

A psoriasis hagyományos szisztémás kezelése

Traditional systemic treatment of psoriasis

HOLLÓ PÉTER DR., SÁRDY MIKLÓS DR.
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt időszakban a psoriasis immunopathogenesisének részletes megismerése alapjaiban változtatta meg a psoriasisról alkotott elképzeléseinket és számos új kezelést eredményezett. A biológiai terápia korában ugyanakkor reneszánszukat élék a hagyományos szisztémás gyógyszerek is, melyekkel kapcsolatban szintén sok új ismeretet szereztünk az utóbbi időben. Mindezek a kezelési sémákban elfoglalt helyüknek az újra gondolásához vezettek, melynek révén mára a középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek komplex kezelése még jobb eredménnyel és kevesebb nem várt szövődéssel végezhető.

A közleményben a szerzők összefoglalják a psoriasis hagyományos szisztémás szerekekkel való kezelésének elméleti és klinikai alapjait a modern szemlélet tükrében.

Kulcsszavak:

**psoriasis –hagyományos szisztémás kezelés
– methotrexat, cyclosporin – acitretin
– apremilast– fumársav**

SUMMARY

Detailed new data on the immunopathogenesis of psoriasis changed our view on the disease and resulted in new treatment possibilities. Lot of new knowledge was gained about traditional antipsoriatic drugs as well, which also have an increased importance in the era of biologicals. Reappraisal of treatment guidelines of moderate to severe psoriasis led to increased efficacy and less adverse events in the treatment.

Authors summarize the latest approaches of traditional psoriatic systemic drugs.

Key words:

**psoriasis – traditional systemic drugs
– methotrexat – cyclosporin – acitretin
– apremilast – fumaric acid**

A psoriasis modern kezelésének általános szempontjai

A psoriasis kezelésére választandó stratégiát alapvetően a bőrtünetek kiterjedtsége, azok lokalizációja és jellege, illetve az ízületi érintettség, az arthropathia kiterjedése, típusa és súlyossága határozza meg. Ezen elsődleges kritériumok mellett azonban számos további szempontot is figyelembe kell vennünk: a beteg neme és életkora, általános egészségi állapota, kísérő betegségei és rendszeresen szedett gyógyszerei, életminőség elvárásai, pszichés státusza, korábbi kezeléseinek eredményessége, életmódja, tervezett gyermekvállalás.

A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. Ennek során figyelembe kell venni a lehetséges szövődmények, első

sorban a súlyos, irreverzibilis ízületi deformitások kialakulásának megelőzését is. Mindezek alapján a bőrtünetek közepesúlyos-súlyos kiterjedése esetén vagy súlyos arthritis psoriaticával szövődött esetekben a hatásos szisztémás kezelés mielőbbi elkezdése indokolt (1,2).

Ennek első választandó szere a hazai finanszírozási protokoll alapján valamely hagyományos szisztémás antipsoriaticus szer. Ezek közül is elsőként választandó a methotrexat, további lehetőség a cyclosporin, esetleg az acitretin. Fumársav idehaza nem elérhető, de Németországban igen elérhető, hazai páciensek is hozzájuthatnak. Ezen szerek hatástalanága vagy kontraindikációja esetén váltunk biológiai válaszmódosító szerekre. Egyes jól körülírt esetekben biológiai és hagyományos antipsoriaticus szisztémás szer együtt adására is sor kerülhet. Már idehaza is elérhető korlátozott formában az apremilast is (3,4).

Levelező szerző: Holló Péter dr.
e-mail: hollo.peter@med.semmelweis-univ.hu

A hagyományos szisztémás kezelés szerelei

Methotrexat

A methotrexat (MTX) hatásos hosszú távú kezelési alternatívát jelent mind bőrtünetek, mind ízületi érintettség esetén középsúlyos és súlyos psoriasisban. A kezelés hatása viszonylag lassabban, 8-12 hét alatt épül fel. 16 hetes MTX kezelés után a betegek 60-75%-ánál tapasztaltak PASI50 választ. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy hosszú távú kezelésnél hatásossága tovább fokozódik. A monoterápiában való alkalmazás mellett a biológiai szerek elsőként választandó lehetséges (sőt, egyes betegségekben, így például rheumatoid arthritis infliximab kezelésének kötelezően alkalmazott) kiegészítő szere is. A biológiai szerekkel való kombinálást részben a potenciózó hatás miatt közvetlenül is kialakuló jobb terápiás eredmény, másrészt a monoklonális ellenanyag elleni antitestképződés gátlása is indokolja.

