



Novosti u liječenju dječje i adolescentne psorijaze

New insights into pediatric and adolescent psoriasis treatment

Suzana Ožanić Bulić^{1,2} , Nives Pustišek^{1,2}, Luka Bulić³, Eva Brenner³

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb

² Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi

PSORIJAZA DJEČJE DOBI;
KOMORBIDITETI;
BIOLOŠKA TERAPIJA

Keywords

PAEDIATRIC PSORIASIS;
COMORBIDITIES;
BIOLOGIC TREATMENT

SAŽETAK. Psorijaza dječje dobi jest kronična, sistemska, upalna bolest kože s tendencijom kontinuiranog rasta prevalencije od rođenja do adolescencije. Čimbenici rizika za psorijazu, osobito u genetski predisponirane djece, jesu streptokokni faringitis, Kawasakijska bolest, ozljede kože (Koebnerov fenomen) i emocionalni stres. Na razvoj psorijaze dječje dobi izravno utječu povišen indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), pasivno pušenje, ali i nagli prekid sistemske kortikosteroidne terapije te paradoksalno, primjena antagonista tumorskog faktora nekroze alfa u drugim indikacijama poput psorijatičnog artritisa i upalne bolesti crijeva. Algoritam liječenja psorijaze obuhvaća rano postavljanje dijagnoze, procjenu komorbiditeta i čimbenika rizika, određivanje težine kliničke slike na temelju verificiranih alata za procjenu težine bolesti od strane liječnika i samog bolesnika. Većina djece oboljele od psorijaze uspješno se liječi lokalnim kortikosteroidima u monoterapiji ili kombinaciji s analogom vitamina D kalcipotriolom. Lice i genitalna regija, zbog povećanog rizika od nuspojava lokalnih kortikosteroida, najčešće se liječe lokalnom primjenom inhibitora kalcineurina, takrolimusom i pimekrolimusom. Umjerena do teška psorijaza zahtijeva sistemsku terapiju. Metotreksat, ciklosporin i acitretin su najčešće korišteni sistemski konvencionalni lijekovi, premda se primjenjuju izvan odobrene indikacije za dob. Europska medicinska agencija odobrila je pet bioloških lijekova za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece koja su kandidati za sistemsku terapiju, adalimumab u dobi od četiri ili više godina te etanercept, ustekinumab, iksekizumab i sekukinumab u djece dobi od šest ili više godina. Zbog izrazite učinkovitosti i povoljnoga sigurnosnog profila, biološka terapija je danas u mnogim zemljama lijek prvog izbora u liječenju psorijaze dječje dobi. Odabir terapije samo je korak do uspješnog liječenja psorijaze, budući da se radi o aktivnom procesu koji zahtijeva kontinuirane modifikacije na temelju postavljenih ciljeva i praćenja ishoda liječenja.

SUMMARY. Psoriasis is a chronic, systemic, inflammatory dermatosis characterized by increasing prevalence from childhood to adolescence. Risk factors for psoriasis, especially in genetically predisposed children, are Strep-tococcal pharyngitis, Kawasaki disease, skin trauma (Koebner phenomenon), and emotional stress. Paediatric psoriasis is directly linked to increased body mass index, passive smoking, sudden cessation of systemic cortico-steroid treatment, and paradoxically, with use of TNF alpha antagonists in the treatment of psoriatic arthritis and inflammatory bowel disease. Psoriasis treatment algorithm includes timely disease diagnosis, screening for comorbidities and risk factors, and assessment of disease severity by clinicians and patients using validated tools. In the majority of paediatric patients, psoriasis is well controlled by topical corticosteroid treatment in mono-therapy or in combination with vitamin D analogue calcipotriol. Calcineurin inhibitors, topical tacrolimus and pimecrolimus are the treatment of choice for face and genital psoriasis due to favourable safety profile. The treat-ment of choice for moderate-to-severe psoriasis are systemic drugs. Methotrexate, cyclosporine and acitretin are most common conventional systemics used in the treatment of paediatric psoriasis, although all are used off-label. The European Medicines Agency has approved five biologics for treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in children, candidates for systemic treatment – adalimumab from the age of four and etaner-cept, ustekinumab, ixekizumab, and secukinumab for children from the age six. Excellent efficacy and favourable safety profile made biologics the first-line treatment of paediatric psoriasis in various countries. Choosing the right treatment is not the last step in psoriasis management. Due to its active nature, various modifications might be necessary to reach goals and monitor treatment outcomes.

