

Európai S3-irányelvek a psoriasis vulgaris szisztémás kezeléséről

D Pathirana, AD Ormerod, P Saiag, C Smith, PI Spuls, A Nast, J Barker, JD Bos, G-R Burmester, S Chimenti, L Dubertret, B Eberlein, R Erdmann, J Ferguson, G Girolomoni, P Gisondi, A Giunta, C Griffiths, H Höningmann, M Hussain, R Jobling, S-L Karvonen, L Kemeny, I Kopp, C Leonardi, M Maccarone, A Menter, U Mrowietz, L Naldi, T Nijsten, J-P Ortonne, H-D Orzechowski, T Rantanen, K Reich, N Reytan, H Richards, HB Thio, P van de Kerkhof, B Rzany

Az irányelvek elkészítését az EDF nagylelkű anyagi hozzájárulása tette lehetővé. Az EADV és az IPC a tagok utazási költségeiről való gondoskodással támogatta az irányelvek elkészítését.

Az irányelvek kiadását oktatási célú támogatás nyújtásával segítette az Abbott International, Illinois, Egyesült Államok, az Essex Pharma GmbH, München, Németország és a Wyeth Pharma GmbH, Münster, Németország.



**WILEY-
BLACKWELL**

TARTALOMJEGYZÉK

October 2009 Volume 23, Supplement 2

IRÁNYELVEK

Európai S3-irányelvek a psoriasis vulgaris szisztémás kezeléséről	5
1. Bevezető az irányelvekhez	5
1.1 Szükségletelemzés/problémák a betegellátásban	5
1.2 Az irányelvek céljai/a kezelés céljai	5
1.3 Megjegyzések az irányelvek használatához	6
1.4 Alkalmazott módszerek	7
2. A psoriasis vulgaris bemutatása	8
3. Szisztémás terápia	11
3.1 Metotrexát	11
3.2 Ciklosporin	15
3.3 Retinoidok	23
3.4 Fumársav-észterek	26
3.5 Adalimumab	29
3.6 Etanercept	34
3.7 Infliximab	39
3.8 Ustekinumab	44
3.9 Alefacept	44
3.10 Efalizumab	48
4 Fényterápia	52
5. A projekt résztvevői	58
6. Érdekellentétek	60
7. Glosszárium	61
Irodalomjegyzék	62

Rövidítések

AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (Kutatási és Értékelési Irányelvek Elbírálása)
ADR	Nemkívánatos gyógyszerreakciók (Adverse drug reaction)
BBUVB	Széles sávú UVB (Broadband UVB)
BIW	Kéthetente (Biweekly)
BSA	Testfelület (Body Surface Area)
BW	Testtömeg (Body weight)
CSA	Ciklosporin
dEBM	Division of Evidence Based Medicine (Evidencia Alapú Orvoslás Szekció)
DLQI	Dermatológiai életminőség index (Dermatology Life Quality Index)
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology (Európai Dermatológiai és Venereológiai Akadémia)
EDF	European Dermatology Forum (Európai Dermatológiai Fórum)
EOW	Minden második héten (Every other week)
GE	Evidenciabesorolás (Grade of evidence)
IM	Intramuscularis
IPC	International Psoriasis Council (Nemzetközi Psoriasis Tanács)
ITT	Beválogatás szerint (Intention-to-treat)
IV	Intravénás
MED	Minimális erythemadózis
MOP	Metoxypsoralen
MPD	Minimális fototoxikus dózis
MTX	Metotrexát
NBUVB	Keskeny sávú UVB (Narrowband UVB)
NYHA	New York Heart Association (New York-i Szív Egyesület)
PASI	Psoriasis által érintett bőrfelület kiterjedésének és a betegség súlyosságának indexe (Psoriasis Area and Severity Index)
PASI 50/75/100	50/75/100 százalékos javulás a kiindulási PASI-értékhez képest
PDI	Psoriasis korlátozottsági mutató (Psoriasis Disability Index)
PGA	Általános orvosi értékelés (Physician's Global Assessment)
sPGA	Statisztikai általános orvosi értékelés (Static Physician's Global Assessment)
SC	Subcutan
TL01	UVB 311 nm

IRÁNYELVEK

Európai S3-irányelvek a psoriasis vulgaris szisztémás kezeléséről

Az EDF/EADV/IPC támogatásával

D Pathirana, AD Ormerod, P Saiag, C Smith, PI Spuls, A Nast, J Barker, JD Bos, G-R Burmester, S Chimenti, L Dubertret, B Eberlein, R Erdmann, J Ferguson, G Girolomoni, P Gisondi, A Giunta, C Griffiths, H Höningmann, M Hussain, R Jobling, S-L Karvonen, L Kemeny, I Kopp, C Leonardi, M Maccarone, A Menter, U Mrowietz, L Naldi, T Nijsten, J-P Ortonne, H-D Orzechowski, T Rantanen, K Reich, N Reytan, H Richards, HB Thio, P van de Kerkhof, B Rzany*

