

Diplomarbeit

Psoriasis im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von

Laurenz Jakober

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, am 21.05.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 21.05.2025

Laurenz Jakober eh.

Danksagungen

Vielen Dank an meinen Diplomarbeitsbetreuer, Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl, für die unkomplizierte und geduldige Unterstützung bei der Durchführung meiner Diplomarbeit.

Ein großes Dankeschön auch an meine Eltern, welche mich während des Studiums bedingungslos finanziell und emotional unterstützt haben.

Danke an meine Freunde und Studienkollegen, die meine Studienzeit wirklich zu etwas Besonderem gemacht haben.

Zuletzt noch ein riesiges Dankeschön an meine Freundin, welche mir auch in schwierigen Momenten während des Studiums stets eine Stütze war.

Zusammenfassung

Psoriasis stellt eine chronisch entzündliche, immunmedierte und systemische Erkrankung dar, welche in erster Linie die Haut betrifft, jedoch nicht auf diese beschränkt ist.

Die Psoriasis ist eine weltweit auftretende Erkrankung, jedoch gibt es eine große Varianz bezüglich der Prävalenz in unterschiedlichen Ethnien und Ländern. Allgemein ist davon auszugehen, dass in etwa 25% bis ein Drittel der Betroffenen von Psoriasis bereits im Kindes- und Jugendalter daran erkranken. Verlässliche epidemiologische Daten sind in pädiatrischen Populationen aufgrund uneinheitlicher Erhebungsstandards schwer zu finden. Die Prävalenz von Psoriasis bei unter 18-Jährigen liegt bei 0,7 bis 3,8 Prozent. Wie zu erwarten kann Psoriasis in jedem Alter auftreten und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter.

In der Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis spielt die Genetik eine große Rolle. Bereits früh wurde erkannt, dass die Inzidenz bei Menschen mit positiver Familienanamnese für Psoriasis höher ist als in der Gesamtpopulation. Initial stütze sich die genetische Forschung auf Kopplungsanalysen, welche neun genetische Loci identifizierten. Der wichtigste darunter ist PSORS1, welcher HLA*C06:02 bzw. HLA-Cw6 beinhaltet. Mithilfe von Genomweiten Assoziationsstudien konnten viele Gene, welche mit dem Auftreten von Psoriasis assoziiert sind, identifiziert werden. HLA-Cw6 ist so wichtig, dass manche Autorinnen und Autoren eine Typ 1 und eine Typ 2 Psoriasis unterscheiden. Wobei Typ 1 als HLA-Cw6 positiv mit positiver Familienanamnese und frühem Beginn definiert ist. HLA-Cw6 stellt das wichtigste Gen dar, jedoch wurde bis dato keine einzelne genetische Variante gefunden, die für sich alleine stehend das Auftreten von Psoriasis erklären könnte. Es müssen also mehrere Suszeptibilitätsgene vorliegen und auf einen Triggerfaktor treffen.

Trigger können sein: Infekte im oberen Respirationstrakt, vor allem ausgelöst durch beta-hämolyisierende Streptokokken, Stress, Rauchen (passiv Rauchen), Medikamente, und Traumata.

Die Pathogenese der Psoriasis ist nicht abschließend geklärt, jedoch handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel zwischen angeborenem Immunsystem, erworbenem Immunsystem, genetischen Varianten und Triggerfaktoren, die zum Ausbruch der Erkrankung führen. T-Zellen, Keratinozyten, antigenpräsentierende Zellen und Zytokine

spielen eine wesentliche Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Psoriasis. Der TNF- α -IL-23-Th17 Signalweg ist eine der wichtigsten Signalkaskaden in der Pathogenese der Psoriasis und Angriffspunkt vieler moderner Wirkstoffe.

In Bezug auf die klinische Präsentation können die Anamnese und Symptome je nach Alter und Psoriasisform variieren. Auch im Kindesalter stellt die Psoriasis vulgaris die häufigste klinische Form dar. Die typische Psoriasis Läsion ist eine scharf begrenzte pinke bis rote Läsion mit silberner Schuppung.

Die topische Therapie stellt nach wie vor die Therapie der Wahl dar, insbesondere bei leichter Psoriasis. Sollte eine topische Therapie nicht ausreichen oder die Erkrankung nicht auf die Haut beschränkt sein, kann eine systemische Therapie mit konventionellen Medikamenten oder mittels Biologika erfolgen. Die Therapie der Psoriasis ist immer symptomatisch, da es keine kurative Therapie gibt. Biologika rücken immer mehr in den Vordergrund der systemischen Therapiemöglichkeiten und sind sowohl in ihrer objektiven Wirksamkeit, als auch in der Verbesserung der Lebensqualität der Kinder sehr effektiv.

Komorbiditäten sind häufig und es sollte regelmäßig darauf gescreent werden. Insbesondere bei Verdachtsmomenten in der Anamnese oder anhand des klinischen Eindrucks.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory, immune-mediated, systemic disease that primarily affects the skin, but not exclusively.

Psoriasis occurs worldwide, but the prevalence varies across different ethnicities and countries. It is generally estimated that 25% to 1/3 of those affected develop psoriasis during childhood or adolescence. Reliable epidemiological data in pediatric populations are difficult to obtain, due to the inconsistency in reporting standards. The prevalence of psoriasis in individuals under the age of 18 ranges from 0,7% to 3,8%. As expected, psoriasis can manifest at any age, and the prevalence increases with age.

Genetics play an important role in the etiology and pathogenesis of psoriasis. Early observations indicated that the incidence of psoriasis is higher in those with positive family history compared to the general population. Initial genetic research relied heavily on linkage analyses, which managed to identify nine genetic loci. The most significant among these is PSORS1, which includes HLA-C*06:02 or HLA-Cw6. Genome-wide association studies have identified numerous genes associated with psoriasis. The importance of HLA-cw6 is of such significance, that some authors differentiate between Type 1 (HLA-Cw6 positive with positive family history and early onset) and Type 2 (HLA-Cw6 negative with later onset) Psoriasis. HLA-Cw6 is the most critical gene, but no single genetic variant has been identified that could explain psoriasis onset by itself. Multiple susceptibility genes must interact with triggers such as: Infections (especially upper respiratory tract infections caused by beta-hemolytic-streptococci), stress, smoking (including passive smoking), medications and physical trauma.

The pathogenesis of psoriasis is not fully understood but involves a complex interplay between the innate immune system and, adaptive immune system, genetic variants, and triggers. T-cells, keratinocytes, antigen-presenting-cells, and cytokines play key roles in disease initiation and maintenance. The TNF- α -IL-23-Th17 signaling pathway is one of the most critical cascades in psoriasis pathogenesis and a target for many modern therapeutics.

Clinical presentation varies depending on age and psoriasis subtype. In children, Plaque-type psoriasis remains the most common form. Typical lesions are sharply demarcated, pink to red plaques with silvery scaling.

Topical therapy remains first-line treatment, particularly for mild psoriasis. If topical therapy is insufficient or the disease is not limited to skin involvement, conventional systemic agents or biologics may be used. Treatment is symptomatic, because curative therapy does not exist. Biologics are becoming increasingly prominent in systemic therapy due to their efficacy in improving skin clearance and quality of life.

Comorbidities are common, and regular screening is essential, particularly if suspicions arise due to medical history or clinical findings.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Zusammenfassung	4
Abstract	6
Inhaltsverzeichnis	8
Abkürzungen und deren Erklärung	9
Tabellenverzeichnis	11
Einleitung	12
1 Material und Methoden	13
2 Ergebnisse	14
2.1 Epidemiologie:	14
2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	15
2.2.1 Genetik	16
2.2.2 Triggerfaktoren	19
2.2.3 Pathogenese	19
2.2.4 Spezielles zur Pathogenese von anderen Varianten der Psoriasis	23
2.3 Klinik	23
2.3.1 Plaque Psoriasis – Psoriasis vulgaris	27
2.3.2 Psoriasis guttata	28
2.3.3 Psoriasis inversa	30
2.3.4 Psoriatische Windeldermatitis	31
2.3.5 Nagelpsoriasis	33
2.3.6 Psoriasis pustulosa	34
2.3.7 Psoriasis erythrodermica	36
2.4 Verlaufsparemeter	37
2.4.1 Psoriasis Area and Severity Index	38
2.4.2 Dermatology Life Quality Index	39
2.4.3 Psoriasis Disability Index	39
2.5 Therapie	40
2.5.1 Topische Therapie	42
2.5.2 Konventionelle Systemische Therapie	49
2.5.3 Biologika	58
2.6 Komorbiditäten	65
2.6.1 Psoriasis-Arthritis	66
2.6.2 Übergewicht und Adipositas	67
2.6.3 Bluthochdruck (Hypertonie)	67
2.6.4 Diabetes mellitus	68
2.6.5 Metabolisches Syndrom	68
2.6.6 Psychiatrische/Psychologische Komorbiditäten	70
2.6.7 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	71
3 Diskussion	71
Literaturverzeichnis	74

Abkürzungen und deren Erklärung

ACT1	<i>ACT1-Adapterprotein</i>
AMP	<i>Antimikrobielle Peptide</i>
ANA	<i>Antinukleäre Antikörper</i>
AP-1	<i>Aktivator-Protein-1</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
C/EBP	<i>CCAAT/Enhancer-Binding-Protein</i>
CARD	<i>Caspase rekrutierende Domäne</i>
CARD14	<i>Caspase-Rekrutierungsdomänen-enthaltende Protein 14</i>
CD8	<i>Cluster of Differentiation 8</i>
CD-95	<i>Cluster of Differentiation 95</i>
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CRABP	<i>Cellular Retinoic Acid Binding Protein</i>
DLEU1	<i>Deleted in lymphocytic leukemia 1</i>
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DM II	<i>Diabetes mellitus Typ II</i>
DNS	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
ERAP1	<i>Endoplasmatische Retikulum-Aminopeptidase 1</i>
ERK	<i>Extracellular-signal Regulated Kinase</i>
FSE	<i>Fumarsäureester</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
GSK3 beta	<i>Glykogensynthase-Kinase 3 beta</i>
GWAS	<i>Genome-wide Association study/Genomweite Assoziationsstudie</i>
HbA1c	<i>Hämoglobin-A1c</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HLA	<i>Humanes Leukozytenantigen</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFIH1	<i>Interferon Induced with Helicase C Domain 1</i>
IFN- α	<i>Interferon alpha</i>
IFN- β	<i>Interferon beta</i>
IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IL23	<i>Interleukin 23</i>
LCE	<i>Late cornified envelope</i>
LL37	<i>spezielles antimikrobielles Peptid</i>
mDCs	<i>myeloide dendritische Zellen</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex/Haupthistokompatibilitätskomplex</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NF κ B	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i>
p38-MAPK	<i>p38-mitogenaktivierende Proteinkinasen</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PASI100	<i>Psoriasis Area and Severity Index Reduktion von 100 Prozent</i>
PASI25	<i>Psoriasis Area and Severity Index Reduktion von 25%</i>
PASI-50	<i>Psoriasis Area and Severity Index Reduktion von 50%</i>
PASI-75	<i>Psoriasis Area and Severity Index Reduktion von 75%</i>
PASI-90	<i>Psoriasis Area and Severity Index Reduktion von 90%</i>
PCOS	<i>Polyzystisches Ovarialsyndrom</i>
pDCs	<i>plasmazytoide Dendritische Zellen</i>
PDI	<i>Psoriasis Disability Index</i>

PML	<i>progressive multifokale Leukenzephalopathie</i>
PsA	<i>Psoriasis Arthritis</i>
PSORS	<i>Psoriasis-Suszeptibilitätslocus</i>
PUVA	<i>Psoralen Plus Ultraviolett A Strahlung</i>
RNS	<i>Ribonukleinsäure</i>
RR	<i>Riva Rocci/Blutdruck</i>
SGA	<i>small for gestational age</i>
Slan	<i>6-Sulfo LacNAc</i>
SLC39A4	<i>Solute Carrier Family 39 Member 4</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism/Einzelnukleotid-Polymorphismus</i>
SSSS	<i>Stahylococcal scalded skin Syndrom</i>
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
T-17	<i>Typ-17-T-Helferzellen</i>
Th-1	<i>Typ-1-T-Helferzelle</i>
Th-17	<i>Typ-17-T-Helferzelle</i>
Th22	<i>Typ-22-T-Helferzelle</i>
TLR7	<i>Toll-like Rezeptor 7</i>
TLR8	<i>Toll-like Rezeptor 8</i>
TLR9	<i>Toll-like Rezeptor 9</i>
TNF	<i>Tumornekrosefaktor</i>
TNFR	<i>Tumornekrosefaktor Rezeptor</i>
TNF- α	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>
TYK2	<i>Tyrosinkinase 2</i>
U.K.	<i>United Kingdom/Vereinigtes Königreich</i>
UE	<i>unerwünschte Ereignisse</i>
UV	<i>Ultra Violett</i>
UVA	<i>Ultraviolett A</i>
UVB	<i>Ultraviolett B</i>
Vit.-D-Analoga	<i>Vitamin-D-Analoga</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Mögliche kausale Gene für Psoriasis(12).....	18
Tabelle 2 Psoriasisformen und ihre klinische Präsentation(4, 16, 46)	25
Tabelle 3 Psoriasisformen und ihre Differentialdiagnosen(4, 16, 46).....	26
Tabelle 4 IDF Definition von Risikogruppen und metabolisches Syndrom in Kindern und Jugendlichen(127)	69

Einleitung

Psoriasis ist eine chronisch entzündliche, immunmedierte, systemische Erkrankung, die in erster Linie die Haut betrifft und durch eine Hyperproliferation der Epidermis charakterisiert ist. Sie stellt eine der häufigsten entzündlichen Dermatosen im Kindes- und Jugendalter dar. Es gibt eine signifikante genetische Komponente, sowie Umweltfaktoren, die zum Ausbruch der Erkrankung führen, bzw. beitragen können. Die Betroffenen haben einen hohen körperlichen sowie psychosozialen Leidensdruck, was in der Therapie berücksichtigt werden sollte. Die Diagnose erfolgt anhand klinischer Merkmale, dabei unterscheidet sich die klinische Ausprägung jedoch häufig in Morphologie und Verteilung. Mögliche Differentialdiagnosen sollten daher bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden.(1, 2)

Ziel dieser Arbeit ist es der oder dem Lesenden einen Einblick in die Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese zu geben sowie über Klinik und Verlaufsformen zu informieren.

Weiters soll sie einen Überblick über die Fülle an Therapieformen und -modalitäten für Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen bieten.

Als systemische Erkrankung ist es auch wichtig über etwaige Komorbiditäten Bescheid zu wissen um diese früh zu erkennen und bei Bedarf zeitnah gegensteuern zu können.

1 Material und Methoden

Für diese Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche zum Thema „Psoriasis im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war es Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, klinische Präsentation, Therapieoptionen sowie Komorbiditäten dieser Erkrankung darzustellen. Die Recherche erfolgte hauptsächlich auf der wissenschaftlichen Datenbank „PubMed“ sowie zu einem kleinen Teil auf „Google Scholar“. Suchbegriffe wie „Psoriasis“, „children“, „adolescents“, „pediatric“, „epidemiology“, „therapy“, „comorbidity“ wurden verwendet. Es wurden Originalarbeiten, systemische Reviews, Metaanalysen sowie Leitlinien und Konsensuspapiere in die Arbeit eingeschlossen.

Es wurde darauf geachtet lediglich Quellen, die sich explizit mit Psoriasis im Kindes- und Jugendalter auseinandersetzen zu verwenden, mit Ausnahme des Kapitels Ätiologie und Pathophysiologie, wo auch Arbeiten, welche nicht explizit auf Kinder bezogen sind, verwendet wurden. Ausgeschlossen wurden nicht peer-reviewte Quellen.

Titel und Abstract wurden zunächst auf Relevanz geprüft und für ausgewählte Arbeiten erfolgte eine Extraktion relevanter Daten zu folgenden Themen: Epidemiologie, Genetische und immunologische Grundlagen, Klinische Präsentation, Diagnostik und Differentialdiagnosen, Therapiemöglichkeiten und deren Evidenzlage, sowie Komorbiditäten.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden anschließend thematisch geordnet und zusammengefasst.

2 Ergebnisse

2.1 Epidemiologie:

Psoriasis tritt weltweit auf, jedoch gibt es maßgebliche Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz in unterschiedlichen Ethnien. In den Vereinigten Staaten sind etwa zwei Prozent der allgemeinen Bevölkerung betroffen. Auf den Faröer Inseln liegt die Prävalenz bei 2,8 Prozent, während die Prävalenz in Japan sehr gering ist und davon auszugehen ist, dass australische Aborigines sowie südamerikanische Ureinwohnerinnen und Ureinwohner möglicherweise gar nicht von der Erkrankung betroffen sind.(3)

Generell ist davon auszugehen, dass etwa 25-33 Prozent der Betroffenen vor dem 18. Lebensjahr bereits an Psoriasis erkranken. Die Psoriasis stellt eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen im Kindesalter dar. Schätzungen zur Prävalenz bei Kindern reichen von 0,7 bis 3,8 Prozent. (4) Die Diskrepanz ist hauptsächlich auf uneinheitliche Datenerhebung und Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen zurückzuführen.

Psoriasis kann in jedem Lebensalter auftreten, von der Geburt bis ins hohe Alter.(3)

Eine positive Familienanamnese ist mit einem früheren Auftreten der Psoriasis und dem Auftreten von Enthesitiden assoziiert.(5) Eine genaue Bestimmung des Beginns der Erkrankung ist häufig schwierig, da die meisten Studien sich entweder auf Auskunft der Patientin bzw. des Patienten zum ersten Auftreten von Läsionen oder auf die Diagnosestellung durch eine Ärztin oder einen Arzt stützen. Minimale Läsionen können jedoch schon viel früher auftreten und der Patientin oder dem Patienten nicht aufgefallen sein oder die Ärztin bzw. der Arzt erst zu einem späteren Zeitpunkt konsultiert worden sein. In mehreren großen Studien wurden jedoch zwei Altersgipfel festgestellt. Der erste Altersgipfel liegt zwischen 15 und 20, der zweite liegt zwischen 55 und 60 Jahren. (3) In Studien zur Psoriasis im Kindesalter, definiert als unter 18 Jahre alt, zeigte sich, dass die Prävalenz in Europa bei 0,71 Prozent liegt, während sie in Asien nahezu bei 0 liegt.(6) Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2010, zeigte, dass die Prävalenz im Alter von 1 bei 0,12 Prozent liegt und bis 18 auf 1,24 Prozent steigt. Die Prävalenz erhöht sich also um den Faktor 10. Damit sind Kinder zwar weniger häufig betroffen als Erwachsene, jedoch ist es nach wie vor eine häufige Erkrankung. (7)

Weiters zeigte eine Studie aus dem Vereinigten Königreich, dass die Inzidenz für Psoriasis bei Mädchen im Kindesalter wesentlich höher ist als bei Buben. Anhand einer Grafik zur Inzidenz der Early onset Psoriasis (Auftreten vor dem 40. Lebensjahr) zeigt diese, dass die Inzidenz im U.K. bei 17-jährigen Mädchen bei 200/100000 Personenjahren liegt, während sie bei Buben im gleichen Alter bei etwa 140/100000 Personenjahren liegt. Mädchen sind also zumindest im U.K. wesentlich häufiger im Kindesalter von Psoriasis betroffen als britische Buben. Dieselbe Studie zeigt ebenfalls, dass die Inzidenz, sowie Prävalenz nicht nur global betrachtet mit zunehmender nördlicher Breite steigt, sondern auch innerhalb des Vereinigten Königreichs. Für jeden Grad nördliche Breite steigt die Inzidenz dort um 6,5 Fälle pro 100 000. (8)

Eine Studie aus Australien, welche sich primär mit den Erstmanifestationsformen von Psoriasis beschäftigt hat, untersuchte 1262 Fälle. Hierbei konnten sie lediglich in der Psoriasis capitis Gruppe eine Überrepräsentation von Mädchen feststellen. In allen anderen Untergruppen war die Geschlechterverteilung nahezu gleich. Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass sich die Studie nicht primär mit der Epidemiologie der Psoriasis im Kindes- und Jugendalter beschäftigt hat. (9)

Eine Studie aus dem Mittleren Westen der Vereinigten Staaten widerspricht der häufig genannten Zweigipfeltheorie zumindest für die von ihnen erforschte Population und gibt zu bedenken, dass die meisten Studien, welche von der Zweigipfeltheorie ausgehen keine Inzidenzstudien sondern Prävalenzstudien seien und die Inzidenzrate gleichmäßig bis zur 70. Dekade steigt. Bei Kindern steigt sie bis zum Alter von sieben Jahren etwas rapider, danach flacht sie etwas ab. Daher sollte man bei klinischem Verdacht auch außerhalb der zwei Altersgipfel unbedingt an die Diagnose der Psoriasis denken. (10)

2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Psoriasis hat eine signifikante genetische Komponente, zum Ausbruch der Erkrankung führen jedoch meist Umweltfaktoren, so zumindest die Annahme. Die Pathogenese der Psoriasis ist noch nicht abschließend geklärt. (11)

2.2.1 Genetik

Es wurde schon lange beobachtet, dass die Inzidenz für Psoriasis bei erst- und zweitgradig Verwandten von Betroffenen signifikant höher ist als in der Gesamtpopulation. Auch eine höhere Konkordanz zwischen monozygoten als zwischen dizygoten Zwillingen legte bereits früh eine genetische Assoziation mit Psoriasis nahe. (12)

Kopplungsanalysen, in welchen multiple Familien mit mehreren Betroffenen untersucht wurden, haben neun Gen-loci identifiziert, welche mit einem Auftreten der Psoriasis assoziiert sind, nämlich PSORS1-9. Für die meisten dieser Loci konnten die Erkenntnisse jedoch nicht regelmäßig repliziert werden, was die Limitierungen von Kopplungsanalysen bei multifaktoriellen Erkrankungen aufzeigt mit der Ausnahme des PSORS1 locus. Dieser liegt nämlich im Intervall des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), welcher für Gene, die in der Antigenpräsentation involviert sind, kodiert.

Diese Region kodiert weiters für Corneodesmosin, welches für ein Protein in Desmosomen kodiert und somit eine Rolle in der Kohäsion von Keratinozyten und der Hautschuppung spielt. PSORS1 erklärt 35-50% der Krankheitsvererbung, die durch Psoriasis-assoziierte Gen-loci erklärbar sind.