Psorijaza dječje dobi je kronična, sistemska, upalna bolest kože s tendencijom kontinuiranog rasta preva-lencije od rane dječje dobi do adolescencije.¹ Od pso-rijaze oboli približno 1% djece i adolescenata. Čimbe-nici rizika za psorijazu, osobito u genetski predisponi-rane djece, jesu streptokokni faringitis, ali i često ne-prepoznata perianalna streptodermija, Kawasakijska

bolest, ozljede kože (Koebnerov fenomen) i emocio-nalni stres.^{2,3} Na razvoj psorijaze dječje dobi izravno utječu povišen indeks tjelesne mase (engl. *body mass*

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Suzana Ožanić Bulić, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0002-1871-826X>
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16; e-pošta: suzanaozanic@hotmail.com

index, BMI)⁴, pasivno pušenje, ali i nagli prekid sistemske kortikosteroidne terapije te paradoksalno, primjena antagonista tumorskog faktora nekroze alfa (TNF-alfa) u drugim indikacijama poput psorijatičnog artritisa i upalne bolesti crijeva.⁵ Ključno je prepoznati i izbjegavati navedene čimbenike rizika. Upravo zato je važno prepoznati bolest što ranije, kako bismo pravovremeno započeli terapiju i prevenirali razvoj komorbiditeta poput psorijatičnog artritisa, metaboličkog sindroma i depresije. Kronično recidivirajući tijekom psorijaze izrazito negativno utječe na kvalitetu života oboljele djece i njihovih obitelji, stoga je važno individualno pristupiti bolesniku i odabrati optimalnu terapiju na temelju procjene težine bolesti od strane liječnika, ali i adolescenata, odnosno roditelja u manje djece. Algoritam liječenja psorijaze stoga obuhvaća rano postavljanje dijagnoze, procjenu komorbiditeta i čimbenika rizika, određivanje težine kliničke slike na temelju verificiranih alata za procjenu težine bolesti poput indeksa procjene težine psorijaze (engl. *psoriasis area severity index*, PASI), odnosno utjecaja bolesti na kvalitetu života bolesnika poput dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *dermatology life quality index*, DLQI). Odabirom terapije nije završeno liječenje, budući da se radi o aktivnom procesu koji zahtijeva kontinuirane modifikacije na temelju postavljenih ciljeva i praćenja ishoda liječenja. Cilj liječenja u eri biološke terapije jest 90 – 100% poboljšanje psorijaze u odnosu na početak liječenja (Δ PASI 90 ili 100). U oboljelih od izrazito teškog oblika psorijaze cilj je ostvarenje apsolutnog PASI <3. Kao alat procjene težine bolesti od strane oboljelih, u djece i adolescenata do 16. godine najčešće se koristi DLQI modificiran za dječju dob (CDLQI). Pitanja u upitniku prilagođena su djeci kako bismo dobili što bolju sliku o utjecaju psorijaze na svakodnevni život, osobito na odnose s okolinom, dnevne aktivnosti i učinkovitost liječenja.¹ Odabir terapije ovisi o komorbiditetima, težini kliničke slike, ali i željama bolesnika. Većina djece oboljele od blagog oblika psorijaze uspješno se liječi lokalnom terapijom, poput lokalnih kortikosteroida, najčešće u kombinaciji s analogom vitamina D kalcipotriolom. Lokalni imunomodulatori, takrolimus i pimekrolimus prikladni su za liječenje psorijatičnih promjena na licu i u genitalnoj regiji. Umjerena do teška psorijaza zahtijeva primjenu fototerapije ako je dostupna te sistemske konvencionalne ili biološke terapije. Rano i uspješno liječenje psorijaze predstavlja prediktor povoljnoga terapijskog ishoda, premda je još prerano govoriti o modifikaciji tijeka bolesti.