*Kapcsolattartó: B Rzany. E-mail: berthold.rzany@charite.de

1. Bevezető az irányelvekhez

1.1 Szükségletelemzés/problémák a betegellátásban

Pathirana/Nast/Rzany

A psoriasis vulgaris gyakori bőrbetegség, a fejlett nyugati országokban a népesség mintegy 1,5-2%-át érinti.¹ Az esetek több mint 90%-ában a betegség krónikus.¹

A psoriasis vulgarisban szenvedő betegek életminősége jelentős mértékben romlik. Súlyosságától függően a betegség nagy terhet jelenthet az egyén számára, mind a funkcionális képességek romlása, mind a pszichoszociális megbélyegzés következtében.² A betegek körében végzett felmérésekből az derül ki, hogy a psoriasis vulgarisban szenvedő betegek által tapasztalt életminőség-romlás hasonló mértékű ahhoz, mint amelyről a 2-es típusú diabetesben vagy krónikus légzőszervi betegségben szenvedő betegek számolnak be.³

A betegek gyakran elégedetlenek a jelenlegi terápiás gyakorlattal, és kevésbé működnek együtt az orvossal. A betegek körében végzett felmérések rámutattak arra, hogy a psoriasisos betegek csupán mintegy 25%-a elégedett teljes mértékben a kezelés sikerével, több, mint 50%-uk azonban mérsékelt, 20%-uk pedig igen kis mértékű elégedettségéről számolt be.⁴ Különösen magas, mintegy 40% azoknak az aránya, akik nem tartják be a szisztémás terápiás előírásokat.⁵ A korlátozott hatásosság és kis mértékű együttműködés mellett ezek az arányszámok azzal is magyarázhatók, hogy a betegek tartanak a nemkívánatos események (betegség súlyosbodása, káros mellékhatások) bekövetkezésétől, illetve nem rendelkeznek elegendő információval ezekről (pl. azért, mert a betegek és orvosok közt hiányzik az érdemi kommunikáció).

Azokban az esetekben, amikor nem állnak rendelkezésre magas szintű (azaz evidenciaalapú) irányelvek, a terápiás stratégiák gyakorta nem alapulnak evidencián. Mi több, jelentős regionális különbségek léteznek a különféle terápiás megközelítések alkalmazásában. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a psoriasis vulgarisban szenvedő betegek kezelési módjának megválasztása gyakran a tradicionális koncepciók (bevett gyakorlat) alapján történik – az egyes kezelési lehetőségek hatásosságáról ma már rendelkezésre álló részletes, evidenciaalapú ismeretek figyelembe vétele nélkül. Ezen felül az orvosok gyakran vonakodnak szisztémás kezelést alkalmazni, egyrészt mivel a betegek nemkívánatos események tekintetében végzendő monitorozása további

erőfeszítéseket tesz szükségessé, másrészt bizonyos esetekben a más gyógyszerekkel való többszörös kölcsönhatás kockázatának fennállása miatt.

1.2 Az irányelvek céljai/a kezelés céljai

Mrowietz/Reich

A psoriasiskezelés céljai A psoriasis kezelésére vonatkozó irányelvek áttekintést nyújtanak a gyógyszerek megválasztásával és a kezelésben részesülő betegek monitorozásával kapcsolatos különféle gyakorlati szempontokról.⁷⁻¹¹ A hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok, valamint a különféle kezelési módokkal kapcsolatban szerzett gyakorlati tapasztalatok értékelése alapján az irányelvek olyan ajánlásokat adnak, amelyek egy strukturált konszenzusos folyamat során kerültek meghatározásra.

A Németországban és más országokban folytatott epidemiológiai kísérletek, valamint az Európában és az Amerikai Egyesült Államokban a betegek körében végzett felmérések eredményei azt jelzik, hogy a psoriasisban szenvedő betegek esetében az átlagos betegség aktivitása magas, életminőségük meglehetősen rossz, még a rendszeresen bőrgyógyászhoz járó betegek esetében is. Ezen eredmények mellett még további adatok is rendelkezésre állnak, amelyek azt mutatják, hogy a betegek kevésbé elégedettek a kezeléssel, és nagy az igényük a hatékonyabb, biztonságosabb és gyakorlati terápiákra.¹²⁻¹⁵

Bár jelenleg nincsenek általánosan elfogadott kezelési célok a psoriasisos betegek tekintetében, a folyamatos párbeszéd eredményeként több felfogás is kialakult. Ezek a felfogások a jelen irányelvekkel együtt a dermatológus segítségére lehetnek annak eldöntésében, hogy mikor és hogyan lépjen tovább a meglévő kezelési algoritmusok mentén, miáltal végső soron javulhat a betegellátás. Ezek a felfogások a vizsgálati eredmények (outcome measure) válogatott listáján alapulnak, amely nem pusztán a bőrtünetek súlyosságát veszi figyelembe, hanem a betegség egészséggel összefüggő életminőségre (HRQoL) gyakorolt hatását is.

