

Procjena i opterećenje simptomom boli u psorijazi: iskustva pacijenata i liječnika

Sanader Vučemilović, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:213389>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ANA SANADER VUČEMILOVIĆ, dr. med.

**PROCJENA I OPTEREĆENJE SIMPTOMOM BOLI U
PSORIJAZI: ISKUSTVA PACIJENATA I LIJEČNIKA**

Doktorski rad

Split, 2024.

Doktorski rad je izrađen na Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditeljica rada: prof.dr.sc. Livia Puljak

ZAHVALA

Hvala mojoj dragoj mentorici prof. Liviji Puljak na vodstvu i usmjerevanju u izradi ovog doktorskog rada.

Hvala dragim kolegicama Danijeli Nujić, Marini Krnić Martinić, Elviri Lazić Mosler i Heleni Markulin na pomoći i podršci prilikom izrade istraživanja.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima.

Hvala Ti.

POPIS KRATICA

5-MOP - 5-metoksipsoralen

8-MOP - 8-metoksipsoralen

ACH - Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

DLQI – Dermatološki indeks kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Indeks*)

PUVA - Fotokemoterapija

GPP - Generalizirana pustulozna psorijaza

MHC - Glavni kompleksi histokompatibilnosti

PGA – Globalna procjena liječnika (eng. *Physician's Global Assessment*),

PaGA - Globalna procjena pacijenata (eng. *Patient's Global Assessment*),

IMPACT - Inicijativa za metode, mjerenje i procjenu boli u kliničkim istraživanjima (engl. *The Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*)

PASI – Indeks težine i površine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Indeks*)

IASP – Internacionalna udruga za studije boli (engl. *International Association for the Study of Pain*)

ID - Interpretativna deskriptivna analiza

COREQ – Konsolidirani kriteriji za izvještavanje kvalitativnih istraživanja (engl. *Consolidated criteria for REporting Qualitative research*)

MPQ - McGillov upitnik o boli (engl. *McGill Pain Questionnaire*)

MTX - Metotreksat

NRS - Numerička ljestvica ocjenjivanja (engl. *numerical rating scale*)

GDPR - Opća uredbi o zaštiti podataka (engl. *General Data Protection Regulation*)

PPPP - Palmoplantarnu pustuloznu psorijazu

SPASI - Pojednostavljeni PASI (eng. *Simplified PASI*)

BSA – Površina tijela (engl. *Body Surface Area*)

PASS – Procjena težine psorijaze (eng. *Psoriasis Assessment Severity Score*)

PLASI – Prijavljena zahvaćenost i težina psorijaze (eng. *Psoriasis Log-Based Area and Severity Index*)

P - Psoralen

LS-PGA – Rešetkasti sistem globalne procjene liječnika (eng. *Lattice System Physician's Global Assessment*)

SAPASI – Samoodređeni PASI (eng. *Self-Administered PASI*)

STC - Sistematska kondenzacija teksta (engl. *systematic text condensation*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

PEASI – Točan indeks težine i površine psorijaze (eng. Psoriasis Exact Area and Severity Index)

VRS - Verbalna ljestvica ocjenjivanja (engl. *verbal rating scale*.)

VAS - Vizualno-analoga ljestvica (engl. *visual analogue scale*)

DALY – Životne godine prilagođene invalidnosti (engl. *Disability adjusted life year*)

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Psorijaza.....	2
1.2. Psorijaza kroz povijest	2
1.3. Uzroci psorijaze.....	3
1.4. Genetika	3
1.5. Učestalost psorijaze.....	5
1.6. Klinički oblici psorijaze.....	6
1.6.1. Plak psorijaza	6
1.6.2. Kapljičasta psorijaza	7
1.6.3. Eritrodermijska psorijaza.....	7
1.6.4. Pustulozna psorijaza	8
1.7. Zahvaćanje posebnih regija	9
1.7.1. Psorijaza vlasišta.....	9
1.7.2. Inverzna psorijaza	10
1.7.3. Palmoplantarna psorijaza	10
1.7.4. Psorijaza nokta.....	11
1.7.5. Psorijaza lica.....	11
1.8. Dijagnoza psorijaze i procjena težine stanja	12
1.9. Terapija psorijaze	13
1.9.1. Lokalna terapija.....	13
1.9.2. Fototerapija	14
1.9.3. Fotokemoterapija	15
1.9.4. Konvencionalna sustavna terapija	15
1.9.5. Biološki lijekovi.....	16
1.10. Bol.....	17
1.10.1. Definicija boli	17

1.10.2.	Klasifikacija boli	18
1.10.2.1.	Anatomska klasifikacija	18
1.10.2.2.	Etiološka klasifikacija boli	18
1.10.2.3.	Klasifikacija prema trajanju boli.....	19
1.10.2.4.	Patofiziološka klasifikacija boli	19
1.10.3.	Intenzitet boli.....	20
1.10.3.1.	Instrumenti za procjenu intenziteta boli.....	20
1.10.3.2.	Instrumenti za mjerenje utjecaja boli.....	21
1.11.	Psorijaza i bol.....	22
2.	CILJ RADA I HIPOTEZE	25
2.1.	Prvo istraživanje – sustavni pretražni pregled literature	26
2.2.	Drugo istraživanje – ishodi o boli u registriranim kliničkim pokusima o psorijazi 26	
2.3.	Treće istraživanje – iskustva pacijenata vezana za bol povezanu s psorijazom ..	26
2.4.	Četvrto istraživanje - iskustva dermatologa vezana za bol povezanu s psorijazom 26	
3.	ISPITANICI I POSTUPCI	27
3.1.	3.1. Prvo istraživanje - sustavni pretražni pregled literature.....	28
3.1.1.	Ustroj istraživanja	28
3.1.2.	Protokol i registracija	28
3.1.3.	Uključenost pacijenta i javnosti.....	28
3.1.4.	Kriteriji uključenja.....	28
3.1.5.	Izvori informacija	29
3.1.6.	Pretraživanje	29
3.1.7.	Probir literature	29
3.1.8.	Vađenje podataka	30
3.1.9.	Prikupljanje podataka.....	30
3.1.10.	Sinteza / prezentacija rezultata.....	30

3.1.11. Izbor izvora dokaza	31
3.1.12. Karakteristike izvora dokaza.....	31
3.1.13. Etika i diseminacija	31
3.2. Drugo istraživanje - ishodi o boli u registriranim kliničkim pokusima o psorijazi 32	
3.2.1. Ustroj istraživanja	32
3.2.2. Etika	32
3.2.3. Kriteriji za uključivanje	32
3.2.4. Strategija pretraživanja	32
3.2.5. Probir	33
3.2.6. Izdvajanje podataka	33
3.2.7. Sinteza podataka	33
3.3. Treće istraživanje – iskustva pacijenata vezana za bol povezanu s psorijazom ..	34
3.3.1. Ustroj istraživanja	34
3.3.2. Etika	34
3.3.3. Izvještavanje	34
3.3.4. Istraživački tim i fleksibilnost	34
3.3.5. Metodološka orijentacija i teorija	34
3.3.6. Ispitanici	35
3.3.7. Pozivanje ispitanika	35
3.3.8. Prikupljanje podataka.....	35
3.3.9. Analiza podataka	37
3.4. Četvrto istraživanje - iskustva dermatologa vezana za bol povezanu s psorijazom 37	
3.4.1. Ustroj istraživanja	37
3.4.2. Etika	37
3.4.3. Izvještavanje.....	38
3.4.4. Istraživački tim i fleksibilnost	38

3.4.5. Metodološka orijentacija i teorija	38
3.4.6. Ispitanici	38
3.4.7. Pozivanje ispitanika	39
3.4.8. Prikupljanje podataka.....	39
3.4.9. Analiza podataka	40
4. REZULTATI.....	41
4.1. Prvo istraživanje – pretražni sustavni pregled o psorijazi i boli.....	42
4.2. Drugo istraživanje - ishodi o boli u registriranim kliničkim pokusima o psorijazi.45	
4.2.1. Primarni i sekundarni ishodi u analiziranim ispitivanjima.....	45
Investigator's Global Assessment (IGA).....	46
4.2.2. Bol kao primarni ishod.....	48
4.2.3. Bol kao sekundarni ishod.....	49
4.3. Treće istraživanje – iskustva pacijenata o boli povezanoj s psorijazom.....	49
4.3.1. Karakteristike ispitanika	49
4.3.2. Iskustva ispitanika s psorijazom	52
4.3.3. Iskustvo pacijenata u vezi s boli kože i razlike u usporedbi s drugim bolovima ...	57
4.3.4. Učestalost boli povezana s psorijazom	61
4.3.5. Osjećaji povezani s boli povezanom s psorijazom	61
4.3.6. Opći utjecaj boli povezane s psorijazom na ispitanike.....	63
4.3.7. Osjećaj peckanja ili svrbeža.....	65
4.3.8. Postupci ispitanika kada se pojave bolovi povezani s psorijazom.....	67
4.3.9. Iskustva ispitanika s primjenom topikalnih pripravaka i analgetika za ublažavanje boli kod psorijaze	67
4.3.10. Iskustva ispitanika o čimbenicima koji pogoršavaju bol povezanu s psorijazom	68
4.3.11. Percepcija ispitanika o ponašanju liječnika prema boli povezanoj s psorijazom	70
4.3.12. Razgovor o boli.....	70
4.4. Četvrto istraživanje - iskustva dermatologa vezana za bol povezanu s psorijazom.	72

4.4.1. Deskriptivni rezultati karakteristika uzorka	72
4.4.2. Kvalitativni rezultati.....	77
4.4.2.1. Iskustvo ispitanika s psorijazom	77
4.4.2.2. Mišljenje dermatologa o važnosti boli kod psorijaze.....	77
4.4.2.2.a Bol ima važnu ulogu u psorijazi	77
4.4.2.2.b Važnost boli nije presudna.....	80
4.4.2.2.c Bol negativno utječe na kvalitetu života bolesnika	80
4.4.2.2.d Simptomi boli i svrbeža zanemareni u dermatologiji.....	80
4.4.2.2.e Bol nema nikakvu ulogu u dermatološkoj kliničkoj prezentaciji.....	80
4.4.2.3. Stav dermatologa o utjecaju boli povezane s psorijazom na kvalitetu života bolesnika	80
4.4.2.3.a Bol ima veliki utjecaj na kvalitetu života.....	80
4.4.2.3. b Kvaliteta života bolesnika je narušena zbog ograničenja u svakodnevnim aktivnostima	81
4.4.2.3.c Kvaliteta života je narušena zbog učinaka boli.....	81
4.4.2.4. Percepcija dermatologa o čimbenicima koji mogu pogoršati bol povezanu s psorijazom	82
4.4.2.4.a Terapija i pogoršanje boli	82
4.4.2.4.b Okolinski čimbenici i pogoršanje boli.....	82
4.4.2.4.c Stres i pogoršanje boli.....	83
4.4.2.4.d Aktivnosti i pogoršanje boli	83
4.4.2.5. Najvažniji ciljevi dermatologa u liječenju psorijaze.....	83
4.4.2.6.a Važnost uključivanja pojma boli.....	84
4.4.2.6.b Vrlo je važno razlikovati bolove u koži i bolove u zglobovima u stanjima psorijaze	85
4.4.2.6.c Bolja edukacija obiteljskih liječnika	85
4.4.2.6.d Promjene u kliničkoj praksi vezane uz psorijazu	86
4.4.2.6.e Buduća istraživanja o boli i psorijazi	86
5. RASPRAVA.....	87

6. ZAKLJUČCI.....	97
7. LITERATURA.....	99
8. SAŽETAK	120
9. SUMMARY	122
10. ŽIVOTOPIS	124
11. PRILOG.....	128
11.1. Prilog 1. Cjelovita strategija pretraživanja za sve baze podataka	129
11.2. Prilog 2. Pisane informacije za ispitanike o istraživanju i informirani pristanak (istraživanje među pacijentima)	132
11.3. Prilog 3. Dodatak 3. Prijedlog demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika koje bi se analizirale u trećem istraživanju (među pacijentima).....	135
11.4. Prilog 4. Intervju s ispitanikom – vodič kroz teme razgovora među pacijentima	137
11.5. Prilog 5. Pisane informacije za ispitanike o istraživanju i informirani pristanak (istraživanje među dermatovenerolozima)	139
11.6. Prilog 6. Prijedlog demografskih i profesionalnih karakteristika ispitanika u studiji koje bi se koristile u četvrtom istraživanju (među specijalistima dermatovenerolozima).....	142
11.7. Prilog 7. Intervju s ispitanikom – vodič kroz teme razgovora među specijalistima dermatovenerolozima	143

1. UVOD

1.1. Psorijaza

Psorijaza je kronična upalna kožna bolest od koje boluje 1-3% svjetskog stanovništva i jedna je od najčešćih imunološki posredovanih bolesti (1-3). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je psorijazu kao ozbiljnu nezaraznu bolest te naglasila poteškoće povezane s njenim pogrešnim dijagnosticiranjem, neadekvatnim liječenjem i stigmatizacijom (4). Iz istraživanja se uočava kako psorijaza dovodi do značajnog psihosocijalnog invaliditeta te ima veliki utjecaj na kvalitetu života bolesnika (5).

Istraživanje o globalnom teretu bolesti ukazalo je na činjenicu kako je psorijaza u 2016. godini bila odgovorna za 5,6 milijuna životnih godina prilagođenih invalidnosti engl. Disability adjusted life year (DALY) što je najmanje trostruko više od upalnih bolesti crijeva (6). Istraživanja ukazuju kako su troškovi psorijaze, kako za pacijente tako i za zdravstvene sustave, visoki (7).

1.2. Psorijaza kroz povijest

Tragovi o postojanju psorijaze bilježe se još iz doba starih civilizacija, a najraniji opisi kožnih promjena nalik psorijazi nalaze se u grčkim i hebrejskim spisima te staroegipatskim papirusima. Iz razdoblja Hipokratata i njegove škole postoje prvi detaljni opisi brojnih kožnih bolesti među kojima i suhih, ljuskavih erupcija pri čemu se vjerojatno radilo o bolestima koje uključuju psorijazu i lepru. Tek je Galen prvi upotrijebio riječ „psora“ opisujući ljuskave ekzorijacije sa svrbežom. U 19.stoljeću je Willan prvi dao točan opis bolesti, a Hebra razlučio kliničke karakteristike psorijaze i lepre. Koebner je prikazao razvoj psorijatičnih lezija na mjestima kožnih ozljeda, a Kogoj je dao značajan doprinos opisom spongiformne pustule u bolesnika s pustuloznom psorijazom (8-13).

Daljnijim razvojem medicine, spoznale su se i brojne druge karakteristike psorijaze koje su nam danas poznate, s kulminacijom u zadnjem desetljeću i spoznajom važne uloge različitih imunoloških poremećaja na nastanak bolesti (1).

1.3. Uzroci psorijaze

Uzroci psorijaze nisu u potpunosti razjašnjeni, ali danas se zna kako brojni čimbenici rizika utječu na pojavnost bolesti. Osim već poznate uloge koju ima genetska predispozicija za razvoj ove bolesti, danas se zna kako važnu ulogu u nastanku bolesti imaju i okolišni čimbenici. Među njima su najčešći okidači pogoršanja bolesti stres, pretilost, konzumacija alkohola i pušenje te primjena određenih lijekova kao što su beta-blokatori, litij i antimalarici (1, 14, 15). Težina kliničke slike može se mijenjati tijekom života pa tako s godinama može doći do poboljšanja ili pogoršanja kožnih promjena pri čemu važnu ulogu ima prethodno spomenuto, s jedne strane utjecaj genetike, a s druge strane okolišnih čimbenika (16).

Bolest se karakteristično pojavljuje u obliku uzdignutog, oštro ograničenog eritematoznog plaka s priljubljenim srebrnkastim ljuskama, pri čemu se promjene mogu eksprimirati kao pojedinačne, brojne ili generalizirane kožne promjene (16, 17).

Iako se ranije u povijesti psorijazu doživljavalo isključivo kao kožnu bolest, danas se zna kako se radi o sustavnoj bolesti koja zahvaća niz organskih sustava, među kojima je ističe visoka incidencija psorijatičnog artritisa u čak 20-30% ovih bolesnika (16, 18). Važno je naglasiti i povezanost psorijaze s bolestima kardiovaskularnog sustava, jetrenim bolestima te depresijom (1).

1.4. Genetika

Iako je patogeneza psorijaze multifaktorijalna, primarni doprinos nastanku bolesti daje genetska podloga. Genetika igra posebno važnu ulogu u tipu I psorijaze koja nastaje u osoba mlađih od 40 godina. U prilog prethodno navedenom ukazala su istraživanja na blizancima i obiteljima te velika populacijska istraživanja (19). Uočena je veća učestalost pozitivne obiteljske anamneze među pedijatrijskom populacijom pacijenata (20, 21) pri čemu je procijenjena nasljednost 60 do 95% (19). Uočeno je kako se u 35-50% bolesnika bolest javlja prije 20. godine, a u ~75% prije 40. godine (22-24). Čak 35-90% pacijenata koji boluju od psorijaze ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na psorijazu, pri čemu je rizik razvoja psorijaze kod djeteta čija oba roditelja imaju psorijazu oko 40%, a oko 15% ukoliko je bolešću zahvaćen samo jedan roditelj (25). Također su i istraživanja na

blizancima pokazala kako kod jednojajčanih blizanaca postoji dva do tri puta veći rizik razvoja psorijaze u usporedbi s dvojajčanim blizancima (26).

Bez obzira na dob u kojoj se bolest prvo javlja sam tijek bolesti je u pravilu sličan i karakterizira ga kronični tijek uz povremene remisije bolesti (23).

Istraživanja povezanosti na razini genoma dovela su do identifikacije više od 60 lokusa osjetljivosti (19). Brojni uzročni geni-kandidati su uključeni u prezentaciju antigena (HLA-C i ERAP1), NF-kappa B signalizaciju (TNIP1), tip 1 interferonski put (RNF113 i IFIH1), interleukinsku (IL)-23/Th17 osovinu (IL23R, IL12B i TYK2) i funkciju kožne barijere (LCE3) (19).

Površinski antigeni na ljudskim stanicama su antigeni histokompatibilnosti (HLA) pri čemu se odgovarajuće kromosomske regije zovu glavni kompleksi histokompatibilnosti (MHC) koji se nalaze na kratkom kraku kromosoma 6. HLA-Cw6 je povezan s psorijazom i to primarno s dobi u kojoj se psorijaza javlja (27).

Prema jednoj od podjela s obzirom na ekspresiju HLA-Cw6 pacijenti se dijele na one s ekspresijom HLA-Cw6, pozitivnom obiteljskom anamnezom psorijaze i ranim početkom bolesti te na one bez ekspresije HLA-Cw6, bez obiteljske anamneze bolesti i s kasnijim početkom bolesti. Osim prethodno spomenutog HLA alela i drugi su se pokazali povezani s različitim varijantama psorijaze i pridruženim stanjima (27).

Dosadašnja istraživanja su pokazala kako je pustularna psorijaza genetski različita, s uključenim genima osjetljivosti IL36RN, AP1S3, CARD14) (19, 28).

Identificirano je najmanje dvanaest kromosomskih lokusa povezanih s psorijazom (PSORS1-12) (29). PSORS1 (koji se nalazi unutar MHC na kromosomu 6p), koja sadrži gene kao što su HLA-C (s rizičnim alelom HLA-Cw6) i korneodesmozin (CDSN), se pokazala kao najvažnija genetska regija s rizikom od oko 50% za razvoj psorijaze (30, 31). Smatra se kako je HLA-Cw6 PSORS1 gen i da kodira dio MHC1 antigena odgovornog za prezentaciju antigena CD8* limfocitima (32).

1.5. Učestalost psorijaze

Psorijaza je česta bolest, rjeđa kod djece, a češća kod odraslih; pogađa i muškarce i žene, s ranijim početkom kod žena i osoba s obiteljskom anamnezom bolesti (33).

Stope prevalencije pokazuju geografsku varijaciju diljem svijeta koja vjerojatno odražava činjenicu da je psorijaza složena bolest na koju utječu i genetski i okolišni čimbenici. Diljem svijeta, ispitivanjem sjeverne i južne hemisfere, čini se da varijacije u prevalenciji psorijaze ovise i o udaljenosti od ekvatora, pri čemu su populacije koje se nalaze bliže ekvatoru (Egipat, Tanzanija, Šri Lanka, Tajvan) manje pogođene psorijazom u usporedbi sa zemljama udaljenijim od njega (Europa i Australija) (33).

Procjenjuje se da 60 milijuna ljudi diljem svijeta ima psorijazu, a prevalencija specifična za pojedinu zemlju varira između 0,05% opće populacije u Tajvanu i 1,88% u Australiji (34, 35).

Procjenjuje se kako psorijaza pogađa oko 2-4% stanovništva u zapadnim zemljama (36-38). Važni čimbenici u varijaciji prevalencije psorijaze uključuju dob, spol, zemljopisnu poziciju i etničku pripadnost, vjerojatno zbog genetskih i okolišnih čimbenika. Zabilježene su veće stope prevalencije na višim geografskim širinama te kod bijelaca u usporedbi s drugim etničkim skupinama (26). Češća je u područjima s visokim dohotkom i onima sa starijom populacijom (34).

Osim toga, na široku varijaciju u procjenama prevalencije mogu utjecati aspekti psorijaze kao što su remitentno-relapsni tijek, raznolikost kliničkih prezentacija i varijacije u težini bolesti(1, 39) i varijacije u težini bolesti .

Dob početka bolesti pokazuje bimodalnu distribuciju s vrhom pojavnosti u dva vremenska vrhunca, u dobi 30-39 godina i 60-69 godina u muškaraca, dok se u žena ta dva vremenska vrhunca javljaju 10 godina ranije (1, 14, 34, 40, 41).

Vjeruje se kako takav oblik distribucije incidencije psorijaze predstavlja dvije kliničke manifestacije bolesti, tip I (rani početak) koji se definira pojavom bolesti prije 40 godine života te tip II (kasni početak) koji se javlja nakon 40 godine života (42). Broj oboljelih žena veći je kod psorijaze u dječjoj dobi, pogotovo u mlađih od 18 godina (20, 21, 41, 43), ali je viša u muškaraca starijih od 18 godina (21, 41). Istraživanja o pojavnosti

psorijaze pridonijele su većem uvažavanju njezinog tereta i prepoznavanju uloge zemljopisne i etničke pripadnosti na vjerojatnost razvoja bolesti (33).

1.6. Klinički oblici psorijaze

Psorijaza se može manifestirati na više načina i to kao plak psorijaza, kapljičasta psorijaza, pustularna ili eritrodermijska psorijaza. Osim navedenog, važno je naglasiti i psorijazu posebnih lokalizacija kao što su psorijaza vlasišta, lica, noktiju, pregiba te palmoplantarnu psorijazu.

S kliničkog gledišta, psorijaza se može manifestirati čitavim spektrom kožnih manifestacija. Treba istaknuti kako kod iste osobe mogu koegzistirati različite varijante bolesti pri čemu sve kožne lezije uvijek dijele ista važna obilježja: eritem, zadebljanje i ljuške. Lezije su u pravilu oštro ograničene, okruglog, ovalnog ili policikličkog oblika s varijacijom veličine od papula do veličine od preko 20 cm u promjeru. Lezije ponekad mogu biti okružene blijedim prstenom koji se naziva Woronoffov prsten (1, 3, 44, 45).

1.6.1. Plak psorijaza

Najčešći oblik bolesti od kojeg boluje 80 do 90% oboljelih je plak psorijaza. Češća je u odraslih nego kod djece (3, 33, 46). Najčešće se javlja s rastućom incidencijom u dobi od oko 40 godina, dok joj je drugi vrhunac pojavnosti u dobi od oko 50 do 59 godina (33). Manifestira se u vidu oštro ograničenih eritematoznih plakova prekrivenih srebrnkastobijelim ljuškama, obično simetrično raspoređenih uz zahvaćanje ekstenzornih površina te trupa i vlasišta (1, 3, 47, 48).

Predilekcijska mjesta su vlasište, laktovi, koljena i lumbosakralno područje te šake i stopala, dok su u oko 45% bolesnika zahvaćene i genitalije (3, 45). Ovaj tip bolesti karakterizira i fluktuacija težine bolesti tijekom vremena. Karakteristična je i pojava Koebnerovog fenomena koji se odnosi na pojavu novih psorijatičnih promjena na mjestu traume. Osim navedenog, može se primijetiti i Auspitzov znak kada uslijed odvajanja ljuške od psorijatičnog plaka uočavamo sitnotočkasto krvarenje (44, 45). Bolest prate i popratni simptomi kao što su svrbež i bolnost (49-52).

1.6.2. Kapljičasta psorijaza

Kapljičasti tip psorijaze obuhvaća oko 2% bolesnika s psorijazom. Poseban je oblik psorijaze s raširenim, malim eritematoskvamoznim lezijama nalik na konfete veličine 3-5 mm (44, 45, 53). Eruptivni je oblik psorijaze, s navedenim malim lezijama i većom tendencijom spontanog povlačenja. Ovaj se oblik bolesti, za razliku od drugih oblika, češće viđa u djece i adolescenata i to najčešće bez prethodne povijesti psorijaze pa se tada naziva i „akutna kapljičasta psorijaza“ (54).

Osim navedenog, ponekad se uočava i pojava kapljičaste psorijaze kod osoba koje već od ranije boluju od kronične plak psorijazu, pa se tada naziva „kapljičasti rasplamsaj kronične psorijaze“ (55).

Pojavi kožnih promjena često prethodi infekcija gornjih dišnih putova (najčešće streptokokna infekcija) čemu u prilog govori činjenica kako se u više od 50% bolesnika uočava povišeni titar antistreptolizina O, anti-DNaze B ili streptozima. Važno je naglasiti kako najčešće dolazi do spontane regresije bolesti, međutim uočeno je kako dio bolesnika prelazi u kroničnu plak psorijazu (56).

Dosadašnja istraživanja doprinijele su danas formiranom stavu kako se radi o obliku psorijaze s najboljom prognozom, koji se u pravilu spontano povlači nakon nekoliko mjeseci, pri čemu je prosječno vrijeme do izlječenja bilo $3,9 \pm 2,4$ mjeseca (57).

Što se tiče brojanog prikaza bolesnika koji s vremenom razviju kroničnu plak psorijazu, podaci variraju među istraživanjima pa je tako prema jednom istraživanju čak oko 68% bolesnika s kapljičastom psorijazom (58) razvilo kroničnu plak psorijazu, a prema drugim istraživanjima 33% (59) te 36% (57) bolesnika.

1.6.3. Eritrodermijska psorijaza

Eritrodermijski oblik psorijaze je neuobičajeno teška, ali srećom rijetka varijanta bolesti koja obuhvaća 1% do 2% bolesnika s psorijazom (60, 61). Najčešće se javlja kod osoba koje od ranije boluju od kronične plak psorijaze, ali se ipak u dijela bolesnika može javiti i *de novo* kao prva manifestacija bolesti.

Klinički se bolest prezentira difuznim eritemom koji zahvaća većinu tjelesne površine, prema literaturnim podacima od 75 % (62) do 90 % (61), uz potencijalno prisutno ljuskanje i to ono površinsko za razliku od plak psorijaze (61, 63, 64). Osim prethodno navedenog kod ovih bolesnika mogu se uočiti i psorijatične promjene na noktima, zahvaćenost vlasišta koje rezultira gubitkom kose, palmoplantarna keratodermija, artralgijske i artritisi, edemi ekstremiteta i generalizirani edem i svrbež uz moguće komplikacije po tipu vrućice, zimice, astenije, malaksalosti, umora, limfadenopatije i dehidracije. Zbog svega navedenog to stanje se u dermatologiji smatra i hitnim stanjem jer može biti opasno po život (62-65).

Iako se ne zna točan uzrok nastanka eritrodermijske psorijaze, uočeno je kako mogući okidači mogu biti različite infekcije (npr. HIV), emocionalni stres, alkoholizam, nagli prekid uzimanja terapija za liječenje psorijaze (npr. steroidi, metotreksat, efalizumab), primjena sustavnih kortikosteroidnih lijekova, alkoholizam, opekline (60, 64, 66-69). Najčešće se javlja kod odraslih muškaraca, iako se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi (62, 70).

1.6.4. Pustulozna psorijaza

Jedan od rijetkih oblika bolesti je pustulozni oblik psorijaze kojega karakterizira pojava sterilnih pustula i eritema što se histološki prezentira u vidu prisutnosti neutrofilne upale kože s makroskopski vidljivim aseptičnim pustulama (71).

Pustulozna psorijaza može biti lokalizirana i generalizirana. Lokalizirana pustulozna psorijaza obuhvaća palmoplantarnu pustuloznu psorijazu (PPPP) te acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) (ACH). Palmoplantarna pustulozna psorijaza je najčešća varijanta pustulozne psorijaze (72). Uglavnom se javlja u odrasloj dobi i klinički se prezentira u vidu aseptičnih pustuloznih lezija te mogućih ekstrakutanih manifestacija poput bolesti noktiju, artritisa i neutrofilnog kolangitisa (73).

ACH je definiran pustuloznim lezijama na području akralnog područja šaka i/ili stopala, s progresivnom destrukcijom nokatnog aparata, sa ili bez erozija kostiju u pozadini (74).

Generalizirana pustulozna psorijaza (GPP) je pak diseminirani, teški i potencijalno po život opasan oblik psorijaze - najteža od svih varijanti psorijatične bolesti, koja je ne samo kožna već i multisistemska upalna bolest karakterizirana povremenim

razbuktavanjem ili napadajima s djelomičnom ili potpunom remisijom između napadaja (71, 75). Nepredvidivog je kliničkog tijeka koji varira u rasponu od odsutnosti bilo kakvih sustavnih simptoma, do prisutnosti visoke temperature i po život opasnih komplikacija (76, 77).

Unutar ove skupine postoji nekoliko različitih entiteta. Akutni von Zumbusch tip je naglo nastala generalizirana erupcija uz pustulacije i eritem te bolnu kožu, vrućicu i opće loše stanje uz naknadno povlačenje pustula i pojavu ljuskanja (78, 79).

GPP u trudnoći se klinički prezentira pojavom simetričnih eritematoznih plakova koji se u početku javljaju fleksuralno uz centrifugalno širenje. Mogući su i popratni sistemski simptomi uz vrućicu, proljev i povraćanje te opće loše stanje (80).

Prstenasti GPP odnosi se na pojavu prstenastih lezija eritema, ljuskanja i rubnih napredujućih pustulacija koje se povećavaju centrifugalnom ekspanzijom tijekom razdoblja od nekoliko sati do dana uz centralno cijeljenje.

GPP povezan s vulgarnom psorijazom je tzv. lokalizirani oblik koji se prezentira pojavom pustula na rubu lezija prethodno prisutne plak psorijaze (81).

1.7. Zahvaćanje posebnih regija

Psorijaza može zahvatiti bilo koje područje kože, ali lokalizacije na određenim dijelovima tijela poput vlasišta, lica, noktiju, dlanova i tabana te intertriginoznih područja zaslužuju posebnu pozornost jer njihova zahvaćenost ima nerazmjerni učinak na kvalitetu života pojedinaca te se u literaturi uglavnom opisuju kao psorijaza teških/ posebnih regija tijela (82-85). Brojni su razlozi teže kontrole ovih lokacija bolesti među kojima je važno istaknuti kozmetičku neprihvatljivost, nerealna očekivanja pacijenata, dugotrajne aplikacije pripravaka i nuspojave te probleme pridržavanja liječenja i ograničenu bioraspoloživost lijekova (86).

1.7.1. Psorijaza vlasišta

Vlasište je jedno od najčešćih mjesta zahvaćenih psorijazom te mjesto primarne pojave kožnih promjena u oko 25% pacijenata (86, 87). Psorijatične lezije u vlasištu su

uglavnom diskretne no mogu napredovati prema perifernim stranama lica, retroaurikularnim regijama te zatiljnom dijelu vrata (86). Samim svojim prisustvom i posljedičnom kozmetskom nelagodnom i popratnim svrbežom koji je prisutan kod ovih pacijenata nažalost dovodi do narušavanja kvalitete života (82, 86, 88, 89).

1.7.2. Inverzna psorijaza

Kad psorijaza zahvaća područja kožnih nabora (npr. aksile, inframamarno, ingvinalno područje, anogenitalne regije) govorimo o inverznoj ili fleksularnoj psorijazi. Lezije prisutne u ovim kožnim regijama su eritematozni, tanki, oštro ograničeni plakovi koji zbog vlažne okoline kože ovih područja u pravilu nemaju površne ljuske, a ako ih ima bude ih jako malo. Neki od okidača mogu biti prethodno prisutne infekcije (bakterijske ili gljivične) (90, 91).

1.7.3. Palmoplantarna psorijaza

Ukoliko psorijatične promjene zahvaćaju samo područja dlanova i tabana tada govorimo o palmoplantarnoj psorijazi. Pogađa otprilike 5% svih pacijenata s psorijazom (92). Važno je naglasiti kako se i plak psorijaza (pri čemu se javljaju zadebljali, ljuskavi i bolni plakovi koji sekundarno dovode do narušavanja normalnih funkcija šaka i stopala) i pustulozna psorijaza mogu javiti ograničeno na ovim područjima uz česta preklapanja različitih morfoloških tipova (93, 94).

Nažalost, psorijaza koja zahvaća ta područja terapijski je izrazito zahtjevna i značajno narušava kvalitetu života (95). Povezana je sa značajnim oštećenjem pokretljivosti i većim poteškoćama u aktivnostima svakodnevnog života (95).

1.7.4. Psorijaza nokta

Zahvaćenost nokta je česta kod psorijaze, s prevalencijom od 47 % do 78% (96-98). U 5-10% pacijenata se uočava izolirana zahvaćenost noktiju psorijazom (99, 100). Klinička prezentacija bolesti se razlikuje ovisno o zahvaćenom području nokta (100, 101). Ukoliko je zahvaćeno ležište nokta bolest se prezentira promjenama noktiju kao što su oniholiza, subungualna hiperkeratoza, uljne mrlje, dok zahvaćanje matriksa nokta rezultira promjenama kao što su udubljenja i leukonihija (101). Češće su zahvaćeni nokti na rukama i to promjenama po tipu udubljenja nokta, dok se na noktima nogu najčešće vidi hiperkeratoza i oniholiza (102). Bolest može imati izrazito negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnika i dovesti do brojnih socijalnih i emocionalnih problema (103). Psorijaza nokta je terapijski jako zahtjevna i nažalost uglavnom s oskudnim terapijskim rezultatima (82).

1.7.5. Psorijaza lica

Psorijaza lica se javlja u oko 50% pacijenata s psorijazom i to uglavnom kod onih mlađe životne dobi (104). S obzirom na distribuciju lezija klasificira se u 3 skupine: periferofacijalna, centrofacijalna i mješovita (91)(94). Zbog značajnog estetskog utjecaja može dovesti do značajnih psihosocijalnih poteškoća (105).

Liječenje psorijaze lica komplicirano je nedovoljnim vrednovanjem njezine prevalencije unatoč tome što je pokazatelj teže bolesti (104). Osim toga, psorijaza u ovom području povezana je s duljim trajanjem bolesti, ranijim početkom i često zahtijeva opsežnije liječenje, a ponekad se može pogrešno dijagnosticirati i liječiti kao seboroični dermatitis (106).

1.8. Dijagnoza psorijaze i procjena težine stanja

Dijagnoza psorijaze je u pravilu klinička no za potvrdu dijagnoze bolesti može se napraviti i biopsija kožne promjene iz koje se potom napravi patohistološka analiza uzorka. Iako se radi o bolesti koja je detaljno istraživana te su dosada napravljena brojna znanstvena istraživanja do danas nema dostupnih biomarkera za procjenu ozbiljnosti bolesti. Slijedom navedenoga danas se za kliničku procjenu ozbiljnosti bolesti i odgovora na liječenje u kliničkim ispitivanjima i svakodnevnoj praksi koriste dostupni alati (107).

Psorijaza se procjenjuje prema procjeni postotka zahvaćenosti površine kože (eng. *Body Surface Area* - BSA) i težini eritema, zadebljanja i ljuskanja. Najčešće je u upotrebi procjena psorijaze pomoću PASI zbroja (eng. *Psoriasis Area and Severity Index*) koji procjenjuje težinu simptoma bolesti uzimajući u obzir eritem (crvenilo), infiltraciju (zadebljanje) i ljuskanje. Često se za procjenu bolesnika primjenjuje DLQI upitnik (eng. *Dermatology Life Quality Index*) koji pomoću 10 pitanja procjenjuje utjecaj bolesti na kvalitetu života bolesnika (108, 109).

Danas se za procjenu ozbiljnosti psorijaze koriste brojni različiti sustavi vrednovanja bolesti te je u jednom sustavnom pregledu prikazano čak 53 odvojena instrumenta kliničke procjene (107). Neke od mjera za analizu psorijaze su: PGA (eng. *Physician's Global Assessment*), PaGA (eng. *Patient's Global Assessment*), SAPASI (eng. *Self-Administered PASI*), PASS (eng. *Psoriasis Assessment Severity Score*), LS-PGA (eng. *Lattice System Physician's Global Assessment*), SPASI (eng. *Simplified PASI*), PEASI (eng. *Psoriasis Exact Area and Severity Index*), PLASI (eng. *Psoriasis Log-Based Area and Severity Index*) (107).

Iako su se razvile mnoge kliničke mjere za psorijazu s ciljem prevladavanja ograničenja PASI zbroja nisu uspjele premašiti PASI za većinu svojstava (107). Prema europskom konsenzusu blaga se psorijaza definira s $BSA \leq 10$, $PASI \leq 10$ i $DLQI \leq 10$, dok srednje tešku i tešku psorijazu označava $BSA > 10$ ili $PASI > 10$ te $DLQI > 10$ (110, 111).

1.9. Terapija psorijaze

Unatoč brojnim istraživanjima i dalje nije pronađen lijek za izlječenje psorijaze, ali danas postoje brojne mogućnosti liječenja koje dovode do smanjenja aktivnosti i simptoma bolesti (112). Ordinirajući liječnik prvo procjenjuje zahvaćenost kože psorijazom i to u pravilu korištenjem PASI, BSA i DLQI vrijednosti i shodno tome razlučuje radi li se o blagom, umjerenom ili teškom obliku psorijaze i odlučuje se za adekvatnu terapiju (108, 113-115). Danas liječnici imaju široku paletu terapijskih mogućnosti za liječenje: primjena lokalnih pripravaka, fototerapija, fotokemoterapija, sustavna terapija te u sklopu nje danas jako uspješna biološka terapija (112, 116-119).

1.9.1. Lokalna terapija

Već duži niz godina zna se za uspješnu primjenu lokalne terapije u liječenju psorijaze i to primarno u liječenju blage do umjerene bolesti. Terapija izbora je za bolesnike koji imaju zahvaćeno manje od 5% površine kože. U slučaju neadekvatnog odgovora na lokalnu terapiju ili kod bolesnika s umjerenom do teškom bolesti lokalnoj terapiji se priključuje sustavna terapija. Posebno zahtjevan terapijski izazov je psorijaza u kombinaciji s psorijatičnim artritismom gdje je u suradnji s reumatolozima pacijentima potrebno uključiti sustavnu terapiju (3, 112, 120).

Danas se od lokalnih pripravaka najviše koriste kortikosteroidni preparati (u monoterapiji ili kombinirano s drugim pripravcima), analozi vitamina D3 te inhibitori kalcineurina (3, 121).

Najpoznatiji i najstariji lokalni pripravak za liječenje psorijaze su lokalni kortikosteroidi. Učinkoviti su za brzu kontrolu simptoma bolesti te zbog činjenice da dolaze u različitim jačinama i formulacijama imaju svoje mjesto za primjenu na različitim dijelovima tijela. Lokalni kortikosteroidi dostupni su u četiri potencije: blaga, umjerena, potentna i vrlo potentna (121). Pacijenti ih dobro podnose i ako se primjenjuju prema indikaciji uspješni

su u liječenju ove bolesti. Značajno je napomenuti kako se mogu kombinirati s drugim lokalnim pripravcima pa se tako najčešće kombiniraju s keratoliticima (od kojih se za liječenje psorijaze najčešće primjenjuje salicilna kiselina). Ukoliko se adekvatno primjenjuje nuspojave su rijetke, a ukoliko do njih dođe najčešće se prezentiraju u vidu kožnih promjena ili tahifilaksije (116, 122-124).

Drugi lokalni pripravak su analozi vitamina D3 koji se primjenjuju za liječenje blage do umjereno teške psorijaze te su istraživanja pokazala kako su po učinkovitosti jednako dobri kao i većina kortikosteroida (125, 126), dok je meta analiza pokazala kako su učinkovitiji od svih lokalnih pripravaka izuzev najjačih kortikosteroida (116). Od nuspojava je najčešće primijećen blagi iritirajući dermatitis. Važno je napomenuti kako iako se ovi pripravci mogu kombinirati s drugim dostupnim terapijskim opcijama, ne smiju se koristiti u kombinaciji sa salicilnom kiselinom ili prije fototerapije. S obzirom na spori početak djelovanja te čestu iritaciju korisno ih je kombinirati s kortikosteroidima (112).

U primjeni su i inhibitori kalcineurina takrolimus (1%) i pimekrolimus koji su se pokazali učinkoviti za psorijazu pregiba, anogenitalnog područja i lica (3, 127, 128).

1.9.2. Fototerapija

Fototerapija je oblik liječenja psorijaze koji se provodi uporabom ultraljubičastih zraka iz umjetnih izvora bez primjene vanjskog senzibilizatora. Iako se u terapijske svrhe mogu koristiti i UVA i UVB svjetlo danas se za liječenje psorijaze uglavnom koristi UVB i to uskospektralni UVB (311 ± 1 nm (TL-01)). Može se primjenjivati u dječjoj i odrasloj dobi te kombinirati s drugim oblicima lokalne i sustavne terapije. Radi se o učinkovitoj metodi koja nažalost dovodi do kratkotrajnog učinka, a vremensko ponavljanje terapije je nužno strogo pratiti zbog opasnosti od kancerogenih pojava. Ovaj oblik liječenja je indiciran u liječenju plak psorijaze koja zahvaća do 30% površine kože te kapljičaste psorijaze (117, 129) (118). Apsolutno je kontraindicirana u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti, xeroderme pigmentosum, sindroma displastičnog nevusa, Bloomova sindroma te liječenih zbog melanoma (130).

1.9.3. Fotokemoterapija

Fotokemoterapija (PUVA-terapija) je oblik liječenja psorijaze koji se provodi uporabom UVA zračenja uz primjenu fotosenzibilizirajućih tvari – psoralena (P). Moguća je topička i peroralna primjena psoralena i to najčešće 5-metoksipsoralena (5-MOP) i 8-metoksipsoralena (8-MOP) (131). Ovaj oblik terapije se koristi kod bolesnika koji boluju od težeg oblika psorijaze sa zahvaćenošću više od 30% površine kože (131, 132).

1.9.4. Konvencionalna sustavna terapija

Konvencionalna sustavna terapija primjenjuje se kod bolesnika koji boluju od srednje teškog do teškog oblika psorijaze. U ovu skupinu ubrajamo metotreksat, ciklosporin i retinoide (acitretin) (117, 129, 133).

Metotreksat (MTX) je antagonist folne kiseline te ima protuupalno i imunomodulatorno djelovanje. Njegova primjena je posebno značajna za primjenu kod bolesnika koji uz psorijazu boluju i od psorijatičnog artritisa te kod bolesnika s pustuloznom i eritodermijskom psorijazom. Može se koristiti kod teških oblika psorijaze odraslih i djece te je pogodan za dugotrajnu primjenu. Apsolutne kontraindikacije za primjenu su teške infekcije, teške bolesti jetre i bubrega, oštećena plućna funkcija i plućna fibroza, alkoholizam, supresija koštane srži, aktivni peptički ulkus, imunodeficijencije te trudnoća i dojenje (117, 129, 133, 134).

Ciklosporin je imunosupresivno sredstvo koje brzo dovodi do poboljšanja kliničke slike (tijekom jednog do tri mjeseca), ali je terapijski tijek otežan nakon perioda od dvije godine zbog razvoja nuspojava. Zbog teških nuspojava u djece se primjenjuje u iznimnim slučajevima teške psorijaze. Kontraindikacije za primjenu su preosjetljivost na ciklosporin, neregulirana hipertenzija, bubrežna oštećenja, prethodno preboljela maligna

bolest (osim epidermalnih karcinoma), infekcije te prethodno liječenje PUVA terapijom (135).

Retinoidi su prirodni ili sintetski derivati vitamina A među kojima se u liječenju psorijaze najboljim pokazao acitretin. Ovi lijekovi su indicirani za liječenje srednje teške do teške plak psorijaze kao i pustulozne te eritrodermijske psorijaze. Nije preporučljiva dugotrajna terapija ovim pripravkom te se terapija može prekinuti u fazi remisije. Apsolutne kontraindikacije su teška oštećenja bubrega i jetre, trudnoća, dojenje (136, 137).

1.9.5. Biološki lijekovi

Biološka terapija se značajno razvila posljednjih godina i pronašla važno mjesto u modernom liječenju pacijenata s psorijazom. Svojim djelovanjem ciljano djeluje na sprječavanje proliferacije T stanica ili citokina uključenih u patofiziologiju psorijaze. Indicirani su za liječenje srednje teške do teške kronične plak psorijaze kod pacijenata koji nisu postigli zadovoljavajući terapijski odgovor ili imaju kontraindikacije ili ne podnose primjenu dva sustavna lijeka (metotreksata, retinoida, ciklosporina, fotokemoterapije) (2, 119, 133).

Danas su za psorijazu registrirani TNF-alfa antagonisti (adalimumab, etanercept, infliksimab), antagonisti interleukina-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), antagonisti interleukina 12/23 (ustekinumab), antagonisti interleukina 23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) (117, 138, 139).

1.10. Bol

1.10.1. Definicija boli

Međunarodno udruženje za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP) definira bol kao: "Neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili slično onome povezanom sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva". To je revidirana definicija iz 2020. godine (140).

Ta osnovna definicija boli je proširena dodatkom šest ključnih napomena i etimologijom riječi bol:

- "Bol je uvijek osobno iskustvo na koje u različitim stupnjevima utječu biološki, psihološki i društveni čimbenici.
- Bol i nocicepcija su različiti fenomeni. O boli se ne može zaključiti samo na temelju aktivnosti osjetnih neurona.
- Kroz svoja životna iskustva pojedinci uče o pojmu boli.
- Treba poštivati doživljaj i opis pojedinca o iskustvu boli.
- Iako bol obično ima adaptivnu ulogu, može imati negativne učinke na funkcioniranje te socijalno i psihičko blagostanje.
- Verbalni opis boli samo je jedno od nekoliko ponašanja kojima se izražava bol; nemogućnost komunikacije ne negira mogućnost da čovjek ili neljudska životinja doživi bol."(140).

McCaffrey je dao svoju definiciju boli koja glasi: "što god osoba koja doživljava kaže da jest, postoji kad god on ili ona to kaže". Zajedničko međunarodno udruženje (engl. *Joint Commission International*) smatra kako je ta definicija boli zlatni standard za liječenje bolesnika u kliničkoj praksi (141, 142).

1.10.2. Klasifikacija boli

S neurobiološke perspektive bol se odnosi na tri sasvim različite stvari (143). Prva vrsta boli je nociceptivna bol koja je fiziološki zaštitni sustav za rano upozorenje, povezana s osjetilom štetnih podražaja. Bitna je za otkrivanje i smanjenje kontakta sa štetnim podražajima (144).

Druga vrsta boli je upalna bol koja je adaptivna i zaštitna. Pomaže u zacjeljivanju ozlijeđenog dijela tijela te obeshrabruje daljnji fizički kontakt i kretanje. Uzrokovana je aktivacijom imunološkog sustava uslijed ozljede tkiva ili infekcijom (145-147).

Treća bol za razliku od prethodnih nije zaštitnog karaktera, već je maladaptivna i naziva se neuropatska (ukoliko se javlja nakon oštećenja živčanog sustava) ili disfunkcionalna bol (ukoliko nije prisutno oštećenje ili upala). Posljedica je abnormalnog funkcioniranja živčanog sustava (145-147).

SZO navodi kako su najčešće korišteni sustavi klasifikacije boli anatomske, etiološke, patofiziološke i trajanje (148).

1.10.2.1. Anatomska klasifikacija

Anatomska se klasifikacija odnosi na opis određenog područja tijela u kojem se osjeća bol. Kada je primjenjivo, to je često prvi sustav klasifikacije koji se koristi za identifikaciju mjesta na tijelu koje osjeća bol (148).

1.10.2.2. Etiološka klasifikacija boli

Etiološkom klasifikacijom boli se opisuje njen uzročni čimbenik. Etiološka klasifikacija boli može se dalje podijeliti na maligne (kancerozne) i nemaligne (nekancerozne) uzroke boli

(149, 150). Generalno u podlozi boli može biti sama bolest, određeni dijagnostički ili terapijski postupci ili može biti nevezana za stanje organizma (142).

1.10.2.3. Klasifikacija prema trajanju boli

Klasifikacija prema trajanju boli odnosi se na vrijeme tijekom kojeg pojedinac osjeća bol. S obzirom na navedeno bol se dijeli na akutnu i kroničnu. Akutna bol je po svom trajanju kratkotrajna i traje do 3 mjeseca. Prilikom trajanja akutne boli primjećena je aktivnost simpatikusa. Važno je da liječnici pravovremeno djeluju na akutnu bol kako bi, ukoliko je moguće, spriječili nastanak kronične boli (142, 151).

Prema definiciji IASP-a, kronična bol je bol koja traje ili se ponavlja dulje od 3 mjeseca. Za razliku od akutne boli ovdje nema aktivnosti simpatikusa te se teško liječi jer je najčešće teško otkriti podležeci uzrok (149, 151, 152).

1.10.2.4. Patofiziološka klasifikacija boli

Patofiziološka klasifikacija boli odnosi se na podjelu boli s obzirom na patofiziološki mehanizam kojim dolazi do nastanka boli. Primarna podjela se odnosi na nociceptivnu i neuropatsku bol (149).

Nociceptivna bol opisuje bol koja je normalna tjelesna reakcija na ozljedu ili oštećenje tkiva (151, 153). Dijeli se na somatsku i visceralnu bol. Somatska bol je vrsta boli koja je posljedica ozljede mišića, kostiju i kože te može biti površna kao posljedica manjih trauma površine kože te duboka somatska bol (149). Visceralna bol je posljedica oštećenja na razini tkiva unutarnjih organa (154).

Neuropatska bol s druge strane je posljedica zahvaćenosti središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Dijeli se na simpatički posredovanu, perifernu ili središnju (152). Neuropatska bol se prezentira promjenom osjeta (151), a primjer takve boli je dijabetička neuropatija (149).

1.10.3. Intenzitet boli

Mjerenje intenziteta boli odnosi se kvantifikaciju boli na temelju pacijentovog doživljaja. Ne postoje objektivne mjere intenziteta boli. Za mjerenje intenziteta boli danas koristimo brojne ljestvice za mjerenje boli koje se mogu podijeliti na jednodimenzionalne i multidimenzionalne (141).

1.10.3.1. Instrumenti za procjenu intenziteta boli

Vizualno-analoga ljestvica (*engl. visual analogue scale, VAS*) je vrsta ljestvice koja se sastoji od ravne linije koja je obično duga 10 cm, s krajnjim točkama na kojoj se od pacijenta traži da označi svoju razinu boli na liniji između dvije krajnje točke. Prva točka označena je opisom "uopće nema boli" i ima numeričku vrijednost 0, a na kraju linije nalazi se opis „najjača moguća bol“ s numeričkom vrijednosti 10. Osoba na ravnoj liniji treba označiti svoj intenzitet boli pa se mjerenjem utvrdi kojem broju od 0 do 10 odgovara naznačeno mjesto (155).

Numerička ljestvica ocjenjivanja (*engl. numerical rating scale, NRS*) je vrsta ljestvice u kojoj se od pacijenata traži da zaokruže broj između 0 i 10, 0 i 20 ili 0 i 100 koji najbolje odgovara njihovom intenzitetu boli. Nula obično predstavlja "nikakvu bol", dok gornja granica predstavlja "najgoru moguću bol"(155-157).

Verbalna ljestvica ocjenjivanja (*engl. verbal rating scale, VRS*) je vrsta ljestvice u kojoj se koriste pridjevi za opisivanje različitih razina boli (155). Ispitanik označava pridjev koji najbolje odgovara intenzitetu boli koju osjeća. Postoje definirane dvije krajnje točke

definirane kao "uopće nema boli" i "iznimno intenzivna bol". Između ovih krajnosti, različiti pridjevi koji opisuju različite razine intenziteta boli smješteni su prema jačini boli (158).

U crtanju boli, od pacijenta se traži da označi područja boli na obrisu ljudske figure te je razvijeno nekoliko načina stupnjevanja boli i razvijeno je nekoliko shema stupnjevanja. Crteži boli također su predloženi za procjenu psihološke uključenosti u iskustvo boli (159-161).

1.10.3.2. Instrumenti za mjerenje utjecaja boli

Općenito, iste metode koje se koriste za procjenu intenziteta boli mogu se koristiti za procjenu utjecaja boli. No osim ovih metoda, dostupni su neki sofisticiraniji alati za procjenu utjecaja boli. Mjerač boli sastoji se od VAS-a i dva popisa pojmova koji opisuju učinak boli. Svaki od ovih izraza ima pridruženu vrijednost intenziteta u rasponu od jedan do pet. Ispitanici moraju odlučiti koja od 11 mogućih riječi najbolje opisuje njihovu bol. Zatim se pridružene vrijednosti intenziteta zbrajaju kako bi se napravila skala afektivnog mjerenja boli (162).

McGillov upitnik o boli (engl. *McGill Pain Questionnaire*, MPQ) je, za razliku od prethodnih, multidimenzionalna ljestvica boli. Sastoji se od tri glavne mjere — indeksa ocjene boli, broja odabranih riječi za opisivanje boli i trenutnog intenziteta boli na temelju ljestvice intenziteta od 1 do 5. MPQ je najopsežniji alat za mjerenje osjećaja boli (163, 164).

Osim navedenih postoje još i brojne druge među kojima su Wong-Bakerova ljestvica boli, neuropatska ljestvica boli, deskriptivna diferencijalna ljestvica i druge (165).

1.11. Psorijaza i bol

Većina dosadašnjih istraživanja psorijaze ispitivala su klinički vidljive kožne promjene kod bolesnika. No u posljednje vrijeme istraživanja se sve više usmjeravaju i prema drugim smetnjama pacijenata, među kojima se najviše istraživao svrbež, a u posljednje vrijeme sve veća pozornost usmjerava se na bol. Istraživanja su pokazala kako oko 50% bolesnika s psorijazom uz prisutne kožne promjene ima i prisutan osjećaj svrbeža kože, osjetljivosti, iritacije i peckanja (166-171). Do 42% bolesnika s psorijazom ima prisutan osjećaj kožne boli. Kožna bol je kod osoba koje pate od psorijaze i dalje podcijenjena i slabo procijenjena (51, 52). Osim kožne boli, bol povezana s psorijazom obuhvaća i druge boli prisutne izvan kože među kojim se najviše ističe bol zglobova koja je najčešće povezana uz popratnu pojavu psorijatičnog artritisa (166, 172, 173). Uz i tako veliko opterećenje koje ovim bolesnicama predstavljaju kožne promjene, prisutnost simptoma kao što je bol dodatno opterećuje te bolesnike (174, 175).

Bol kod psorijaze često se opisuje kao svrbež, osjetljivost, bolnost, grčovitost ili osjetljiva goruća bolnost. Ostali opisi uključuju lupanje, probadanje, peckanje. Sam intenzitet boli može biti blag, umjeren ili jak (176). Pokazalo se kako su bolesnici s bolnom psorijazom češći među mlađom populacijom i kako su to češće žene. Bol kože se prijavljuje u oko jedne trećine bolesnika s psorijazom, sa srednjim intenzitetom boli od 6 na ljestvici od 0 od 10 te uz značajne negativne posljedice na kvalitetu života (177). Uočeno je kako je bol izraženija kod pacijenata s težom psorijazom duljeg trajanja (178-180). Ukoliko dođe do poboljšanja kožnih promjena u sklopu psorijaze, predviđa se i poboljšanje intenziteta boli u koži (181).

Kožna bol narušava kvalitetu života pacijenata s psorijazom no potrebno je istaknuti kako simptom boli predstavlja izazov za kliničku praksu zbog svog subjektivnog karaktera (176).

Bolnost pod pacijenata s psorijazom može zahvatiti svaki dio tijela uključujući lice (49%), intertriginozna područja i kožne nabore (36%), vlasište i dlanove (12-16%), uši, šake, laktove, lumbalni predio, pupak, stopala, noge, koljena, nokte (23-27%), palčeve i druga područja. Bolesnike s bolnim kožnim lezijama također treba pitati o bolovima u zglobovima jer mnogi pacijenti s psorijazom također imaju psorijatičnu artropatiju koja se manifestira kao

bolnost zglobova. Prisutnost aksijalne križbolje u bolesnika s psorijazom je oko 31% (182, 183).

Smatra se kako se kod psorijaze vlasišta bol premalo prijavljuje i kako se možda neadekvatno liječi (183, 184). S druge strane je isto tako dobro poznato kako se genitalna psorijaza premalo prijavljuje i neadekvatno procjenjuje zbog neugodnosti, što dovodi do nedovoljnog liječenja. Među onima koji prijavljuju smetnje na području genitalne regije najčešći simptom je svrbež, a potom neugodna bol i peckanje (183, 185). Štoviše, postoji nedostatak literature o procjeni i liječenju boli kod genitalne psorijaze. Bolest je povezana sa smanjenom kvalitetom života što negativno utječe na emocije, školu, posao i osobne odnose (186).

Bolna psorijatična artropatija može se manifestirati mnoštvom simptoma, u rasponu od općeg umora, otečenih i bolnih zglobova, jutarnje ukočenosti, bolova u vratu, bolova u donjem i gornjem dijelu leđa, smanjenog opsega pokreta u zglobovima, oticanja prstiju na nogama i rukama kao i upale ligamenata i tetiva te udubljenja i zadebljanja noktiju (187).

U sklopu istraživanja na pacijentima oboljelim od psorijaze s abnormalnostima noktiju, velik udio pacijenata prijavio je bolove uzrokovane promjenama noktiju (52%) i ograničenjima u svakodnevnim aktivnostima (59%) i profesiji (48%) (188). Važno je istaknuti kako su dosadašnja istraživanja pokazala kako su simptomi koji se javljaju kod bolesnika koji u sklopu psorijaze imaju zahvaćene zglobove ili nokte uzrokovali i značajno smanjenje kvalitete života ovih bolesnika. Kod njih je uočena veća učestalost pojave problema u poslovnom okruženju kao i školi, dnevnim aktivnostima, osobnim odnosima, uz naglašenu bol i neugodu, i smanjenu pokretljivost u odnosu na pojedince koji ne boluju od psorijaze (189).

Sve se više počinje prepoznavati utjecaj psorijaze na kvalitetu života te su dosadašnja istraživanja usmjerena prema proučavanju kvalitete života pokazala kako više od 90% pacijenata s psorijazom ima i druge opterećujuće simptome osim kožnih promjena (190-193). Kako je dosada opisano kod pacijenata s atopijskim dermatitisom, tako su i istraživanja na pacijentima s psorijazom pokazala kako svrbež i bol mogu značajno smanjiti kako kvalitetu života tako i spavanja ovih bolesnika (194, 195) .

Mišićno-koštana bol je česta u bolesnika s psorijazom bez dijagnosticiranog psorijatičnog artritisa (196) te dovodi do smanjenja kvalitete života ovih bolesnika (197).

Konkretno, pacijenti s psorijazom s kožnom boli pokazali su veće smetnje u raspoloženju, spavanju, tjelesnoj aktivnosti i međuljudskim odnosima u odnosu na one bez takve nelagode (198).

Štoviše, opisano je kako pacijenti s psorijazom koji su prijavili kožnu bol imaju višu stopu popratne depresije i anksioznosti u usporedbi s onima bez kožne boli (198, 199).

Također je uočeno kako je radna produktivnost niža u bolesnika s psorijatičnim artritismom nego u bolesnika sa samom psorijazom (200, 201).

Tradicionalno je liječenje psorijaze bilo uglavnom usmjereno na poboljšanje kožnih znakova (npr. eritema, induracije, deskvamacije). Međutim, ublažavanje neugodnih osjetnih kožnih simptoma dodatni je važan cilj terapije bolesnika s psorijazom. Stoga bi kliničari trebali prepoznati i cijeliti važnost subjektivnih simptoma. Potrebno je povećanje svijesti liječnika o subjektivnim kožnim tegobama kao što su bol i svrbež kako bi se adekvatnije i ispravnije pristupilo liječenju tih pacijenata jer su upravo ovi subjektivni simptomi u velikoj mjeri odgovorni za negativan učinak na svakodnevni život pacijenata, kako društveni tako i emocionalni (51, 202).

Važno je istaknuti kako je novi terapijski pristup u liječenju psorijaze korištenjem nove biološke terapije u dosadašnjim istraživanjima pokazao kako primjenom te terapije dolazi do smanjenja upalnog odgovora i smanjenja opterećenja bolesnika kako kožnim vizualnim manifestacijama bolesti tako i drugim popratnim simptomima kao što su svrbež i bol. Posljedično, ti lijekovi dovode do značajnog poboljšanja kvalitete života pacijenata (203-210).

Potrebno je, međutim, i naglasiti kako biološki lijekovi, koji s jedne strane donose brojne korisne učinke za bolesnike s psorijazom, isto tako mogu izazvati brojne nuspojave, poput infekcija. Također su i povezani s visokim troškovima liječenja pa je prilikom primjene bioloških lijekova važno imati na umu sve navedeno i donijeti najbolju odluku za svakog pojedinog bolesnika (211, 212).

2. CILJ RADA I HIPOTEZE

2.1. Prvo istraživanje – sustavni pretražni pregled literature

Cilj ovog pretražnog pregleda je bio sustavno sažeti dokaze iz znanstvene literature o bilo kojem tipu boli u bolesnika s psorijazom (kožna bol, bol u psorijatičnom artritisu i / ili druge vrste akutne i kronične boli). Hipoteza za ovo istraživanje nije primjenjiva (pretražni pregled literature).

2.2. Drugo istraživanje – ishodi o boli u registriranim kliničkim pokusima o psorijazi

Cilj istraživanja je bio istražiti koliko često protokoli registriranih kliničkih pokusa uključuju domene ishoda povezane s boli i koje mjere ishoda koriste. Glavna hipoteza je bila kako manje od 10% analiziranih kliničkih ispitivanja uključuje ishode za bol.

2.3. Treće istraživanje – iskustva pacijenata vezana za bol povezanu s psorijazom

Cilj istraživanja je bio istražiti iskustva pacijenata oboljelih od psorijaze u Hrvatskoj vezano za bol povezanu s psorijazom. Hipoteza za ovo istraživanje nije primjenjiva. Kvalitativna istraživanja služe za generiranje budućih hipoteza.

2.4. Četvrto istraživanje - iskustva dermatologa vezana za bol povezanu s psorijazom

Cilj istraživanja je Hipoteza za ovo istraživanje nije primjenjiva. Kvalitativna istraživanja služe za generiranje budućih hipoteza.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. 3.1. Prvo istraživanje - sustavni pretražni pregled literature

3.1.1. Ustroj istraživanja

Proveden je sustavni pretražni pregled literature. Protokol je napisan u skladu s PRISMA popisom, gdje je bilo primjenjivo (213).

3.1.2. Protokol i registracija

Ovaj smo protokol razvili prospektivno te je objavljen (214) u recenziranom časopisu s otvorenim pristupom (engl. *open access*), čime smo željeli osigurati njegovu javnu dostupnost i transparentnost naših metoda. Protokol nije registriran u registru PROSPERO jer taj registar ne prihvaća registracije protokola pretražnih pregleda.

3.1.3. Uključenost pacijenta i javnosti

U pripremu rada nismo uključili pacijente ili javnost.

3.1.4. Kriteriji uključenja

Uključili smo sve vrste istraživanja na ljudima koja su analizirala bilo koje podatke o boli povezanom s psorijazom. Nismo koristiti nikakva ograničenja u pogledu vremenskog razdoblja, jezika ili vrste publikacije. Isključili smo istraživanja o svrbežu jer bol i svrbež nisu isti simptomi.

3.1.5. Izvori informacija

Pretražili smo sljedeće izvore informacija: MEDLINE, Embase i PsycINFO putem OVID-a, kao i Cochraneov središnji registar kliničkih ispitivanja (CENTRAL), Cochraneovu bazu sustavnih pregleda (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CDSR) putem Cochrane knjižnice, CINAHL Plus putem EBSCO-a, OpenGrey i ProQuest globalnu bazu disertacija. Sve su se baze podataka pretraživale od datuma nastanka. Zabilježio se datum najnovije pretrage. Svi su se rezultati pretraživanja izveli u računalni program za citiranje EndNote (EndNote, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, SAD); duplikati su se uklonili putem računalnog programa EndNote, a po potrebi dodatno i ručno.

3.1.6. Pretraživanje

Cjelovita strategija pretraživanja za odabrane baze podataka prikazana je u Prilogu 1. Strategiju pretraživanja recenzirala je stručna knjižničarka Helena Markulin. Naše strategije pretraživanja osmišljene su kombinacijom različitih ključnih riječi za psorijazu i bol, koristeći kontrolirani rječnik i pretraživanje slobodnog teksta.

3.1.7. Probir literature

Probir, tj. odabir istraživanja proveo se u dvije faze. Prvo su dva autora neovisno pregledavala bibliografske zapise (naslove i sažetke) dobivene pretraživanjem baza podataka. Svi zapisi zadržani kao relevantni ili potencijalno relevantni pribavili su se u cjelovitom tekstu. U drugoj fazi, dva autora neovisno su pregledala sve cjelovite tekstove. Odstupanja u mišljenjima u pogledu uključivanja istraživanja rješila su se raspravom i, ako je potrebno, savjetovanjem s trećim autorom. Zabilježeno je koje su publikacije isključene na razini procjena cjelovitog teksta, uz navođenje razloga. Obje faze probira učinjene su u računalnom programu Covidence (non-profit SaaS enterprise, 446 Collins St, Melbourne VIC 3000, Australija).

3.1.8. Vađenje podataka

Dva su autora izradila obrazac za vađenje podataka. Taj je obrazac sadržavao stupce za definirane varijable. Obrazac se kalibrirao na dvadeset slučajno odabranih istraživanja. Tijekom vježbe kalibracije, autori su neovisno izdvojili podatke, a zatim usporedili rezultate i predložiti izmjene ukoliko su bile potrebne; po potrebi smo ažurirali obrazac u iterativnom postupku. Vađenje podataka učinjeno je u računalnom programu Covidence.

3.1.9. Prikupljanje podataka

Iz uključenih istraživanja izdvojili smo sljedeće podatke: ID istraživanja, ime prvog autora, država ustanova dopisnog autora, godina izdanja, časopis, cilj, naslov, ustroj istraživanja, veličina uzorka, vrsta psorijaze (tj. bilo koja vrsta psorijaze ili određene vrste psorijaze), prisutnost psorijatičnog artritisa, okruženje u kojem je istraživanje provedeno (npr. bolnica, vanbolnički pacijenti, itd.), ishodi i mjere ishoda, glavni numerički rezultati, vrsta boli (kožna, bol kod psorijatičnog artritisa, bol općenito), ishodi i mjere ishoda boli, podaci o prevalenciji boli, intenzitetu boli, kvaliteti, mjestu i trajanju te zaključci u vezi boli u kontekstu psorijaze. Također smo izdvojiti podatke o sukobu interesa autora uključenih u istraživanja, kao i o vrsti financiranja.

Dva istraživača su neovisno vadila podatke. Sve nesuglasice u izdvajanju podataka riješile su se raspravom ili savjetovanjem s trećim autorom.

3.1.10. Sinteza / prezentacija rezultata

Nije očekivano pronalaženje podataka relevantnih za provođenje metaanalize; metaanaliza se ne očekuje *a priori* u pretražnim pregledima literature (213). Sve informacije pronađene o boli povezanoj s psorijazom su kategorizirane te se provela sinteza narativnih dokaza. Izvučeni podatci su kvantitativno sažeti.

3.1.11. Izbor izvora dokaza

U našim rezultatima prikazali smo podatke o broju zapisa pronađenih pretraživanjem literature, broju zapisa u probiru, broju uključenih istraživanja i broju isključenih publikacija na razini cjelovitog teksta. Ti su podatci prikazani pomoću PRISMA dijagrama tijekom (213). Detaljne informacije o uključenim istraživanjima naveli smo u tablici pod nazivom „Karakteristike uključenih istraživanja“. Prikazan je popis isključenih istraživanja na razini procjene cjelovitog teksta – s razlozima i referencama.

3.1.12. Karakteristike izvora dokaza

Za svako uključeno istraživanje predstavili smo sljedeće značajke: mjesto provedbe, ciljeve, ustroj, metode i potencijalno druge relevantne informacije.

3.1.13. Etika i diseminacija

Ovim istraživanjem nisu prikupljeni podatci izravno od ljudi. Upotrijebljeni su samo objavljeni podatci iz znanstvenih istraživanja i stoga nije bila potrebna suglasnost etičkog povjerenstva.

3.2. Drugo istraživanje - ishodi o boli u registriranim kliničkim pokusima o psorijazi

3.2.1. Ustroj istraživanja

Ovo je bilo primarno metodološko istraživanje koje je uključivalo analizu registracija javno dostupnih registriranih randomiziranih kontroliranih pokusa.

3.2.2. Etika

U istraživanju su analizirani samo protokoli kliničkih pokusa pa stoga nije potrebna suglasnost etičkog povjerenstva.

3.2.3. Kriteriji za uključivanje

Uključili smo registracije randomiziranih kliničkih pokusa registriranih na ClinicalTrials.gov o intervencijama za liječenje psorijaze. Sve vrste psorijaze bile su prihvatljive. Isključili smo nerandomizirane ustroje istraživanja. Ustroj istraživanja utvrđen je analizom polja "Ustroj istraživanja" i "Vrsta istraživanja" u registracijama objavljenim na ClinicalTrials.gov.

3.2.4. Strategija pretraživanja

Pretražili smo mrežnu stranicu ClinicalTrials.gov koristeći frazu za pretraživanje 'psoriasis OR psoriatic' u polju 'Stanje ili bolest'. Nismo koristili nikakva ograničenja.

3.2.5. Probir

Pristupnica je proučila sve rezultate pretraživanja kako bi provjerila njihovu prihvatljivost za uključivanje. Mentorica je provjerila sve procjene pristupnice.

3.2.6. Izdvajanje podataka

Nakon eksportiranja rezultata iz ClinicalTrials.gov analizirali smo sljedeće podatke:

-jedinstveni broj registracije ispitivanja (NCT broj)

-vrsta psorijaze (stanje)

-datum prve registracije protokola

-domene ishoda povezane s boli i mjere ishoda

-jesu li su domene i mjere ishoda povezane s boli analizirane kao primarni ili sekundarni ishodi

-sve ostale domene ishoda i mjere ishoda

Izdvojeni podatci su analizirani i kategorizirani.

Analizirali smo učestalost upotrebe domena ishoda povezanih s boli i mjera ishoda za bol, kao i broj i vrstu korištenih drugih domena ishoda i mjerenja ishoda.

3.2.7. Sinteza podataka

Učinjena je opisna statistika; podatci su prikazani kao frekvencije i postotci. Analize su učinjene koristeći statistički program MedCalc, v 15.2.1 (© MedCalc Software bvba, Ostende, Belgija). Statistička značajnost bila je postavljena na $p < 0,05$.

3.3. Treće istraživanje – iskustva pacijenata vezana za bol povezanu s psorijazom

3.3.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je bilo kvalitativno, provedeno na temelju polu-strukturiranog intervjua.

3.3.2. Etika

Registraciju istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Opće bolnice „dr. Ivan Pedišić“ u Sisku. Pisani informirani pristanak se pribavio od svih pacijenata koji su uključeni u istraživanje. U sklopu istraživanja ispitanici nisu dobili nikakvu novčanu naknadu.

3.3.3. Izvještavanje

Registraciju istraživanja pripremljen je u skladu sa smjernicama za pisanje kvalitativnih istraživanja (engl. *COnsolidated criteria for REporting Qualitative research*, COREQ) (215).

3.3.4. Istraživački tim i fleksibilnost

Sve intervjue provela je pristupnica, ženskog spola, doktorica medicine, specijalistica dermatovenerologije, koja se educirala za provedbu intervjua uz pomoć literature i mentorice. Ispitanici prethodno nisu poznavali istraživačicu koja provodi intervjue.

3.3.5. Metodološka orijentacija i teorija

Primijenila se interpretativna deskriptivna i tematska analiza. Interpretativna deskriptivna analiza (ID) je metodologija i kvalitativni istraživački pristup posebno razvijen za rješavanje ograničenja kako bi se pouzdano odgovorilo na pitanja o

iskustvu zdravlja i bolesti iz relacijske perspektive (216-218). Tematska analiza je metoda za identificiranje, analizu i izvještavanje o temama unutar podataka koji često tumače različite aspekte teme istraživanja (219).

3.3.6. Ispitanici

Kriteriji uključenja su: pacijenti koji imaju dijagnozu psorijaze koja je u pogoršanju (bez obzira na terapiju za psorijazu kojom je pacijent do trenutka istraživanja liječen) i dob \geq 18 godina.

Kriterij za isključenje su osobe smanjene mentalne sposobnosti te osobe s teškim psihičkim poremećajima.

Temeljeno na procjenama i preporukama u literaturi o kvalitativnoj metodologiji istraživanja, planirana veličina ispitivanog uzroka je bila 10-25 ispitanika (220).

Zabilježio se broj pozvanih pacijenata koji su odbili sudjelovati u istraživanju i razlozi za odbijanje sudjelovanja u istraživanju.

3.3.7. Pozivanje ispitanika

Potencijalnim ispitanicima za kvalitativno istraživanje pristupilo se osobnim kontaktiranjem liječnice Elvire Lazić Mosler. Liječnica je ispitanike pozvala na sudjelovanje prilikom posjeta pacijenata ordinaciji, ili pozivanjem na telefon pacijenata oboljelih od psorijaze koji se redovito liječe u njejoj ambulanti. Ispitanicima se osobno uručio ili je putem e-pošte poslan detaljan dokument koji sadrži informacije o istraživanju i poziv za sudjelovanje u istraživanje (Prilog 2). Ako su pacijenti prihvatili poziv, dogovorio se termin sudjelovanja u istraživanju i razgovora.

3.3.8. Prikupljanje podataka

Podatci su se prikupili kroz razgovore temeljene na polu-strukturiranim pitanjima. Razgovori su provedeni u periodu od listopada 2022. godine do travnja 2023. godine. Razgovori su se odvijati samo između pristupnice i ispitanika, bez prisutnosti drugih

osoba, putem video-linka, preko platforme Zoom ili neke druge platforme koju su predložili ispitanici. Za ispitanike je odvojeno posebno vrijeme uz apsolutnu posvećenost samo njima bez ikakvih smetnji od strane trećih osoba. Trajanje intervjua je bilo do najviše 45 minuta. Svi intervjui su snimljeni pomoću audio-zapisa. Zabilježeno je vrijeme trajanja svakog intervjua. Sve snimke razgovora se čuvaju na sigurnom serveru.

Tijekom razgovora, pristupnica je prikupila osnovne demografske informacije o svakom ispitaniku. Kod bolesnika je ispitan intenzitet boli koju bolesnici povezuju s psorijazom tijekom zadnjeg tjedna korištenjem numeričke bodovne ljestvice (engl. *numerical rating scale*, NRS) od 0 (bez boli) do 10 (najgora moguća bol). Naglasak istraživanja je bio na boli kože kao glavnom rezultatu, dok je bol drugih dijelova tijela koje su prisutne kod ciljanih bolesnika predstavljena kao sporedni rezultat. Ispitivala se i kvaliteta boli, pri čemu se koriste deskriptori iz Skraćene verzije Melzack-McGillovog upitnika o boli (engl. *Short-Form McGill Pain Questionnaire*, SF-MPQ) (221). Kvaliteta boli prema SF-MPQ je zasebno ispitala kožnu bol koju ispitanici povezuju s psorijazom i zasebno za bol u ostalim dijelovima tijela koju bolesnici povezuju s psorijazom (npr. bol u zglobovima).

Također su se prikupile i informacije o trajanju psorijaze, tipu psorijaze od koje boluju, tko od liječnika ih liječi, kakvu terapiju za psorijazu primjenjuju, imaju li psorijatični artritis i imaju li neku drugu pridruženu bolest. Predložak za podatke koji su se prikupljali prikazan je u Prilog 3.

U drugom dijelu razgovora koristila su se unaprijed pripremljena pitanja za polustrukturirani intervjui, koja su pripremljena na temelju diskusije među autorima i podacima iz literature na temu istraživane problematike (51, 176, 222). Struktura intervjua je prikazana u Prilogu 4.

Svi audiozapisi su doslovno prepisani, uključujući sve riječi, zvučne fenomene, stanke i izraze osjećaja. Pristupnica je napravila sve prijepise razgovora, a drugi autor je provjerio sve prijepise. Zabilježilo se trajanje svakog razgovora. Intervjui se nisu ponavljali.

Transkripti su se kodirali, odnosno pseudonimizirali, što je prihvatljivo prema Općoj uredbi o zaštiti podataka (engl. *General Data Protection Regulation*, GDPR).

3.3.9. Analiza podataka

Nakon završetka razgovora napravljena je analiza podataka. Korištena je metode 4 stadija za sistematsku kondenzaciju teksta (engl. *systematic text condensation*, STC) (222) koja se sastoji od sljedeća četiri koraka: 1) ukupan dojam - prepoznavanje tema; 2) prepoznavanje i razvrstavanje značenjskih jedinica - od tema do kodova; 3) kondenzacija - od koda do značenja; 4) sintetiziranje - od kondenzacije do opisa i pojmova. Prvo su istraživači pročitali intervjue s ciljem stjecanja cjelokupnog dojma te su identificirali preliminarne teme. Zatim su se intervjui ponovno pročitali te su se identificirale jedinice i kodovi koji su se međusobno raspravili. Pristupnica je kodirala tekst, a mentorica provjerila kodiranje; sve nesuglasice rješene su uz pomoć trećeg autora. Potom se napravila kondenzacija svega navedenog te su se u posljednjem koraku sumirati sadržaji. Cijele rečenice su se prepisale iz originalnih transkripata razgovora kako bi se prenijele izvorne misli ispitanika u opis rezultata istraživanja; citati ispitanika su navedeni pod rednim brojem ispitanika.

3.4. Četvrto istraživanje - iskustva dermatologa vezana za bol povezanu s psorijazom

3.4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je bilo kvalitativno, provedeno na temelju polu-strukturiranog intervjua.

3.4.2. Etika

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Opće bolnice „dr. Ivan Pedišić“ u Sisku. Pisani informirani pristanak se pribavio od svih ispitanika koji su uključeni u istraživanje. U sklopu istraživanja ispitanici nisu dobili nikakvu novčanu naknadu.

3.4.3. Izvještavanje

Protokol istraživanja pripremljen je u skladu sa smjernicama za pisanje kvalitativnih istraživanja (engl. *COnsolidated criteria for REporting Qualitative research*, COREQ) (215).

3.4.4. Istraživački tim i fleksibilnost

U istraživanju su sudjelovali pristupnica, mentorica i specijalistica dermatovenerologije doc. dr. sc. Elvira Lazić Mosler, dr. med. Sve intervjuje provela je pristupnica, ženskog spola, doktorica medicine, specijalistica dermatovenerologije, koja se educirala za provedbu intervjuja uz pomoć literature i mentorice.

3.4.5. Metodološka orijentacija i teorija

Primijenila se interpretativna deskriptivna i tematska analiza. Interpretativna deskriptivna analiza (ID) je metodologija i kvalitativni istraživački pristup posebno razvijen za rješavanje ograničenja kako bi se pouzdano odgovorilo na pitanja o iskustvu zdravlja i bolesti iz relacijske perspektive (216-218). Tematska analiza je metoda za identificiranje, analizu i izvještavanje o temama unutar podataka koji često tumače različite aspekte teme istraživanja (219).

3.4.6. Ispitanici

Kriteriji uključanja su bili: specijalisti dermatovenerologije koji su liječili pacijente s psorijazom. Kriteriji isključenja su bili: specijalisti dermatovenerologije koji nemaju iskustva s pacijentima s psorijazom i specijalizanti. Temeljeno na procjenama i preporukama u literaturi o kvalitativnoj metodologiji istraživanja veličina ispitivanog uzroka je 10-25 ispitanika (220). Zabilježen je se broj pozvanih specijalista dermatovenerologije koji su odbili sudjelovati u istraživanju i razlozi za odbijanje sudjelovanja u istraživanju.

3.4.7. Pozivanje ispitanika

Popis potencijalnih ispitanika kreiran je na temelju osobnih kontakata autora. Dva autora istraživanja su osobno kontaktirali neke dermatologe s pozivom za sudjelovanje u ovom istraživanju, ali ti osobni kontakti s dermatolozima nisu bili dovoljni za naš uzorak. Zatim smo kontaktirali druge liječnike koji rade diljem Hrvatske i zamolili ih da nam pomognu pronaći dermatologe iz njihovih ustanova koji bi mogli biti zainteresirani za sudjelovanje u našem istraživanju. Stoga autori nisu poznavali sve dermatologe koji su sudjelovali u istraživanju. Pozvani su na sudjelovanje putem e-maila ili telefona. Ispitanicima je osobno ili e-mailom uručen detaljan dokument s informacijama o istraživanju i pozivom za sudjelovanje (Prilog 5). Ukoliko je dermatolog prihvatio poziv, dogovoren je termin za razgovor.

3.4.8. Prikupljanje podataka

Podatci su se prikupili kroz razgovore temeljene na polu-strukturiranim pitanjima. Razgovori su provedeni u periodu između travnja 2022. godine i rujna 2022.godine. Razgovori su se odvijali samo između pristupnice i ispitanika, bez prisutnosti drugih osoba, putem video-linka, preko platforme Zoom ili neke druge platforme koju predlože ispitanici. Za ispitanike je odvojeno posebno vrijeme uz apsolutnu posvećenost samo njima bez ikakvih smetnji od strane trećih osoba. Trajanje intervjua je bilo do najviše 45 minuta. Svi intervjui su snimljeni pomoću audio-zapisa. Zabilježeno je vrijeme trajanja svakog intervjua. Sve snimke razgovora se čuvaju na sigurnom serveru.

Tijekom razgovora, pristupnica je prikupila osnovne demografske i profesionalne karakteristike o svakom ispitaniku (Dodatak 6).

U drugom dijelu razgovora koristilo se unaprijed pripremljena pitanja za polu-strukturirani intervjui, koja su pripremljena na temelju diskusije među autorima i podataka iz literature vezano na istraživanu problematiku (51, 176, 223). Prijedlog strukture intervjua prikazan je u Dodatku 7.

Svi audiozapisi su doslovno prepisani, uključujući sve riječi, zvučne fenomene, stanke i izraze osjećaja. Pristupnica je napravila sve prijepise razgovora, a drugi autor je provjerio sve prijepise. Zabilježeno je trajanje svakog razgovora. Intervjui se nisu ponavljali.

Transkripti su kodirani, odnosno pseudonimizirani, što je prihvatljivo prema Općoj uredbi o zaštiti podataka (engl. *General Data Protection Regulation*, GDPR).

Nakon završetka istraživanja, ispitanicima su na uvid poslani i cjeloviti rezultati istraživanja.

3.4.9. Analiza podataka

Nakon završetka razgovora napravljena je analiza podataka. Korištena je metoda 4 stadija za sistematsku kondenzaciju teksta (engl. *systematic text condensation*, STC) (222) koja se sastoji od sljedeća četiri koraka: 1) ukupan dojam - prepoznavanje tema; 2) prepoznavanje i razvrstavanje značenjskih jedinica - od tema do kodova; 3) kondenzacija - od koda do značenja; 4) sintetiziranje - od kondenzacije do opisa i pojmova. Prvo su istraživači pročitali intervju s ciljem stjecanja cjelokupnog dojma te su identificirane preliminarne teme. Zatim su intervjui ponovno pročitali te su identificirane jedinice i kodovi koji su se međusobno raspravili. Pristupnica je kodirala tekst, a mentorica provjerila kodiranje; sve nesuglasice su se riješile uz pomoć trećeg autora. Potom je napravljena kondenzacija svega navedenog te su u posljednjem koraku sumirani sadržaji. Cijele rečenice su se prepisale iz originalnih transkripata razgovora kako bi se prenijele izvorne misli ispitanika u opis rezultata istraživanja; citati ispitanika su navedeni pod rednim brojem ispitanika.

4. RESULTATI

4.1. Prvo istraživanje – pretražni sustavni pregled o psorijazi i boli

Pretraživanjem svih baza podataka pronađeno je 26737 zapisa. Zapisi su uvezeni u računalni program Covidence koji je uklonio 2531 duplikata. Za preostalih 24206 zapisa učinjen je probir naslova/sažetaka. U toj prvoj fazi probira isključeno je 19525 zapisa za koje je procjenom naslova i sažetaka bilo jasno da ne odgovaraju kriterijima uključenja.

U drugoj fazi probira procijenjeno je preostalih 4690 studija pronalaženjem cjelovitog teksta. Na koncu su u pretražni pregled literature uključene 1563 studije koje su odgovarale kriterijima uključenja.

Istraživanja su objavljena u razdoblju od 1950. do 2022. godine. Većina istraživanja (N=771; 51%) objavljena je kao članak u časopisu. Većina radova objavljena je u časopisu *Annals of the Rheumatic Diseases* (N=283; 18%). Ustroj istraživanja bio je opisan u 864 (55%) istraživanja. U radovima u kojima je bio opisan ustroj istraživanja, najčešće je bilo riječ o randomiziranom kontroliranom pokusu (N=316; 20%). U većini istraživanja uključeni su pacijenti s bilo kojom vrsta psorijaze, ali bez ne-psorijatičnih stanja (N=942; 60%) (Tablica 1).

Najčešća vrsta psorijaze bila je psoriasis vulgaris (N=241, 15%). U 1257 (80%) istraživanja analizirani su pacijenti s psorijatičnim artritismom. Za većinu istraživanja (N=990; 63%) nije bilo opisano mjesto provedbe istraživanja. Kad je mjesto provedbe istraživanja bilo opisano, najčešće je bila riječ o ambulantnim pacijentima (N=154; 10%).

Za ispitivanje boli korištene su heterogene mjere ishoda. Najčešća mjera ishoda boli bila je VAS ljestvica (N=1168; 75%), dok se numerička ljestvica mnogo rjeđe koristila (N=133; 9%). Najčešće je ispitivana bol uslijed psorijatičnog artritisa (N=989; 63%), nakon toga općenita bol, a u svega 73 (5%) istraživanja kožna bol. Bol je spomenuta u zaključku svega 334 (21%) članka. Prevalencija boli opisana je u 679 (43%) istraživanja. Intenzitet boli opisan je u 626 (40%) istraživanja. Kvaliteta boli opisana je u svega 65 (4%) istraživanja.

Izjava o sukobu interesa bila je navedena u 1091 (70%) istraživanja. Izvor financiranja bio je najčešće nekomercijalan (N=972; 62%), rjeđe komercijalan (N=438; 28%), dok je najrjeđe istraživanje financirano kombinacijom nekomercijalnih i komercijalnih istraživanja (N=129; 62%).

Tablica 1. Osobine uključenih istraživanja

Varijabla	N (%)*
Način objave	
Članak u časopisu	771 (51)
Sažetak na kongresu	727 (47)
Najčešći časopisi objave članka	
Annals of the Rheumatic Diseases	283 (18)
Journal of the American Academy of Dermatology	106 (7)
Arthritis and Rheumatology	69 (4)
The Journal of Rheumatology	54 (3)
Arthritis&Rheumatology	50 (3)
Journal of Rheumatology	44 (3)
Rheumatology	39 (3)
Value in Health	34 (2)
Clinical Rheumatology	30 (2)
Je li ustroj istraživanja opisan?	
Da	864 (55)
Ne	681 (44)
Ustroj istraživanja kako je opisan	
Randomizirani kontrolirani pokus	316 (20)
Presječno istraživanje	219 (14)
Kohortno istraživanje	78 (5)
Drugi ustroji:	60 (4)
Sustavni pregled	36 (2)
Prikaz slučaja	12 (1)
Kvalitativno istraživanje	8 (1)
Opažajno (opservacijsko) istraživanje	6 (0.4)

Vrsta psorijaze	
Bilo koja vrsta psorijaze (bez ne-psorijatičnih stanja)	942 (60)
Pacijenti s psorijazom i ne-psorijatičnim stanjima	200 (13)
Vrsta psorijaze	
Pločasta psorijaza	218 (14)
Pločasta psorijaza uz druge vrste psorijaze	15 (1)
Psorijaza nokta uz druge vrste psorijaze	11 (1)
Psorijaza nokta i pločasta psorijaza	10 (1)
Psorijaza nokta	9 (1)
Pustulozna psorijaza	7 (0.4)
Psorijaza genitalne regije	5 (0.3)
Eritrodermijska psorijaza	2 (0.1)
Psorijatični artritis	
Da	1252 (80)
Ne	276 (18)
Mjesto provedbe istraživanja	
Nije opisano	990 (63)
Ambulanti pacijenti	154 (10)
Bolnički pacijenti	97 (6)
Ostalo	14 (1)
Vrsta boli	
Bol kod psorijatičnog artritisa	989 (63)
Bol općenito	259 (17)
Kožna bol	73 (5)
Prevalencija boli opisana	
Da	539 (34)
Ne	53 (3)
Intenzitet boli opisan	
Da	234 (15)
Ne	356 (23)

Kvaliteta boli opisana	
Da	65 (4)
Ne	589 (38)
Spomen boli u zaključku	
Da	334 (21)
Ne	1207 (77)
Navedena izjava o sukobu interesa	
Da	1091 (70)
Ne	456 (29)
Izvor financiranja	
Komercijalno	438 (28)
Ne-komercijalno	972 (62)
Komercijalno i ne-komercijalno	129 (8)

*Zbroj svih varijabli nije 100% jer su prikazane najčešće kategorije varijabli

4.2. Drugo istraživanje - ishodi o boli u registriranim kliničkim pokusima o psorijazi

Među 1493 registracije kliničkih ispitivanja koje smo pronašli pretraživanjem ClinicalTrials.gov, isključili smo 292 opažajna istraživanja i 168 ispitivanja sa stanjima koja nisu psorijaza ili su sadržavali kombinacije indikacija koje nisu bile prihvatljive. Konačno, u našu smo analizu uključili 1033 registracije kliničkih ispitivanja.

Među ta 1033 registrirana ispitivanja o psorijatičnoj bolesti, najčešće uključene indikacije, prema navodima istraživača, bile su: psorijaza (n = 442; 43%), plak psorijaza (n = 123; 12%), psorijaza vulgaris (n = 87; 8,4%), psorijatični artritis (n = 96; 9,3%) i kronična plak psorijaza (n = 29; 2,8%).

4.2.1. Primarni i sekundarni ishodi u analiziranim ispitivanjima

1033 protokola ispitivanja imala su 6786 navedenih ishoda, uključujući 1329 primarnih ishoda i 5457 sekundarnih ishoda. Među primarnim ishodima, najčešće korišteni ishodi i mjere ishoda bili su oni koji se odnose na farmakokinetiku i farmakodinamiku, indeks

ozbiljnosti područja psorijaze, liječničku globalnu procjenu, nuspojave i dermatološki indeks kvalitete života (Tablica 2).

Tablica 2. Najčešći ishodi i mjere ishoda korišteni u analiziranim protokolima kliničkih ispitivanja o psorijatičnim poremećajima (ukupni N analiziranih protokola = 1033)

Ishodi i mjere ishoda	N (%)
Farmakokinetika/ farmakodinamika (PK-PD)	327 (32)
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	314 (30)
Physician's Global Assessment (PGA)	262 (25)
Neželjeni učinci (engl. adverse event)	261 (25)
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	227 (22)
Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75)	197 (19)
36-Item Short Form Survey (SF-36)	182 (18)
Investigator's Global Assessment (IGA)	173 (17)
Body Surface Area (BSA)	156 (15)
Static Physicians Global Assessment (sPGA)	130 (13)
Psoriasis Area and Severity Index 50 (PASI 50)	120 (12)
Psoriasis Area and Severity Index 90 (PASI 90)	104 (10)
Patient's Global Assessment (PGA)	82 (7.9)
American College of Rheumatology 20 (ACR20)	80 (7.7)
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	65 (6.3)
Hematološki	54 (5.2)
Psoriasis Area and Severity Index 100 (PASI 100)	52 (5.0)
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	52 (5.0)

Bol na vizualno analognoj ljestvici (VAS)	52 (5.0)
EuroQol-5 Dimension (EQ-5D)	50 (4.8)
PASI promjena od početka	47 (4.5)
American College of Rheumatology 70 (ACR 70)	47 (4.5)
Disease Activity Score 28 (DAS28)	43 (4.2)
Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)	39 (3.7)
Dactylitis Severity Score (DSS)	37 (3.6)
Sigurnosti i podnošljivost	37 (3.6)
Svrbež na numeričkoj bodovnoj ljestvici (NRS)	36 (3.5)
Područje ispod krivulje (AUC)	36 (3.5)
Patient Psoriasis Satisfaction Questionnaire (PSSQ)	36 (3.5)
Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)	31 (3.0)
Pruritus na vizualno-analognoj ljestvici (VAS)	29 (2.8)
Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)	29 (2.8)
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F)	28 (2.7)
Neželjeni učinci /ozbiljni neželjeni učinci	27 (2.7)
Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50/75/90/100)	25 (2.4)
Total Clinical Score (TCS)	25 (2.4)
Generalized Pustular Psoriasis (GPP)	23 (2.2)
American College of Rheumatology 50 (ACR50)	23 (2.2)
Total symptom score (TSS)	23 (2.2)
Eritem, induracija, ljuskanje	22 (2.1)
Relaps	22 (2.1)
Psoriasis Severity Index (PSI)	22 (2.1)

Popis kratica: ACR20: American College of Rheumatology 20; ACR50: American College of Rheumatology 50; ACR 70: American College of Rheumatology 70; AE: Adverse event; AE/SAE: Adverse event/serious adverse event; AUC: Area under the curve; BSA: Body surface area; DAS28: Disease activity score 28; DLQI: Dermatology life quality index; DSS: Dactylitis severity score; EQ-5D: EuroQol- 5 dimension; FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue; GPP: Generalized pustular psoriasis; HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index; IGA: Investigator's global assessment; LEI: Leeds enthesitis index; MASES: Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score; NAPSI: Nail psoriasis severity index; NRS: Numeric rating scale; PASI: Psoriasis area and severity index; PASI 50: Psoriasis area and severity index 50; PASI 75: Psoriasis area and severity index 75; PASI 90: Psoriasis area and severity index 90; PASI 100: Psoriasis area and severity index 100; PGA: Physician's global assessment; PK-PD: Pharmacokinetics/pharmacodynamics; PsARC: Psoriatic arthritis response criteria; PSI: Psoriasis severity index; PSSI: Psoriasis scalp severity index; PSSQ: Patient psoriasis satisfaction questionnaire; SF-36: 36-item short form survey; sPGA: Static physicians global assessment; TCS: Total clinical score; TSS: Total symptom score; VAS: Visual analogue scale.

4.2.2. Bol kao primarni ishod

Bol kao samostalan primarni ishod korištena je u svega nekoliko istraživanja; samo šest protokola od 1033 (0,6%) koristilo je bol kao primarni ishod. Devet (0,9%) protokola mjerilo je bol kao neželjeni događaj povezan s primjenom intervencije. Među šest protokola ispitivanja koji su analizirali bol kao samostalni primarni ishod, samo je jedan protokol uključivao pacijente s psorijazom (NCT02168244), jedan je opisao prihvatljive pacijente kao pacijente s psorijazom i bolovima u zglobovima (NCT02047851), dok su preostala četiri uključivala pacijente s psorijatičnim artritismom (NCT02047851, NCT02436785, NCT01463189 i NCT03008590).

Među primarnim ishodima, trideset registracija pokusa koristilo je kompozitne ishode za koje je izričito spomenuto da je intenzitet boli dio alata/procjene; ti alati/ishodi koristili su kriterije Američkog sveučilišta za reumatologiju (ACR) (N = 25), minimalnu aktivnost bolesti (N = 2), kriterije odgovora na psorijatični artritis (N = 1) i dva alata za mjerenje QoL – SF-36 (N = 1) i EQ-5D (N = 1). Jedan je protokol izvijestio da će analizirati ljestvicu katastrofalne boli i ljestvicu svijesti o boli kao dio primarnog ishoda koji se zove „promjena u spoznaji“.

4.2.3. Bol kao sekundarni ishod

U 68 (6,5%) od 1033 protokola, bol je korištena kao sekundarni ishod; nekoliko od tih protokola koristilo je više od jedne mjere ishoda boli i stoga su 74 mjere ishoda korištene u tih 67 protokola. Bol je mjerena VAS-om u 49 (4,7%) protokola i NRS-om u devet (0,9%) protokola. Među 58 protokola koji su mjerili bol s VAS ili NRS, 31 (53%) je specificiralo što se točno mjeri, drugim riječima, bol u zglobovima, bol kože zahvaćenom psorijatičnim promjenama i bol u noktima.

Preostale mjere ishoda korištene su u jednom ili dva protokola. Većina protokola s boli kao sekundarnim ishodom uključivala je bolesnike s plak psorijazom (N = 21/67; 31%), psorijatičnim artritismom (N = 19/67; 28%) i drugim oblicima psorijaze (N = 9/67; 13%).

Jedan protokol koristio je dvije kompozitne mjere ishoda za bol, BPI i painDETECT; ovaj protokol uključivao je bolesnike s kroničnom boli zbog osteoartritisa, reumatoidnog artritisa ili psorijatičnog artritisa.

U 290 (28%) protokola, bol je korištena samo kao dio složene mjere ishoda; najčešći među tim mjerama ishoda bili su SF-36 (N = 72/290; 25%), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (N = 35/290; 12%), ACR70 (N = 28/290; 9,6%), ACR20 (N = 25/290; 8,6%), EQ-5D (N = 20/290; 6,8%) i ACR50 (N = 18/290; 6,2%). Preostale mjere ishoda korištene su u manje od deset protokola.

U deset protokola, bol je korištena kao sekundarni štetni učinak (tj. bol na mjestu ubrizgavanja ili simptomi koji uzrokuju jaku nelagodu ili bol).

4.3. Treće istraživanje – iskustva pacijenata o boli povezanoj s psorijazom

4.3.1. Karakteristike ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo osamnaest pacijenata s psorijazom, deset žena i osam muškaraca. Većina je imala srednjoškolsko obrazovanje, bili su zaposleni i živjeli su u kućanstvu (Tablica 3). Svi pozvani ispitanici pristali su sudjelovati u istraživanju, a prosječno trajanje intervjuja bilo je 30 minuta (najkraći intervju trajao je 10 minuta, a najduži 45 minuta).

Tablica 3. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Varijabla	Rezultat
Dob , medijan (raspon) u godinama	50 (19 to 73)
Spol , N	
Muško	8
Žensko	10
Edukacija , N	
Osnovna škola	2
Srednja škola	9
Fakultet	7
Radni status , N	
Student	1
Zaposlena/a	13
Nezaposlen/a	1
Umirovljen/a	3
Životni uvjeti , N	
Živi sam/a	7
Živi u kućanstvu	11
Trajanje psorijaze , medijan (raspon) u godinama	12.5 (3 to 48)
Najviši intenzitet boli povezane s psorijazom u zadnjem tjednu , (0-10 NRS) medijan (raspon)	5.5 (0 to 10)
Tip psorijaze , N	
Plak	18
Pustulozna	0
Kapljičasta	1
Inverzna (kožni pregibi)	9
Palmoplantarna (dlanovi i tabani)	5
Vlasište	8
Nokti	8
Način liječenja , N	
Topikalna terapija	14
Konvencionalna sistemska terapija	5

Biološka terapija	2
Fototerapija	5
Fotokemoterapija	0
Ne koristi terapiju	1
Ordinirajući liječnik za psorijazu, N	
Obiteljski liječnik	4
Dermatovenerolog u privatnoj praksi	1
Dermatovenerolog u bolničkom sustavu	15
Nitko	0
Psoriatični artritis, N	
Da	5
Ne	10
Ne znam	3
Druge bolesti, N	
Srčane bolesti	9
Jetrene bolesti	0
Bubrežne bolesti	0
Karcinomi	3
Metaboličke bolesti	6
Bolesti štitne žlijezde	2
Neurološke bolesti	1
Druge dermatološke bolesti osim psorijaze	1
Infektivne bolesti	1
Druge bolesti	0

NRS = numerička bodovna ljestvica

4.3.2. Iskustva ispitanika s psorijazom

Većina ispitanika ima bogato iskustvo dugogodišnje borbe s psorijazom i svim smetnjama koje ta bolest nosi. Medijan trajanja psorijaze kod pacijenata bio je 12,5 godina. Oni su prijavili prisutnost boli povezane s psorijazom kao dio svoje borbe s bolešću. Troje ispitanika reklo je da ne osjećaju bol povezanu s psorijazom. Svi pacijenti su naveli da boluju od nekog oblika plak psorijaze. Njihova je bolest zahvatila prste, nokte, vlasište, dlanove i tabane. Većinu ispitanika iz istraživanja kroz evaluaciju i liječenje ove bolesti vodio je dermatolog iz bolničkog sustava. Većina ih nije imala psorijatični artritis i liječena je lokalnom terapijom. Neki od njih liječeni su jednim od sistemskih oblika terapije te fototerapijom. Samo jedan nije provodio nikakvu medicinsku terapiju. Među ostalim bolestima od kojih su ispitanici bolovali najčešće su bile bolesti kardiovaskularnog sustava i metaboličke bolesti (Tablica 3).

Većina ispitanika percipirala je svoju psorijazu kao srednje tešku bolest i navela kako mogu razlikovati bol na koži od drugih oblika boli. Naveli su kako ih bolovi povezani s psorijazom uglavnom ograničavaju u njihovim profesionalnim aktivnostima. Mnogi ispitanici su također naveli da se osjećaju ograničeno u svojim hobijima i obiteljskim odnosima zbog boli povezane s psorijazom.

U vrijeme istraživanja gotovo svi su koristili neki oblik medicinskog liječenja psorijaze no kod gotovo polovice ispitanika primjena lokalnih pripravaka nije pomogla u smanjenju osjeta boli povezanog s psorijazom, a većina smatra da terapija koja se koristi za liječenje psorijaze nije uspješna u smanjenju osjećaja boli povezanog s psorijazom. Otprilike četvrtina ispitanika uzimala je lijekove za ublažavanje bolova povezanih s psorijazom. Nitko od njih nije naveo da je uzimao alkohol ili druge nemedicinske pripravke za bol povezanu s psorijazom. Većina ispitanika je navela kako ih liječnik nikada nije pitao o postojanju bolova povezanih s psorijazom, a gotovo svi su izrazili potrebu da s nekim komuniciraju o tim bolovima. Ispitanici su najčešće naveli da im sam razgovor ne pomaže, jer smatraju da je to uglavnom samo oblik psihološke podrške. Gotovo svi su pak naveli kako vjeruju da bi liječnici trebali posvetiti više vremena pitanju boli povezane s psorijazom (Tablica 4).

Tablica 4. Percepcija ispitanika o njihovoj psorijazi i boli povezanoj s psorijazom

Varijabla	N
Kako doživljavate svoju bolest, N	
Blaga	6
Umjerena	8
Teška	4
Možete li razlikovati bol kože od boli općenito ili boli u zglobovima ili drugim dijelovima tijela?, N	
Da	15
Ne	3
Imate li osjećaj kako Vas bol povezana s psorijazom ograničava u poslu?, N	
Da	10
Ne	8
Imate li osjećaj kako Vas bol povezana s psorijazom ograničava u hobijima?, N	
Da	7
Ne	11
Imate li osjećaj kako Vas bol povezana s psorijazom ograničava u obiteljskim odnosima?, N	
Da	7
Ne	11
Imate li osjećaj srbeža ili peckanja za koje mislite kako su povezani s psorijazom?, N	
Da	17
Ne	1
Pomaže li Vam primjena topikalnih pripravaka kada osjetite bol povezanu s psorijazom?, N	
Da	10
Ne	8
Koristite li trenutnu neku terapiju za liječenje psorijaze?, N	
Da	16
Ne	2
Smatrate li kako je terapija koju koristite za liječenje psorijaze uspješna u smanjenju osjećaja boli povezanog s psorijazom?, N	

Da	8
Ne	10
Uzimate li lijekove za smanjenje osjećaja boli povezanog s psorijazom?, N	
Da	5
Ne	13
Jeste li ikada koristili alkohol zbog postojanja osjećaja boli povezanog s psorijazom?, N	
Da	0
Ne	18
Jeste li ikada koristili nemedicinske pripravke zbog postojanja osjećaja boli povezanog s psorijazom?, N	
Da	
Ne	0
	18
Pita li Vas Vaš liječnik o postojanju osjećaja boli povezanog s psorijazom?, N	
Da	3
Ne	15
Razgovarate li s nekim o osjećaju boli povezanog s psorijazom?, N	
Da	16
Ne	2
Ako ste razgovarali s nekim o osjećaju boli povezanom s psorijazom, smatrate li kako Vam je to pomoglo?, N	
Da	5
Ne	9
Smatrate li kako bi liječnici trebali posvetiti više vremena pitanju osjećaja boli povezanog s psorijazom?, N	
Da	16
Ne	2
Ne znam	1

Tablica 5. Opisi osjećaja boli povezane s psorijazom u području kože i zglobova kod ispitanika u istraživanju

Varijabla	N			
	0	1	2	3
BOL KOŽE				
Lupajuća			3	
Isijavajuća			2	1
Probadajuća			3	2
Oštra			1	2
Grčevita				1
Izjedajuća		1		3
Žareća		2	4	5
Bolna		1	4	3
Teška			1	3
Osjetljiva		4	4	6
Prskajuća			2	
Iscrpljujuća				4
Mučna				3
Zastrašujuća				1
Kažnjavajuća				1
BOL U ZGLOBOVIMA				
Lupajuća			1	1
Isijavajuća				1
Probadajuća		1	2	3
Oštra			1	1
Grčevita		1		1
Izjedajuća				1
Žareća		1		1
Bolna		1	1	2

Teška				1
Osjetljiva			1	1
Prskajuća				1
Iscrpljujuća				1
Mučna				1
Zastrašujuća				1
Kažnjavajuća				1

4.3.3. Iskustvo pacijenata u vezi s boli kože i razlike u usporedbi s drugim bolovima

Na pitanje o usporedbi osjećaja boli kože u usporedbi s drugim vrstama boli s kojima su se susreli tijekom života, mnogi su ispitanici istaknuli da je bol kože povezana s psorijazom više povezana s površinom tijela u usporedbi s drugim bolovima te da bol kože iritira, više smeta, steže i žvrcira.

Neki su ispitanici naveli da je najbolja usporedba boli kože povezane s psorijazom s boli uzrokovanom stvaranjem rana na koži. Nekoliko je ispitanika naglasilo da je bol kože uzrokovana psorijazom užasna i nepodnošljiva, mnogo gora od bilo koje druge boli. S druge strane, jedan je ispitanik istaknuo kako je bol kože neusporediva s nekim jakim bolovima, poput boli u kuku koju je on ranije osjećao (Tablica 6).

Upitani o iskustvima kožne boli povezane s psorijazom, neki su odgovorili da su se pomirili s bolešću od koje boluju, ali i s osjećajem boli jer do sada nisu pronašli prikladno rješenje za svoje probleme. a svjesni su da je to kronična, neizlječiva bolest. Jedna je ispitanica izjavila da se sprijateljila sa svojom bolešću i živjela u suživotu s njom. Dio ispitanika navodi kako se teško nose s boli jer ih stalno podsjeća na bolest od koje boluju. Drugi ispitanici nisu vidjeli izlaz iz te bolesti i povezane kožne boli (Tablica 6).

Tablica 6. Iskustvo pacijenata o osjećaju boli kože i razlike u usporedbi s drugim bolovima

Tema	Citati
<p>Bolovi u koži povezani s psorijazom više su povezani s površinom tijela</p>	<p><i>“Osjećam da ta bol nije iznutra, već da je prisutna na površini.” (P3)</i></p> <p><i>“Opisao bih ovu bol kao osjećaj na površini i osjećaj žarenja.” (P6)</i></p> <p><i>„Bolnost u koži bih okarakterizirao kao nekakvo zatezanje i suhoću i nešto što vam smeta pri kretanju, što je površinsko, nešto što vas zateže i smeta.“ (P8)</i></p> <p><i>„Bol povezanu s psorijazom bih okarakterizirao kao osjećaj zatezanja, ne mogu hodati i izlaziti iz kuće zbog toga niti spavati.“ (P10)</i></p> <p><i>“Ovo je nekako više površinska bol. Ova bol je pomalo iritantna.“ (P16)</i></p> <p><i>„Ova bol, u usporedbi s drugim bolovima u tijelu, ova bol je u koži, osjećate da vas koža muči.“ (P17)</i></p> <p><i>„Osjećate da je ta bol nekako površinska, da nije duboko u tijelu.“ (P18)</i></p>
<p>Usporedba boli kože povezane s psorijazom s boli uzrokovanom stvaranjem kožnih rana</p>	<p><i>“Za mene je bol povezana s psorijazom poput osjećaja koji imate kad imate ranu; to mi je nekako najbolja usporedba.“ (P9)</i></p>

	<i>“Nenormalno, to je jezivo, razumiješ. Nisi ništa napravio i nastaje rana koja postaje živa rana.“ (P11)</i>
Bol kože kod psorijaze je strašna i nepodnošljiva, puno gora od bilo koje druge boli	<i>“Ne mogu hodati i izlaziti iz kuće zbog toga ili spavati. Ovo je puno veća bol i nepodnošljivija od nekih drugih bolova.“ (P10)</i> <i>„Ova bol je nekako iritantna, mislim da je svaka bol teška, ali ova je u kombinaciji sa svrbežom i estetikom, pa je to čini još nepodnošljivijom od drugih bolova u tijelu jer je pojačavaju ove druge komponente.“ (P16.))</i>
Bol kože je neusporediva s nekim jakim bolovima, kao što je bol u kuku koju je osjećao ranije.	<i>„Ovo se ne može usporediti s jakom boli, na primjer, boli u kuku koju sam iskusio prije mnogo godina.“ (P15)</i>
Mire se s bolešću od koje boluju, ali i s osjećajem boli	<i>“Navikla sam na tu bol, opisala bih to kao već dosadan osjećaj s kojim živim.” (P6)</i>
Postao prijatelj s bolešću	<i>“Postala sam prijatelj s ovom svojom bolešću. Oboljelo mjesto mažem kremama, na oboljelu kožu stavljam vlažne zavoje. Ako su mi zahvaćeni prsti, onda pokušavam ne koristiti zahvaćeno područje, kako ne bih potaknula, ne bih uzrokovala bol. Svjesna sam odakle dolazi, a onda se trudim ne izazvati nastanak boli i sanirati zahvaćena područja ako mogu.“ (P4)</i>

<p>Bol ih stalno podsjeća na bolest od koje boluju</p>	<p><i>“Svaki trenutak razmišljaš o tome, oteklina, crvenilo, svrbež, rane i kad si opušteniji nisi opušten, stalno razmišljaš o tome i to stalno podsjeća da to imaš.” (P11)</i></p> <p><i>“Teško mi je, podsjeća me da je bolest tu... a kada nešto radim, a ne vidim promjene, znam da je tu jer osjećam bol.” (P17)</i></p> <p><i>“..bol je neugodan, mučan i nekako te podsjeća na bolest koju imaš, ne možeš to zaboraviti.” (P18)</i></p>
<p>Ne vidim izlaz iz ove bolesti i povezanih bolova u koži.</p>	<p><i>“Ova bol nikada ne prestaje, predugo traje i nikad u potpunosti ne nestane.” (P10)</i></p> <p><i>“Užas, katastrofa, ne možete zamisliti kako me to boli.” (P7)</i></p>

4.3.4. Učestalost boli povezana s psorijazom

Na pitanje o učestalosti boli povezane s psorijazom, neki ispitanici su rekli kako pate od boli svaki dan.

“Bol kože prisutna je svaki dan cijeli dan..” (P10)

“Bol je prisutna na koži svakog dan, a na području zglobova nekoliko puta tjedno. “ (P11)

“Bol je prisutna svaki dan” (P17)

Neki su ispitanici izjavili kako je bol bila prisutna od nekoliko puta tjedno do jednom mjesečno.

“Bol se javlja svakih 10-15 dana.” (P12)

“Bol se javlja 1-2 puta tjedno.” (P15)

“Bol se povremeno javlja, barem jednom mjesečno.” (P16).

Jedan je ispitanik opisao izraženiju bol u stanju stresa.

“...pojava boli je izraženija u stanju stresa.” (P16)

4.3.5. Osjećaji povezani s boli povezanom s psorijazom

Što se tiče osjećaja vezanih uz bol povezanu s psorijazom, većina ispitanika je izjavila kako im je teško nositi se s ovim simptomom svoje bolesti, kako ih sputava u svakodnevnom životu te kako negativno utječe na njihovo psihofizičko zdravlje.

Neki su, pak, prihvatili bolest sa svim tegobama koje ona sa sobom nosi. Jedna je ispitanica rekla kako bol povezana s psorijazom ne utječe značajno na njezin svakodnevni život, a druga je izjavila kako je bol povezana s psorijazom usporava (Tablica 7).

Tablica 7. Osjećaji povezani s boli povezanoj s psorijazom

Tema	Citati
<p>Teško je nositi se s ovim simptomom bolesti, ograničava svakodnevni život te negativno utječe na psihofizičko zdravlje.</p>	<p><i>“Bol povezana s psorijazom ograničava me u svakodnevnom životu.” (P1)</i></p> <p><i>„Nervozna sam, ne mogu si pomoći jer moram raditi kućanske poslove, pa mi sve prokrvari, pa se namažem kremom, pa navučem rukavice, pa ne mogu ništa uhvatiti s rukavicama i ja sam frustrirana.“ (P7)</i></p> <p><i>„To jako loše utječe na moje mentalno i fizičko stanje.“ (P10)</i></p> <p><i>„Osjećaji su teški, naravno, nije lako nositi se s bilo kojom vrstom boli, pa tako i s boli u koži... želite si pomoći, ali često nema rješenja, a činjenica da znate da se stanje ponavlja i da je neizlječivo mi smeta.“ (P16)</i></p> <p><i>“Sve mi je teže nositi se s tim.” (P11)</i></p> <p><i>„Neugodno je i smeta mi.“ (P12)</i></p> <p><i>„...ružan je to osjećaj, smeta te, nervira te i ne možeš se ponašati normalno i biti svoj nekako jer te stalno nešto muči u pozadini, a kad ne vidiš promjene, znaš da su tu jer vas</i></p>

	<i>na to podsjećaju osjećaji boli, svrbeža.“ (P18)</i>
Prihvatanje bolesti sa svim što nosi sa sobom.	<i>“Pa, navikla sam više, znam da će doći period s poteškoćama i proći će.” (P2)</i> <i>„Navikla sam na dijagnozu da promjene dođu i prođu, a isto je i s boli – da će doći i proći..“ (P4)</i> <i>“Prihvatio sam to, sve je to psihički uvjetovano.” (P5)</i>
Jedan je ispitanik rekao da bolovi povezani s psorijazom ne utječu značajno na njegov svakodnevni život.	<i>“Ne smeta mi previše u svakodnevnom životu.” (P3)</i>
Bolovi povezani s psorijazom usporavaju	<i>“Usporava me, nikako nisam statična osoba, a onda se to odražava i na to da me usporava.” (P8)</i>

4.3.6. Opći utjecaj boli povezane s psorijazom na ispitanike

Što se tiče općeg utjecaja boli povezane s psorijazom na njihove živote, većina ispitanika je istaknula kako je ona negativno utjecala na njihov život, ograničavala ih i otežavala njihovo profesionalno funkcioniranje.

“Osjećam da me psorijaza ne boli kao što me npr. boljela ruka kad sam imala kalcifikate, ali me definitivno ograničava i često se ustručavam otići na bolovanje zbog psorijaze, jer mislim da je u redu ne raditi kada sam akutno bolesna, ali zapravo ponekad sam svjesna da bih trebala uzeti bolovanje dok se ona ne dovede u stanje pod kontrolom.“ (P2)

„Otežava mi život i boli me. Ograničava me u svakodnevnom životu. To me također ograničava u poslu jer sam njegovatelj i moram paziti da ne diram mjesta gdje me boli jer bih se tada mogla onesvijestiti od boli.“ (P7)

„Ima negativan utjecaj na moj svakodnevni život. Ograničava me u obavljanju studentskih aktivnosti i hobija.“ (P10)

„Utječe na moju svakodnevnicu, uništava sve. Za mene je situacija katastrofa. Najviše promjena imam na mjestima koja ljudi ne vide i onda misle da mi nije ništa i to me psihički uništi. Neću ni reći da kad se počnem znojiti, to je strašno.“ (P11)

„Smeta mi, i naravno, ograničava me u svim aspektima kada je bol prisutna, postajem nervoznija i ponekad se ne mogu koncentrirati.“ (P16)

„Jako me pogađa, živcira me, nije lako kad te nešto muči, pogotovo kad te nešto boli pa tako i ovo. Činjenica da je to kronična bolest i da si svjestan da će se smetnje vjerojatno ponavljati čini situaciju još iritantnijom, a ne možete učiniti ništa da to spriječite. To me ograničava u radu jer ponekad ne mogu normalno raditi jer mi smeta; isto vrijedi i za moje hobije.“ (P18)

Dio ispitanika opisao je kako su primijetili negativan utjecaj boli izazvane psorijazom na obiteljske odnose, jer su zbog postojanja boli puno nervozniji.

„To sve kvari, stvarno sam razdražljiva u zadnje vrijeme, doma se uhvatim da nisam normalna, ne želim biti takva, ali tako je.“ (P11)

„I u obiteljskim odnosima sam nervozniji, pa to utječe na druge ljude oko mene, posebno na moju obitelj.“ (P18)

Za dio ispitanika bol ne utječe značajno na svakodnevni život, a dio njih je prihvatio postojanje boli i pokušavao se s njom nositi svaki dan.

“To je sve psihički utemeljeno, to je kronična bolest... Prihvatio sam to, pomirio se s tim i to više ne utječe toliko na moj život.” (P5)

„Nije me ograničavalo ni u čemu, ali imam sreću da radim takav posao da sam privatnik i da sam si to mogao omogućiti...” (P9)

„U početku bih učinila sve da se riješim bolova vezanih uz psorijazu, živcirali su me i opterećivali, ali sada sam se pomirila s tim.“ (P12)

„Ne utječe na mene.“ (P15)

Jedna je ispitanica opisala osjećaj krivnje jer svojim postupcima nije spriječila pojavu boli.

“Grdim samu sebe što nisam bila oprezna i zašto sam to dopustila, zašto nisam namazala kožu kremom i spriječila da se to dogodi.” (P4)

4.3.7. Osjećaj peckanja ili svrbeža

Što se tiče osjećaja žarenja ili svrbeža, većina ispitanika navodi kako je to neugodan i užasan osjećaj koji ih stalno podsjeća na prisutnost bolesti (Tablica 8).

Tablica 8. Osjećaj svrbeža i peckanja

Tema	Citati
<p>Osjećaj žarenja ili svrbeža je neugodan i užasan osjećaj koji stalno podsjeća na prisutnost bolesti.</p>	<p><i>„Neugodan je osjećaj, stalno te svrbi, moraš se stalno trljati, paziti da ne krvari, stalno je osjećaj da nešto ima.” (P5)</i></p> <p><i>„To je strašno. Grebe jer ne mažem redovito kožu, isušuje se i počne svrbiti.“ (P6)</i></p> <p><i>„...užasan i svakodnevni osjećaj.“ (P10)</i></p> <p><i>„Najviše je straga, strašno je, prije je bilo malo, a sada se povećalo. To je grozno.“ (P11)</i></p> <p><i>„Svrbi, iritira i podsjeća na bolest, to je možda ključ.“ (P16)</i></p> <p><i>„upravo to svrbi, iritira. Muči me, možeš misliti kako je kad te stalno nešto žulja, stalno te nervira, grozno je ponekad kad se pojača. Teško je to sada opisati, ali znate kad vas iritira košulja ili etiketa, to je nekako najbliže ovome kad vam je koža kao nešto drugo i želite je se riješiti, ali nažalost često ne možete, uvijek je tu s tobom, prati te i podsjeća te da je ova bolest dio tebe.“ (P17)</i></p>

4.3.8. Postupci ispitanika kada se pojave bolovi povezani s psorijazom

Na pitanje što rade kada osjete bol povezanu s psorijazom, većina ispitanika je odgovorila kako na kožne promjene primjenjuju topikalne pripravke, najčešće hranjive kreme i kortikosteroide. Dio njih pribjegavao je kupkama i uzimanju analgetika.

„...dulje tuširanje i hranjive kreme.“ (P2)

„Uglavnom mažem mast.“ (P10)

„Stavio sam kreme na kožne promjene, a stalno pijem analgetike.“ (P11)

„Belosalic kremu stavljam jednom u 10 dana.“ (P12)

4.3.9. Iskustva ispitanika s primjenom topikalnih pripravaka i analgetika za ublažavanje boli kod psorijaze

Gotovo svi ispitanici su koristili topikalne kortikosteroidne pripravke i neutralne kreme kao pomoć za ublažavanje osjećaja boli povezane s psorijazom. Jedna je ispitanica izjavila kako koristi topikalne biljne pripravke, a jedna homeopatske pripravke.

“Koristim kortikosteroidne pripravke kao što je betametazon krema, a ponekad i kreme koje se sastoje od betametazona i salicilne kiseline i mogu kratkotrajno pomoći.” (P16)

“Koristim homeopatske proizvode i mogu reći da mi pomažu.” (P2)

“Povremeno kožu mažem biljnim kremama” (P6)

Ispitanici koji su koristili analgetike za liječenje boli povezane s psorijazom najčešće su koristili nesteroidne antireumatike. Neki su ih uzimali povremeno, a neki svakodnevno.

“Ponekad uzimam nesteroidne protuupalne lijekove i to mi malo pomaže.” (P16)

"Svakodnevno uzimam nesteroidne protuupalne lijekove." (P11)

4.3.10. Iskustva ispitanika o čimbenicima koji pogoršavaju bol povezanu s psorijazom

Većina ispitanika je istaknula kako su vremenski uvjeti jedan od glavnih okidača za pogoršanje boli povezane s psorijazom. Najčešće je to pojava zimskih uvjeta i vjetera. Za druge je pogoršanje boli bilo povezano s ljetnom vrućinom i znojenjem. Dio ispitanika je kao važan okidač istaknuo stres, a dio prehranu, primjerice suho crveno meso i začinjenu hranu. Jedan je ispitanik posebno. A drugi je ukazao da su njegove profesionalne aktivnosti uzrokovale bol (Tablica 9).

Tablica 9. Iskustva ispitanika o tome što pogoršava bol povezanu s psorijazom

Teme	Citati
Pogoršanje boli povezano s vremenskim uvjetima	<p><i>“Na koži je bol na vrhovima prstiju svake zime cijele zime, a povremeno su prisutni bolovi u zglobovima.” (P7)</i></p> <p><i>“Za vrijeme hladnijeg vremena osjećam bolove, kada je vrijeme suho bolovi se javljaju i u koži i u zglobovima.” (P8)</i></p> <p><i>“Ljeti bi me nakon obilnog znojenja boljelo, pa bi bilo više češanja i ranice – to bi se događalo barem jednom mjesečno. Bolovi bi se javljali i u zimskim mjesecima.” (P9)</i></p> <p><i>“Dolazak zime, vjetar i suho vrijeme izazivaju pogoršanje psorijaze i bolove.” (P2)</i></p> <p><i>“...osobito vjetrovito vrijeme pogoršava.” (P18)</i></p>
Stres i prehrana kao važan okidač	<p><i>“...crveno suho meso mi je pogoršavalo bol.” (P11)</i></p> <p><i>“...stres je jedan od okidača za pogoršanje boli.” (P8)</i></p>
Negativni utjecaj sredstava za čišćenje	<p><i>“Kućanski poslovi i agresivna sredstva za čišćenje okidači su za moju bol kože.” (P7)</i></p>

Profesionalne aktivnosti uzrokovale su bol	<i>“Na poslu sam soboslikar i to mi također može smetati, pogoršati bol.” (P5)</i>
--	--

4.3.11. Percepcija ispitanika o ponašanju liječnika prema boli povezanoj s psorijazom

Samo je nekoliko ispitanika navelo da ih je liječnik pitao o boli povezanoj s psorijazom. Onaj mali dio liječnika koji se zainteresirao za svoje pacijente po tom pitanju činio je to u sklopu redovitih pregleda. Samo je jedan ispitanik odgovorio kako je došlo do promjene terapije zbog prisutnosti boli povezane s psorijazom.

“Liječnik me uvijek na pregledu pita ima li boli povezane s psorijazom. Terapija se ne mijenja ovisno o odgovoru.” (P3)

“Liječnik me jednom pitao o boli povezanoj s psorijazom i promijenio terapiju zbog mog odgovora.” (P7)

4.3.12. Razgovor o boli

U sklopu pitanja razgovaraju li s nekim o boli povezanoj s psorijazom, gotovo svi ispitanici su istaknuli kako ponekad razgovaraju s nekim o tome, uglavnom članovima obitelji i prijateljima.

“... ponekad razgovor s nekim iz obitelji ili prijatelja.” (P5)

“...s vremena na vrijeme razgovaram o tome sa suprugom.” (P8)

Ispitanici su također izrazili nezadovoljstvo pristupom liječnika prema njima, kako u sklopu pregleda, tako i u sklopu općih informacija o samoj bolesti i načinima liječenja te o boli povezanoj s psorijazom.

“Mislim da bi dermatolozi trebali obratiti više pozornosti na psorijazu općenito kao bolest, pa tako i na bol kao njezin dio. Radi se površno. Općenito, treba više pažnje posvetiti svemu, kvaliteti života i svemu.” (P2)

Dvoje ispitanika istaknulo je veliki problem zbog dugog procesa potrebnog za dobivanje biološke terapije.

“Malo je predugo prije nego što ove biološke terapije postanu dostupne. Malo je demotivirajuće kada znaš da postoji nešto što može puno pomoći, ali da je potrebno puno vremena da se do toga dođe.” (P3)

Jedan ispitanik je istaknuo kako je odgovornost obostrana te da čak ni on, kao pacijent, svom liječniku nikada nije spomenuo da ima bolove povezane s psorijazom.

Dio ispitanika je istaknuo kako pojam boli nije dovoljno uključen u pristupu prema njima te je pohvalio inicijativu istraživača da istraže ovu temu.

“Htio bih pohvaliti vašu inicijativu, nadam se da ćemo biti od neke pomoći i da će se otvoriti druga pitanja i rješenja za ovaj problem.” (P16)

“Pa možda bi trebalo malo više voditi računa o toj boli, stvarno je pohvalno što je istražujete, jer mislim da je potpuno zanemarena, barem iz mog iskustva.” (P17)

4.4. Četvrto istraživanje - iskustva dermatologa vezana za bol povezanu s psorijazom

4.4.1. Deskriptivni rezultati karakteristika uzorka

Pozvali smo 24 dermatologa na sudjelovanje u istraživanju. Pet dermatologa koji su prihvatili poziv za sudjelovanje u istraživanju na koncu su se ispričali jer nisu imali vremena za sudjelovanje. Svih 19 dermatologa koji su započeli intervju završili su ga. Intervjui su trajali najviše 45 min. Demografske i profesionalne karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 10.

Tablica 10. Demografske i profesionalne karakteristike ispitanika u istraživanju (N=19)

Varijabla	Rezultat
Dob , medijan (raspon) u godinama	38 (31-63)
Spol , N	
Muškarac	0
Žena	19
Radni status , N	
Zaposlen	19
Nezaspolen	0
Umirovljen	0
Radno iskustvo kao liječnika/ce , medijan (raspon) u godinama	13 (7-39)
Radno iskustvo kao dermatologa/ice , medijan (raspon) u godinama	7 (0,3-32)
Radno mjesto , N	
Zagreb	5
Split	7
Osijek	5
Požega	1
Ivanić Grad	1
Mjesto zaposlenja , N	
Bolnički sustav	13
Privatna praksa	3
Bolnički sustav i privatna praksa	3
Uže područje rada , N	
Opća dermatologija	7
Upalne bolesti	7
Pedijatrijska dermatologija	4
Dermatološka onkologija	3
Dermatoskopija	3
Psihodermatologija	1
Alergologija	1

Sudjelovali su dermatolozi iz različitih gradova Hrvatske, uključujući Split, Zagreb, Osijek, Ivanić Grad i Požegu. Sve su bile žene, uglavnom zaposlene u bolničkom sustavu (Tablica 10). Većina je navela da ima puno iskustva s pacijentima s psorijazom (Tablica 11).

Tablica 11. Iskustva ispitanika s psorijazom (N=19)

Varijabla	N
Koliko iskustva imate s pacijentima s psorijazom?	
Malo	0
Srednje	5
Puno	14
Uvodite li sistemske terapije za liječenje psorijaze?	
Da	18
Ne	1
Ako da – koju najčešće?	
Metotreksat	17
Retinoidi	5
Biološka terapija	4
Određujete li težinu bolesti korištenjem PASI zbroja?	
Da	19
Ne	0
Koju mjeru ishoda boli smatrate prikladnom za kliničku praksu (npr. Vizualno analognu ljestvicu-VAS, numeričku bodovnu ljestvicu-NRS ili neku drugu)?	
VAS	12
NRS	6
Ne znam	1
Koju mjeru ishoda boli smatrate prikladnom za klinička istraživanja (npr. Vizualno analognu ljestvicu-VAS, numeričku bodovnu ljestvicu-NRS ili neku drugu)?	
VAS	10
NRS	5
Kombinacija više ljestvica	1
Ne znam	3

Smatrate li kako bol ima važnu ulogu u psorijazi?	
Da	18
Ne	1
Možete li procijeniti koliki je postotak pacijenata s psorijazom koji pate od boli povezane s psorijazom?	
20 %	4
30%	8
40%	1
50%	5
100%	1
Pitate li Vaše pacijente s psorijazom o boli?	
Da	15
Ne	4
Ako da, koliko često? (N=15)	
Uvijek	9
Često	3
Ponekad	3
Ako da, utječu li njihovi odgovori na terapiju? (N=15)	
Da	15
Ne	0
Pitate li Vaše pacijente o osjećaju pečenja ili svrbeža?	
Da	18
Ne	1
Ako da, znaju li razlikovati navedeni osjećaj od osjećaja boli?	
Da	13
Ne	3
Da i ne	3
Prijavljuju li pacijenti bol najviše na mjestu prisutnih kožnih promjena?	
Da	10
Ne	8
Ne znam	1

Ako ne, na kojim dijelovima tijela se pacijenti žale na postojanje boli povezane s psorijazom? (N=8) Zglobovi	8
Savjetujete li pacijentima korištenje lijekova za ublažavanje boli povezane s psorijazom? Da Ne	11 8
Ako da, Koliko često? (N=11) Uvijek Ponekad Rijetko	5 4 2
Preporučujete li pacijentima koji pate od boli povezane s psorijazom konzultaciju s drugim specijalistima? Da Ne	17 2
Ako da, s kojima? (moguće više odgovora) Rheumatolozima Anesteziolozima Drugima	16 4 1
Smatrate li kako bol povezana s psorijazom smanjuje kvalitetu života Vaših pacijenata? Da Ne	19 0

4.4.2. Kvalitativni rezultati

Kvalitativni rezultati istraživanja opisani su u sljedećoj strukturi: prvo su predstavljene glavne teme, a zatim podređene teme.

4.4.2.1. Iskustvo ispitanika s psorijazom

Svi ispitanici smatraju kako bol ima značajan utjecaj na kvalitetu života ovih bolesnika, pa je prisutnost boli važan čimbenik u pristupu dijagnostici i izboru terapije (Tablica 2). Većina njih navela je kako svoje pacijente s psorijazom uvijek pitaju o boli te kako ta informacija uvijek utječe na njihov izbor terapije. Osim toga, većina njih pacijentima s psorijazom koji osjećaju bolove preporučuju posjete drugim specijalistima, uglavnom reumatolozima. (Tablica 11).

4.4.2.2. Mišljenje dermatologa o važnosti boli kod psorijaze

4.4.2.2.a Bol ima važnu ulogu u psorijazi

Upitani za mišljenje o važnosti boli kod psorijaze, dermatolozi su većinom naveli kako bol ima važnu ulogu kod psorijaze. Također su naglasili kako osjećaj boli kod psorijaze ovisi o zahvaćenim dijelovima tijela. Na primjer, neki su ispitanici ukazali kako je bol posebno problematična kada su zahvaćeni zglobovi. Za druga područja tijela istaknuli su važnost boli kada psorijaza zahvaća dlanove, tabane, nokte i genitalnu ili perianalnu sluznicu. Izjave ispitanika nalaze se u Tablici 12.

Tablica 12. Mišljenje dermatologa o važnosti boli povezane s psorijazom

Tema	Izjave ispitanika
Bol ima važnu ulogu u psorijazi	<p><i>“Čudo je kad pacijente s psorijazom pitate o boli, koliko se iznenadite koliko je ona značajna... Iznenadite se koliko su jaki subjektivni simptomi boli i koliko ona nije samo kozmetička, ne samo izgled kože. Bol je vrlo važan element kod bolesnika s psorijazom... Bol igra važnu ulogu u psorijazi...” (P2)</i></p> <p><i>“Ovisi o obliku, ako se gledaju zglobovi onda izrazito, ali ako je samo koža onda ovisi o tipu psorijaze i lokalizaciji. Ali ako postoji bol, onda je to vrlo važan element” (P1)</i></p> <p><i>“Bol je važna jer se na to pacijenti žale. Dakle, kažu da koža boli. Da koža peče i da boli. Onda se češu, prave rane, a onda opet boli.” (P3)</i></p>
Važnost boli nije krucijalna	<p><i>“Bol ima dio uloge, ali ne glavnu...” (P5)</i></p> <p><i>“Do neke mjere postoji bol. Muče ih druge stvari, svrbež, peckanje, ali i bol.” (P4)</i></p> <p><i>“Pa, recimo negdje oko 30 posto, svrbež je važniji od boli, ali može biti i bol, da...” (P6)</i></p> <p><i>“Pa, ponekad pacijenti kažu da ih boli koža, iritira ih kao da je cijela koža u oklopu, zateže, što sve može ići u prilog riječi bol, samo što se to kod različitih ljudi izražava na različite načine.” (P11)</i></p>
Bol negativno utječe na kvalitetu života bolesnika	<p><i>“Da. Pa s obzirom da pacijenti koji osjećaju bol imaju i lošiju kvalitetu života, mogu imati poremećaj spavanja, poremećaj u svakodnevnom radu, funkcioniranju kako u odijevanju tako i u kretanju, tako da je to svakako jedan od važnih aspekata same bolesti. .” (P9)</i></p>
Simptomi boli i	<p><i>“Prema mom iskustvu, obična plak psorijaza jače svrbi, pa bi pacijenti</i></p>

<p>svrbeža su se zanemarivali u dermatologiji</p>	<p>jače naglasili svrbež. Kad sam krenula na specijalizaciju, stari profesori su govorili da psorijaza ne svrbi, ali nije tako, svrbi sve što je suho, to zna svatko tko se bavi dermatologijom. Dakle, svrbež je prisutan, da. A što se tiče bolova, pacijenti su mi se žalili da boli, pogotovo kod težih oblika psorijaze, kao što je plak psorijaza i naravno pustularna psorijaza ili neka eksudativna psorijaza. Kada pacijenti boluju od pustularne psorijaze, eritrodermijske psorijaze, žale se da ih jako boli. Ne peče, ali boli, tako to opisuju. Ako imate artritis, onda naravno da imate otečene zglobove, bolove u zglobovima, naravno da imate i to. Najčešće je bol prisutna kod plak psorijaze i artritisa na ovim drugim posebnim lokalizacijama ili one eritrodermično nestabilne psorijaze. Pacijenti s plak psorijazom, kada je PASI između 10 i 40, uvijek kažu, vrlo često spominju osjećaj punoće, a time i bol i nelagodu.” (P18)</p>
<p>Bol nema nikakvu ulogu u dermatološkoj kliničkoj prezentaciji</p>	<p>“Bol nema nikakvu ulogu u dermatološkoj kliničkoj prezentaciji psorijaze, ali općenito ima važnu ulogu u psorijatičnom artritisu” (P14)</p>

4.4.2.2.b Važnost boli nije presudna

Neki ispitanici su bili mišljenja kako pacijenti koji boluju od psorijaze pate od boli; međutim, naveli su da ta bol nije ključna i da drugi simptomi više opterećuju pacijente (Tablica 12).

4.4.2.2.c Bol negativno utječe na kvalitetu života bolesnika

Većina dermatologa navela je kako bol u psorijazi ima važnu ulogu jer negativno utječe na kvalitetu života pacijenata (Tablica 12).

4.4.2.2.d Simptomi boli i svrbeža zanemareni u dermatologiji

Jedan je dermatolog ukazao kako se u dermatologiji svrbež često poistovjećuje s boli, ali da se ti simptomi mogu razjasniti kada liječnik počne ispitivati pacijenta s više pitanja, pokušavajući dobiti detaljne informacije o poteškoćama s kojima se suočava. Također, naznačeno je kako su ti simptomi nekada bili zanemarivani u dermatologiji i ovisе o vrsti bolesti (Tablica 12).

4.4.2.2.e Bol nema nikakvu ulogu u dermatološkoj kliničkoj prezentaciji

Jedan je dermatolog naveo kako bol nema nikakvu ulogu u dermatološkoj kliničkoj prezentaciji (Tablica 12).

4.4.2.3. Stav dermatologa o utjecaju boli povezane s psorijazom na kvalitetu života bolesnika

4.4.2.3.a Bol ima veliki utjecaj na kvalitetu života

Na pitanje smatraju li kako bolovi povezani s psorijazom smanjuju kvalitetu života pacijenata, dermatolozi su jednoglasno odgovorili kako bol ima veliki utjecaj na kvalitetu života:

“Da, jer bol je vrlo intenzivan osjećaj. Dakle, ako postoji bol, onda je ona toliko intenzivna da sigurno utječe na socijalno i osobno funkcioniranje pacijenta.” (P1)

“Kod onih koji prijavljuju bol, svrbež, druge osjete, to ima puno veći utjecaj na kvalitetu života od onih koji imaju promjene na koži.” (P2)

4.4.2.3. b Kvaliteta života bolesnika je narušena zbog ograničenja u svakodnevnim aktivnostima

Većina dermatologa istaknula je kako je kvaliteta života bolesnika narušena zbog ograničenja u svakodnevnim aktivnostima:

“Osim trpljenja boli, koja sama po sebi smanjuje kvalitetu života, ograničava ih i u svakodnevnim aktivnostima...” (P14); “Oštećuje svakodnevno funkcioniranje...” (P5); “...remeti svakodnevnu kvalitetu života...” (P6); “...sputava dnevne aktivnosti...” (P12); “...Bol ih sprječava u obavljanju svakodnevnih aktivnosti; ne bave se hobijima ili sportom.” (P19)

4.4.2.3.c Kvaliteta života je narušena zbog učinaka boli

Nekoliko dermatologa je naglasilo kako je kvaliteta života narušena zbog učinaka boli i posljedičnih negativnih učinaka na pacijentovo profesionalno funkcioniranje: *„Bol ih onemogućava...i profesionalno, često će tražiti bolovanje...neće moći kvalitetno obavljati svoj posao” (P19); “...ometa ih u svakodnevnim aktivnostima, u radu...” (P12); “... remeti njihov radni učinak...” (P9); „svakako ih onemogućuje u obavljanju određenih radnji na poslu u vlastitom, osobnom i profesionalnom životu...” (P10).*

Dva su liječnika istaknula važnost negativnog utjecaja boli na psihičko stanje pacijenata: *„...bol ih čini depresivnima...” (P12); “Bol utječe na raspoloženje, pa postaju tjeskobni i depresivni...” (P16).*

4.4.2.4. Percepcija dermatologa o čimbenicima koji mogu pogoršati bol povezanu s psorijazom

Dermatolozi su spomenuli nekoliko čimbenika za koje smatraju da pridonose pogoršanju boli povezane s psorijazom. To uključuje terapiju, okoliš, stres, profesionalne i osobne aktivnosti, fizički kontakt sa zahvaćenom kožom i kretanje.

4.4.2.4.a Terapija i pogoršanje boli

Čimbenici prepoznati kao oni povezani s terapijom su neadekvatna terapija, neuzimanje terapije i nepravilna ili izostala njega kože:

“Vjerujem kako se pacijentova bol može pogoršati neadekvatnom terapijom ili nedostatkom terapije...” (P1); “Bol povezana s psorijazom može se pogoršati ako pacijenti ne koriste odgovarajuću terapiju, ako ne njeguju svoju kožu, ne koriste uljne kupke i omekšavajuće kreme za njegu...” (P19); “Neredovita ili neodgovarajuća terapija ili neuzimanje sistemske terapije kod osoba koje imaju zahvaćene zglobove može dovesti do pogoršanja boli kod ovih pacijenata...” (P12).

4.4.2.4.b Okolinski čimbenici i pogoršanje boli

Ispitanici su predložili kako sezonske promjene povezane s okolišem doprinose pogoršanju boli povezane s psorijazom. To su, primjerice, dolazak zime, suhi zrak, meteorološki uvjeti, kemijske tvari s kojima pacijenti dolaze u profesionalni kontakt, izloženost morskoj ili bazenskoj vodi te konzumacija određenih namirnica. *“Vanjski agensi, tvari s kojima dolaze u profesionalni kontakt. Pogoršanje je ponekad povezano s izlaganjem morskoj vodi ili vodi iz bazena” (P7); “Promjene godišnjih doba, razna upalna stanja, stres, ljetne vrućine...” (P14); “Konzumacija određene hrane...” (P3).*

4.4.2.4.c Stres i pogoršanje boli

Stres je također prepoznat kao doprinos pogoršanju boli.

“Uzrok pogoršanja boli može biti stres. Rekao bih da je psihički stres povezan s pogoršanjem boli kod psorijaze. Pacijenti doživljavaju neku vrstu stresa u životu ili se žale na neko zahtjevno razdoblje kao uzrok pogoršanja boli kod psorijaze...” (P10).

4.4.2.4.d Aktivnosti i pogoršanje boli

Među profesionalnim i osobnim aktivnostima koje mogu pridonijeti pogoršanju boli, ispitanici su naveli dnevne aktivnosti. Također, ukazali su da različite vrste zanimanja mogu pogoršati bol povezanu s psorijazom.

"Pa, možda su pacijenti koji imaju različite poslove okidač..." (P9)

Tjelesni kontakt sa zahvaćenim kožnim promjenama spomenut je kao doprinos iskustvu boli kod pacijenata sa psorijazom.

“Bol u području nekih lezija, mjesta pritiska, kod češljanja u području folikula dlake dovodi do pogoršanja boli povezane s psorijazom. Češanje i dodirivanje zahvaćenih dijelova tijela dovodi do pogoršanja boli kod pacijenata s psorijazom.” (P13)

Kretanje je također spomenuto kao doprinos pogoršanju boli kod pacijenata s psorijazom:

"Pacijenti se žale da im se bolovi u zglobovima pogoršavaju zbog kretanja." (P13)

4.4.2.5. Najvažniji ciljevi dermatologa u liječenju psorijaze

Ispitanici su naveli kako su njihovi najvažniji ciljevi u liječenju psorijaze smanjenje PASI (indeks područja i ozbiljnosti psorijaze) (N=7), čista koža (N=10), zadovoljstvo pacijenata (N=5) i poboljšanje kvalitete života (N=6).

4.4.2.6. Dodatni komentari i savjeti dermatologa o bolovima povezanim s psorijazom

4.4.2.6.a Važnost uključivanja pojma boli

Kad su ispitanici zamoljeni za dodatne komentare i savjete o boli povezanoj s psorijazom, nekoliko ih je pohvalilo temu ovog istraživanja. Također, istaknuli su važnost uključivanja pojma boli u pristup bolesnicima s psorijazom i kao jedan od kriterija za primjenu biološke terapije (Tablica 13).

Tablica 13. Dodatni komentari i savjeti dermatologa o boli vezanoj s psorijazom

Teme	Citati
Dodatni komentari i savjeti dermatologa o bolovima povezanim s psorijazom	„Lijepo je što se radi ovo istraživanje i što će se vidjeti koliko je bol važna i onda ga uključiti kao jedan od kriterija za dobivanje i uvođenje biološke terapije.“ (P3); „Pohvalila bih vašu inicijativu jer zaboravljamo na bol kod psorijaze i voljela bih dobiti vaše rezultate kada budu gotovi.“ (P19); „Možda bi nam ovo moglo otkriti nešto novo o psorijazi...“ (P16)
Vrlo je važno razlikovati bolove u koži i bolove u zglobovima kod psorijaze	“ <i>Možda bismo u praksi trebali češće tražiti od pacijenata da opišu svoju bol. Možda da im damo ljestvicu intenziteta boli za mjerenje njihove boli. Također bismo trebali pitati pacijente jesu li sami isprobali neki tretman, je li im nešto pomoglo, da vidimo što im odgovara</i> ” (P11)
Bolja edukacija obiteljskih liječnika	“ <i>Smatram kako bi trebalo malo više educirati liječnike obiteljske medicine kako bi obratili više pozornosti na pacijente s psorijazom, da ozbiljno shvate pacijenta koji se žali na bolove, da mu svakako posvete malo više pažnje i upute ga na liječenje, jer smatram da pravodobno postavljena dijagnoza svakako utječe na pozitivan ishod liječenja i prevenciju komplikacija koje nastaju</i> (P1).
Promjene u	“ <i>U proteklih 10 godina percepcija psorijaze se značajno promijenila. Do</i>

kliničkoj praksi vezano uz psorijazu	<i>sada se to doživljavalo samo kao dermatozu, a suradnja s drugim specijalnostima nije bila tako izražena kao danas. A to je posebno zbog boli. Kada bolesnici kažu kako ih boli osobito u zglobovima, trebalo bi ih uputiti reumatologu, specijalistu fizikalne medicine i rehabilitacije i drugima” (P17).</i>
Buduća istraživanja psorijazi i boli	<p><i>“Treba uključiti psihološke aspekte. I nešto o stigmatiziranju ljudi, ljudi često misle da su pacijenti s psorijazom zarazni. Mislim da je njihova patnja često vidljiva i vraća se, a vi tu ne možete ništa.” (P12)</i></p> <p><i>“Daljnja istraživanja u ovom području bila bi dobra. Ispitati karakter boli itd. Možda bi nam to donijelo nove uvide u psorijazu, taj neuralni aspekt, koji je relevantan i za etiologiju.” (P16)</i></p>

4.4.2.6.b Vrlo je važno razlikovati bolove u koži i bolove u zglobovima u stanjima psorijaze

Neki su dermatolozi sugerirali kako bi bilo vrlo važno razlučiti bolove u koži i bolove u zglobovima u psorijatičnim stanjima tijekom razgovara s pacijentima. Nadalje je naglašeno da je svrbež, peckanje i bol teško razdvojiti kod psorijaze, ali da pacijenti sigurno prijavljuju sve te simptome i da detaljnija rasprava s pacijentima može biti od pomoći. Također, dermatolozi su sugerirali da je u praksi potrebno više se usredotočiti na bol povezanu s psorijazom (Tablica 13).

4.4.2.6.c Bolja edukacija obiteljskih liječnika

Jedan od prijedloga bio je da se liječnike obiteljske medicine bolje educira o svim simptomima i manifestacijama psorijaze kako bi mogli pomoći u ranijem postavljanju dijagnoze psorijaze kada se pacijent žali na bolove, uz kožne simptome koji upućuju na psorijazu (Tablica 13).

4.4.2.6.d Promjene u kliničkoj praksi vezane uz psorijazu

Zamijećene su promjene u kliničkoj praksi u vezi s psorijazom. Spomenuto je da se psorijaza prije shvaćala samo kao dermatoza no sada se sve više prepoznaje cijeli spektar povezanih simptoma i stanja (citati su dostupni u Tablici 13).

4.4.2.6.e Buduća istraživanja o boli i psorijazi

Dio dermatologa sugerirao je da bi buduća istraživanja o boli i psorijazi bila dobrodošla. Jedan konkretan prijedlog bio je kako se u budućim istraživanjima boli kod psorijaze trebaju više proučavati psihološki aspekti (Tablica 13).

5. RASPRAVA

U sklopu ove doktorske disertacije uključena su četiri odvojena istraživanja povezana u zajedničku tematsku cjelinu. Jedinice analize u tim istraživanjima su u prvom istraživanju obuhvatile znanstvene članke i sivu literaturu koji ispunjavaju uvjete koji se odnose na bol kod psorijaze; u drugom istraživanju registrirane protokole randomiziranih kliničkih pokusa; u trećem i četvrtom istraživanju kvalitativna istraživanja na temelju polu-strukturiranog intervjua.

U prvom istraživanju cilj je bio sustavno mapirati dokaze iz znanstvene literature o bilo kojem tipu boli u bolesnika s psorijazom (kožne boli, boli u psorijatičnom artritisu i / ili druge vrste akutne i kronične boli); u drugom istraživanju istražiti koliko često protokoli registriranih kliničkih pokusa uključuju domene ishoda povezane s boli, i koje mjere ishoda koriste. U trećem istraživanju cilj je bio istražiti iskustva pacijenata oboljelih od psorijaze u Hrvatskoj vezano za bol povezanu s psorijazom, a u četvrtom istražiti iskustva liječnika dermatologa u Hrvatskoj vezano za bol povezanu s psorijazom.

Našim prvim istraživanjem, sustavnim pretražnim pregledom literature, pronašli smo heterogene vrste istraživanja i tema povezanih s boli u kontekstu psorijaze, ali takva je heterogenost svojstvena takvim vrstama sinteze dokaza. Prethodno navedeno je istaknuto u uvodnim dijelovima PRISMA-ScR („sažeti rezultate iz korpusa znanja koje je heterogeno u metodama ili disciplini“) (213). Naši kriteriji prihvatljivosti omogućili su uključivanje starijih članaka. Međutim, o tome smo transparentno izložili u sklopu naše disertacije i omogućili jasno prikazivanje razvoja ove teme istraživanja. Provođenje tog pregleda literature omogućilo nam je pružanje mapiranja dokaza i provedbu budućih usmjerenih sustavnih pregleda. Snaga tog istraživanja je u tome što je to prvi sustavni pretražni pregled literature na predloženu temu. Dodatno, odabrali smo pretraživanje više izvora informacija, što je omogućilo učinkovito pretraživanje literature. Ne postoje jedinstvene smjernice za izvore koje treba pretraživati u pregledima opsega jer to u konačnici ovisi o temi. Na primjer, PRISMA ekstenzija za pretražne preglede literature jednostavno traži od autora transparentno opisivanje koji su izvori informacija pretraženi i potiče autore da navedu strategiju pretraživanja za barem jednu bazu podataka (213). Upute u toj smjernici daju samo sljedeći prijedlog „Strategija pretraživanja trebala bi biti sveobuhvatna kako bi se pronašla objavljena i neobjavljena (siva) literatura“. Priručnik Instituta Joanna Briggs za pretražne preglede literature preporučuje pretraživanje „najmanje dvije odgovarajuće online baze podataka relevantne za temu“ (224). Zbog nedostatka jedinstvenih smjernica, koristili smo vrlo sveobuhvatne strategije pretraživanja koja uključuje šest baza podataka i dva izvora sive literature.

U drugom istraživanju glavni je rezultat kako je samo 7,2% analiziranih registriranih protokola kliničkih ispitivanja o psorijazi i s njom povezanim stanjima koristilo bol kao primarni ili sekundarni ishod. Uzimajući u obzir kako psorijaza i s njom povezana stanja mogu uzrokovati znatnu bol, taj rezultat zahtijeva daljnje razmatranje u vezi s ishodima koji su važni za pacijente.

Bol se može procijeniti kombiniranim mjerama koje analiziraju brojne ishode koje su prijavili pacijenti, a koje analiziraju kvalitetu života ili ishode specifične za psorijazu, ali nije sasvim jasno i sigurno hoće li se u sklopu navedenih mjera obuhvatiti i zasebna procjena boli kako bi se istaknula bol pacijenata u sljedećim istraživanjima. Nadalje, neki od prethodno spomenutih mjera nemaju specifičnosti za psorijazu, što ograničava precizne procjene kao što je razlikovanje simptoma kao što su bol i svrbež (225).

Najčešće mjere ishoda korištene u analiziranim protokolima bile su PASI i PGA. Međutim, bol i svrbež, simptomi koji mogu biti vrlo iscrpljujući za pacijente s psorijatičnim stanjima, možda se neće moći riješiti ako se procjene liječnika oslanjaju isključivo na samo te mjere ishoda (225). To se može objasniti nalazima istraživanja koja pokazuju razlike između onoga što pacijenti i liječnici smatraju opterećujućim simptomima.

Bol kod pacijenata s psorijazom može biti prisutna na bilo kojem dijelu tijela, a istraživanja su pokazala kako je u 49% slučajeva prisutna na koži lica, u oko 30% slučajeva na području kože kožnih pregiba te trupa, ruku i noktiju. Bolesnike s bolnim kožnim lezijama nužno je uvijek pitati o prisutnosti i bolova u zglobovima zbog često pridružene psorijatične artropatije i to najčešće u donjem dijelu leđa u oko 30% pacijenata s psorijazom (182, 183).

Lebwohl i sur. ispitali su 1005 pacijenata, 101 dermatologa i 100 reumatologa i izvijestili o razlikama između opterećenja simptomima koje percipiraju pacijenti i liječnici. Na primjer, više od polovice pacijenata kojima je dijagnosticirana samo psorijaza izjavilo je kako pate od bolova u zglobovima. Naprotiv, manje od 20% dermatologa izjavilo je kako njihovi pacijenti s psorijazom pate od bolova u zglobovima (226).

Ovo potencijalno zanemarivanje boli kod pacijenata s psorijazom također može imati kliničke posljedice u svakodnevnoj praksi, budući da procjena boli kod pacijenata s psorijazom može pomoći u dijagnosticiranju psorijatičnog artritisa. Lebwohl i sur. pokazali su kako se većina ispitanih dermatologa i reumatologa složila da psorijatični artritis može ostati nedijagnosticiran jer simptomi kože i zglobova nisu istodobno uzeti u obzir; manje od 60% dermatologa navelo je kako je razgovaralo o riziku od psorijatičnog artritisa sa svim svojim pacijentima s psorijazom (226).

Malo je istraživanja sustavno analiziralo korištenje ishoda u psorijatičnim stanjima. Busard i sur. opsežno su pretražili literaturu objavljenu do 2015. kako bi analizirali ishode korištene u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima psorijaze noktiju; otkrili su kako je samo 8% analiziranih ispitivanja analiziralo bol i nelagodu, koristeći VAS ili NRS (227). Autori su zaključili kako su ti rezultati zapanjujući, jer lezije psorijaze noktiju mogu biti bolne i ometati korištenje ruku (227). To je posebno važno jer takvi simptomi mogu ozbiljno utjecati na emocionalni, društveni ili radni život pacijenata (228). Pretragom dostupne literature uočeno je kako je literatura izuzetno oskudna po pitanju procjene i optimalnog liječenja boli kod bolesnika s psorijazom vlasišta. Dosadašnja istraživanja su ukazala kako je vjerojatno da se bol kod psorijaze vlasišta premalo prijavljuje liječnicima te neadekvatno liječi, a svojim postojanjem narušava kvalitetu života ovih pacijenata kao neke druge ozbiljne tjelesne bolesti (184).

Nadalje, druga istraživanja su pokazala kako bol negativno utječe na kvalitetu sna u bolesnika s psorijatičnim artritismom (229) i psorijazom (195) što dovodi do narušene kvalitete života. Prethodno navedeno nas dovodi do isticanja važnosti odgovarajuće procjene i liječenja boli u bolesnika s psorijazom jer u protivnom nastupa narušavanje kvalitete života našim pacijenata. Slijedom navedenog, važno je istaknuti kako bi upravo rano prepoznavanje boli kod pacijenata s psorijazom i psorijatičnim artritismom moglo poboljšati dijagnozu psorijatične artropatije i usporiti destrukciju zglobova i napredovanje invaliditeta (230). Uz fizički teret uzrokovan psorijazom, postoje značajna psihološka, ekonomska i socijalna opterećenja povezana s psorijazom. Superponirani umor i povezana bol važna su domena koja dovodi do oštećenja funkcije koje može smanjiti kvalitetu života i uzrokovati invaliditet (231).

Postoje validirani instrumenti za mjerenje kvalitete života, uključujući bol, u bolesnika s psorijazom vlasišta i noktiju (232, 233), ali nijedan takav instrument još nije potvrđen za genitalnu psorijazu (234). Jedno ranije istraživanje koje je pokazalo kako je 20% pacijenata s genitalnom psorijazom bilo najviše opterećeno boli (234) dodatno naglašava iznimnu važnost pravilne procjene boli među ostalim parametrima za mjerenje utjecaja na kvalitetu života ovih pacijenata.

Neka dosadašnja istraživanja ukazuju na činjenicu kako je do sada bol kod pacijenata s psorijazom velikim dijelom umanjivana i nije se ispitivala niti prepoznavala uvelike zbog činjenice kako ti pacijenti nisu prijavljivali tu simptomatologiju. Brojni su čimbenici koji su doveli do navedenog. Ponajviše se ističe činjenica kako pojava psorijaze na posebnim dijelovima tijela kao što su lice ili genitalno područje sa sobom povlači i prisutnost emocionalnog stresa. Stres pogoršava bolest te može dovesti do psihičnih poteškoća i

otuđivanja ovih bolesnika čime je smanjena i stopa prijavljivanja njihovih tegoba među kojima je i bolnost koja je prisutna na tim kožnim područjima (183, 235, 236). S obzirom na obilje nociceptivnih vlakana u genitalnom području te u području kožnih pregiba, ta su područja sklonija trenju i pritisku (223).

Iako trenutačno ne postoje sustavni pregledi o teretu boli kod bolesnika s psorijazom (237) više pojedinačnih primarnih istraživanja pokazuje kako je bol zanemaren simptom u bolesnika s psorijazom.

Bol nije bila uključena u osnovni skup domena ishoda predloženih za procjenu psorijaze u kliničkim ispitivanjima (237), ali izvješće o razvoju tog osnovnog skupa domena ishoda nije bilo dovoljno transparentno i možda nije metodološki provedeno na način koji bi omogućio utvrđivanje ishoda koji su važni za pacijente.

Callis Duffin i sur. izvijestili su kako je njihov razvoj osnovnog skupa domena ishoda za ispitivanja psorijaze započeo s "pregledom literature", ali nije navedeno kako je taj pregled literature proveden (238). Stoga nije poznato je li bol uzeta u obzir i kako se ocjenjivala u tom procesu stvaranja preporuka. Nadalje, uključenost liječnika i pacijenata u taj razvoj osnovnog skupa domena ishoda bila je vrlo nesrazmjerna, pri čemu su pacijenti uključeni u Delphi postupak činili manje od 15% ispitanika. Također, pacijenti nisu bili etnički raznoliki (237).

Naše istraživanje otvara nove prijedloge za buduća istraživanja. U našem istraživanju, većina protokola koji su koristili bol kao primarni ili sekundarni ishod koristili su VAS kao mjeru ishoda. Inicijativa za metode, mjerenje i procjenu boli u kliničkim istraživanjima (engl. *The Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*, IMMPACT) preporučila je da se NRS koristi za procjenu kronične boli, budući da pacijenti preferiraju NRS u odnosu na VAS. Nadalje, VAS mjere su obično povezane s većim količinama manjkavih i nepotpunih podataka od NRS mjera, vjerojatno zato što su NRS mjere manje apstraktne i lakše ih je razumjeti (238). To je također nešto što treba uzeti u obzir u daljnjim istraživanjima za procjenu boli.

Samo oko polovica protokola ispitivanja u našem uzorku koji su mjerili bol s VAS ili NRS specificirali su što se točno mjeri, drugim riječima, bol u zglobovima, kožnu bol i bol noktiju kod pacijenata s psorijazom. Stoga smatramo kako bi to trebalo biti specificirano u budućim istraživanjima kako bi pacijenti mogli dati preciznije informacije i kako bi metodologija istraživanja bila transparentna i ponovljiva.

U našem istraživanju o stavovima i iskustvima pacijenata o prisutnosti boli povezanoj s psorijazom zamolili smo pacijente s psorijazom da iznesu svoja iskustva i dojmove o važnosti

boli povezane s psorijazom. Većina ispitanika navela je kako su tijekom svog iskustva suživota s psorijazom osjetili bol povezanu s psorijazom, kako zbog bolova u zglobovima tako i zbog bolnosti (223) same kože, što je u skladu s prethodnim istraživanjem u kojem je bol kože prijavilo i do 90% pacijenata koji boluju od psorijaze (239).

Tražili smo od naših pacijenata da nam na standardnoj numeričkoj skali (NRS) 0-10 izraze intenzitet boli povezane s psorijazom koju su iskusili te je srednja ocjena koju su izrazili bila 5,5. Taj rezultat odgovara umjereno jakoj boli, koja ometa dnevne aktivnosti i koncentraciju pacijenata te se ne može ignorirati. Slični su rezultati pronađeni u istraživanju Martina i sur. (240).

U istraživanju koje su objavili Lewis-Beck i sur. uočeno je kako su pacijenti koji boluju od psorijaze, a imaju i pridružene bolove povezane s psorijazom, iskazali kako otežano obavljaju svakodnevne aktivnosti i često su manje produktivni na poslu od pacijenata s psorijazom koji nemaju popratne bolove (241). Odgovori naših pacijenata u skladu su s navedenim u tom istraživanju. Naime, i naši ispitanici su naveli kako ih bolovi povezani s psorijazom ograničavaju u njihovom svakodnevnom životu, i to uglavnom u poslovnim aspektima, a kod dijela njih i u hobijima i obiteljskim odnosima.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali kako pacijenti bol povezanu s psorijazom najčešće opisuju kao žareću, bolnu i osjetljivu ukoliko su govorili o bolnosti u koži te kao probadajuću i bolnu ako su govorili o pridruženoj boli u zglobovima. Rezultati naših ispitanika se djelomično preklapaju s rezultatima prethodnih istraživanja koje su objavili Ljosaa i sur. (223) , a koji su pokazali kako se bol povezanu s psorijazom najčešće opisivalo kao osjetljivu, napetu, neugodnu, svrbeću, peckajuću i osjetljivu. Slične rezultate su u svom istraživanju prikazali i Patruno i sur. (51), koji su izvijestili kako su najčešći opisi boli među njihovim ispitanicima koji boluju od psorijaze opisani kao osjetljivi, svrbeći, neugodni, bolni, peckajući i grčeviti.

Naše istraživanje je pokazalo kako veliki dio naših ispitanika navodi kako vremenske promjene pridonose pojavi i pogoršanju boli kože te kako im je bol povezana s psorijazom najizraženija za hladnog i vjetrovitog vremena. Naši rezultati su u skladu s prethodnim istraživanjem koje je pokazalo kako promjene klimatskih uvjeta utječu na klinički tijek i simptome vezane uz psorijazu (242).

Gotovo svi naši ispitanici su odgovorili kako mogu razlikovati bol kože od boli u drugim dijelovima tijela, što je u skladu s prethodnim istraživanjem koje je pokazalo kako pacijenti s psorijatičnim artritisom mogu razlikovati bol kože od boli u zglobovima (51, 240).

Većina ispitanika nije postigla smanjenje osjećaja boli propisanim terapijskim modalitetima, isključujući pacijente na biološkoj terapiji, što ide u prilog prethodnim istraživanjima o učinkovitosti biološke terapije na suzbijanje simptoma koji prate psorijazu, poput boli (204, 243, 244).

I brojna druga istraživanja su pokazala kako je uočeno smanjenje svrbeža i boli kože nakon provođenja terapije biološkim lijekovima kod bolesnika s psorijazom (207, 209, 244).

Liječenje kožne boli kod psorijaze i bolova u zglobovima kod psorijatične artropatije se pokazalo kao puno veći izazov nego što se prije procjenjivalo (51). Bol kod psorijaze i psorijatične artropatije može imati značajke i nocicepcijske i neuropatske boli te uključivati brojne lokacije (npr. zglobovi, kosti, ligamenti, mišići, tetive). S obzirom na to da bolovi kod bolesnika s psorijazom mogu zahvaćati različite organske sustave, kod njih uvelike dolazi do narušavanja i smanjenja kvalitete života s posljedničnim brojnim negativnim manifestacijama u svakodnevnom funkcioniranju uključujući psihički stres i poremećaje spavanja (195, 229, 245). Važno je istaknuti kako nema posebnih preporuka za liječenje boli kod pacijenata s psorijazom, osim primarne kontrole bolesti. Slijedom navedenog, potrebno je više istraživanja u ovom području kako bi se istražili topikalni i sistemski lijekovi protiv bolova, uključujući upotrebu lokalnih anestetika, neuropatskih lijekova i prikladnost kratkih ciklusa opioida (245).

Optimalna kontrola boli je izazovna za liječnike pacijenata s psorijazom, s obzirom na to da može biti zamršeno isprepletena s brojnim drugim koegzistirajućim problemima (npr. nesanicom, depresijom, anksioznošću, socijalno povlačenje, otežano radno funkcioniranje). Potrebno je više istraživanja kako bi se osmislile strategije za poboljšanje optimalnog upravljanja boli kod psorijaze i bolne psorijatične artropatije. Potrebne su prikladne ljestvice klasifikacije boli te smjernice u vezi s eskalacijom terapije, uključujući adekvatno vrijeme za uputiti pacijenta u ambulantu za bol (245).

Zabrinjava činjenica što je veći broj ispitanika u našem istraživanju iskazao nezadovoljstvo komunikacijom s njihovim liječnicima, definirajući je kao neadekvatnu te su naglasili kako vrlo mali broj liječnika naših pacijenata postavlja pitanja vezana za bolove povezane s psorijazom. Dio ispitanika ističe kako su generalno nezadovoljni liječničkim pristupom njima i njihovoj bolesti te smatraju kako je bol u sklopu psorijaze, iako ograničavajući čimbenik njihove bolesti, simptom koji liječnici često zanemaruju. Rezultati našeg istraživanja su nažalost u skladu s drugim istraživanjima koja su također pokazala kako, čak i ako se popratni kožni simptomi kod oboljelih od psorijaze prepoznaju, liječnici ih često ignoriraju

(239). Gotovo svi naši ispitanici istaknuli su kako je u kliničkoj praksi potrebno više pažnje posvetiti boli kada je u pitanju psorijaza.

Naše istraživanje pokazuje kako je simptom boli u bolesnika s psorijazom vrlo prisutan i otežavajući čimbenik za ovu posebnu skupinu bolesnika koji su ionako opterećeni vizualnim aspektom bolesti. Smatramo kako naši rezultati ukazuju na potrebu daljnjeg kvantitativnog istraživanja problematike boli u bolesnika s psorijazom, jer je to jedan od simptoma koji također treba biti uključen u kliničku procjenu bolesti i donošenje odluka pri odabiru terapijskih modaliteta, prvenstveno glede uključivanja biološke terapije u liječenju psorijaze.

Psorijaza lica te genitalna psorijaza posebne su skupine psorijaze koje uvelike otežavaju način života i funkcioniranja ovih pacijenata (51, 183, 241). S obzirom na obilje nociceptivnih vlakana u genitalnom području te u području kožnih pregiba, ta su područja sklonija trenju i pritisku (146, 223).

U posljednjem smo istraživanju proučavali stavove i iskustva dermatovenerologa o važnosti boli povezane s psorijazom. Svi osim jednog od 19 ispitanika smatraju kako bol igra važnu ulogu u psorijazi; stoga je prisutnost boli važan čimbenik u njihovom pristupu terapiji. Svi dermatolozi u našem istraživanju odgovorili su kako bol povezana s psorijazom utječe na kvalitetu života bolesnika. Neki su ispitanici izjavili kako iz svog dosadašnjeg iskustva mogu reći kako su svakodnevno funkcioniranje i poslovne aktivnosti pacijenata poremećeni zbog boli povezane s psorijazom. Većina dermatologa naglasila je kako je u kliničkoj praksi potrebno više pažnje posvetiti boli kada je u pitanju psorijaza. Nismo uspjeli pronaći slična istraživanja u literaturi koja istražuju iskustva liječnika u vezi s boli povezanom s psorijazom. Prema našim saznanjima, ovo je istraživanje prvo kvalitativno istraživanje mišljenja dermatologa o važnosti boli povezane s psorijazom. Ranije je objavljeno kako su dermatolozi svjesni da je psorijaza teška bolest te kako može dovesti do brojnih frustracija tijekom liječenja (246). Jedan od simptoma koji su istraživani kod psorijaze je bol (223). Međutim, osim boli kod psorijatičnog artritisa koja je vrednovana i ispitivana kod dijela dermatologa, do sada se boli povezanoj s psorijazom nije pridavala velika pozornost kod bolesnika s psorijazom. Dermatolozi su u našem istraživanju ukazali kako je bol posebno izražena u određenim podtipovima psorijaze, te u težim oblicima bolesti, što se poklapa s prethodnim istraživanjima provedenim na pacijentima s psorijazom (223).

Jedan od problema koji su neki dermatolozi istaknuli u našem istraživanju je povezanost doživljaja boli kod psorijaze i psihičkih problema, prvenstveno depresije. Prethodna

istraživanja na pacijentima s psorijazom uočila su tu vezu između kožnih simptoma i pojave mentalnih poremećaja, prvenstveno anksioznosti i depresije (176, 198, 247-249). Dermatolozi su također istaknuli utjecaj okolišnih čimbenika na bol kod psorijaze, što je u skladu s ranijim istraživanjima na pacijentima s psorijazom gdje se pokazalo kako sezonske klimatske promjene utječu na klinički tijek psorijaze (242). Godine 2013. Ljosaa i sur. izvijestili su kako poboljšanje težine psorijaze, mjereno s PASI, predviđa smanjenje intenziteta kožne boli. Također su pokazali kako je profil osjetljivih simptoma pacijenata s psorijazom prilično stabilan. Stoga su autori upozorili kako se ne bi trebalo pretpostaviti da bi liječenje usmjereno na zacjeljivanje lezija psorijaze trebalo biti dovoljno za kontrolu kožne boli. Autori su savjetovali kliničare da razmotre lijekove protiv bolova kao dopunu liječenju psorijaze kod pacijenata koji prijavljuju umjerenu do jaku kožnu bol (181). Dermatolozi bi trebali biti svjesni ovih nalaza kada odlučuju o najboljem terapijskom izboru za pacijente. Prihvatanje i naglašavanje važnosti simptoma boli kod bolesnika s psorijazom važno je za izgradnju boljih odnosa i stvaranje povjerenja između dermatologa i bolesnika. Pokazalo se kako bolesnici s psorijazom osim čiste kože žele postići i smanjenje boli i svrbeža (250, 251). Znajući kako su pridruženi bolovi vrlo česti u bolesnika s psorijazom (173), toga moraju biti svjesni svi dermatolozi s obzirom na to da su upravo oni ključni za pravilnu i adekvatnu terapiju ovih pacijenata (111, 252, 253). U gotovo 70% parova pacijent-liječnik ispitanih u istraživanju provedenom u Japanu, uočena je neusklađenost ciljeva liječenja (254).

Iako je većina dermatologa u našem istraživanju prepoznala važnost boli povezane s psorijazom, to nije bio slučaj za sve uključene dermatologe. Nedostatak svijesti o boli povezanoj s psorijazom i potrebi za njezinim liječenjem može negativno utjecati na kvalitetu života pacijenata. Istraživanja pokazuju kako nije važno samo liječiti psorijazu kao temeljnu bolest, već je također važno razmotriti odgovarajuću analgeziju kada pacijenti pate od umjerene do intenzivne boli (181).

Dermatolozi su prepoznali kako se ponekad u svakodnevnoj praksi ne bave dovoljno pojavom bolovi kod bolesnika s psorijazom. Stoga naše istraživanje može biti vrijedan doprinos području boli kod naših bolesnika s psorijazom, jer može motivirati dermatologe da posvete više pozornosti prepoznavanju i liječenju boli povezane s psorijazom. Jedno od ograničenja ovog istraživanja je činjenica kako su uključene samo žene dermatolozi. Potencijalno ograničenje je da je naša strategija uzorkovanja mogla unijeti pristranost u populaciju uzorka, jer smo počeli kontaktirati dermatologe koje su neki autori osobno poznavali. Glavne prednosti ovog istraživanja su korištenje metodologije u skladu s očekivanjima za kvalitativna istraživanja, korisni kvalitativni rezultati koji otkrivaju stajališta

dermatologa o važnosti boli povezane s psorijazom i činjenica da smo ispitanike uključili multicentrično. Još jedna prednost istraživanja je to što je opisana u skladu sa smjericama za kvalitativno istraživanje (COREQ) (215). Buduća istraživanja među dermatolozima mogu pridonijeti daljnjim informacijama o tome kako se bolja procjena i liječenje boli mogu razmotriti u kliničkoj praksi, potencijalnim razlozima zašto se bol povezana s psorijazom danas u klinikama ne promatra dovoljno i ne liječi adekvatno te preprekama s kojima se dermatolozi suočavaju kada pokušavaju liječiti boli bolesnika s psorijazom. Zaključno, potreban je veći naglasak na bol povezanu s psorijazom za učinkovito liječenje psorijaze, donošenje odluka u kontekstu skrbi usmjerene na pacijenta i poboljšanje kvalitete života pacijenata s psorijazom. Naše istraživanje može potaknuti dermatologe da se usredotoče na simptom boli, uz svrbež, tijekom budućih pregleda pacijenata s psorijazom.

6. ZAKLJUČCI

Kroz istraživanje literature, registracija kliničkih pokusa i iskustava pacijenata i liječnika učinjena je procjena važnosti i opterećenja simptomom boli u psorijazi.

Jedno od naših istraživanja potvrdilo je našu hipotezu kako većina kliničkih istraživanja povezana s psorijazom ne uključuju ishode povezane s boli te je ista pronađena u samo 0.6% protokola kao primarni ishod i u 6.5% protokola kao sekundarni ishod. Ostala tri provedena istraživanja po svom ustroju nisu kretala od kvantitativne hipoteze.

Širokim pretraživanjem literature može se zaključiti kako je velika većina istraživanja provedenih o boli u psorijatičnim stanjima učinjena na pacijentima koji pate od psorijatičnog artritisa, dok je bol kod drugih entiteta iz spektra psorijaze istraživana u mnogo manjoj mjeri te tu postoji mnogo prostora za buduća istraživanja.

Rezultati prikazanih istraživanja među pacijentima i liječnicima ukazuju na značajno mjesto boli kod pacijenata s psorijazom. Ti rezultati trebali bi biti poticaj liječnicima za redovitu procjenu prisutnosti boli kod bolesnika s psorijazom, a primarno u sklopu redovitih dermatoloških pregleda. Davanjem većeg naglaska na bol povezanu s psorijazom, uključivši je kao važnu odrednicu prilikom odlučivanja o najboljem terapijskom izboru za bolesnike s psorijazom, dovest će do učinkovitijeg pristupa, boljeg informiranja te u konačnici učinkovitijeg liječenja psorijaze i veće kvalitete života ovih bolesnika.

7. LITERATURA

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370(9583):263-271.
2. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 1995; 332(9):581-8.
3. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(5):826-50.
4. World Health Organization. Global report on psoriasis. World Health Organization.
5. Rapp SR FS, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:401–7.
6. Hay SI AA, Abate KH et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1260–344.
7. Javitz HS, Ward MM, Farber E et al. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:850–60.
8. Gruber F KM, Brajac I. "Psoriasis treatment--yesterday, today, and tomorrow". *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2004;12 (1): 30–4.
9. Cowden A, Voorhees VSA. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. In: Weinberg M, editor. *Treatment of Psoriasis*. Birkhauser Verlag AG, Basel, Switzerland. 2008;1 – 11.
10. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. In: O'Daly J, editor. *Psoriasis – A Systemic Disease*. In Tech, Rijeka, Croatia; 2012. p. 57 – 68.
11. Meenan FO. "A note on the history of psoriasis". *Irish Journal of Medical Science*. 1995;30(351): 141–2.
12. Benedek TG. "Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects: part I". *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013; 19 (4): 193–8.
13. Benedek TG. "Psoriasis and psoriatic arthropathy: historical aspects: part II". *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013; 19 (5): 267–71.
14. Huerta C, Rivero E, Garcia Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143:1559–65.

15. Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019;16:e1002739.
16. Lebwohl MG. Psoriasis. *Lancet.* 2003; 361:1197–204.
17. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5), 871–881.E30.
18. Christensen TE, Callis KP, Papenfuss J, et al. Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2397-2403.
19. Dand N, Mahil SK, Capon F et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00030.
20. Nyfors A, Lemholt K. Psoriasis in children. A short review and a survey of 245 cases. *Br J Dermatol.* 1975;92:437– 442.
21. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:979–87.
22. Raychaudhuri SP, Gross J: A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2017;174-1782000.
23. Farber EM, Nall ML. The natural history of 5600 patients. *Dermatologica.* 1974; 148:1-18.
24. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010; 162:633-636.
25. Andressen C, Henseler T: Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* 1982; 33:214-217.
26. Farber E, Nall M. *Epidemiology: Natural History and Genetics.* 1998, New York: Marcel Dekker.
27. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, et al.: Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol.* 1996;106:711-714.
28. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE et al. Mutations in IL36RN/ IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;89:432–7.

29. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5:699-711.
30. Manolio TA, Collins PC, Cox NJ, et al.: Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009; 461:747-753.
31. Lowes, MA, Suarez-Farinas, M, Krueger, JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunology*. 2014; 227-255.
32. Elder, J. PSORS1 linking genetics and immunology. *J Investig Dermatol*. 2006; 1205-06.
33. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(2):377-85.
34. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590.
35. Global Psoriasis Atlas. Statistics. GPA. <http://global-psoriasis-atlas.apos2.swiss4ward.com/statistics/statistics#KeyMessages> [Accessed 21 March 2023].
36. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9:136–9.
37. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom—a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141:1537–41.
38. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003- 2004. Erratum appears in *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):507.
39. Griffiths CE, Christophers E, Barker JNWN et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol*. 2007; 156:258–62.
40. Bell LM, Sedlack R, Beard CM et al. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol*. 1991; 127:1184–7.
41. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT et al. Trends in incidence of adult- onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:394–401.
42. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 13:450–6.
43. Farber EM, Carlsen RA. Psoriasis in childhood. *Calif Med* 1966;105:415–420.
44. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. In: *Clinical Dermatology*. 5th ed. Hanover, N.H.: Mosby Elsevier; 2010:264–275.

45. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th Edition. 2018. Ch 8, Psoriasis; p 151-159.
46. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-50.
47. Ortonne, J, Chimenti, S, Luger, T, Puig, L, Reid, F, Trueb, RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23,1435–1444.
48. Nestle, FO, Kaplan, DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361,496–509.
49. Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN et al. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016; 27: 19-26.
50. Elewski B, Alexis AF, Lebwohl M, Stein Gold L, Pariser D, Del Rosso J. et al. Itch: an under-recognized problem in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33: 1465-1476.
51. Patrino C, Napolitano M, Balato N, Ayala F, Megna M, Patri A et al. Psoriasis and skin pain: instrumental and biological evaluations. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95(4):432-8.
52. Ljosaa TM, Mork C, Stubhaug A, Moum T, Wahl AK. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:29-35.
53. Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD011571.
54. Mercy K, Kwasny M, Cordero KM, Menter A, Tom WL, Korman N, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(4):424-8.
55. Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. A systematic review of treatments for guttate psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2001;145(6):891-4.
56. April W. Armstrong, MD, MPH; Charlotte Read, MBBS, BSc. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis. A Review. *JAMA*. 2020;323:19.
57. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *Journal of Dermatology*. 2010;37(10):894-9.
58. Williams RC, McKenzie AW, Roger JH, Joysey VC. HL-A antigens in patients with guttate psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1976;95(2):163-7.

59. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis?. *Archives of Dermatology*. 1996;132(6):717-8.
60. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21(5 Pt 1):985–991.
61. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythro- dermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(4):655–662.
62. Hawilo A, Zaraa I, Benmously R, et al. Erythrodermic psoriasis: epidemiological clinical and therapeutic features about 60 cases. *Tunis Med*. 2011;89:841–7.
63. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick’s dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2012. p.197–231.
64. Heinecke G, Lebwohl M. Erythroderma. In: Buka B, Uliasz A, Krishnamurthy K, editors. *Buka’s emergencies in dermatology*. 1st ed. New York: Springer; 2013. p. 133–45.
65. Stinco G, Errichetti E. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals. *BioDrugs*. 2015;29(2):91–101.
66. Lo Y, Chiu HY, Tsai TF. Clinical Features and Genetic Polymorphism in Chinese Patients with Erythrodermic Psoriasis in a Single Dermatologic Clinic. *Mol Diagn Ther*. 2020; 24(1):85–93.
67. Levin EC, Sako EY, Famenini S, Wu JJ. Erythrodermic and pustular psoriasis. In: Koo JYM, Levin EC, Leon A, Wu JJ, Gottlieb AB, editors. *Moderate to severe psoriasis*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press. 2014. p.277–88.
68. Kamaria M, Liao W, Koo JY. How long does the benefit of biologics last? An update on time to relapse and potential for rebound of biologic agents for psoriasis. *Psoriasis Forum*. 2010; 16:36–42.
69. Boehncke WH. Efalizumab in the treatment of psoriasis. *Biologics*. 2007;1:301–9.
70. Goeckerman WH, O’Leary PA. Erythroderma psoriaticum: a review of twenty-two cases. *JAMA*. 1932; 99:2102–5.
71. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 510–518.
72. Farley E, Masrour S, Mc Key J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:1024–1031.

73. Kawana S, Nishiyama S. Pustular psoriasis and aseptic purulent arthritis: possible role of leukotrienes B4 and C4 in a flare of synovitis. *Dermatology*. 1995; 190: 35–38.
74. Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-blocking agents: case report and review. *Dermatology*. 2010; 220: 154–158.
75. Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: 669–673.
76. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968; 80: 771–793.
77. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991; 127: 1339–1345.
78. Romiti R, Hirayama AL, Arnone M et al. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). Review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2022; 97(1):63-74.
79. Hoegler KM , John AM , Handler MZ , Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(10):1645-1651.
80. Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther*. 2013; 26: 274–284.
81. Posso-De Los Rios CJ, Pope E. New insights into pustular dermatoses in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 767–773.
82. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol*. 2008; 26:448-59.
83. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: scalp, palmoplantar disease and nails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76: 634–644.
84. Sanchez-Regana M, Aldunce Soto MJ, Belinchon Romero I et al. Evidence-based guidelines of the Spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105: 923–934.
85. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*. 2018; 31: e12589.
86. Van de Kerkhof PC, Franssen ME. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2:159-65.

87. Kaur I, Handa S, Kumar B. Natural history of psoriasis: a study from the Indian subcontinent. *J Dermatol.* 1997; 24:230-4.
88. Farber EM, Nall L. Natural history and treatment of scalp psoriasis. *Cutis.* 1992; 49:396-400.
89. Van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology.* 1998; 197:326-34.
90. Raharja Antony, Mahil Satveer K, Barker Jonathan N. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond).* 2021;21(3):170-173.
91. Van de Kerkhof PC, Murphy GM, Austad J, Ljungberg A, Cambazard F, Bouérat Duvold L. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18(6):351-60.
92. Lambert J, Dowlatshahi EA, de la Brassinne M, Nijsten T. A descriptive study of psoriasis characteristics, severity and impact among 3,269 patients: results of a Belgian cross sectional study (BELPSO) *Eur J Dermatol.* 2012; 22(2):231–7.
93. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:192-5.
94. Farber EM, Nall L. Nonpustular palmoplantar psoriasis. *Cutis.* 1992; 50:407-10.
95. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, Van Voorhees AS, Edson-Heredia E, Gelfand JM. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared to moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(4): 623–632.
96. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, Drake M, Galache C, Martínez-Borra J, et al. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:365-72.
97. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:512-6.
98. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:317-21.
99. De Berker D. Management of psoriatic nail disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2009; 28:39-43.
100. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:1-27.
101. Rigopoulos D, Tosti A. *Nail psoriasis: from A to Z.* London: Springer; 2014.

102. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, Fornara L, et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1354-9.
103. De Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: Results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*. 1996; 193:300-3.
104. Canpolat F, Cemil BC, Eskioglu F, Akis HK. Is facial involvement a sign of severe psoriasis? *European Journal of Dermatology*. 2008; 18(2), 169–171.
105. 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. *British Journal of Dermatology*. 2006; 155(1), 145–151.
106. Young Park, J, Hyun Rim, J, Beom Choe, Y, Il Youn, J. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 50(4),582–584.
107. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: Quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010; 130:933–943.
108. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210–6.
109. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(Suppl 2):ii65–8.
110. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol*. 2007; 143:239–42.
111. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011; 303:1–10.
112. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017; 63(4):278-285.
113. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15:27-9.
114. Fleischer AB, Jr., Rapp SR, Reboussin DM, Vanarthos JC, Feldman SR. Patient measurement of psoriasis disease severity with a structured instrument. *J Invest Dermatol*. 1994; 102(6):967-9.

115. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 2008;216:366-72.
116. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2):CD005028.
117. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9 (Suppl 2):S1–104.
118. Pašić A. Fizikalna terapija u dermatologiji. U: Lipozenčić J, ur. *Dermatovenerologija*. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2004: 36-41.
119. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(8):1646-1654.
120. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(4):643–59.
121. BMA 2012. Joint Formulary Committee. *British National Formulary (BNF) 63*. London: Pharmaceutical Press, 2012.
122. Du Vivier A, Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Archives of Dermatology*. 1975; 111(5):581–3.
123. Lee JY, Maibach HI. Corticosteroid skin atrophogenicity: assessment methods. *Skin Research & Technology*. 1998; 4(4): 161–6.
124. Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D, et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003; Vol. 120, issue 3:456–64.
125. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000; 320(7240):963–7.
126. Kragballe K, Giertsen BT, De Hoop D, Karlsmark T, van de Kerkhof PC, Larkö O, et al. Double blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet*. 1991;337(8735):193–6.
127. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017; 8(4):235-245.

128. Hong JJ, Mosca ML, Haderler EK, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Genital and Inverse/Intertriginous Psoriasis: An Updated Review of Therapies and Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11(3):833-844.
129. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV*. 2009; 23(Suppl 2):1–70.
130. Pašić A, Lipozenčić J. Psorijaza i suvremene mogućnosti liječenja. *Medix*. 2000; 29/30: 98-105.
131. Cole RS. Psoralen monoadducts and interstand cross- links in DNA. *Biochem Biophys Acta*. 1971; 254: 30-5.
132. Hensler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 european centres. *Lancet*. 1981;1:853-7.
133. Paul C, Gallini A, Maza A et a. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *JEADV*. 2011; 25(Suppl 2): 2–11.
134. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *JEADV*. 2011; 25 Suppl 2:12-8.
135. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *JEADV*. 2011; 25 Suppl 2:19-27.
136. Sbidian E, Maza A, Montaudie H, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *JEADV*. 2011; 25 Suppl 2:28-33.
137. Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 146:176–7.
138. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20).
139. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2019; 2546161.

140. Iasp-pain.org. IASP Terminology - IASP. 2020. Available: <<https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>> [Accessed 25 March 2020].
141. Porche RA. Approaches to pain management: An essential guide for clinical leaders. The Joint Commission International. 2010. Available at: http://www.jointcommissioninternational.org/assets/1/14/APM10_Sample_Pages2.pdf. Accessed April 9, 2023.
142. Wurhman E, Cooney MF. Acute pain:assessment and treatment. Medscape. 2011. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/735034>. Accessed April 9, 2023.
143. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009; 139(2):267–284.
144. Reilly MM, Shy ME. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(12):1304–1314.
145. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779–3787.
146. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010; 120(11):3760–3772.
147. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1–32.
148. WHO guidelines on pain. Available at: https://who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_on_pain/en/. Accessed March 22,2022.
149. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138356/>. Accessed April 12, 2023.
150. Cole BE. Pain management: classifying, understanding, and treatment pain. *Hosp Physician*. 2002; 38(6):23–30. Available at: http://www.turner-white.com/pdf/hp_jun02_pain.pdf. Accessed April 12, 2023.
151. Pain management nursing: scope and standards of practice. 2nd edition. Silver Spring (MD): American Nurses Association; 2016.
152. IASP curriculum outline on pain for nursing - IASP. IASP-International Association for the Study of Pain. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Education/CurriculumDetail.aspx?ItemNumber52052>. Accessed April 9, 2023.
153. Urden LD, Stacy KM, Lough ME. Critical care nursing: diagnosis and management. 6th edition. St Louis (MO): Mosby Elsevier; 2010.

154. Porche RA. Approaches to pain management: An essential guide for clinical leaders. The Joint Commission International. 2010. Available at: http://www.jointcommissioninternational.org/assets/1/14/APM10_Sample_Pages2.pdf. Accessed April 19, 2023.
155. Glossary. Spine, 2000; 25:3200–3202.
156. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain. 1986; 27:117–126.
157. Kremer E, Atkinson JH, Ignelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. Pain. 1981;10:241–248.
158. Budzynski TH, Stoyva JM, Adler CS, Mullaney DJ. EMG biofeedback and tension headache: a controlled outcome study. Psychosom Med. 1973; 35:484–496.
159. Hagg O, Fritzell P, Hedlund R, Moller H, Ekselius L, Nordwall A. Pain-drawing does not predict the outcome of fusion surgery for chronic low- back pain: a report from the Swedish Lumbar Spine Study. Eur Spine J. 2003;12:2–11.
160. Margolis RB, Tait RC, Krause S. A rating system for use with patient pain drawings. Pain. 1986; 24:57–65.
161. Pawl R. Chronic pain primer. 1973. Yearbook, Chicago.
162. Gaston-Johansson F. Measurement of pain: the psychometric properties of the Pain-O-Meter, a simple, inexpensive pain assessment tool that could change health care practices. J Pain Symptom Manage. 1996; 12:172–181.
163. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975;1:277–299.
164. Melzack R, Katz J. The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. In: Turk DC, Melzack R (eds) Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, 1990. pp 152–168.
165. Pain assessment scales. PainEdu improving pain through education. The National Institute of Pain Control. Available at: <https://www.painedu.org/downloads/nipc/pain%20assessment%20scales.pdf>. Accessed April 19, 2023.
166. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. Br J Dermatol.. 2004;151(3):594-9.

167. Sampogna F, Tabolli S, Mastroeni S, Di Pietro C, Fortes C, Abeni D. Quality of life impairment and psychological distress in elderly patients with psoriasis. *Dermatology*. 2007; 215:341–347.
168. Bilac C, Ermertcan AT, Bilac DB, Deveci A, Horasan GD. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Indian j Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:551.
169. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2002;10:221–226.
170. Zamirska A, Reich A, Berny-Moreno J, Salomon J, Szepietowski JC. Vulvar pruritus and burning sensation in women with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:132–135.
171. Ersser SJ, SurrIDGE H, Wiles A. What criteria do patients use when judging the effectiveness of psoriasis management? *J Eval Clin Pract*. 2002;8:367–376.
172. Unaeze J, Nijsten T, Murphy A, Ravichandran C, Stern RS. Impact of psoriasis on health-related quality of life decreases over time: an 11-year prospective study. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1480–1489.
173. Verhoeven EW, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PC, van Weel C, Duller P, van der Valk PG et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1346-9.
174. Gupta MA, Gupta AK. Sleep-wake disorders and dermatology. *Clin Dermatol*. 2013; 31:118–126.
175. Lavery MJ, Stull C, Kinney MO, Yosipovitch G. Nocturnal pruritus the battle for a peaceful night's sleep. *Int J Mol Sci*. 2016; 17:425.
176. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Psoriasis-associated cutaneous pain: etiology, assessment, impact, and management. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(5):435–40.
177. Misery L, Shourick J, Taieb C. Skin pain and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83(1):245-246.
178. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006; 154:1161–1168.
179. Shikhar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4:71.

180. Sampogna F, Tabolli S, Soderfeldt B, Axtelius B, Aparo U, Abeni D. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. *Br J Dermatol.* 2006;154:844–849.
181. Ljosaa TM., Stubhaug A, Mork C, Moum T, Wahl AK. Improvement in Psoriasis Area and Severity Index score predicts improvement in skin pain over time in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2013;93; 330-4.
182. Thom N, Ritchlin CT, Zhang X, Reveille J, Weisman MH. Prevalence of chronic axial pain, inflammatory back pain, and spondyloarthritis in diagnosed psoriasis. *Arthritis Care Res.* 2015;67(6):829–35.
183. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56(6):392– 8.
184. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer Jr AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41:401–7.
185. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of genital psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018; 8(4):509–25.
186. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):978–83.
187. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376(21):2095–6.
188. De Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1728 patients. *Dermatology.* 1996;193:300–303.
189. Luger T, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2009; 23(8),896–904.
190. Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Advancing the science of symptom management. *J Adv Nurs.* 2001; 33:668–676.
191. Mork C, Wahl A, Moum T. The Norwegian version of the dermatology life quality index: a study of validity and reliability in psoriatics. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82:347–351.

192. Shikiar R, Bresnahan BW, Stone SP, Thompson C, Koo J, Revicki DA. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:53.
193. Sampogna F, Mastroeni S, Pallotta S, et al. Use of the SF-12 questionnaire to assess physical and mental health status in patients with psoriasis. *Journal of Dermatology*. 2019;46:1153-9.
194. Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, et al. Frequency and management of sleep disturbance in adults with atopic dermatitis: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2017; 7:349–364.
195. Gowda S, Goldblum OM, McCall WV, Feldman SR. Factors affecting sleep quality in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63:114–123.
196. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:871-881.
197. Felbo SK, Terslev L, Sørensen IJ, Skov L, Zachariae C, Østergaard M. Musculoskeletal Pain in Patients with Psoriasis and its Influence on Health-related Quality of Life: Results from a Danish Population-based Survey. *Acta Derm Venereol*. 2021; 10(9):adv00553.
198. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E. Increased severity of itching, pain, and scaling in psoriasis patients is associated with increased disease severity, reduced quality of life, and reduced work productivity. *Dermatol Online J*. 2015; 21(10).
199. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Jashin JW. Psoriasis-associated cutaneous pain: etiology, assessment, impact, and management. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019; 30(5):435-40.
200. Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, et al. Quality of life and contact with health-care systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *Arch Dermatol Res*. 2019; 311:351–360.
201. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009; 160:1040–1047.

202. Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN. Psoriasis Patient Interview Study Group. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2016;27:19–26.
203. Sobell J, Foley P, Toth D, Mrowietz U, Girolomoni G, Goncalves J et al. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Acta Dermato Venereologica.* 2016; 96(4),514–520.
204. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326–38.
205. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: results from a phase III study. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1020–9.
206. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015; 373:1329–39.
207. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Nikai E, et al. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75:1156–61.
208. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014; 371:326–38.
209. Yosipovitch G, Reich A, Steinhoff M, Beselin A, Kent T, Dossenbach M, et al. Impact of ixekizumab treatment on itch and Psoriasis Area and Severity Index in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis of two phase III randomized studies. *Dermatol Ther.* 2018; 8:621–37.
210. Yosipovitch G, Dong Y, Burge R, Zhu B, Shrom D, Kimball AB. Assessing the impact of improvements in PASI and itch scores on patients' quality of life in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99:1031–2.
211. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-Term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:111.
212. Blauvelt A, Shi N, Zhu B, et al. Comparison of health care costs among patients with psoriasis initiating ixekizumab, secukinumab or adalimumab. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019; 25:1366–76.

213. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et.al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467-73.
214. Sanader Vucemilovic A, Nujic D, Puljak L. Pain associated with psoriasis: systematic scoping review protocol. *BMJ Open.* 2020; 10:e031461.
215. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007;19(6):349-57.
216. Thorne S. Interpretive description. *Qualitative research for applied practice.* 2nd Edition. Routledge; 2016.
217. Thorne S, Kirkham SR, MacDonald-Emes J. Interpretive description: a noncategorical qualitative alternative for developing nursing knowledge. *Research in nursing & health.* 1997;20(2):169-177.
218. Dzurec LC. The necessity for and evolution of multiple paradigms for nursing research: a poststructuralist perspective. *ANS Advances in nursing science.* 1989;11(4):69-77.
219. Boyatzis, RE. *Transforming qualitative information: Thematic analysis and code development.* Sage Publications, Inc; 1998.
220. Malterud K, Siersma VD, Guassora AD. Sample Size in Qualitative Interview Studies: Guided by Information Power. *Qual Health Res.* 2016; 26(13):1753-60.
221. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30:191-7.
222. Malterud K. Systematic text condensation: a strategy for qualitative analysis. *Scand J Public Health.* 2012;40(8):795-805.
223. Ljosaa TM, Rustoen T, Mork C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: an exploratory study of symptom prevalence and characteristics. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):39-45.
224. Aromataris E MZ. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual.* 2017; Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.
225. Svoboda SA, Ghamrawi RI, Owusu DA, Feldman SR. Treatment goals in psoriasis: which outcomes matter most? *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(4), 505-511.
226. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: patient and physician results from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(1), 87-97.

227. Busard CI, Note JYC, Pasch MC, Spuls PI. Reporting of outcomes in randomized controlled trials on nail psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;178(3), 640-649.
228. Blome C, Constanzo A, Dauden E et al. Patient-relevant needs and treatment goals in nail psoriasis. *Qual Life Res.* 2016; 25(5):1179-88.
229. Gezer O, Batmaz I, Sariyildiz MA et al. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum.* 2017; 20(9), 1212-18.
230. Krakowski P, Gerkowicz A, Pietrzak A, i sur. Psoriatic arthritis - new perspectives. *Archives of Medical Science* 2019;15:580-9.
231. Dures E, Hewlett S, Lord J, Bowen C, McHugh N, Tiett W et a. Important treatment outcomes for patients with psoriatic arthritis: a multisite qualitative study. *Patient.* 2017; 10(4): 455-62.
232. Ortonne JP, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard JJ, Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(1), 22-27.
233. Chen SC, Yeung J, Chren MM. Scalpdex: a quality of life instrument for scalp dermatitis. *Arch Dermatol.* 2002;138(6), 803-7.
234. Yang EJ, Beck KM, Sanchez IM, Koo J, Liao W. The impact of genital psoriasis on quality of life: a systematic review. *Psoriasis (Auckl.).* 2018;8:41-7.
235. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CE. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol.* 1997;137(5):755-60.
236. Pakran J, Riyaz N, Nandakumar G. Determinants of quality of life in psoriasis patients: a cluster analysis of 50 patients. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):689-93.
237. Callis Duffin K, Merola JF, Christensen R et al. Identifying a core domain set to assess psoriasis in clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2018.154(10), 1137-1144.
238. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2005;113(1-2):9-19.
239. Pojawa-Golab M, Reich A, Pojawa-Golab M, Reich A. Skin Pain in Patients with Atopic Dermatitis or Psoriasis: A Web-based Survey. *Acta DermatoVenereologica.* 2020; 100(16):adv00258.
240. Martin LM, Gordon K, Pinto L, Bushnell DM, Chau D, Viswanathan HN. The experience of pain and redness in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(5):401-5.

241. Lewis-Beck C, Abouzaid S, Xie L et al. Analysis of the relationship between psoriasis symptom severity and quality of life, work productivity, and activity impairment among patients with moderate-to-severe psoriasis using structural equation modeling. *Patient Preference Adherence*. 2013;7:199-205.
242. Balato N, Di Costanzo L, Patrino C, Patri A, Ayala F. Effect of weather and environmental factors on the clinical course of psoriasis. *Occup Environ Med*. 2013; 70:600.
243. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R. et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: results from a phase III study. *Arthritis Care Res*. 2017; 69:1020–9.
244. Gottlieb AB, Gordon K, Hsu S, Elewski B, Eichenfield F, Kircik L et al. Improvement in itch and other psoriasis symptoms with brodalumab in phase 3 randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1305-13.
245. Kodumudi V, Rajput K. Pain Management in Painful Psoriasis and Psoriatic Arthropathy: Challenging and Intricately Intertwined Issues Involving Several Systems. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25:36.
246. Uhlenhake EE, Kurkowski D, Feldman SR. Conversations on psoriasis - what patients want and what physicians can provide: a qualitative look at patient and physician expectations. *J Dermatolog Treat*. 2010; 21(1):6-12.
247. Griffiths CEM, Jo SJ, Naldi L et al. A multidimensional assessment of the burden of psoriasis: results from a multinational dermatologist and patient survey. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):173-81.
248. Loft N, Nguyen TT, Kristensen LE, Thyseen JP, Egeberg A. Disease burden, symptoms, and use of analgesics in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86(3):590-7.
249. Matthewman J, Mansfield KE, Hayes JF, Adesanya EI, Smith CH, Roberts A, Langan SM, Henderson AD. Anxiety and Depression in People with Eczema or Psoriasis: A Comparison of Associations in UK Biobank and Linked Primary Care Data. *Clin Epidemiol*. 2023;15:891-899.
250. Blome C, Gosau R, Radtke M A et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2015; 308 (2); 69-78.
251. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987; 30(2):191-7.

252. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009; 7(1), 62.
253. Brezinski EA, Armstrong AW. Strategies to maximize treatment success in moderate to severe psoriasis: establishing treatment goals and tailoring of biologic therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2014; 33(2):91-7.
254. Okubo Y, Tsuruta D, Tang AC, Inoue S, Torisu-Itakura H, Hanada T, et al. Analysis of treatment goal alignment between Japanese psoriasis patients and their paired treating physicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(4):606-614.

8. SAŽETAK

Cilj: Psorijaza je kronična upalna kožna bolest čije manifestacije, osim zahvaćanja kože, uključuju i druge neugodne simptome kao što je bol. Novija istraživanja su istaknula kako je bol povezana s psorijazom do sada nedovoljno istražena stoga je cilj istraživanja provedenih u okviru ove doktorske disertacije bio sažeti dostupne dokaze o boli u psorijazi te istražiti opterećenje simptomom boli u psorijazi kroz iskustva pacijenata i liječnika.