A kezelést többféle séma alapján kezdhetjük, alacsonyabb dózissal feltitralva, vagy magasabb kezdő dózissal, a maximális hatás elérése után csökkentve azt.

Fenntartó kezelésben a lehető legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazása (max. 25 mg/hét) javasolt. Szájon át vagy szubkután injekció formájában adható. Ez utóbbi biohasznosulása lényegesen jobb, a gastrointestinalis mellékhatások is lényegesen ritkábbak és túladagolása nem fordul elő, viszont a tableta rugalmasabban dozírozható és kényelmesebb. A methotrexat alkalmazásának legfőbb gátját a kontraindikációk és a lehetséges mellékhatások jelentik. Ezek közül a legfontosabbak a hepatotoxicitás, nephrotoxicitás, csontvelődepresszió, túl erős immunosuppresszió, interstitialis pneumonitis, orális és gastrointestinalis fekélyek, illetve az igen ritka, de annál súlyosabb allergiás reakciók.

Fogamzóképes korú nőknek csak hatékony fogamzásgátlás mellett adható, melyet a methotrexat kezelés felfüggesztését követően még legalább 6 hónapig folytatni kell. Ugyanez vonatkozik a kezelt férfiak partnereire is tekintettel a genotoxikus hatására. Emellett a spermatogenezisre kifejtett hatása révén a férfi nemzőképességet is károsan befolyásolhatja.

A biztonságosabb alkalmazhatóság érdekében szükséges a betegek gondos kiválasztása, felvilágosítása, szigorú ellenőrzése, és kiegészítő kezelésként folsav, vagy folinsav adása. A methotrexat rendelkezik a szisztémás kezelések közül a legalacsonyabb napi terápiás költséggel (5,6).

Retinoidok

Az acitretin hatásosságát számos tanulmány vizsgálta, eredményük igen változó. Az alacsony dózisú, monoterápiában alkalmazott acitretin kezelés hatásossága középsúlyos-súlyos psoriasisban nem kielégítő. Magasabb dózissal hatásossága javul, bár ezzel gyakran járnak együtt a bőrt és nyálkahártyát érintő mellékhatások. Az európai S3 szakmai előirat éppen ezért adását nem javasolja. Egyes betegcsoportokban ugyanakkor megpróbálható: Például súlyos tenyéri-talpi érintettség esetén hatása előnyös lehet. Egyidejű ízületi érintettség esetén az arthritisre is ható egyéb szerek preferálandók.

Fogamzóképes korú nőknél teratogén hatása miatt a kezelés befejezését követően még három évig kötelező a fogamzásgátlás, mely kontraindikálja náluk az acitretin al-

kalmazását. Fényterápiával való kombinálhatósága a retinoid kezelés előnyeként értékelhető.

Ciclosporin

Számos tanulmány alapján psoriasis vulgaris kezelésében a ciclosporin bizonyítottan hatásos. Adása ajánlott egyidejű ízületi érintettség fennállása esetén ha a methotrexat hatástalan vagy kontraindikált.

A ciclosporin elsősorban indukciós kezelésben alkalmazható. Maximum két évig adható hosszú távú kezelésként, de a ma elfogadott sémák legtöbbször fél éves kezelést alkalmaz. Alkalmazását leggyakrabban fokozódó toxicitás vagy a hatásfok csökkenése miatt kell megszakítani. A lehetséges mellékhatások, mint a nephrotoxicitás és vérnyomás emelkedés, illetve a malignomák kialakulásának lehetősége miatt, a kockázat-haszon tényezők gondos és individuális mérlegelése szükséges. Alkalmazásánál problémát jelenthet, hogy számos gyógyszerrel kölcsönhatás alakulhat ki.

Adása fogamzóképes korú, akár a közeli jövőben terhességet tervező nőknél, illetve májkárosodásban szenvedő betegeknél jön szóba leginkább, mert se nem teratogén, se nem hepatotoxikus.