Bár megvannak a maga hátrányai, a PASI (Psoriasis Area and Severity Index), azaz a psoriasis által érintett bőrfelület kiterjedését és a betegség súlyosságát mérő mutató a legáltalánosabban használt paraméter a psoriasisos bőrtünetek súlyosságának meghatározására. A mutatót először 1978-ban alkalmazták egy klinikai retinoidvizsgálat kimeneti eredményeként.¹ A PASI továbbá része a

1. táblázat. Javaslát a psoriasis kezelési céljaira (a¹⁸ alapján)

	Bőrtünetek	HRQoL
Kezelési célok (értékelés 10-16 hét után, majd minden további 8. hét elteltével)	PASI 75 vagy „tisztá” vagy „majdnem tisztá” PGA	DLQI: 0 vagy 1
Minimális hatásosság: „legalacsonyabb akadály”	PASI 50	< 5 DLQI vagy legalább 5 pontos DLQI-javulás

psoriasis esetében használatos legfrissebb betegség súlyossági besorolásnak,¹⁷ és meghatározása a kezelési stratégia megválasztásának elengedhetetlen első lépését jelenti. A közelmúltban végzett, főként biológiai terápiákat vizsgáló klinikai kísérletek során a legáltalánosabban használt elsődleges hatásossági mérőszám a PASI 75 válasz volt, azaz a betegeknek az a százalékban kifejezett aránya, akik egy adott időpontban legalább 75%-os csökkenést értek el kiinduló PASI-értékükhöz (bázisérték) képest. Mivel ez a paraméter (vagy egy ennek megfelelő válaszkritérium) a psoriasis szisztémás kezeléseinek értékelését célzó számos vizsgálatban használatos, és mivel a PASI 75 válasz ma már széles körben elfogadott, mint az érdemi klinikai javulás mérőszáma, a jelen és az egyéb, a psoriasis kezelésére vonatkozó irányelvekben is központi evidenciaalapú hatásossági paraméterként kerül felhasználásra. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a PASI 75 válasz, ahogyan azt a jelen irányelvek is alátámasztják, a legtöbb közepesúlyos-súlyos betegségben szenvedő betegnél elérhető a jelenleg rendelkezésre álló terápiás eszköztárral. Ezért, bár a psoriasis esetében a végső kezelési célnak a bőrléziók teljes eltüntetése tekinthető, a PASI 75 válasz elérése gyakorlati és egyben reális kezelési cél lehet.¹⁸ A klinikai vizsgálatok adatai alapján e cél elérését a kezelés megkezdésétől számított 10. és 16. hét közt kell értékelni, azaz abban az időszakban, amikor a PASI válaszokat primer kimeneti eredményként értékelték (1. táblázat). Bizonyított, hogy egyes betegek később (a kezelés 16-24. hetében) érik el a PASI 75 választ, különösen az olyan gyógyszerekkel való kezelés esetében, mint a metotrexát, fumarinsav-észterek, etanercept vagy efalizumab.

A HRQoL nem csak a betegség súlyosságának meghatározása miatt fontos mutató a psoriasis esetében, hanem a klinikai vizsgálatok kimeneti eredményeként is. A dermatológiai életminőség index (Dermatology Life Quality Index [DLQI]) a psoriasis HRQoL-re gyakorolt hatásának becslésére használt leggyakoribb mutató, amely egy, a tünetekre és érzelmi állapotra, napi tevékenységre, szabadidős tevékenységekre, munkavégzésre és iskolai tanulásra, személyes kapcsolatokra és a psoriasiskezeléssel járó kényelmetlenségekre vonatkozó, 10 kérdésből álló kérdőív alapján.¹⁹ A DLQI-t 0-tól 30-ig terjedő skálán pontozzák, és az abszolút DLQI-pontszámokat osztályokba sorolták.²⁰ Ezek az osztályok a bőrbetegség adott egyén HRQoL-jére gyakorolt átfogó hatását az alábbiak szerint írják le: 0–1 = „nincs hatás”; 2–5 = „kis hatás”; 6–10 = „mérsékelt hatás”; 11–20 = „nagyon nagy hatás”; 21–30 = „rendkívül nagy hatás”. Egy másik tanulmány szerint a DLQI ötpontos változása összefügg egy egyén HRQoL-jében történő legkisebb, klinikai szempontból érdemi változással.²¹ Bár az abszolút PASI- és az abszolút DLQI-pontszámok közt nincs korreláció,¹² úgy tűnik, a PASI javulása kapcsolatban áll a DLQI javulásával. Az indukciós terápia végére a legnagyobb PASI-

csökkenést előidéző gyógyszerek a legnagyobb mértékű DLQI-csökkenéssel hozhatók kapcsolatba.²² A 0 vagy 1 DLQI-pontszámot kezelési célként javasolják,¹⁸ és azt jelzi, hogy a beteg HRQoL-jére már nincs hatással a psoriasis (1. táblázat).

