

A psoriasis vulgaris helyi kezelése

SZAKMAI IRÁNYELV

Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma

1. Bevezetés

- 1.1. Háttér
- 1.2. Az irányelvek alkalmazási - érvényességi területe
- 1.3. Az irányelvek bevezetésének alapfeltétele
- 1.4. Az irányelvek céljai
- 1.5. Megjegyzések az irányelvek használatához

2. A psoriasis részletes leírása

- 2.1. Epidemiológia
- 2.2. Genetika
- 2.3. Pathogenesis
- 2.4. Klinikai formák
- 2.5. Diagnosztikai megközelítés
- 2.6. A súlyosság értékelése
- 2.7. Életminőség

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

3.1. A psoriasis lokális kezelésének általános elvei

3.2. A psoriasis lokális kezelésének részletes bemutatása

- 3.2.1. D3-vitamin analógok
- 3.2.2. Ditranol
- 3.2.3. Kalcineurin inhibitorok
- 3.2.4. Kátrány származékok
- 3.2.5. Kortikoszteroidok
- 3.2.6. Tazarotén
- 3.2.7. Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények

4. Gondozás

5. Irodalom

1. Bevezetés

1.1. Háttér

A psoriasis vulgaris egy gyakori, krónikus lefolyású megbetegedés, mely a súlyos tüneteket mutató betegek esetében jelentősen csökkentheti az életminőséget. A psoriasis a nyugati, iparosodott országokban 1,5-2%-os incidenciát mutat. Az életminőséget mérő vizsgálatok azt mutatják, hogy a betegség a súlyosságtól függően jelentős terhet jelenthet az érintett betegek számára, mely megnyilvánulhat fogyatékoság vagy pszichoszociális megbélyegzés formájában is. A betegek körében végzett felmérések alapján, a psoriasishoz társuló mentális és fizikai károsodások más súlyos, krónikus betegségekben tapasztaltakhoz hasonlóak, mint a 2-es típusú diabetes vagy a krónikus légzőszervi betegségek.

A psoriasisban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a betegeknek csak 25%-a elégedett teljes mértékben a kezelés sikerével, 50%-uk mérsékelten és mintegy 20%-uk kevéssé elégedett a kezelés eredményével. Emellett különösen magas, mintegy 40% azon betegek aránya, akik nem tartják be a szisztémás kezelési előírásokat.

A tapasztalat azt mutatja, hogy a psoriasisban szenvedő betegek kezelésének kiválasztásában inkább tradicionális elvek, mintsem az egyes kezelési eljárások hatékonyságát mérő bizonyítékokon alapuló klinikai vizsgálatok eredményei játszanak szerepet. Ezen felül az orvosok gyakran vonakodnak szisztémás kezelést alkalmazni, egyrészt mivel a betegek nemkívánatos események tekintetében végzendő monitorozása további erőfeszítéseket igényel, másrészt bizonyos esetekben a más gyógyszerekkel való kölcsönhatás kockázatának fennállása miatt.

1.2. Az irányelvek alkalmazási - érvényességi területe

Bőrgyógyászat.

1.3. Az irányelvek bevezetésének alapfeltétele

A kompetens szakmai kollégiumok általi elismerés.

1.4. Az irányelvek céljai

Az irányelvek általános célja, hogy a klinikai és a magánbőrgyógyászok számára egyaránt elfogadott, bizonyítékokon alapuló, hasznos eszközként funkcionáljon a psoriasisban szenvedő beteg számára történő hatékony helyi kezelési eljárás kiválasztásában és bevezetésében.

1. Az irányelvek kidolgozása során az orvosi tapasztalat és a hagyományos kezelési elvek is megfontolásra kerülnek, azonban ezeket felválthatják a psoriasis kezelési eljárásainak hatékonyságát vizsgáló bizonyítékokon alapuló eredmények.

2. Az irányelvek további célja, hogy a rendelkezésre álló terápiákról részletes tájékoztatást nyújtson, így segítve elő a psoriasisban szenvedő betegek számára, egyénre szabottan, a legmegfelelőbb terápia kiválasztását. Ez a későbbiekben növelheti a betegek kezelésben történő együttműködését és a psoriasisban alkalmazott kezelési eljárások kockázat/haszon arányának optimalizálását eredményezheti.

1.5. Megjegyzések az irányelvek használatához

Az evidenciák besorolása (Grade of Evidence):

A1 Olyan metaanalízis, amely magába foglal legalább egy A2 evidenciabesorolású randomizált klinikai vizsgálatot. Továbbá, a meta-analízisben szereplő különböző vizsgálatok eredményeinek összhangban kell lennie egymással.

A2 Randomizált, kettős-vak, magas minőségi szintet képviselő klinikai vizsgálat (pl. mintaméret-számítás, betegbeválogatási folyamatára, ITT elemzés, elégséges méret számítások).

B Randomizált, alacsonyabb minőségi szintet képviselő klinikai vagy más összehasonlító vizsgálat (pl. nem randomizált, kohorsz vagy esetkontrol vizsgálat).

C Nem összehasonlító tanulmány.

D Szakértői vélemény.

Evidenciaszintek (Level of Evidence):

1 A kezelési eljárást A1 vagy A2 evidenciabesorolású vizsgálatok támasztják alá, melyek eredménye túlnyomórészt összhangban van egymással.

2 A kezelési eljárást A2 vagy B evidenciabesorolású vizsgálatok támasztják alá, melyek eredménye túlnyomórészt összhangban van egymással.

3 A kezelési eljárást B vagy C evidenciabesorolású vizsgálatok támasztják alá, melyek eredménye túlnyomórészt összhangban van egymással.

4 Kevés szisztematikus empirikus bizonyíték áll rendelkezésre vagy nincs ilyen jellegű adat.

Terápiás ajánlás

A psoriasis vulgaris kezelésében a különböző terápiás lehetőségek egyértelmű rangsorolása, illetve szigorú klinikai algoritmus felállítása nem lehetséges. Egy adott terápia választásának kritériumai meglehetősen összetettek. A beteg számára optimális kezelési eljárás kiválasztásának a kezelés profilján és az adott beteg klinikai jellegzetességein kell alapulnia. Az adott kezelés választása mellett vagy ellene szóló döntés betegről betegre változhat. Jelen irányelvek a megfelelő terápia kiválasztásában, valamint az adott kezelési eljárás optimalizálásában nyújthatnak segítséget.

A kéziratban szövegesen megfogalmazott ajánlások mellett grafikus jelek is segítik a tájékozódást. A kéziratban található grafikus jelek az ajánlás erősségét tükrözik, a jelek jelentése a következő:

- ↑↑ Kifejezetten ajánlott kezelés
- ↑ Ajánlott kezelés
- Semleges kezelés
- ↓ Nem javasolt kezelés
- ↓↓ Egyáltalán nem javasolt kezelés

Az ajánlás erőssége tükrözi a kezelés hatásosságát, a eljárást támogató bizonyítékok szintjét, valamint a biztonsági, gyakorlati és költséghatékonysági szempontokat.

