

# Psoriasis in children. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2

## Łuszczyca u dzieci. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2

Joanna Narbutt<sup>1</sup>, Adam Reich<sup>2</sup>, Zygmunt Adamski<sup>3</sup>, Grażyna Chodorowska<sup>4</sup>, Andrzej Kaszuba<sup>1</sup>, Dorota Krasowska<sup>4</sup>, Aleksandra Lesiak<sup>1</sup>, Joanna Maj<sup>5</sup>, Agnieszka J. Osmola-Mańkowska<sup>5</sup>, Agnieszka B. Owczarczyk-Saczonek<sup>6</sup>, Witold Owczarek<sup>7</sup>, Waldemar J. Placek<sup>6</sup>, Lidia Rudnicka<sup>8</sup>, Jacek Szepietowski<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Paediatric Dermatology and Oncology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Poznan University of Medical Science, Poznan, Poland

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Venereology and Pediatric Dermatology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Wrocław, Wrocław, Poland

<sup>6</sup>Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

<sup>7</sup>Department of Dermatology, Military Medical Institute, Warsaw, Poland

<sup>8</sup>Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

<sup>2</sup>Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska

<sup>7</sup>Klinika Dermatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2021, 108, 335–353

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.111962>

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
prof. dr hab. n. med.  
Joanna Narbutt  
Uniwersytet Medyczny  
Łódź, Polska  
tel.: +48 603 756 804  
e-mail:  
joanna.narbutt@umed.lodz.pl

### ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease which concerns approx. 1-3% population worldwide. In children psoriasis is less common, with the peak of morbidity in teenagers. Because of its more common prevalence in children in last decade, especially the disease with moderate and severe course, it is necessary to remind its clinical features and comorbidities. The aim of the recommendation of Polish Dermatological Society was to give the newest data on the psoriasis treatment in pediatric population which may be extremely important for everyday dermatological treatment. We described both topical and systemic treatments in details, including biological therapies.

**Key words:** psoriasis, children, treatment, recommendations.

### STRESZCZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną dotyczącą około 1–3% populacji ogólnej. U dzieci występuje rzadziej, najczęściej rozwija się w wieku nastoletnim. Ze względu na coraz częściej występujące postaci łuszczycy o umiarkowanym i ciężkim w przebiegu w populacji pediatrycznej, konieczne jest przedstawienie jej charakteru, obrazu klinicznego oraz współchorobowości, a także ujednoczenie postępowania terapeutycznego. Celem rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego jest przedstawienie aktualnych danych z piśmiennictwa

oraz opracowanie zasad leczenia łuszczycy, przydatnych w codziennej praktyce dermatologicznej. Omówione są zasady leczenia miejscowego, ogólnego klasycznego oraz terapii biologicznych.

**Słowa kluczowe:** łuszczycy, dzieci, leczenie, rekomendacje.

## SYSTEMIC THERAPY AND LIGHT THERAPY

### Phototherapy

Phototherapy is a common therapeutic method used for the treatment of psoriasis in both the pediatric and adult population. In children, irradiation with a length of 311–313 nm (the so-called narrow-band UVB, NB-UVB) and UVA (315–400 nm) are currently used in combination with topical or oral application of psoralens (PUVA) [1, 2]. In most cases, phototherapy is used in combination with a local treatment. In children, the use of phototherapy may be somewhat controversial, especially with regard to its carcinogenic potential, but it is now a recognized form of treatment for psoriasis in this age group. Before starting phototherapy, a patient and his/her parents/guardians should be informed about harmful effects of UV light on health, mechanisms of action of light in psoriasis should be explained and principles of photoprotection, especially in the period of phototherapy should be taught [3].

### NB-UVB

Wavelengths of 311–313 nm are the preferred method of light therapy for psoriasis in children due to their high efficacy and limited erythema-forming effect. The initial dose of NB-UVB is determined depending on the skin phototype, i.e., for phototypes I and II it is 0.2 J/cm<sup>2</sup>, for III and IV – 0.3 J/cm<sup>2</sup>. Subsequent doses are increased by about 10%. The treatment cycle usually consists of 20–30 irradiations, most often applied 3 times a week. Sometimes irradiation can be used for 5 days in a row, with a weekend break. Eyes and genitals should be protected during irradiation. There is no age limit set for phototherapy, the most common age is 4 years of age, but the use of this method largely depends on the child's personality and individual predispositions, primarily determining the ability to use the cabin.

Although in adult patients it is recommended to establish the minimum erythema-inducing dose before starting phototherapy, in children it is recommended that the initial dose should be determined primarily on the basis of the skin phototype [1]. On the days of irradiation, the patient should not expose the skin to sunlight. Application of emollients to the

## LECZENIE OGÓLNE I ŚWIATŁOLECZNICTWO

### Fototerapia

Fototerapia w leczeniu łuszczycy jest powszechną metodą terapeutyczną, zarówno w populacji dziecięcej, jak i u osób dorosłych. W terapii łuszczycy u dzieci wykorzystuje się obecnie naświetlania promieniami o długości 311–313 nm (tzw. *narrow-band* UVB – NB-UVB) oraz UVA (315–400 nm) w połączeniu z miejscową lub doustną aplikacją psoralenów (PUVA) [1, 2]. W większości przypadków fototerapia stosowana jest w skojarzeniu z leczeniem miejscowym. W przypadku dzieci stosowanie fototerapii może budzić pewne kontrowersje, zwłaszcza w przypadku jego potencjalnego działania kancerogennego, jednak obecnie jest to uznawana forma leczenia łuszczycy w tej grupie wiekowej. Przed włączeniem fototerapii należy omówić z pacjentem i jego rodzicami lub opiekunami temat szkodliwego wpływu UV na zdrowie, wyjaśnić mechanizm działania światła w łuszczycy i zapoznać z zasadami fotoprotekcji, szczególnie w czasie stosowanej fototerapii [3].

### NB-UVB

Fale o długości 311–313 nm są preferowaną metodą leczenia światłem łuszczycy u dzieci ze względu na wysoką skuteczność i ograniczone działanie rumieniotwórcze. Początkowa dawka NB-UVB ustalana jest w zależności od fototypu skóry, tj. dla fototypu I i II wynosi 0,2 J/cm<sup>2</sup>, dla III i IV – 0,3 J/cm<sup>2</sup>. Kolejne dawki, przy następnych naświetlaniach, zwiększa się o ok. 10%. Cykl leczenia składa się zazwyczaj z 20–30 naświetlań, stosowanych najczęściej 3 razy w tygodniu. Niekiedy można stosować naświetlania przez kolejnych 5 dni, z przerwą weekendową. Podczas naświetlań należy osłaniać oczy i narządy płciowe. Nie ma ustalonej dolnej granicy wieku dla fototerapii, najczęściej przyjmuje się 4. rok życia, niemniej zastosowanie tej metody jest w dużej mierze uzależnione od dziecka i jego indywidualnych predyspozycji, określających przede wszystkim umiejętność korzystania z kabiny.

Choć u chorych dorosłych przed rozpoczęciem fototerapii rekomenduje się ustalenie minimalnej dawki rumieniowej, to u dzieci proponuje się, aby dawkę początkową ustalać przede wszystkim na podstawie fototypu skóry [1]. W dniach naświetlań pacjent nie powinien dodatkowo ekspozować skóry na światło słoneczne. Po wyjściu

skin is recommended immediately after leaving the cabin.

There are several reports in the literature confirming effectiveness and defining the safety profile of NB-UVB therapy in children. One retrospective study [4] showed clinically significant improvement in 92% of children with psoriasis aged 5–17 years. Similar results indicating a 50% clinical improvement in children with psoriasis and no significant side effects were reported by other authors [5]. A prospective study by Jain *et al.* [6] included 20 children (6–14 years of age, skin phototype IV) with plaque and exudative psoriasis. Irradiation was carried out twice a week. In the 12<sup>th</sup> week of treatment, 60% of patients showed a clinical improvement by approx. 90%. Another study showed a higher effectiveness of phototherapy and fewer side effects (erythema) after earlier, regular use of emollients [7, 8]. Additionally, authors have shown that simultaneous emollient therapy enables obtaining a favorable clinical effect with the use of a lower total UVR dose [7].

Before starting phototherapy in a child, it is necessary to undergo a dermoscopic examination of all naevi. In the case of multiple melanocytic nevi, the validity of phototherapy should be considered, and when applying it, a dermoscopic examination every 3 months is recommended. Side effects of NB-UVB phototherapy in children include erythema, burns, blistering reaction, itching, reactivation of viral infections and anxiety (resulting from the treatment regimen in closed cabin systems). Late side effects include accelerated skin aging, carcinogenesis and eye damage. Absolute contraindications for phototherapy include active neoplastic disease and photodermatitis. Relative contraindications to the use of phototherapy include the use of photosensitizing drugs and cyclosporine, oncological history, active skin infections, epilepsy, claustrophobia and mental retardation [5, 9].

### PUVA therapy

The PUVA method is much less used in pediatric patients with psoriasis. In one of the studies, effectiveness of this method was assessed at 83.3% [4]. Treatment with PUVA in children is limited to patients over 12 years of age, because of the authorization of psoralens. Taking into consideration the potential adverse effects and the long photosensitizing effect, the topical method is preferred (bathing or soaking, for example, hands and feet in a psoralen solution) [1, 10].

The risk of cancer in adulthood in patients using PUVA-therapy irradiation is the main argument to limit the use of this method in children with psoriasis. The more so, as clinical trials conducted indicate the advantage of NB-UVB phototherapy [4]. The method

z kabiny wskazane jest natychmiastowe nałożenie na skórę preparatu emolientowego.

W piśmiennictwie istnieje kilka badań potwierdzających skuteczność i określających profil bezpieczeństwa terapii NB-UVB u dzieci. W jednym badaniu retrospektywnym [4] wykazano istotną klinicznie poprawę u 92% dzieci z łuszczycą w wieku 5–17 lat. Podobne wyniki wskazujące na 50-procentową poprawę kliniczną u dzieci z łuszczycą oraz brak istotnych działań niepożądanych wykazali kolejni autorzy [5]. Badanie prospektywne przeprowadzone przez Jain i wsp. [6] obejmowało 20 dzieci (6–14 lat, IV fototyp skóry) z łuszczycą plackowatą i wysiewną. Naświetlania prowadzono 2 razy w tygodniu. W 12. tygodniu leczenia u 60% chorych wykazano poprawę kliniczną na poziomie 90%. W kolejnych badaniach stwierdzono wyższą skuteczność fototerapii i mniej działań niepożądanych (rumień) po wcześniejszym, regularnym zastosowaniu emolientów [7, 8]. Dodatkowo autorzy wykazali, że jednoczesne stosowanie emolientów umożliwia uzyskanie korzystnego efektu klinicznego przy zastosowaniu łącznie mniejszej dawki UVR [7].

Przed rozpoczęciem fototerapii u dziecka konieczne jest przeprowadzenie badania dermoskopowego wszystkich znamion. W przypadku licznych znamion melanocytowych należy rozważyć zasadność fototerapii, a przy jej zastosowaniu rekomenduje się badanie dermoskopowe co 3 miesiące. Do działań niepożądanych fototerapii NB-UVB u dzieci zalicza się rumień, oparzenie, reakcję pęcherzową, świąd, reaktywację infekcji wirusowych oraz stany lękowe (wynikają z reżimu leczenia w zamkniętych systemach kabinowych). Wśród późnych działań niepożądanych należy wymienić przyspieszone starzenie się skóry, kancerogenezę oraz uszkodzenie wzroku. Do bezwzględnych przeciwwskazań do fototerapii należą czynna choroba nowotworowa i fotodermatozy. Do względnych przeciwwskazań do stosowania fototerapii zalicza się stosowanie leków fotouczulających oraz cyklosporyny, wywiad onkologiczny, czynne infekcje skórne, padaczkę, klaustrofobię oraz upośledzenie umysłowe [5, 9].