A napi gyakorlatban hasznos lehet egy második kezelési célsorozat meghatározása, amely a „legalacsonyabb akadályként” funkcionál (azaz az elérendő minimális hatásosságot jelzi). Amennyiben ezek a célok nem teljesülnek, a kezelést hatástalannak kell tekinteni, le kell állítani, és más kezeléssel kell felváltani. A PASI 50 válasz és a <5 DLQI a javaslatok szerint a potenciálisan hasznos minimális hatásossági cél.¹⁸ A kezelési célokat a hosszú távú fenntartó kezelés során megfelelő időközönként (pl. 8 hetente) monitorozni kell.

Előfordulhat, hogy további kezelési célokat kell meghatározni olyan betegek esetében, akik például ízületi vagy körömérintettségben, a psoriasisal összefüggő egyéb kísérőbetegségekben (komorbiditás) szenvednek.

1.3 Megjegyzések az irányelvek használatához

Pathirana/Nast/Rzany

Ezek az irányelvek a klinikai környezetben vagy magánpraxisban dolgozó dermatológusok, valamint a psoriasis vulgaris kezelésében részt vevő szakorvosok számára készültek. Céljuk továbbá, hogy segítők eszközként szolgáljanak az egészségbiztosítási szervezetek és politikai döntéshozók számára.

A különféle terápiás megközelítések tárgyalását szándékosan azokra az szempontokra korlátoztuk, amelyek a szakértők véleménye szerint különös jelentőséggel bírnak. Így nem soroljuk fel tételesen azokat a gyógyszerfelírásakor végrehajtandó lépéseket, amelyeknek megtétele minden orvos számára általános kötelezettségnek tekinthető (pl. információszerezés az esetleges allergiákról és intolerancia-reakciókról, valamint az esetleges kontraindikációk azonosítása). Továbbá, minden beteget tájékoztatni kell az adott szisztémás terápiával járó tényleges kockázatokról.

Az olvasóknak gondosan ellenőrizniük kell az ezen irányelvekben szereplő információkat, és el kell dönteniük, hogy az itt rögzített (pl. a dózisra, az adagolás gyakoriságára, a kontraindikációkra vagy gyógyszerköcsönhatásokra vonatkozó) ajánlások teljes körűek, helytállóak és naprakészek-e. A szerzők és a kiadók nem vállalhatnak felelősséget az adagolásra vagy a kezelésre vonatkozó döntésekért ezen a nagyon gyorsan változó területen. A jelen irányelvekben rögzített ajánlásokat követő orvosok ezt saját felelősségükre teszik. A szerzők és a kiadók arra kérik az olvasókat, hogy tájékoztassák őket, amennyiben bármilyen pontatlanságot találnak a szövegben.

A tudományos kutatások többi területéhez hasonlóan az orvostudomány is folyamatosan fejlődik és a meglévő kezelések is folyton változnak. Ezen irányelvek kidolgozásakor fokozott

figyelmet fordítottunk annak biztosítására, hogy az irányelvek a kidolgozásuk idején rendelkezésre álló legfrissebb tudományos ismereteket tükrözzék. Az olvasóknak mindazonáltal azt tanácsoljuk, hogy kísérjék figyelemmel az új adatok megjelenését és a jelen irányelvek kiadását követően elért új tudományos eredményeket.

1.4 Alkalmazott módszerek

Spuls/Ormerod/Smith/Saiag/Pathirana/Nast/Rzany

Az irányelvek kidolgozása során alkalmazott módszerek részletes leírása a módszertani jelentésben található.

Az irányelvek alapja A psoriasis vulgaris kezelésére vonatkozó három meglévő, evidenciaalapú nemzeti irányelvet (brit, holland, német) módszertani szakértői csoport hasonlította össze és értékelte az Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE) nemzetközi szabvány alapján. A csoport úgy döntött, hogy mindhárom irányelv elegendő kritériumnak felelt meg ahhoz, hogy alapul szolgáljon a psoriasisra vonatkozó új, evidenciaalapú európai irányelv kialakításához.²³

Adatbázis- és szakirodalom-kutatás A jelen európai irányelvek alapjául a már meglévő nemzeti irányelvekben értékelt szakirodalom szolgál. Azokban az esetekben, amikor a nemzeti irányelvek egy adott tanulmányt eltérő evidenciájúként soroltak be, az adott tanulmányt a fent említett módszertani szakértői csoport ismételt értékelésnek vetette alá. A nemzeti irányelvek által tárgyalt, illetve az új szisztémás beavatkozások tekintetében a Medline, az EMBASE és a Cochrane Library adatbázis felhasználásával új szakirodalom-kutatást végeztünk, amely a 2005. májusa és 2006. augusztusa közt publikált tanulmányokra terjedt ki. Az irányelvekben tárgyalt biológikumok valós értékelésének biztosítása érdekében további kutatást végeztünk ezen beavatkozások alapos felmérése céljából a 2007. október 16. előtt megjelent szakirodalmi publikációk tanulmányozásával. A szakirodalmi kutatások tehát a következő szisztémás terápiás gyógyszerek terjedtek ki: metotrexát, ciklosporin, retinoidok, fumarinsav-észterek, adalimumab, infliximab, etanercept, alefacept és efalizumab. Az ustekinumab a szakirodalmi kutatás záró időpontja következtében nem szerepel a jelen irányelvekben. Ez a gyógyszer az irányelvek következő, frissített változatába kerül majd bele. A kutatás nem terjedt ki a kombinált terápiára.