Rasprava

Učestalost i vrsta komorbiditeta u djece oboljele od psorijaze prate učestalost komorbiditeta u odraslih. Od velike je važnosti redovito vršiti probir na komor-

biditete i konkomitantne bolesti, budući da su jedan od temelja na kojima se donosi odluka o vrsti liječenja. Dob pojave psorijatičnog artritisa (PsA) u djece varira, no većina djece obolijeva u dobi od druge do treće i desete do dvanaeste godine života. PsA se u 80% djece javlja prije pojave kožnih promjena. Rana terapijska intervencija reumatologa sistemskom terapijom izravno utječe na blažu kliničku sliku psorijaze dječje dobi. PsA se u dječjoj populaciji manifestira karakterističnim simptomima u vidu bolnosti, otoka i ukočenosti zglobova tijekom dužeg mirovanja ili ujutro nakon buđenja.⁶ Oligoartikularna bolest i daktilitis javljaju se većom učestalošću u manje djece, osobito djevojčica. Entezitis i zahvaćenost aksijalnih zglobova češći su u starije djece i dječaka.^{6,7} Sljedeći važan komorbiditet jest metabolički sindrom koji obuhvaća najmanje tri kardiovaskularna čimbenika rizika, uključujući pretilost, hipertenziju, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju i inzulin-rezistentni dijabetes. Masno tkivo je metabolički izrazito aktivno i u pretilih osoba luči veliku količinu proinflamatornih citokina poput interleukina 1 (IL-1), IL-6 i TNF-alfa, uz smanjenu ekspresiju antiinflamatornog adiponektina.⁸ Djeca oboljela od psorijaze češće su pretila od vršnjaka i boluju od težeg oblika bolesti. Udruženost pretilosti i psorijaze, stanja povezanih sa sistemskom upalom i pojačanom diferencijacijom pomagačkih Th1 i Th17 stanica, doprinosi kroničnoj prirodi upalnih promjena u koži.⁹ Važna je rana regulacija tjelesne težine kod pretile djece oboljele od psorijaze, stoga ne smijemo zaboraviti u liječenje uključiti nutricionista i endokrinologa. Pretilost isto tako predstavlja i nezavisni čimbenik za razvoj nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), stoga se preporučuje svake dvije do tri godine od devete godine života u probir komorbiditeta uključiti testove jetrene funkcije.¹⁰ Povezanost psorijaze i kardiovaskularnih bolesti temelji se na kroničnom upalnom stanju organizma uzrokovanom psorijazom. Upala dovodi do inzulinske rezistencije, oštećenja endotelne stanice i stvaranja aterosklerotskih plakova. Zamislimo li da je ovaj mehanizam prisutan od dječje dobi, lako možemo objasniti povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti u odraslih bolesnika sa psorijazom. Koncept je poznat i kao *psorijatični marš*.¹¹ Preporučuje se redovita godišnja kontrola krvnog tlaka u djece starije od tri godine oboljele od psorijaze. Dijabetes tipa 1 i tipa 2 javljaju se s većom učestalošću u pretilih pedijatrijskih bolesnika sa psorijazom u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne mase.¹² Ne manje važan, no često zapostavljen komorbiditet psorijaze predstavlja depresija.¹³ Vidljive kožne promjene izrazito su stresne u bilo kojem periodu odrastanja, na što jasno ukazuju rezultati upitnika DLQI. Djeca sa psorijazom često su predmet izrugivanja druge djece, nazivaju ih pogrdnim imenima i na razne načine stigmatiziraju. Poslje-