2. A psoriasis részletes leírása

2.1. Epidemiológia

A betegség leggyakoribb formája a plakkos psoriasis, melynek prevalenciája a fejlett nyugati országokban hozzávetőlegesen 2%. A plakkos psoriasist további két csoportba osztjuk: 1-es típusú psoriasis, mely viszonylag fiatal korban jelentkezik (általában 40 éves kor előtt), pozitív a családi kórtörténet, és összefüggésben áll a HLA-Cw6 és a HLA-DR7 génnel; illetve a 2-es típusú psoriasis, mely viszonylag későn jelentkezik (általában 40 év felett), negatív a családi kórtörténet, és nem mutatható ki semmilyen egyértelmű HLA gén. Több más, szintén krónikus gyulladós kórkép, mint pl. a Crohn-betegség gyakrabban fordul elő psoriasisos betegeknél, mely alátámasztja a “közös patogenetikai útvonal” (CDP) elméletét. Mindezekon felül – hasonlóan más, krónikus gyulladós állapotokhoz – a psoriasis összefüggésbe hozható egy konkrét kísérőbetegség-együttessel, melyről úgy tudjuk, hogy legalább részben összefügg ezen kórképek szisztémás

gyulladásos természetével. Példaként említhető a metabolikus szindróma (alacsony HDL-koleszterin-szint, magas trigliceridszint, magas szérumglükózsint, valamint az obesitasban szenvedő betegekben hypertensio), mely gyakrabban figyelhető meg psoriasisos betegeknél. Ezek a kísérőbetegségek potenciálisan növelik a cardiovascularis kockázatot a psoriasisos betegeknél. Mindez ellentmond annak a korábbi elképzelésnek, hogy a psoriasis nem okozhatja a páciens élettartamának megrövidülését. Epidemiológiai tanulmányok igazolják, hogy például egy súlyos psoriasisban szenvedő, 30 éves beteg esetében háromszorosára nőtt a myocardialis infarctus kockázata. A myocardialis infarctus vagy stroke okozta mortalitás körülbelül 2,6-szer nagyobb azokban a betegekben, akik fiatal koruktól kezdve vagy gyakran szorulnak kórházi kezelésre a psoriasis miatt. Továbbá a súlyos psoriasisban szenvedő betegek várható élettartama 3-4 évvel rövidebb (a vonatkozó zavaró tényezőkkel végzett korrigálást követően), mint a betegségben nem szenvedő egyéneké. A psoriasisos betegek mintegy 20%-a szenved az arthritis egy bizonyos gyulladásos típusában, melyet arthritis psoriaticának nevezünk.

2.2. Genetika

A plakkos psoriasis többfaktoros, poligénes öröklődési mintázatot mutat. Számos hajlamosító gént (PSORS 1-9) azonosítottak már, a legfontosabb lókuszt mind közül a 6p21-es kromoszómán található (PSORS 1). A psoriasisal összeköthető, számos egyéb genetikai variációt is azonosítottak, többek között a tumornekrózis faktor α -t (TNF- α), az interleukin (IL)-12/23 p40-et és az IL-23 receptort kódoló polimorf géneket. Kiváltó tényezők is esetleg elősegíthetik a betegség első megjelenését, vagy rosszabbra fordíthatják a beteg állapotát; ilyen tényező lehet egy Streptococcus-fertőzés, a stressz, dohányzás, illetve bizonyos gyógyszerek, mint pl. a lítium vagy béta-blokkolók.

2.3. Patogenesis

A psoriasis a bőr komplex immunreakciójának eredménye, amely abnormális keratinocita proliferációval és differenciálódással jár. Veszületett és adaptív immunrendszeri elemeket is érintő súlyos gyulladásos tüneteket okoz. Az antigén-prezentáló sejtek aktiválódása a Th1-es és Th17-es típusú T-sejtek termelődéséhez vezet, amelyek aztán eljutnak a bőrbe, és ott osztódnak. Az ún. „homing” mechanizmusban számos felületi receptor és kemotaktikus hatású faktor is szerepet játszik, pl. az IL-8 és a cutan T-sejtmegkötő citokin (CCL27). Több olyan faktort is sikerült azonosítani, melyek szabályozzák a psoriasisra jellemző változásokat, ilyen pl. az IL-12, az IL-23 és a TNF- α ,

valamint a interferon γ (IFN- γ). Az epidermalis hyperparakeratosis, a felső dermisben kialakuló capillaris elváltozásokhoz vezető angiogenesis és a limfocita-infiltráció mellett a psoriasisban megfigyelhető hisztopatológiai változások többek között a neutrofilek jelentős beáramlását jelentik, amely steril gócot hoz létre az epidermisben (ún. Munro-féle microabscessusok).

2.4. Klinikai formák

Psoriasis vulgaris

A plakkos psoriasis, mely ezen irányelvek központjában áll, a betegség leggyakoribb klinikai formája, a klinikai esetek több mint 80%-át ide soroljuk. Ezt a formát éles szélű, erythemás és pikkelyesen hámló plakkok jellemzik, amelyek általában a végtagok feszítő felszínén jelennek meg. A laesiók sokáig nem változnak, de a test további területeire is áttérjedhetnek.

Psoriasis guttata

A guttált psoriasis esetében kis, erythemás papulák láthatók testszerte, enyhe pikkelyesedéssel. Gyakran ez a psoriasis első klinikai tünete, különösképpen, ha a betegséget Streptococcus-fertőzés váltotta ki. A későbbiekben átalakulhat plakkos psoriasisá.

Psoriasis inversa

Azoknál a betegeknél, akik ebben a ritka formában szenvednek, elsősorban a hajlatokban található a plakkok, ám a tipikus kísérő előfordulási helyek nélkül, mint pl. a feszítő felületek.

Psoriasis pustulosa

A psoriasis pustulosának különböző klinikai altípusai lehetnek. Generalizált psoriasis pustulosának nevezzük azt a formát, amelynél eleinte nem egybefüggő, de később összeérő felületeken található a pustulák, gyakran lázzal lymphadenopathiával párosulva (von Zumbusch-psoriasisiként is ismert).

Pustulosis palmo-plantaris

A tenyéri-talpi pustulosis genetikai értelemben eltérő betegség, mely talán független betegséggként is említhető. Jellemzője a frissen sárgás, később barnás színű pustulák jelenléte kizárólag a tenyéren és/vagy a talpon.

Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

Ennél a ritka klinikai formánál a pustulák súlyos gyulladás kíséretében jelentkeznek a kéz- és/vagy lábujjakon, gyakran rövid időn belül károsítja a körömmátrixot, ami a köröm elvesztéséhez vezet. Az utolsó ujjpercek súlyosan károsodhatnak a betegség következtében.

Psoriasis erythrodermica

A tünetek jelentkezhetnek kezdettől fogva erythroderma képében, de kialakulhatnak oly módon is, hogy a krónikus stacioner psoriasis fokozatosan átmegy generalizált exfoliatív dermatitisbe (ezért bizonyos esetekben a túlságosan agresszív helyi kezelés tehető felelőssé).

2.5. Diagnosztikai megközelítés

A psoriasis vulgaris diagnózisát szinte kizárólag a léziók klinikai megjelenésére, kinézetére alapozzuk. Az Auspitz-jel (sok kis vérző pont, a plakk eltávolítását követően) talán célravezető lehet a pikkelyes plakkok esetében. A tipikus megjelenési helyek és a körmökön előforduló psoriasis is segíthet a diagnózis felállításában. Némely esetben azonban a psoriasist nehéz megkülönböztetni a nummularis ekcémától, a gombás bőrfertőzéstől vagy a cutan lupustól. A guttált psoriasis emlékeztethet a pityriasis roseára. Ritkán előfordulhat, hogy a mycosis fungoidest ki kell zárni. Ha a bőrelváltozások az intertriginosus területekre korlátozódnak, az intertrigo vagy a candidiasis eshetőségét is figyelembe kell venni. Bizonyos esetekben a klinikai diagnózis megerősítése céljából hisztológiai vizsgálat végzése válhat szükségessé, a mintát egy reprezentatív laesió széléről véve.