Leflunomid

Magyarországon nemrégiben megjelent szer, emiatt említése feltétlenül indokolt. A dihydroorotate dehydrogenase enzim gátlása révén a primidin szintézist csökkenti. Indikációja az arthritis psoriatica, tanulmányok eredményei alapján azonban a bőrtünetekre is előnyös hatást fejthet ki. Tekintettel arra, hogy a reumatológiai gyakorlatban széles körben alkalmazzák, ismerete fontos. Biológiai kezelés esetén perzisztáló bőrtünetekre jó hatással lehet kombinációban.

Fumársav-észterek

1994. óta van Fumaderm® néven forgalomban Németországban. A súlyos, terápiarezisztens psoriasis kezelésére engedélyezett készítmény négyféle fumársav-észter keverékéből áll. A gyümölcssavak közé tartozó fumársav mind növényekben, mind az emberi szervezetben fiziológiásan is előfordul, a citromsavciklus egyik metabolitja. Élelmiszerekben ízfokozóként használják, de felszívódása az észter származékokkal szemben nagyon rossz, így farmakológiai jelentősége nincs. Hatása feltehetően a T- és B-sejtek, továbbá a keratinocyták osztódásának gátlásán alapul. A gyógyszer vitatott helyzetét jelzi, hogy semmilyen más országban nem került forgalomba, aminek oka nem a hatás hiánya, hanem a mintegy 60%-ban kialakuló gastrointestinalis mellékhatások (főleg hányinger, hasmenés, hasi görcsök), melyek alkalmazását korlátozzák. Esetenként hepato- és/vagy nephrotoxicus is lehet. E mellékhatások miatt nagyon alacsony dózisban kell kezdeni („Fumaderm initial®”), s lassan emelni. Ha a mellékhatások nem tolerálhatók, akkor váltani kell más szerre. Viszont a kezelt betegek mintegy harmadában érdemi mellékhatások nélkül jó terápiás eredmény érhető el (7).

Apremilast

Az apremilast egy szájon át szedhető foszfodiészteráz-4 gátló, mely az intracelluláris cAMP-szint emelésével a

TNF -szekréciót gátolja. Indikációja psoriasisban és psoriasis arthritiben nagyon hasonlít a biológiai készítményekéhez, azaz csak más, nem-biológiai terápiás lehetőségek kimerülése esetén indikált. Mellékhatásai nagyon ritkák és elhanyagolhatóak, főleg gastrointestinalis intolerancia és felső légúti infekciók fordulnak elő. Mivel azonban hepato- vagy nephrotoxikus hatása nincs, akár polymorbid betegeknek is adható. Sajnos csak a betegek harmadában-negyedében érhető el elfogadható mértékű javulás, azonban ha a javulással a beteg elégedett, akkor ez a gyógyszer adható a mellékhatások legkisebb esélyével és súlyosságával valamennyi szisztémás szer közül, továbbá jóval biztonságosabb és olcsóbb a biológiai terápiáknál. Magyarországon jelenleg még csak korlátozottan elérhető (8).

IRODALOM

1. *Lebwohl M.*: Psoriasis *Lancet* (2003) *361*, 1197-204.
2. *Kimball A. B.*: National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*, (2008) *58*, 1031-42.
3. *Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. és mtsai.*: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) *Oct;23 Suppl 2*, 1-70.
4. *Nast A., Amelunxen L., Augustin M. és mtsai.*: S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2018 May) *16(5)*, 645-669. doi: 10.1111/ddg.13516.
5. *Zurita C., Pérez G. M., Fernández H. C. P. és mtsai.*: Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *J Dermatolog Treat.* (2017 Aug) *28(5)*, 401-405. doi: 10.1080/09546634.2016.1273469. Epub 2017 Jan 9.
6. *Raaby L., Zachariae C., Østensen M. és mtsai.*: Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol.* (2017 Apr 6) *97(4)*, 426-432. doi: 10.2340/00015555-2599
7. *Dickel H., Bruckner T., Altmeyer P.*: Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study. *JEADV* (2018) *Apr 28*. doi: 10.1111/jdv.15019. [Epub ahead of print]
8. *Reich K., Gooderham M., Green L. és mtsai.*: The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52 week results from fase IIIb, randomized placebo-controlled trial (LIBERATE) *JEADV* (2017) *Mar; 31(3)*, 507-17 doi:10.1111/jdv 14015

Érkezett: 2018. 07. 02.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 06.