dica je emocionalna i socijalna izolacija s trajnim utjecajem na mentalno zdravlje. Osim ponašanja okoline prema oboljelima, glavnu ulogu u nastanku mentalnih poremećaja ima neuroinflamacija, važna manifestacija sistemske upale u oboljelih od psorijaze. Psorijaza dječje dobi može biti udružena i s upalnom bolesti crijeva (IBD) poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti te je stoga neophodno svu djecu sa psorijazom i sumnjom na IBD uputiti gastroenterologu. Ukupna stopa navedenih komorbiditeta u oboljelih od psorijaze mladih od dvadeset godina dvostruko je veća u odnosu na vršnjake (14,4% vs. 7,2%).¹⁴ Imajući u vidu kompleksnost bolesti, od velike je važnosti odabrati pravu terapiju i što ranije započeti liječenje. Većina djece oboljele od psorijaze uspješno se liječi lokalnom terapijom. Umjerena do teška psorijaza zahtijeva sistemsku terapiju. Značajan broj sistemskih lijekova koji se koriste u liječenju odraslih bolesnika sa psorijazom koristi se i u dječjoj dobi, ali zbog ograničenog broja kliničkih ispitivanja o učinkovitosti i sigurnosti navedenih lijekova u liječenju juvenilne psorijaze takva primjena je često izvan službeno registrirane indikacije, odnosno radi se o „off-label“ primjeni lijekova. Njihovu primjenu, osobito u dječjoj dobi, olakšava postojanje nacionalnih smjernica za liječenje psorijaze. Odluku o vrsti terapije donosimo na temelju proširenosti bolesti (PASI \geq 10, zahvaćena površina tijela (BSA) \geq 10 i CDLQI \geq 10), težine kliničke slike, ali i zahvaćenosti posebnih regija poput lica, vlasišta, šaka, noktiju i genitalne regije. Psorijaza koja zahvaća vidljive dijelove tijela, bez obzira na BSA i PASI, klasificira se kao umjerena do teška psorijaza zbog velikog utjecaja na mentalno zdravlje. U liječenju blage psorijaze (BSA $<$ 10, PASI $<$ 10, DLQI $<$ 10) terapija izbora su lokalni kortikosteroidi kao monoterapija ili u kombinaciji s analogom vitamina D. Lokalni analozi vitamina D, osim u prethodno navedenoj kombinaciji s lokalnim kortikosteroidima, mogu se koristiti i u monoterapiji (kalcipotriol i kalcitriol) jedanput dnevno do postizanja zadovoljavajuće kontrole psorijaze, a zatim dva puta tjedno kao terapija održavanja ili se mogu primjenjivati na dane kada se ne koriste lokalni kortikosteroidi tijekom pogoršanja psorijaze. Tako se na područja većeg rizika za razvoj atrofije kože poput lica, vrata i genitalne regije preporučuje lokalna primjena inhibitora kalcineurina, tacrolimusa i pimecrolimusa. Tacrolimus 0,1% i 0,03% mast i pimecrolimus 1% krema mogu se koristiti i kao proaktivna terapija, nakon potpune regresije promjena dva puta tjedno na područja zahvaćena psorijazom, temeljem spoznaja dobivenih u liječenju atopijskog dermatitisa. Primjena dva puta tjedno tijekom dvanaest mjeseci 0,03% tacrolimus masti pokazala se učinkovitom u prevenciji, kasnijem početku i smanjenju recidiva atopijskog dermatitisa.¹⁵ Emolijentni pripravci za njegu i uljne kupke sastavni su dio liječenja psorijaze te su neophodni za