2.6. A súlyosság értékelése

A betegség súlyosságának megállapítására csak a plakkos psoriasis esetében állnak rendelkezésre eszközök. A legszélesebb körben alkalmazott módszer a (PASI). A jelenlegi Európa-szerte alkalmazott irányelvek szerint a középsúlyos-súlyos betegséget a >10 PASI érték jelenti. (32) A magyarországi gyakorlatban a PASI ≥ 15 érték a középsúlyos

psoriasis határa. PASI 75 és PASI 90 válaszok olyan dinamikus paraméterek, amelyek azon betegek százalékos arányát mutatják, akik a kezelés során legalább 75% vagy 90%-os javulást értek el kiinduló PASI értékükhöz (bázisérték) képest. Egyéb mérőszámok, amelyeket gyakran alkalmaznak a kórképek súlyosságának meghatározására, a betegség súlyosságának a kezelőorvos által végzett általános értékelése (Physician's Global Assessment [PGA]), amely a PASI meghatározással azonos módszeren alapul; a testfelület területe (body surface area [BSA]), amely az érintett testfelület százalékos arányát adja meg.

2.7. Életminőség

Ez idáig különféle kérdőívek készültek, amelyekkel felmérhető a betegség egészséggel kapcsolatos életminőségre (HRQoL) gyakorolt hatása; ezek eltérnek az általános (SF-36), a betegség-specifikus (DLQI, Skindex), illetve a psoriasis alapú (PsoQol, PDI) megközelítésektől.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

3.1. A psoriasis lokális kezelésének általános elvei

A psoriasis kezelésében a helyi terápiák alkalmazása mind önállóan mind a szisztémás és fénykezelések kiegészítéseként indokolt. Aktív hatóanyag esetén a kezelt testfelszín nagysága a teljes testfelület 10%-át ne haladja meg. Amennyiben a PASI érték vagy a BSA (érintett testfelszín aránya) meghaladja a 10 értéket, 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, carbamid, nátrium klorid) tartalmazó készítményeket alkalmaznak.

Hatékony módja a keratolysisnek a magas ásványi anyag tartalmú fürdő alkalmazása is. A különböző gyógyhatású fürdővizek a magas ásványi anyag tartalom mellett egyéb gyulladáscsökkentő hatású anyagot (pl. kén) is tartalmaznak, melyek szintén antipszoriaticus hatásúak lehetnek.

A psoriasisos tünetek hosszú távú gondozásánál alapvető fontosságú az emolliensek rendszeres alkalmazása is.

A psoriasis lokális kezelésének részletes bemutatása

3.1.1. D3-vitamin analógok

Bevezetés

A D-vitamin analógok használata a psoriasis helyi kezelésére abból a megfigyelésből adódott, hogy a szisztémás D-vitamin terápiában részesülő betegek bőrtünetei szignifikáns mértékű javulást mutattak. 1992-ben került törzskönyvezésre az első D-vitamin analóg helyi készítmény, a calcipotriol (Daivonex®), majd ezt követte a tacalcitol (Curatoderm®) és a calcitriol. Magyarországon jelenleg egy D-vitamin analógot önmagában tartalmazó készítmény (Curatoderm®) és két kortikoszteroiddal kombinált készítmény (Daivobet® kenőcs, Xamiol® gél) törzskönyvezett psoriasis indikációban, előbbi a psoriasisos bőrtünetek, utóbbi a hajás fejbőr kezelésére szolgáló készítmény.

Hatóanyag	Név	Gyógyszerforma
tacalcitol	Curatoderm	kenőcs
calcipotriol	Daivobet*	kenőcs
	Xamiol*	gél

*A készítmények a megjelölt D-vitamin hatóanyag mellett kortikoszteroidot is tartalmaznak. További információért lásd a 3.1.7.1. fejezetet.

Hatásmechanizmus

A D-vitamin (1, 25-dihydroxy D3-vitamin) és annak analógjai a sejtben a D-vitamin receptorokhoz kötődnek, mely a sejtmag receptorok családjába tartozik a retinoid, thyreoid ill. szteroid hormon receptorokkal együtt. A ligandot megkötő receptorok befolyásolják különböző gének expresszióját, és ezáltal csökkentik különböző proinflammatorikus citokinek (pl. IL-8) és fokozzák néhány anti-inflammatorikus citokin (IL-4, IL-10) termelődését. A D3-vitaminhoz kötött szignáltranszdukciós kaszkád befolyásolja más transzkripciós faktorok (NFAT, FNB) működését, melyek szintén szerepet játszanak a psoriasisos gyulladás kialakulásában. Ezen felül gátolja a keratinocita hyperproliferációt, és elősegítik azok differenciálódását.

Adagolás

A calcipotriol naponta 2x (esetleg napi 1x) alkalmazandó, maximum a testfelület 30%-ára. A napi dózis nem haladhatja meg a 15g-ot, a heti dózis a 100g-ot. A tacalcitol naponta 1x

alkalmazandó, maximum a testfelület 20%-ára. A napi dózis nem lehet több 10g-nál. A calcitriol pedig naponta 2x, maximum a testfelület 35%-ára, a napi dózis nem haladhatja meg a 30g-ot.

Hatékonyág

A calcipotriol-monoterápia hatékonyságát számos vizsgálat igazolta. A laesiók teljes regresszióját sikerült elérni az esetek 33,4-50,7%-ban 4 hét kezelés után. Kragballe és mtsai (Grade A2), valamint Guenther és mtsai (Grade A2) vizsgálatában 8 hét napi kétszeri kezelési periódus után a léziók 40,7-58%-át sikerült tünetmentesíteni. A hatékonyságot meta-analízisek is alátámasztották. A napi egyszeri és kétszeri adagolás közötti különbséget közvetlen módon egy vizsgálat sem elemezte. Mason és mtsai (Grade A1) 4 hetes kezelést követően a laesiók 22,3%-ban értek el tünetmentességet napi egyszeri alkalmazással. A calcipotriolt a lokális potens kortikoszteroidokkal összehasonlító vizsgálatok és elemzések kimutatták, hogy a szteroiddal kezelt esetén kb. 10%-kal több betegnél sikerült a tünetmentességet elérni. Egyetlen vizsgálat elemezte a calcipotriol hatékonyságát „short-contact” ditranol terápiával szemben. Itt a calcipotriollal kezelt betegek 66%-ánál sikerült a laesióknál tünetmentességet elérni szemben a ditranollal kezelt betegek 27%-ával.

A takalcitol-monoterápia hatékonyságát egyetlen értékelhető vizsgálat igazolta. Ortonne és mtsai (Grade A2) a betegek 18%-ánál értek el a vizsgált laesiók esetében tünetmentességet 4 hét, és 25%-ánál 6 hét után. Meta-analízisek is igazolták, hogy a takalcitol kezelés kevésbé hatékony, mint a lokális calcipotriol.

A calcitriol monoterápia esetében Camaras és mtsai (Grade A2) 6 hét kezelést követően a betegek 52%-ánál érték el a psoriasisos léziók tünetmentességét. Hutchinson és mtsai (Grade B) esetében ugyanez az arány 32% volt 8 hét kezelés után. Metaanalízisek igazolták a calcitriol hatékonyságát a placebóval szemben, de ez a hatékonyság kissé elmaradt a calcipotriollal való összehasonlítás során.

Ellenjavallatok

Pustulosus psoriasis. A kalciummetabolizmus zavarával járó betegségek, súlyos vese- vagy májbetegség. Hypercalcaemiát okozó gyógyszerekkel együtt nem használható. Terhesség, szoptatás alatt nem alkalmazható.

Mellékhatások

Bőrirritáció (erythema, viszketés, égő érzés) az alkalmazás helyén. Ezek többnyire enyhe és átmeneti jelenségek. Megfelelő dozírozás mellett a készítmény nem interferál a kalcium metabolizmussal. Ha a javasolt maximális dózisonál többet alkalmaz a beteg, hosszú távon fokozott intesztinális kalcium felszívódás, hyperkalcaemia, csontresorptio, vesekőképződés, veseelégtelenség alakulhat ki.