### Terapia PUVA

Metoda PUVA jest rzadko stosowana u pacjentów pediatrycznych z łuszczycą. W jednej z prac efektywność tej metody oceniono na 83,3% [4]. Leczenie z zastosowaniem metody PUVA u dzieci ograniczone jest do pacjentów powyżej 12. roku życia ze względu na restrykcję psoralenów. Ze względu na potencjalne objawy niepożądane i efekt fotouwrażliwiający preferowana jest metoda miejscowa (kąpiele lub moczenie np. rąk i stóp w roztworze psoralenów) [1, 10].

Ryzyko nowotworzenia w wieku dorosłym u pacjentów stosujących naświetlania metodą PUVA-terapii jest głównym argumentem do ograniczenia stosowania tej metody u dzieci z łuszczycą, tym bardziej że prowadzo-

can be used in children over 12 years of age in cases of ineffectiveness of NB-UVB and in presence of contraindications to alternative systemic treatment methods. Other contraindications and side effects are the same as those listed for UVB phototherapy. On the day of irradiation, a patient must not expose the skin to sunlight, it is necessary to wear protective clothing, sunglasses and use UVB/UVA protective creams.

### 308 nm laser

The use of 308 nm light is relatively common in adult patients with localized psoriasis resistant to local treatment. There are no studies on the use of this light in children. One of the limitations in the youngest patients may be pain experienced during therapeutic sessions [9, 11].

## CONVENTIONAL SYSTEMIC TREATMENT

The decision to undertake systemic treatment of psoriasis in children must be made carefully, based on severity of skin lesions, clinical form of the disease, and the response to previous local treatment and/or phototherapy, as well as impact of the disease on the patient's quality of life. It is also important to assess comorbidities, with particular emphasis on psoriatic arthritis (PsA). The aim of systemic treatment is to control the disease and achieve clinical remission. The principle of systemic treatment is to maintain the state of improvement with the lowest effective dose, without side effects.

### Acitretin

Acitretin is a systemic retinoid. Its mechanism of action in psoriasis consists in anti-inflammatory effect and the influence on maturation and terminal differentiation of keratinocytes. The drug has been shown to inhibit neutrophil chemotaxis. Unlike most systemic drugs, it is not immunosuppressive. Acitretin is considered to be particularly effective in children in the treatment of guttate psoriasis, as well as pustular and generalized pustular psoriasis of hands and feet, and literature reports refer to the use of the drug even in children 4–6 weeks of age [12–14]. One of the studies [13] describes effectiveness of acitretin in 17 children (1 month – 13 years of age) with pustular psoriasis, 82% of whom achieved significant/complete remission of lesions, and in another 3 patients it was necessary to add ciclosporin to induce clinical remission. No bone growth disorders or other significant side effects were observed in any of these patients. On the other hand, Chen *et al.* [14] demonstrated effectiveness of acitretin in 93% of pustular psoriasis cases, with no significant side effects. A synergistic effect of acitretin with

ne badania kliniczne wskazują na przewagę fototerapii NB-UVB [4]. Metodę można zastosować u dzieci powyżej 12. roku życia przy braku efektywności NB-UVB i przy występowaniu przeciwwskazań do leczenia ogólnego. Pozostałe przeciwwskazania oraz działania niepożądane są analogiczne do wymienionych przy fototerapii UVB. W dniu naświetlań pacjent nie może dodatkowo ekspozycjonować się na światło słoneczne, konieczne jest noszenie odzieży ochronnej, okularów przeciwsłonecznych oraz stosowanie kremów ochronnych UVB/UVA.

### Laser 308 nm

Stosowanie światła o długości 308 nm jest stosunkowo powszechne u pacjentów dorosłych ze zlokalizowanymi, opornymi na leczenie miejscowe zmianami łuszczycowymi. Nie ma badań nad wykorzystaniem tego światła u pacjentów pediatrycznych. Jednym z ograniczeń u najmłodszych pacjentów może być odczuwalny ból podczas sesji terapeutycznych [9, 11].

## LECZENIE OGÓLNE KONWENCJONALNE

Decyzja o włączeniu leczenia ogólnego łuszczycy u dzieci musi być podjęta na podstawie oceny nasilenia zmian skórnych, klinicznej odmiany choroby oraz odpowiedzi na wcześniejsze leczenie miejscowe i/lub fototerapię, a także wpływu choroby na jakość życia pacjenta. Istotną jest również ocena chorób współistniejących ze szczególnym uwzględnieniem łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). Celem leczenia ogólnego jest kontrola procesu chorobowego i uzyskanie remisji klinicznej. Zasadą leczenia ogólnego jest utrzymanie stanu poprawy najniższą efektywną dawką, bez działań niepożądanych.

### Acytretyna

Acytretyna jest lekiem z grupy retinoidów, którego mechanizm w łuszczycy polega na działaniu przeciwzapalnym oraz wpływie na dojrzewanie i terminalne różnicowanie keratynocytów. Wykazano, że lek ma zdolność hamowania chemotaksji neutrofilów. W przeciwieństwie do większości leków ogólnoustrojowych, nie wykazuje działania immunosupresyjnego. Acytretynę uważa się za szczególnie skuteczną u dzieci w leczeniu łuszczycy drobnogrudkowej (wysiewnej) oraz krostkowej dłoni i stóp i krostkowej uogólnionej, przy czym opisy z piśmiennictwa dotyczą zastosowania leku nawet u dzieci w 4.–6. tygodniu życia [12–14]. W jednej z prac [13] opisano skuteczność acytretyny u 17 dzieci (1. miesiąc życia–13. rok życia) z łuszczycą krostkową, z których u 82% uzyskano znaczną lub całkowitą remisję zmian chorobowych, a u kolejnych 3 pacjentów w celu indukcji remisji klinicznej konieczne było dołączenie cyklosporyny. U żadnego z chorych nie zaobserwowano zaburzeń wzrostu kości i innych, istotnych działań niepożądanych. Chen i wsp. [14] wykazali skuteczność acytretyny w 93%

NB-UVB or PUVA irradiation is emphasized, allowing the use of a lower total dose of the drug [15–17]. The clinical improvement effect usually lasts for 2–3 months after acitretin treatment and it is often necessary to restart the therapy. This drug is usually well tolerated by children and few side effects are recorded, hence its safety profile in this population is favorable [9].

The treatment with acitretin in children usually starts with a dose of 0.3–0.5 mg/kg body weight, increasing it to a maximum of 1 mg/kg body weight (maximum daily dose of 35 mg). In special cases, therapy can be started with a significantly lower dose of 0.1 mg/kg body weight. After clinical remission is achieved, the treatment should be continued for further 2 months at the lowest dose of the drug that is effective in controlling the disease. Discontinuation of treatment does not require a slow downtitration [18]. In the case of plaque psoriasis, clinical improvement is observed on average after 2–3 months of treatment, while in pustular psoriasis, the effect is much faster, even after 3 weeks.

At the beginning of the treatment and periodically during the treatment (after a month, then every 2 months), blood counts, liver enzymes and serum creatinine levels as well as a lipid profile should be measured. A pregnancy test should be done and contraception should be introduced in girls of child-bearing age. In justified cases, it is possible to withdraw from this procedure by obtaining a written information from the patient and her parents/legal guardians about sexual abstinence during the treatment with acitretin and 3 years after. These patients should be tested for pregnancy once a month. Contraception is not applicable to male patients. During acitretin treatment, it is recommended to monitor patients' mood and screen for depressive behavior. Monitoring of skeletal development is recommended in children during acitretin treatment [9].

The most common side effects of acitretin include dermal and mucosal symptoms, i.e., cheilitis and skin dryness with the occurrence of changes due to irritation (so-called Ro-dermatitis). During treatment, new psoriatic lesions may also appear at the site of skin irritation (so-called Koebner phenomenon). In order to limit these changes, emollient treatment of smooth skin and preparations lubricating the vermilion should be recommended. These symptoms are less common in children than in adults. Of general symptoms, the most common ones are: hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. These symptoms depend on the dose of the drug and disappear when the daily dose of acitretin is lowered or the drug is discontinued. The main and the most serious side effect of acitretin is teratogenicity, therefore it is necessary

przypadków łuszczycy krostkowej, nie odnotowując istotnych działań niepożądanych. Podkreśla się synergistyczny efekt acytretyny z naświetlaniami NB-UVB lub PUVA, który umożliwia zastosowanie łącznie mniejszej dawki leku [15–17]. Efekt poprawy klinicznej po leczeniu acytretyną zazwyczaj utrzymuje się przez 2–3 miesiące i często konieczne jest ponowne włączenie terapii. Lek ten jest dobrze tolerowany przez dzieci i stwierdza się niewiele działań niepożądanych, dlatego jego profil bezpieczeństwa w tej populacji określa się jako dobry [9].

Leczenie acytretyną u dzieci zazwyczaj zaczyna się od dawki 0,3–0,5 mg/kg m.c., zwiększając ją maksymalnie do 1 mg/kg m.c. (maksymalna dawka dobowo 35 mg). W szczególnych przypadkach terapię można zacząć od istotnie mniejszej dawki 0,1 mg/kg m.c. Po uzyskaniu remisji klinicznej leczenie powinno się kontynuować przez kolejne 2 miesiące poprzez zastosowanie najniższej dawki leku skutecznie kontrolującej chorobę. Odstawienie leczenia nie wymaga powolnej redukcji dawki [18]. W przypadku łuszczycy plackowatej poprawę kliniczną obserwuje się średnio po 2–3 miesiącach terapii, podczas gdy w łuszczycy krostkowej efekt jest znacznie szybszy, bo nawet po 3 tygodniach.

Na początku terapii oraz okresowo w trakcie terapii (po miesiącu, następnie co ok. 2 miesiące) należy wykonać badanie morfologii krwi, oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych i stężenie kreatyniny w surowicy oraz lipidogram. U dziewcząt w okresie rozrodczym powinno się wykonać test ciążowy i włączyć antykoncepcję. W uzasadnionych przypadkach można odstąpić od tej procedury, uzyskując od pacjentki oraz jej rodziców lub opiekunów prawnych pisemną informację o przestrzeganiu abstynencji płciowej w trakcie leczenia acytretyną oraz w czasie 3 lat po zakończeniu terapii. Test ciążowy u tych pacjentek należy wykonywać raz w miesiącu. Antykoncepcja nie dotyczy pacjentów płci męskiej. W trakcie leczenia acytretyną zaleca się kontrolowanie nastroju pacjentów i czujność w zakresie ewentualnych zachowań depresyjnych. W trakcie leczenia acytretyną u dzieci w fazie rozwoju kośćca zaleca się jego monitorowanie przez lekarza leczącego łuszczycę lub współpracującego pediatrę [9].