A szakirodalom értékelése A szakirodalom értékelése során a különböző beavatkozások plakkos psoriasis kezelése terén tapasztalt hatásosságára összpontosítottunk. A szakirodalom előzetes áttekintését követően az egyes, potenciálisan idevágó tanulmányokat módszertani szakértő értékelte standardizált szakirodalom-értékelési űrlap (literature evaluation form [LEF]) felhasználásával, majd a dEBM egy tagja egy második értékelést is végzett. Amennyiben a két értékelés eredménye eltért, a tanulmány ismételt értékelésére került sor. Összesen 678 tanulmányt értékelést végeztünk el, amelyek közül 114 felelt meg az irányelvek közé történő beavatgatási kritériumoknak. A tanulmányokat abban az esetben kerültek be az irányelvekbe, ha megfeleltek a szakirodalom-értékelési űrlapon meghatározott módszertani minőségi kritériumoknak. (A részletek tekintetében lásd az I. függelékét, a LEF-et és az irányelvek módszertani jelentését!) Azokat a

tanulmányokat, amelyek nem feleltek meg a fenti kritériumoknak, kizártuk a irányelvekből.

A beavatkozások egyéb jellemzőit (pl. biztonságosság és kombinált terápia) a részt vevő szakértők több éves klinikai gyakorlatuk alapján, valamint a rendelkezésre álló publikációk figyelembevételével értékelték; nem végeztek azonban teljes körű, szisztematikus irodalmi áttekintést.

Evidenciaértékelés A hatásosság elemzése céljából beválogatott tanulmányok módszertani minőségének értékelése céljából evidenciaszinteket határoztunk meg az alábbi kritériumok felhasználásával:

Az evidenciák besorolása:

- A1 Meta-elemzés, amely tartalmaz legalább egy, A2 evidenciabesorolású randomizált klinikai vizsgálatot; a meta-elemzésben szereplő különböző tanulmányok eredményeinek egybehangzóknak kell lenniük.
- A2 Randomizált, kettős-vak, magas minőségi szintet képviselő klinikai vizsgálat (pl. mintaméret-számítás, betegbeválogatási folyamatára, ITT elemzés, elégséges méret)
- B Randomizált, alacsonyabb minőségi szintet képviselő klinikai vagy egyéb összehasonlító vizsgálat (pl. nem randomizált kohorsz vagy esetkontrollált vizsgálat).
- C Nem összehasonlító tanulmány
- D Szakértői vélemény

Ezen felül az alábbi evidenciaszinteket alkalmaztuk a különböző kezelési lehetőségekkel kapcsolatban rendelkezésre álló hatásossági adatok általános rangsorolására:

Evidenciaszintek:

- 1 A1 evidenciabesorolású vizsgálatok vagy túlnyomórészt egybehangzó eredményekkel rendelkező, A2 evidenciabesorolást kapott vizsgálatok
- 2 A2 evidenciabesorolású vizsgálatok vagy túlnyomórészt egybehangzó eredményekkel rendelkező, B evidenciabesorolást kapott vizsgálatok.
- 3 B evidenciabesorolású vizsgálatok túlnyomórészt egybehangzó eredményekkel rendelkező, C evidenciabesorolást kapott vizsgálatok.
- 4 Szisztematikus empirikus evidenciák kis száma vagy az ilyen evidenciák hiánya; kivonatok és információk a konszenzus konferenciáról vagy egyéb publikált irányelvekből.

Terápiás ajánlások Minden egyes beavatkozáshoz terápiás ajánlást készítettünk a rendelkezésre álló evidenciák és egyéb, vonatkozó tényezők alapján. Az ajánlásokat pontszámok vagy szimbólumok (pl. nyilak) használata helyett szöveges formában közöljük az adott ajánlás erejének hangsúlyozása érdekében. A hatásosságra vonatkozó megállapítások tekintetében az alábbi skála használatában állapodtunk meg, az egyes beavatkozásokra vonatkozó, beválogatott tanulmányok PASI-eredményei alapján:

- PASI 75 > 60%: A beavatkozás ajánlott
- PASI 75 30–60%: A beavatkozás javasolt
- PASI 75 < 30%: A beavatkozás nem javasolt

Megjegyzendő, hogy az irányelvek az indukciós terápiára irányulnak. Ezért a PASI-mutatóban bekövetkező javulások a 12-16 hetes időszakot követően kapott eredményeken alapulnak. A fenntartó terápia nem tartozott ezen irányelvek célpontjai közé.

Kulcskérdések Az irányelveket készítő csoport a különféle szisztémás terápiákkal kapcsolatos kulcskérdéslistát állított össze. A csoport egy külön Delphi-eljárással értékelt az egyes kérdések fontosságát, majd az értékelés alapján módosított kérdéssort eljuttatta az egyes fejezetek szerzőinek. A szerzők a megfelelő kérdésekre adott válaszaikat az egyes fejezetek alfejezeteiben közzé tették. Egyes kérdéseket konszenzus eljárásnak is alávetettek (lásd lejjebb).