Terhesség/szoptatás

Állatkísérletes modellekben teratogenitás, embriotoxicitás nem volt kimutatható. Humán adatok hiánya miatt terhesség alatt nem alkalmazható. Nincs adat arról, hogy a hatóanyagok kiválasztódnak-e az anyatejbe, ezért alkalmazásuk szoptatás alatt sem ajánlott.

Gyógyszer kölcsönhatások

Emelkedett szérum kalcium szintet okozó gyógyszerek (pl.: tiazid diuretikumok) egyidejű alkalmazása esetén a szérum kalcium szint fokozott ellenőrzése javasolt. Ne alkalmazzuk együtt szalicilsav tartalmú lokális készítményekkel (inaktiváció miatt). UV fény közvetlen hatására a D₃ vitamin analógok inaktiválódhatnak.

Kombináció egyéb kezelésekkel

A D-vitamin analógok jól kombinálhatóak egyéb helyi antipsoriaticus készítményekkel, a fokozott bőrirritáló hatás szem előtt tartásával. UV fény közvetlen hatására a D₃ vitamin analógok inaktiválódhatnak.

Általános értékelés

A kalcipotriollal van a legtöbb tapasztalat. A betegek 30-50% mutatott részleges vagy teljes remissziót 4-6 hetes kezelést követően (evidenciaszint: 1). A hatékonyság és a tolerancia tovább növelhető, ha D₃ vitamin analógokat lokális kortikoszteroidokkal kombináljuk (lásd *Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények* c. fejezet). A súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő betegek esetében a lokális D₃ vitamin analógok szinergisztikus hatásúak az UV fényterápiával és a szisztémás ciklosporin kezeléssel. A lokálisan alkalmazott D₃ vitamin analógok általában jól tolerálhatók és gyakorlati szempontból is kedvezőek mind a beteg, mind az orvos számára. Az átmeneteli bőrirritáció

korlátozhatja D₃ vitamin analógok használatát, különösen az arcon vagy az intertriginózus területeken.

Terápiás ajánlás: ↑↑

A D₃-vitamin-analógok alkalmazása kifejezetten ajánlott enyhe és középsúlyos psoriasis vulgaris kezelésében. Tekintve a rendelkezésre álló, széles körű vizsgálati adatokat, valamint a kiváló hatékonyságot, ez az ajánlás különösen a kalcipotriolra igaz. Az alacsony irritáló hatás miatt az érzékeny területekre (pl.: arc) a tacalcitol alkalmazása javasolt. A hatékonyság és a tolerancia növelése érdekében a D₃ vitamin analógok lokális kortikoszteroidokkal történő együttes alkalmazása javasolt. Ecélből a gyárilag előállított kombinált készítmények alkalmazása ajánlott. A középsúlyos és súlyos psoriasis vulgaris kezelése céljából a lokális D₃ vitamin analógok UV fényterápiával vagy szisztémás kezelésekkkel történő kombinálása javasolható.

3.1.2. Ditranol

A kátrányszármazékok mellet a psoriasis helyi kezelésének másik klasszikus szere a ditranol (1,8-dihidroxi-9-anthron, anthralin, cignolin), melynek szerepe kozmetikailag tolerálhatóbb kezelések megjelenése óta kissé csökkent. Galewski és Unna 1916-ban mutatta be psoriasis kezelésére és a 80-as évekig előszeretettel és kiterjedten alkalmazták. A ditranol leginkább a fekvőbeteg kezelésben használatos a kissé komplikált kezelési séma miatt, mely ambulanter nehezen kivitelezhető.

Hatásmechanizmus

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. Ezen felül 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. Hatására csökken a TGF- α termelődése, valamint a protein tyrosin kinázra kifejtett hatása által blokkolja a szignál-transzmissziós kaszkádot. 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 mitochondriumok gátlása a felelős.

Adagolás

A kezelési módszer nagyban függ attól, hogy ambulanter vagy fekvőbeteg-ellátásban alkalmazzuk-e a szert. Az ambuláns ellátásban inkább az ún. „perc-terápia” v. „short-contact” módszer, míg a fekvőbeteg ellátásban a klasszikus módszer a kivitelezhetőbb. A kezdő dózist/koncentrációt a beteg bőrének érzékenysége határozza meg. 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 lemosa. A későbbiekben, amennyiben kifejezett gyulladás nem észlelhető a behatási idő 30 perccig növelhető, vagy a koncentráció emelhető. Amennyiben túlzott bőrirritáció lép fel, javasolt a behatási idő vagy a koncentráció csökkentése. A klasszikus módszer esetén 0,1% a kezdő koncentráció, a plakkokra reggel és este alkalmazva vékony rétegben, lemosás nélkül. A koncentráció emelésének mértéke szintén a bőr irritációjától függ. Normál esetben a koncentráció háromnaponta megduplázható, a céldózis 1-3%. A kezelés 4-6 hétig tart, a javulás 2-3 hét után kezdődik. Fenntartó kezelés nem javasolt. A készítmény irritatív hatása miatt javasolt az alkalmazása során gumikesztyű/gumiujj viselése. Az arc és a szemek környékének kezelését kerülni kell. Kiemelt óvatossággal alkalmazandó az intertriginosus területeken (hónalj, lágyékhajlat, emlők alatti terület).

Hatékonyág

Monoterápiában vizsgálva Monastirli és mtsai (Grade A2) „short-contact” terápiával a PASI érték 8.01 ± 1.44 -ről 1.21 ± 1 -re való csökkenését érték el 6 hét után. Agrup és mtsai (Grade B) vizsgálatában 36 betegből 27 ért el komplett v. közel komplett remissziót 5 hét „short-contact” kezelés után. Mare és mtsai (Grade B) vizsgálatában 20 betegből 14 érte el a tünetmentes ill. közel tünetmentes állapotot 6 hét után. A tanulmányok nem teszik lehetővé a „short-contact” és a klasszikus módszer és a különböző készítmények összehasonlítását. Mason és mtsai meta-analízisében (Grade A1) a ditranol kezelés egyértelműen hatékonyabb volt a placebónál. A D-vitamin analógok összességében hatékonyabbnak bizonyultak a ditranol monoterápiánál. A különböző vizsgálatok eredményi alapján a ditranol monoterápiával a betegek 30-75%-ánál sikerült tünetmentes v. közel tünetmentes állapotot elérni.

Ellenjavallatok

Erythroderma psoriatica, psoriasis pustulosa. Olyan psoriasisos plakkokra, melyek közel vannak nyálkahártya

-felszínéhez az alkalmazás tilos.

Mellékhatások

Égő érzés a bőrön, erythema; bőr, szőrzet, körmök és a ruházat barnás elszíneződése

Terhesség/szoptatás

A ditranol terhesség alatt csak az előny/kockázat alapos mérlegelése után alkalmazható legfeljebb a testfelszín 30%-ára. A szoptató anya ne alkalmazza a készítményt az emlők területére!

Gyógyszer kölcsönhatások

Nem ismertek.

Kombináció egyéb kezelésekkel

A ditranol kezelés jól kombinálható fényterápiával, lokális szteroid és D-vitamin analóg kezelésekkel.

Általános értékelés

A vizsgálatok eredményei alapján a betegek 30-70% mutatott teljes remissziót (PASI 100%-os csökkenés), míg 26-100%-uknál részleges remisszió (PASI 75%-os csökkenés) alakult ki 5-8 hetes kezelés után (evidencia szint: 2). A ditranol kezelés hatásossága tovább növelhető calcipotriol krémekkel, vagy UVB fényterápiával történő kombinációval. Habár a ditranol az egyik legrégebb óta alkalmazott helyi kezelés, monoterápiaként járó beteg ellátás keretében továbbra is van létjogosultsága az enyhe vagy középsúlyos psoriasis vulgaris kezelésében. Fekvőbeteg osztályokon vagy napi klinika keretében pedig kombinált kezelés részeként javasolt alkalmazni a középsúlyos psoriasis vulgaris kezelésére. A kezelés nagyon biztonságos. Habár bőr irritáció, égő érzés, erythema és átmeneti barna elszíneződés kialakulhat, de szisztémás mellékhatások nem fordulnak elő. A ditranol kezelés csak ambuláns kezelés esetén praktikus a beteg számára. Míg a ditranol kezelés különösen akkor praktikus az orvos számára, ha a kezelés fekvőbeteg ellátás keretében történik, valamint a költséghatékonyság aránya pozitív.