oporavak oštećene kožne barijere. Svrbež, jedan od glavnih simptoma psorijaze, smatra se odgovornim za pogoršanje bolesti zbog oštećenja kože grebanjem i provociranja novih lezija zbog Koebnerovog fenomena. Umjerenu do tešku psorijazu u male djece i adolescenata teško je adekvatno liječiti lokalnom terapijom, budući da se radi o više od 10% površine kože zahvaćene psorijazom, pri čemu je često nedostatna količina propisanih lokalnih pripravaka, ali i povećan rizik od nuspojava. Fototerapija je dobar odabir za djecu čiji se roditelji ne mogu odlučiti za sustavnu terapiju. Negativan aspekt fototerapije svakako predstavlja vrijeme utrošeno na dolaske, izostanke iz škole, ali i slabija učinkovitost u dijela bolesnika. Najčešće korišteni oblik fototerapije u djece jest uskospektralna UVB fototerapija (NB UVB), a prikladna je u djece starije od šest godina i adolescenata. Metotreksat, ciklosporin i acitretin su najčešće korišteni sistemski konvencionalni lijekovi, premda se primjenjuju izvan odobrene indikacije za dob. Sistemski kortikosteroidi su odavno napuštena terapija plak psorijaze zbog rizika od egzacerbacije bolesti po prekidu liječenja. Metotreksat je idealan za liječenje relativno stabilne bolesti u djece koja će tolerirati odgođeni i spori početak djelovanja, kao i učestalo vađenje krvi, budući da nisu dostupni biomarkeri na temelju kojih bismo izdvojili skupinu bolesnika s povećanim rizikom od nuspojava poput hepatotoksičnosti. U adolescentica je obvezna kontracepcija zbog teratogenog učinka lijeka. Metotreksat se primjenjuje jedanput tjedno. Maksimalan terapijski učinak ostvaruje se nakon 12 do 16 tjedana. Tijekom liječenja metotreksatom, kao i drugom imunosupresivnom i biološkom terapijom, ne smiju se primjenjivati žive vakcine. Lijek se ne smije koristiti u djece s aktivnim infekcijama i imunosupresivnim bolestima. Kao i prije primjene drugih imunosupresiva, preporučuje se učiniti serologiju na virus *Varicella zoster* (VZV) u djece koja nisu preboljela varičele. Ciklosporin je lijek izbora u akutnom pogoršanju teške plak, pustulozne i eritodermijske psorijaze dječje dobi. Brz početak djelovanja i dobra podnošljivosti u djece daju mu prednost pred drugom konvencionalnom sistemskom terapijom. Potencijalni nefrotoksični učinak ograničava njegovu primjenu na 6 do 12 mjeseci. Tijekom liječenja potrebno je praćenje laboratorijskih nalaza i krvnog tlaka, a u slučaju nuspojava potrebno je pridržavati se smjernica. Acitretin, sistemski retinoid, danas se rijetko koristi u liječenju psorijaze dječje dobi. Monoterapija acitretinom sve se više napušta zbog slabe učinkovitosti i loše podnošljivosti, a u starijih adolescenata može se kombinirati s fototerapijom (re-NB UVB i re-PUVA), osobito u slučajevima kada je druga sistemska terapija kontraindicirana. Ne preporučuje se primjena u djevojaka generativne dobi zbog teratogenog učinka. Adekvatna kontracepcija je potrebna tijekom liječenja i tri godine po prestanku

TABLICA 1. SISTEMSKA KONVENCIONALNA TERAPIJA PSORIJAZE DJEČJE DOBI
TABLE 1. SYSTEMIC CONVENTIONAL THERAPY FOR PEDIATRIC PSORIASIS