A konszenzust igénylő fejezetek kiválasztása Az irányelveket összeállító csoport egyes, különösen fontos fejezeteket konszenzust igénylőnek nyilvánított (mint például a Terápiás ajánlások és a Használati utasítás című fejezetet).

Konszenzus eljárás A konszenzus eljárás egy nominális csoport eljárásból és egy DELPHI-eljárásból állt.

Nominális csoport eljárás. A konszenzust igénylő fejezetek megvitatásában az irányelveket összeállító csoport minden tagja részt vett egy formális nominális csoport eljárást (például nominális csoport módszert) követően. A megvitatás egy konszenzus konferencia keretében történt, melyet egy facilitátor moderált.

DELPHI-eljárás. A DELPHI-eljárást olyan fejezeteknél is alkalmazták, melyek megvitatására a konszenzus konferencián időhiány miatt nem került sor. A főbb javaslatokat, melyekre szavazni lehetett, a megfelelő fejezetek szerzői tették. A konszenzus csoport tagjaihoz a javaslatok szövegeit e-mailben juttatták el. A szavazás úgy történt, hogy a preferált állítást vagy állításokat az egyes tagok X-szel jelölték meg. Amennyiben egy javaslat hiányosnak tűnt, a csoport bármely tagja új javaslatot fogalmazhatott meg, melyet a következő körben bocsátottak szavazásra. Összesen három szavazási fordulót bonyolítottak le. Adott szakaszt akkor tekintettek jóváhagyottnak, ha legalább egyszerű konszenzus (a szavazók $\geq 75\%$ -a egyetértett vele) alakult ki. Azokat a szakaszokat, amelyek során nem lehetett konszenzust kialakítani, csillaggal jelölték, és megfelelő magyarázattal láttuk el.

A fejezetek összehangolása biológiai szempontok alapján A különböző, klinikai szempontból fontos, biológiai témájú fejezetekben – pl. TBC-vizsgálat, vakcinázás, malignitás kockázata – előforduló eltérések csökkentése érdekében összehangoltuk az ilyen alfejezeteket. A biológiai témájú fejezetek ezen témákra vonatkozó szövegrészeit összefoglaltuk és továbbítottuk az adott fejezetek szerzőinek. A szerzőkkel szorosan együttműködve kidolgoztuk a fent említett témák harmonizált szövegezését, és a megfelelő alfejezetekhez csatoltuk.

Külső bírálat

Szakértő bírálók. Ezeket az irányelveket az irányelvek minőségértékelésére vonatkozó AGREE-ajánlások alapján külső

bírálatnak vetettük alá. A szakértők bírálókat az irányelveket összeállító csoport javasolta, és a következők voltak:

- Michael Bigby (USA)
- Robert Stern (USA)
- Paul Peter Tak (Hollandia)

Nemzeti dermatológiai társaságok. Az EDF szabvány működési eljárásainak (Standard Operation Procedure) megfelelően, minden európai dermatológiai társaság meghívást kapott az irányelvek szövegének véleményezésére a végső, belső bírálat előtt. A résztvevő társaságok kommentárjait eljuttattuk az adott fejezetek szerzőihez, és figyelembe vettük azokat a végső, belső bírálat során.

Az irányelvek frissítése Ezeket az irányelveket hozzávetőlegesen 5 évente frissíteni kell. Mivel új – főleg a biologikumok területét érintő – beavatkozásokat engedélyezhetnek az 5 év telte előtt, az EDF psoriasis-albizottsága ennél korábbi frissítést is szükségessé tehet az egyes (vagy minden) beavatkozás(oka)t illetően.

2. A psoriasis vulgaris bemutatása

Mrowietz/Reich

A psoriasis egyike a fehér bőrű populációt világszerte súlytó leggyakoribb, gyulladásos bőrbetegségeknek. A psoriasis vulgaris viszonylag korán kialakul – általában 20 és 30 éves kor között –, és mivel egy krónikus (kiújuló vagy rosszabbodó) bőrgyógyászati körképről van szó, ez egy életre szóló betegség, mely mind a betegek, mind a társadalomra jelentős hatást gyakorol. A psoriasisban szenvedő betegek jelentős anyagi terhet kell viselni, a társadalom pedig többnyire megbélyegzi, kiközösíti. A kezelés magának a betegségnek az ellátásából, tanácsadásból és pszichoszociális segítségnyújtásból áll.

Epidemiológia

A betegség leggyakoribb formája a plakkos psoriasis, melynek prevalenciája a fejlett nyugati országokban hozzávetőlegesen 2%. A nem pustulosus 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 később jelentkezik (általában 40 felett), negatív a családi kórtörténet, és nem mutatható ki semmilyen egyértelmű HLA gén.