Terápiás ajánlás

A ditranol monoterápiában történő alkalmazása enyhe és középsúlyos psoriasis vulgaris indukciós kezelésére ajánlott fekvőbeteg ellátás keretében. ↑

Ezen felül feltételesen ajánlott ambuláns kezelésre is. →

Mivel a praktikusságot tekintve a rövid távú kezelés jóval előnyösebb, ezért ezt kell előnyben részesíteni. A kórházi betegek esetében, a klasszikus ditranol kezelést, a szer naponta 2× történő azonnali lemosás nélküli alkalmazását, könnyű kivitelezni. A terápiát 4 hétig, feltételesen járóbeteg kezelés esetében 4-8 hétig javasolt alkalmazni. A ditranol fenntartó vagy hosszú távú alkalmazása nem praktikus és a hatékonyság szempontjából sem jelent további előnyöket. A psoriasis vulgaris súlyos eseteiben a hatékonyság növelése céljából a ditranol fényterápiával vagy más lokális készítményekkel (kalcipotriol) történő kombinált alkalmazása javasolt.

3.1.3. Kalcineurininhibitorok

Bevezetés

A kalcineurin inhibitorok (tacrolimus, pimecrolimus) az atópiás dermatitis kezelésére kifejlesztett készítmények. Az első vizsgálatok psoriasis vulgarisban 1998-ban (pimecrolimus) és 1999-ben (tacrolimus) történtek. A készítmények 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 anogenitális régió kezelésre. 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 a psoriasis vulgaris kezelésére. A készítmények hatáserőssége kb. a II. osztályú kortikoszteroidokéhoz hasonló. Előnyük a lokális szteroidokkal szemben, hogy alkalmazásuk során bőratrófia nem lép fel.

Hatásmechanizmus

A tacrolimus és a pimecrolimus a sejtekben a macrophilin-12-höz kötődve a kalcium-dependens foszfátáz és a kalcineurin gátlása által szelektíven blokkolják a T-sejtekben a proinflammatorikus citokinek (pl. IL-2) szintézisét, így számos, a psoriasis

patogenezisében fontos szerepet játszó citokin (TNF- α , IFN) termelődését. Nemcsak a T-sejtek, de a hízósejtek aktivációját is képesek megakadályozni.

Adagolás

A tacrolimus és a pimecrolimus általában napi 1-2x alkalmazandó. A kezelést kezdetben rövid ideig lokális kortikoszteroid tartalmú externával, majd a kalcineurin inhibitorokat mint fenntartó ill. intermittáló kezelést vezethetjük be. A tacrolimus esetében a kezelést az arcon a 0,03%-os kenőccsel javasolt kezdeni, majd később a dózis növelése céljából a 0,1%-os kenőccsel javasolt folytatni. A kezelést a tünetek megszűnéséig kell alkalmazni, majd emolliensek használatára kell áttérni.

Hatékonyosság

Carroll és mtsai klinikai vizsgálatában (Grade B) a lokális tacrolimus 0,1% kenőcs és 6% szalicil tartalmú gél kombinációját hasonlították össze a szalicil tartalmú géllal psoriasis vulgarisban. 8 hét után nem volt értékelhető különbség a javulásban. Okklúzió nélkül a tacrolimus 0,1% kenőcs hatástalannak bizonyult. A pimecrolimus esetében sikerült szignifikáns javulást elérni a vivőanyagot tartalmazó kontrollal szemben, okklúzió nélkül, egy speciális formulát alkalmazva, mely azonban még nem elérhető a kereskedelmi forgalomban. Az okklúzióban alkalmazott kalcineurin inhibitorokról még nincs magas evidenciaszintű klinikai vizsgálat. Mivel a kalcineurin inhibitorok lokális irritációt okozhatnak, alkalmazásuk okklúzió formájában a mindennapi gyakorlatban nem ajánlott. Egy kettős vak, randomizált, vivőanyag-kontrollált klinikai vizsgálatban, intertriginosus psoriasis esetén a pimecrolimus 1% krém igen jó hatásúnak bizonyult. Nyolc hét után a pimecrolimussal kezelt betegek 71,4%-a érte el a közel tünetmentes/tünetmentes állapotot szemben a vivőanyagot alkalmazó csoport 20,7%-val.

Ellenjavallatok

Terhesség és szoptatás (a tapasztalat hiánya miatt), bőrfertőzések. Fényterápiával nem kombinálható az epithelialis tumorok (basalioma, laphám carcinoma) kialakulásának fokozott kockázata miatt.

Mellékhatások

A leggyakoribb mellékhatás az égő, viszkető érzés a bőrön, közvetlenül az alkalmazást követően. Ez a hatás kissé kifejezettebb lehet tacrolimus esetében. A jelenség gyakran

csak a terápia bevezetése után rövid ideig jelentkeznek, majd később megszűnnek. A lokális immunszuppresszív hatás miatt bakteriális (folliculitis) és virális (HPV, HSV) bőrfertőzések léphetnek fel. Állatkísérletes modellekben calcineurin 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.

Terhesség/szoptatás

Nincs bizonyíték a calcineurin inhibitorok teratogén hatására. Kellő adat hiányában a készítmények alkalmazása terhesség és szoptatás alatt nem javasolt.

Gyógyszer kölcsönhatások

Nem ismert.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Nincs adat. UVB v. PUVA kezeléssel történő kombináció nem ajánlott a fentebb részletezett okok miatt.

Általános értékelés

Jelenleg a psoriasis vulgaris kezelésében a lokális calcineurin inhibitorok hatékonysága csak 4-es evidenciaszinttel értékelhető. Az eddigi vizsgálatok eredményei szerint, a psoriasis vulgaris kezelésében a calcineurin gátlók monoterápiában történő alkalmazása nem bizonyult hatékonynak. Más vizsgálatok eredményei alapján, a psoriasis kezelésében a calcineurin inhibitorok hatásosak lehetnek a kortikoszteroid-érzékeny területeken, mint az arc, intertriginózus területek, valamint az anogenitális régió. Mivel a lokális calcineurin inhibitorok psoriasis indikációban nem kerültek törzskönyvezésre, a kezelést csak off-label alkalmazásként, OGYI engedély birtokában lehet elvégezni. A lokális calcineurin gátlók általában nagyon jól tolerálhatóak. A hosszú távú biztonságos alkalmazásra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, mivel a lokális calcineurin inhibitorok viszonylag még rövid ideje elérhetőek. Széleskörű használatuk, valamint elsőként választandó terápiaként történő alkalmazásuk a jelenlegi adatok alapján nem tűnik indokoltnak.

Terápiás ajánlás: →

A psoriasis vulgaris kezelésében a lokálisan, naponta 1x vagy 2x alkalmazott calcineurin inhibitor (pimecrolimus vagy tacrolimus) a helyileg alkalmazott kortikoszteroid kezelés mellett lehet ésszerű kiegészítő vagy helyettesítő terápia speciális testrészeken, mint az arc, intertriginózus területek és az anogenitális régió (a kezelést csak off-label alkalmazásként, OGYI engedély birtokában lehet végezni). A calcineurin gátlók alkalmazása kapcsán nem kívánt mellékhatások, mint az égő érzés, az irritáció előfordulhatnak. A calcineurin inhibitorok alkalmazása más testrészeken a psoriasis vulgaris kezelésére nem javasolt.