Lijek / Drug	Doziranje / Dosing	Mehanizam djelovanja / Mechanism of action	Kontraindikacije / Contraindications	Nuspojave / Side-effects
Metotreksat* / Methotrexate*	0,1 – 0,4 mg/kg jedanput tjedno (maksimalno 25 mg/tjedan u adolescenata) Početna doza 5 mg/tjedno, u slučaju urednih nalaza (procjena toksičnog učinka na koštano srž), postupno podizati dozu do postizanja terapijskog učinka / 0,1–0,4 mg/kg once a week (maximum 25 mg/week in adolescents) Initial dose 5 mg/week, in the case of normal test results (assessment of toxic effect on bone marrow), gradually increase dose until therapeutic effect is achieved	Inhibicija dihidrofolat reduktaze / Inhibition of dihydrofolate reductase	Bolesti jetre, sindromi imunodeficiencije, značajno oštećenje bubrega ili jetre, planiranje trudnoće ili trudnoća, ozbiljne aktivne infekcije, hematološki poremećaji / Liver disease, immunodeficiency syndromes, substantial kidney or liver damage, planning pregnancy, severe active infections, hematologic diseases	Mučnina, povraćanje, proljev, glavobolja, hepatotoksičnost, intersticijski pneumonitis, supresija koštane srži, infekcije, fotosjetljivost / Nausea, vomiting, diarrhea, headache, hepatotoxicity, interstitial pneumonitis, bone marrow suppression, infections, photosensitivity
Acitretin* / Acitretin*	≤ 0,5 – 1 mg/kg/dan Početi s nižom dozom / ≤ 0,5–1 mg/kg/day Begin with lower dose	Regulacija rasta stanica epidermisa i apoptoza / Regulation of epidermal cellular growth and apoptosis	Teško oštećenje jetre ili bubrega, nekontrolirana hiperlipidemija, istovremena primjena tetraciklina ili derivata vitamina A, trudnoća / Severe kidney or liver damage, unregulated hyperlipidemia, simultaneous application of tetracyclines or vitamin A compounds, pregnancy	Sušuća koža i sluznica (xerosis, cheilitis, xerophthalmia), paronihija (granulacije periungvalno), dislipidemija, porast jetrenih enzima, rijetko hiperostoze koštanog sustava, kalcifikacije ligamenata / Dry skin and mucosa (xerosis, cheilitis, xerophthalmia), paronychia (periungual granulation), dyslipidemia, elevated liver enzymes, rarely osseous hyperostosis, ligament calcifications
Ciklosporin* / Cyclosporine*	2,5 – 5 mg/kg/dan (max 5 mg/kg/dan) Ograničiti primjenu na 6–12 mjeseci. Početi terapiju s dozom od 2,5 mg/kg/dan / 2.5–5 mg/kg/day (max 5mg/kg/day) Limit application to 6–12 months. Begin therapy with 2.5 mg/kg/day	Inhibicija limfocita T i produkcije interleukina 2 (IL-2) i interferona γ (IFN-γ) / Inhibition of T lymphocytes and interleukin 2 (IL-2) and interferon γ (IFN-γ) production	Aktivne, ozbiljne infekcije, poremećaj funkcije bubrega, nekontrolirana hipertenzija, karcinomi (osim nemelanomskih tumora kože), fototerapija / Active, serious infections, kidney dysfunction, unregulated hypertension, carcinoma (apart from non-melanoma skin neoplasms), phototherapy	Smanjena bubrežna funkcija, hipertenzija, hiperkalemija, hipermagnezemija, hiperplazija gingive, hipertrichoza, mučnina, povraćanje, dijareja, artralgijske, glavobolja, parestezije / Reduced kidney function, hypertension, hyperkalemia, hypermanganesemia, gingival hyperplasia, hypertrichosis, nausea, vomiting, diarrhea, arthralgia, headache

* odobreni u liječenju psorijaze odraslih, ali ne i psorijaze dječje dobi / approved for treatment of adult but not pediatric psoriasis patients

terapije acitretinom. Doziranje, mehanizam djelovanja, kontraindikacije i nuspojave metotreksata, ciklosporina i acitretina navedene su u tablici 1. Posebno mjesto u liječenju psorijaze posvećeno je biološkoj terapiji. Upravo razumijevanje patogeneze dovelo je do novih standarda u liječenju psorijaze uz postizanje potpune ili gotovo potpune regresije bolesti. Biološki lijekovi djeluju protuupalno ciljanim djelovanjem na signalne putove u stanici regulacijom diferencijacije, regrutacije i apoptoze imunoloških stanica. Najnoviji podatci upućuju na veću sigurnost biološke terapije u liječenju psorijaze dječje dobi u usporedbi s primje-

nom konvencionalne sistemske terapije.^{16,17} Osim sigurnosnog profila, biološki lijekovi pokazuju značajno veću djelotvornost, stoga se danas sve češće razmatraju kao prva linija liječenja psorijaze. Europska medicinska agencija (EMA) odobrila je pet bioloških lijekova za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece koja su kandidati za sistemska terapija – u dobi od četiri ili više godina adalimumab (≥15 kg) te u dječje dobi od šest ili više godina etanercept, ustekinumab (≥15 kg), iksekizumab (≥25 kg) i sekukinumab. Adalimumab je pokazao značajno veću i održanu učinkovitost u ostvarenju PASI 75 u usporedbi s metotreksatom

TABLICA 2. ADALIMUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 2. ADALIMUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza / Recommended dose
15 kg do < 30 kg / 15 kg to < 30 kg	Početna doza od 20 mg, zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši od tjedan dana nakon početne doze / Initial dose of 20 mg, followed by 20 mg every other week, starting one week after the initial dose
≥30 kg / ≥30 kg	Početna doza od 40 mg, zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od tjedan dana nakon početne doze / Starting dose of 40 mg, followed by 40 mg every other week, starting one week after the initial dose

* samo za djecu stariju od 4 godine / only for children >4 years old

TABLICA 3. USTEKINUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 3. USTEKINUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza / Recommended dose	Interval doziranja / Dosing interval
≤ 60 kg / ≤ 60 kg	0,75 mg/kg / 0,75 mg/kg	0., 4., potom svakih 12 tjedana / Week 0, 4, then every 12 weeks
> 60 kg ≤ 100 kg / > 60 kg ≤ 100 kg	45 mg / 45 mg	0., 4., potom svakih 12 tjedana / Week 0, 4, then every 12 weeks
>100 kg / >100 kg	90 mg / 90 mg	0., 4., potom svakih 12 tjedana / Week 0, 4, then every 12 weeks

*samo za stariju djecu od 6 godina

*only for children >6 years old

TABLICA 4. SEKUKINUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 4. SECUKINUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza / Recommended dose
<25 kg / <25 kg	75 mg / 75 mg
25 do <50 kg / 25 to <50 kg	75 mg / 75 mg
≥50 kg / ≥50 kg	150 mg (može se povećati do 300 mg) / 150 mg (can be increased to 300 mg)

* samo za stariju djecu od 6 godina / only for children >6 years old

TABLICA 5. IKSEKIZUMAB – DOZIRANJE U DJEČJOJ PSORIJAZI*
TABLE 5. IXEKIZUMAB DOSING IN PEDIATRIC PSORIASIS*

Tjelesna težina / Body weight	Preporučena doza 0. tjedan / Recommended dose week 0	Preporučena doza svaka 4 tjedna nakon 0. tjedna / Recommended dose every 4 weeks following week 0
25 – 50 kg / 25–50 kg	80 mg / 80 mg	40 mg / 40 mg
>50 kg / >50 kg	160 mg (2 injekcije od 80 mg) / 160 mg (2 injections of 80 mg)	80 mg / 80 mg

* samo za djecu stariju od 6 godina / only for children >6 years old

(58% naspram 32%).^{18,19} Ustekinumab je učinkovit u liječenju umjerene do teške plak psorijaze dječje dobi uz postizanje PASI 75 odgovora u 84% djece i PASI 90 u 64% oboljelih.²⁰ Iksekizumab je učinkovit u liječenju umjerene do teške plak psorijaze dječje dobi, uz ostvarenje PASI 75 u 89% oboljele djece i sPGA (0,1) u 81% oboljelih.²¹ Sekukinumab u nižoj i višoj dozi pokazao je veću učinkovitost u usporedbi s placebom u postizanju PASI 75 (80% i 77,5% naspram 14,6%) i PASI 90 (72,5% i 67,5% naspram 2,4%) i veću učinkovitost u usporedbi s etanerceptom (PASI 75/90/100: niža doza sekukinumaba 87,5%/75%/40% i viša doza 87,5%/80%/47,5% naspram etanercepta 68,3%/51,2%/22%)²². Doziranje adalimumaba, ustekinumaba, sekukinumaba i iksekizumaba navedeno je u **tablicama 2, 3, 4 i 5**. Najčešće nuspojave biološke terapije jesu reakcije na mjestu injekcije te infekcije gornjega respiratornog sustava. U djece oboljele od psorijaze liječene biološkim lijekovima nije zabilježena povećana učestalost malignih bolesti. Posebno je važno pratiti i rano liječiti infekcije, a u slučaju pojave težih infekcija koje zahtijevaju antibiotsko liječenje preporučuje se na kratko prekinuti biološku terapiju do izlječenja infekcije, odnosno nestanka simptoma. Nuspojave specifične za pojedini razred bioloških lijekova utječu na odabir terapije u djece s komorbiditetima. U djece s aktivnom IBD i psorijazom preporučuje se primjena bioloških lijekova učinkovitih u obje indikacije, npr. inhibitori TNF-alfa i IL12/23. Cijepljenje živim vakcinama treba planirati prije uvođenja imunosupresivne terapije, tako i bioloških lijekova. Prije početka liječenja važno je učiniti detaljnu laboratorijsku obradu uključujući probir za tuberkulozu (npr. QuantiFERON-TB), hepatitis B, C i HIV te klinički pregled bolesnika. Važno je pratiti djecu i adolescente na biološkoj terapiji primjenom detaljne anamneze i kliničkog pregleda svaka tri mjeseca, pri čemu nije neophodno na svakom kontrolnom pregledu ponavljati laboratorijske nalaze poput krvne slike, transaminaza i slično, osim u djece s poznatim konkomitantnim bolestima ili komorbiditetima.²³