Több más, szintén krónikus gyulladásos körkép, mint pl. a Crohn-betegség gyakrabban fordul elő psoriasisos betegeknél, mely alátámasztja a "közös terjedési útvonal" (CDP) elméletét. Mindezek felül – hasonlóan más, krónikus gyulladásos állapotokhoz – összefüggésbe hozható egy konkrét kísérőbetegség-együttessel, melyről úgy tudjuk, hogy legalább részben összefügg ezen körképek szisztémás gyulladásos természetével. Példaként említhető a metabolikus szindróma (alacsony HDL-koleszterin-szint, magas trigliceridszint, magas szérumglükózszint, valamint az obesitasban szenvedő betegekben hipertensio), mely gyakrabban figyelhető meg psoriasisos betegeknél. Ezek a kísérőbetegségek potenciálisan növelik a cardiovascularis kockázatot a psoriasisos betegeknél, és megcáfolja azt a korábbi elképzelést, hogy ez a betegség nem okozhatja a páciens halálát. Epidemiológiai tanulmányok igazolják, hogy például egy

súlyos psoriasisban szenvedő, 30 éves beteg esetében háromszorosára nőtt a myocardialis infarctus kockázata.²⁴ 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.²⁵ 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.²⁶

A psoriasisos betegek mintegy 20%-a szenved az arthritis egy bizonyos gyulladáshoz társított típusában, melyet psoriasisos arthritisként nevezünk.

Genetika

A plakkos psoriasis többfaktoros, poligén öröklődési mintázatot mutat. Számos hajlamosító gént (*PSORS 1-9*) azonosítottak már, a legfontosabb lokusz mind közül a 6p21-es kromoszómán található (*PSORS 1*). A psoriasisal összeköthető, számos egyéb genetikai variációt is azonosítottak, többek között a tumornekrozis faktor α -1 (TNF- α), az interleukin (IL)-12/23 p40-et és az IL-23 receptort kódoló polimorf géneket.^{27,28}

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.²⁹⁻³¹

Pathogenesis

A psoriasis a bőr komplex immunreakciójának eredménye, amely abnormális keratinocita-proliferációval és -differenciálódással jár. Veleszületett és adaptív immunrendszeri elemeket is érintő súlyos gyulladáshoz vezet. Az antigén-termelő sejtek aktiválódása a Th1-es és Th17-es típusú T-sejtek termeléséhez vezet, amelyek aztán eljutnak a bőrsejtekbe, 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-sejt-megkötő citokin (CCL27). Több olyan szabályozó 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).

Klinikai formák

Plakkos psoriasis 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 pikkelyszerű plakkok jellemzik, amelyek általában a végtagok feszítő felszínén jelennek meg. A léziók sokáig nem változnak, de a test további területeire is átterjedhetnek.

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

Intertriginosus psoriasis A plakkok kizárólag vagy majdnem kizárólag a nagyobb bőrhajlatokban jelennek meg, (axilla, hasi hajlatok/gyűrődések, mell alatti területek, inguinalis/glutealis testnyílások) jellemzik az intertriginosus psoriasis klinikai képét.

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

Pustulosus psoriasis A pustulosus psoriasisnak különböző klinikai altípusai lehetnek. Generalizált pustulosus psoriasisnak nevezzük azt a formát, amelynél eleinte nem egybefüggő, de később összeérő felületeken található a pustulák, gyakran lázzal lymphadenopathiával párosulva (Von Zumbusch psoriasisaként is ismert).

Tenyéri-talpi pustulosus A tenyéri-talpi pustulosus genetikai értelemben eltérő betegség, mely talán független betegségként 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 gyulladáshoz kíséretében jelentkeznek a kéz- és/vagy lábujjakon, gyakran rövid időn belül károsítja a körömmátrixot, ami a köröm elvesztéséhez vezet. A utolsó ujjpercek súlyosan károsodhatnak a betegség következtében.

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 psoriasisot nehéz megkülönböztetni a nummularis ekcémától, a Tinea-fertőzéstől 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 biopszia végzése válhat szükségessé, a mintát egy reprezentatív lézió széléről véve.

A súlyosság értékelése

A betegség súlyosságának megállapítására csak a plakkos psoriasis esetében állnak rendelkezésre eszközök. A legszélesebb körben alkalmazott módszer a (PASI). A jelenlegi irányelvek szerint a középsúlyos-súlyos betegséget a >10 PASI-érték jelenti.³² PASI 75 és PASI 90 válaszként 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.

Életminőség

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

A psoriasis biopszichoszociális aspektusai

Maccarone/Richards

A betegek pszichológiai igényeinek felismerése kritikus az állapotuk kezelésének szempontjából. A biopszichoszociális modell kiemeli annak a fontosságát, hogy a kezelőorvos ne csak a betegség biológiai, hanem a pszichológiai, sőt szociológiai aspektusával is foglalkozzon. Egyre több bizonyíték mutat arra, hogy mind a klinikai, mind a pszichés kimenetel sokkal jobban alakul, ha a beteg érzelmi is motivált.