3.1.4. Kátrány származékok

A kőszénkátrány a kőszén lepárlási terméke, közel 400 komponens keveréke alkotja. Ezen komponensek a különböző gyógyászati termékekben eltérő arányban és mennyiségben fordulnak elő. A kátrány származékok már több mint száz éve használatosak a psoriasis, és ennél is régebben egyéb bőrbetegségek kezelésében mint antisepticus és viszketés elleni szerek. Goeckerman 1925-ben írta le kezelési módszerként a kátrányszármazékok és UV fototerápia kombinációját. Azóta a kátrányszármazékok egyre szűkebb körben használatosak kezelési módszerként, de még mindig fellelhetőek olyan készítmények, melyek e hatóanyagot tartalmazzák.

Mivel monoterápiában csak egyetlen vizsgálatban értékelték a hatékonyságot (összesen három beteg vizsgálatával), a kátrány származékok monoterápiában történő alkalmazásának hatékonyságáról nem lehet egyértelműen állást foglalni (evidenciaszint: 4). A klinikai vizsgálatokban a kátrány származékokat fényterápiával kombinációban alkalmazták. UV fényvel történő kombinációban a betegek 45-80%-a mutatott PASI 75%-ot elérő javulást a kátrány származék mintegy 15-20 alkalommal történő alkalmazása mellett. Az azonban, hogy a kátrány származékok UV fényvel kombinálva hatékonyabbak, mint az UV fényterápia önmagában nem bizonyított. A kátrány származékok alkalmazása kevésbé elfogadott a színük és az odoruk miatt.

Terápiás ajánlás: ↓↓

A kátrányszármazékok hatékonysága a psoriasis vulgaris kezelésében nem igazolódott sem monoterápiában, sem kombinációban. Ebből adódóan, a kátrány származékok alkalmazása nem javasolt ebben az indikációban. Tekintettel az

alacsony kockázatú és az alkalmazást tekintve jóval praktikusabb terápiás alternatívákra, a psoriasis vulgaris kátrányszármazékokkal monoterápiában történő kezelése elavult. Csak a terápiás előny alapos mérlegelést követően, ha már más alacsony kockázatú terápiás alternatíva nem bizonyult hatásosnak, javasolt a kátrány származékok UVB fényel kombinációban történő alkalmazása a psoriasis vulgaris kivételesen terápia-rezisztens eseteiben. Magyarországon jelenleg csak ichthyol tartalmú készítmények érhetőek el.

3.1.5. Kortikoszteroidok

Bevezetés

A helyileg alkalmazott kortikoszteroidok az 50-es évek óta a psoriasis első vonalbeli gyógyszerei, főként a kis kiterjedésű bőrtünetekkel rendelkező páciensek esetében. Számos erősségben és kiszerezésben (kenőcs, krém, emulzió, hab, oldat) elérhetőek. A lokális kortikoszteroidok vasoconstrictiót okozó potenciáljuk alapján több hatáserősségi csoportba sorolhatók enyhe hatású készítményektől (pl. hidrokortizon) a szuperpotens szteroidokig (pl. clobetazol-17-propionát). Enyhe hatású lokális kortikoszteroidok alkalmazása javasolt az arcon és az intertriginosus területeken, míg a potens és szuperpotens készítményeket elsősorban a törzs és a végtagok infiltrált plakkjaira célszerű alkalmazni.

Hatáserősség	Hatóanyag	Név	Gyógyszerforma
Szuperpotens készítmények	clobetazol-17-propionát	Dermovate	kenőcs, krém, oldat
		Clostanosol	kenőcs, krém
		Clobex	sampon
Erős hatású készítmények	mometazon-furoát	Elocom	kenőcs, krém, oldat
		Momegen	kenőcs
		Atozon	kenőcs
		Elosalic*	kenőcs
	flutikazon-propionát	Cutivate	kenőcs, krém
	metilprednizolon-aceponát	Advantan	zsíros kenőcs, kenőcs, krém, emulzió, oldat
	fluocinolon-acetonid	Flucinar	kenőcs, gél
betametazon-dipropionát	Diprosalic*	kenőcs	
Közepes hatású készítmények	triamcinolon-acetonid	Ftorocort	kenőcs
	hidrokortizon-butirát	Locoid	kenőcs, zsíros kenőcs, krém, emulzió, oldat
		Laticort	kenőcs, krém, oldat
Enyhe hatású készítmények	hidrokortizon	Hidrokortizon-Human	gél
		Prednisolon-Pannonoharma	kenőcs
	prednizolon	Alpicort*, Alpicort plus	oldat

*A készítmények a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett szalicilsavat is tartalmaznak. További információért lásd a 3.1.7.2. fejezetet.

Hatásmechanizmus

A kortikoszteroidok antipsoriaticus hatásukat anti-inflammatorikus, antiproliferatív, immunoszuppresszív és vasoconstrictiós hatásukon keresztül fejtik ki. A kortikoszteroidok intracelluláris, sejtmag receptorokhoz 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 hámbARRIERÉNEK ÉPSÉGÉTŐL, a kezelt testfelszín nagyságától. A lipofil vivőanyagok mélyebb penetrációt biztosítanak. Az okklúzióban való alkalmazás 5-10-szeresére növeli a felszívódás mértékét.

Adagolás

Monoterápiában általában napi egyszeri alkalmazás elegendő. Egyéb helyi készítményekkel, fénykezeléssel, szisztémás szerekkel 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 folyamatos csökkentése, majd intermittáló kezelés javasolt (pl. 2-3 hétig napi 1x, majd 1 hétig minden második nap, újabb 1 hétig minden harmadik nap, majd elhagyható). Kontroll nélküli folyamatos használat nem ajánlott. Tachyphilaxis létrejöttével számolni kell.

Hatékonyság

a. Betametazon-dipropionát

A betametazon-dipropionát 0,05 mg/g monoterápia hatékonyságát számos vizsgálat támasztja alá. 2-4 hét kezelési periódus után a betegek 25-77,6%-án tapasztalták a léziók teljes regresszióját. Douglas és mtsai (Grade A2) valamint Papp és mtsai (Grade A2) a laesiók teljes gyógyulását észlelték a betegek 46,6% ill. 55,8%-ában 4 hét napi kétszeri kezelést követően. Mason és mtsai (Grade A1) meta-analízise is megerősítette a placebóval szembeni hatékonyságot. A napi egyszeri ill. kétszeri alkalmazás közötti különbséget közvetlen módon még nem vizsgálták. Kaufmann és mtsai (Grade A2) napi egyszeri alkalmazás mellett a betegek 37%-ánál tapasztalták a laesiók teljes gyógyulását.

b. Mometazon-furoát

Paharda és mtsai (Grade B) vizsgálatában napi egyszeri használat esetén a betegek 64%-ánál tapasztaltak >75% javulást a psoriasisos laesiókban. Katz és mtsai (Grade A2) 77%-ban észleltek komplett gyógyulást 3 hét napi kétszeri kezelési periódus után. Koo és mtsai (Grade A2) napi kétszeri alkalmazással, 3 hét kezelés után a betegek 36%-ánál tapasztalták a plakkok >75%-os javulását. Mason és mtsai meta-analízise (Grade A1) megerősítette a mometazon-furoát monoterápia hatékonyságát a placebóval szemben. Egyelőre magas értékű vizsgálatok nem állnak rendelkezésre sem a napi 1x vs. 2x adagolás összehasonlításáról, sem az egyéb kortikoszteroidokkal való összehasonlításról.

c. Clobetazol-17-propionát

Klobetazol-17-propionát 0,05% monoterápia hatékonyságának megállapítása során többféle formulát (hab, emulzió, krém) vizsgáltak. Lebwohl és mtsai (Grade B) clobetazol-17-propionát hab napi kétszeri alkalmazása során a betegek 27%-a mutatta a laesiók teljes gyógyulását 2 hét után. Gottlieb és mtsai (Grade A2) vizsgálata esetében ugyanez az arány 68% volt. Weston és mtsai (Grade B) clobetazol-17-propionát krém napi kétszeri alkalmazása során a betegek 89%-ánál tapasztalták a laesiók >75%-os javulását 2 hét kezelést követően. Decroix és mtsai (Grade A2) placebo kontrollált vizsgálatában 4 hét után a laesiók teljes gyógyulása a clobetazol-17-propionáttal kezelték 77,9% (krém) ill. 74,5%-ában (emulzió) volt megfigyelhető szemben a placebo csoport 15%-ával. A fenti készítmények hatékonyságát placebóval szemben Mason és mtsai meta-analízise is alátámasztotta (Grade A1). Napi 1x vs. 2x alkalmazás direkt összehasonlítására adat eddig nem áll rendelkezésre.