Trotz der Komplexität der Herstellung von Korrelationen innerhalb des MHC Intervalls, aufgrund von allelischer Assoziation, kann HLA-C*06:02 nun mit relativer Sicherheit als das am wahrscheinlichsten für Psoriasis kausale Allel in diesem Genlocus betrachtet werden. (12)

Weitere erfolgreich validierte Kopplungsergebnisse weisen PSORS2 und PSORS4 auf. Das am wahrscheinlichsten prädisponierende Gen in der PSORS2 Region ist CARD14. Die Proteine der CARD Familie spielen eine Rolle in der Aktivierung von NF- κ B. Es wird vermutet, dass CARD 14 Mutationen dazu führen können, dass es durch einen Trigger zu einer Überaktivierung von NF- κ B kommen kann. CARD 14 ist in von Psoriasis betroffenen Patientinnen und Patienten in suprabasalen epidermalen Schichten überexprimiert und in der Basalmembran herunterreguliert, während es sich in gesunden Individuen hauptsächlich in der Basalmembran findet. Im PSORS4 locus befindet sich das Gen LCE-Gen, welches für Proteine des stratum corneum kodiert und somit in eine Rolle in der endgültigen epidermalen Differenzierung spielt. (12-14)

Seit 2005 werden sogenannte Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchgeführt, um bestimmte Phänotypen mit den jeweiligen Allelen assoziieren zu können. Hierzu wird eine

von einem bestimmten Merkmal, in unserem Fall Psoriasis-Betroffene, mit einer gesunden Kontrollpopulation verglichen, kommt es bei der Betroffenen Gruppe zu einer Häufung eines Allels wird die Assoziation, jedoch nicht die Kausalität hergestellt. Bei ausreichend großer Probenzahl können damit also auch geringe Abweichungen in Allelfrequenzen erkannt werden, was bei häufigen komplexen Erkrankungen, wie der Psoriasis das Erfassen von Assoziationen zwischen bestimmten Allelen und dem untersuchten Phänotyp erheblich erleichtert.

Neuere Untersuchungen versuchten mithilfe von Exom-Chips Protein verändernde Varianten nachzuweisen. In einer Meta-Analyse von 12000 Betroffenen und 29000 Kontrolllexomen wurden potentiell funktionelle SNPs (Single-nucleotid-Polymorphismen) in 11 bekannten Psoriasis Suszeptibilitätsloci hervorgehoben. Dank dieser Studie wurden neue Einsichten in die komplexe Rolle von seltenen Varianten in den IFIH1 und TYK2 Genen, welche eine Rolle im Interferon Signalweg und somit in der angeborenen Immunabwehr spielen, gewonnen werden.

Heutzutage ist es jedoch nicht mehr Standard zusätzliche SNPs physisch zu genotypisieren, sondern Genomweite genetische Imputationen mithilfe öffentlich zugänglicher Ressourcen (genetische Datenbanken) durchzuführen. Die Imputation stellt ein essenzielles Werkzeug dar, um große Meta-Analysen mit den Daten aus unterschiedlichen GWAS-Plattformen zu ermöglichen. Schlussendlich konnte so ein weiterer Psoriasis Suszeptibilitätslocus DLEU1, welcher eine Rolle in der Apoptose spielt und eher als Tumorsuppressor Gen bekannt ist, entdeckt werden. Durch die Kombination mehrerer Datensätze von vorhergegangenen GWAS konnten mit Hilfe von Imputation 16 neue Psoriasis-assoziierte Regionen identifiziert werden.

Durch die oben beschriebenen Bemühungen war es möglich für europäische Populationen 65 Suszeptibilitätsloci für die Plaque Psoriasis zu identifizieren. Obwohl diese loci über viele Gene verteilt sein können, sind viele der wichtigsten SNPs in einer Nähebeziehung zu Genen, welche in der Antigenpräsentation, T-17 Zell Aktivierung, angeborenen Immunabwehr und in der Funktion der Hautbarriere eine wichtige Rolle spielen.

Antigenpräsentation	NF-κB-Signalkaskade	IL23/IL17 Signalkaskade	Hautbarriere	Typ 1 Interferon Signalweg
HLA-C	CARD-14	IL23R	LCE3	DDX58
ERAP1	TNIP1	IL23A	KLF4	IFIH1
	TNFAIP3	IL12B	CDSN	EXOC2
	TRAF3IP2	TYK2		RNF114
	NFKBIZ	PTPN2		TRIM47/56
	NFKBIA	STAT3		ELMO1
	IKBKE	TNFSF15		
	REL	IRF4		
	CHUK	SOCS1		
	CARM1	ETS1		

Tabelle 1 Mögliche kausale Gene für Psoriasis(12)

Weiters wurde festgestellt, dass es auch Gen zu Gen Interaktionen gibt, welche zur Vererbung der Psoriasis Suszeptibilität beitragen. Varianten im ERAP1 Gen führen in Individuen, welche auch ein Risikoallel bei HLA-C aufwiesen zu einer erhöhten Suszeptibilität, nicht jedoch in jenen, die keine Risikovariante in diesem Bereich aufweisen. (12) HLA Cw6 ist ein so wichtiges Gen in der Entstehung der Psoriasis, dass bei Vorhandensein dieses Gens das relative Risiko an Psoriasis zu erkranken um 13% in europäischen Populationen und um 25% in Menschen japanischer Herkunft erhöht ist. Basierend darauf gehen manche Klinikerinnen und Kliniker von zwei Typen der Psoriasis aus. Die Typ 1 Psoriasis, welche früh beginnt, eine positive Familienanamnese für Psoriasis aufweist und HLA Cw6 positiv ist, und die Typ 2 Psoriasis welche später auftritt, ohne positive Familienanamnese und keine Expression von HLA Cw6 aufweist. (2)

Trotz solider Evidenz für die Relevanz der Genetik in der Pathogenese der Psoriasis, gibt es keine einzelne genetische Variante, welche für sich alleinestehend das Auftreten der Erkrankung erklären würde. Daher müssen mehrere Mutationen und Umweltfaktoren(Trigger), welchen in etwa 30% des Erkrankungsrisikos zugeschrieben wird aufeinander treffen. (15)

Genetische Untersuchungen haben auf diese Weise wichtige Erkenntnisse zur Verständnis der Ätiologie der Psoriasis und dem Zusammenspiel von Immunaktivierung und Störung der Hautbarriere in der Pathogenese beigetragen. Weiters ermöglichten diese Einsichten die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten, auf welche im Kapitel Biologika näher eingegangen wird. (12)

2.2.2 Triggerfaktoren

Infekte im oberen Respirationstrakt sind häufig Auslöser für den Krankheitsbeginn im Kindesalter. 14,8% haben einen solchen und 21,3% haben einen auf beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A positiven Pharynxabstrich. (4)

Weitere im Kindesalter relevante Triggerfaktoren sind Stress, Infektionen, Medikamente und Traumata (Koebner Effekt). Zusätzlich wurde Übergewicht und Adipositas als Risikofaktor für Psoriasis im Kindesalter identifiziert. (2, 16, 17) Paradoxe Weise können auch TNF-Inhibitoren wie Infliximab und Adalimumab zum Auftreten von Psoriasis führen. (18)

Psoriasis im Kindes- und Jugendalter ist auch häufig auf emotionalen Stress zurückzuführen, und auch passiv Rauchen gilt als wichtiger Triggerfaktor. Es scheint jedoch auch Uneinigkeit darüber zu herrschen, ob Übergewicht als Risikofaktor oder als Folge der Psoriasis zu sehen ist. Manche Autorinnen und Autoren argumentieren dafür, dass es ein Risikofaktor ist, während andere der Meinung sind, es sei eine Konsequenz. Nur prospektive Studien könnten diese Frage vermutlich restlos klären. (19)

In 66% der Fälle ist das Auftreten der Psoriasis guttata mit Infektionen im Oberen Respirationstrakt nur wenige Wochen vor dem Auftreten der Hauteffloreszenzen assoziiert. Die Inzidenz von nachgewiesenen Infektionen mit beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A lag bei 82% und für alle beta-hämolyisierenden Streptokokken bei 97%. Es konnte jedoch kein spezifischer M-Serotyp als Auslöser festgestellt werden, daher wird davon ausgegangen, dass der Krankheitsbeginn eher auf eine wirtspezifische Reaktion als auf einen spezifischen Subtyp zurückzuführen ist. (20) Kreuzreaktionen zwischen Keratinozyten in unreifer läsioneller Haut und Streptokokken Antigenen könnten eine Rolle in Bezug auf den Autoimmunprozess bei Psoriasis guttata spielen. (21)

2.2.3 Pathogenese

Die Pathogenese der Psoriasis basiert auf einer chronischen Entzündung, vermehrter Proliferation von Keratinozyten und fehlender Ausreifung dieser. Obwohl sich die

wesentlichsten Veränderungen in Psoriasis in der Epidermis, also der obersten Hautschicht, welche von Keratinozyten aufgebaut ist, abspielen, sind sie nicht auf diese begrenzt. Die Keratinozyten interagieren mit vielen verschiedenen Zellen und die Veränderungen greifen auch in die Dermis über. (22-24)

Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems, befeuert durch Zytokine mit einer persistierenden autoinflammatorischen Komponente, ist in manchen Patientinnen und Patienten ursächlich, während eine T-Zell mediierte autoimmun Reaktion in anderen als Ursache angenommen wird. Die autoimmunologische und autoinflammatorische Komponente potenzieren sich dann gegenseitig, sodass es zur Erkrankung kommt. (25) Die Psoriasis kann in eine Anfangsphase, ausgelöst durch Trauma (Köbner Phänomen), Infektionen oder andere Trigger und in eine Erhaltungsphase, charakterisiert durch ein chronisch klinisches Fortschreiten der Erkrankung, eingeteilt werden. (22)

T-Zellen, Keratinozyten, Langerhans Zellen, Makrophagen und Zytokine spielen alle eine wichtige Rolle in der Entstehung der Erkrankung. Selbstantigene oder Autoantigene aktivieren Dendritische Zellen und führen zur Freisetzung von Zytokinen wie TNF, Interferone, Interleukin 12 und IL23 welche T-Zellen (Th-1, Th-17, Th22) rekrutieren. (16) T-Zellen setzen mehr Zytokine frei, welche wiederum die Hyperproliferation und verkürzten Zellzyklen der Keratinozyten befeuern. (2, 26)

Dendritische Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Anfangsphase der Psoriasis. Sie gehören zu den antigenpräsentierenden Zellen. Ihre Aktivierung in der Pathogenese der Psoriasis ist nicht abschließend geklärt. Einer der vermuteten Mechanismen beruht darauf, dass sogenannte AMPs (antimikrobielle Peptide), welche von Keratinozyten als Reaktion auf Schäden freigesetzt werden, eine Rolle spielen, da sie in von Psoriasis betroffenen Hautarealen überexprimiert werden. Unter den mit am meisten erforschten AMPs findet sich LL37. (27) Diesem LL37 oder auch Cathelicidin wird eine wichtige Rolle in der Pathogenese zugesprochen. Es wird von beschädigten Keratinozyten freigesetzt und bildet dann mit körpereigener DNS von anderen beschädigten Zellen Komplexe. Diese Komplexe stimulieren toll-like Rezeptor 9 (TLR9) in plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs). Die Aktivierung dieser Zellen führt zur Produktion von Typ 1 Interferonen (IFN- α , IFN- β). Der Typ 1 Interferon Signalweg führt zu einer Ausreifung von myeloiden dendritischen Zellen und spielt vermutlich auch in der Funktion und Ausreifung von Th1 und Th17 T-Helferzellen eine Rolle. (28-31)

Während LL37-DNS Komplexe pDCs über TLR9 stimulieren, können LL37-RNS Komplexe dies über toll-like Rezeptor 7 (TLR7). Weiters können LL37-RNS Komplexe mDCs über toll-like Rezeptor 8 (TLR8) aktivieren. (27, 28) Die aktivierten myeloiden dendritischen Zellen wandern in den Lymphknoten und sezernieren dort Tumornekrose Faktor- α (TNF- α), Interleukin 23(IL23) und Interleukin 12 (IL12). Die beiden Interleukine aktivieren die Differenzierung und Proliferation von Th17 und Th1. Slan (6-sulfo LacNAc) dendritische Zellen, welche wichtige proinflammatorische Zellen in der Haut von Psoriasisläsionen sind, reagieren auf LL37-RNS Komplexe mit der Freisetzung hoher Mengen an TNF- α , IL23 und IL12. (32)

Die Aktivierung des erworbenen Immunsystems über spezifische T-Zell Subtypen befeuert die Erhaltungsphase der Psoriasis. Th17 setzt Zytokine wie IL17, IL21 und IL22 frei, welche die Proliferation von Keratinozyten in der Epidermis aktivieren. Das entzündliche Milieu aktiviert die Keratinozyten Proliferation weiter über TNF- α , IL-17 und IFN- γ (Interferon-gamma). Keratinozyten werden außerdem von LL37-DNS Komplexen aktiviert und erhöhen die Produktion von Typ 1 Interferonen. Weiters spielen Keratinozyten eine wichtige Rolle in der Entzündungskaskade über IL1, IL6, und TNF- α , Chemokine und die Sekretion von AMP. (22, 28)

Ein häufig zitiertes Mausmodell um psoriasisartige Entzündungen zu erklären beruht auf dem Effekt des TLR7 und TLR8 Agonisten Imiquimod, welcher in der Haut von Mäusen Hautläsionen verursacht hat welche der Plaque-Psoriasis beim Menschen in Bezug auf Erythem, Hautverdickung, Schuppung, Neoangiogenese und der Zusammensetzung des Entzündungsinfiltrates(T-Zellen, neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen, plasmoid dendritische Zellen) sehr ähnlich sind. Dies unterstreicht die Bedeutung von TLR7 und 8 in der Anfangsphase der Erkrankung. Zusätzlich dazu wurde in dieser Studie festgestellt, dass die Interleukin-23/Interleukin-17 Achse eine essenzielle Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen, da sich gezeigt hat, dass wenn man diese beiden Moleküle mittels Gen-Knockout inaktiviert es zu einer nahezu vollständigen Blockade der Erkrankung trotz durchgehender Imiquimod Applikation kommt. (33)

Der TNF- α -IL-23-Th17 Signalweg ist charakteristisch für die Plaque Psoriasis. Die IL-17 Cytokine bestehen aus sechs Untergruppen, die von A-F unterteilt werden. Die für die

Psoriasis relevanten Untergruppen sind vor allem IL-17A und IL-17F. Diese beiden wirken über den selben Rezeptor, jedoch unterscheiden sie sich in ihrer Wirkungspotenz. IL-17A hat eine stärkere Wirkung als IL-17F. Wenn IL-17A an seinen Rezeptorkomplex bindet, kommt es zur Rekrutierung von Act 1-Adapterprotein (ACT1). Durch die Interaktion zwischen ACT1 und dem IL-17 Rezeptorkomplex kommt es zu einer Aktivierung von mehreren intrazellulären Kinasen. Darunter Extracellular-signal Regulated Kinases (ERK), p38-mitogenaktivierte Proteinkinasen (p38-MAPK), Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase 7 (TAK1 oder MAP3K7), I κ b Kinase und die Glykogensynthase-Kinase 3 beta (GSK3 beta). Diese Kinasen ermöglichen NF κ B, Aktivator-Protein-1 (AP-1) und CCAAT/Enhancer-Binding-Protein (C/EBP) die Transkription proinflammatorischer Cytokine, Chemokine, sowie Antimikrobielle Peptide (AMPs). Th1 und Th2 Cytokine wirken über den Januskinase-STAT Signalweg. Th17 wirkt in erster Linie über ACT1 und NF κ B.

Dies erklärt auch die Wirkung von Medikamenten, die gezielt in die Tumornekrosefaktor- α -, Interleukin-23- und Interleukin-17-Signalkaskaden eingreifen. (34-36)

Die Dauer des Zellzyklus in hyperproliferierenden Keratinozyten ist stark reduziert.

Während die Ausreifung und Abschuppung von normalen Keratinozyten in etwa 26 Tage dauert, benötigt es in der von Psoriasis betroffenen Epidermis lediglich 4 Tage. (26)

Keratinozyten aus Psoriasis Plaques exprimieren STAT3, ein Transkriptionsfaktor welcher im Mausmodell psoriasisartige Veränderungen verursacht hat. STAT3 wird von Zytokinen wie Interleukin-6, IL-20 und IL-22 aktiviert, was wiederum eine Verbindung zwischen Keratinozyten Proliferation und dem Immunsystem in der Entstehung der Psoriasis herstellt.

Weiters gibt es mehrere vaskuläre Veränderungen wie die durch Interleukin-8 und Transforming growth factor α induzierte Angiogenese, dilatierte geschlängelte Gefäße in der papillären Dermis und die Bildung von Hochendothelvenolen. Durch die Erhöhung der Mikrozirkulation und dem damit verbundenen vermehrten Austritt von T-Lymphozyten wird der Psoriasis Plaque weiter aufrechterhalten. In schweren Fällen von Psoriasis kommt zusätzlich eine mikrovaskuläre Hyperpermeabilität mediiert durch den Endothelwachstumsfaktor (VEGF) hinzu. Die Vermehrung von Blutgefäßen in Psoriasis Plaques könnte auch das Auspitz Phänomen erklären. (2, 37)

2.2.4 Spezielles zur Pathogenese von anderen Varianten der Psoriasis

Während der TNF- α -IL-23-Th17 Signalweg eine zentrale Rolle in der T-Zell mediierten Plaque Psoriasis spielt, scheint das angeborene Immunsystem in der Entstehung anderer Varianten eine führende Rolle zu spielen. (25)

Wie bereits unter dem Kapitel Triggerfaktoren erwähnt wird davon ausgegangen, dass es durch Superantigene (Antigene, die unabhängig von Antigen präsentierenden Zellen zu einer Überaktivierung von T-Lymphozyten führen und dadurch toxisch wirken) von Streptokokken zu einer Expansion von T-Zellen in der Haut bei von Psoriasis guttata Betroffenen kommt. (38) Es konnte gezeigt werden, dass es eine beachtliche Sequenzhomologie zwischen bestimmten Proteinen von Streptokokken und dem Keratin 17 Protein im Menschen gibt. Molekulare Mimikry könnte also eine Rolle in Patientinnen und Patienten mit dem MHC HLA-Cw6 Allel spielen, da es in diesen Patientinnen und Patienten sowohl durch Keratin 17 als auch durch Streptokokkenproteine zu einer IFN- γ Freisetzung durch CD8-positive T-Zellen kommt. (39, 40)

Die Psoriasis pustulosa ist durch eine Überexpression von IL-1 β , IL-36 α , und IL-36 γ (Interleukine), im Vergleich zur Plaque psoriasis gekennzeichnet. (41) Dennoch muss der Interleukin-17 Signalweg auch hier eine Rolle spielen, da Betroffene ohne Mutationen im Interleukin 36-Rezeptor auf Therapien mit IL-17 Antagonisten angesprochen haben. (42, 43)

2.3 Klinik

Die Anamnese und Symptome können je nach Alter des Kindes und der Form der Psoriasis variieren und sich auch mit der Zeit verändern. Bei Säuglingen mit Psoriasis kommt es oft zu einer Windeldermatitis (Windelausschlag, Windelektzem), welche schlecht auf therapeutische Maßnahmen anspricht. Etwas ältere Kinder können sich mit einem asymptomatischen schuppigen Ausschlag und/oder mit starker persistierender Kopfschuppung oder Milchschorf präsentieren. Die Plaque Psoriasis stellt auch im Kindesalter die häufigste Form der Psoriasis dar. (9)

Im Vergleich zu Erwachsenen kommt es bei Kindern auch häufiger zu einer Beteiligung des Gesichts, der Beugeseiten und vor allem des Windelbereiches. Die Plaques sind bei Betroffenen im Kindes- und Jugendalter auch oft kleiner, dünner und weisen weniger Schuppung auf, was zu diagnostischen Schwierigkeiten führen kann. (9, 44)

Die typische Psoriasis Läsion ist eine scharf begrenzte pinke bis rote Läsion mit silberner Schuppung. Entfernt man diese Schuppe kommt es zum Phänomen des letzten Häutchens (einer dünnen glänzenden epithelialen Schicht) oder kleinen punktförmigen Blutungen (Auspitz Phänomen). (45)

Psoriasisform	Klinische Präsentation
Plaque Psoriasis- Psoriasis vulgaris	Gut umschriebene erythematöse Plaques mit silbern glänzender Schuppung. Typische Lokalisation: Extremitäten-Streckseiten (Ellenbogen/Knie), Stamm, Retroaurikulär, Nabelbereich, behaarte Kopfhaut, Gesäß.
Psoriasis guttata	Kleine tropfenförmige erythematöse, schuppende Papeln mit einem Durchmesser von <1cm. Typische Lokalisation: Stamm, Extremitäten, Gesicht, behaarte Kopfhaut.
Psoriasis inversa	Erythematöse Plaques mit geringer bis keiner Schuppung, möglicherweise mazerierte Läsionen in Beugefalten. Typische Lokalisation: Beugefalten, Achsel, Leiste, Kniekehle.
Psoriatische Windeldermatitis	Gut umschriebene hochrote Plaques im Windelbereich. Geringe Schuppung, eventuell mazeriert.
Nagelpsoriasis	Tüpfelnägel, Ölflecken, Trachyonychie, Onycholyse. Mit oder ohne Hautbeteiligung möglich.
Psoriasis pustulosa	Oberflächliche sterile Pusteln auf erythematöser Haut. Manchmal auf die distalen Extremitäten beschränkt (palmoplantar).
Psoriasis erythrodermatica	Generalisiertes Erythem mit Beteiligung von >75% der Hautoberfläche. Typische Psoriasisläsionen schlecht abgrenzbar. Allgemeinsymptome wie Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit

Tabelle 2 Psoriasisformen und ihre klinische Präsentation(4, 16, 46)

