of infliximab in psoriatic patients over the age of 65. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016 Nov [pristupljeno 24.3.2019.];15(11):1459–62. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2016.1226279>
45. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2010 Sep [pristupljeno 24.3.2019.];63(3):448–56. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962209012444>

46. Detrez I, Van Steen K, Segaert S, Gils A. The association between etanercept serum concentration and psoriasis severity is highly age-dependent. *Clin Sci* [Internet]. 2017 Jun 1 [pristupljeno 27.1.2019.];131(11):1179–89. Dostupno na: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20170048>
47. Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. *J Dermatol* [Internet]. 2014 Nov [pristupljeno 24.3.2019.];41(11):974–80. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/1346-8138.12653>
48. Chiu M, Madkan V, Roman M. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015 Dec [pristupljeno 24.3.2019.];1767. Dostupno na: <https://www.dovepress.com/profile-of-secukinumab-in-the-treatment-of-psoriasis-current-perspecti-peer-reviewed-article-TCRM>
49. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2015 Sep 1 [pristupljeno 25.3.2019.];151(9):961. Dostupno na: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2015.0718>
50. Shalom G, Zisman D, Bitterman H, Harman-Boehm I, Greenberg-Dotan S, Dreiherr J, et al. Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2015 May 1 [pristupljeno 25.3.2019.];151(5):533. Dostupno na: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2014.4956>
51. Sampogna F, Tabolli S, Mastroeni S, Di Pietro C, Fortes C, Abeni D. Quality of Life Impairment and Psychological Distress in Elderly Patients with Psoriasis. *Dermatology* [Internet]. 2007 [pristupljeno 25.3.2019.];215(4):341–7. Dostupno na: <https://www.karger.com/Article/FullText/107628>
52. Kwan Z, Bong YB, Tan LL, Lim SX, Yong ASW, Ch'ng CC, et al. Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2018 Jul 23 [pristupljeno 27.1.2019.];310(5):443–51. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/s00403-018-1832-x>
53. Jungen D, Augustin M, Langenbruch A, Zander N, Reich K, Strömer K, et al. Cost-of-illness of psoriasis - results of a German cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatology*

Venereol [Internet]. 2018 Jan [pristupljeno 27.1.2019.];32(1):174–80.Dostupno na:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.14543>

## 15. ŽIVOTOPIS

**Ime i prezime:** Matea Kuna  
**Datum i mjesto rođenja:** 4. ožujka 1994., Zagreb  
**E-mail:** matea.kuna43@gmail.com

### OBRAZOVANJE

rujan 2013. – danas Medicinski fakultet, Zagreb  
rujan 2009. – lipanj 2013. XV. gimnazija (B program – informatički), Zagreb  
rujan 2009. – lipanj 2013. GU Elly Bašić, Zagreb – srednja glazbena škola,  
instrumentalni odjel, klavir  
rujan 2001. – lipanj 2009. OŠ Granešina, Zagreb  
rujan 2003. – lipanj 2009. GU Elly Bašić, Zagreb – osnovna glazbena škola

### DODATNO OBRAZOVANJE

rujan 2014. pohađala i uspješno završila tečaj – Brzo čitanje i  
ubrzano učenje pomoću mentalnih mapa,  
EdukaCentar, Zagreb  
listopad 2013. – lipanj 2017. individualni sati iz engleskog jezika

### OSOBNJE VJEŠTINE

#### STRANI JEZICI

Aktivno znanje: engleski

Pasivno znanje: njemački, latinski

#### DIGITALNE VJEŠTINE

napredno služenje mobilnim operativnim sustavom  
Android i računalnim programima dostupnim u MS  
Office paketu, s naglaskom na MS Word,



## **AKADEMSKA POSTIGNUĆA**

### **STUDENTSKE AKTIVNOSTI**

- srpanj 2018. – danas potpredsjednica Studentske sekcije za dermatovenerologiju
- svibanj 2018. članica vijeća Studentske sekcije za dermatovenerologiju
- travanj 2018. sudjelovanje u osnivanju Studentske sekcije za dermatovenerologiju

### **DEMONSTRATURE**

- listopad 2014. – lipanj 2015. demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju, Medicinski fakultet, Zagreb

### **SIMPOZIJI, KONGRESI, MANIFESTACIJE**

- travanj 2018. – danas aktivno sudjelovanje u projektima, predavanjima i prikazima slučajeva vezanim uz rad Studentske sekcije za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet, Zagreb
- prosinac 2018. sudjelovanje na 15. prosinačkom znanstvenom simpoziju Poučna iskustva i znanstveni izazovi u dermatološkoj praksi – odabrani slučajevi, HAZU, Zagreb
- ožujak 2018. studentska pomoć u organizaciji na 1. hrvatskom kongresu dermatofarmacije, Hotel Dubrovnik, Zagreb
- prosinac 2017. sudjelovanje u 14. prosinačkom simpoziju Priroda i

	koža, HAZU, Zagreb
svibanj 2017.	sudjelovanje na simpoziju Bolesti kože s promjenama na licu i usnoj šupljini, KBC SM
prosinac 2016.	sudjelovanje na 13. znanstvenom simpoziju Dermatologija treće životne dobi, HAZU, Zagreb
veljača 2015.	sudjelovanje na simpoziju Odabrane teme iz pedijatrijske dermatologije, Klinika za kožne i spolne bolesti, KBC Zagreb

## **IZDANJA**

### 1. Analysis of Dental Professionals' and Dental Students' Care for their Skin

Japundžić I, Novak D, Kuna M, Novak-Bilić G, Lugović-Mihić L

Acta Stomatol Croat. 2018;52(1):46-52. DOI:10.15644/asc52/1/7

### 2. Psychological Stress in Patients with Atopic Dermatitis

Meštrović-Štefekov J, Novak-Bilić G, Kuna M, Pap N, Lugović-Mihić L

Acta Dermatovenerol Croat. 2018;26(4):297-303

## **ŠKOLSKA POSTIGNUĆA**

lipanj 2009. – lipanj 2013.	pohvalnice za odličan uspjeh i uzorno vladanje, XV. gimnazija, Zagreb
lipanj 2009. – lipanj 2013.	pohvalnice za odličan uspjeh, srednja glazbena škola, GU Elly Bašić
ožujak 2010.	aktivno sudjelovanje na koncertu učenika za Dane GU Elly Bašić, izvedba na klaviru, 1. razred srednje

2007. – 2009. glazbene škole, Hrvatsko društvo skladatelja  
sudjelovanje na županijskim natjecanjima iz biologije i  
hrvatskog jezika

## **SPORTSKA BIOGRAFIJA**

lipanj 2009. osvojeno 2. mjesto u kategoriji cheerleading juniori,  
Državno prvenstvo u cheerleadingu i cheer dance plesu,  
Plesni klub Lana, Sesvete

2007. – 2009. trenirala cheerleading, Plesni klub Lana, Sesvete

2004. – 2007. trenirala tenis, Teniski klub Klaka, Zagreb

2001. – 2004. trenirala plivanje, Plivački klub Dubrava, Zagreb