Do najczęstszych działań niepożądanych acytretyny zalicza się objawy skórno-słuzówkowe, tj. zapalenie czerwieni wargowej i nadmierne wysuszenie skóry z wystąpieniem zmian z podrażnienia (tzw. *ro-dermatitis*). W trakcie leczenia może też wystąpić wysiew nowych zmian łuszczycowych w miejscu podrażnienia skóry (tzw. zjawisko koebneryzacji). W celu ograniczenia tych zmian należy zalecić stosowanie emolientów na skórę gładką oraz preparatów natłuszczających czerwień wargową. U dzieci takie objawy występują rzadziej niż u pacjentów dorosłych. Z objawów ogólnych najczęściej obserwuje się hipercholesterolemię oraz hipertrójglicerydemię. Objawy te zależą od dawki leku i ustępują po

to use methods of contraception (described above) in girls. High doses of vitamin A and previously used high doses of systemic retinoids in the treatment of diseases associated with keratosis disorders resulted in premature epiphyseal overgrowth, hyperostosis, calcification of the anterior ligaments of the spine or periosteum production, and reduced bone density [19]. Currently, it is assumed that there is an extremely low risk of developing bone changes when acitretin is used in a dose below 1 mg/kg b.w. [20]. There is no consensus on the monitoring of skeletal disorders. According to the SmPC, periodic monitoring of a child's growth and, where appropriate, X-ray of long bones should be performed, especially if the patient reports pain or sensory disturbances in hands or feet. The drug should not be used concomitantly with tetracycline.

### Methotrexate

Methotrexate (MTX) is the most commonly used drug in the treatment of moderate and severe psoriasis in children [21]. This is probably due to the many advantages of this drug, including low cost of treatment, the possibility of using it once a week in oral or subcutaneous form, as well as a lot of data available in the literature on monitoring and safety of therapy, derived from rheumatological observations. A characteristic feature of MTX is a slow onset of action, hence the effectiveness of therapy is assessed after 3 months of treatment at the earliest. MTX is particularly useful in the treatment of psoriasis in children with concomitant psoriatic arthritis. In the vast majority of cases, MTX is used as monotherapy, however, the literature indicates a possibility of combining MTX with biological drugs, which implies higher therapeutic efficacy, as well as reduced formation of anti-drug antibodies. One of the retrospective studies (24 children, including 17 with plaque psoriasis) evaluated the effectiveness of MTX at a dose of 7.5–20 mg/week [22]. Improvement in PASI75 was achieved in 22 of these patients. The first positive therapeutic effects were observed on average in the 5<sup>th</sup> week of treatment, and the period of clinical remission after drug discontinuation lasted between 1.5 months and 3 years. Of side effects, mild gastric symptoms (nausea, vomiting, decreased appetite) were observed in 9 children, which did not constitute a reason for discontinuation of the therapy. Similar results were obtained by other authors who analyzed 13 children aged 3–15 years (MTX dose 0.03–0.24 mg/kg b.w./week) [23]. The study also showed a positive effect of MTX treatment on the quality of life of children [24]. In a cohort study involving 289 children with psoriasis (9–14 years of age), efficacy and safety of individual systemic treatment methods (MTX, cyclosporine) were assessed [25]. It was shown that in

zmniejszeniu dziennej dawki acytretyny lub odstawieniu leku. Głównym i najpoważniejszym działaniem niepożądanym acytretyny jest teratogenność, dlatego konieczne jest stosowanie u dziewcząt metod zapobiegających ciąży (opisane powyżej). Duże dawki witaminy A i wcześniej stosowane przewlekłe wysokie dawki systemowych retinoidów w leczeniu chorób przebiegających z zaburzeniami rogowacenia skutkowały przedwczesnym zarastaniem nasad, hiperostozą, zwapnieniem przednich więzadeł kręgosłupa lub wytwarzaniem okostnej oraz zmniejszoną gęstością kości [19]. Obecnie przyjmuje się, że występuje niezwykle małe ryzyko rozwoju zmian kostnych podczas stosowania acytretyny w dawce poniżej 1 mg/kg m.c. [20]. Nie ma konsensusu dotyczącego monitorowania zaburzeń kośćca, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) należy okresowo monitorować wzrost dziecka oraz w uzasadnionych przypadkach wykonać rentgenogram (RTG) kości długich, szczególnie gdy pacjent zgłasza nasilone dolegliwości bólowe bądź zaburzenia czucia w rękach lub stopach. Leku nie należy stosować łącznie z tetracykliną.

### Metotreksat

Metotreksat (MTX) jest najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej u dzieci [21]. Wynika to zapewne z wielu zalet preparatu, jakim jest m.in. niski koszt leczenia, możliwość stosowania raz w tygodniu w formie doustnej lub podskórnej, a także wiele dostępnych w piśmiennictwie danych na temat monitorowania i bezpieczeństwa terapii, pochodzących z obserwacji reumatologicznych. Cechą MTX jest wolny początek działania, stąd skuteczność terapii ocenia się najwcześniej po 3 miesiącach. Szczególnie wysoką przydatność MTX stwierdza się w leczeniu łuszczycy u dzieci, u których współistnieje ŁZS. W większości przypadków MTX stosuje się w monoterapii, jednak piśmiennictwo wskazuje na możliwość leczenia skojarzonego MTX z lekami biologicznymi, które pozwala uzyskać wyższą skuteczność terapeutyczną, jak również ograniczenie powstania przeciwciał przeciwlękowych. W jednym z badań retrospektywnych (24 dzieci, w tym 17 z łuszczycą plackowatą) oceniono skuteczność MTX stosowanego w dawce 7,5–20 mg/tydzień [22]. U 22 pacjentów uzyskano poprawę PASI75. Pierwsze pozytywne efekty terapeutyczne obserwowano średnio w 5. tygodniu leczenia, a okres remisji klinicznej po odstawieniu leku utrzymywał się przez 1,5 miesiąca–3 lat. Z działań niepożądanych u 9 dzieci obserwowano łagodne dolegliwości gastryczne (mdłości, wymioty, osłabienie apetytu), które nie stanowiły przyczyny przerwania terapii. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, przeprowadzając analizę 13 dzieci w wieku 3–15 lat (dawka MTX 0,03–0,24 mg/kg m.c./tydzień) [23]. W prowadzonych badaniach wykazano również pozytywny wpływ terapii MTX na jakość życia dzieci [24]. W badaniu kohortowym obejmującym grupę 289 dzieci z łuszczycą (9–14 lat) oceniano

over 90% of children, MTX did not cause significant side effects, and nausea occurred in only 8% of patients. In 34.1% of patients using MTX, the PASI index improved by 75%. MTX is not licensed for the treatment of psoriasis in children and is therefore used off-label.

MTX is administered once a week, either orally or subcutaneously. In children under 13 years of age the suggested dosage depends on body weight, starting treatment with a dose of 0.2–0.3 mg/kg b.w./week, on average at a dose of 10–15 mg. In case of ineffectiveness, the dose can be increased by 1.25–5 mg/week, but not exceeding the dose of 20–25 mg/week. In children > 13 years of age the treatment is similar to that in adults, usually at an average dose of 10–15 mg/week. The potential risk of bone marrow damage may be an indication for the use of a low first dose of MTX (2.5–5 mg/week) and the first control blood count after 7 days. The decision about such a procedure is made individually by a physician. Due to the mechanism of action, the effectiveness of MTX therapy is assessed in the 3<sup>rd</sup>–4<sup>th</sup> month of treatment. If PASI75 improvement is not achieved within this time, it is recommended to continue treatment for another 3–4 months [26]. In most children, first positive effects of treatment are seen between the 5<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> week of treatment. There are no clear guidelines for the length of MTX therapy in children. In adults, it is assumed that MTX is used as long as it provides control of the disease and does not cause side effects. In the pediatric population, we can recommend MTX treatment for at least 6–12 months from clinical remission, followed by dose reduction and treatment discontinuation within 2–3 months.

Subcutaneous administration of MTX is associated with a reduced number of side effects on the gastrointestinal system, better bioavailability of the drug, which implies a higher clinical effectiveness, although it is a method of treatment not tolerated by some children. Therefore, when choosing a formulation (tablets, SC injections), patients' preferences should be considered. A solution of MTX in the form of a syrup is also available. During MTX treatment, folic acid supplementation is indicated 24 hours after taking the drug, in order to reduce gastrointestinal side effects and reduce activity of liver enzymes. Folic acid is supplemented once a week in a dose of 5 mg or 1 mg daily, excluding the day of MTX administration [9, 21].

Therapy monitoring is analogous to adult patients. Before starting the treatment, it is advisable to determine blood counts, serum liver enzymes, serum bilirubin, serum creatinine, C-reactive protein (CRP), virological tests: HBs antigen, anti-HCV and optionally HIV. If necessary, total protein and albumin levels can also be determined, and lung X-ray and abdomi-

skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych metod leczenia ogólnego (MTX, cyklosporyna) [25]. Wykazano, że u ponad 90% dzieci MTX nie powodował istotnych działań niepożądanych, a nudności występowały jedynie u 8% pacjentów. U 34,1% pacjentów stosujących MTX uzyskano poprawę wskaźnika PASI o 75%. MTX nie jest zarejestrowany w leczeniu łuszczyca u dzieci, dlatego jest stosowany *off-label*.

MTX stosowany jest jeden raz w tygodniu, doustnie lub podskórnie. U dzieci poniżej 13. roku życia proponuje się dawkowanie zależne od masy ciała, zaczynając leczenie od dawki 0,2–0,3 mg/kg m.c./tydzień, średnio w dawce 10–15 mg, przy braku skuteczności można dawkę podwyższać o 1,25–5 mg/tydzień, nie przekraczając jednak dawki 20–25 mg/tydzień. U dzieci powyżej 13. roku życia leczenie stosuje się podobnie jak u pacjentów dorosłych, zazwyczaj w średniej dawce 10–15 mg/tydzień. Potencjalne ryzyko uszkodzenia szpiku kostnego może być wskazaniem do zastosowania małej pierwszej dawki MTX (2,5–5 mg/tydzień) i wykonania pierwszej kontrolnej morfologii po 7 dniach. Decyzję o takim postępowaniu podejmuje indywidualnie lekarz. Ze względu na mechanizm działania skuteczność terapii MTX ocenia się w 3.–4. miesiącu leczenia. Jeśli nie uzyskuje się w tym czasie poprawy PASI75 zaleca się kontynuować leczenie przez kolejne 3–4 miesiące [26]. U większości dzieci pierwsze pozytywne efekty terapii obserwuje się pomiędzy 5. a 12. tygodniem leczenia. Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących długości terapii MTX u dzieci. U chorych dorosłych przyjmuje się, że lek stosuje się, dopóki kontroluje proces chorobowy i nie powoduje działań niepożądanych. W populacji dziecięcej możemy rekomendować stosowanie leczenia MTX przez nie mniej niż 6–12 miesięcy od chwili uzyskania remisji klinicznej, z następczą redukcją dawki i odstawieniem leku w czasie 2–3 miesięcy.

Podskórne podawanie MTX wiąże się ze zmniejszoną liczbą działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, lepszą biodostępnością leku, co pozwala uzyskać wyższą skuteczność. Preparaty do stosowania podskórnego są dostępne w postaci ampułkostrzykawk oraz w postaci penów, co może mieć znaczenie dla młodszych dzieci, które często źle reagują na typowe zastrzyki. Dlatego też przy wyborze formacji (tabletki, iniekcje s.c.) należy się kierować preferencjami pacjenta. Na rynku dostępny jest też roztwór MTX w postaci syropu. Podczas leczenia MTX, w celu ograniczenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i redukcji aktywności enzymów wątrobowych, wskazana jest suplementacja kwasem foliowym po 24 godzinach od przyjęcia leku. Kwas foliowy suplementowany jest raz w tygodniu w dawce 5 mg lub 1 mg codziennie z pominięciem dnia przyjmowania MTX [9, 21].