Psoriasisform	Differentialdiagnosen
Plaque Psoriasis-Psoriasis vulgaris	Nunmuläres Ekzem, Tinea capitis, Tinea corporis, Pityriasis rubra pilaris, Lichen planopilaris, Atopische Dermatitis
Psoriasis guttata	Pityriasis rosea, Pityriasis rubra pilaris, Nunmuläres Ekzem, Tinea corporis, Pityriasis lichenoides chronica, Lichen ruber planus
Psoriasis inversa	Erythrasma, Intertrigo, Irritativ toxische Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Tinea corporis, Mb. Darier, Mb. Hailey-Hailey
Psoriatische Windeldermatitis	Acrodermatitis enteropathica, Candidose, Erythrasma, irritativ toxische Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis
Nagelpsoriasis	Alopecia areata, Onychomykose, Lichen planus unguium
Psoriasis pustulosa	Dishydrotisches Ekzem, Staphylococcal scalded skin Syndrom (SSSS), Tinea, Candidose
Psoriasis erythrodermatica	Mycosis fungoides/kutanes T-Zell Lymphom, Staphylococcal scalded skin Syndrom (SSSS), Atopische Dermatitis, Pityriasis rubra pilaris, Abt-Letterer-Siwe Krankheit (Langerhanszell Histiozytose), Morbus Leiner

Tabelle 3 Psoriasisformen und ihre Differentialdiagnosen(4, 16, 46)

2.3.1 Plaque Psoriasis – Psoriasis vulgaris

Die häufigste Form der Psoriasis im Kindes und Jugendalter ist die generalisierte Plaque Psoriasis oder Psoriasis vulgaris. Bis zu 75% der Betroffenen in dieser Altersgruppe leiden an dieser Form. In dieser Variante präsentieren sich die scharf begrenzten Läsionen meistens an der Streckseite von Armen und Beinen. Häufige andere Prädilektionsstellen sind die behaarte Kopfhaut, der Stamm und das Gesicht.(9, 10, 44)

Die Psoriasis capitis tritt sowohl im Rahmen der Psoriasis vulgaris als auch isoliert auf. Der Kopf ist gerne Ort der Erstmanifestation im Kindesalter. (47) Die Läsionen in der behaarten Kopfhaut sind ebenfalls gut umschrieben, schuppig und variabel in Intensität der Rötung. Bei Mitbeteiligung der behaarten Kopfhaut sind häufig die Okzipitalregion und der Haaransatz betroffen. Weiters kann die Psoriasis capitis zu einer nichtvernarbenden Alopezie führen. Sobald die Psoriasis erfolgreich therapiert wurde kommt es normalerweise zu wieder zu normalem Haarwachstum in diesen Arealen. (10, 48, 49)

Klinisches Erscheinungsbild: Wie bereits anfangs erwähnt, besteht das typische Erscheinungsbild aus scharf begrenzten erythematösen Plaques mit silber-schimmernder Schuppung. Häufig betroffen sind die behaarte Kopfhaut bis zum Haaransatz. Auch hinter den Ohren (retroaurikulär), an den Ellenbogen und Knien, sowie an Bauchnabel und Gesäß zeigen sich die Läsionen häufig. (4, 16)

Diagnostik: Um die Diagnose der Psoriasis vulgaris oder Plaque Psoriasis zu stellen reicht meist das klinische Erscheinungsbild. Falls das klinische Bild keine eindeutige Diagnose zulässt, kann diese mittels Biopsie gesichert werden.(4)

Differentialdiagnosen: (4, 16, 46)

Tinea capitis/corporis: Eine Pilzinfektion mit Dermatophyten, welche je nach Lokalisation benannt wird und häufig im Kindesalter auftritt. Zur Unterscheidung reicht meist das klinische Erscheinungsbild, da die Schuppung bei Pilzinfektionen in der Regel eher randbetont ist.

Pityriasis rubra pilaris: Dabei handelt es sich um eine seltene entzündliche papulosquamöse Erkrankung der Haut. Diese führt zu roten-orange schuppigen Papeln, welche am gesamten Körper auftreten können. Es kann auch zu einer Hyperkeratose im

Bereich der Handflächen, sowie der Fußsohlen auftreten, sodass diese gelblich imponieren können. Interessanterweise spielt bei der Entstehung dieser Erkrankung vermutlich eine Mutation im CARD14 Gen und der IL17/23 Signalweg eine Rolle in der Entstehung. Sollte eine klinische Differenzierung nicht möglich sein, kann eine Biopsie sinnvoll sein. (50)

Atopische Dermatitis: Die atopische Dermatitis auch Neurodermitis genannt, ist eine häufige Erkrankung im Kindesalter. Sie ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung und wird häufig mit Allergien und/oder Asthma assoziiert. Charakteristisch sind Juckreiz, Hauttrockenheit und Ausschlag. (51)

Lichen planopilaris: Hierbei handelt es sich um eine entzündliche, primär vernarbende Alopezie. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch fleckigen, progressiven Haarverlust hauptsächlich an der Kopfhaut. Sie kann jedoch auch anderen behaarte Körperareale betreffen. (52)

Nummuläres Ekzem: Für diese Erkrankung charakteristisch sind scharf begrenzte, münzförmige, erythematöse oder ekzematöse Plaques. Im Durchmesser können die Läsionen 1-10 Centimeter betragen. Meist weisen Betroffene multiple Läsionen auf, welche eine symmetrische Verteilung aufweisen. Vor allem die Extremitäten sind häufig betroffen und die Läsionen sind sehr stark juckend. Die Diagnose wird meist anhand der typischen klinischen Präsentation gestellt. (53)

2.3.2 Psoriasis guttata

Die Psoriasis guttata stellt die zweithäufigste Form der Psoriasis im Kindesalter dar. Etwa 15-30% Kinder präsentieren sich initial mit dieser Form der Psoriasis. (10, 48, 49)

Die Psoriasis guttata ist gekennzeichnet durch das plötzliche Auftreten von tropfenförmigen Psoriasisherden. Diese können einen Durchmesser von bis zu 1cm erreichen und sind meist gleichmäßig über Stamm, Extremitäten und Gesicht verteilt. Diese Form der Psoriasis, wie bereits im Unterkapitel Triggerfaktoren erwähnt, ist häufig mit Streptokokkeninfektionen assoziiert. (16, 21) Die Herde heilen meist spontan innerhalb von 3-4 Wochen ab. Bei einigen Patientinnen und Patienten entwickelt sich jedoch im Verlauf eine Psoriasis vulgaris. (48, 49)

Diagnostik: Die Diagnose wird wie bei der Psoriasis vulgaris meist klinisch gestellt. Bei uneindeutiger klinischer Präsentation ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung möglich. Ein rezenter Infekt der oberen Atemwege in der Anamnese kann als Hinweis dienen. Ein positive Pharynxabstrich oder Streptokokkenschelltest können hilfreich sein. (4)

Differentialdiagnosen: (4, 46)

Lichen ruber planus: Dabei handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Haut und der Schleimhäute. Die Ursache ist nicht abschließend geklärt. Typisch sind juckende rot-violette Papeln und Plaques. Am häufigsten treten sie an den Handgelenken, dem unteren Rücken und an den Sprunggelenken auf. Bei Mitbeteiligung der Mundschleimhaut finden sich hier häufig Läsionen mit sogenannten Wickham-Streifen. Dabei handelt es sich um feine weißliche Streifen auf der Oberfläche der Papeln. Die Diagnose erfolgt meist klinisch. (54)

Pityriasis rosea: Die Pityriasis rosea ist eine akute selbstlimitierende papulosquamöse Hauterkrankung. Sie ist charakterisiert durch das Auftreten einer oft erhabenen, rötlich-schuppigen Läsion, welche auch als Primärmedaillon oder Primärherd bezeichnet wird. Später treten dann mehrere Herde von vielen kleinen Läsionen am Stamm und proximal an den Extremitäten auf. Die Erkrankung verschwindet nach 6-8 Wochen von selbst wieder. Selten kann es auch zum Auftreten der Erkrankung ohne das charakteristische Primärmedaillon kommen. (55)

Pityriasis lichenoides chronica: Hierbei handelt es sich um eine chronische Hauterkrankung die bei 20% der Betroffenen im Kindesalter auftritt. Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht abschließend geklärt. Die Läsionen präsentieren sich häufig als erythematöse Papeln und Plaques mit einer zentralen Schuppe. Nach Abheilung der Schuppen kommt es meist zu einer Hypo- oder Hyperpigmentierung der betroffenen Areale. Am häufigsten sind der Stamm und die Extremitäten betroffen. Meist sind die Patientinnen und Patienten symptomarm und nur selten sind die Läsionen juckend. Die Diagnose wird auch hier meist klinisch gestellt. Eine Biopsie zur Diagnosesicherung kann hilfreich sein. (56)

Weitere Differentialdiagnosen: Pityriasis rubra pilaris, Tinea corporis, Nummuläres Ekzem wurden bereits im Unterkapitel Plaque-Psoriasis-Psoriasis vulgaris beschrieben.

2.3.3 Psoriasis inversa

Die Psoriasis inversa ist durch das Auftreten von Psoriasisherden in den Beugefalten charakterisiert. Kinder sind von dieser Form der Psoriasis häufiger betroffen als Erwachsene. Morphologisch unterscheiden sie sich von der Psoriasis vulgaris vor allem durch gering oder gar nicht ausgeprägte Schuppung in den feuchten Hautfalten. (16)

In über 12% ist auch der Intimbereich (anogenital) bei Kindern über 2 Jahren betroffen. (9)

Klinisches Erscheinungsbild: Typisch ist das Auftreten der Läsionen in den Beugefalten der Haut (Leiste, Achseln, Kniekehle), also in intertriginösen Arealen. Die erythematösen Plaques können auch mazeriert sein und nur wenig bis gar keine Schuppung aufweisen. Diese Läsionen können auch zeitgleich mit Läsionen der klassischen Plaque Psoriasis andernorts auftreten. (4, 16)

Diagnostik: Obwohl auch hier eine klinische Diagnose meist möglich ist, kann zur Diagnosesicherung und Differenzierung zu anderen Erkrankungen eine Biopsie notwendig sein. Besonders bei sekundären Infektionen mit Candida und/oder Streptokokken kann die Diagnose und Therapie herausfordern sein. (4)

Differentialdiagnosen: (4, 46)

Erythrasma: Erythrasma ist eine bakterielle Infektion der Haut welche meist durch Corynebakterien verursacht wird. Dabei kommt es zur Infektion des stratum corneum der Haut in warmen und feuchten Arealen, vor allem in intertriginösen Bereichen. Der Achsel- und Leistenbereich ist häufig betroffen. (57)

Intertrigo: Die Intertrigo ist, ähnlich wie Erythrasma, eine oberflächliche entzündliche Hauterkrankung welche in Beugefalten (Kniekehle, Achsel, Ellenbeuge, Leiste) und anderen Hautfalten (Bauchfalten, Perinealbereich) auftritt. Die Erkrankung wird häufig durch Wärme, Reibung, Feuchtigkeit und folglich Mazerationen ausgelöst und eine Infektion mit Hefepilzen (Candidose) oder Bakterien kommt häufig sekundär dazu. Die Diagnose erfolgt meist anhand der klinischen Präsentation und das Anlegen von Kulturen ist nur selten notwendig. Die Intertrigo kann in jedem Lebensalter auftreten und präsentiert sich meist als erythematöse Maculae mit unterschiedlicher Farbintensität. Diese können im

weiteren Verlauf auch Erosionen aufweisen und als Komplikation kommt es zu oben genannter Sekundärinfektion. (58)

Kontaktdermatitis: Die Kontaktdermatitis ist eine entzündliche ekzematöse Hauterkrankung, die durch irritative Noxen wie Chemikalien oder Metallionen ausgelöst werden kann (Irritative Kontaktdermatitis) oder aber durch reaktive Chemikalien welche Proteine modifizieren und so eine Reaktion des angeborenen sowie des erworbenen Immunsystems nach sich zieht (allergische Kontaktdermatitis). Während die irritative Kontaktdermatitis eine unspezifische Immunreaktion auf direkte chemische Schäden der Haut, mit konsekutiver Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren aus den Zellen der Epidermis ist, stellt die allergische Kontaktdermatitis eine Typ IV allergische Reaktion vom Spättyp dar. Die meisten Kontaktdermatitiden sind selbstlimitierend und bedürfen meist nur einer supportiven Therapie. Bis zu 20% aller Kinder sind irgendwann von einer allergischen Kontaktdermatitis betroffen. (59)

Weitere Differentialdiagnosen sind die bereits im Unterkapitel Plaque Psoriasis erwähnte Tinea corporis und autosomal dominant vererbte Dermatosen wie Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey. (4, 46)

2.3.4 Psoriatische Windeldermatitis

Diese Form der Psoriasis ist im Kindes- und Jugendalter häufig, während es sie bei Erwachsenen so gut wie gar nicht gibt. Hauptsächlich sind Säuglinge von dieser Form betroffen. Sie wird unterteilt in eine disseminierte und eine lokalisierte Form. Hierbei ist vor allem, wie der Name bereits verrät, der von der Windel bedeckte Teil der Haut betroffen. Die Leisten sind häufig mitbetroffen, dies erleichtert die Differenzierung zur irritativ toxischen Kontaktdermatitis. Bei der disseminierten Form können die erythematös Schuppigen Läsionen auch andernorts auftreten. Die disseminierte Form betrifft 12,7 Prozent der Kinder und die lokalisierte Form lediglich 3,6 Prozent. Die „Windelpsoriasis“ ist besonders schwer zu therapieren, sobald die Kinder selbstständig auf die Toilette gehen und nicht mehr auf Windeln angewiesen sind, kommt es jedoch häufig zu einer Besserung oder zum Sistieren der Beschwerden. (9, 16)

Klinisches Erscheinungsbild: Scharf begrenzte erythematöse Plaques im Bereich der Leiste, des Afters und im Genitalbereich. Geringe Schuppung. Die Läsionen können auch mazeriert sein. Bei der disseminierten Form können auch andernorts Psoriasis-Läsionen auftreten. (4, 16)

Diagnostik: Die Diagnose der Windel-Psoriasis wird ebenso meist klinisch gestellt. Eine Biopsie zur Diagnosesicherung kann jedoch bei dieser Form der Psoriasis häufiger notwendig sein, um sie von etwaigen Differenzialdiagnosen sicher abgrenzen zu können. Bakterienkulturen sowie Pilzkulturen abzunehmen könnte speziell bei Verdacht auf sekundäre Infektionen der mazerierten Läsionen sinnvoll sein oder aber auch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen. (4)

Differentialdiagnosen: (4, 16, 46)

Acrodermatitis enteropathica: Die Acrodermatitis enteropathica oder auch hereditäres Zinkmangelsyndrom ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Durch eine Mutation im Zinc-Transporter Gen SLC39A4 kommt es zu einer Störung der enteralen Zink-Absorption. Es kommt zu einer Dermatitis, welche typischerweise perioral oder an den Akren auftritt, der Windelbereich kann jedoch auch betroffen sein. Die erythematösen Läsionen können auch schuppig oder pustulös imponieren. Weiters kommt es zu Haarausfall und Diarrhoe. Bei adäquater Zink-Supplementation kommt es zum vollständigen Sistieren der Symptome. (60, 61)

Candidose (Candidosis genito-glutealis infantum): Hierbei handelt es sich um eine entzündliche Hautreaktion, welche durch Hefepilze, allen voran durch die Gattung *Candida albicans*, verursacht wird. Prinzipiell kann die Erkrankung überall auftreten, intertriginöse Körperareale sind aber mitunter am häufigsten betroffen. Im Windelbereich präsentiert sich die Erkrankung initial meist mit Vesikeln oder Pusteln, welche sehr bald konfluieren. Die erythematöse Haut kann auch glänzend imponieren. Schuppung besteht wenn überhaupt meist nur an den Rändern der Läsionen. Normalerweise heilt die Candidosis bei gut entwickelten Säuglingen folgenlos ab, bei Frühchen oder sehr kleinen Säuglingen kann sie jedoch zu gefährlichen Komplikationen führen. (62)

Weitere relevante Differentialdiagnosen sind das Erythrasma, die irritativ toxische Kontaktdermatitis, sowie die allergische Kontaktdermatitis, welche alle bereits im Unterkapitel Psoriasis inversa besprochen wurden. (4, 46)

2.3.5 Nagelpsoriasis

Obwohl diese Form der Psoriasis als Erstmanifestationsform im Kindesalter mit unter einem Prozent sehr selten ist, betrifft die Nagelpsoriasis im Verlauf bis zu 40 Prozent der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren. (9, 49)

Sichtbare morphologische Veränderungen können hierbei Tüpfelnägel, Ölflecken, sowie Trachyonychie und Onycholyse sein.

Als Tüpfelnägel werden Nägel, welche mit kleinen Stecknadelgroßen Grübchen versehen sind, bezeichnet. Als Ölflecken werden subunguale Hyperkeratosen bezeichnet, da die scharf begrenzten Herde initial bräunlich imponieren. Trachyonychie beschreibt eine allgemeine Aufrauung sowie eine gräuliche Verfärbung der Nagelplatte. Onycholyse beschreibt eine Nagelablösung.

Allgemein gilt die Nagelpsoriasis als schwer zu therapieren und die Nagelveränderungen können isoliert, gleichzeitig oder nach dem Auftreten von Hautveränderung auftauchen. (16)

Diagnostik: Wenn bereits andernorts Psoriasisläsionen aufgetreten sind, ist die Diagnose meist einfach und schnell klinisch zu stellen. Bei einer Erstmanifestation der Erkrankung in diesem Bereich ist es notwendig eine Tinea unguium (Onychomykose) oder eine Candidainfektion des Nagelbetts auszuschließen. Dies ist besonders bei Auftreten von Ölflecken zu beachten. Eine Pilzkultur und eine Biopsie der Nagelplatte können also zur Diagnosesicherung erforderlich sein. (4)

Differenzialdiagnosen:(4, 16, 46)

Alopecia areata: Obwohl die Alopecia areata als nicht vernarbende Alopezie durch akuten Haarverlust charakterisiert ist, kann es auch bei dieser Erkrankung zu Nagelveränderungen kommen. Diese können bereits vor dem Haarverlust auftreten, oder aber auch danach. Die Nagelveränderungen im Rahmen der Alopecia areata können Tüpfelnägel, Trachyonychie oder rote Lunulae (der normalerweise weiße Halbmond am Nagelansatz ist hier rot) sein. Auch andere Nagelveränderungen wie brüchige Nägel sind möglich. Zur Diagnosesicherung ist hier eine Biopsie notwendig. Eine spontane Besserung der

Symptome ist vor allem im Kindesalter möglich und eine Therapie ist nicht immer notwendig. (63)

Onychomykose: Onychomykose ist eine Pilzinfektion des Nagels. Der Begriff Onychomykose beinhaltet Infektionen mit Dermatophyten, Hefepilzen und Saprophyten. Die Infektion mit Dermatophyten wird als Tinea unguium bezeichnet. Die Onychomykose betrifft sowohl Finger- als auch Zehennägel, letztere sind jedoch wesentlich häufiger betroffen. Betroffene berichten meist von einem oder mehreren verdickten und verfärbten Zehennägeln. Im Rahmen der Onychomykose kommt es zu Onycholyse und Hyperkeratose. Die Erkrankung ist in der Regel nicht sehr gefährlich jedoch kann es zu schweren Komplikationen wie Sepsis, Osteomyelitis und anderen Gewebeschäden kommen. (64)

Lichen planus unguium: Beim Lichen planus kann es zu einer Mitbeteiligung der Nägel oder auch isoliert nur zu einer Beteiligung der Nägel kommen. Die Beteiligung der Nägel ist bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern und die Fingernägel häufiger betroffen als die Zehennägel. Typische Veränderungen der Nägel sind Längsriffelung, subunguale Keratosen, Onychoschisis (Aufspaltung der Nagelplatte in zwei Schichten), Onychodystrophie und Onychomatrophie. Im weiteren Verlauf kann es dann auch zu einem Pterygium unguius kommen bei dem die Nagelmatrix mit dem Nagelbett und/oder der Nagelfalz verwächst. Die Diagnose kann klinisch erfolgen. Bei uneindeutigem klinischen Befund sollte diese jedoch mittels Biopsie gesichert werden. (65)

2.3.6 Psoriasis pustulosa

Diese Form der Psoriasis ist im Kindes und Jugendalter selten. Charakteristisch für diese Form sind sterile eitrige Pusteln im Bereich der Psoriasisherde. Diese Form der psoriasis kann sowohl lokalisiert, als auch generalisiert auftreten. Betroffene mit einer generalisierten Psoriasis pustulosa, können sich auch mit allgemeinen Krankheitssymptomen wie Fieber präsentieren. Generell ist diese Form der Psoriasis bei unter 18-Jährigen seltener als bei Erwachsenen und betrifft im Kindes- und Jugendalter vorwiegend ältere Kinder und Jugendliche. (10, 16)

Klinisches Erscheinungsbild: Diese Form der Psoriasis präsentiert sich meist mit sterilen oberflächlichen Pusteln auf geröteter (erythematöser) Haut. Die Hautveränderungen sind manchmal auf Füße und Hände begrenzt oder aber treten generalisiert auf.