A különböző hatásereőségű szteroidok hatékonyságának direkt összehasonlítására kevés adat van. Weston és mtsai (Grade B) clobetazol-17-propionát naponta kétszeri alkalmazása esetén a betegek 89,4%-ánál láttak >75%-os javulást a psoriasisos laesiók esetén szemben a betametazon-dipropionáttal kezelt betegek 77,8%-val. Mason és mtsai meta-analízise (Grade A1) a szuperpotens szteroidokat hatékonyabbnak találta a potens szteroidokkal szemben.

Ellenjavallatok

Bőrfertőzések (bakteriális, virális, gombás), rosacea, periorális dermatitis, oltást követő bőrreakciók.

Mellékhatások

Bőrfertőzések, periorális dermatitis, bőratrófia, teleangiectasiák, hypertrichosis, striák. Közepes- és szuperpotens készítmények nagy felületen való használata mellékvesekéreg szupressziót 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 bőratrófia. Az intertriginosus területeken bőrfertőzések, az arcon rosacea, periorális dermatitis v. szteroid acne léphet fel. A többi bőrterület kevésbé érzékeny, főleg a tenyerek és a talpak területén kicsi a mellékhatások előfordulásának esélye.

Terhesség/szoptatás

A kortikoszteroidok nem teratogén hatású vegyületek. Helyileg nagy felületen alkalmazott szuperpotens készítmények növekedésbeli elmaradást ill. adrenocorticalis atrophíát okozhatnak a magzatban. A helyileg alkalmazott kortikoszteroidok kiválasztódnak az anyatejbe, ezért a szoptatás alatt szuperpotens szerek alkalmazása nem ajánlott

Gyógyszer kölcsönhatások

Nem ismertek.

Általános értékelés

Nagyon hatékony kortikoszteroid (betametazon-dipropionát) naponta 2x történő alkalmazása mellett a betegek 46-56%-a mutatott részleges vagy teljes remissziót. Míg szuperhatékony kortikoszteroid (clobetazol-17-propionát) szintén naponta 2x történő alkalmazása mellett a betegek 68-89%-a mutatott hasonló eredményeket. A lokális kortikoszteroidok jó, illetve nagyon jó hatékonyságot mutattak az enyhe és a középsúlyos psoriasis vulgaris kezelésében (evidenciaszint: 1). A lokális kortikoszteroidok szalicilsavval történő kombinációja fokozza a terápiás hatást (lásd *Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények* c. fejezet). Más lokális vagy szisztémás kezelésekkel történő kombináció szintén fokozza a terápiás hatást. Leggyakrabban lokális D₃ vitamin analógokkal történik a kombináció (lásd *Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények* c. fejezet). A lokális kortikoszteroidok alkalmazása esetén nincsenek súlyos mellékhatások a kezelés indukciós fázisában. Elhúzódó kezelés vagy az érzékeny területek kezelése kapcsán fokozott figyelmet javasolt fordítani a típusos

kortikoszteroid mellékhatások kialakulásának lehetőségére (pl. bőratrófia, teleangiectasiák). A kortikoszteroid kezelés előnyeinek fokozására a szteroidokat gyakran kombinálják más hatóanyagokkal (részletesen lásd 3.1.7. fejezet). A szteroidok penetrációjának fokozása érdekében elterjedtek a szalicilsavat tartalmazó készítmények. A D-vitamin analógokkal való kombinációkban ugyanakkor a D-vitamin gyulladáscsökkentő és antiproliferatív hatását használják ki. A lokális kortikoszteroidok alkalmazása mind a beteg, mind az orvos számára praktikus.

Terápiás ajánlás: ↑↑

A lokális szteroid készítmények és kombinációik képezik a pikkelysömör helyi kezelésének bázisát. A lokális kortikoszteroidok más lokális vagy szisztémás kezelésekkel történő kombinált alkalmazása kifejezetten ajánlott az enyhe vagy közepes súlyos psoriasis vulgaris kezelésére. A kortikoszteroid erősségét a kezelendő bőrfelületnek megfelelően javasolt választani. A forgalomban lévő készítmények változatos kisserelési formái a különböző súlyossági formák és lokalizációk kezelését is lehetővé teszik.

3.1.6. Tazarotén

Bevezetés

A tazarotén egy potens, 3. generációs retinoid származék, mely 0,05%-os és 0,1%-os gél formájában érhető el. Magyarországon jelenleg nincs törzskönyveztve.

Hatásmechanizmus

A tazarotén a bőrbe kerülve hidrolizálódik és aktív tazarotén-savvá alakul. Ezt követően képes kötődni a RAR- β és RAR- γ sejtmagreceptorokhoz, mely által normalizálja az abnormális keratinocita differenciációt, fékezve ezzel a hyperproliferációt és a proinflammatorikus citokinek termelődését. A tazarotén szisztémás felszívódása occlusiv kötés alatt is kevesebb, mint 1%. A zsírszövetben nem raktározódik, féléletideje 18 óra. Ellentétben a szisztémásan alkalmazott retinoidokkal a helyi retinoid kezelés esetében az állatkísérletes modellek nem mutattak ki fokozott mutagenitást ill. teratogenitást.

Adagolás

A készítmény enyhe-közepes súlyos psoriasis kezelésére alkalmas. A lehetséges bőrirritáló hatás miatt a javasolt kezdő koncentráció 0,05%-os gél naponta 1x, este alkalmazva.

Amennyiben emellett nincs kielégítő klinikai javulás, és a beteg is jól tolerálja a kezelést, 1-2 hét után a koncentráció 0,1%-ra emelhető. A testfelület max. 10%-án alkalmazható, a laesiomentes bőrt, és a hajlatok kezelését kerülni kell.

Hatékonyág

Weinstein és mtsai (Grade A2) a 0,05% és 0,1%-os tazarotén krém placebo kontrollált vizsgálatát végezték. A 0,1%-os krémmel kezelt beteget 58,8%-a, 0,05%-os krémmel kezelt betegek 47,6%-a mutatott több mint 50%-os javulást 12 hét után szemben a placebóval kezelt csoport 26,2%-ával. Mivel a tazarotén okozta bőrirritáció gyakori mellékhatás, előszeretettel kombinálják a szert lokális szteroidokkal. A hatékonysági ráta megnőtt, ha a tazarotént este, a lokális kortikoszteroidot pedig reggel alkalmazta a beteg. Mind a mellékhatások gyakorisága, mind a remissziós periódus hossza kedvezőbb volt ebben az esetben. Green és Sadoff (Grade B) számos tazarotén/kortikoszteroid kombinációt vizsgált 12 héten keresztül. A legjobb eredményt a betametazon-dipropionáttal (a betegek 78%-a ért el >50% javulást) és a mometazon-furoáttal való kombináció (a betegek 66%-a ért el >50% javulást) nyújtotta, szemben a 0,1%-os tazarotén monoterápiával (a betegek 35%-a ért el >50% javulást). Lebwohl és mtsai (Grade B) vizsgálatában a betegek 83%-a ért el közel tünetmentes állapotot 12 hét után 0,1% tazarotén és mometazon-furoát reggeli, majd 0,1% tazarotén esti alkalmazásával. Gollnick és Menter (Grade A2) vizsgálatában a tünetek 50%-os javulását a betegek 81%-ánál sikerült elérni gyenge hatású szteroiddal kombinálva, míg közepesen erős hatású szteroiddal kombinálva a betegek 91%-ánál, és erős hatású szteroiddal kombinálva a betegek 95%-ánál.