Monitorowanie terapii jest analogiczne do pacjentów dorosłych. Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest określenie morfologii krwi, aktywności enzymów wą-

nal ultrasound can be performed. Pregnancy testing and contraception are essential for girls of childbearing age. In justified cases, it is possible to withdraw from this procedure by obtaining a written information from the patient and her parents/legal guardians about sexual abstinence during MTX treatment and within 6 months after the end of therapy. These patients should be tested for pregnancy once a month. Contraception during the use of the drug and for 6 months after the end of therapy also applies to boys who have reached puberty. Basic tests (blood count, activity of liver enzymes, creatinine) are repeated every 1–3 months.

The most serious side effects associated with the use of MTX include myelosuppression and liver damage. Therefore, regular monitoring of laboratory parameters is necessary. Hepatotoxic effect of MTX is rarely observed, most often it affects patients with presence of other factors impairing the hepatic function, such as viral inflammation, steatosis, diabetes, patients using hepatotoxic drugs, or suffering from alcoholism. Inflammation and ulceration of the oral mucosa (stomatitis), gastrointestinal discomfort, diarrhea, loss of appetite, fatigue, alopecia and alveolitis may also occur during treatment.

### Ciclosporin

Ciclosporin belongs to the group of calcineurin inhibitors and has the ability to inhibit the function of T cells and production of pro-inflammatory cytokines such as interleukin 2 (IL-2) and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). In children, it is most often used in the treatment of severe, recurrent forms of plaque psoriasis, in erythroderma and pustular psoriasis. Principles of its use in the pediatric population are based on case reports and small-scale studies, as well as on the experience of clinicians [27, 28]. One study involving 22 children with severe forms of psoriasis, including erythrodermic and pustular forms, showed that the drug showed a very good therapeutic response in 77% of patients, and the therapeutic effect was seen on average at the 4<sup>th</sup> week of treatment [29]. The drug was well tolerated, it was used for an average of 5.7 months. Its fast mechanism of action is worth emphasizing, hence its high usefulness in the so-called crisis interventions. Subsequent studies confirmed improvement in PASI75 in 70% of patients [30]. Ciclosporin is not licensed for the treatment of psoriasis in children. Due to the potential risk of carcinogenesis, ciclosporin and phototherapy should not be used in combination.

Ciclosporin is available as 25, 50 and 100 mg capsules and as a 100 mg/ml solution. The dose of 2–5 mg/b.w./day, in two divided doses is usually used. The literature describes the effective treatment of children under 2 years of age with pustular psoriasis

trobowych w surowicy, stężenia bilirubiny, kreatyniny w surowicy, białka C-reaktywnego (CRP), wykonanie badań wirusologicznych: antygen HBs, anty-HCV i opcjonalnie HIV. W razie potrzeby można także określić całkowite stężenie białka i albumin oraz wykonać RTG płuc i USG jamy brzusznej. U dziewcząt w okresie rozrodczym konieczne jest wykonanie testu ciążyowego i zastosowanie antykoncepcji. W uzasadnionych przypadkach można odstąpić od tej procedury, uzyskując od pacjentki oraz jej rodziców lub opiekunów prawnych pisemną informację o przestrzeganiu abstynencji płciowej w trakcie leczenia MTX oraz w czasie 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Test ciążyowy u tych pacjentek należy wykonywać raz w miesiącu. Antykoncepcja w trakcie stosowania leku i w czasie 6 miesięcy po zakończeniu terapii dotyczy też chłopców, którzy osiągnęli dojrzałość płciową. Badania podstawowe (morfologia, aktywność enzymów wątrobowych, kreatynina) powtarza się co 1–3 miesiące.

Do najcięższych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem MTX należą mielosupresja oraz uszkodzenie wątroby. Z tego względu konieczne jest regularne monitorowanie parametrów laboratoryjnych. Hepatotoksyczne działanie MTX jest rzadko obserwowane, najczęściej dotyczy pacjentów, u których występują inne czynniki upośledzające funkcję narządu, takie jak zapalenie o etiologii wirusowej, stłuszczenie, cukrzyca, przyjmowanie leków hepatotoksycznych bądź alkoholizm. W trakcie leczenia mogą też wystąpić zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej (*stomatitis*), dolegliwości żołądkowo-jelitowe, biegunka, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, łysienie i *alveolitis*.

### Cyklosporyna

Cyklosporyna należy do leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny i ma zdolność hamowania funkcji limfocytów T i produkcji cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 2 (IL-2) i interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). U dzieci najczęściej stosowana jest w terapii ciężkich, nawrotowych postaci łuszczycy plackowatej, w erythrodermii oraz łuszczycy krostkowej. Zasady jej stosowania w populacji dziecięcej opracowane są na podstawie opisów przypadków i niewielkich liczebnie badań, a także doświadczeń klinicystów [27, 28]. W jednym badaniu obejmującym 22 dzieci z ciężkimi postaciami łuszczycy, w tym z erythrodermią i postacią krostkową, wykazano, że lek cechuje się bardzo dobrą odpowiedzią terapeutyczną u 77% pacjentów i efekt terapeutyczny widoczny jest średnio w 4. tygodniu leczenia [29]. Lek był dobrze tolerowany, stosowano go średnio przez 5,7 miesiąca. Warto podkreślić jego szybki mechanizm działania, dlatego wysoka przydatność w tzw. interwencjach kryzysowych. Kolejne badania potwierdziły uzyskanie poprawy rzędu PASI75 u 70% chorych [30]. Cyklosporyna nie ma rejestracji w leczeniu łuszczycy u dzieci. Ze względu na potencjalne ry-



with the use of lower doses of the drug, i.e., 1 mg/kg b.w./day [31]. Absorption of ciclosporin in children is lower than in adults, and therefore doses in children are considered to be higher. The maximum therapeutic effect is observed after 8 weeks. Discontinuation of the drug should also be adjusted individually. Immediate withdrawal is allowed, but the dose may also be slowly downtitrated by 0.5 mg/kg/d every 4 weeks. Due to the potential risk of nephrotoxicity, the treatment is limited to 3–6 months, and up to 1 year at the longest [32]. Longer therapy is only possible after careful clinical evaluation and when no other therapeutic options are available.

Monitoring of the therapy involves performing specific laboratory tests and periodic blood pressure measurements. When using ciclosporin at doses of 2–5 mg/kg/day for up to 12 months, it is not necessary to determine the therapeutic concentration of the drug in the serum. Prior to initiation of therapy, creatinine level and glomerular filtration rate (GFR), blood count with smear, transaminases (AST, ALT), electrolytes (sodium, potassium, magnesium), C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate (ESR), glucose levels, urinalysis should be determined. Optional tests include lipid profile, liver virological tests, HIV, lung X-ray. In menstruating girls, it is advisable to perform a pregnancy test and, in certain clinical situations, to start contraception. These tests should be repeated every 1–3 months (creatinine with GFR, blood counts, aminotransferases, electrolytes, urinalysis and optionally lipid profile and glucose).

The most common side effects of long-term ciclosporin therapy include nephrotoxicity caused by vasoconstriction of renal arterioles and development of arterial hypertension. It is recommended to measure blood pressure once a week for the first month of therapy, and then at each follow-up visit. Although ciclosporin is an immunosuppressive drug, an increased risk of infection is not seen in children with psoriasis. Long-term therapy with the drug is associated with development of non-melanocytic skin cancers, therefore a dermoscopic examination is recommended before starting the therapy. Moreover, ciclosporin should not be combined with phototherapy, and it should not be used in children previously treated with PUVA-therapy. In addition, the most common side effects include: gingival hypertrophy, hirsutism, tremors, fatigue, hyperlipidemia, myopathy, gastrointestinal ulceration, hyperglycemia, hyperuricemia, hyperkalemia, and hypomagnesemia. These events are very rare in children, but should be monitored. The risk of developing lymphoproliferative diseases in children receiving low doses of ciclosporine for a short time is minimal [32]. Live vaccines are forbidden during treatment with ciclosporin. Treatment should not be initiated in children with

zyko kancerogenezy nie należy stosować łącznie cyklosporyny i fototerapii.

Cyklosporyna jest dostępna w formie kapsułek po 25, 50 i 100 mg oraz roztworu 100 mg/ml. W leczeniu stosuje się 2–5 mg/kg m.c./dobę, w dwóch dawkach podzielonych. W piśmiennictwie są opisy skutecznego leczenia dzieci poniżej 2. roku życia z łuszczycą krostkową z zastosowaniem niższych dawek leku, tj. 1 mg/kg m.c./dobę [31]. Wchłanianie cyklosporyny u dzieci jest mniejsze w porównaniu z pacjentami dorosłymi, dlatego uznaje się, że dawki leku u dzieci mogą być wyższe. Maksymalny efekt terapeutyczny obserwuje się po 8 tygodniach. Odstawianie leku należy również dostosować indywidualnie. Dozwolone jest natychmiastowe odstawienie leku, ale można też powoli zmniejszać dawkę, redukując ją o 0,5 mg/kg/dobę co 4 tygodnie. Ze względu na potencjalne ryzyko nefrotoksyczności leczenie ogranicza się do 3–6 miesięcy, maksymalnie do roku [32]. Dłuższa terapia jest możliwa jedynie po wnikliwej ocenie klinicznej i przy braku możliwości zastosowania innych opcji terapeutycznych.

Monitorowanie terapii polega na wykonaniu określonych badań laboratoryjnych i okresowym pomiarze ciśnienia krwi. Podczas stosowania cyklosporyny w dawkach 2–5 mg/kg/dobę do 12 miesięcy nie ma potrzeby oznaczenia stężenia terapeutycznego leku w surowicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy określić stężenie kreatyniny oraz wskaźnika filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR), morfologię krwi z rozmazem, aktywność aminotransferaz (AspAT, AlAT), elektrolity (sód, potas, magnez), białko C-reaktywne lub OB, stężenie glukozy, badanie ogólne moczu. Do badań opcjonalnych należą: lipidogram, badania wirusologiczne wątroby, HIV, RTG płuc. U miesięczkujących dziewcząt wskazane jest wykonanie próby ciążowej i w określonych sytuacjach klinicznych włączenie leczenia antykoncepcyjnego. Badania należy powtarzać co 1–3 miesiące (kreatynina z GFR, morfologia, aminotrasferazy, elektrolity, badanie ogólne moczu i opcjonalnie lipidogram i glukoza).

Do najczęstszych działań niepożądanych długiej terapii cyklosporyną należą nefrotoksyczność związana z wazokonstrykcją tętniczek nerkowych i rozwój nadciśnienia tętniczego. Rekomendowany jest pomiar ciśnienia tętniczego raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc terapii, a następnie podczas każdej wizyty kontrolnej. Mimo że cyklosporyna jest lekiem immunosupresyjnym, nie obserwuje się u dzieci z łuszczycą zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji. Długa terapia lekiem wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju raków skóry, dlatego zaleca się badanie dermoskopowe przed rozpoczęciem terapii. Ponadto bezwzględnie nie należy łączyć cyklosporyny ze światłolecznictwem, a także stosować jej u dzieci wcześniej leczonych PUVA-terapią. Poza tym do najczęstszych działań niepożąda-

active acute infection and in patients with congenital immunodeficiency, acute or chronic renal failure, and diagnosed with arterial hypertension [33–35]. Cyclosporin undergoes numerous drug interactions, therefore all medications taken by the patient should be analyzed before introduction of cyclosporin. If there is a need to add other drugs during cyclosporin therapy, potential interactions described in the SmPC should be also checked.