Zaključak

U zaključku možemo reći da se biološki lijekovi sve češće koriste kao prva linija liječenja djece s umjerenom do teškom plak psorijazom u kojih je indicirana

sistemska terapija temeljem velikog broja dostupnih podataka o sigurnosti i učinkovitosti. Nedostatak je visoka cijena u odnosu na konvencionalnu sistemsku terapiju, no s obzirom na to da je broj djece oboljele od psorijaze koja zahtijevaju sistemsku terapiju značajno manji (10 – 20%) u usporedbi s odraslim bolesnicima, kao i da se sva ostala sistemska konvencionalna i lokalna terapija koristi izvan odobrene indikacije za dob, mjesto biološke terapije trebalo bi biti u prvoj liniji liječenja umjerene do teške plak psorijaze dječje dobi. Psorijazu dječje dobi karakterizira kroničan, no ujedno i nepredvidiv tijek praćen remisijama i egzacerbacijama bolesti. Upravo zato ranim učinkovitim i sigurnim liječenjem djece s umjerenom do teškom plak psorijazom imamo priliku spriječiti kumulativan učinak psorijaze na fizičko i mentalno zdravlje djece i adolescenata, ali i značajno smanjiti troškove liječenja uznapredovale psorijaze i njezinih komorbiditeta.

LITERATURA

1. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA i sur. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995–2012. *Br J Dermatol.* 2013;169:734–59.
2. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:433–8.
3. Ozden MG, Tekin NS, Gurer MA, Akdemir D, Dođramaci C, Utas S i sur. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:306–12.
4. Becker L, Tom WL, Eshagh K, Benjamin LT, Paller AS. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):573–4.
5. Eickstaedt JB, Killpack L, Tung J, Davis D, Hand JL, Tollefson MM. Psoriasis and psoriasiform eruptions in pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Pediatr Dermatol.* 2017;34:253–60.
6. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM, Daniels SR, Eichenfield A i sur. Pediatric psoriasis comorbidity screening guidelines. *JAMA Dermatol.* 2017;153:698–704.
7. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):437–43.
8. Zhu KJ, He SM, Zhang C, Yang S, Zhang XJ. Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol.* 2012;39(2):181–3.
9. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G i sur. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:166–76.
10. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM i sur. Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.
11. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20:303–7.
12. Becker L, Tom WL, Eshagh K, Benjamin LT, Paller AS. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014;150:573–4.
13. de Jager ME, De Jong EM, Evers AW, Van De Kerkhof PC, Seyger MM. The burden of childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:736–7.
14. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633–6.
15. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Baccaletti V, Cainelli T i sur. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008;159:1348–56.
16. Garber C, Creighton-Smith M, Sorensen ET, Dumonte N, Gottlieb AB. Systemic Treatment of Recalcitrant Pediatric Psoriasis: A Case Series and Literature Review. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:881–6.
17. Bronckers IMGI, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL i sur. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated with Methotrexate vs. Biologic Agents. *JAMA Dermatol.* 2020;156:384–92.
18. Papp K, Thaci 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;390:40–9.
19. Thaci D, Papp K, Marcoux D, Weibel L, Pinter A, Ghislain PD i sur. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized double-blind, phase III study. *Br J Dermatol.* 2019;181:1177–89.
20. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, Barber K, Landells I, Eichenfield i sur. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to <12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol.* 2020;183:664–72.
21. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magarifios G, Bagel J, Pinter A, Cather J i sur. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol.* 2020;183:231–41.
22. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, Tsianaks A, Morita A, Rivas E i sur. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):938–47.
23. 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;82:161–201.