Diagnostik: Die Diagnose kann auch bei dieser Form klinisch gestellt werden. Da die klinische Präsentation oft uneindeutig und variabel sein kann, sind Biopsien zur Diagnosesicherung keine Seltenheit. Auch Bakterienkulturen aus den Pusteln um Differentialdiagnosen oder sekundäre Infektionen auszuschließen sind sinnvoll. (4)

Differentialdiagnosen: (4, 16, 46)

Dyshidrotisches Ekzem: Das dyshidrotische Ekzem ist eine häufige Dermatitis an Händen und Füßen. Es ist charakterisiert durch das wiederkehrende Auftreten von Vesikeln an den Händen und/oder den Füßen. Die Vesikel sind stark juckend und treten in der Regel plötzlich auf. Das Erscheinungsbild der Vesikel erinnert an Tapioka-Pudding. Die genaue Ursache für das dyshidrotische Ekzem ist nicht bekannt. Es ist jedoch mit Risikofaktoren wie atopische Dermatitis, Kontaktallergenexposition, irritativen Noxen, Hyperhidrose, Rauchen und UV-Licht Exposition assoziiert. (66)

Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS): Das Staphylococcal Scalded Skin Syndrome ist eine systemische Hautinfektion welche durch Staphylokokken, die in der Lage sind Toxine zu produzieren, verursacht wird. Die Erkrankung präsentiert sich typischerweise mit Blasenbildung auf der Haut, diese können leicht platzen. Kinder sind häufiger von der Erkrankung betroffen als Erwachsene. Die Erkrankung kann bereits binnen 48 Stunden nach der Geburt auftreten und wird ab dem 6. Lebensjahr seltener. Betroffene im Kindesalter tragen meist keine oder nur minimale Narben von der Erkrankung davon und die Mortalitätsrate im Kindesalter ist weniger als 5 Prozent, während sie im Erwachsenenalter bis zu 60% beträgt. (67)

Weitere relevante Differentialdiagnosen sind die bereits in vorherigen Kapiteln erwähnte Tinea und Candidose. (4, 16)

2.3.7 Psoriasis erythrodermica

Diese Form der Psoriasis, stellt eine besonders schwere Verlaufsform der Psoriasis dar. Im Kindesalter ist diese jedoch sehr selten. In einer australischen Studie, welche 1262 Fälle von Psoriasis im Kindes und Jugendalter untersucht hat, konnte lediglich einen Fall von Psoriasis erythrodermica festgestellt werden. Es ist also sehr unwahrscheinlich dieser Form der Psoriasis im pädiatrischen Alltag zu begegnen. (9)

Die Psoriasis erythrodermica stellt die schwerste Form der Psoriasis dar und kann zu tödlichen Ausgängen führen. (68) Diese Form der Psoriasis ist durch ein entzündliches Erythem welches zumindest 75 Prozent der Hautfläche betrifft charakterisiert. Dem Schweregrad entsprechend wird hier auch eine aggressivere First-Line Therapie mittels Infiximab oder Cyclosporin von der US National Psoriasis Foundation empfohlen. (69)

Klinisches Erscheinungsbild: Die Psoriasis erythrodermica präsentiert sich mit einem generalisierten Erythem, welches über 75 Prozent der Hautfläche betrifft. Die Haut ist stark gerötet, ödematös und mäßig schuppig. Die typischen Psoriasis-Läsionen sind bei dieser Form schlecht abgrenzbar und nicht klar umschrieben. Neben der Hautcharakteristika leiden die Patientinnen und Patienten häufig an Fieber, Schüttelfrost und einem allgemeinen Krankheitsgefühl. Tachykardie, Müdigkeit, Dehydrierung, Gelenks- und Muskelschmerzen, sowie gastrointestinale Beschwerden können ebenfalls auftreten. (4, 16, 69)

Diagnostik: Die Diagnose der Psoriasis erythrodermica wird meist mittels Biopsie an zwei verschiedenen Stellen gesichert, um die Erkrankung sicher von anderen Ursachen für Erythrodermie im Kindes- und Jugendalter unterscheiden zu können. Aufgrund der Allgemeinsymptomatik bei dieser Form der Psoriasis und der massiv gestörten Hautbarriere sollten Blutkulturen angelegt werden, um eine potentielle Bakteriämie früh zu erkennen. (4)

Differentialdiagnosen:

Mycosis fungoides/Kutanes T-Zell Lymphom: Obwohl die Mycosis fungoides die häufigste Form des kutanen T-Zell Lymphoms darstellt, ist sie im Kindes- und Jugendalter selten. Die geschätzte Inzidenz beläuft sich auf 6 Fälle pro 1.000.000 pro Jahr in Europa und den Vereinigten Staaten. Die meisten Fälle treten zwischen 6 und 8 Jahren auf. Die

klassische klinische Präsentation verläuft in 3 Phasen. Initial in der Erythem/Fleck Phase, dann geht sie in eine Plaque Phase über und schließlich in eine Tumor Phase. Im Kindes- und Jugendalter präsentieren sich fast alle Betroffenen in der Frühphase. Die meisten Kinder präsentieren sich also mit hypopigmentierten Läsionen an Stamm und Extremitäten. Sonnengeschützte Areale sind meist eher betroffen. Betroffene sprechen in der Regel gut auf Phototherapie an. (70)

Weitere relevante Differentialdiagnosen sind das im Unterkapitel Psoriasis pustulosa erwähnte Staphylococcal Scalded Skin Syndrom (SSSS) sowie die Pityriasis rubra pilaris und die Atopische Dermatitis, welche beide im Unterkapitel Plaque Psoriasis- Psoriasis vulgaris besprochen wurden. Auch weitere seltene Erkrankungen wie die Abt-Letterer-Siwe Krankheit (Multisystem Langerhanszell Histiozytose) oder der Morbus Leiner können bei Säuglingen relevante Differentialdiagnosen sein. (4, 16, 46)

2.4 Verlaufsparemeter

Es gibt keine fixierten Kriterien wie der Schweregrad der Psoriasis Erkrankung zu definieren ist. Es gibt jedoch häufig verwendete objektive Tools, wie den Psoriasis Area and Severity Index sowie subjektive Tools welche die Lebensqualität oder den Leidensdruck der Betroffenen feststellen sollen. Weder subjektive noch objektive Assessment-Tools geben die Gesamtheit des Schweregrades der Psoriasis wieder. Nur durch die gemeinsame Betrachtung von sowohl objektiven als auch subjektiven Tools kann eine endgültige Aussage zum Schweregrad der Psoriasis bei jeder oder jedem Betroffenen individuell getroffen werden. Weiters ist es wichtig den Unterschied zwischen einer schweren Psoriasis und einer Psoriasis, welche die Lebensqualität stark einschränkt zu kennen. Es gibt viele Scores die zur objektiven wie subjektiven Einschätzung des Schweregrads der Psoriasis herangezogen werden. In dieser Übersichtsarbeit werden nur wenige ausgewählte angeführt.

(71)

2.4.1 Psoriasis Area and Severity Index

Der Psoriasis Area and Severity Index, kurz auch PASI-Score, wurde 1978 entwickelt, um den Effekt von Retinoiden in der Psoriasis-Therapie zu evaluieren. Der PASI-Score ist für die Beurteilung des Schweregrades bei der chronischen Plaque Psoriasis (Psoriasis vulgaris) geeignet und sollte bei anderen Psoriasisformen nicht zur Anwendung kommen. Beim PASI werden sowohl Intensität als auch die Ausdehnung der Psoriasis-Läsionen separat für 4 Körperregionen berechnet. Für den Kopf, Stamm, obere und untere Extremität. Die Intensität des Erythems, der Schuppung, und der Hautinduration (Hautdicke) werden auf einer Skala von 0-4 bewertet. 0 bedeutet keine Beteiligung, während 4 für eine sehr schwere Beteiligung codiert. Die prozentuelle Beteiligung der vier Körperregionen wird von 0 bis 6 unterteilt. 0 bedeutet wieder keine Mitbeteiligung der Region, 1 bedeutet 1-9% der Körperoberfläche sind betroffen. 2 bedeutet 10-29%, 3 bedeutet 30-49%, 4 bedeutet 50-69%, 5 bedeutet 70-89% und 6 bedeutet 90-100% der Körperoberfläche der jeweiligen Region sind mitbetroffen. Wenn man den PASI-Score berechnet werden die vier Körperregionen natürlich in Relation zu ihrem Anteil an der Gesamtheit der Haut evaluiert. Der Score bewegt sich auf einer Skala von 0-72. Der PASI-Score stellt ein gutes objektives Assessment-Tool dar, da er sowohl die betroffene Fläche als auch die Intensität der Psoriasisplaques berücksichtigt. Weiters ermöglicht er den Vergleich von unterschiedlichen Therapieregimen in einem historischen Kontext, da er als Tool für den Schweregrad und für das Ansprechen auf Therapie in den meisten klinischen Studien verwendet wird. Er ist leicht durchzuführen und die Interobserver-Variabilität ist niedrig.

Die Nachteile des PASI bestehen darin, dass er nicht zwingend mit der Lebensqualität der Betroffenen korreliert und das Ergebnis nicht immer mit dem Schweregrad aus Patientinnen- bzw. Patientensicht übereinstimmt. Weiters werden spezielle Lokalisationen wie die Hände, Füße, Gesicht und Genitalien nicht gesondert berücksichtigt.

Anhand des PASI kann die Psoriasis vulgaris 3 Schweregrade unterteilt werden. Bei werten <7 spricht man von einer milden oder leichten Psoriasis. Werte zwischen 7 und 12 werden als moderate oder mittelschwere Psoriasis klassifiziert. Ab 12 Punkten spricht man von einer schweren Psoriasis. Die Grenze zwischen mittelschwer und schwer wird von manchen Autorinnen und Autoren auch bei 10 gezogen. (71)

Ein weiterer objektiver Score zur Einschätzung des Schweregrades bei Psoriasis ist der BSA (Body Surface Area). (71)

Weder der PASI-Score noch der BSA wurden für pädiatrische Populationen validiert. Ihre Aussagekraft sind durch Unterschiede in den Körperproportionen von Kindern und Erwachsenen eingeschränkt. Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass häufige im Kindes- und Jugendalter betroffene Lokalisationen nicht gesondert berücksichtigt werden. (72)

2.4.2 Dermatology Life Quality Index

Der Dermatology Life Quality Index, kurz DLQI, ist ein häufig angewandter Score mit dem die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten einfach eingeschätzt werden kann. Es handelt sich hierbei nicht um ein Psoriasis-spezifisches Assessment-Tool, der DLQI kann für multiple dermatologische Erkrankungen angewandt werden.

Hierzu beantworten Betroffene einen Fragebogen, welcher 10 Fragen bezüglich Lebensqualität in der vorausgegangenen Woche umfasst. Die Fragen werden mittels 4 Punkt Skala beantwortet. Der Gesamtwert des DLQI errechnet sich aus der Summe der Punkte der 10 Fragen und kann zwischen 0 und 30 Punkten betragen. Bei 0 Punkten geben die Patientinnen und Patienten keine subjektive Einschränkung der Lebensqualität an und bei 30 Punkten eine massive Beeinträchtigung dieser. (71) Dieser Score wurde speziell für Kinder und Jugendliche angepasst und als CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) herausgegeben und für Kinder zwischen 3 und 16 Jahren validiert. (73)

2.4.3 Psoriasis Disability Index

Ein weiterer subjektiver Score, welcher spezifisch für die Psoriasis entwickelt wurde ist der Psoriasis Disability Index, kurz PDI. Er funktioniert ähnlich dem DLQI mit einem Fragebogen bezüglich erlebter Einschränkungen in den letzten 4 Wochen. Die Fragen beziehen sich auf Alltagsaktivitäten, zwischenmenschliche Beziehungen und auf die Therapie. Auch hier werden die Fragen mithilfe einer 4 Punkt Skala beantwortet. Es gibt eine starke Korrelation mit dem Dermatology Life Quality Index, jedoch weist der DLQI eine bessere Korrelation mit objektiven Scores wie dem PASI auf, sodass der DLQI der häufiger angewandte Score bleibt. (71)

2.5 Therapie

Obwohl sich die Therapiemöglichkeiten für die Psoriasis in den letzten Jahren deutlich erweitert haben, stellt die topische Therapie nach wie vor die Therapie erster Wahl im Kindes- und Jugendalter dar. Sollte sich die Manifestation nicht nur auf die Haut beschränken oder ein schwerer Verlauf vorliegen, sollte man systemische Therapien inklusive Phototherapie in Erwägung ziehen. Psychischer Leidensdruck tritt bei Kindern und Jugendlichen, die von Psoriasis betroffen sind unabhängig von der betroffenen Körperoberfläche auf. Betroffene, bei denen sich die Krankheit auf die Haut beschränkt, jedoch großer psychischer Leidensdruck vorliegt, können aggressiver therapiert werden, um die Lebensqualität zu steigern und den Leidensdruck zu lindern. (4, 74)

Ein wichtiger Punkt in der Therapie der Psoriasis in jedem Alter ist die Patientinnen- und Patientenschulung. Dies mag initial zeitintensiv sein, jedoch ist dies unabdingbar, um langfristig Ergebnisse zu erzielen, welche sowohl für Therapierende als auch die Betroffenen zufriedenstellend sind. Hierbei sollten nicht nur die Betroffenen, sondern auch ihre Eltern hinzugezogen werden. Es ist wichtig grundlegende Informationen zu vermitteln welche folgende Punkte beinhalten, sich aber nicht auf diese begrenzen.

- Eine Erklärung der Pathophysiologie inklusive der genetischen und immunologischen Komponente der Psoriasis sowie Triggerfaktoren.
- Die chronische Natur der Erkrankung, dass es immer wieder zu Ausbrüchen und Remission kommt.
- Dass es keine Heilung bzw. kurative Therapie gibt, es jedoch gute Therapiemöglichkeiten gibt, um die Erkrankung zu kontrollieren.
- Die Erkrankung ist nicht ansteckend.
- Es gibt keine Einschränkungen bezüglich Sport. (75)

In Bezug auf Impfungen ist wichtig zu erwähnen, dass:

- Alle Entscheidungen bezüglich Impfungen sollten in Absprache mit der behandelnden Kinderärztin oder dem behandelnden Kinderarzt erfolgen.
- Impfungen sollten, wenn möglich, vor dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie erfolgen.
- Während Psoriasissschüben sollten Impfungen wenn möglich vermieden werden.

- Totimpfstoffe können prinzipiell immer verabreicht werden, aber auch hier ist eine Impfung im krankheitsfreien Intervall und vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie vorzuziehen.
- Lebendimpfstoffe sollten 4 Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie, und bis zu 3 Monate nach Ende dieser, nicht verwendet werden.(72)

Weiters gilt es festzulegen wen und was es zu therapieren gilt sowie ein paar weitere grundlegende Prinzipien der Psoriasisstherapie bei Kindern.

Einer der wichtigsten Punkte ist, dass das betroffene Kind zu behandeln ist und nicht die Eltern. Die Therapie ist also so zu wählen, dass die Psoriasisläsionen objektiv reduziert werden und gleichzeitig die Lebensqualität des Kindes steigt.

Die Erkrankung früh zu therapieren hat keinen Einfluss auf die Langzeitprognose.

Es gibt derzeit keine kurativen Therapien für die Psoriasis.

Darüber hinaus ist es wichtig zu vermitteln, dass die Erkrankung in der Regel nicht lebensbedrohlich ist.

Bei der Therapie der Psoriasis handelt es sich um eine Langzeittherapie, daher ist es wichtig die kumulative Toxizität der unterschiedlichen Therapiemöglichkeit in die Entscheidungsfindung einfließen zu lassen.

Vor der Verordnung eines Therapeutikums sollte immer die Nutzen/Risiko Rechnung des jeweiligen Medikaments evaluiert werden.

Die Haut eines Säuglings verhält sich anders als die Haut eines Kindes und diese wiederum anders als die eines Erwachsenen. Daher weicht die Pharmakokinetik der topischen Therapien bei dieser Gruppe von der Norm (Erwachsenen) ab. (75)

Schweregrad und Behandlungsziel spielen eine wichtige Rolle in der Wahl der First-Line-Therapie. Bei chronisch lokalisierten Plaques würden sich topische Glucocorticoide oder Calcipotriol mit topischen Glucocorticoiden als Therapie der Wahl anbieten. Weisen die Betroffenen jedoch multiple kleine Plaques an unterschiedlichen Stellen auf oder leiden an einer akuten Psoriasis guttata macht eine systemische Therapie mittels Phototherapie mehr Sinn. Bei einer lokalisierten Windelpsoriasis reicht meist eine Therapie mit Emollientien und eine Verbesserung der Toilettenhygiene aus. Die Trägersubstanz ohne Medikament ist also bereits die Therapie. Auch die Psoriasis guttata kann, wenn sie durch Streptokokken

verursacht wurde, mittels Antibiotika und lokaler Emollientien ganz ohne Glucocorticoide therapiert werden. (75)

Es gibt also kein Therapierezept, das für jeden Betroffenen passt. Daher sollte man sich die erwähnten Punkte immer wieder zu Gemüte führen, um für jede Patientin und jeden Patienten die geeignete Therapie zu finden.

2.5.1 Topische Therapie

In den meisten Fällen ist die topische Therapie der Psoriasis sehr effektiv. Die Trägersubstanz des topischen Therapeutikums wird in Abhängigkeit von Morphologie und Lokalisation der Psoriasisherde sowie des Patientinnen- bzw. Patientenwunsches ausgewählt. Sind die Extremitäten betroffen werden bevorzugt Salben oder Cremes verwendet. Bei Beteiligung der behaarten Kopfhaut sind dünnere Trägersubstanzen wie Gele, Lotionen, Öle, Schaum oder Sprays geeigneter. Topische Therapeutika werden meist zweimal täglich appliziert, sodass es wichtig ist eine alltagstaugliche Trägersubstanz für den Tag zu finden und Öle und Salben eher über Nacht zu applizieren. (46)

Die einzigen topischen Therapeutika, die eine Zulassung für pädiatrische Psoriasis haben, sind Glukokortikoide (in Deutschland). Wenn ein Therapeutikum nicht offiziell zugelassen ist, müssen die Eltern oder Erziehungsberechtigten unbedingt über diesen Umstand aufgeklärt werden. (72, 76)

Aufgrund der Limitationen, bezüglich systemischen Therapien bei pädiatrischen Betroffenen von Psoriasis, spielt die topische Therapie hier eine noch größerer Rolle. Auch bei Fällen von mittelschwerer und schwerer Psoriasis wird sie eingesetzt. Obwohl moderne Biologika zur Verfügung stehen, macht es in den meisten Fällen von pädiatrischer Psoriasis Sinn, eine topische Therapie einzuleiten, in Kombination mit einer systemischen Therapie oder alleine. Da die Haut von Kindern leichter von Wirksubstanzen durchdrungen werden kann und ihr höheres Oberflächen/Gewichts-Verhältnis zu einer vermehrten Absorption von topischen Wirkstoffen führt. Eine komplette Läsionsfreiheit sollte nicht immer das Behandlungsziel sein. (76)

2.5.1.1 Emollientien und Keratolytika

Emollientien und Keratolytika wie Urea sind ein integraler Bestandteil in der Psoriasisstherapie. Sie spielen immer eine Rolle in der Therapie, egal ob als Teil einer topischen Therapie oder adjuvant in der systemischen Therapie. (77)

Keratolytika werden vorwiegend zur Behandlung hyperkeratotischer Psoriasisläsionen eingesetzt, während Emollientien für die typisch schuppigen Plaques der Psoriasis vulgaris verwendet werden. (75)

Die Hautpflege mit Emollientien spielt auch in symptomfreien Intervallen eine wichtige Rolle. Hierzu wird hauptsächlich Urea-haltige Cremes oder Salben verwendet. Bei unter 10-Jährigen 3,5% und ab 10 Jahren 10%. (76)

Säuglinge können bei einer Windelpsoriasis mit Emollientien als Monotherapie therapiert werden. Dies kann auch bei der Psoriasis guttata versucht werden, sofern der Juckreiz kontrollierbar ist. (75)

Die topische Anwendung von Salizylsäure sollte bei Kindern im Vorschulalter nur unter äußerster Vorsicht erfolgen, da die systemische Resorption in diesem Alter sehr hoch sein kann. Auch unter normaler Anwendung und Dosierung kam es bereits zu zentralnervösen Nebenwirkungen, Nierenschäden und sogar Todesfällen. Daher sollte sie, falls notwendig, nur auf sehr kleinen Flächen und mit einer maximalen Konzentration von 0,5% angewandt werden. (76)

2.5.1.2 Topische Glukokortikoide

Glukokortikoide sind die am häufigsten verwendete Wirkstoffgruppe zur topischen Therapie der Psoriasis. Vor allem bei starkem Juckreiz finden sie häufig Anwendung. (76)

Ihre Wirkung beruht auf ihrer entzündungs- und proliferationshemmenden Wirkung. (46)

Es gibt viele Herangehensweisen, wenn es um die Applikation von topischen

Glukokortikoiden geht. Die Auswahl eines Therapieschemas (Potenz, Trägersubstanz und Applikationsfrequenz) sollte die Lokalisation, die betroffene Fläche, das Alter der

Betroffenen, den Schweregrad und den Typ der Psoriasis berücksichtigen. Aufgrund dieser vielen Faktoren, sollte für jede Patientin und jeden Patienten individuell das beste

Therapieschema gefunden werden. Oft wird eine duale topische Therapie mit

Glukokortikoiden in Kombination mit Vitamin-D-Analoga empfohlen. Diese können für die ersten 2 Wochen der Therapie, täglich alternierend oder gleichzeitig verwendet werden.