### Fumaric acid

Fumaric acid esters are drugs exerting immunomodulatory effects, without immunosuppression. They are used in several countries, especially in Germany, for the treatment of moderate and severe psoriasis, and their efficacy is considered good and safety profile favorable. No studies have been conducted on these drugs in the pediatric population and there are relatively few reports in the literature [36, 37]. In one multi-center study, effectiveness of systemic therapies in psoriasis was assessed in a group of 390 children, of which 19 patients received fumaric acid esters for at least 3 months [21]. In 68% of them (13 patients) side effects (abdominal pain, diarrhea, flushing, headache) were reported, which led to discontinuation of the treatment. In addition, two patients experienced serious side effects (pericarditis and bone marrow suppression). The number of adverse events with fumaric acid esters compared to other conventional treatments has been shown to be high in the pediatric psoriasis population. The drug is not registered in the pediatric population, it is available in Poland (fumaric acid dimethyl ester) without reimbursement.

### Other systemic drugs

There is currently insufficient data to recommend the treatment of psoriasis in children with apremilast, azathioprine, hydroxyurea, mycophenolate mofetil. These drugs can be used in justified clinical cases, when there are significant contraindications to cyclosporin, methotrexate, acitretin or biological drugs discussed below. In 2020, a paper was published describing results of the phase II trial with the use of apremilast in children. Authors reported clinical effectiveness and good safety profile of apremilast in children, and emphasized the need for a phase III clinical trial.

## BIOLOGICAL DRUGS

Biological drugs have immunomodulatory and immunoregulatory properties. Their mechanism of action is based on influencing a specific pathogenetic pathway. In the treatment of psoriasis, they were initially used in adult patients only. However, clini-

nych zalicza się: przerost włosów, nadmierne owłosienie, drżenia, uczucie zmęczenia, hiperlipidemię, miopatię, owrzodzenia przewodu pokarmowego, hiperglikemię, hiperurykemię, hiperkalemię, hipomagnezemię. U dzieci zdarzenia te występują bardzo rzadko, niemniej należy je monitorować. Ryzyko rozwoju chorób limfoproliferacyjnych u dzieci stosujących małe dawki cyklosporyny przez krótki czas jest minimalne [32]. W trakcie leczenia cyklosporyną zakazane jest podawanie żywych szczepionek. Nie należy włączać leczenia dzieciom w czasie ostrej infekcji oraz pacjentom z wrodzonymi zaburzeniami odporności, ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek oraz ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym [33–35]. Cyklosporyna wchodzi w bardzo liczne interakcje lekowe, dlatego przed włączeniem powinno się przeanalizować wszystkie leki, które przyjmuje pacjent. W czasie terapii cyklosporyną, jeżeli konieczne jest włączenie innych leków, należy również sprawdzić potencjalne interakcje, które opisane są w ChPL.

### Kwas fumarowy

Estry kwasu fumarowego należą do leków o działaniu immunomodulującym, bez efektu immunosupresji. Stosowane są w kilku krajach, szczególnie w Niemczech, w terapii łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej i są uznane za leki o dobrej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. W populacji pediatrycznej nie były prowadzone badania dotyczące tych leków i istnieje stosunkowo niewiele doniesień w piśmiennictwie [36, 37]. W jednym badaniu wieloośrodkowym oceniono efektywność terapii ogólnych w łuszczycy w grupie 390 dzieci, w tym 19 pacjentów otrzymywało estry kwasu fumarowego przynajmniej przez 3 miesiące [21]. U 68% z nich (13 chorych) wystąpiły działania niepożądane (ból brzucha, biegunki, zaczerwienienie twarzy, ból głowy), które były przyczyną odstawienia leczenia. Ponadto u dwóch pacjentów pojawiły się poważne działania niepożądane (zapalenie osierdzia i supresja szpiku kostnego). Stwierdzono, że ryzyko zdarzeń niepożądanych w przypadku estrów kwasu fumarowego jest wyższe w porównaniu z innymi konwencjonalnymi metodami leczenia łuszczycy u dzieci. Lek nie ma rejestracji w populacji pediatrycznej, w Polsce jest dostępny (fumaric acid dimethyl ester) bez refundacji.

### Inne leki ogólne

Nie ma obecnie wystarczających danych do wydania rekomendacji dotyczących leczenia łuszczycy u dzieci apremilastem, azatiopryną, hydroksymocznikiem i mykofenolanem mofetylu. Leki te mogą być zastosowane w uzasadnionych przypadkach klinicznych, gdy istnieją istotne przeciwwskazania do cyklosporyny, MTX, acytretyny lub omówionych poniżej leków biologicznych. W 2020 roku powstała publikacja opisująca wyniki badania II fazy z zastosowaniem apremilastu u dzieci. Au-

cal trials showing their high effectiveness and good safety profile, resulted in some drugs from the group of tumor necrosis factor (TNF), IL-12/23 and IL-17 inhibitors being approved in the pediatric population in moderate to severe plaque psoriasis. Contrary to the above-mentioned classic drugs, biological therapies have been subjected to randomized, controlled clinical trials. There are also reports in the literature of cases of successful treatment of pustular psoriasis, psoriasis of hands and feet, nails, scalp or erythroderma in children with the use of biological drugs, but these are off-label indications.

### Etanercept

Etanercept is approved in the European Union for the treatment of severe plaque psoriasis that does not respond adequately to previously applied treatment or in individuals intolerant to other systemic therapies or phototherapy, in children and adolescents over 6 years of age. In Poland, etanercept is available for reimbursement under the B.47 drug program for children over 6 years of age who have not achieved clinical improvement after applying conventional local and/or systemic treatment.

Etanercept is a human tumor necrosis factor receptor p75 Fc fusion protein. In addition to the treatment of plaque psoriasis, it is registered in the treatment of PsA (over 12 years of age), juvenile idiopathic arthritis (over 2 years of age), rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis [38]. The annual phase III clinical trial was carried out on a group of 211 children aged 4–17 years. The study consisted of weekly subcutaneous injections of etanercept (0.8 mg/kg, maximum dose of 50 mg) or placebo for the first three months, and etanercept only for the following 24 weeks. From weeks 36 to 48, 138 patients re-received either etanercept or placebo. The PASI75 clinical improvement at week 12 was 57% for etanercept (vs. 11% for placebo,  $p < 0.001$ ) and PASI90 was 27% (vs. 7% for placebo,  $p < 0.001$ ). At week 36, PASI75 improvement was achieved by 68% of patients on etanercept from the beginning, and 65% of patients on placebo during the initial period of 12 weeks. During the study, the safety profile was highly assessed, only four serious side effects were noted, including 3 infections, which did not have a negative effect on health of patients [39].

In the 5-year study, administration of etanercept (0.8 mg/kg) was continued in 181 children (4–17 years of age). At week 264, 89% of patients experienced side effects, most notably upper respiratory tract infections (37.6%), nasopharyngeal infections (26%) and headaches (21.5%). Of 8 serious adverse events, only one (cellulitis) was considered related to the medical intervention. Development of opportunistic infections and neoplasms was not observed. The improvement in PASI75 in 60–70% of patients,

torzy podają skuteczność kliniczną i dobry profil bezpieczeństwa tego leku u dzieci oraz podkreślają konieczność przeprowadzenia badania klinicznego III fazy.

## LEKI BIOLOGICZNE

Leki biologiczne mają właściwości immunomodulujące i immunoregulujące. Ich mechanizm działania polega na wpływie na konkretny szlak patogenetyczny. W leczeniu łuszczycy początkowo stosowano je wyłącznie u pacjentów dorosłych, jednak przeprowadzone badania kliniczne wskazujące na ich wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa spowodowały, że część leków z grupy inhibitorów TNF, IL-12/23 oraz IL-17 uzyskała rejestrację w populacji pediatrycznej w łuszczycy plackowatej o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. W przeciwieństwie do omówionych powyżej leków klasycznych, terapie biologiczne poddane były kontrolowanemu badaniom klinicznym z randomizacją. W piśmiennictwie znajdują się też opisy przypadków skutecznej terapii łuszczycy krostkowej, rąk i stóp, paznokci, skóry owłosionej głowy i erytrodermii u dzieci z zastosowaniem leków biologicznych, jednak są to wskazania pozarejestrowane.

### Etanercept

Etanercept jest zarejestrowany w Unii Europejskiej do leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, która nieadekwatnie odpowiada na dotychczasowe leczenie lub wykazuje brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapię u dzieci i młodzieży od 6 lat. W Polsce etanercept jest refundowany (wg stanu na grudzień 2021 r.) w ramach programu lekowego B.47 dla dzieci w wieku 6 lat i powyżej, po nieskuteczności leczenia miejscowego lub ogólnego zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów. Poza leczeniem łuszczycy plackowatej posiada rejestrację w terapii ŁZS (od 12. roku życia), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (od 2. roku życia), reumatoidalnego zapalenia stawów oraz osiowej spondyloartropatii [38]. Roczne badanie kliniczne fazy III przeprowadzono u 211 dzieci w wieku 4–17 lat. Przez pierwsze 3 miesiące badanie polegało na stosowaniu raz w tygodniu podskórnych wstrzyknięć etanerceptu (0,8 mg/kg, maksymalna dawka 50 mg) lub placebo, a w kolejnych 24 tygodniach podawano wyłącznie etanercept. Od 36. do 48. tygodnia 138 chorych ponownie otrzymywało etanercept lub placebo. Poprawa kliniczna na poziomie PASI75 w 12. tygodniu wyniosła 57% dla etanerceptu (vs 11% dla placebo,  $p < 0,001$ ), a PASI90 – 27% vs 7% dla placebo,  $p < 0,001$ ). W 36. tygodniu poprawę PASI75 uzyskało 68% chorych od początku stosujących etanercept i 65% chorych stosujących placebo w pierwszych 12 tygodniach. Podczas

PASI90 in 30–40% of patients remained at a similar level until the end of the 264<sup>th</sup> week of the study [40].

Based on the authorization study, as well as 5-year clinical observations, etanercept should be considered a safe and highly beneficial drug in the treatment of children with severe psoriasis. It should be considered as the first-line treatment of this disease in the pediatric population. Weekly subcutaneous injections at the dose of 0.8 mg/kg, maximum 50 mg, are used. A review of the literature shows that etanercept is safer than ciclosporin, methotrexate or acitretin [22]. The most common side effects are upper respiratory tract infections, pharyngitis, injection site reactions and headache. Basic tests (blood count, transaminase, serum creatinine, CRP protein, urinalysis) should be performed prior to initiation of the treatment. A Quantiferon test and a chest X-ray are required. In addition, the determination of HBs antigen, anti-HCV antibodies and HIV Ag/ Ab Combo testing is indicated. Monitoring consists of performing basic blood tests every 3 months (blood counts, transaminases, serum creatinine, CRP protein, urinalysis). Annual Quantiferon testing is recommended. Despite the FDA warning regarding a potential relationship between the use of TNF inhibitors and the development of lymphomas or other neoplasms in the pediatric population, this association has not been confirmed [41]. Women of childbearing potential should use effective contraception.