Metode: Sustavnim pretražnim pregledom (engl. *systematic scoping review*) učinjena je sinteza dokaza literature pretraživanjem baza podataka od datuma njihova osnivanja. Zatim su analizirana sva klinička ispitivanja o intervencijama za liječenje psorijaze registrirana na ClinicalTrials.gov i učestalost ishoda povezanih s boli u tim registracijama. Također su provedena dva kvalitativna istraživanja metodom polustrukturiranih intervjua na pacijentima s psorijazom i dermatolozima iz Hrvatske. Podaci iz kvalitativnih istraživanja analizirani su primjenom interpretativne deskriptivne i tematske analize primjenom 4-stupanjske metode za sustavno sažimanje teksta.

Rezultati: Pretražni pregled literature pokazao je kako je bol istraživana uglavnom u kontekstu psorijatičnog artritisa te je spomenuta u zaključku svega 21% članka. Analiza registracija kliničkih pokusa pokazala je kako je samo 0,6% planiranih kliničkih istraživanja imalo bol kao primarni ishod, a 6,5% kao sekundarni ishod. Većina bolesnika s psorijazom naglasila je narušavanje kvalitete života zbog prisutnosti boli kao i važnost uzimanja u obzir boli tijekom procjene i liječenja njihove bolesti. Dermatolozi su ukazali na potrebu naglašavanja važnosti boli povezane s psorijazom u kliničkoj praksi te važnosti razmatranja boli tijekom procjene i liječenja ovih bolesnika.

Zaključak: Rezultati ovih istraživanja trebali bi ukazati na važno mjesto simptoma boli kod pacijenata s psorijazom. Simptom boli u psorijazi valja redovito uzimati u obzir pri procjeni i liječenju kao i u budućim istraživanjima.

9. SUMMARY

Title: Assessment and burden of pain symptoms in psoriasis: experiences of patients and physicians

Objective: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease whose manifestations, in addition to skin involvement, include other unpleasant symptoms such as pain. Recent research has highlighted that the pain associated with psoriasis has so far been insufficiently studied. Therefore, the aim of the studies conducted within this doctoral thesis was to summarize the available evidence on this topic, to analyze outcomes related to pain used in registered clinical trials and to investigate the burden of pain symptoms in psoriasis through the experiences of patients and dermatologists.

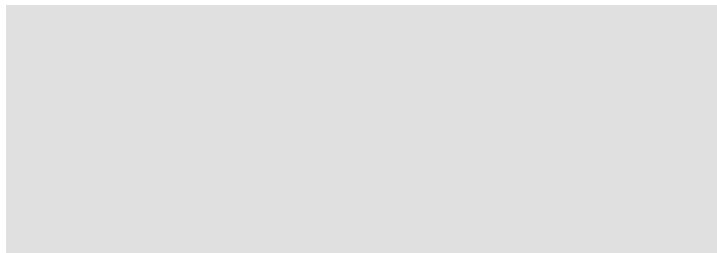
Methods: A systematic scoping review was used for mapping the literature on psoriasis and pain. In a meta-research study we analyzed all clinical trials of psoriasis interventions registered at ClinicalTrials.gov and the frequency of pain-related outcomes. We also conducted two qualitative studies based on semi-structured interviews with patients with psoriasis and dermatologists from Croatia. Data from qualitative studies were analyzed using interpretive descriptive and thematic analysis using a 4-step method for systematic text summarization.

Results: A search of the literature showed that the majority of studies addressed pain in psoriatic arthritis and pain was mentioned in the conclusion of only 21% of the articles. The second study found that only 0.6% of registered clinical trial protocols had pain as a primary outcome and 6.5% as a secondary outcome. Most patients with psoriasis emphasized the impairment of quality of life due to the presence of pain, as well as the importance of taking pain into account during the assessment and treatment of their disease. Dermatologists indicated the need to emphasize the importance of pain associated with psoriasis in clinical practice and the importance of considering pain during the assessment and treatment of these patients.

Conclusion: The results of these studies should indicate the important place of pain symptoms in patients with psoriasis. Pain in psoriasis should be considered more often in patient assessment and treatment as well as in future research.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI



ZAPOSLLENJE

- 2021. specijalistica dermatovenerologije, Klinika za dermatovenerologiju KBC-a Split
- 2015. specijalizantica, Klinika za dermatovenerologiju KBC-a Split
- 2015. doktorica medicine, Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije
- 2015. hrvatska licenca za liječničku djelatnost
- 2014. pripravnički staž u Hrvatskoj

IZOBRAZBA

- 2021. specijalist dermatovenerologije
- 2015. upisan doktorski studij Medicina utemeljena na dokazima, Medicinski fakultet u Splitu
- 2014. završila Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
- 2008. završila 1. jezičnu gimnaziju u Splitu

ČLANSTVA U STRUČNIM DRUŠTVIMA

- Hrvatsko dermatovenerološko društvo
- Hrvatska liječnička komora
- Hrvatski liječnički zbor
- Europsko dermatovenerološko društvo
- Međunarodno društvo za dermoskopiju
- Međunarodna organizacija liječnika za sprječavanje nuklearnog rata

OBJAVLJENI ZNANSTVENI ČLANCI

1. **Sanader Vucemilovic A**, Krnic Martinic M, Lazic Mosler E, Puljak L. Pain associated with psoriasis: a qualitative study. *Pain Med.* 2023 Oct 3;24(10):1189-1196. doi: 10.1093/pm/pnad067. PMID: 37243754.
2. **Sanader Vucemilovic A**, Puljak L. Outcome domains and measures for pain in psoriasis used in registered trials: analysis of studies on ClinicalTrials.gov. *J Comp Eff Res.* 2021 Aug;10(11):909-915. doi: 10.2217/cer-2021-0012.
3. **Sanader Vucemilovic A**, Nujic D, Puljak L. Pain associated with psoriasis: systematic scoping review protocol. *BMJ Open.* 2020 Jun 28;10(6):e031461. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031461.
4. Puizina Ivić N, Vuković D, **Sanader Vucemilovic A**, Markota Čagalj A, Bubić A, Drnas M. Urtikarija. *Paediatr Croat.* 2019; 63 (Supl 1): 209 – 215.
5. **Sanader A**, Komić D, Tandara M, Serec M, Pavličević I, Pesjak K, Svab I. Factors in traditional families which affect health and health care: a qualitative study. *Coll Antropol.* 2014 Sep;38(3):1001-7.

AKTIVNO SUDJELOVANJE NA KONGRESIMA

2018. Hrvatski dermatovenerološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem u Puli:

Sanader Vucemilovic A, Poljak B, Jeric M, Markota Cagalj A, Bubic A, Milic M, Drnas M, Simic L, Carija A, Puizina Ivic N. Itch in psoriasis and special skin locations management. HDVD Congress Pula, Croatia, 2018.

2018. 15. znanstveni prosinački simpozij u Zagrebu, Hrvatska:

Sanader Vucemilovic A, Markota Cagalj A, Bubic A, Poljak B, Jeric M, Susak Crncevic M, Drnas M, Milic M, Simic L, Puizina Ivic N. Promjena na donjoj vjeđi. Što je to? 15.Prosinački simpozij, Zagreb, Croatia, 2018.

2019. Svjetski kongres dermatologije u Milanu, Italija:

Sanader Vucemilovic A, Bubic A, Markota Cagalj A, Poljak B, Puizina Ivic N. Cutaneous neonatalni lupus erythematosus: a case report. World dermatology Congress, Milan, Italy, 2019.

2019. EADV kongres u Madridu, Španjolska:

Sanader Vucemilovic A, Bubic A, Susak Crncevic M, Andelinovic D, Puizina Ivic N. Microsporosis and gluten intolerance in women adult, EADV Congress, Madrid, Spain, 2019.

2020. Tečaj 1. kategorije – Tečaj za trajnu izobrazbu liječnika iz dermatovenerologije „Suvremena terapija u dermatovenerologiji“, Split, Hrvatska:

Bojcic I, **Sanader Vucemilovic A.** Melazma i vitiligo. Tečaj 1. kategorije, Suvremena terapija u dermatovenerologiji, Split, Hrvatska, 2020.

Andelinovic D, **Sanader Vucemilovic A.** Bulozna skupina bolesti. Tečaj 1. kategorije, Suvremena terapija u dermatovenerologiji, Split, Hrvatska, 2020.

2021. EDF edukacija Euroderm Excellence

STUDENTSKE AKTIVNOSTI

2014. dio organizacijskog odbora skupa IPPNW-a u Hrvatskoj, Split.

2014. aktivno sudjelovanje na međunarodnom kongresu u Ljubljani, prezentacija rada: "Čimbenici u tradicionalnim obiteljima koji utječu na zdravlje i zdravstvenu skrb: kvalitativna studija".

2012. edukacijska razmjena u Nizozemskoj, Kempenhaege – Clinic for Epileptology, Sleep Medicine and Neurocognition pod mentorstvom prof.dr.sc. Dirk Pevernagie.

2011. edukacijska razmjena na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Ljubljani, Katedra za obiteljsku medicinu pod mentorstvom prof. dr.sc. Igor Švab.

2011. aktivna sudionica timskog rada na 1. hrvatskom studentskom kongresu neuroznanosti, gdje sam prezentirala rad "Navike spavanja studenata Sveučilišta u Splitu" i osvojila 1. nagradu za najbolji studentski rad i prezentaciju.

2009. demonstrator na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

2009. volontersko sudjelovanje u istraživanju prof. dr. sc. Meštrović o kvaliteti života djece s posebnim potrebama na Klinici za pedijatriju KBC-a Split.

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik

Talijanski jezik

Njemački jezik

Španjolski jezik

11.1. Prilog 1. Cjelovita strategija pretraživanja za sve baze podataka

MEDLINE via OVID

1. Psoriasis/
2. psoria\$.ti,ab.
3. 1 or 2
4. (pain\$ or dolo?r or hurt\$ or ache or aching or pang? or \$algia or \$dynia or discomfort or nocicept\$ or analge\$ or an?esthe\$ or pain?kill\$ or antihyperalg\$ or algesi\$ or anguish\$ or suffer\$).tw
5. exp Pain/ or exp Nociception/ or exp Analgesia/ or exp Anesthesia/or exp Anesthetics/ or exp Analgesics/ or exp Stress, Psychological/or exp Stress, Physiological/
6. 4 or 5
7. 3 and 6

Embase via OVID

1. psoria\$.ti,ab.
2. exp psoriasis/
3. 1 or 2
4. (pain\$ or dolo?r or hurt\$ or ache or aching or pang? or \$algia or \$dynia or discomfort or nocicept\$ or analge\$ or an?esthe\$ or pain?kill\$ or antihyperalg\$ or algesi\$ or anguish\$ or suffer\$).tw
5. exp Pain/ or exp Nociception/ or exp Analgesia/ or exp Anesthesia/or exp Anesthetics/ or exp Analgesics/ or exp Stress, Psychological/or exp Stress, Physiological/
6. 4 or 5
7. 3 and 6

PsycINFO via OVID

1. psoria\$.ti,ab.
2. exp psoriasis/
3. 1 or 2

4. (pain\$ or dolo?r or hurt\$ or ache or aching or pang? or \$algia or \$dynia or discomfort or nocicept\$ or analge\$ or an?esthe\$ or pain?kill\$ or antihyperalg\$ or algesi\$ or anguish\$ or suffer\$).tw

5. exp Pain/ or exp Nociception/ or exp Analgesia/ or exp Anesthesia/or exp Anesthetics/ or exp Analgesics/ or exp Stress, Psychological/or exp Stress, Physiological/

6. 4 or 5

7. 3 and 6

Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) via Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] this term only

#2 psoria*:ti,ab,kw

#3 #1 or #2

Cochrane Database of Systematic Reviews via Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] this term only

#2 psoria*:ti,ab,kw

#3 #1 or #2

#4 MeSH DESCRIPTOR Pain EXPLODE ALL TREES

#5 #3 and #4

CINAHL via EBSCO

S9 S3 AND S8

S8 S4 OR S5 OR S6 OR S7

S7 TX pain* or dolo* or hurt* or ache or aching or discomfort or nocicept* or analge* or an?esthe* or pain?kill* or antihyperalg* or algesi* or anguish* or suffer*

S6 (MH "Anesthesia")

S5 (MH "Analgesia")

S4 (MH "Pain")

S3 S1 OR S2

S2 TX psoria*

S1 (MH "Psoriasis")

OpenGrey

Search keywords:

Psoriasis

Pain

ProQuest Dissertations & Theses

Search Keywords:

Psoriasis

Pain

11.2. Prilog 2. Pisane informacije za ispitanike o istraživanju i informirani pristanak (istraživanje među pacijentima)

INFORMACIJE O ISTRAŽIVANJU

Poštovani,

pozivamo Vas na sudjelovanje u istraživanju o doživljaju boli povezane s psorijazom među pacijentima. Istraživanje se provodi putem intervjua, između liječnice i ispitanika, bez prisutnosti drugih osoba, putem video-linka, preko platforme Zoom ili neke druge platforme koju Vi predložite, a koje će osigurati privatnost razgovora. Ukoliko pristanete na istraživanje, s liječnicom ćete dogovoriti termin razgovora u vrijeme koje će Vama odgovarati. Razgovor će trajati najviše 45 minuta. U razgovoru će Vam se postaviti unaprijed definirana pitanja o Vašem doživljaju boli povezanim s psorijazom, a Vi ćete imati priliku navesti i sve dodatne informacije, za koje smatrate da su važne, a nisu možda pokrivena unaprijed predviđenim pitanjima.

Molimo Vas za sudjelovanje jer su Vaša iskustva vrlo važna kako bismo u budućnosti mogli bolje pristupiti simptomu boli u bolesnika s psorijazom.

Molimo Vas da odgovorite na sva pitanja spontano i iskreno onako kako vam se na prvi pogled čini.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice „dr. Ivo Pedišić“ u Sisku. *[Napomena: protokol istraživanja još nije poslan Etičkom povjerenstvu; tekst ovog Dodatka je napisan pod pretpostavkom da će protokol istraživanja biti odobren]*

Nema rizika povezanih s ovim istraživanjem, odnosno razina neugode u ovom istraživanju nije veća od one koju doživljavate u svakodnevnim životnim situacijama.

Sudjelovanje u istraživanju je anonimno. Prikupljeni podaci će se koristiti samo za predmetno istraživanje i bit će pohranjeni u digitalnom obliku na računalu administratora istraživanja, zaštićenom lozinkom.

Pristup podacima imat će samo istraživači. Samo osoba koja s vama provodi razgovor znat će Vaš identitet, a Vaši podatci će se nakon toga anonimizirati pa drugi članovi tima i treće osobe neće znati tko je sudjelovao u istraživanju. U daljnjoj obradi koristit će se i objaviti

samo anonimni rezultati i to za potrebe izrade doktorske disertacije te pisanja znanstvenih članaka i predavanja.

Sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno i temelji se na Vašem pristanku te u bilo kojem trenutku imate pravo bez ikakvih posljedica odustati od sudjelovanja.

U skladu s mjerodavnim pravom, imate pravo na pristup Vašim osobnim podacima, ispravak, brisanje, ograničenje obrade i prenosivost osobnih podataka te pravo na prigovor protiv obrade te ulaganje pritužbe Agenciji za zaštitu osobnih podataka.

Važne napomene vezane za podatke prikupljene tijekom istraživanja glase:

- (i) imate pravo na zahtjev da se vaši podatci naknadno izbrišu, osim ako je riječ o podacima koji su već analizirani ili objavljeni;
- (ii) podatci će se koristiti samo za istraživačke svrhe;
- (iii) imate pravo pitati koji su podatci prikupljeni i tražiti provjeru tih podataka;
- (iv) sve informacije će biti analizirane u anonimnom ili pseudonimnom obliku;
- (v) glavni istraživač zadužen je za upravljanje projektom;
- (vi) vaši podatci trajno će se uništiti deset godina nakon dovršetka projekta; i
- (vii) glavni istraživač može podijeliti anonimizirane podatke ispitanika u istraživačke svrhe u skladu s principima FAIR (engl. *findable, accessible, interoperable, re-usable*) koje propisuje istraživački okvir EU (<https://bit.ly/1Y0OMaI>).

Ako po završetku istraživanja želite biti upoznati s njegovim rezultatima i zaključcima ili imate pitanja ili zahtjeva u odnosu na istraživanje, obratite se voditeljici istraživanja na adresu e-pošte (prof. dr. sc. Livia Puljak, livia.puljak@unicath.hr; tel: + 385 (0) 1 370 66 24).

Ako imate neke pritužbe provedeni postupak ili ste zabrinuti zbog nečega što ste tijekom istraživanja doživjeli, molimo Vas, obratite se voditeljici istraživanja koja nadgleda provedbu ovoga istraživanja. (prof. dr. sc. Livia Puljak, livia.puljak@unicath.hr; tel: + 385 (0) 1 370 66 24).

Molimo vas da se odazovete pozivu za sudjelovanje u istraživanju.

Srdačan pozdrav,

Ana Sanader Vučemilović

Specijalistica dermatovenerologije (kontakt tel. 021557540)

SUGLASNOST ZA SUDJELOVANJE

1. Potvrđujem da sam dana _____ u _____ pročitao/pročitala ovu obavijest za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno te se mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom pitanju.
3. Razumijem da će mojim izjavama imati pristup odgovorni pojedinci, tj. glavni istraživač i njegovi suradnici, članovi Etičkog povjerenstva ustanove (Opća bolnica „dr. Ivo Pedišić“, Sisak) koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup podacima koje ću iznositi u ovom istraživanju.
4. Želim sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika:

Potpis: _____

Ime i prezime (tiskanim slovima) _____

Datum: _____

Osoba koja je vodila postupak obavijesti za ispitanika i suglasnost za sudjelovanje:

Glavni istraživač na projektu:

Potpis: _____

Ime i prezime (tiskanim slovima) _____

Datum: _____

11.3. Prilog 3. Dodatak 3. Prijedlog demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika koje bi se analizirale u trećem istraživanju (među pacijentima)

Karakteristike	
Dob (godine)	
Spol	
Muško	
Žensko	
Obrazovanje	
Osnovna škola	
SSS	
VSS	
Radni status	
Student	
Zaposlen	
Umirovljen	
Nezaposlen	
Uvjeti života	
Sam	
U kućanstvu	
Trajanje psorijaze (godine)	
Najveći intenzitet boli povezane s psorijazom u zadnjem tjednu (0-10 NRS)	
Tip psorijaze	
Plak	
Pustulozna	
Guttata	
Inverzna	
Palmoplantarna	
Vlasište	
Nokti	

Način liječenja	
Lokalno	
Sustavno osim biološke terapije	
Biološka terapija	
Fototerapija	
Fotokemoterapija	
Ne koristi terapiju	
Liječnik koji vodi bolesnika	
Obiteljski liječnik	
Privatni dermatolog	
Dermatolog u sklopu bolničkog sustava	
Nitko	
Psorijatični artritis	
Da	
Ne	
Druge bolesti	
Srčane	
Jetrene	
Bubrežne	
Malignomi	
Metaboličke	
Dermatološke	
Infektivne	
Druge	

NRS = numerička bodovna ljestvica (engl. *numerical rating scale*)

11.4. Prilog 4. Intervju s ispitanikom – vodič kroz teme razgovora među pacijentima

Glavno pitanje	Pod-pitanja
Kako doživljavate svoju bolest (blagu, srednje tešku, tešku)?	
Opišite lokaciju boli za koju mislite da je vezana uz psorijazu	Koji dio (dijelovi) tijela vas boli (prikupiti detaljno objašnjenje)Koji dio
Koliko često osjećate bol povezanu s psorijazom?	
Opišite svoje osjećaje kada osjećate bol povezanu s psorijazom	
Opišite kako bol povezana s psorijazom generalno utječe na Vas	Kako se bol odražava na Vaš svakodnevni život? Imate li osjećaj da Vas ograničava u Vašem poslu? Imate li osjećaj da Vas ograničava u Vašim hobijima? Imate li osjećaj da Vas ograničava u Vašim obiteljskim odnosima?
Imate li osjećaje peckanja ili svrbeža, za koje smatrate da su povezani s psorijazom?	Ako da, molim opišite detaljno taj osjećaj. Možete li razlikovati navedeni osjećaj od osjećaja boli?
Što napravite kada osjetite bol povezanu s psorijazom?	
Pomaže li Vam primjena lokalnih pripravaka kad osjetite bol povezanu s psorijazom?	Ako da: -koje lijekove? -pomažu li Vam?_ -koliko često?
Koristite li trenutno neku od terapija za liječenje psorijaze?	Ako da: -koju?

Smatrate li kako je terapija koja se kod Vas koristi za liječenje psorijaze uspješna u smanjivanju osjećaja boli?	
Uzimate li lijekove za ublažavanje boli povezane s psorijazom?	Ako da: -koje lijekove? -pomažu li Vam? -koliko često?
Možete li navesti nešto što pogoršava Vašu bol povezanu s psorijazom?	
Jeste li ikada zbog boli povezane s psorijazom uzimali alkohol?	Ako da, koliko često?
Jeste li ikada zbog boli povezane s psorijazom uzimali nekakve druge nemedicinske pripravke?	Ako da: -koje pripravke? -koliko često?
Pita li Vas Vaš liječnik o boli vezanoj za psorijazu?	Ako da: -koliko često pita? -mijenja li se Vaša terapija ovisno o odgovoru?
Pričate li s ikim o Vašoj boli povezanoj s psorijazom?	Ako da, s kim? Ako da, koliko često? Ako da, pomaže li Vam to?
Smatrate li da bi liječnici trebali posvetiti više vremena pitanju boli povezanoj s psorijazom?	
Želite li još nešto dodati što Vas nisam pitala ili komentirati nešto što smo već pričali?	

11.5. Prilog 5. Pisane informacije za ispitanike o istraživanju i informirani pristanak (istraživanje među dermatovenerolozima)

INFORMACIJE O ISTRAŽIVANJU

Poštovani,

pozivamo Vas na sudjelovanje u istraživanju o doživljaju boli povezane s psorijazom među dermatovenerolozima. Istraživanje se provodi putem intervjua, između liječnice i ispitanika, bez prisutnosti drugih osoba, putem video-linka, preko platforme Zoom ili neke druge platforme koju Vi predložite, a koje će osigurati privatnost razgovora. Ukoliko pristanete na istraživanje, s liječnicom ćete dogovoriti termin razgovora u vrijeme koje će Vama odgovarati. Razgovor će trajati najviše 45 minuta. U razgovoru će Vam se postaviti unaprijed definirana pitanja o Vašem doživljaju boli povezanim s psorijazom, a Vi ćete imati priliku navesti i sve dodatne informacije, za koje smatrate da su važne, a nisu možda pokrivena unaprijed predviđenim pitanjima.

Molimo Vas za sudjelovanje jer su Vaša iskustva vrlo važna kako bismo u budućnosti mogli bolje pristupiti simptomu boli u bolesnika s psorijazom.

Molimo Vas da odgovorite na sva pitanja spontano i iskreno onako kako vam se na prvi pogled čini.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice „dr. Ivo Pedišić“ u Sisku. *[Napomena: protokol istraživanja još nije poslan Etičkom povjerenstvu; tekst ovog Dodatka je napisan pod pretpostavkom da će protokol istraživanja biti odobren]*

Nema rizika povezanih s ovim istraživanjem, odnosno razina neugode u ovom istraživanju nije veća od one koju doživljavate u svakodnevnim životnim situacijama.

Sudjelovanje u istraživanju je anonimno. Prikupljeni podaci će se koristiti samo za predmetno istraživanje i bit će pohranjeni u digitalnom obliku na računaru administratora istraživanja, zaštićenom lozinkom.

Pristup podacima imat će samo istraživači. Samo osoba koja s vama provodi razgovor znat će Vaš identitet, a Vaši podatci će se nakon toga anonimizirati pa drugi članovi tima i treće osobe neće znati tko je sudjelovao u istraživanju. U daljnjoj obradi koristit će se i objaviti

samo anonimni rezultati i to za potrebe izrade doktorske disertacije te pisanja znanstvenih članaka i predavanja.

Sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno i temelji se na Vašem pristanku te u bilo kojem trenutku imate pravo bez ikakvih posljedica odustati od sudjelovanja.

U skladu s mjerodavnim pravom, imate pravo na pristup Vašim osobnim podacima, ispravak, brisanje, ograničenje obrade i prenosivost osobnih podataka te pravo na prigovor protiv obrade te ulaganje pritužbe Agenciji za zaštitu osobnih podataka.

Važne napomene vezane za podatke prikupljene tijekom istraživanja glase:

- (i) imate pravo na zahtjev da se vaši podatci naknadno izbrišu, osim ako je riječ o podacima koji su već analizirani ili objavljeni;
- (ii) podatci će se koristiti samo za istraživačke svrhe;
- (iii) imate pravo pitati koji su podatci prikupljeni i tražiti provjeru tih podataka;
- (iv) sve informacije će biti analizirane u anonimnom ili pseudonimnom obliku;
- (v) glavni istraživač zadužen je za upravljanje projektom;
- (vi) vaši podatci trajno će se uništiti deset godina nakon dovršetka projekta; i
- (vii) glavni istraživač može podijeliti anonimizirane podatke ispitanika u istraživačke svrhe u skladu s principima FAIR (engl. *findable, accessible, interoperable, re-usable*) koje propisuje istraživački okvir EU (<https://bit.ly/1Y0OMaI>).

Ako po završetku istraživanja želite biti upoznati s njegovim rezultatima i zaključcima ili imate pitanja ili zahtjeva u odnosu na istraživanje, obratite se voditeljici istraživanja na adresu e-pošte (prof. dr. sc. Livia Puljak, livia.puljak@unicath.hr; tel: + 385 (0) 1 370 66 24).

Ako imate neke pritužbe provedeni postupak ili ste zabrinuti zbog nečega što ste tijekom istraživanja doživjeli, molimo Vas, obratite se voditeljici istraživanja koja nadgleda provedbu ovoga istraživanja. (prof. dr. sc. Livia Puljak, livia.puljak@unicath.hr; tel: + 385 (0) 1 370 66 24).

Molimo vas da se odazovete pozivu za sudjelovanje u istraživanju.

Srdačan pozdrav,

Ana Sanader Vučemilović

Specijalistica dermatovenerologije (kontakt tel. 021557540)

SUGLASNOST ZA SUDJELOVANJE

1. Potvrđujem da sam dana _____ u _____ pročitao/pročitala ovu obavijest za gore navedeno znanstveno istraživanje te sam imao/imala priliku postavljati pitanja.
2. Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno te se mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica po zdravstvenom ili pravnom pitanju.
3. Razumijem da će mojim izjavama imati pristup odgovorni pojedinci, tj. glavni istraživač i njegovi suradnici, članovi Etičkog povjerenstva ustanove (Opća bolnica „dr. Ivo Pedišić“, Sisak) koje je odobrilo ovo znanstveno istraživanje. Dajem dozvolu tim pojedincima za pristup podacima koje ću iznositi u ovom istraživanju.
4. Želim sudjelovati u navedenom znanstvenom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika:

Potpis: _____

Ime i prezime (tiskanim slovima) _____

Datum: _____

Osoba koja je vodila postupak obavijesti za ispitanika i suglasnost za sudjelovanje:

Glavni istraživač na projektu:

Potpis: _____

Ime i prezime (tiskanim slovima) _____

Datum: _____

11.6. Prilog 6. Prijedlog demografskih i profesionalnih karakteristika ispitanika u studiji koje bi se koristile u četvrtom istraživanju (među specijalistima dermatovenerolozima)

Karakteristike	
Dob (godine)	
Spol	
Muško	
Žensko	
Radni status	
Zaposlen	
Umirovljen	
Radni staž kao liječnik (godine)	
Radni staž kao dermatovenerolog (godine)	
Mjesto zaposlenja	
U bolničkom sustavu	
Privatna praksa	
Uže područje rada	

11.7. Prilog 7. Intervju s ispitanikom – vodič kroz teme razgovora među specijalistima dermatovenerolozima

Glavna pitanja	Pod-pitanja
Koliko iskustva imate s pacijentima s psorijazom?	
Smatrate li da bol ima važnu ulogu u sklopu psorijaze?	Objasnite svoj odgovor
Možete li procijeniti koliki postotak vaših pacijenata koji pate od psorijaze trpe bol povezanu s psorijazom?	
Pitate li Vaše pacijente s psorijazom o boli?	Ako da, koliko često? Ako da, koliko se to odražava na propisanu terapiju?
Pitate li Vaše pacijente o osjećaju peckanja ili svrbeža?	Ako da, znaju li razlikovati navedeni osjećaj od osjećaja boli?
Navodi li bolesnik bol najviše na mjestu prisutnih kožnih lezija?	Ako ne, na kojem dijelu tijela se najčešće vaši pacijenti žale na bol povezanu s psorijazom?
Savjetujete li pacijentima primjenu lijekova za ublažavanje boli povezane s psorijazom?	Ako da, koliko često?
Preporučujete li pacijentima koji trpe bol povezanu s psorijazom konzultaciju s drugim specijalistima?	Ako da, kojima?
Smatrate li da bol povezana s psorijazom smanjuje kvalitetu života vaših pacijenata?	Objasnite svoj odgovor
Možete li navesti nešto što pogoršava bol povezanu s psorijazom u Vaših pacijenata?	
Koji su vam najvažniji ciljevi koje želite ostvariti u liječenju bolesnika koji pate od	

psorijaze?	
Želite li još nešto dodati što Vas nisam pitala ili komentirati nešto što smo spomenuli, a vezano za bol povezanu s psorijazom?	