

A psoriasis helyi kezelése

Topical therapies in psoriasis

KUI RÓBERT DR., KOVÁCS RÉKA DR., KEMÉNY LAJOS DR.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a psoriasis vulgaris helyi kezelési lehetőségeit. Az általános kezelési elvek leírását követően részletesen bemutatják a lokális kortikoszteroidok, a dithranol, a D-vitamin analógok, a calcineurin inhibitorok és a hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó helyi készítmények jellemzőit és a mindennapi klinikai gyakorlatban való alkalmazását.

Kulcsszavak:
psoriasis – helyi kezelés – kortikoszteroid
– D-vitamin analóg

SUMMARY

The authors review the topical treatment possibilities in psoriasis. After a discussion of general treatment methods they present detailed descriptions of topical therapeutics that employ corticosteroids, dithranol, vitamin D analogues, topicals with fixed combination of agents and calcineurin inhibitors along with their application in an everyday clinical setting.

Key words:
psoriasis – topical therapy – corticosteroid
– vitamin D analogue

A psoriasis helyi kezelésének általános elvei

A psoriasis kezelésében a helyi terápia mind önállóan, mind a szisztémás és fénykezelések kiegészítéseként alkalmazható. Általánosságban javasolható, hogy aktív hatóanyag esetén a kezelt testfelszín nagysága a teljes testfelület 10%-át ne haladja meg. Amennyiben az érintett testfelszín nagysága meghaladja a 10% értéket, a helyi kezelés nem javasolt önálló kezelés formájában. A psoriasis helyi kezelésében általánosan elfogadott gyakorlat a kezelés első lépéseként a psoriasisos pikkelyek eltávolítása hámlasztó hatású anyagok segítségével (keratolysis). Erre a célra leggyakrabban 5–10% szalicilsavat, ritkábban egyéb hámlasztó hatású anyagokat (tejsav, karbamid, nátrium-klorid) tartalmazó készítmények használhatóak. A psoriasisos tünetek hosszú távú gondozásánál alapvető fontosságú az emolliensek rendszeres alkalmazása is.

Helyi kortikoszteroidok

A helyileg alkalmazott kortikoszteroidok az 50-es évek óta a psoriasis kezelésének első vonalbeli gyógyszerei. Számos erősségben és kiszerelésben (kenőcs, krém, emulzió, hab, oldat) elérhetőek. A lokális kortikoszteroidok va-

soconstrictiót okozó potenciáljuk alapján több hatáserősségi csoportba sorolhatók enyhe hatású készítményektől (pl. hidrokortizon) a szuperpotens szteroidokig (pl. klobetazol-17-propionát).

A kortikoszteroidok antipsoriaticus hatásukat antiinflammatorikus, antiproliferatív, immunosuppresszív és vasoconstrictós hatásukon keresztül fejtik ki. A kortikoszteroidok a cytoplasmában az ún. glükokortikoid receptorokhoz (GR) kötődnek, majd a sejtmagba transzportálódnak. Itt az aktivált GR-kortikoszteroid komplexek a DNS speciális szakaszaihoz kötődnek, mely által befolyásolják számos gén transzkripcióját, többek között azokat is, melyek proinflammatorikus citokineket kódolnak. A helyi alkalmazást követő szisztémás abszorpció több tényezőtől függ. Többek között a hatóanyag tulajdonságaitól, a vivőanyagtól, az érintett testfelszín hámbARRIERJÉNEK ÉPSÉGÉTŐL, a kezelt testfelszín nagyságától. A lipofil vivőanyagok mélyebb penetrációt biztosítanak. Az okklúzióban való alkalmazás 5–10-szeresére növeli a felszívódás mértékét.

Monoterápiában általában napi egyszeri alkalmazás elegendő. Egyéb helyi készítményekkel, fénykezeléssel, szisztémás szerekekkel kombinálható. Az arc és a hajlatok területére enyhe, közepes hatású szerek alkalmazása javasolt, a testfelszín többi területére potens készítmények is alkalmazhatóak. A hatás kialakulása után, a dózis vagy az erősség fo-

Levelező szerző: Kui Róbert dr.
e-mail: kui.robort@med.u-szeged.hu

lyamatos csökkentése, majd intermittáló kezelés javasolt. Kontroll nélküli folyamatos használat nem ajánlott. Tachyphylaxis létrejöttével számolni kell.