### Adalimumab

Adalimumab is a fully human monoclonal antibody of the IgG1 class. In Europe, it has very wide registration indications also in the pediatric population. Marketing authorization covers severe forms of plaque psoriasis that do not respond to topical therapies and phototherapy, or when there are contraindications to their use (over 4 years of age), polyarticular juvenile idiopathic arthritis (over 2 years of age), arthritis with enthesitis (over 6 years of age), purulent inflammation of apocrine sweat glands (over 12 years of age), Crohn's disease (over 6 years of age), chronic non-infectious anterior uveitis (over 2 years of age).

The efficacy of adalimumab and methotrexate in 114 children (4–17 years of age) with psoriasis vulgaris was investigated in a multi-center, randomized clinical trial. Patients received adalimumab at doses of 0.8 mg/kg (maximum of 40 mg) or 0.4 mg/kg (maximum of 20 mg) every 2 weeks, or weekly methotrexate (initially 0.1 mg/kg, maximum 7.5 mg, then gradually increased to max. 0.4 mg/kg, no more than 25 mg). At week 16 of the study, clinical superiority (improvement in PASI75) of the dose of 0.8 mg (58%) compared to the dose of 0.4 mg/kg (44%) and MTX (32%) was demonstrated. Between 16 and 36 weeks, the active treatment was discontinued and it was

badania wysoko oceniono profil bezpieczeństwa, stwierdzono 4 poważne działania niepożądane, w tym 3 infekcje nieskutkujące negatywnym wpływem na zdrowie pacjentów [39].

W 5-letnim badaniu kontynuowano podawanie etanerceptu (0,8 mg/kg) u 181 dzieci (4–17 lat). W 264. tygodniu u 89% chorych odnotowano działania niepożądane, przede wszystkim infekcje górnych dróg oddechowych (37,6%), nosogardzieli (26%) i bóle głowy (21,5%). Spośród 8 ciężkich działań niepożądanych jedynie jedno (zapalenie tkanki podskórnej) uznano za związane ze stosowaną interwencją medyczną. Nie obserwowano rozwoju zakażeń oportunistycznych i nowotworów. Poprawa PASI75 u 60–70% chorych i PASI90 u 30–40% chorych utrzymywała się na podobnym poziomie do końca 264. tygodnia trwania badania [40].

Na podstawie badania rejestracyjnego, a także 5-letnich obserwacji klinicznych, etanercept należy uznać za bezpieczny i wysoce korzystny lek w terapii dzieci z ciężką postacią łuszczycy. Powinien być rozważany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu tej choroby w populacji pediatrycznej. W terapii stosujemy cotygodniowe iniekcje podskórne w dawce 0,8 mg/kg, maksymalnie 50 mg. Przegląd piśmiennictwa pozwala stwierdzić wyższe bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w porównaniu z cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną [22]. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, odczyny w miejscu podania leku oraz bóle głowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać podstawowe badania (morfologia krwi, aminotransferazy, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie CRP, badanie ogólne moczu). Konieczne jest wykonanie testu Quantiferon oraz prześwietlenie RTG klatki piersiowej. Ponadto wskazane jest oznaczenie antygenu HBs, przeciwciał anti-HCV oraz badania HIV Ag/ Ab Combo. Monitorowanie polega na wykonywaniu podstawowych badań krwi co 3 miesiące (morfologia krwi, aminotransferazy, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie CRP, badanie ogólne moczu). Zaleca się wykonanie testu Quantiferon raz w roku. Mimo ostrzeżenia FDA dotyczącego potencjalnego związku pomiędzy stosowaniem inhibitorów TNF i rozwojem chłoniaków lub innych nowotworów w populacji pediatrycznej, związek ten nie został potwierdzony [41]. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

### Adalimumab

Adalimumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym w klasie IgG1. W Europie ma bardzo szerokie wskazania rejestracyjne również w populacji dziecięcej. Rejestracja obejmuje ciężkie postaci łuszczycy plackowatej nieodpowiadające na terapie miejscowe i fototerapię lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania (od 4. roku życia), wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (od 2. roku życia),

shown that in case of loss of effectiveness, restarting adalimumab resulted in a good clinical response again [42].

The study showed high effectiveness of adalimumab. In the first 16 weeks of the study, adverse events were reported by 68% of children receiving 0.8 mg/kg adalimumab, 77% of those receiving 0.4 mg/kg and 76% of children receiving methotrexate. Infections were among the most common side effects. No neoplasms or deaths were noted.

Based on the analysis of clinical trials, numerous descriptions in the literature and own observations, adalimumab should be considered a safe drug with high clinical efficacy in the treatment of psoriasis in children. According to the SmPC, in children with body weight of 15–30 kg, the drug is to be administered at the dose of 20 mg every week (the first two administrations), and then at the same dose every 2 weeks; for body weight over 30 kg the schedule is identical, except that the dose of the drug is 40 mg. Treatment qualification and monitoring is analogous to etanercept (see above). The therapeutic effect is assessed after 16 weeks. Discontinuation of therapy should be considered in the absence of clinical improvement. Clinical trials with adalimumab in children lasted 13 months. Women of childbearing potential should use effective contraception.

### Ustekinumab

Ustekinumab is a fully human monoclonal antibody directed against the p40 subunit common to IL-12 and IL-23. In ordinary psoriasis, it is registered in children over 6 years of age.

In the randomized clinical trial (110 children, 12–17 years of age), Ustekinumab was administered subcutaneously at weeks 0, 4, and then every 12 weeks at a weight-based dose (weight less than 60 kg: 0.75 mg/kg; 60–100 kg: 45 mg, over 100 kg: 90 mg). Until the end of the 12<sup>th</sup> week some patients were receiving placebo. The study lasted 60 weeks. At week 12, PASI75 improvement was achieved by 80.6% of patients receiving Ustekinumab vs. 10.8% on placebo ( $p < 0.001$ ) and improvement in PASI90 61% vs. 5.4% ( $p < 0.001$ ). Clinical improvement at week 12 was sustained throughout the study, up to week 52 [43].

At week 12, the number of adverse events was similar in both groups. By week 60, 81.1% of patients experienced at least one adverse event. The safety profile of Ustekinumab in the pediatric population was consistent with that described in adult patients. The most common adverse events were nasopharyngeal infections, upper respiratory tract infections, and pharyngitis. No opportunistic infections or neoplastic diseases have been reported [43].

In 2020, the paper [44] was published presenting clinical effectiveness and safety of Ustekinumab in

zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przy-czepów ścięgniętych (od 6. roku życia), ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (od 12. roku życia), chorobę Leśniowskiego-Crohna (od 6. roku życia), przewlekłe nieinfekcyjne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (od 2. roku życia).

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją badano skuteczność adalimumabu i metotreksatu u 114 dzieci (4–17 lat) z łuszczycą zwyczajną. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 0,8 mg/kg (maksymalnie 40 mg) lub 0,4 mg/kg (maksymalnie 20 mg) co 2 tygodnie lub raz w tygodniu metotreksat (początkowo 0,1 mg/kg, maksymalnie 7,5 mg, następnie zwiększana stopniowo do maks. 0,4 mg/kg, nie więcej niż 25 mg). W 16. tygodniu badania wykazano przewagę kliniczną (poprawa PASI75) dawki 0,8 mg (58%) w porównaniu z dawką 0,4 mg/kg (44%) i MTX (32%). Pomiędzy 16. a 36. tygodniem pacjentom odstawiano leczenie i wykazano, że w przypadku utraty efektywności ponowne włączenie adalimumabu powodowało ponownie dobrą odpowiedź kliniczną [42].

W badaniu stwierdzono wysoką skuteczność adalimumabu. W pierwszych 16 tygodniach badania zdarzenia niepożądane zgłaszało 68% dzieci stosujących adalimumab w dawce 0,8 mg/kg, 77% stosujących dawkę 0,4 mg/kg i 76% dzieci otrzymujących metotreksat. Do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono infekcje. Nie zaobserwowano wystąpienia nowotworów oraz przypadków zgonu.

Na podstawie analizy badań klinicznych, licznych opisów w piśmiennictwie i doświadczeń własnych adalimumab należy uznać za bezpieczny lek o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu łuszczycy u dzieci. Zgodnie z ChPL u dzieci z masą ciała pomiędzy 15 i 30 kg lek podaje się w dawce 20 mg co tydzień (pierwsze dwa podania), a następnie co 2 tygodnie, w przypadku masy ciała powyżej 30 kg, schemat jest identyczny, z tym że dawka leku wynosi 40 mg. Kwalifikacja i monitorowanie leczenia są analogiczne do etanerceptu (patrz wyżej). Efekt terapeutyczny ocenia się po 16 tygodniach. W przypadku braku poprawy klinicznej należy rozważyć przerwanie terapii. Badania kliniczne z adalimumabem u dzieci trwały 13 miesięcy. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

### Ustekinumab

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko podjednostce p40, wspólnej dla IL-12 i IL-23. W łuszczycy zwyczajnej jest zarejestrowany u dzieci powyżej 6. roku życia.

W badaniu klinicznym z randomizacją (110 dzieci, w wieku 12–17 lat) ustekinumab podawano podskórnie w tygodniu 0, 4., a następnie co 12 tygodni, stosując dawkę leku w zależności od masy ciała (masa poniżej 60 kg: 0,75 mg/kg; 60–100 kg: 45 mg, powyżej 100 kg: 90 mg). Do 12. tygodnia część pacjentów otrzymywała placebo.

a population between 6 and 12 years of age (CADMUS Jr study). Children ( $n = 44$ , mean age 9.5 years) with moderate to severe psoriasis received weight-based dose of Ustekinumab ( $< 60$  kg: 0.75 mg/kg;  $\geq 60$  to  $\leq 100$  kg: 45 mg;  $> 100$  kg: 90 mg) by subcutaneous injection at weeks 0, 4 and every 12 weeks thereafter. Treatment duration was 40 weeks and safety was assessed through week 56. The study became the basis for drug registration from the age of 6.

Taking into account its good safety profile, high efficacy and a small number of injections, Ustekinumab is considered to be the drug of first choice in systemic therapy of psoriasis in children. Ustekinumab is administered by subcutaneous injections at weeks 0, 4, and then every 12 weeks, with the dose depending on body weight, i.e., in children under 60 kg it is 0.75 mg/kg, in children between 60 and 100 kg it is 45 mg, and in patients over 100 kg: 90 mg. Eligibility testing and treatment monitoring are analogous to these of etanercept (see above). Women of childbearing potential should use effective contraception.

### Ixekizumab

Ixekizumab (IXE) is a humanized anti-IL-17A monoclonal antibody. It is approved for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in children from 6 years of age weighing at least 25 kg and in adolescents requiring systemic treatment.

The authorization study, on the basis of which the marketing authorization of ixekizumab applies to the population from 6 years of age, was the IXORA-PEDS study [45]. It lasted for 108 weeks, and it was blinded, randomized, and placebo-controlled. For the first 12 weeks, children received ixekizumab or placebo every 4 weeks subcutaneously. The dose of the drug was adjusted to the body weight, i.e., in children between 25–50 kg the dose of 80 mg was initially administered, then 40 mg, while in patients weighing more than 50 kg, the initial dose was 160 mg, and then 80 mg. After week 12, up to week 60, all patients received ixekizumab administered monthly.