Ellenjavallatok

Terhesség és szoptatás.

18 éves kor alatt csak az előny/kockázat arány alapos mérlegelése után alkalmazható. Adatok hiányában alkalmazása nem javallott pustulosus psoriasis, erythrodermia, intertriginosus psoriasis, az arc vagy a fejbőr kezelésére. A testfelület max. 10%-án alkalmazható egyidejűleg.

Mellékhatások

A tazarotén helyi alkalmazása során gyakori a dózisfüggő bőrirritáció. Viszketés, égő érzés, erythema is előfordulhat. Fototoxikus vagy fotoallergiás reakcióról nincs adat

szemben a szisztémás retinoidokkal. Radiológiai érzékelhető csontszerkezeti változást egy év folyamatos használat esetén sem észleltek ez idáig. Állatkísérletes modellben a tazarotén egy éven át történő helyi alkalmazása irritáción kívül egyéb releváns eltérést nem okozott.

Terhesség/szoptatás

Állatkísérletes modellekben a tazarotén orális alkalmazása teratogénnek és embriotoxikusnak bizonyult. Helyi alkalmazás során csontszerkezeti eltérések, növekedésbeli elmaradás volt az utódoknál megfigyelhető mind az embrionális, mind a laktációs periódusban. A tazarotén és aktív metabolitjai kimutathatóak voltak az anyatejben, és átjutottak a placentán. In vitro ill. in vivo mutagén hatást nem sikerült eddig igazolni.

Gyógyszer kölcsönhatások

Ne alkalmazzuk más irritáló vagy szárító hatású készítményekkel együtt.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Helyi kortikoszteroidokkal kombinálva a bőrirritáció mértéke csökkenthető és a kezelés hatékonysága növelhető.

Általános értékelés

A 0,1%-os tazarotén gél 12 hétig történő alkalmazása mellett a betegek 50% mutatott legalább 50%-os klinikai javulást (evidenciaszint: 2). A terápiás hatás optimalizálása és a gyakori bőrirritáció elkerülése céljából, javasolt a tazarotén lokális kortikoszteroidokkal történő kombinálása. A tazarotén alkalmazása mellett nem voltak súlyos mellékhatások. Azonban a szer ép bőrrel történő érintkezésének kerülése javasolt a bőr irritációjának megelőzése céljából. Mivel a tazarotén Magyarországon psoriasisban indikációban nem került törzskönyvezésre, a kezelést csak off-label alkalmazásként, OGYI engedély birtokában lehet elvégezni.

Terápiás ajánlás: ↑

A lokálisan alkalmazott tazarotén ajánlott az enyhe, és a közepes súlyos psoriasis vulgaris kezelésére. A tazarotén naponta 1x, esténként történő alkalmazását javasolt

lokális kortikoszteroidok szintén naponta 1x, reggelenként történő alkalmazásával kombinálni a bőr irritációjának csökkentése, és a hatékonyság növelése céljából.

3.1.7. Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények

3.1.7.1. *Calcipotriol/betametazon-dipropionát fix kombinációja*

A calcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációját tartalmazó készítményt (Daivobet[®] kenőcs) 2002-ben törzskönyvezték psoriasis kezelésére. Naponta 1x alkalmazandó az érintett bőrterületre. Hatékonyságát monoterápiában számos vizsgálat támasztotta alá (Grade A2). Napi egyszeri alkalmazása során a betegek 55-63%-ánál sikerült a léziós bőrt tünetmentessé tenni 4-8 hét kezelés után. Napi kétszeri alkalmazás során ugyanez az arány 68-76% volt 4 hét terápiás periódust követően. Összehasonlítva a calcipotriol monoterápiával a betametazon-dipropionáttal való kombináció tehát jóval hatékonyabbnak bizonyult. Ezt erősítette meg Mason és mtsai vizsgálata is (Grade A1), valamint a vizsgálatok meta-analízisei. Ez alapján ajánlott a fix kombinációs készítmény használata a gyorsabb és magasabb szintű hatékonyság elérése érdekében. Ezen kívül a kortikoszteroiddal való kombináció esetén csökken a D-vitamin analógok által kiváltott bőrirritáció mértéke is.

A szintén calcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációját tartalmazó Xamiol[®] gélt 2010-ben törzskönyvezték a hajas fejbőr psoriasisának kezelésére. A naponta egyszer alkalmazott Xamiol[®] gél hatékonyságát két, 8 hétig tartó, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták, amelyekbe összesen 2900 beteget vontak be, akik a hajas fejbőrön jelentkező psoriasisban szenvedtek. Összehasonlító kezelésként betametazon dipropionátot gél vivőanyagban, calcipotriolt gél vivőanyagban és (az egyik vizsgálatban) gél vivőanyagot önmagában alkalmaztak. A Xamiol[®] gél statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt, mint az összehasonlító kezelések.

A Xamiol[®] gélt és a gél vivőanyagban alkalmazott calcipotriolt egy randomizált, kettős-vak hosszú távú, 52 héten át tartó klinikai vizsgálatban is tanulmányozták. A mellékhatásokat tapasztaló betegek arányában nem volt különbség a kezelési csoportok között, bőratrófia előfordulását nem jelentették.

3.1.7.2. *Kortikoszteroidok és szalicilsav kombinációja*

A lokális kortikoszteroidokat előszeretettel kombinálják szalicilsavval a különböző helyi készítményekben. Jelenleg Magyarországon a mometazon-furoát + 5% szalicilsav

kombináció (Elosalic[®] kenőcs), a betametazon-dipropionát + 3% szalicilsav kombináció (Diprosalic[®] kenőcs, oldat) valamint a prednizolon + 4mg/ml szalicilsavat tartalmazó oldat (Alpicort[®]) elérhető. Két vizsgálatban elemezték a kortikoszteroidok hatékonyságát önmagukban és 5% szalicilsavval való kombinációban. Katz és mtsai (Grade A2) a mometazon-furoát+szalicilsav napi kétszeri kezeléssel a betegek 86%-ánál érték el a vizsgált léziók teljes gyógyulását szemben a mometazon-furoáttal kezelt betegek 77%-ával. Koo és mtsai (Grade A2) megerősítették ezt a megfigyelést, amennyiben a betegek 53%-ánál sikerült >75% javulást elérni a kombinált kezeléssel szemben a szalicil-mentes készítménnyel kezelték 36%-val. A szalicilsavval történő kombináció tehát úgy tűnik, fokozza a lokális kortikoszteroid kezelés hatékonyságát psoriasisban.

4. Gondozás

A betegség krónikus volta a beteg rendszeres gondozását igényli, a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek tüneti jellege miatt a betegség életre szóló állapotot jelent.

5. Irodalom

Pathirana D et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.

Nast A et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2007 Suppl 3 (Volume 5)

Menter 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 Apr;60(4):643-59.

Összeállította: Dr. Kui Róbert, Dr. Gyulai Rolland, Dr. Kemény Lajos,
SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika