

## Proaktív stratégia a psoriasis helyi kezelésében – szakértői állásfoglalás

### Proactive strategy in the topical treatment of psoriasis: a clinical practice statement

KUI RÓBERT DR.<sup>1</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>1</sup>, GYULAI ROLLAND DR.<sup>2</sup>,  
SZEGEDI ANDREA DR.<sup>3</sup>, HOLLÓ PÉTER DR.<sup>4</sup>, WIKONKÁL NORBERT DR.<sup>4,5</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika<sup>1</sup>  
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika<sup>2</sup>  
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika<sup>3</sup>  
Simmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika<sup>4</sup>  
Magyar Honvédség Egészségügyi Központ<sup>5</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis krónikus, relapszusokra hajlamos bőrbetegség, melynek kezelésében nagy szerepe van a lokális kortikoszteroidokkal végzett helyi kezelésnek. Jelenleg a gyakorlatban az aktív tünetek kezelésére irányuló ún. „reaktív” kezelési stratégia terjedt el, melynél egy idő után elkerülhetetlen a tünetek kiújulása. A relapszusok negatív hatással vannak a betegek életminőségére, ezért ezek számának csökkentése fontos terápiás cél. A proaktív kezelési stratégia azt jelenti, hogy a korábban tünetes bőrterületeket meghatározott időpontokban kezelésben részesítjük a remisszió fenntartásának érdekében. A calcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációját tartalmazó habbal végzett, magas evidenciaszintű klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy a heti két alkalommal végzett proaktív kezelés megnyújtotta az első relapszusig eltelt időtartamot, csökkentette a relapszusok előfordulását, valamint megnövelte a remisszióban eltöltött napok számát jelentős mellékhatások előfordulása nélkül.

#### Kulcsszavak:

psoriasis – proaktív kezelés – calcipotriol –  
betametazon

#### SUMMARY

Psoriasis is a chronic, relapsing disease. Topical treatment with local corticosteroids plays a significant role in the management of psoriasis. In the current medical practice, the so called reactive treatment approach, which treats active symptoms is used. However, using this method, the relapse of the symptoms is inevitable. Relapses may affect unfavourably the quality of life of the patients, therefore reducing the frequency of the relapses is an important therapeutic target. A proactive treatment approach means that previously symptomatic areas of the skin are treated at specific times to maintain remission. Clinical studies with a high level of evidence using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate foam have shown that proactive treatment administered two times weekly can prolong the time until the first relapse. Furthermore, this treatment method may reduce the frequency of the relapses and may increase the number of days spent in remission without any major side effects.

#### Key words:

psoriasis – proactive management –  
calcipotriol – betamethasone

Psoriasis vulgaris esetében a testfelszín érintettsége széles skálán mozog. A léziók mérete az egészen kis átmérőjű tünetektől a csaknem az egész testfelszínt beborító nagy kiterjedésű plakkokig változhat. A psoriasisban szenvedő betegek nagy része (kb. 80%) az enyhe-középsúlyos kategóriába sorolható a testfelszín érintettsége alapján. A psoriasis azonban kis kiterjedésű tünetek esetén is szig-

nifikáns hatással lehet a betegek életminőségére, szociális életére, munkavégzési képességére is (1). A psoriasis terápiájában számos hatékony kezelési lehetőséggel rendelkezünk (helyi készítmények, fényterápia, kismolekulájú betegségmódosító szisztémás szerek, biológiai terápiák). A psoriasis természeténél fogva, krónikus, sokszor hullámzó lefolyású bőrbetegség, ahol remissziós időszakok

és relapszusok váltják egymást. A betegség kezelése során figyelmet kell fordítani az aktív tünetek kezelésére (remissio elérése) és a relapszusok kivédésére, megelőzésére. A különböző terápiás modalitások más-más ezirányú stratégiát kívánnak. A kezelést nehezítheti a betegek nem kelő együttműködése (adherencia) (2,3). A mellékhatások lehetőségének csökkentése, és ezzel a beteg biztonságos kezelése szintén nagy kihívás elé állítja a kezelőorvost. Mivel a betegek nagy része enyhe-középsúlyos psoriasisban szenved ill. a fent említett kezelési lehetőségek nem mindenki számára elérhetőek, a psoriasisban szenvedő betegek igen nagy hányada részesül helyi kezelésben, ami általában lokális kortikoszteroid készítményeket jelent. Mindemellett a szisztémás szerek adása mellett is csaknem minden esetben szükség van kiegészítő helyi kezelésre.

A jelenleg általánosságban alkalmazott stratégia a helyi kezelés során az aktív tünetek kezelésére irányul („reaktív” kezelés). Remisszió elérésekor a kezelés általában leállításra kerül, és relapszus esetén a terápia újra elkezdődik. A relapszusok negatív hatással vannak a betegek életminőségére, ezért ezek számának csökkentése (a remisszió elérése mellett) szintén fontos terápiás célnak tekinthető (4).

### Kihívások a psoriasis helyi kezelése során

Psoriasis helyi kezeléséhez számos készítmény áll rendelkezésünkre, ezek majdnem kivétel nélkül lokális kortikoszteroidot vagy egy kortikoszteroid és egy másik hatóanyag fix kombinációját tartalmazzák. A hatóanyagokat változatos vivőanyagok tartalmazzák (kenőcs, krém, olat, oleogél, hab-aeroszol) (5). Mind a hatóanyag és mind a vivőanyag megválasztása alapvető fontosságú a sikeres terápia szempontjából. A vivőanyag kulcsfontosságú a hatóanyag megfelelő bőrbe való penetrációjára ill. a beteg adherenciájára szempontjából. Bár a lokális kortikoszteroidok a psoriasis kezelésében igen hatékonyak bizonyultak, mindemellett számos nem kívánatos mellékhatással is rendelkeznek (bőrrófia, teleangiectasiák, hipopigmentáció stb.). A kontrollálatlanul, nagy testfelszínen alkalmazott lokális kortikoszteroidok akár mellékvesekéreg szuppressziót is okozhatnak (6). A kezelés során tehát kiemelt figyelmet kell fordítani a mellékhatások elkerülésére. A lokális kortikoszteroidok elterjedt használata ellenére kevés vizsgálat és irányelv áll rendelkezésünkre a hosszú távú alkalmazást és biztonságosságot illetően. Sok beteg kifejezetten tart a lehetséges mellékhatások miatt a helyi szteroidok használatától (szteroid fóbia), ami tovább rontja az adherenciát (7).

A hosszú távú terápiás megközelítést illetően ill. betegek adherenciájának növelésére korlátozott iránymutatók állnak rendelkezésre. Ez a tény, összeadódva a psoriasis krónikus, relapszusokra hajlamos jellegével, hozzájárul a psoriasis hatékony hosszú távú kezelésének kihívásaihoz, ezért a remisszió fenntartására, illetve a relapszusok megjelenésének csökkentésére további iránymutatók szükségesek.

### A relapszust befolyásoló tényezők psoriasisban

Fenntartó kezelés nélkül a remisszióban lévő psoriasisos tünetek előbb-utóbb ismét aktívvá válnak. Relapszus a psoriasisos betegek igen nagy százalékában előfordul, és gyakran már néhány héten belül jelentkezik. Egy tanulmány szerint még a sikeres helyi kezelés után is a betegek 88%-a tapasztalja a tünetek kiújulását 6 hónap utánkövetés során (8). A betegek egy részében pedig a helyi kezelés leállítását követően az ún. „rebound” jelenség is előfordulhat, ami azt jelenti, hogy a kiindulási tünetektől súlyosabb tünetek jelentkezhetnek a kezelés megszakítását követően (9).

A relapszus során a tünetek az esetek döntő többségében a korábban érintett bőrfelületeken jelentkeznek ismét (10). Ennek a legvalószínűbb magyarázata, hogy a remisszióban lévő bőrfelületeken is olyan reziduális betegség aktivitás lehet jelen, ami szemmel látható gyulladást okoz, viszont kialakul egy kóros szöveti immunológiai memória, ami a psoriasis által korábban nem érintett területekre nem jellemző. A remisszióban lévő bőrfelületeken olyan ún. szöveti memóriasejtek (tissue-resident memory T-cells) maradhatnak vissza, amelyek a relapszus elindításában döntő szerepet játszanak (10,11). Ezek valamilyen stimulus hatására ismét képesek elindítani a gyulladást kaszkádot, beindítva a psoriasisra jellemző gyulladást mintázatot (12). A korábban tünetes bőrfelületeken „molekuláris heg” marad hátra, melyben több mint 200 gén fokozott expressziója figyelhető meg továbbra is, többek között a IL-17, IL-22 útvonalhoz köthető géneké (10).

Mindemellett számos környezeti faktor is szerepet játszhat a betegség aktiválódásában (stressz, alkohol, gyógyszerek, fertőzések stb.) (13).

### A psoriasis proaktív helyi kezelése: alapelvek és evidenciák

A „reaktív” kezelési szemlélettel ellentétben a proaktív kezelés azt jelenti, hogy a korábban tünetes bőrfelületeket meghatározott időpontokban kezelésben részesítjük a remisszió fenntartásának érdekében. A proaktív szemlélet nem új keletű a bőrbetegségek helyi kezelésében. Atopias dermatitis esetén az irányelvek ezt a kezelési módot javasolják: kalcineurin inhibitor ill. lokális kortikoszteroid alkalmazását meghatározott időszakonként a fellángolások megelőzésére. Ennek hatékonyságát számos klinikai vizsgálat igazolta (14). Természetesen ilyen kezelési stratégiát csak olyan hatóanyaggal lehet biztosítani, melynek alkalmazása hosszú távon is biztonságos.