Danach werden die topischen Glukokortikoide nur noch an Wochenenden appliziert und Vit.-D-Analoga unter der Woche. (18)

Obwohl eine Studie zu dem Entschluss kam, dass eine Monotherapie mittels Vitamin-D-Analoga die first-line Therapie für Psoriasis im Kindesalter sein sollte, erfolgt die Therapie im klinischen Alltag nur selten nach dieser Empfehlung. Die Expertinnen und Experten der

National Psoriasis Foundation der Joint American Academy of Dermatology sehen in den Resultaten der Studie eher einen Mangel an objektiven Daten zu topischen Glukokortikoiden in der Therapie pädiatrischer Psoriasisfälle und empfehlen laut Expertinnen- und Expertenkonsensus weiterhin topische Glukokortikoide. (18, 78)
Für Kinder sind besonders Glukokortikoide der vierten Generation wie Methylprednisolon aceponat und Mometason furoat aufgrund eines günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnis gut geeignet. (76)

Sehr hochpotente Glukokortikoide sollten in der Therapie von Kindern, insbesondere im Gesicht, intertriginösen Bereichen und im Anogenitalbereich vermieden werden. Sollten sie in Ausnahmefällen doch benötigt werden sollte die Anwendung maximal für 2 Wochen erfolgen. (18, 76)

In einer Studie zu Clobetasol Schaum für Psoriasis bei Kindern zeigte neben der Effektivität in der Therapie auch die reversible Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse als Nebenwirkung in unter 12-Jährigen. (79)
Eine andere Studie untersuchte die Wirksamkeit von Halobetasol als Monotherapie bei 11 pädiatrischen Psoriasispatientinnen und -patienten über 14 Tage. 90,9% der Teilnehmenden berichteten von einer signifikanten Besserung und 72% von einer kompletten Beschwerdefreiheit am Ende der Beobachtungszeit. Es konnte eine leichte Hautatrophie in einem Fall als Nebenwirkung festgestellt werden jedoch kam es zu keinen systemischen Nebenwirkungen. (80)

Das Nebenwirkungsprofil von topischen Glukokortikoiden bei Kindern ist dem von Erwachsenen sehr ähnlich. Hautatrophie, Erytheme und Depigmentierung an der Applikationsstelle, sowie ein brennender Schmerz an der Applikationsstelle gehören zu den beschriebenen Nebenwirkungen. (78)

Je jünger der oder die Behandelte ist umso höher ist das Risiko von systemischen Nebenwirkungen wie der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, da besonders Säuglinge und kleine Kinder ein sehr hohes Oberflächen zu Volumen Verhältnis aufweisen. (79)

Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden sollten besonders hochpotente und sehr hochpotente Glukokortikoide bei Kindern sehr zurückhaltend verordnet werden und regelmäßige dermatologische Kontrollen bezüglich Nebenwirkungen und Wirksamkeit

erfolgen. Die Kinder und ihre Eltern sollten regelmäßig an die Applikationsmenge und -frequenz erinnert werden und es sollte nur eine begrenzte Menge verordnet werden, sodass regelmäßige Besuche stattfinden. Die Betroffenen sollten unbedingt darüber aufgeklärt werden, dass es bei abruptem Absetzen der Therapie zu einem Wiederaufflammen der Psoriasisherde kommen kann, vor allem wenn die Therapie mit hochpotenteren Glukokortikoiden erfolgt ist. Eine weitere Strategie um Nebenwirkungen zu vermeiden ist das weiter oben beschriebene alternieren mit Vitamin-D-Analoga (oder anderen topischen Medikamenten) oder eine Kombinationstherapie mit diesen, um die notwendigen Dosen von Glukokortikoiden zu reduzieren. (18, 46, 76)

2.5.1.3 Vitamin-D-Analoga

Vitamin-D₃-Analoga finden häufig Anwendung in der Therapie der Psoriasis. Zu den verwendeten Wirkstoffen gehören Calcipotriol, Calcitriol und Tacalcitol. (76) Sie finden aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkungen auf die Keratinozytenproliferation und ihres positiven Effekts auf die Keratinozytendifferenzierung in der Therapie der Psoriasis Anwendung. (18) Obwohl es für die Verwendung bei Kindern Altersbeschränkungen für diese Substanzen gibt, bzw. sie für Kinder nicht zugelassen sind (Calcitriol), zeigen Studien, dass diese eine gute und sichere Alternative zu anderen Therapiemöglichkeiten darstellen, solange sie ordnungsgemäß angewandt werden. (81, 82)

Therapieansprechen kann nach frühestens 2 Wochen erwartet werden, die maximale Wirkung zeigt sich häufig erst nach 6 bis 8 Wochen. (76)

Ein großer Vorteil dieser Wirkstoffgruppe ist die bereits oben erwähnte Kombination mit topischen Glukokortikoiden, um eine Dosisreduktion und somit die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen der Glukokortikoide zu reduzieren. Weiters zeigte sich, dass die Kombinationstherapie von Betamethason und Calcipotriol sich gegenseitig synergistisch unterstützen, in der Inhibition der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen in psoriatischer Haut durch dendritische Zellen und T-Zellen, sowie in der Reduktion der Entzündungsreaktion in T-Zell stimulierten Keratinozyten. (83)

Wie bereits im Unterkapitel zu topischen Glukokortikoiden erwähnt, kam eine Studie zu Erkenntnis, dass Vitamin-D-Analoga als Monotherapie die Therapie der Wahl bei Plaque Psoriasis im Kindesalter darstellt. (78) Dennoch wird von der Joint American Academy of

Dermatology zumindest initial eine Kombination mit topischen Glukokortikoiden empfohlen, um die Erkrankung alsbald unter Kontrolle zu bringen. (18)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören laut einer kleinen Studie Hautirritationen bei 2 Betroffenen von 12 Teilnehmenden. Bei einem Kind kam es zu leichter Exfoliation und bei einem Kind zu leichtem Juckreiz. Nach einer Reduktion der Häufigkeit der Applikationen kam es zu einem Sistieren der Nebenwirkungen. (82) Hautirritationen können durch die Applikation von Emollientien verbessert werden. Obwohl es keine festgelegten Obergrenzen gibt (mangels Studien), sollte man bei der verordneten Dosis und Applikationshäufigkeit Vorsicht walten lassen, da es zumindest das theoretische Risiko einer Hyperkalzämie und einer Hypovitaminose D durch die systemische Absorption der Wirkstoffe gibt. Vor allem bei Säuglingen, kleinen Kindern oder besonders großflächig zu therapierenden Hautarealen kommt es häufiger zu einer vermehrten Absorption. Die Wirkstoffe können alleine oder als Kombinationspräparate mit Bethametason verordnet werden. Auch Kombinationen mit anderen topischen Medikamenten sind möglich, um die Dosierung /Applikationshäufigkeit zu reduzieren und somit Nebenwirkung vorzubeugen.

Vitamin-D-Analoga sollten unabhängig vom Alter bei Patientinnen und Patienten mit Störungen des Kalziumstoffwechsels und Nierenerkrankungen mit Vorsicht verwendet werden. (18)

2.5.1.4 Topische Calcineurininhibitoren

Tacrolimus und Pimecrolimus sind im Kindes- und Jugendalter für die Therapie der atopischen Dermatitis zugelassen, daher beziehen sich auch die meisten Studien zur Anwendung von Calcineurininhibitoren im Kindesalter auf von atopischer Dermatitis Betroffene anstatt Psoriasis. (18, 76)

Laut einer Studie von De Jager et al stellen topische Calcineurininhibitoren die Therapie der Wahl zur Behandlung von Psoriasis im Gesicht, im Genitalbereich und in intertriginösen Arealen. (78)

In einer weiteren Studie wurden 11 Kinder mit Psoriasis inversa und Psoriasisläsionen im Gesicht mittels Tacrolimus Salbe therapiert. Alle Teilnehmenden, die 30 Tage an der Studie teilnahmen, berichteten von exzellenten Verbesserungen und/oder Beseitigung der Psoriasisläsionen. Nach Absetzen der Therapie kommt es häufig zu einem erneuten

Aufflammen der Psoriasisläsionen, diese sprechen jedoch gut auf eine erneute Therapie an. (84)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Brennen, Stechen, Juckreiz und Irritationen an der Applikationsstelle. (84, 85)

2.5.1.5 Dithranol (Anthralin/Cignolin)

Dithranol, auch als Anthralin oder Cignolin bezeichnet, ist ein Chinon welches die Mitose und DNS-Synthese inhibiert und somit die Hautproliferation unterdrückt. (18) Bei Säuglingen und kleinen Kindern sollte es nur unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle angewandt werden, da es häufig zu Hautirritationen kommt.

Kontakttherapien über einen Zeitraum von 8-12 Stunden sind meist durch Haut- und Textilverfärbungen nur eingeschränkt möglich und werden meist tagesklinisch oder stationär durchgeführt. Als Alternative sind bei guter Schulung der Betroffenen und/oder deren Eltern auch sogenannte Short-term contact Therapien möglich, bei denen Dithranol für 5 bis 20 Minuten appliziert und danach abgewaschen wird, um eine braun Verfärbung zu vermeiden. (76)

2.5.1.6 Steinkohlenteer

Steinkohlenteer wird in der topischen Therapie der Psoriasis, aber auch anderer Hauterkrankungen wie der atopischen Dermatitis oder dem seborrhoischen Ekzem angewandt. (18)

Der Wirkmechanismus von Steinkohlenteer ist noch nicht abschließend geklärt.

Mittlerweile weiß man jedoch das die Eigenschaft als Agonist des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors eine wichtige Rolle spielt. Über diesen Rezeptor kann Steinkohlenteer seine antiinflammatorische Wirkung und sowie den positiven Effekt auf die Differenzierung von Keratinozyten entfalten. Auf Basis dieser Erkenntnis werden nun auch moderne Wirkstoffe wie Tapinarof entwickelt und es besteht Hoffnung, dass Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor Agonisten eine weitere Wirkstoffgruppe im Arsenal gegen die Psoriasis werden könnten. In Studien an Erwachsenen zeigten sich vielversprechende Ergebnisse. (86)

Tapinarof Creme 1% ist mittlerweile in Japan für Kinder ab 12 Jahren zur Therapie der atopischen Dermatitis und Psoriasis vulgaris zugelassen sowie in den Vereinigten Staaten zur Therapie der atopischen Dermatitis für Kinder ab 2 Jahren. In Europa ist eine Zulassung des Wirkstoffes noch ausständig. (87)

Steinkohlenteer findet sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit topischen Steroiden Anwendung. Meist wird der Teer jedoch in Kombination mit Phototherapie

angewandt. Diese Kombination wird auch als Goeckerman Therapie bezeichnet. (18) In einer Studie in der 31 Kinder eine Goeckerman-Behandlung erhalten haben, konnte eine maximale Reduktion der Läsionen (in der Studie als Clearance über 90% definiert) in 64 % der Patientinnen und Patienten nach 14 Tagen erreicht werden. Eine 80-90% Reduktion der Läsionen konnte in 23% der therapierten Kinder erreicht werden. Bei 10 % lag die Reduktion zwischen 70-79 % und bei einem Kind zwischen 60-69%. Beim follow-up nach 3 Monaten war eine Läsionsreduktion von über 90% bei 83% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer nachweisbar und nach 12 Monaten bei 43%. (88)

Bekannte Nebenwirkungen der topischen Anwendung von Steinkohlenteer sind Follikulitis (Entzündung der Haarfollikel), Hautirritationen und Kontaktdermatitis. Photosensitivität bzw. Phototoxizität wird ebenfalls als Nebenwirkung angeführt. (18)

Obwohl die Anwendung von Steinkohlenteer in Kombination mit Phototherapie eine effektive Psoriasis-therapie darstellt, stellt die Therapie vor allem über längere Zeiträume ein Risiko für pädiatrische Patientinnen und Patienten dar. In einer Studie zur Genotoxizität der Goeckerman Therapie, wurden vermehrt Chromosomenaberrationen von peripheren Lymphozyten und zellulärer Stress durch erhöhte Heat-Schock-Protein Spiegel nachgewiesen. Die Autorinnen und Autoren der Studie schlussfolgern, dass eine Therapie mittels Steinkohlenteer und Phototherapie, vor allem bei Kindern und über längere Zeiträume, das Risiko, auf Grund des kumulativen genotoxischen Effektes, für DNS-Schäden erhöhen kann und somit potenziell karzinogen wirkt. (89)

Steinkohlenteer stellt also, vor allem in Kombination mit Phototherapie, eine effektive Therapiemöglichkeit dar. Die Entscheidung diese Therapiemodalität in Anspruch zu nehmen, sollte individuell getroffen werden und wird vorwiegend bei therapierefraktärer mittelschwerer bis schwerer Psoriasis angewandt. (18, 88)

2.5.1.7 Kombinationstherapie

Wie bereits mehrmals in diesem Kapitel erwähnt, besteht die Möglichkeit unterschiedliche topische Wirkstoffgruppen alternierend oder in Kombination zu verwenden. Häufig werden Glukokortikoide nach Remissionsinduktion durch andere topische Wirkstoffgruppen ersetzt. Hierzu kann von Beginn an eine alternierende tägliche Applikation von Glukokortikoiden und Vitamin-D-Analoga erfolgen, wobei mit zunehmender Besserung die Applikationsfrequenz der Glukokortikoide langsam reduziert wird. Im weiteren Verlauf können die Glukokortikoide nur noch an Wochenenden appliziert werden und an Wochentagen Vitamin-D-Analoga verwendet werden. Auch eine

konstante Kombinationstherapie von Betamethason und Calcipotriol, wie im Kapitel Vitamin-D-Analoga besprochen, ist möglich. Salizylsäurepräparate sollten bei Kindern zwar generell eher gemieden werden, sollte aber auf keinen Fall mit Calcipotriol kombiniert werden, da dies von Salizylsäure inaktiviert wird. (76)

2.5.2 Konventionelle Systemische Therapie

Die Entscheidung eine pädiatrische Patientin oder einen pädiatrischen Patienten systemisch zu therapieren, sollte immer in Abhängigkeit von initialem Schweregrad der Erkrankung, Psoriasisstyp, Progressionsgeschwindigkeit der Erkrankung/Symptomatik, Einschränkung der Lebensqualität, sowie Vorliegen von Komorbiditäten getroffen werden. Initial sollte sofern möglich eine topische Therapie und/oder Phototherapie, sofern indiziert, erfolgen, bei nichtansprechen auf diese kann eine systemische Therapie in Erwägung gezogen werden.

Das allgemeine Therapieziel in der systemischen Therapie bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ist es die Krankheit zu kontrollieren oder wenn möglich die Hautläsionen so gut es geht zu beseitigen. Weiters sollte der erreichte Zustand über Monate stabilisiert werden und eine allmähliche Dosisreduktion erfolgen. Wenn möglich, sollte man nach Stabilisierung und langsamer Reduktion wieder auf topische Therapiemodalitäten umsteigen. Sollte die Notwendigkeit einer systemischen Langzeittherapie bestehen, so sollte diese mit der niedrigsten effektiven Dosis erfolgen, um die Toxizität der Medikamente und damit verbundene Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden. (18)

2.5.2.1 Phototherapie

Die Phototherapie stellt eine gute und angemessene Therapiemodalität für ausgewählte Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer Plaque Psoriasis, Psoriasis guttata oder psoriasis pustulosa. Weiters ist sie gut für diffuse Formen mit einer Beteiligung von 15-20% der Körperoberfläche geeignet und kann auch bei stark beeinträchtigender Psoriasis palmoplantaris angewandt werden.

Es werden drei verschiedene Wellenlängenbereiche in der Phototherapie angewandt. Breitband UVB Strahlung (280-320nm), Schmalband UVB Strahlung (311-313nm), und UVA Strahlung (320-400nm). (90)

Die Psoriasis guttata spricht am besten auf Breitband UVB Strahlung an, jedoch sind im Kindes- und Jugendalter auch die Läsionen bei Plaque Psoriasis (Psoriasis vulgaris) dünner und sprechen bei höheren Strahlungs Dosen auch gut auf Breitband UVB Strahlung an. (90) Wie bei jeder Therapie gilt es die Dosis und Behandlungsfrequenz festzulegen. Das Ziel der Phototherapie ist es die Hautläsionen maximal zu reduzieren und gleichzeitig die Strahlendosis so niedrig zu wie möglich zu halten, um akute und chronische Nebenwirkungen soweit wie möglich zu vermeiden sowie die Behandlungsfrequenz zugunsten der Annehmlichkeit der Patientinnen und Patienten soweit es geht zu limitieren. (91)

Im Wellenlängenbereich von 311-313 nm ist Schmalband UVB Strahlung sicher und effektiv für Kinder mit Psoriasis. (90)

Nebenwirkungen der UVB Phototherapie sind Xerosis (Hauttrockenheit), Erytheme, Juckreiz und es kann auch zur Reaktivierung von Herpesviren kommen.

Langzeitfolgen können vorzeitige Hautalterung und Onkogenese sein. Es kommt auch vermehrt zu Faltenbildung, aktinischen Keratosen, Teleangiectasien und Basalzellkarzinomen. (92)

Phototherapie macht bei Kindern meist erst ab einem Alter von 10 Jahren oder darüber Sinn, da Kinder in der UV-Bestrahlungskammer Angst bekommen können, da es dort laut, heiß, eng und hell ist. Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass Kinder meist nicht so lange ruhig stehen können oder wollen, was den Einsatz von Bestrahlungsbetten notwendig macht, was wiederum zu einer Verdoppelung des Zeitaufwands führt, da pro Bestrahlungseinheit nur eine Körperhälfte bestrahlt werden kann. (76)

In einer Studie zu Schmalband-UVB-Phototherapie mit 18 Kindern wurde eine Seite des Körpers mit Mineralöl vortherapiert und die andere nicht. Es zeigte sich, dass die Seite, die mit Mineralöl vortherapiert wurde besser auf die Phototherapie angesprochen hat, geringere Strahlendosen notwendig waren und es zu keinen Nebenwirkungen kam. Die Studienautorinnen und -autoren schlussfolgerten daraus, dass eine Vorbehandlung der Psoriasisläsionen mit Emollientien die Effektivität der Phototherapie erhöht und die notwendige Strahlendosis sowie Anzahl der Behandlungen, um Kinder mit Psoriasis erfolgreich zu therapieren, reduziert. (77)

Die ideale Frequenz zu Beginn der Therapie mit Phototherapie liegt bei drei wöchentlichen Behandlungen. Nach initialer Besserung kann die Frequenz auf zweimal wöchentlich reduziert werden, was sowohl Aufwand, wie auch potentielle Nebenwirkungen reduziert.

Sobald die Haut läsionsfrei ist, kann die Frequenz der Behandlungen immer weiter reduziert werden, solange der Therapieerfolg aufrecht erhalten bleibt. (18)

Die Photochemotherapie, auch PUVA (Psoralen Plus UVA Strahlung) genannt, basiert auf dem photosensibilisierenden Effekt von Psoralen auf die Haut. Bei unter 12 Jährigen sollte Psoralen nur äußerst zurückhaltend eingesetzt werden und falls notwendig nur an spezialisierten Zentren. Orales Psoralen ist wegen seiner Nebenwirkungen wie Übelkeit, Emesis, Cephalaea, Hepatotoxizität und akutem Verbrennungsrisiko sowie der Notwendigkeit für Lichtschutz für 24 Stunden für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet. Schmalband-UVB-Strahlung ist unkomplizierter und potentiell weniger krebserregend und wird daher als Phototherapie der Wahl angesehen. (90)

2.5.2.2 Methotrexat

Methotrexat ist sowohl in Nordamerika als auch in Europa der am häufigsten eingesetzte systemische Wirkstoff zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit mittelschwere bis schwere Psoriasis. (93)

Neben dem Folsäureantagonismus welcher die DNA und RNA Synthese inhibiert und somit die Proliferation von etlichen Zellenreihen, unter anderem Immunzellen, einschränkt, ist der Wirkmechanismus von Methotrexat den man sich in der Therapie von Autoimmun-Erkrankungen, insbesondere der Psoriasis, zu Nutze macht, die Hemmung des Enzyms AICAR-Transformylase, welches eine wichtige Rolle in der Purinbiosynthese spielt. Durch diese Hemmung kommt es zu einer Störung des Adenosin- und Guaninstoffwechsels. Es kommt zu einer Akkumulation von Adenosin, was wiederum die T-Zell Aktivierung inhibiert, die B-Zell Funktion runterreguliert und die Sensitivität von aktivierten CD-95 T-Zellen erhöht. Das Zusammenspiel dieser Wirkungen führt zu einem systemischen entzündungshemmenden Effekt. (94)

Ärztinnen und Ärzte verordnen oft Methotrexat weil es im Vergleich zu anderen Wirkstoffen ausreichend Daten zu Wirksamkeit, sowie Sicherheitsaspekten vorliegen. Methotrexat muss einmal wöchentlich entweder oral oder subkutan verabreicht werden. Obwohl die Wirkung erst zögerlich Eintritt, eignet sich Methotrexat für die Therapie aller Psoriasisformen und auch bei Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis. Es kann sowohl als Monotherapie verwendet werden, als auch in Kombination mit der Gruppe der Biologika um die Wirksamkeit zu erhöhen und die potentielle Bildung von Anti-Drug-Antikörpern zu verhindern. (18)

In einer retrospektiven Studie wurden 24 Kinder zwischen 2 und 14 Jahren systemisch mit Methotrexat behandelt. Die therapierten Kinder litten an unterschiedlichen Psoriasisformen, darunter Psoriasis vulgaris (Plaque Psoriasis, Psoriasis pustulosa, Psoriasis erythrodermatica und ein Fall mit palmoplantar Beteiligung. Der PASI-Score der Teilnehmenden reichte von 8,6 bis 31,2 und lag im Durchschnitt bei 18,4. Die wöchentlich verabreichte Dosis lag zwischen 7,5 und 20 mg. In 22 Kindern konnte eine PASI-Score Reduktion von über 75% erreicht werden und in 2 Kindern eine PASI-Reduktion von 50-75%. Um eine 50% PASI-Reduktion zu erreichen, dauerte es durchschnittlich 5,1 Wochen. Die Dauer der Krankheitsremission konnte jedoch nur bei 9 Teilnehmenden festgestellt werden und lag zwischen 1,5 Monaten und 3 Jahren. Die neuauftretenden Psoriasissschübe waren jedoch nicht schwer genug, um eine erneute Methotrexattherapie zu rechtfertigen und es konnten alle Kinder topisch behandelt werden. 9 Kinder klagten über Nebenwirkungen, darunter Übelkeit, Emesis und Appetitverlust. Diese konnten jedoch durch Antiemetika zufriedenstellend therapiert werden. Laborveränderungen konnten in keinem der teilnehmenden Kinder festgestellt werden. (95)

In einer Therapieserie am Birmingham Children's Hospital wurden 13 Kinder mit Methotrexat therapiert. Bei 11 konnte eine Läsionsfreiheit der Haut erreicht werden, jedoch mussten 2 Teilnehmende die Therapie mittels Methotrexat stoppen, da es bei Ihnen zu einer Erhöhung der Lebensfunktionsparameter bzw. Leberenzyme kam. Ansonsten wurden keine Nebenwirkungen festgestellt. (96)

In einer prospektiven Längsschnittstudie zur Methothrexattherapie bei Psoriasis vulgaris in 25 pädiatrischen Patientinnen und Patienten, welche auf topische Therapien und/oder Phototherapie nicht gut angesprochen haben, konnte eine PASI-Reduktion von 75% bei 4,3% binnen 12 Wochen und bei 33,3% der Teilnehmenden nach 24 Wochen erreicht werden. Der mediane PASI-Score betrug zu Beginn der Studie 10 und reichte von 3,8 bis 42,4. Nach 12 Wochen betrug der mediane PASI-Score lediglich 5,8 (2,4-30,0) und nach 24 Wochen im Median 4,3 (0-19,8). Weiters wurde die Lebensqualität der Kinder mittels CDLQI (Childrens Dermatology Life Quality Index) erhoben. Initial lag der Mediane CDLQI-Score bei 9,0 mit einer Reichweite von 2,0 bis 20,0. Nach 12 Wochen lag er im Median bei 4,6 (0-15,8) und nach 24 Wochen bei 3,8 (0-21,0). Was den positiven Effekt von Methotrexat nicht nur auf die Besserung der Hautläsionen, sondern auch auf die Lebensqualität der Betroffenen unterstreicht. In dieser Studie kam es bei 5 Teilnehmenden zu starker Übelkeit und bei 4 zu starker Müdigkeit. Es gab Infektionen in 5 Teilnehmenden, die mittels Antibiotika oder antiviraler Medikamente therapiert werden

mussten. Darunter ein symptomatischer Harnwegsinfekt, 2 Kinder hatten multiple respiratorische Infekte und ein Kind hatte eine Herpes zoster Infektion am Arm. Ein Kind hatte eine Augeninfektion und eine Nagelbettentzündung welche beide antibiotisch therapiert wurden, später entwickelte es eine Pneumonie und musste stationär aufgenommen werden. Die Methotrexatgabe musste bei 2 Teilnehmenden unterbrochen werden, da es zu einer Auslenkung der Leberenzyme und des Creatinins kam, konnte nach Normalisierung jedoch wieder fortgesetzt werden. (97)

Eine multizentrische Kohortenstudie sah sich die Wirksamkeit, Sicherheit und Drug-Survival unterschiedlicher systemischer Medikamente, anhand 289 pädiatrischer Psoriasisfälle, an. Die Autorinnen und Autoren stellten fest, dass 57,6% der Probandinnen und Probanden die mit Methotrexat therapiert wurden eine PASI Reduktion von 50% oder höher erreichen konnten. 90,8% von 88 mit Methotrexat therapierten Kindern hatten keine Nebenwirkungen. Bei 8% kam es zu Übelkeit und Emesis und bei 1,1% kam es zu einer Erhöhung der Leberenzyme. Methotrexat stellt laut ihnen damit eine günstige und effektive Therapiemöglichkeit für pädiatrische Psoriasispatientinnen und -patienten dar, die einer systemischen Therapie bedürfen. (98)

Die empfohlene Dosierung von Methotrexat bei unter 13-jährigen beträgt zu Beginn 0,2 bis 0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche und kann auf bis zu 25mg/Woche gesteigert werden. Die Dosissteigerung sollte zwischen 1,25-5mg pro Woche erfolgen bis schließlich eine effektive Dosis oder 25mg/kg/Woche erreicht sind. Kinder bzw. Jugendliche über 13 Jahre können eine ähnliche Dosierung wie Erwachsene erhalten, die 25mg/Woche sollten jedoch auch hier nicht überschritten werden.

Die subkutane Darreichung sollte der oralen vorgezogen werden, da es so zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen kommt, die Bioverfügbarkeit höher ist und somit bei geringeren Dosen bereits eine gute Wirksamkeit erreicht werden kann.

Therapieansprechen kann bei den meisten Kindern nach 5-12 Wochen erwartet werden. Es kann jedoch 3-4 Monate dauern, bis Methotrexat seine maximale Wirkung zeigt. Es gibt keine Angaben zur Therapiedauer, jedoch wird in den National Psoriasis Foundation Guidelines der Joint American Academy of Dermatology empfohlen, nach einer 2-3 monatigen Remissionsphase die Dosierung langsam zu senken. (18)

Vorübergehende Transaminasenerhöhung innerhalb 3-4 Tagen nach Dosiserhöhungen sind häufig. Laborkontrollen sollten daher erst 4-6 Tage nach Dosisänderung erfolgen. Um gefährliche Nebenwirkungen von Methotrexat, wie Knochenmarkssuppression und Lebertoxizität, zu erfassen, sollten nach Dosisänderungen, und vor allem zu

Therapiebeginn, Laborkontrollen erfolgen. Diese beinhalten ein komplettes Blutbild, Leberfunktionsparameter und eventuell Creatinin. (18, 76)

Um gastrointestinale Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte eine tägliche Folsäure Substitution erfolgen. Die tägliche Substitution ist der wöchentlichen aufgrund der besseren Prävention von GI-Nebenwirkungen vorzuziehen. (93)

Jugendliche sollten zusätzlich über die gesteigerte Gefahr der Leberschädigung durch Methotrexat in Kombination mit Alkohol informiert werden, sowie die Komplikationen einer Schwangerschaft unter Methotrexat, was eine absolute Kontraindikation darstellt. (18)

2.5.2.3 Cyclosporin

Cyclosporin hemmt T-Lymphozyten und unterdrückt die Produktion von Interleukin 2 und Interferon- γ , was zu einer Hemmung proinflammatorischer Signalkaskaden führt. Es ist ein wirksames Medikament und wird vor allem bei Fällen von schwerer Psoriasis vulgaris, pustulosa und erythrodermatica eingesetzt, um eine schnelle Remission zu erreichen. (18)

In einer retrospektiven Studie mit 22 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit schwerer therapierefraktärer Psoriasis, wurden diese mittels Cyclosporin therapiert. Die Teilnehmenden waren zwischen 6 und 17 Jahre alt. Alle, außer ein Kind, hatten eine generalisiert Plaque Psoriasis (Psoriasis vulgaris). Die tägliche Cyclosporindosis lag zwischen 2,5-5mg/kg Körpergewicht. Die Zeit bis zur Läsionsbesserung lag im Median bei 4 Wochen. Nach einem Monat wurde eine langsame Dosisreduktion angestrebt. In fünf Fällen kam es zu einem Wiederauftreten der Läsionen nachdem die Dosierung auf 1mg/kg Körpergewicht täglich reduziert wurde. Das Therapieansprechen war bei 17 Kindern exzellent (PASI-Reduktion über 75%) und bei 5 gut (PASI-Reduktion 50-75%). In 4 Fällen kam es nach dem Absetzen von Cyclosporin erneut zum Auftreten von Läsionen. Als Nebenwirkungen traten Hypertrichose (n=4) und grippeähnliche Symptome (n=3) auf. Bei einem Kind kam es zu einer vorübergehenden Blutdruckerhöhung. (99)

Laut der bereits unter Methotrexat zitierten multizentrischen Kohortenstudie, sah die Wirksamkeit von Cyclosporin wie folgt aus: Kein Ansprechen in 16,3%, <PASI25 (PASI-Reduktion unter 25%) in 28,8%, PASI-50 in 15%, PASI-75 in 25% und >PASI-90 in 15%. (98)

Cyclosporin wird meist in einer Dosierung von 2-5mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht. Die Tagesdosis sollte in 2 Einzeldosen aufgeteilt werden. Eine Besserung der

Symptomatik kann zwar schon nach 1-2 Wochen auftreten, sollte jedoch erst nach 4-8 Wochen erwartet werden. Nachdem sich das klinische Zustandsbild für 1-2 Monate stabilisiert hat, kann eine langsame Dosisreduktion erfolgen. Falls notwendig, kann während dieser Zeit auf ein anderes Medikament umgestellt werden. Nephrotoxizität ist die gefürchtetste potentielle Nebenwirkung, die mit einer Langzeit Cyclosporin-Einnahme assoziiert ist, da es in den afferenten Arteriolen der Niere zur Vasokonstriktion kommt. Nach Therapieeinleitung sollte daher initial einmal wöchentlich der Blutdruck für den ersten Monat bestimmt werden.

Vor Therapieeinleitung sollte eine Bestimmung des Blutbilds, der Serumelektrolyte, Creatinine, Harnstoff, Lipide und des Blutdrucks erfolgen. Diese sollten auch im Verlauf der Therapie kontrolliert werden.

Lebendimpfstoffe sollten während der Therapie mit Cyclosporin nicht erfolgen und sind kontraindiziert.

Cyclosporin sollte bei Kindern mit Nierenerkrankungen, Bluthochdruck, aktuellen Infektionen und/oder Immunsuppressiven Erkrankungen vermieden werden.(18)

2.5.2.4 Systemische Retinoide (Acitretin)

Als Retinoide werden alle Substanzen klassifiziert, welche die biologische Funktion von Vitamin-A imitieren, unabhängig davon, ob sie natürlicher Herkunft oder synthetisch sind. Es wirkt über CRABP (Cellular Retinoic Acid Binding Protein) Es wirkt antiproliferativ, entzündungshemmend und führt zu einer Normalisierung der Keratinozytendifferenzierung.

Acitretin stellt, wie alle systemischen Therapien in der Regel, nicht die Therapie der ersten Wahl dar und sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn topische Therapie sowie systemische Phototherapie nicht zum erwünschten Therapieerfolg geführt haben.

Wie bei fast allen erwähnten Therapiemöglichkeiten ist die Datenlage zur Therapie von Kindern mit Psoriasis auch hier eher dünn. Die Langzeittherapie von Kindern mit erblichen Keratinisierungsstörungen legt jedoch die Sicherheit von systemischen Retinoiden auch in der Psoriasisstherapie nahe. (100, 101)

Acitretin wird hauptsächlich in der Therapie von generalisierter Psoriasis pustulosa, Psoriasis erythrodermatica und bei palmoplantarer Psoriasis angewandt. In schweren therapierefraktären Fällen von Psoriasis vulgaris kann es jedoch auch eingesetzt werden,

wenn eine Psoriasis Arthritis als Komorbidität vorliegt ist eine Therapie mit Acitretin jedoch nicht sinnvoll. (100)

In der multizentrischen Kohortenstudie von Ergun et al. wurden 62 Patientinnen und Patienten mit Acitretin therapiert. Diese erhielten eine Dosis von 0,3-0,5mg/kg Körpergewicht täglich. In 47,5% der Therapierten konnte eine PASI-Reduktion von 75% oder mehr erreicht werden und 70,7% hatten keine Nebenwirkungen berichtet. 25,9% hatten mukokutane Nebenwirkungen, während Übelkeit und Hyperlipidämie mit jeweils 1,7% die restlichen berichteten Nebenwirkungen darstellen. Mit einem durchschnittlichen Drug-Survival von 15,4 Monaten war dieses jedoch deutlich höher, als bei Methotrexat mit 8,8 und bei Cyclosporin mit 7,3 Monaten. (98)

In einer weiteren multizentrischen retrospektiven Studie mit 18 Teilnehmenden mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, wurde eine ähnliche Dosierung (0,2-0,5mg/kg/d) gewählt. Bei zwei Kindern wurde die Dosis auf 0,6mg/kg/d nach acht Wochen erhöht. 44,4% erreichten eine PASI-Reduktion von 75% nach 16 Wochen. Drei der acht Kinder welche PASI75 erreichten stoppten die Therapie nach Erreichen von PASI75 für 2-6 Monate bevor eine erneute Therapie notwendig wurde. Sie sprachen bei Wiedereinleiten der Therapie auch wieder gut darauf an. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind auch hier mukokutaner Natur mit Cheilitis, Mund- und Lippentrockenheit und Pruritus. Diese Nebenwirkungen wurden mittels Dosisreduktion und Emollientien reduziert. (102)

Nebenwirkungen von Acitretin sind meist Dosisabhängig und können durch Dosisreduktionen oder supportive Maßnahmen meist reduziert werden. Am häufigsten sind mukokutane Nebenwirkungen, wie auch in den zitierten Studien berichtet wurde. Dazu gehören Lippentrockenheit welche mit Emollientien gut therapiert werden kann. Andere sind Mundtrockenheit, Cheilitis, Stomatitis, Gingivitis, sowie Geschmacksstörungen. Acitretin führt zur Trockenheit von Schleimhäuten und Entzündungen dieser, dadurch kann es auch zu Nasenbluten, Rhinitis, Konjunktivits, Xerophthalmie (trockenes Auge) und Photophobie kommen. Alopezie, brüchige Nägel und Nagelfalzentzündungen wurden auch beschrieben. Es kann vor allem bei höheren Dosen auch zu Retinoid-Dermatitis kommen.

Vorübergehende Transaminasenerhöhungen und Hyperlipidämie sind möglich und sollten regelmäßig im Labor kontrolliert werden.

Retinoide haben bekanntermaßen Skelettveränderungen vor allem in der Therapie von Kindern verursacht. Therapien mittels Etreinat sind mit der Kalzifizierung von Bändern

und Sehnen assoziiert. Jedoch gibt es keine Berichte dazu mit Acitretin. Vorzeitiger Epiphysenschluss, Hyperostose und Kalzifizierung extraossärer Strukturen wurden nur bei Langzeittherapie mit Etreinat beschrieben. Bei Anwendung von Acitretin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten sollte man mit viel Vorsicht auf Wachstumsabnormalitäten und muskuloskeletale Schmerzen achten, routinemäßige Röntgenuntersuchungen sollten jedoch nicht erfolgen. Da Acitretin der aktive Metabolit von Etrein ist und eine kürzere Halbwertszeit hat, wird fast nur noch Acitretin verordnet. Da es durch gleichzeitige Alkoholaufnahme zur Veresterung kommen kann, also Acitretin wieder zu Etrein wird, sollte dies unbedingt vermieden werden.

Da Acitretin teratogen wirkt und im Falle der Veresterung bis zu 3 Jahre gespeichert werden kann, sollte es bei jugendlichen Mädchen eher vermieden werden. Alternativ könnte Isoretinoin eingenommen werden. (18, 100)

Ein großer Vorteil von Acitretin ist, dass es nicht zu einer Immunsuppression führt und daher als Langzeit-Therapie für Patientinnen und Patienten in Frage kommt die eine Kontraindikation für Immunsuppressiva aufweisen. (100)

Die empfohlene Tagesdosis sollte zwischen 0,1-1mg/kg Körpergewicht liegen und da Acitretin lipophil ist, sollte die Einnahme mit der Aufnahme von Speisen kombiniert werden, um die orale Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Vor Beginn der Therapie sollte ein Labor mit komplettem Blutbild, Lipidprofil, sowie Leberfunktionsparameter erhoben werden und folglich regelmäßig kontrolliert werden. Bei muskuloskeletalen Schmerzen sollte man aufgrund der Gefahr von Skelettabnormalitäten in Assoziation mit systemischen Retinoiden hellhörig werden und diesen nachgehen. (18, 100)

2.5.2.5 Fumarsäureester

Fumarsäureester (FSE) sind sogenannte „small molecules“, zu Deutsch werden sie als niedermolekulare Verbindungen bezeichnet. Ihr Wirkmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch weisen sie mehrere immunmodulierende Effekte auf, wirken entzündungshemmend und wirken antioxidativ. (103)

In Deutschland sind sie bei Erwachsenen, die an Psoriasis leiden, die am häufigsten angewandte systemische Therapie. (76)

Auch hier mangelt es an Daten zur Therapie von Psoriasis bei Kindern, vor allem prospektive Studien fehlen.

In einer Publikation von Van Geel et al. mit den Daten von 14 Kindern konnte gezeigt werden, dass sich unter FSE der durchschnittliche PASI von 10,5 auf 6,2 nach 24 Wochen reduziert werden und der durchschnittliche CDLQI konnte binnen 24 Wochen von 8,9 auf 3,7 reduziert werden. FSE sind somit effektiv in der Therapie von Psoriasis in Kindern und wirken sich auch positiv auf die Lebensqualität aus.

Es kommt häufig zu milden, jedoch vorübergehenden unerwünschten Ereignissen (UE). 92,9%, also alle außer ein Kind berichteten von gastrointestinalen Beschwerden. Bei 10 Kindern (71,4%) trat ein Flush auf. Lymphozytopenie und Eosinophilie waren regelmäßig beobachtete Laborauffälligkeiten mit jeweils 5 (45,5%) und 4 (36,4%) betroffenen Kindern.

Bei Erwachsenen wurde das Öfteren vom Auftreten einer Acute Kidney Injury oder des Fanconi Syndroms berichtet, bei den 14 Kindern konnte keine Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet werden. Ein weiterer Punkt, der bei Langzeittherapien Aufmerksamkeit verdient, ist eine prolongierte Lymphozytopenie. In Erwachsenen wurde eine Assoziation zwischen andauernden Lymphozytopenien und der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) hergestellt und daher gibt es die Hypothese, dass es eine Verbindung zwischen Langzeittherapien mit Fumarsäureester und der Entwicklung von PML geben könnte.

Aufgrund der unklaren Datenlage und mangels Studien zur Langzeittherapie bei Kindern ist es schwierig, die Rolle von FSE in der Therapie der Psoriasis bei Kindern einzuordnen. FSE könnten eine alternative systemische Therapie zur Behandlung von Psoriasis darstellen, dies sollte jedoch nur unter regelmäßiger Laborkontrollen bezüglich Lymphozytenzahl und Nierenfunktion geschehen. (104)

2.5.3 Biologika

Wenn man von Biologika in der Psoriasisstherapie spricht, meint man Medikamente die an spezifischen Stellen in die Entzündungskaskade eingreifen und dadurch als Immunmodulatoren wirken. Durch die genetische Erforschung der Psoriasis konnte gezeigt werden, dass die Interleukin23-Th17-Achse eine große Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielt. Auf Grundlage dieser Erkenntnis konnten neue Medikamente, die gezielt in diese Entzündungskaskade eingreifen, entwickelt werden. Darunter Ustekinumab welches an die p40 Untereinheit von IL-12 und IL-23 bindet. Secukinumab und

Ixekizumab richten sich hingegen gegen IL-17. Guselkumab und Tildrakizumab richten sich gegen die p19 Untereinheit von IL-23 und binden so spezifisch an dieses. (12, 18)
Für die Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten sind Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab, Secukinumab und Ixekizumab zugelassen. Aufgrund eines vorteilhaften Sicherheits- und Wirkprofils bei Kindern, werden Biologika vermehrt als first-line-Therapie betrachtet. (72)

2.5.3.1 Etanercept

Etanercept ist ein löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor (TNFR), es bindet also proinflammatorische Mediatoren wie TNF- α und inaktiviert diese, sodass sie nicht an ihr tatsächliches Ziel binden können.

Es wurde eine Doppelblindstudie mit anfangs 211 Patientinnen und Patienten im Alter von 4-17 Jahren durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden in zwei Gruppen randomisiert, eine Gruppe erhielt über 12 Wochen, wöchentlich subkutan 0,8 mg/kg Körpergewicht Etanercept und die andere ein Placebo. Danach erfolgte über 24 Wochen eine offene Studie mit einmal wöchentlich Etanercept, gefolgt von einer erneuten Randomisierung in Placebo und Versuchsgruppe, um die Effekte des Absetzens und das Wiederauftreten der Läsionen zu studieren.

Nach 12 Wochen konnte eine PASI-Reduktion von 75% (PASI75) in 57% der Versuchsgruppe erreicht werden, während es in der Kontrollgruppe (Placebo) lediglich 11% waren. PASI50 konnte in 75% der Versuchsgruppe und in 23% der Kontrollgruppe erreicht werden. PASI90 konnte nach 12 Wochen in 27% der Versuchsgruppe und 7% der Kontrollgruppe erreicht werden. Nach 36 Wochen, also nach 24 Wochen open-Label Etanercept Gabe, konnte PASI75 in 68% derer, die von Anfang an in der Versuchsgruppe waren, erreicht werden und in 65% jener, die anfangs Placebo erhielten. Nach der erneuten Randomisierung nach 36 Wochen, kam es in 42% der Placebogruppe zu einem Verlust des Therapieerfolgs.

Die Rate von nichtinfektiösen UE lag bei 430,5 pro 100 Patientinnen- bzw. Patientenjahre in der Kontrollgruppe, während sie in der Versuchsgruppe 287,6 pro 100 Patientinnen- bzw. Patientenjahre betrug. Die Infektionsraten lagen bei 308,3 pro 100 Patientinnen- bzw. Patientenjahre in der Kontrollgruppe und bei 229,3 pro 100 Patientinnen- bzw. Patientenjahre in der Versuchsgruppe. Die häufigsten UE waren Entzündungen des oberen Respirationstraktes und Reaktionen an der Einstichstelle. Es gab 4 schwere UE, davon war

eines ein notwendiger chirurgischer Eingriff aufgrund einer Ovarialzyste und 3 Infektionen, welche alle ohne Folgeschäden blieben. (105)

Anschließend erfolgte von Paller et al. eine offene Verlängerungsstudie über 5 Jahre, an der initial 181 Kinder und Jugendliche teilnahmen, nach 264 Wochen waren es schließlich noch 69. Über die 264 Wochen kam es bei 89% zu UE, am häufigsten kam es zu Infektionen im oberen Respirationstrakt, Nasopharyngitis und Cephalaea. Sieben Teilnehmende berichteten von 8 schwere UE, wovon nur eine Zellulitis als therapieassoziiert betrachtet wurde. Opportunistische Infektionen oder maligne Erkrankungen wurden keine gemeldet. PASI75 konnte in 60-70% und PASI90 in 30-40% der Teilnehmenden bis Woche 264 aufrecht erhalten werden. Die Autorinnen und Autoren kamen zur der Conclusio, dass Etanercept bei Kindern und Jugendlichen in der Regel gut vertragen wird und die Wirksamkeit auch über 264 Wochen aufrechterhalten werden konnte. (106)

Die empfohlene Dosis für Kinder ab 6 Jahren liegt initial bei 0,8mg/kg Körpergewicht pro Woche bis zu maximal 50mg pro Dosis. Die Therapie sollte laut Vicente et al. über 24 Wochen erfolgen und bei ausbleibendem Therapieerfolg nach 12 Wochen sollte auf ein alternatives Medikament gewechselt werden. (72)

2.5.3.2 Adalimumab

Adalimumab ist ein humaner, rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Ursprünglich wurde der Wirkstoff zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen, erfreut sich mittlerweile jedoch in der Therapie vieler autoimmunologischer Erkrankungen großer Beliebtheit. (107)

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden Patientinnen und Patienten, im Alter von 4-17 Jahren, mit schwerer Psoriasis vulgaris, die nicht gut auf topische Therapie ansprachen, in drei Gruppen randomisiert. In einer Gruppe wurde Adalimumab 0,8mg/kg Körpergewicht verabreicht (Gruppe 1), in einer 0,4mg/kg Körpergewicht (Gruppe 2) und eine Gruppe wurde mittels oralem Methotrexat (0,1-0,4 mg wöchentlich) therapiert (Gruppe 3). Die Adalimumab Gruppen erhielten alle 2 Wochen eine subkutane Injektion, während Gruppe 3 einmal wöchentlich Methotrexat erhielt. Nach 16 Wochen konnte PASI75 in 58% der Gruppe 1, in 44% der Gruppe 2 und in 32% der Gruppe 3 erreicht werden. PASI90 wurde in Gruppe 1 bei 29% erreicht, in 31% der Gruppe 2 und in 22% der Gruppe 3.

PASI100 wurde in Gruppe 1 in 18% erreicht, in 10% in Gruppe 2, und in 3% in Gruppe 3. In Bezug auf die Lebensqualität kam es in Gruppe 1 zu einer durchschnittlichen CDLQI Reduktion von 6,6, in Gruppe 2 von 4,9 und in Gruppe 3 von 5,0.

UE traten in 68% der Gruppe 1 auf, in 77% in Gruppe 2 und in 76% von Gruppe 3. In allen 3 Gruppen waren Infektionen das häufigste UE. Ernsthafte UE gab es 3, alle davon in Gruppe 2, jedoch wurden diese von den Autorinnen und Autoren als nicht therapiebedingt betrachtet (eine Fraktur, Gastrointestinaler Infekt und Agitation).

Anhand dieser Studie zeigt sich, dass Adalimumab eine wirksame systemische Therapie darstellt, welche sich auch auf die Lebensqualität positiv auswirkt. (108)

In einer 52 wöchigen Verlängerungsstudie, im Anschluss an die eingangs erwähnte Studie, konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit nach den initialen 16 Wochen im Verlauf weiter zunahm. Vor allem Patientinnen und Patienten, die nicht auf Methotrexat angesprochen haben, konnten massiv von Adalimumab profitiert. In der Langzeitstudie kam es zu keinen gefährlichen Infektionen, als häufigste UE gelten Infektionen des oberen Respirationstraktes. (109)

Adalimumab ist eine wirksame Therapie für Kinder über 4 Jahren, bei denen mit topischer Therapie und Phototherapie nicht die gewünschten Ergebnisse erreicht werden konnte. Bei Kindern zwischen 15 und 30kg Körpergewicht sollte die Initialdosis 20mg subkutan sein. Gefolgt von weiteren 20mg subkutan alle 2 Wochen, beginnend eine Woche nach Initialdosis. Bei über 30kg Körpergewicht ist die empfohlene Initialdosis 40mg subkutan, gefolgt von 2-wöchentlichen 40mg subkutan Injektionen, beginnend eine Woche nach Initialdosis. Falls der Therapieerfolg nach 16 Wochen ausbleibt, sollte möglicherweise eine alternative Therapie eingeleitet werden. (72)

2.5.3.3 Secukinumab

Secukinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher sich gegen Interleukin-17 richtet. (110)

In einer multizentrischen Doppelblind Studie wurden Kinder, mit schwerer Psoriasis vulgaris, im Alter von 6 bis 18 Jahren anhand von Alter und Gewicht stratifiziert und in Gruppen randomisiert, die jeweils niedrig dosiertes Secukinumab (Gruppe 1), hoch dosiertes Secukinumab (Gruppe 2), Etanercept (Gruppe 3) oder Placebo (Gruppe 4) erhalten. Insgesamt nahmen 162 Kinder an der Studie teil und wurden in Gruppen zu jeweils 40 bzw. 41 randomisiert. Nach 12 Wochen wurde PASI75 in 80% der Kinder in

Gruppe 1 erreicht, in 77,5% in Gruppe 2, in 63,4% in Gruppe 3 und in 14,6% in der Placebogruppe (Gruppe 4). PASI90 wurde in 72,5% der Kinder in Gruppe 1 erreicht, in 67,5% in Gruppe 2, in 29,3% in Gruppe 3 und in 2,4% in Gruppe 4. PASI100 konnte zu 30% in Gruppe 1, 27,5% in Gruppe 2 und 17,2% in Gruppe 3 erreicht werden, in der Placebogruppe konnte PASI100 in keinem Kind erreicht werden. Damit war Secukinumab nicht nur deutlich effektiver als Placebo, sondern auch effektiver als Etanercept. In Woche 24 konnte PASI75 bei 92,5% in Gruppe 1 und bei 87,5% in Gruppe 2 erreicht werden. Nach 52 Wochen konnte PASI75 in 87,5% der Teilnehmenden in Gruppe 1 aufrecht erhalten werden und in 87,5% in Gruppe 2. Damit schnitt Secukinumab besser ab als Etanercept mit jeweils 63,4% (Woche 24) und 68,3% nach 52 Wochen. In Bezug auf die Lebensqualität wurde ein CDLQI von 0 oder 1 nach 12 Wochen in 44,7% der Kinder in Gruppe 1, 50% in Gruppe 2, 36,6% in Gruppe 3 und 15% in Gruppe 4 erreicht. Nach 52 Wochen konnte CDLQI von 0 oder 1 in 60,6% in Gruppe 1, 66,7% in Gruppe 2 und in 44,4% der Etanerceptgruppe erreicht werden. Damit ist Secukinumab nicht nur in seiner Wirksamkeit überlegener, sondern auch in seinem Effekt auf die Lebensqualität der Kinder.

Therapieassoziierte UE kamen in beiden Secukinumabgruppen zu fast gleichen Teilen vor, 80,4% in Gruppe 1 und 81% in Gruppe 2. Die häufigsten UE unter Secukinumabtherapie waren Nasopharyngitis (29,8%), Cephalea (14,9%), Pharyngitis (10,5%) und Rhinitis (7,9%). Eine Studie zur Langzeitsicherheit und Wirksamkeit über 252 Wochen läuft gerade. Secukinumab zeigte in der Studie eine hohe und prolongierte Wirksamkeit die sich nicht nur auf die Hautläsionen positiv ausgewirkt hat, sondern auch auf die Lebensqualität der Kinder und stellt bei vorteilhaftem Sicherheitsprofil eine gute Therapiemöglichkeit für junge Patientinnen und Patienten, die an schwerer Psoriasis vulgaris leiden, dar. (111)

Secukinumab kann zur Therapie von Kindern über 6 Jahren mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris eingesetzt werden. Dazu sollten wöchentlich subkutane Injektionen in Woche 0, 1, 2, 3 und 4 erfolgen, danach monatlich. Bei Kindern bis zu 50 kg sollte die Dosis 75mg betragen. Bei Kindern über 50kg beträgt die empfohlene Dosis 150mg und kann auf bis zu 300mg, falls notwendig, gesteigert werden. (72)

2.5.3.4 Ustekinumab

Ustekinumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper mit einer hohen Affinität und Spezifität für Interleukin-12 und Interleukin-23 und unterdrückt somit die IL-12 und IL-23 vermittelte Entzündungsreaktion, welche mit der Psoriasis assoziiert ist. (112)

Landells et al. randomisierten 110 Kinder in drei Gruppen. Gruppe 1 erhielt eine Standarddosis Ustekinumab, Gruppe 2 eine halbe Standarddosis Ustekinumab, Gruppe 3 Placebo (bevor diese nach 12 Wochen auch mit Ustekinumab therapiert wurden).

Nach 12 Wochen konnte PASI75 in 80,6% der Kinder in Gruppe 1 erreicht werden, in 78,4% in Gruppe 2 und in 10,8% in Gruppe 3. PASI90 konnte nach 12 Wochen in 61,1% in Gruppe 1, in 54,1 % in Gruppe 2 und in 5,4% in der Placebogruppe erreicht werden.

Diese Wirksamkeitsraten konnten über 52 Wochen gehalten werden.

Der CDLQI konnte im Durchschnitt um 6,7 Punkte in Gruppe 1 und um 5,6 Punkte in Gruppe 2 reduziert werden, während in der Placebogruppe eine durchschnittliche Reduktion von 1,5 Punkten erreicht wurde. Nach 12 Wochen berichteten 56,8% in der Placebogruppe von UE, während es in Gruppe 1 44,4% und in Gruppe 2 51,4% waren. Die meisten dieser Ereignisse waren mild. Die häufigsten UE waren auch hier Infektionen, jedoch war keine davon schwer. Nach 60 Wochen berichteten 81,8% zumindest ein UE. Nasopharyngitis, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Cephalaea und Pharyngitis waren die häufigsten UEs. Es kam zu 2 ernstesten Infektionen, eine Pyelonephritis und einer Infektion des Ohrs. Es kam zu keinen malignen Erkrankungen, opportunistischen Infektionen oder anaphylaktischen Reaktionen.

Ustekinumab stellt eine wirksame Therapiemodalität zur Behandlung von Kindern mit mittelschwerer und schwerer Psoriasis mit einem guten Sicherheitsprofil dar. Seine Wirksamkeit war nicht nur klinisch objektivierbar, sondern zeigte sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität der Probandinnen und Probanden. (113)

Ustekinumab kann zur Therapie von Kindern ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris angewandt werden, welche nicht auf andere systemische Therapien oder Phototherapie ansprechen. Die Dosierung für Kinder unter 60kg Körpergewicht beträgt 0,75mg/kg, für Kinder mit 60-100kg Körpergewicht 45mg und bei über 100kg 90mg. Die subkutanen Injektionen erfolgen zu Woche 0 und 4, danach alle 12 Wochen. (72)

2.5.3.5 Ixekizumab

Ixekizumab ist ein monoklonaler Antikörper mit einer hohen Affinität und Spezifität für Interleukin-17A.

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden 171 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-18 Jahren in einem Verhältnis von 2:1 in eine Versuchsgruppe und eine Placebo-Kontrollgruppe randomisiert. Die Teilnehmenden litten an verschiedenen mittelschweren und schweren Psoriasisformen. Nach 12 Wochen wurde diese als offene Studie fortgeführt. Nach 12 Wochen wurde PASI75 in 89% der Versuchsgruppe und in 25% der Kontrollgruppe erreicht. PASI90 wurde in 78% der Kinder in der Ixekizumabgruppe erreicht, während es in der Placebogruppe 5% nach 12 Wochen waren. PASI100 konnte in 50% der Versuchsgruppe erreicht werden, in der Placebogruppe waren es 2%. Signifikante Hautverbesserungen konnten bereits nach einer Woche gesehen werden und konnten bis Woche 48 aufrechterhalten werden. Auch im Vergleich zu Etanercept zeigte Ixekizumab eine bessere Wirksamkeit. Ein CDLQI von 0 oder 1 konnte nach 12 Wochen in 64% der Versuchsgruppe erreicht werden, in der Kontrollgruppe 23%. Nach 48 Wochen konnte sogar in 76% der Teilnehmenden ein CDLQI von 0 oder 1 erreicht werden. Nach 48 Wochen (offene Studie) konnte PASI75 in 90%, PASI90 in 83% und PASI100 in 55% erreicht werden. Die Wirksamkeit konnte also über den gesamten Zeitraum aufrechterhalten werden.

UE traten in 56% der Versuchsgruppe und in 45% der Kontrollgruppe auf, die meisten davon waren mild oder moderat - am häufigsten kam es zu Infektionen (32% in der Versuchsgruppe vs. 25% Placebo). Reaktionen an der Einstichstelle kamen in 12% der Versuchsgruppe vor und zu allergischen Reaktionen oder Hypersensitivität kam es in 5%. Ixekizumab hat schnell zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Haut im Vergleich mit Placebo geführt. Außerdem hat es sich sehr positiv auf die Lebensqualität der Probandinnen und Probanden ausgewirkt und die Wirksamkeit konnte über 48 Wochen aufrecht erhalten werden. Das Sicherheitsprofil ähnelt dem vergleichbarer Substanzen. Somit stellt Ixekizumab eine sehr wirksame Therapiemöglichkeit in der Therapie von mittelschwerer und schwerer pädiatrischer Psoriasisformen dar. (114)

Ixekizumab kann in der Therapie von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von über 25kg, mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis eingesetzt werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 50kg sollte bei Woche 0 eine subkutane Injektion von 80mg erfolgen, danach alle 4 Wochen 40mg. Bei Patientinnen und Patienten mit über

50kg beträgt die empfohlene Initialdosis zu Woche 0 160mg, gefolgt von 80mg alle 4 Wochen. (72)

2.6 Komorbiditäten

Komorbiditäten treten häufig auf und können die Indikation, Wirksamkeit und Sicherheit von Therapiemodalitäten beeinflussen. Es ist also wichtig und Aufgabe der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes Betroffene auf Komorbiditäten zu untersuchen. Das Screening auf Komorbiditäten sollte in Abhängigkeit von Patientinnen- bzw.

Patientengeschichte und klinischem Gesamtbild in regelmäßigen Intervallen erfolgen. Je nach Anfangsverdacht sollte die Vorstellung an der jeweils auf diese Komorbidität spezialisierten Abteilung erfolgen. Bei Notwendigkeit sollte die Versorgung also interdisziplinär gestaltet werden.

Bereits während der Aufklärung sollte das mögliche Auftreten von Komorbiditäten mit den Betroffenen, sowie ihren Eltern bzw. Erziehungsberechtigten, besprochen werden, sodass eine transparente Kommunikation bereits zu Beginn etabliert wird und die Möglichkeit der Prävention und Therapie von Komorbiditäten besprochen wird. Im folgenden Kapitel werden einige der wichtigsten Komorbiditäten besprochen. (72)

Da Psoriasis eine multisystemische inflammatorische Erkrankung darstellt, können Komorbiditäten in jedem Lebensalter auftreten. Diese haben großen Einfluss auf die Lebensqualität und Gesundheit der Patientinnen und Patienten, sowohl physisch als auch psychisch. Komorbiditäten können sich auch auf schulische sowie psychosoziale Entwicklung auswirken. Insgesamt haben unter 18-Jährige mit Psoriasis ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung von Komorbiditäten, als Gleichaltrige ohne Psoriasis. Im speziellen für Hyperlipidämie, Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, Rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn. Die Wahrscheinlichkeit für Kinder an Morbus Crohn zu erkranken ist sogar 4-mal so hoch wie die von Kindern ohne Psoriasis. (72, 115) In einer Studie mit 4754 Kindern zeigte sich, dass Komorbiditäten häufiger in Kindern mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis auftreten, als in Kindern mit milder Psoriasis. Die häufigsten Komorbiditäten sind Angststörungen, Depressionen und Übergewicht/Adipositas. (116)

2.6.1 Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis stellt die wahrscheinlich bekannteste Komorbidität der Psoriasis dar und gehört zur Gruppe der juvenilen idiopathischen Arthritiden. Sie ist in ihrer klinischen Präsentation sehr vielfältig und die Diagnose erfolgt anhand der Kriterien der International League of Associations for Rheumatology. Ein Kind wird mit Psoriasis Arthritis (PsA) diagnostiziert wenn es sich mit einer Arthritis präsentiert und bereits Psoriasis hat oder eine Arthritis und zumindest zwei der folgenden Kriterien erfüllt: erstgradig verwandte Person mit Psoriasis, Daktylitis oder Tüpfelnägel. (117)

In einer Studie mit 440 Kindern zu Juveniler idiopathischer Arthritis zeigte sich, dass die die Wahrscheinlichkeit nach 8 Jahren nicht in Remission zu sein, sich signifikant erhöht in Patientinnen und Patienten mit Psoriasis, psoriasis-artigem Ausschlag und in Betroffenen, welche 2 der bereits oben genannten Kriterien erfüllen: erstgradig verwandte Person mit Psoriasis, Daktylitis oder Tüpfelnägel. Sie stellt also innerhalb der Gruppe der juvenilen idiopathischen Arthritiden eine schwerere Erkrankung dar. (118)

In einer Kohortenstudie zeigte sich, dass höheres Alter zum Zeitpunkt der Psoriasisdiagnose, sowie Uveitis die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten der PsA darstellen. Kinder mit PsA haben auch ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung andere Komorbiditäten wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Uveitis, Diabetes und Depression. (117)

Obwohl die Psoriasis-Arthritis in Kindern zu jederzeit auftreten kann, haben sich zwei Altersgipfel herauskristallisiert. Der erste liegt zwischen 2-3 Jahren und der zweite zwischen 10-12 Jahren. Kinder, die früh von der Arthritis betroffen sind, sind häufiger weiblich und ANA positiv. Bei späterem Auftreten zeigt sich vermehrt eine axiale Beteiligung und Enthesitis. (119)

Die mit der Arthritis assoziierten Schmerzen und muskuloskeletalen Einschränkungen wirken sich äußerst negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. (120)

Anamnestisch ist wichtig zu klären, ob die Kinder Gelenksschmerzen haben oder hatten oder ein Gelenk geschwollen/gerötet war/ist. Morgensteifigkeit wäre ein weiteres Symptom, das leicht zu erfragen ist.

Bei Verdacht sollten die Entesen und Gelenke palpiert werden und auf Rötung, Schwellung und Schmerzen geachtet werden.

Es ist äußerst wichtig, die Therapie bei Vorliegen dieser Komorbidität entsprechend anzupassen und diese interdisziplinär zu betreuen. (72)

2.6.2 Übergewicht und Adipositas

Übergewicht wird als BMI (Body Mass Index) über der 85. Perzentile und Adipositas als BMI über der 95. Perzentile definiert. Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in pädiatrischen Psoriasispatientinnen und -patienten ist sehr hoch. In einer Arbeit von Paller et al. wird die Prävalenz von Übergewicht mit 17,6% und Adipositas mit 20,2% angegeben. Bei milder Psoriasis ist der Anteil der Übergewichtigen höher, hier beträgt dieser 21,7% während er bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei 13,5% liegt. Adipositas hingegen ist in der Gruppe der mittelschweren bis schweren Psoriasis mit 23,7% häufiger als in der milden Psoriasis Gruppe, mit 16,8%. Auch hier liegt also ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Grunderkrankung und Ausprägung der Komorbidität vor. Das Risiko, an Adipositas zu leiden, ist für europäische Kinder mit Psoriasis 3,37-mal höher als für europäische Kinder ohne Psoriasis. (121) Adipositas stellt für die langfristige kardiovaskuläre Gesundheit der Betroffenen ein enormes Risiko dar und auch auf die Lebensqualität der Kinder wirkt es sich negativ aus. Paller et al. zeigten auch, dass die Wirksamkeit von Etanercept bei adipösen Kindern geringer ist als bei Normalgewichtigen. (106)

Adipositas stellt eine der relevantesten Komorbiditäten bei Psoriasis im Kindes- und Jugendalter dar und sollte von der oder dem Behandelnden erkannt werden. Der bzw. dem Betroffenen und den Erziehungsberechtigten sollten allgemeine Informationen und Maßnahmen für einen gesunden Lebensstil vermittelt werden. Auch das hinzuziehen anderer Disziplinen wie der Gastroenterologie, Diätologie oder die Vorstellung an einer Ernährungsambulanz kann in Erwägung gezogen werden. (72)

2.6.3 Bluthochdruck (Hypertonie)

Studien legen eine Assoziation zwischen Hypertonie und Psoriasis in Erwachsenen nahe, jedoch konnte diese Assoziation in pädiatrischer Psoriasis nur in wenigen Studien gefunden werden. In einer Arbeit aus den Vereinigten Staaten wird die Prävalenz bzw. Frequenz in Kindern mit Psoriasis mit 4,2% angegeben, gegenüber Kindern ohne Psoriasis mit 1,2%, (122, 123)

Zum Screening sollte eine jährliche Blutdruckkontrolle ab dem Alter von 3 Jahren stattfinden. Die Ergebnisse sind je nach Alter, Geschlecht und Größe zu beurteilen. (124) Bei Vorliegen einer Hypertonie sollten die Patientinnen und Patienten über die Risiken dieser Komorbidität aufgeklärt werden, über mögliche Lebensstiländerungen beraten

werden und bei Notwendigkeit an eine Spezialistin oder einen Spezialisten überwiesen werden. (72)

2.6.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ II ist in pädiatrischen Psoriasispatientinnen und Patienten nicht gut erforscht. Jedoch konnte in einer Arbeit von Kwa et al. eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus Typ II und Psoriasis bei Kindern, vor allem in Kombination mit Adipositas hergestellt werden. (122)

Eine weitere Arbeit berichtet auch von einer höheren Prävalenz von Diabetes mellitus Typ I in pädiatrischen Psoriasis Patientinnen und Patienten (4,7%) im Vergleich zur allgemeinen pädiatrischen Bevölkerung (2,1%) in Italien. Die Autorinnen und Autoren erklären, dass dies auf einen gemeinsamen autoimmunologischen Prozess, welcher die Th17-Achse involviert, zurückzuführen sein könnte.(125)

Um Diabetes mellitus Typ II früh zu erkennen, sollte bei adipösen Betroffenen oder bei Vorliegen von anderen Risikofaktoren, alle 3 Jahre der Serum-Glucose-Spiegel nüchtern überprüft werden, ab einem Alter von 10 Jahren oder ab dem Beginn der Pubertät. Weitere Risikofaktoren sind: BMI über der 85. Perzentile, positive Familienanamnese, weitere Krankheiten die mit Insulin-Resistenz assoziiert sind (PCOS, Hypertonie, Dyslipidämie, Acanthosis nigricans und SGA bei der Geburt), Mutter mit Diabetes oder Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft.

Betroffene oder Erziehungsberechtigte berichten häufig von vermehrtem Durst und/oder Harnlassen, vermehrtem Hunger, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Reizbarkeit oder einem Aceton-artigen Mundgeruch.

Zum Screening reicht die Bestimmung des nüchtern Serum Blutzuckers und des HbA1c, bei Auffälligkeiten sollte ein oraler Glukosetoleranztest erfolgen.

Betroffene sollten ausführlich über die Bedeutung der Komorbidität sowie ihre potentiellen Folgen im Verlauf des Lebens aufgeklärt werden und an der Kinderendokrinologie oder falls vorhanden an der pädiatrischen Diabetesambulanz vorgestellt werden. (72, 126)

2.6.5 Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom umfasst eine Reihe von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 2. Bei unter 10-Jährigen sollte die Diagnose metabolisches Syndrom vermieden werden, jedoch sollten diese auf die Risiken die mit

Adipositas verbunden sind hingewiesen werden und eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. Von der Internationalen Diabetes Föderation werden die Diagnosekriterien nach Alter unterteilt.

