

Celková léčba psoriázy u dětí

Benáková N.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
přednosta prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.

Čes-slov Derm, 88, 2013, No. 6, p. 309–311

Souhrnný, přehledný a velmi pěkný článek o léčbě psoriázy u dětí byly publikován v letošním druhém čísle našeho časopisu [1]. Následující text je doplněním zmíněného článku, protože pro rozvedení celkové léčby nebylo tolik prostoru – až po jeho redakci vyšly další recentní články se zajímavými aktualitami.

I u dětí může být psoriáza závažná, těžká, nereagující na dostatečnou lokální terapii a fototerapii a stav si vyžaduje celkovou léčbu. Není ale k dispozici žádná standardizace či doporučené postupy, a tak se dosud volba léčby odvíjela především od odborných znalostí a osobní zkušenosti konkrétního lékaře. V poslední době s rozvojem poznatků o chorobě a až explozivním nárůstem farmak

v oblasti biologické léčby, přibývá i zkušeností a odborných článků z oblasti celkové konvenční léčby na velkých počtech dětí s psoriázou. Tyto údaje jsou základem pro expertní konsenzy, které mohou sloužit jako vodítko pro ošetřující lékaře a představují i jakýsi předstupeň pro budoucí guidelines. Volba celkové léčby psoriázy u dětí tedy v současnosti vychází z kombinace vlastních zkušeností a nejlepších dostupných odborných referencí (best evidence) s cílem vytvořit pro pacienta individuální léčebný plán, kde je vyvážený poměr rizik ku prospěchu. U dětských pacientů je třeba brát v potaz na prvním místě dlouhodobou bezpečnost, respektive rizika uvažované celkové léčby, protože mají celý život, bohužel s psoriázou,

Tabulka 1. Přehled konvenčních celkových léků pro léčbu psoriázy u dětí

	Dávka	Vyšetření před zahájením léčby (screening)	Vyšetření v průběhu léčby (monitorování)	Poznámka
Metotrexát	0,2–0,7 mg/kg/týdně	Ko+diff., jaterní a ledvinné testy, hepatitis A,B,C riziková – HIV	Ko+diff., jaterní testy 1. měsíc 1krát týdně, 2. měsíc á 2 týdny pak á 2–3 měsíce – při stabilním dávkování ledvinné testy 1–2krát ročně	odběry až 5 dnů po poslední dávce – jinak vždy přechodné zvýšení transamináz; nejsou standardy pro jaterní biopsii; RTG S + P – při obtížích
Acitretin	0,5–1 mg/kg/denně	Ko+diff., jaterní a ledvinné testy, lipidogram dívký po menarce těhotenský test	jaterní testy a lipidogram á 1 měsíc, při stabilním dávkování á 3 měsíce; těhotenský test 1krát/měsíc	RTG všech končetin a páteře 1krát/rok nebo při potížích; oční vyšetření při potížích
Cyklosporin A	3–5 mg/kg/denně	TK 2krát ledvinné a jaterní testy, lipidogram moč chemicky + sediment Mg, K, kyselina močová riziková – HIV	TK při každé kontrole ledvinné a jaterní testy, lipidogram, KO + diff., Mg, K 1.–2. měsíčně á 2 týdny, pak 1krát měsíčně	při malém efektu sérové hladiny CsA

(upraveno podle [2])

před sebou. Ale dilema léčit celkově versus neléčit je třeba vidět i z druhé strany mince – nejedná se jen o malé děti, ale o „děti“ do 18 let, kdy rozsáhlá, svědicí, bolestivá, všem zjevná kožní choroba vede k psychosociálním důsledkům. A kvalita života není floskule, i když je citována často až příliš. Kromě odborné stránky při zvažování celkové léčby jako takové a volbě konkrétního léku je pro lékaře též náročná stránka formální, respektive potenciálně forenzní – málokterý výrobce má totiž ve svém Souhrnu údajů o přípravku (SPC) uvedeno použití u dětí. Takže léčba je spojena též s nutnou zatěžující agendou, jako jsou Informované souhlasy atp.

Celková léčba psoriázy u dětí a dospívajících je problémem a výzvou i pro zkušené dětské dermatology, natož pro ostatní dermatology či pediatry, kteří vzhledem k malému počtu dětských dermatologů musí tyto případy též řešit. A tak jsou velkým přínosem souhrnné, kvalitní články zaměřené na praxi. Jedním z nich je letošní práce autorky Ann Marqueling a Kelly Cordoro z kliniky pediatrické dermatologie na univerzitě ve Stanfordu (Kalifornie, USA) [2]. Formulují stručně a přehledně současné, důkazy podpořené postupy v léčbě a didakticky je dokumentuje na deseti kazuistikách. Článek uvádí přes 114 prospěšných citací.

Nejdůležitější vybrané údaje pro praxi:

1. **acitretin (ACI)** jako jediný celkový lék bez imunosupresivních vlastností představuje první volbu u generalizované pustulózní psoriázy, u gutátní psoriázy a u diseminované vulgární psoriázy s malou infiltrací ložisek (thin-plaque psoriasis), dále pro palmoplantární psoriázu. Reference o účinnosti a bezpečnosti acitretinu u dětí s psoriázou jsou již od věku šesti měsíců. Není lékem první volby pro diseminovanou vulgární psoriázu s velkou infiltrací ložisek (thick-plaque psoriasis) a erythrodermii. Dávkování je obdobné jako u dospělých – tabulka 1. Hepatotoxicity i při chronickém používání nebyla u dětí hlášena. Kostní změny (předčasný uzávěr epifyzeálních štěrbin, hyperostózy, kalcifikace předních ligament páteře a snížení kostní denzity) jsou u dávek pod 1 mg/kg/den vzácné, reference jsou spíše u dávek vyšších, při léčbě ichthyózy [2].
2. Na rozdíl od léčby psoriázy u dospělých jsou jak **cyklosporin A (CsA)**, tak i **metotrexát (MTX)** považovány u dětí pouze za léky „záchranné“, a to především pro imunosupresivní vlastnosti. Jsou tedy oba doporučovány jen pro indukční léčbu, po stabilizaci choroby je třeba přejít na udržovací léčbu jiným lékem, fototerapií či jen lokálními léčivy. Jsou léky první volby u ložiskové psoriázy s velkou infiltrací ložisek (thick-plaque psoriasis) a erythrodermické psoriázy dětí. Dále obecně u těžké, refrakterní ložiskové psoriázy a pustulózní psoriázy dětí (tedy, kde je acitretin neúčinný, netolerovaný či kontraindikovaný); cyklosporin A je pro svůj rychlý nástup efektu též dobrou volbou pro rychle progredující těžkou psoriázu.

Metotrexát má též další související indikaci, a to psoriatickou artritidu dětí. Pokud jsou děti (a rodiče) léčené metotrexátem dobře poučeni, lék se používá v přiměřeném dávkování a pacienti jsou průběžně klinicky a laboratorně

sledováni, objevují se nežádoucí účinky jen řídce. Z hlediska lékových interakcí u dětí, které až na výjimky neužívají nějakou chronickou medikaci, jsou to zejména antipyretika/analgetika (NSAR) a ko-trimoxazol. Cyklosporin A má četné lékové interakce vzhledem k metabolismu přes cytochrom P 450, u dětí je třeba se vyvarovat zejména makrolidových antibiotik.

O účinnosti a bezpečnosti metotrexátu u dětí s psoriázou je dostatek referencí, a to již od věku dvou let, u cyklosporinu A od jedenácti měsíců věku. Z důvodu většího poměru tělesného povrchu ke hmotnosti a věkových rozdílů ve farmakokinetice cyklosporinu A, je u dětí často třeba vyšších dávek než u dospělých, tedy je často smysluplné zahajovat maximální dávkou – 5 mg/kg/den [2].

3. **Kortikoidy** k celkové léčbě psoriázy nejsou v odborné literatuře doporučovány; prakticky byly kontraindikovány, a to nejen pro známé nežádoucí systémové účinky, ale i pro následnou nestabilitu psoriázy s rizikem vývoje v erythrodermii, rebound fenomén a transformaci v pustulózní psoriázu. V reálné praxi ale nastávají komplikované situace, kde je potřeba brát tuto léčebnou možnost v potaz, zejména u pacientů se současnou psoriatickou artritidou (PsA). A to ne jako monoterapii, ale jako kombinovanou léčbu (např. s MTX či ACI) pro krátkou indukční fázi s následným přechodem na jiný bezpečnější lék. Touto sekvenční strategií lze předejít i dalšímu nežádoucímu účinku – tachyfyxii. Z celkových kortikoidů se z hlediska klinické odpovědi i podle odborné literatury jeví účinnější triamcinolon než prednison [3].

Zajímavý je fakt, že v praxi u pacientů s PsA (mají v 80 % současné kožní postižení) léčených celkovými kortikoidy nedochází po jejich vysazení k exacerbaci či rebound fenoménu kožních projevů, jak by se podle odborné literatury dalo očekávat. A podobné údaje z metaanalýz platí pro pacienty léčené celkovými kortikoidy se souběhem psoriázy s m. Crohn, ulcerózní kolitidou či revmatoidní artritidou [3]. Ostatně ve smyslu zrevidování dosavadního postoje nepoužívat celkové kortikoidy, a to obecně pro léčbu psoriázy bez ohledu na věk, se zabývá recentní článek prof. Mrowietze z Kielu (SRN) [3]. Autoři apelují na aktuální posouzení a přehodnocení dosavadního přístupu v léčbě těžké psoriázy celkovými kortikoidy. Nejedná se o renesanci používání celkových kortikoidů u psoriázy ve schématech jako u jiných dermatóz, ale o cílené použití kortikoidů v kombinacích u vybraných skupin na základě údajů, získaných prospektivními klinickými studii, které budou zaměřeny především na reálný výskyt výše uvedených nežádoucích účinků. Stávající negativní doporučení totiž takovými údaji podložena nejsou a statistické údaje z praxe tomu též neodpovídají. Potenciální místo celkových kortikoidů vidí autoři v kombinované léčbě, např. s biologiky, kde by počáteční léčba vedla k rychlejšímu nástupu efektu (což kombinace MTX s biologikem neumožňuje) a ke snížení nežádoucí tvorby protilátek proti léku, a tím snižování účinnosti biologika s dobrou léčbou.

V schematickém přehledu lze tedy z hlediska strategie celkové léčby psoriázy u dětí uvést:

1. **Ložisková psoriáza** – léky první volby k indukční léčbě jsou cyklosporin A a metotrexát, k udržovací léčbě pak acitretin.
2. **Pustulózní psoriáza** – lékem první volby je acitretin. Pokud ho nelze použít, pak cyklosporin A nebo metotrexát. K udržovací léčbě je doporučován pouze acitretin.
3. **Rychle progredující, nestabilní psoriáza** (ložisková či pustulózní) – lékem první volby je cyklosporin A.
4. **Artropatická psoriáza** (se současnou kožní psoriázou) – lékem první volby je metotrexát, a to jak pro indukční, tak udržovací léčbu.

Všechny celkové léky používané pro léčbu těžké a léčebně refrakterní psoriázy mají potenciál nežádoucích účinků, u takto těžkých případů je však často větším rizikem pro pacienta chorobu neléčit než léčit. Pro všechny konvenční celkové léky se zejména z hlediska dlouhodobé bezpečnosti zdůrazňuje význam léčby kombinované, sekvenční a rotační. Nutné je klinické a laboratorní monitorování, spolupráce pacienta a rodičů.

Pro lékaře je tato léčba velmi náročná, protože dosud neexistují doporučené postupy, které by odborně i forenzně tuto problematiku jednoznačně pokryly. Celosvětově je ale již dostatek údajů, objevují se souhrnné články s metaanalýzami, expertní konsenzusy, takže po odborné stránce přibývá validní odborné literatury. V dohledné době se tedy dočkáme standardizovaných postupů pro dávkování, laboratorní sledování za léčby, ale

i pro detekci komorbidit [4] a pro dlouhodobou bezpečnost. Ale než se získá a vyhodnotí dostatečné množství údajů pro koncipování „guidelines“, je třeba spoléhat na vlastní znalosti, zkušenosti a schopnosti a využít též konziliární dermatologickou a mezioborovou spolupráci (dětská revmatologie), aby takové případy bylo možno zvládnout.

LITERATURA

1. BUČKOVÁ, H. et al. Léčba psoriázy u dětí. *Čes-slov Derm.*, 2013, 2, 59–71.
2. MARQUELING, A. L., CORDOR, K. M. Systemic treatment for severe pediatric psoriasis. *Dermatol. Clin.*, 2013, 31, s. 267–288.
3. MROWIETZ, U., DOMM, S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *JEADV*, 2013, 27, s. 1022–1025.
4. WOOTON, C. I., MURPHY, R. Psoriasis in children: should we be worried about comorbidities? *Br. J. Dermatol.*, 2013, 168, s. 661–663

Adresa pro korespondenci:
 as. MUDr. Nina Benáková, Ph.D
 Dermatovenerologická klinika I. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2
 120 00 Praha 2
 e-mail: nina.benakova@email.cz



NEEDS OF PATIENTS Czech-English Phrasebook for Beginners

Dominika Benešová

Galén, 2012, 96 s. – Třetí, doplněné a přepracované vydání

Formát: 155x225 mm, brožované, černobíle

Cena: 200 Kč

ISBN: 978-80-7262-935-0

Již třetí vydání této příručky je určeno zejména zahraničním studentům medicíny a poslouží jim k procvičení konverzace mezi lékařem a pacientem. Těžiště textu je ve střídání otázek lékaře a odpovědí pacienta seskupených do tematických celků – na anglické otázky lékaře (přeložené do češtiny) následuje několik možných českých odpovědí pacienta (přeložených do angličtiny). Všechny použité výrazy pak čtenář najde v připojeném česko-anglickém a anglicko-českém slovníku.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou na adresu LD, s.r.o., Tiskárna Prager, Kováků 9, 150 00 Praha 5, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz. Na objednávku laskavě uveďte jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.