At week 12 of treatment, a significantly better clinical response was demonstrated after treatment with ixekizumab: 89% of children treated with ixekizumab achieved improvement in PASI75 vs. 25% of patients receiving placebo ( $p < 0.001$ ), improvement in PASI90 – 78% of children in the ixekizumab group vs. 5% in the placebo group ( $p < 0.001$ ), and PASI100 – 50% in active treatment, respectively (vs. 2% in the placebo group,  $p < 0.001$ ). A significant reduction in pruritus was also observed (71% of patients using ixekizumab compared to 20% in the placebo group achieved an improvement of at least 4 points on the NRS scale). Authors of the study noted the quick effect of the drug, in the 4<sup>th</sup> week of the study improvement in PASI75 was visible in 54% of patients

Badanie trwało 60 tygodni. W 12. tygodniu poprawę PASI75 osiągnęło 80,6% chorych stosujących ustekinumab vs 10,8% z placebo ( $p < 0,001$ ), a poprawę PASI90 61% vs 5,4% ( $p < 0,001$ ). Poprawa kliniczna osiągnięta w 12. tygodniu utrzymywała się przez całe badanie, do 52. tygodnia [43].

W 12. tygodniu liczba zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Do 60. tygodnia u 81,1% chorych wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Profil bezpieczeństwa ustekinumabu w populacji pediatrycznej odpowiadał profilowi bezpieczeństwa leku opisanego u chorych dorosłych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje górnych dróg oddechowych. Nie stwierdzono infekcji oportunistycznych oraz chorób nowotworowych [43].

W 2020 roku opublikowano pracę [44] przedstawiającą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu u dzieci między 6. a 12. rokiem życia (badanie CADMUS Jr). Dzieci ( $n = 44$ , średni wiek: 9,5 roku) z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej otrzymywały ustekinumab w dawce zależnej od masy ciała ( $< 60$  kg: 0,75 mg/kg;  $\geq 60$  do  $\leq 100$  kg: 45 mg;  $> 100$  kg: 90 mg) w iniekcjach podskórnych w tygodniu 0, 4., a następnie co 12 tygodni. Leczenie trwało 40 tygodni, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono do 56. tygodnia. Badanie stało się podstawą rejestracji leku od 6. roku życia

Ze względu na dobry profil bezpieczeństwa, wysoką skuteczność i małą liczbę iniekcji, uznaje się, że ustekinumab powinien być lekiem pierwszego wyboru w terapii ogólnej łuszczycy u dzieci. Stosowanie ustekinumabu polega na podawaniu iniekcji podskórnych w tygodniu 0, 4., a następnie co 12 tygodni, przy czym dawka leku zależy od masy ciała, tj. u dzieci poniżej 60 kg wynosi 0,75 mg/kg, u dzieci pomiędzy 60 a 100 kg – 45 mg, a u chorych powyżej 100 kg – 90 mg. Badania kwalifikujące i monitorowanie terapii są analogiczne do etanerceptu (patrz wyżej). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

### Iksekizumab

Iksekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-17A. Posiada rejestrację w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała wynoszącej co najmniej 25 kg oraz u młodzieży wymagającej leczenia ogólnego.

Badanie rejestracyjne, na podstawie którego rejestracja iksekizumabu dotyczy populacji od 6. roku życia, to IXORA-PEDS [45]. Trwało ono 108 tygodni i było zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo. Przez pierwszych 12 tygodni dzieci otrzymywały podskórnie iksekizumab co 4 tygodnie lub placebo. Dawka leku dobrana była do masy ciała, tj. dzieciom o masie ciała pomiędzy 25 a 50 kg początkowo podawano 80 mg, następnie 40 mg, natomiast pacjentom o masie ciała powyżej 50 kg dawka początkowa wynosiła 160 mg, a następ-

using ixekizumab (vs. 9% of placebo), while after 1 week of treatment improvement in PASI50 was present in 36% of patients (vs. 7% of placebo). Adverse events were reported in 56% of patients using ixekizumab – the adverse event profile was similar to that obtained in studies conducted in the adult population. The most common AEs were upper respiratory tract infections and injection site reactions. No opportunistic infections, neoplasms, or cases of death were observed. As isolated reports of the onset or exacerbation of pre-existing inflammatory bowel disease have been reported with ixekizumab, its use in patients with inflammatory bowel disease is not recommended. If a patient develops symptoms of inflammatory bowel disease, ixekizumab should be discontinued and appropriate medical management initiated. Women of childbearing potential should use effective contraception.

When analyzing the available data, it should be concluded that ixekizumab, is an effective and safe drug for children over 6 years of age, with moderate to severe psoriasis. It is characterized by a rapid onset of action and has a significant anti-pruritic effect. The drug may be considered as first-line therapy in children with moderate to severe psoriasis. Investigations to be performed before initiation of the treatment with ixekizumab, and treatment monitoring are the same as for etanercept (see above).

### Secukinumab

Secukinumab is a fully human monoclonal antibody directed against IL-17A. In 2020, it was registered for the treatment of moderate and severe psoriasis in children and adolescents over 6 years of age who meet the criteria for the implementation of systemic treatment. Authorization was based on a multi-center, randomized, double-blind clinical trial in children and adolescents (6–18 years of age) with severe plaque psoriasis [46]. Patients received a low or high dose of secukinumab: patients weighing  $\geq 50$  kg used 150 mg or 300 mg of the drug, patients weighing 25–50 kg: 75 mg or 150 mg secukinumab, while children below 25 kg received a single dose of 75 mg. In the first month, secukinumab was administered weekly, then once a month. One hundred and sixty-two children participated in the study.

The analysis of results showed that both low and high doses of secukinumab showed significantly higher efficacy compared to placebo. At week 12, 80% (low dose) and 77.5% (high dose) of patients vs. 14.6% (placebo) achieved PASI75. PASI90 at week 12 was achieved by 72% (low dose) and 67.5% (high dose) of patients vs. 2.4% of placebo-treated patients, while PASI100 was achieved by 30% of patients on low-dose of secukinumab, 27.5% of high-dose and no patient in the placebo group. The maximum clinical

nie 80 mg. Po 12 tygodniu, w okresie do 60. tygodnia wszyscy chorzy otrzymywali iksekizumab podawany co miesiąc.

W 12. tygodniu leczenia wykazano istotnie lepszą odpowiedź kliniczną po stosowaniu iksekizumabu: poprawę PASI75 osiągnęło 89% dzieci leczonych iksekizumabem vs 25% otrzymujących placebo ( $p < 0,001$ ), poprawę PASI90 – 78% dzieci w grupie leczonych iksekizumabem vs 5% w grupie placebo ( $p < 0,001$ ) i odpowiednio PASI100 – 50% u osób otrzymujących iksekizumab (vs 2% na placebo,  $p < 0,001$ ). Zaobserwowano też istotną redukcję świądu (poprawę o co najmniej 4 punkty w skali NRS osiągnęło 71% chorych stosujących iksekizumab vs 20% w grupie otrzymujących placebo). Autorzy pracy zwrócili uwagę na szybki efekt działania leku. W 4. tygodniu badania poprawa PASI75 była widoczna u 54% chorych stosujących iksekizumab (vs 9% placebo), natomiast po tygodniu leczenia poprawa PASI50 była obecna u 36% chorych (vs 7% placebo). Zdarzenia niepożądane odnotowano u 56% chorych stosujących iksekizumab – profil działań niepożądanych pokrywał się z uzyskanym w badaniach prowadzonych u dorosłych. Najczęściej były to infekcje górnych dróg oddechowych i odczyny w miejscu podania leku. Nie zaobserwowano infekcji oportunistycznych, nowotworów oraz zgonów. Ze względu na zgłaszane pojedyncze przypadki wystąpienia lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit podczas stosowania iksekizumabu, nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy nieswoistego zapalenia jelit, stosowanie iksekizumabu należy przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

Analizując dostępne dane, należy stwierdzić, że iksekizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem dla dzieci powyżej 6. roku życia z łuszczycą o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania, ma też istotne działanie przeciwświądowe. Lek może być rozpatrywany jako terapia pierwszego wyboru u dzieci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej. Badania przed włączeniem iksekizumabu oraz monitorowanie leczenia są analogiczne jak w przypadku etanerceptu (patrz wyżej).

### Sekukinumab

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-17A. W 2020 roku został zarejestrowany do leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy u dzieci i młodzieży powyżej 6. roku życia, którzy spełniają kryteria wdrożenia leczenia ogólnego. Rejestrację uzyskał na podstawie wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego z randomizacją u dzieci i młodzieży (6–18 lat) z ciężką łuszczycą plackowatą [46]. Pacjenci otrzymywali sekukinumab w dawce niskiej lub wysokiej: chorzy

effect was observed between weeks 20 and 28, which then remained constant until week 52. All patients receiving secukinumab during therapy had a significant improvement in their quality of life.

The safety profile was considered good, similar in both secukinumab groups (low and high dose). The most common adverse events were: infections of the nasopharynx and upper respiratory tract, and headaches. Infections with yeast-like fungi were rarely observed (1.8%). There were no cases of inflammatory bowel disease development or death (52 weeks of follow-up). Approximately 5% of patients receiving low dose secukinumab had injection site reactions (7.3% in the etanercept group). Reported side effects were mild.

In the pediatric population, the recommended dose of secukinumab is calculated based on body weight, i.e., in patients weighing less than 25 kg – 75 mg, body weight between 25 and 50 mg – 75 mg, and in children over 50 kg – 150 mg (with the possibility of increasing the dose to 300 mg). It is given by subcutaneous injection, initially weekly (weeks 0, 1, 2, 3 and 4) and then monthly thereafter.

Considering reports of new illnesses or exacerbations of inflammatory bowel disease with secukinumab, the drug is not recommended for patients with inflammatory bowel disease. If a patient develops symptoms of inflammatory bowel disease, secukinumab should be discontinued and appropriate medical management initiated. Effective contraception is required in adolescent girls during secukinumab treatment. Live vaccines should not be given during treatment with secukinumab. It is recommended that children and adolescents receive all vaccinations recommended in accordance with the vaccination schedule prior to initiating treatment with secukinumab. This recommendation also applies to other biological drugs.

Analysing the available data, it should be stated that secukinumab is an effective and safe drug for children above 6 years of age with mild and severe psoriasis, therefore it should be considered as the first-line treatment.

## CONCLUSIONS

Treatment of psoriasis in children and adolescents is a challenge for a dermatologist. Only recently, drugs approved for the treatment of this severe disease in the pediatric population have been introduced. The therapeutic procedure must be individualized. Systemic treatment should be considered for all psoriasis affecting more than 10% of the body.

o masie ciała  $\geq 50$  kg stosowali 150 mg lub 300 mg leku, pacjenci o masie ciała 25–50 kg – 75 mg lub 150 mg sekukinumabu, natomiast dzieci poniżej 25 kg otrzymywały jedną dawkę, tj. 75 mg. Sekukinumab w pierwszym miesiącu podawany był co tydzień, następnie raz w miesiącu. W badaniu wzięło udział 162 dzieci.

Analiza wyników wykazała, że zarówno niskie, jak i wysokie dawki sekukinumabu cechują się istotnie wyższą skutecznością w porównaniu z placebo. W 12. tygodniu odpowiedź PASI75 uzyskało 80% (dawki niskie) i 77,5% (dawki wysokie) pacjentów *vs* 14,6% (placebo). PASI90 w 12. tygodniu uzyskało odpowiednio 72% (niskie dawki) i 67,5% (wysokie dawki) pacjentów *vs* 2,4% chorych otrzymujących placebo, natomiast PASI100 uzyskało 30% stosujących niskie dawki sekukinumabu, 27,5% – wysokie dawki i żaden pacjent w grupie placebo. Maksymalny efekt kliniczny obserwowano pomiędzy 20. a 28. tygodniem, który następnie utrzymywał się na stałym poziomie do 52. tygodnia. U wszystkich chorych stosujących sekukinumab podczas terapii obserwowano istotną poprawę jakości życia.