A kalcipotriol és betametazon-dipropionát (Cal/BD) fix kombinációját tartalmazó készítményt 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 klinikai vizsgálat támasztotta alá.

A fenti hatóanyag kombináció, kenőcs és gél vivőanyag után, 2015-től hab aeroszol formában is elérhetővé vált. A hab aeroszol formulában a szuperszaturációnak köszönhetően a hatóanyagok teljesen oldott formában vannak jelen a bőrön, ami jobb bőrpenetrációt és így nagyobb biológiai hasznosulást biztosít, ez pedig összességében magasabb klinikai hatékonyságot eredményez. A hab aeroszollal végzett kezelés ennek köszönhetően az azonos hatóanyag tartalmú kenőcsnél is szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult. A készítmény hosszú távú használata során sem okozott lokális szteroid mellékhatásokat ill szisztémás toxicitási tüneteket beleértve a mellékvesekéreg szuppressziót (15).

Ezidáig a Cal/BD hatóanyag tartalmú hab aeroszol készítmény az egyetlen, amivel a proaktív kezelési stratégia hatékonyságára és biztonságosságára irányuló vizsgálatokat végeztek. Az 52 hetes, randomizált, vivőanyag-kontrollált vizsgálat során a négy hétig tartó, napi egyszeri kezelést előíró bevezető fázis után a betegeket véletlenszerűen két csoportra osztották. Az egyik csoport (n=256) heti kétszer folytatta a Cal/BD hab használatát (proaktív csoport), a másik pedig ugyanezt a vivőanyaggal végezte (reaktív csoport, n=265). A betegek természetesen nem tudták, hogy az általuk heti két alkalommal alkalmazott szer tartalmaz-e hatóanyagot vagy sem. A vizsgálat végpontját a relapszus bekövetkezése jelentette (PGA  $\geq$  2). A vizsgálat során a proaktív csoport esetén a relapszusig eltelt medián időtartam 56 nap volt szemben a reaktív csoporttal, ahol ugyanez 30 nap volt, azaz a proaktív kezelés

26 nappal volt képes meghosszabbítani a remisszió időtartamát. A tünetek kiújulásának rizikója 43%-kal volt csökkenthető a proaktív kezelésnek köszönhetően. A relapszus ráta 46%-kal csökkent, ami azt jelenti, hogy míg proaktív kezelés esetén egy év alatt átlagosan 3,1 relapszusra kell egy betegnek számítani, a reaktív kezelés esetén ez 4,8-ra nő. Egy évre kivetítve a remisszióban töltött napok száma a proaktív kezelés esetén 41 nappal növekszik meg. A vizsgálat során a mellékhatások alacsony számban fordultak elő, és nem volt szignifikáns különbség a mellékhatások arányában a két csoport között (16) (1. ábra).

Joggal merül fel a kérdés, hogy a proaktív kezelés magasabb költséggel jár-e a reaktív kezelési stratégiához képest. Egy finnországi tanulmány költséghatékonysági elemzése arra a következtetésre jutott, hogy a proaktív kezelés esetén jelentkező kevesebb relapszus, az életminőségre gyakorolt pozitív hatáson felül, összességében kisebb egészségügyi költséggel járt azoknál a betegeknél, akik elérték a jó klinikai válaszkészség kritériumait (mPASI75, mPASI  $\leq$  2 and DLQ1  $\leq$  1) (17).

Összefoglalva tehát a fenti vizsgálat bebizonyította, hogy a Cal/BD habbal heti két alkalommal végzett proaktív kezelés megnyújtotta az első relapszusig eltelt időtartamot, csökkentette a relapszusok előfordulását, valamint megnövelte a remisszióban eltöltött napok számát jelentős mellékhatások kialakulása nélkül. Ezen tények alapján a Cal/BD hab ideális jelölt lehet a mindennapi klinikai gyakorlatban a psoriasis proaktív szemléletű helyi kezelése esetén.

## Proaktív terápia – a PSO-LONG vizsgálat eredményei

### Hatékonyság<sup>1</sup>

- 26 nappal növekedett az első relapszusig eltelt idő (56 vs 30 nap)
- 4,8-ról 3,1-re csökkent a relapszusok száma
- 1 év alatt 41 nappal növekedett a betegek remisszióban eltöltött ideje

### Biztonságosság<sup>1</sup>

- A mellékhatások előfordulása alacsony és túlnyomórészt enyhe volt
  - Nem voltak bőrtrófiás mellékhatások
  - Nem volt klinikailag szignifikáns hatása a kalcium anyagcserére vagy a HPA tengelyre
  - A proaktív kezelést jól tolerálták a betegek
- HPA tengely: hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely

1.: Lebwohl M, *et al*, J Amcad Dermatol. 2021;84(5):1269-1277.