Altersgruppe	6-10 Jährige (Risikogruppe)	10-16 Jährige	>16 Jährige
Risikofaktoren	Abdominelle Fettleibigkeit über der 90. Perzentile anhand des Taillenumfangs.	Abdominelle Fettleibigkeit über der 90. Perzentile anhand des Taillenumfangs	Gleiche Kriterien wie bei Erwachsenen
	Positive Familienanamnese bezüglich Metabolisches Syndrom, DM II, Dyslipidämie, cardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck oder Adipositas	<ul style="list-style-type: none"> • Triglyceride >1,7mmol/l • HDL-Cholesterin <1,03mmol/l • RR >130mmHG systolisch oder 85mmHG diastolisch • Nüchtern Glucose >5,6mmol/l oder bekannter DM II 	

Tabelle 4 IDF Definition von Risikogruppen und metabolisches Syndrom in Kindern und Jugendlichen(127)

Für Kinder ab 10 Jahren kann das metabolische Syndrom bei Vorliegen von abdomineller Fettleibigkeit und dem Vorhandensein von 2 oder mehr weiteren Diagnosekriterien gestellt werden. Für Kinder ab 16 Jahren gilt dieselbe Definition wie bei Erwachsenen. (127)

In einer Arbeit von Caroppo et al. wurde berichtet, dass in einer Studiengruppe von 60 Kindern mit Psoriasis im Kindes- und Jugendalter 30% das metabolische Syndrom aufweisen, während die Prävalenz in der pädiatrischen Gesamtbevölkerung lediglich bei 4,8% liegt. (128)

Die Diagnose sollte also nur bei über 10-Jährigen gestellt werden, jedoch kann bereits bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit viel abdominellem Fett über das Risiko und die Bedeutung des Syndroms auch im späteren Leben informiert werden und früh Schritte gesetzt werden, um dieser Entwicklung entgegenzuwirken.

2.6.6 Psychiatrische/Psychologische Komorbiditäten

In einer Arbeit von Kara et al. hatten 70,3% der Kinder in der Psoriasis-Gruppe zumindest eine psychiatrische Diagnose, während es in der Kontrollgruppe lediglich 27,7% waren. Kinder mit Psoriasis weisen ein 9,21-mal höheres Risiko für Angststörungen und ein 6,65-mal höheres Risiko für Depressionen im Vergleich zu Kindern ohne Psoriasis auf. Hier ist jedoch zu erwähnen, dass viele der Kinder sich in einem prämorbidem Stadium befunden haben. (129)

In einer Arbeit von Kimball et al. wird die Hazard-Ratio für das Auftreten von psychiatrischen Komorbiditäten in pädiatrischen Psoriasispatientinnen und -patienten mit 1,25 angegeben. Für die Entwicklung einer Depression mit 1,25 und für Angststörungen mit 1,32. Damit haben Kinder mit Psoriasis ein höheres Risiko psychiatrische Krankheiten zu entwickeln als Kinder ohne Psoriasis. (130)

Für Jugendliche mit Psoriasis stellt die Erkrankung eine große Herausforderung dar und sie haben mit einem niedrigen Selbstwertgefühl, Stigmatisierung, belasteten zwischenmenschlichen Beziehungen und Problemen mit sexueller Intimität zu kämpfen. Auch das Meiden von sportlichen Aktivitäten aufgrund der Sichtbarkeit der Erkrankung befeuert weitere Komorbiditäten zusätzlich.

Kinder mit Psoriasis werden auch häufig gemobbt und sind sozial häufig isoliert. Dies trifft vor allem bei jüngeren Kindern zu, da die Erkrankung häufig als ansteckend verkannt wird. (131) Zum Screening sollte gezielt nach psychischen Veränderungen wie Traurigkeit, soziale Isolation, Reizbarkeit oder anderen Verhaltens- oder Persönlichkeitsänderungen gefragt werden. Eine Verschlechterung der akademischen Leistung könnte ebenfalls auf eine psychiatrische Komorbidität hinweisen. Bei jugendlichen Patientinnen und Patienten kann auch nach Substanzgebrauch gefragt werden. Alternativ können auch die Eltern oder Erziehungsberechtigten gefragt werden.

Bei Vorliegen einer psychiatrischen Komorbidität sollte, in Zusammenarbeit mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie, eine Strategie zur Behandlung dieser erarbeitet werden. (72)

2.6.7 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind mit einer Prävalenz von 3,69% für Morbus Crohn und 1,13% für Colitis Ulcerosa durchaus häufig in pädiatrischen Psoriasispatientinnen und -patienten. Vor allem die Prävalenz von Morbus Crohn ist viermal höher als in Kindern ohne Psoriasis. (7)

Anamnestisch beschreiben die Kinder oder ihre Erziehungsberechtigten häufig Bauchschmerzen und chronische Durchfälle (blutig/nicht blutig?). Auch ungewollter Gewichtsverlust, ein Abrutschen in der Perzentilenkurve im Sinne einer Gedeihungsstörung sind möglich.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen beeinflussen die Lebensqualität der betroffenen Kinder stark und haben auch für die langfristige Gesundheit eine große Bedeutung.

Das Therapieschema sollte in Absprache mit einer Gastroenterologin oder einem Gastroenterologen erfolgen. (72)

3 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, dem oder der Lesenden einen strukturierten Überblick über die Psoriasis im Kindes- und Jugendalter zu vermitteln.

Bereits zu Beginn fällt auf, dass die Angaben bezüglich der Epidemiologie von Psoriasis bei unter 18-jährigen stark divergieren. Einerseits ist dies dem Umstand geschuldet, dass es keine einheitliche länderübergreifende Datenerhebung gibt. Andererseits ist es dem Faktor geschuldet, dass es große epidemiologische Unterschiede zwischen verschiedenen Populationen gibt. Bezüglich Inzidenzstudien ist es außerdem schwierig zu definieren, ab wann ein Kind erfasst werden sollte. Sobald es anamnestisch Psoriasisläsionen aufweist, oder erst sobald eine Dermatologin oder ein Dermatologe diese diagnostiziert?

Die genetischen Grundlagen der Erkrankung sowie deren Komplexität, wie auch die damit in Zusammenhang stehende Pathogenese konnten leider nur oberflächlich angesprochen werden. Ziel war es die Entwicklung in diesem Forschungsbereich nachvollziehbar zu skizzieren. Sowohl die Genetik der Psoriasis, als auch die Pathogenese sind noch nicht

abschließend geklärt und Gegenstand weiterer Forschung, haben jedoch bereits massiv zur Erweiterung der Therapiemöglichkeiten beigetragen.

Im nächsten Schritt wurden die gängigsten Formen der Psoriasis angeführt, manche Autorinnen und Autoren haben diese noch weiter unterteilt, jedoch war die hier verwendete die gängigste Unterteilung. Da die Diagnose der Psoriasis meist klinisch erfolgt, ist es wichtig über potentielle Differentialdiagnosen informiert zu sein, sowie über die Möglichkeit einer bioptischen Diagnosesicherung. Die Psoriasis-Arthritis wurde bewusst nicht als Unterform angeführt, da es auch hier Unstimmigkeiten bei verschiedenen Autorinnen und Autoren gab, ob diese als Psoriasisform gilt oder als Komorbidität. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sie lediglich als Komorbidität angeführt.

In der Therapie der Psoriasis stehen viele Therapiemodalitäten zur Verfügung. Initial sollten vor allem bei leichter oder mittelschwerer Psoriasis topische Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden bevor man zu systemischen Therapien übergeht. Die Studienlage zur Sicherheit ist bei vielen Medikamenten im Kindes und Jugendalter nicht sehr ergiebig, vor allem an Langzeitstudien mangelt es in vielen Bereichen. Auch sind die meisten Medikamente nicht für die Therapie bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, es erfolgt also ein Off-Label-Use, ein Umstand über den die Betroffenen und ihre Erziehungsberechtigten unbedingt aufgeklärt werden müssen.

In Bezug auf die immer prominenter werdende Rolle von Biologika, in der Therapie der Psoriasis bei unter 18-Jährigen, wird es in den kommenden Jahren und Jahrzehnten wichtig sein, die Langzeitsicherheit dieser Wirkstoffgruppe über Jahre und Jahrzehnte zu beobachten, vor allem in Bezug auf das vermehrte Auftreten von Malignitäten der Haut oder anderswo.

Weitere Biologika wie Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab, Brodalumab, Bimekizumab, sind für den Einsatz bei unter 18-Jährigen noch nicht zugelassen.

Apremilast, ein PDE-4-Hemmer wurde für den Einsatz bei mittelschwerer-schwerer Psoriasis für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Da die Literaturrecherche zu diesem Zeitpunkt jedoch bereits abgeschlossen war, wurde dieser Wirkstoff nicht mehr in dieser Arbeit behandelt.

Komorbiditäten sind bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis häufig. Sie sollten regelmäßig darauf gescreent werden. Vor allem bei Verdachtsmomenten in der Anamnese sollte eine weitere Abklärung auf potentielle Komorbiditäten erfolgen. Im Rahmen dieser Arbeit konnten leider nicht alle potentiellen Komorbiditäten gelistet werden, dennoch wurde versucht eine Übersicht über die Wichtigsten zu geben und die Lesenden für das häufige Vorliegen dieser zu sensibilisieren.

Literaturverzeichnis

1. Karen Karimi IH, Annika Silfvast-Kaiser, Alan Menter. Pediatric Psoriasis: A Review Journal of Dermatology and Clinical Research. 2018;6(3).
2. Branisteanu DE, Georgescu S, Serban IL, Pinzariu AC, Boda D, Maranduca MA, et al. Management of psoriasis in children (Review). Exp Ther Med. 2021;22(6):1429.
3. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23; discussion ii4-5.
4. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. Therapeutics and clinical risk management. 2009:849-56.
5. Ran D, Cai M, Zhang X. Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine. Precis Clin Med. 2019;2(2):120-30.
6. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133(2):377-85.
7. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol. 2010;162(3):633-6.
8. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CE, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. Br J Dermatol. 2017;176(3):650-8.
9. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. Pediatr Dermatol. 2001;18(3):188-98.
10. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2010;62(6):979-87.
11. Lewkowicz D, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatol Ther. 2004;17(5):364-75.
12. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. Acta Derm Venereol. 2020;100(3):adv00030.
13. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. Am J Hum Genet. 2012;90(5):784-95.
14. Craiglow BG, Boyden LM, Hu R, Virtanen M, Su J, Rodriguez G, et al. CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):487-94.
15. Grijbovski AM, Olsen AO, Magnus P, Harris JR. Psoriasis in Norwegian twins: contribution of genetic and environmental effects. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(10):1337-43.
16. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. Pediatr Clin North Am. 2014;61(2):261-77.
17. Qing M, Liu P, Zhu W, Chen M, Chen M, Kuang Y. Analysis for 208 children with psoriasis vulgaris. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;45(7):804-11.
18. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, 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(1):161-201.

19. Ozden MG, Tekin NS, Gürer MA, Akdemir D, Dođramacı C, Utaş S, et al. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):306-12.
20. Nahary L, Tamarkin A, Kayam N, Sela S, Fry L, Baker B, et al. An investigation of antistreptococcal antibody responses in guttate psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(8):441-9.
21. Pérez-Lorenzo R, Zambrano-Zaragoza JF, Saul A, Jiménez-Zamudio L, Reyes-Maldonado E, García-Latorre E. Autoantibodies to autologous skin in guttate and plaque forms of psoriasis and cross-reaction of skin antigens with streptococcal antigens. *Int J Dermatol*. 1998;37(7):524-31.
22. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6).
23. Batani A, Brănişteanu DE, Ilie MA, Boda D, Ianosi S, Ianosi G, et al. Assessment of dermal papillary and microvascular parameters in psoriasis vulgaris using in vivo reflectance confocal microscopy. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1241-6.
24. Căruntu C, Boda D, Căruntu A, Rotaru M, Baderca F, Zurac S. In vivo imaging techniques for psoriatic lesions. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3 Suppl):1191-6.
25. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1-8.
26. Das RP, Jain AK, Ramesh V. Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2009;54(1):7-12.
27. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2012;39(3):225-30.
28. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):135-43.
29. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 2005;202(1):135-43.
30. Gregorio J, Meller S, Conrad C, Di Nardo A, Homey B, Lauerma A, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med*. 2010;207(13):2921-30.
31. Santini SM, Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Belardelli F, Ferrantini M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12. *PLoS One*. 2011;6(2):e17364.
32. Hänsel A, Günther C, Ingwersen J, Starke J, Schmitz M, Bachmann M, et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):787-94.e1-9.
33. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009;182(9):5836-45.
34. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol*. 2018;62(1):1-13.
35. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):556-67.

36. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, Gulen MF, Cayatte C, Chen Y, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity*. 2015;43(4):727-38.
37. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2 Suppl):S112-7.
38. Leung DY, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J, et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2106-12.
39. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1):83-93.
40. Diluvio L, Vollmer S, Besgen P, Ellwart JW, Chimenti S, Prinz JC. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol*. 2006;176(11):7104-11.
41. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):109-20.
42. Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, Li X, Bonifacio KM, Cueto I, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J Dermatol Sci*. 2017;85(1):20-6.
43. Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, Bieber T, Schön MP, Hüffmeier U, et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J Dermatol*. 2018;45(7):850-4.
44. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):555-62.
45. Bernhard JD. Clinical pearl: Auspitz sign in psoriasis scale. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(4):621.
46. Megna M, Napolitano M, Balato A, Scalvenzi M, Cirillo T, Gallo L, et al. Psoriasis in children: a review. *Current pediatric reviews*. 2015;11(1):10-26.
47. Howard R, Tsuchiya A. Adult skin disease in the pediatric patient. *Dermatol Clin*. 1998;16(3):593-608.
48. Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, Menter A, Tom WL, Korman N, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):424-8.
49. Nanda A, Kaur S, Kaur I, Kumar B. Childhood psoriasis: an epidemiologic survey of 112 patients. *Pediatr Dermatol*. 1990;7(1):19-21.
50. Zhou T, Al Muqrin A, Abu-Hilal M. Updates on Pityriasis Rubra Pilaris: A Scoping Review. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(2):158-66.
51. Zha M, Usatine R. Common Skin Conditions in Children and Adolescents: Atopic and Seborrheic Dermatitis. *FP Essent*. 2024;541:27-38.
52. Lepe K, Nassereddin A, Syed HA, Salazar FJ. Lichen Planopilaris. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
53. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Nummular Eczema: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(2):146-55.
54. Arnold DL, Krishnamurthy K. Lichen Planus. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

55. Litchman G, Nair PA, Syed HA, Le JK. Pityriasis Rosea. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
56. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, Morel KD, Garzon MC. Pityriasis Lichenoides in Childhood: Review of Clinical Presentation and Treatment Options. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):579-92.
57. Forouzan P, Cohen PR. Erythrasma Revisited: Diagnosis, Differential Diagnoses, and Comprehensive Review of Treatment. *Cureus.* 2020;12(9):e10733.
58. Nobles T, Syed HA, Miller RA. Intertrigo. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
59. Litchman G, Nair PA, Atwater AR, Bhutta BS. Contact Dermatitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
60. Nistor N, Ciontu L, Frasinariu OE, Lupu VV, Ignat A, Streanga V. Acrodermatitis Enteropathica: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(20):e3553.
61. Jagadeesan S, Kaliyadan F. Acrodermatitis Enteropathica. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
62. Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, Haake N, et al. [Candidiasis of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(7):591-6.
63. Pelzer C, Iorizzo M. Alopecia Areata of the Nails: Diagnosis and Management. *J Clin Med.* 2024;13(11).
64. Bodman MA, Syed HA, Krishnamurthy K. Onychomycosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
65. Iorizzo M, Tosti A, Starace M, Baran R, Daniel CR, 3rd, Di Chiacchio N, et al. Isolated nail lichen planus: An expert consensus on treatment of the classical form. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1717-23.
66. Calle Sarmiento PM, Chango Azanza JJ. Dyshidrotic Eczema: A Common Cause of Palmar Dermatitis. *Cureus.* 2020;12(10):e10839.
67. Ross A, Sathe NC. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
68. Lu X, Wang W. Treatment of Erythrodermic Psoriasis in Children with Secukinumab: A Case Report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:1977-81.
69. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:93-104.
70. Kothari R, Szepietowski JC, Bagot M, Sandhu S, Patil A, Grabbe S, et al. Mycosis fungoides in pediatric population: comprehensive review on epidemiology, clinical presentation, and management. *Int J Dermatol.* 2022;61(12):1458-66.
71. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2005;210(3):194-9.
72. Vicente A, Pérez-Ferriols A, Batalla A, García-Fernandez L, Pérez B, Eiris N, et al. [Translated article] Consensus Statement From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) Psoriasis Working Group (SWG) and

- Pediatric Working Group (PWG) on the Management of Pediatric Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2025;116(3):T254-t80.
73. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):942-9.
74. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):145-51.
75. Mahé E. Childhood psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):537-48.
76. Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH, Christophers E, Domm S, Gollnick H, et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence - a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(10):815-23.
77. Jain VK, 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(5):559-64.
78. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):1013-30.
79. Frangos JE, Kimball AB. Clobetasol propionate emollient formulation foam in the treatment of corticosteroid-responsive dermatoses. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(11):2001-7.
80. Herz G, Blum G, Yawalkar S. Halobetasol propionate cream by day and halobetasol propionate ointment at night for the treatment of pediatric patients with chronic, localized plaque psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt 2):1166-9.
81. Saggese G, Federico G, Battini R. Topical application of 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children. *Eur J Pediatr.* 1993;152(5):389-92.
82. Park SB, Suh DH, Youn JI. A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 1999;16(4):321-5.
83. Lovato P, Norsgaard H, Tokura Y, Røpke MA. Calcipotriol and betamethasone dipropionate exert additive inhibitory effects on the cytokine expression of inflammatory dendritic cell-Th17 cell axis in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2016;81(3):153-64.
84. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(1):76-80.
85. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):713-6.
86. Merk HF. [The aryl hydrocarbon receptor as the target structure for new drugs in psoriasis and atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 2019;70(12):942-7.
87. Hoy SM. Tapinarof Cream 1%: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs.* 2025.
88. Menter MA, Whiting DA, McWilliams J. Resistant childhood psoriasis: an analysis of patients seen in a day-care center. *Pediatr Dermatol.* 1984;2(1):8-12.
89. Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Kremlacek J, Ettler K, et al. Genotoxic hazard and cellular stress in pediatric patients treated for psoriasis with the Goeckerman regimen. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(1):23-7.
90. Cordoro KM. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett.* 2008;13(4):1-3.

91. Kist JM, Van Voorhees AS. Narrowband ultraviolet B therapy for psoriasis and other skin disorders. *Adv Dermatol*. 2005;21:235-50.
92. Pasić A, Ceović R, Lipozencić J, Husar K, Susić SM, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(1):71-7.
93. Bronckers I, Seyger MMB, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson M, Tom WL, et al. Safety of Systemic Agents for the Treatment of Pediatric Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(11):1147-57.
94. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
95. Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):184-8.
96. Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):295-8.
97. van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, Hendriks JC, van de Kerkhof PC, de Jong EM, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(5):406-12.
98. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Alpsoy E, Bulbul-Baskan E, Saricam MH, Salman A, et al. Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: A multicenter, cohort study. *J Dermatol*. 2017;44(6):630-4.
99. Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunali S, Saricaoglu H. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(4):328-31.
100. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther*. 2018;31(1).
101. Zito PM, Patel P, Mazzoni T. Acitretin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
102. Di Lernia V, Bonamonte D, Lasagni C, Belloni Fortina A, Cambiaghi S, Corazza M, et al. Effectiveness and Safety of Acitretin in Children with Plaque Psoriasis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(5):530-5.
103. Balak DM. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:9-23.
104. van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Oostveen AM, de Jong EM, Seyger MM. Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: A prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):214-20.
105. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):241-51.
106. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, 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(2):280-7.e1-3.
107. Ellis CR, Azmat CE. Adalimumab. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
108. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, 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(10089):40-9.
109. Thaçi D, Papp K, Marcoux D, Weibel L, Pinter A, Ghislain PD, et al. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized, double-blind, phase III study. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1177-89.
110. Aboobacker S, Kurn H, Al Aboud AM. Secukinumab. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
111. 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(4):938-47.
112. Weber J, Keam SJ. Ustekinumab. *BioDrugs*. 2009;23(1):53-61.
113. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, 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(4):594-603.
114. Paller AS, Seyger MMB, 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(2):231-41.
115. Wootton CI, Murphy R. Psoriasis in children: should we be worried about comorbidities? *Br J Dermatol*. 2013;168(3):661-3.
116. Edson-Heredia E, Anderson S, Guo J, Zhu B, Malatestinic WN, Wine-Lee L, et al. Real-World Claims Analyses of Comorbidity Burden, Treatment Pattern, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Pediatric Psoriasis. *Adv Ther*. 2021;38(7):3948-61.
117. Brandon TG, Manos CK, Xiao R, Ogdie A, Weiss PF. Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2018;3(4):131-6.
118. Ekelund M, Aalto K, Fasth A, Herlin T, Nielsen S, Nordal E, et al. Psoriasis and associated variables in classification and outcome of juvenile idiopathic arthritis - an eight-year follow-up study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):13.
119. Stoll ML, Punaro M. Psoriatic juvenile idiopathic arthritis: a tale of two subgroups. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):437-43.
120. Meneghetti TC, Padilha TMH, Azevedo VF, Cat MNL, Sarolli BMS, de Carvalho VO. The musculoskeletal impairment negatively impacts the quality of life of children and adolescents with psoriasis. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):33.
121. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2):166-76.
122. Kwa L, Kwa MC, Silverberg JI. Cardiovascular comorbidities of pediatric psoriasis among hospitalized children in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1023-9.
123. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.

124. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.
125. Di Costanzo L, Fattorusso V, Mozzillo E, Patri A, Di Caprio R, De Nitto E, et al. Psoriasis in children with type 1 diabetes: A new comorbidity to be considered? *Acta Diabetol*. 2017;54(8):803-4.
126. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM, Daniels SR, Eichenfield A, et al. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):698-704.
127. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369(9579):2059-61.
128. Caroppo F, Galderisi A, Ventura L, Belloni Fortina A. Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(6):1739-45.
129. Kara T, Topkarcı Z, Yılmaz S, Akaltun İ, Erdoğan B. Pediatric patients with psoriasis and psychiatric disorders: premorbidity and comorbidity in a case-control study. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(2):129-34.
130. Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, Yu AP, Tsaneva M, Gupta SR, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):651-7.e1-2.
131. Kelly KA, Balogh EA, Kaplan SG, Feldman SR. Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. *Children (Basel)*. 2021;8(11).