Profil bezpieczeństwa uznano za dobry, podobny w obu grupach otrzymujących sekukinumab (niskie i wysokie dawki). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaliczono: infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle głowy. Zakażenia grzybami drożdżopodobnymi obserwowano rzadko (1,8%). W żadnym przypadku nie stwierdzono rozwoju nieswoistej choroby zapalnej jelit ani zgonu (52 tygodnie obserwacji). Około 5% chorych otrzymujących niską dawkę sekukinumabu miało odczyny w miejscu wstrzyknięcia leku (7,3% w grupie etanerceptu). Zgłaszane działania niepożądane były łagodne.

W populacji pediatrycznej zalecana dawka sekukinumabu jest obliczana na podstawie masy ciała, tj. u chorych z masą ciała poniżej 25 kg – 75 mg leku, z masą ciała pomiędzy 25 a 50 mg – 75 mg, a dzieci powyżej 50 kg – 150 mg (z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg). Lek podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym, początkowo co tydzień (tydzień 0, 1., 2., 3. i 4.), a następnie raz w miesiącu.

Ze względu na zgłaszane przypadki nowych zaostrzeń lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu, lek nie jest zalecany pacjentom z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne. U dziewcząt w okresie dojrzewania w trakcie stosowania sekukinumabu konieczne jest włączenie skutecznej antykoncepcji. W trakcie terapii sekukinumabem nie należy podawać żywych szczepionek. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem wykonać u dzieci i młodzieży wszystkie szczepienia, zalecane zgodnie z kalendarzem szczepień. Zalecenie to dotyczy także innych leków biologicznych.



## CONFLICT OF INTEREST

Joanna Narbutt is led by an advisory group and lectures for Leo Pharma, Sun = Farm, Novartis, Abbvie, UCB, Janssen, Lilly, Sandoz. Andrzej Kaszuba - lectures for Novartis, Leo Pharma, Abbvie. Lidia Rudnicka - medical lectures at the invitation of Abbvie, Leo Pharma and Eli Lilly; participation in meetings of advisory groups Leo Pharma, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis, Pfizer, Sanofi and UCB.

Analizując dostępne dane, należy stwierdzić, że sekinumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem dla dzieci powyżej 6. roku życia z łuszczycą o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, dlatego też powinien być rozpatrywany jako leczenie pierwszego wyboru.

## PODSUMOWANIE

Leczenie łuszczycy u dzieci i młodzieży jest wyzwaniem dla lekarza dermatologa. Dopiero w ostatnich latach wprowadzono leki posiadające rejestrację w terapii tej ciężkiej choroby w populacji pediatrycznej. Postępowanie terapeutyczne musi być zindywidualizowane. W każdym przypadku łuszczycy zajmującej powyżej 10% powierzchni skóry należy rozważyć leczenie ogólne.

## KONFLIKT INTERESÓW

Joanna Narbutt jest członkiem grup doradczych oraz przedstawia wykłady dla Leo Pharma, Sun=Farm, Novartis, Abbvie, UCB, Janssen, Lilly, Sandoz. Andrzej Kaszuba – wykłady dla firmy Novartis, Leo Pharma, Abbvie. Lidia Rudnicka – wykłady medyczne na zaproszenie Abbvie, Leo Pharma oraz Eli Lilly; udział w spotkaniach grup doradczych Leo Pharma, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis, Pfizer, Sanofi i UCB.

## References

### Piśmiennictwo

1. Placek W., Kaszuba A., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Agnieszka Osmola-Mańkowska A., et al.: Phototherapy and photochemotherapy in dermatology. Recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev* 2019, 106, 237-256.
2. Sadowska M., Lesiak A., Narbutt J.: Application of phototherapy in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatol Rev* 2019, 106, 198-209.
3. Atherton D.J., Cohen B.L., Knobler E., Garzon M., Morelli J.G., Tay Y.K., et al.: Phototherapy for children. *Pediatr Dermatol* 1996, 13, 415-426.
4. Ersoy-Evans S., Altaykan A., Sahin S., Kolemen F.: Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 599-605.
5. Pavlovsky M., Baum S., Shpiro D., Pavlovsky L., Pavlotsky F.: Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 727-729.
6. Jain V.K., Aggarwal K., Jain K., Bansal A.: Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 2007, 46, 320-322.
7. Jain V.K., Bansal A., Aggarwal K., Jain K.: Enhanced response of childhood psoriasis to narrow-band UV-B phototherapy with preirradiation use of mineral oil. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 559-564.
8. Narbutt J., Woźniacka A., Lesiak A.: Efficacy and tolerability of Cer Kobaza and Cer Koderm 15 emollients in combination with narrow band UVB phototherapy in psoriatic patients. *Forum Dermatol* 2016, 2, 68-72.
9. Eisert L., Augustin M., Bach S., Dittmann M., Eiler R., Fölster-Holst R., et al.: S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents. Short version part 2. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019, 17, 959-973.
10. Crall C.S., Rork J.F., Delano S., Huang J.T.: Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol* 2016, 34, 633-639.
11. Zamberk P., Velazquez D., Campos M., Hernanz J.M., Lázaro P.: Paediatric psoriasis – narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010, 24, 415-419.
12. Chao P.H., Cheng Y.W., Chung M.Y.: Generalized pustular psoriasis in a 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol* 2009, 26, 352-354.
13. Popadic S., Nikolic M.: Pustular psoriasis in childhood and adolescence: a 20-year single-center experience. *Pediatr Dermatol* 2014, 31, 575-579.
14. Chen P., Li C., Xue R., Chen H., Tian X., Zeng K., et al.: Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis: results from 15 cases and a literature review. *J Dermatolog Treat* 2018, 29, 353-363.

15. **Kopp T., Karhofer F., Szeffalusi Z., Schneeberger A., Stingl G., Tanew A.:** Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004, 151, 912-916.
16. **Juanqin G., Zhiqiang C., Zijia H.:** Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol* 1998, 15, 144-146.
17. **Napolitano M., Megna M., Balato A., Ayala F., Lembo S., Villani A., et al.:** Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatol Ther* 2016, 6, 125-142.
18. **Benoit S., Hamm H.:** Childhood psoriasis. *Clin Dermatol* 2007, 25, 555-556.
19. **Nesher G., Zuckner J.:** Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids. *Semin Arthritis Rheum* 1995, 24, 291-296.
20. **Halverstam C.P., Zeichner J., Lebwohl M.:** Lack of significant skeletal changes after long-term, low-dose retinoid therapy: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2006, 10, 291-299.
21. **Bronckers I., Seyger M.M.B., West D.P., Lara-Corrales I., Tollefson M., Tom W.L., et al.:** Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol* 2017, 153, 1147-1157.
22. **Kaur I., Dogra S., De D., Kanwar A.J.:** Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 184-188.
23. **Collin B., Vani A., Ogboli M., Moss C.:** Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 295-298.
24. **van Geel M.J., Oostveen A.M., Hoppenreijns E.P., Hendriks J.C., van de Kerkhof P.C., de Jong E.M., et al.:** Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat* 2015, 26, 406-412.
25. **Ergun T., Seckin Gencosmanoglu D., Alpsoy E., Bulbul-Baskan E., Saricam M.H., Salman A., et al.:** Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: a multicenter, cohort study. *J Dermatol* 2017, 44, 630-634.
26. **van Geel M.J., Mul K., de Jager M.E., van de Kerkhof P.C., de Jong E.M., Seyger M.M.:** Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 425-437.
27. **Di Lernia V., Stingeni L., Boccaletti V., Calzavara Pinton P.G., Guarneri C., Belloni Fortina A., et al.:** Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat* 2016, 27, 395-398.
28. **Pereira T.M., Vieira A.P., Fernandes J.C., Sousa-Basto A.:** Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, 20, 651-656.
29. **Bulbul Baskan E., Yazici S., Tunalı S., Saricaoglu H.:** Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016, 27, 328-331.
30. **Dogra S., Mahajan R., Narang T., Handa S.:** Systemic cyclosporine treatment in severe childhood psoriasis: a retrospective chart review. *J Dermatolog Treat* 2017, 28, 18-20.
31. **Kilic S.S., Hacimustafaoglu M., Celebi S., Karadeniz A., Ildirim I.:** Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001, 18, 246-248.
32. **Menter A., Cordoro K.M., Davis D.M.R., Kroshinsky D., Paller A.S., Armstrong A.W., et al.:** 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.
33. **Perrett C.M., Ilchyshyn A., Berth-Jones J.:** Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003, 14, 113-118.
34. **Heydendael V.M., Spuls P.I., Ten Berge I.J., Opmeer B.C., Bos J.D., de Rie M.A.:** Cyclosporin trough levels: is monitoring necessary during short-term treatment in psoriasis? A systematic review and clinical data on trough levels. *Br J Dermatol* 2002, 147, 122-129.
35. **Mockli G., Kabra P.M., Kurtz T.W.:** Laboratory monitoring of cyclosporine levels: guidelines for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23, 1275-1279.
36. **Steinz K., Gerdes S., Domm S., Mrowietz U.:** Systemic treatment with fumaric acid esters in six paediatric patients with psoriasis in a psoriasis centre. *Dermatology* 2014, 229, 199-204.
37. **van Geel M.J., van de Kerkhof P.C., Oostveen A.M., de Jong E.M., Seyger M.M.:** Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: a prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat* 2016, 27, 214-220.
38. **Cline A., Berg A., Bartos G.J., Strowd L.C., Feldman S.R.:** Biologic treatment options for pediatric psoriasis and atopic dermatitis – a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020, 13 Suppl, 33-38.
39. **Paller A.S., Siegfried E.C., Langley R.G., Gottlieb A.B., Pariser D., Landells I., et al.:** Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008, 358, 241-251.
40. **Paller A.S., Siegfried E.C., Pariser D.M., Rice K.C., Trivedi M., Iles J., et al.:** Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 280.e3-287.e3.
41. **Diak P., Siegel J., La Grenade L., Choi L., Lemery S., McMahon A.:** Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010, 62, 2517-2524.
42. **Papp K., Thaci D., Marcoux D., Weibel L., Philipp S., Ghislain P.D., et al.:** 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, 40-49.
43. **Landells I., Marano C., Hsu M.C., Li S., Zhu Y., Eichenfield L.F., et al.:** Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015, 73, 594-603.

44. **Philipp S., Menter A., Nikkels A.F., Barber K., Landells I., Eichenfield L.F., et al.:** Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients ( $\geq 6$  to  $< 12$  years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol* 2020, 183, 664-672.
45. **Paller A.S., Seyger M.M.B., Alejandro Magariños G., Bagel J., Pinter A., Cather J., et al.:** 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, 231-241.
46. **Bodemer C., Kaszuba A., Kingo K., Tsianakas A., Morita A., Rivas E., et al.:** 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, 938-947.

**Received:** 7.09.2021

**Accepted:** 7.10.2021

**Otrzymano:** 7.09.2021

**Zaakceptowano:** 7.10.2021

---

#### **How to cite this article**

Narbutt J., Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., Maj J., Osmola-Mańkowska A.J., Owczarczyk-Saczonek A.B., Owczarek W., Placek W.J., Rudnicka L., Szepietowski J.: Psoriasis in children. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108, 335-353. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.111962>.