## PROAKTÍV KEZELÉSI SÉMA Ca/BD KÜLSŐLEGES HAB ALKALMAZÁSA ESETÉN

- **INDUKCIÓS KEZELÉS: naponta 1-szer, 4 hétig**
- **FENNTARTÓ KEZELÉS: hetente 2-szer a következő relapszusig**
- **Relapszus esetén: INDUKCIÓS KEZELÉS a következő remisszióig (max. 4 hét)**
- **Remisszió esetén: FENNTARTÓ KEZELÉS a következő relapszusig**

Ca/BD: kalcipotriol/betametazon-dipropionát

### 2. ábra

A proaktív kezelési stratégia sémája

### Összefoglalás

A psoriasis lokális terápiája során a jelenleg elterjedt „reaktív” kezelési szemlélet nem alkalmas hosszú távú remisszió fenntartására, mivel ismert tény, hogy a klinikailag tünetmentes bőrben „immunológiai heg” marad vissza, mely szerepet játszik a tünetek gyors visszatérésében a kezelés megszakítását követően. A relapszusok negatív hatással vannak a betegek életminőségére, ezért a helyi kezelés során célul kell kitűzni a tünetek kiújulásának késleltetését ill. a relapszusok számának csökkentését. A kalcipotriol/betametazon-dipropionát habbal végzett aktív kezelési periódust (négy héten keresztül napi egyszeri alkalmazás) követően, a hetente két alkalommal végzett proaktív kezelés alkalmas lehet a fenti kezelési célok megvalósítására, ezt a fent ismertetett klinikai vizsgálatok is alátámasztják (2. ábra).

### IRODALOM

1. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., és mtsai.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 58, 826–850.
2. Stein Gold L.F.: Topical therapies for psoriasis: improving management strategies and patient adherence. *Semin Cutan Med Surg.* (2016) 35(Suppl 2), S36–S44.
3. Segaert S., Calzavara-Pinton P., de la Cueva P., és mtsai.: Long-term topical management of psoriasis: the road ahead. *J Dermatolog Treat.* (2020) 24, 1–10.
4. Lebowhl M., Thaçi D., Warren R.B.: Addressing challenges associated with long-term topical treatment and benefits of proactive management in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(Suppl 1), 35–41.
5. Kúri R., Kovács R., Kemény L.: A psoriasis helyi kezelése. *BVSZ.* (2018) 94(4), 194–197.
6. Cheryl L., Howard I.M.: Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol.* (2002) 3(3), 141–147.
7. Mueller S.M., Itin P., Vogt D.R., és mtsai.: Assessment of „corticophobia” as an indicator of non-adherence to topical corticosteroids: a pilot study. *J Dermatolog Treat.* (2017) 28, 104–111.
8. Samarasekera E.J., Sawyer L., Wonderling D., és mtsai.: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol.* (2013) 168, 954–967.
9. Mommers J.M., van Erp P.E., van DeKerkhof P., és mtsai.: Clobetasol under hydrocolloid occlusion in psoriasis results in a complete block of proliferation and in a rebound of lesions following discontinuation. *Dermatology.* (1999) 199, 323–327.
10. Suarez-Farinas M., Fuentes-Duculan J., Lowes M.A., Krueger J.G.: Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol.* (2011) 131, 391–400.
11. Matos T.R., O’Malley J.T., Lowry E.L. és mtsai.: Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing ab T cell clones. *J Clin Invest.* (2017) 127, 4031–4041.
12. Benezeder T., Wolf P.: Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin Immunopathol.* (2019) 41, 633–644.
13. Khaja A., Shkodrani E., Frangaj S. és mtsai.: An epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients. *Mater Sociomed.* (2014) 26, 168–171.
14. Schmitt J., von Kobyletzki L., Svensson A., Apfelbacher C.: Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* (2011) 164(2), 415–428.
15. Stein L., Paul C., Romiti R.: Efficacy and safety of fixed-dose combination calcipotriol/betamethasone dipropionate foam for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(Suppl 1), 10–19.
16. Lebowhl M., Kircik L., Lacour J.P., és mtsai.: Twice-weekly topical calcipotriene / betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Derm.* (2021) 84(5), 1269–1277.
17. Rauno J.H., Melinda G., Stephen T., és mtsai.: Clinical, patient and estimated cost benefits of proactive management versus reactive management with calcipotriol/betamethasone dipropionate foam for the treatment of plaque psoriasis in Finland. *J Dermatolog Treat.* (2022) 33(4), 2234–2240.

Érkezett: 2022.09.08.

Közlésre elfogadva: 2022.09.20.