Klinikai vizsgálatok betametazon-dipropionát, mometazon-furoát és klobetazol-17-propionát hatóanyagokkal történtek. A szerek egyértelmű hatékonyságot mutattak a psoriasisos bőrtünetek kezelésében. A leghatékonyabbnak a szuperpotens szteroidok bizonyultak. A lokális kortikoszteroidok szalicilsavval ill. D-vitamin analóggal történő kombinációja fokozza a terápiás hatást (lásd Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények című fejezet).

A lokális kortikoszteroidok alkalmazása nagy elővigyázatosságot igényel. Hosszan tartó használat mellett előfordulhatnak bőrfertőzések, perioralis dermatitis, bőratrofia, teleangiectasiák, hypertrichosis, striák. Közepes és szuperpotens készítmények nagy felületen való használata mellékvesekéreg szuppressziót okozhat. Ezen mellékhatások valószínűsége a hatóanyag erősségének megfelelő kiválasztásával, intermittáló adagolással, a megfelelő kezelési felület megválasztásával és rövid távú kezeléssel csökkenthető. Az arc, a genitális régiók, a nyak és az intertriginosus területek érzékenyebbek a többi bőrterületnél, azaz itt hamarabb alakul ki bőratrofia. A többi bőrterület kevésbé érzékeny, főleg a tenyerek és a talpak területén kicsi a mellékhatások előfordulásának esélye.

A kortikoszteroidok nem teratogén hatású vegyületek, ezért megfelelő elővigyázatossággal terhességben helyi kezelésként alkalmazhatóak. Helyileg nagy felületen alkalmazott szuperpotens készítmények növekedésszervi elmaradást, ill. adrenocorticalis atrófiát okozhatnak a magzatnál. A helyileg alkalmazott kortikoszteroidok kiválasztódnak az anyatejbe, ezért a szoptatás alatt szuperpotens szerek alkalmazása nem ajánlott.

A közlemény összeállításának időpontjában Magyarországon forgalomban lévő, a psoriasis lokális kezelésében használható kortikoszteroid tartalmú készítményeket az 1. táblázat tartalmazza.

D-vitamin analógok

A psoriasis helyi kezelésére az első D-vitamin analóg helyi készítményt, a calcipotriolt (Daivonex®) 1992-ben törzskönyvezték, majd ezt követte a takalcitol (Curatoderm®) és a calcitriol. Magyarországon jelenleg egy D-vitamin analógot önmagában tartalmazó készítmény (Curatoderm®) és két erős hatású kortikoszteroiddal kombinált készítmény (Daivobet® kenőcs/oleogél, Xamiol® oleogél) érhető el psoriasisos indikációban.

A D-vitamin (1,25-dihidroxi-D3-vitamin) és annak analógjai a sejten belül a D-vitamin receptorokhoz kötődnek, melyek a sejtmagreceptorok családjába tartoznak a retinoid, thyroid ill. szteroid hormonreceptorokkal együtt. A ligandot megkötő receptorok befolyásolják különböző gének expresszióját, és ezáltal csökkentik különböző proinflammatorikus citokinek és fokozzák néhány antiinflammatorikus citokin termelődését. A D3-vitaminhoz kötött szignáltranszdukciós kaskád befolyásolja más transzkripciós faktorok működését, me-

lyek szerepet játszanak a psoriasisos gyulladás kialakulásában. Ezen felül gátolja a keratinocita hiperproliferációt, és elősegíti azok differenciálódását.

A legtöbb adat a calcipotriollal kapcsolatosan áll rendelkezésünkre. A hatóanyag egyértelmű hatékonyságot mutatott enyhe és közép súlyos psoriasis vulgaris kezelésében. A hatékonyság és a tolerancia tovább volt növelhető, ha D3-vitamin analógokat lokális kortikoszteroidokkal kombinálták (lásd Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények című fejezet). A lokálisan alkalmazott D3-vitamin analógok általában jól tolerálhatók, bár átmeneti bőrirritáció előfordulhat különösen az arcon vagy az intertriginosus területeken. UV fényterápiával vagy szisztémás kezelésekkkel kombinálható. Kalcium metabolizmus zavarával járó betegségek, súlyos vese- vagy májbetegség esetén ill. hypercalcaemiát okozó gyógyszerekkel együtt nem használható. Ne alkalmazzuk együtt szalicilsav tartalmú lokális készítményekkel (inaktiváció miatt). UV fény közvetlen hatására a D3-vitamin analógok szintén inaktiválódhatnak.

Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények

Kalcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációja

A calcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációját tartalmazó készítményt (Daivobet®) 2002-ben törzskönyvezték psoriasis kezelésére. A készítmény egyedülálló abból a szempontból, hogy kifejezetten a psoriasisos bőrtünetek kezelésére fejlesztették ki, és kizárólag ebben az indikációban került törzskönyvezésre. Hatékonyságát monoterápiában számos, magas evidenciaszintű vizsgálat támasztotta alá. Ez alapján kifejezetten ajánlott a psoriasis helyi kezelésére. A kombináció további előnye, hogy csökken a D-vitamin analógok által kiváltott bőrirritáció mértéke ill. az extracelluláris mátrix elemeire kifejtett hatása révén a calcipotriol csökkent a betametazon által okozott bőratrofia mértékét.

Az azonos hatóanyagtartalmú oleogél formulát (Xamiol®) 2010-ben törzskönyvezték a hajás fejbőr psoriasisának kezelésére, majd az oleogélt 2012-ben Daivobet® gél néven a hajás fejbőr kezelésén túl a teljes testfelület kezelésére is törzskönyvezték. A fentivel azonos hatóanyag kombináció 2015-től hab aeroszol formában is elérhetővé vált (Enstilar®).

Kortikoszteroidok és szalicilsav kombinációja

A lokális kortikoszteroidokat előszeretettel kombinálják szalicilsavval a különböző helyi készítményekben. A közlemény megírásakor Magyarországon a betametazon-dipropionát + 3% szalicilsav (Diprosalic® kenőcs/oldat) ill. a mometazon-furoát + 5% szalicilsav kombináció (Elosalic® kenőcs), valamint a prednizolon + 4 mg/ml szalicilsavat tartalmazó oldat (Alpicort®) érhető el. Az elvégzett vizsgálatok igazolták, hogy a szalicilsavval történő kombináció valamelyest fokozza a lokális kortikoszteroid kezelés hatékonyságát psoriasisban. Elsősorban a parakeratotikus szaruréteggel borított psoriasisos bőrtünetek kezelésére javasolt. A készítmények hatáserősségét és a vívőanyagot a kezelen-

Hatásereősség	Hatóanyag	Név	Gyógyszerforma		
Szuperpotens (IV. csoport)	klobetazol-propionát	Dermovate	kenőcs, krém, oldat		
		Clostanasol	kenőcs, krém		
		Clobex	sampon		
Erős hatású (III. csoport)	mometazon-furoát	Elocom	kenőcs, krém, oldat		
		Elosalic*	kenőcs		
		Momegen	kenőcs		
		Mofuder	krém		
		Azocutan	krém		
	metilprednizolon- aceponát	Advantan	zsíros kenőcs, kenőcs, krém, emulzió, oldat		
			flutikazon-propionát	Cutivate	kenőcs, krém
			betametazon-dipropionát	Diprosalic*	kenőcs, oldat
Xamiol†, Daivobet†	oleogél, kenőcs				
fluokinolon-acetonid	Flucinar	gél, kenőcs			
Mérsékelten erős hatású (II. csoport)	hidrokortizon-butirát	Laticort	kenőcs, krém		
		Locoid	kenőcs, zsíros krém, emulzió, oldat		
	triamkinolon-acetonid	Ftorocort	kenőcs		
Gyenge hatású (I. csoport)	prednizolon	Prednisolon- Pannonpharma	kenőcs		
		Alpicort*	oldat		

*A készítmények a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett szalicilsavat is tartalmaznak.

† A készítmények a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett kalcipotriolt is tartalmaznak.

1. táblázat

A közlemény összeállításának időpontjában Magyarországon forgalomban lévő kortikoszteroid tartalmú készítmények

dő terület érzékenységének megfelelően ajánlott megválasztani.

Kalcineurin inhibitorok

A kalcineurin inhibitorok (tacrolimus, pimecrolimus) az atópiás dermatitis kezelésére kifejlesztett készítmények. A sejtekben a kalciumdependens foszfatáz és a kalcineurin gátlása által szelektíven blokkolják a T-sejtekben a proinflammatorikus citokinek (pl. TNF-alfa) szintézisét. Ezek a citokinek a psoriasis patogenezisében is fontos szerepet játszanak. Az első vizsgálatok psoriasis vulgarisban 1998-ban történtek. A készítmények azonban csak okklúzióban voltak hatékonyak, okklúzió nélkül alacsony hatékonyságot mutattak.

További vizsgálatok viszont hatékonynak mutatták a helyileg alkalmazott kalcineurin inhibitorokat az arc, intertriginosus területek és az anogenitalis régió kezelésére. A pimecrolimus (Elidel® 1%-os krém) és a tacrolimus (Protopic® 0,03% és 0,1%-os kenőcs) Magyarországon atópiás dermatitis indikációban van törzskönyveztve, nem jóváhagyott psoriasis vulgaris indikációban. A készítmények hatásereőssége kb. a II. osztályú kortikoszteroidokéhoz hasonló. Előnyük a lokális szteroidokkal szemben, hogy alkalmazásuk során bőr-atrófia nem lép fel. Állatkísérletes modellekben kalcineurin inhibitorok és az UV fény együttes alkalmazása epithelialis tumorok fokozott kialakulásához vezetett. Bár ez a jelenség emberi alkalmazás során még nem volt megfigyelhető, a készítmények UVB v. PUVA kezeléssel történő kombinációja nem ajánlott.

Ditranol

A psoriasis helyi kezelésének klasszikus szere a ditranol (1,8-dihidroxi-9-antron, antralin, cignolin), melynek szerepe a kozmetikailag tolerálhatóbb kezelések megjelenése óta csökkent. Galewski és Unna 1916-ban mutatta be psoriasis kezelésére, és a 80-as évekig előszeretettel és kiterjedten alkalmazták.

A ditranol pontos hatásmechanizmusa a mai napig sem tisztázott. In vitro és in vivo is képes gátolni a sejtproliferációt. Gátolja a neutrofil granulocytákat és a monocytákat, ill. azok migrációját. Csökkenti a T-lymphocyták proliferációját és a proinflammatorikus citokinek termelődését. Ezenfelül normalizálja a keratinocytá differenciációt, ill. gátolja azok proliferációját azáltal, hogy csökkenti többek között az EGF-R (epidermal growth factor receptor) kifejeződését, és blokkolja annak működését. A helyileg alkalmazott ditranol nem mutatható ki a vérben szignifikáns mennyiségben. Erősen lipofil tulajdonsága révén gyorsan a bőrben lévő sejtekhez kötődik. A fő hatásmechanizmusért a szabadgyök-képződés és ezáltal a DNS-szintézis, intracelluláris enzimek és a mitokondriumok gátlása a felelős.

A psoriasis kezelésében leginkább fekvőbeteg ellátás keretén belül javasolt alkalmazni. A kezelés nagyon biztonságos. Habár bőrirritáció, égő érzés, erythema és átmeneti barna elszíneződés kialakulhat, szisztémás mellékhatások nem fordulnak elő.

A hazánkban is elterjedtebb ún. „short-contact” módszer során a beteg 0,1–1%-os ditranol kenőcsöt használ a psoriasisos bőrre, majd 10 perc elteltével meleg vízzel lemossa. A későbbiekben, amennyiben kifejezett gyulladás nem észlelhető, a behatási idő 30 percig növelhető, vagy a koncentráció emelhető. Amennyiben túlzott bőrirritáció lép fel, javasolt a behatási idő vagy a koncentráció csökkentése.

A visszafejlődő plakkok területén gyakori az átmeneti hiperpigmentáció. Az arc és a szemek környékének kezelését kerülni kell. Kiemelt óvatossággal alkalmazandó az intertriginosus területeken (hónalj, lágyékhajlat, emlők alatti te-

rület). A szer használata során gyakori a bőr, szőrzet, körmök és a ruházat barnás elszíneződése. A ditranol kezelés jól kombinálható fényterápiával, lokális szteroid- és D-vitamin analóg kezelésekkel.

Helyi retinoidok

A psoriasis helyi kezelésében használt egyetlen helyi retinoid a tazarotén, egy potens, 3. generációs retinoid származék. 0,05%-os és 0,1%-os gél formájában alkalmazzák. Magyarországon nincs forgalomban.

Kátrányszármazékok

A kőszénkátrány a kőszén lepárlási terméke, közel 400 komponens keveréke alkotja. A kátrányszármazékok már több mint száz éve használatosak a psoriasis és ennél is régebben egyéb bőrbetegségek kezelésében mint antiszeptikus és viszketés elleni szerek. Helyenként még mindig fellelhetőek olyan készítmények, melyek e hatóanyagot tartalmazzák. Az International Agency for Research on Cancer a kátrányszármazékokat rákkeltő anyagként tartja számon, emiatt forgalmazásuk nem megengedett. Ebből adódóan a kátrányszármazékok alkalmazása psoriasisban nem javasolt.

IRODALOM

- A közlemény a Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma által kiadott „Bizonyítékokon alapuló irányelvek a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez” című szakmai irányelv rövidített változata. Bizonyítékokon alapuló irányelvek a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez / Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma. pp. 93-109. In: Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. 2011, p. 109.

Érkezett: 2018. 06. 28.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 05.