Egy nemrégiben készült felmérés tárgya a psoriasis pszichológiai hatása volt, mely rámutatott a jelentős pszichológiai és társadalmi morbiditás valószínűségére az érintett betegek esetében.³³ Elegendő tapasztalati adat áll rendelkezésre, mely alátámasztja a betegek beszámolóit a kórkép társadalmi és személyes kapcsolatokra,¹⁴ mindennapi tevékenységekre,¹³ családi kapcsolatokra és mentális egészségre^{34,35} gyakorolt széles körű hatásáról. Habár a klinikailag releváns negatív hatások mértékére vonatkozó becslések eltérőek, általánosságban a psoriasisban szenvedő járóbetegek mintegy 20-25%-a tapasztal klinikailag szignifikáns pszichológiai tüneteket,^{33,34} pl. depresszió³⁶⁻³⁸ és szorongás.³⁸ A pszichológiai problémák súlyosságát kiválóan megmutatja az a felmérés, amely szerint a megkérdezettek 5,5%-át foglalkoztatja aktívan az öngyilkosság gondolata, és mintegy 10%-uk nem akar tovább élni.³⁹

A psoriasis életminőségre gyakorolt következményei már jól ismertek. Több tanulmány is rávilágított arra, hogy a psoriasisban szenvedők legalább olyan rossznak ítélik az életminőségüket, mint a náluk súlyosabb betegségekben (rákban, szívbetegségben) szenvedők,³ alacsonyabb pontszámokat érnek el az életminőséget és hátrányos helyzetet vizsgáló teszteken, mint az egészséges kontrollalanyok;⁴⁰ és készek nagyobb összegeket költeni a gyógykezelésre.⁴¹ Mindezekon felül a fizikai és érzelmi hatásokat jól példázza egy, a betegek karrierjére irányuló vizsgálat, mely arról számol be, hogy a felmérésben szereplő betegek közel 25%-a veszítette el állását vagy kénytelen volt kimaradni az iskolából az állapota miatt.¹³

A betegek beszámolóit is gyakran szólnak aggodalmaikról a személyes kapcsolataikat illetően, például szégyenkeznek, ha a tünetek láthatóak,¹⁴ és a páciensek 27-40%-a szexuális életében is nehézségekkel küzd.^{13,14,42} A megbélyegzettség érzése is széleskörűen dokumentált, és az is bizonyított tény, hogy ez is nagyban hozzájárul a pszichológiai problémákhoz,⁴³ a hátrányos megkülönböztetéshez³⁸ és az életminőség megítéléséhez.⁴⁴ Mi több, a megbélyegzett betegek is sokkal súlyosabbnak értékelik tüneteiket, személyes kapcsolataikra is nagyobb hatással van a betegség, és rosszabbnak ítélik életminőségüket, mint nem megbélyegzett társaik.⁴⁵

Érdekes módon a betegség súlyossága nem jelzi egyértelműen a lelki szenvedés, elesettség vagy a rosszabb életminőség mértékét.^{13,33,38} Sőt, számos olyan pszichometriai tanulmány készült,

amely éppen azt hozta eredményül, hogy még ha az orvosok értékelésén alapuló klinikai módszerek (pl. PASI) egyre javuló állapotot tükröztek is, az nem feltétlenül jelentette a lelki terhek csökkenését.⁴⁶ Úgy tűnik, hogy a klinikai súlyosság és a pszichés kimenetek közötti kapcsolatot egyéb tényezők is befolyásolják, úgy, mint a beteg saját állapotáról alkotott véleménye, a következmények tükrében, a betegség kontrollálhatóságáról kialakított kép, az állapottal szembeni elvárások és, hogy mennyi támogatást kap a társadalom részéről.⁴⁷ Ezek a felmérések kihangsúlyozzák a psoriasis betegekre gyakorolt pszichoszociális hatására vonatkozó kérdőívek rutinszerű használatának fontosságát, ahelyett, hogy a klinikai súlyossági indexeket használnánk a pszichés problémák mértékének megítélésére.

Tapasztalati adatok bizonyítják, hogy a hagyományos kezelési módok hatásosságát befolyásolhatják a pszichés problémák.⁴⁸ Ennek eredményeképpen nem valószínű, hogy pusztán a psoriasisos tünetek kezelésével a leghatékonyabb kezelési módot alkalmazzuk. Kutatások igazolják, hogy bizonyos pszichológiai módszerekkel fokozni lehet a szokásos kezeléseket hatékonyságát.⁴⁹⁻⁵¹ Például, ha a beteg az alapkezelésen felül psoriasis-specifikus kognitív-viselkedési terápiában is részesül, sokkal kevésbé alakít ki magában negatív gondolatokat az állapotát illetően, továbbá kisebb mértékben tapasztal szorongást, depressziót, elesettséget, stresszt, illetve csökken az betegség orvos által értékelt súlyosságának mértéke is, azokhoz a betegekhez viszonyítva, akik csak alapkezelésben részesültek.^{49,50}

A pszichológiai kezelés előnyeitől kitekintve⁴⁹⁻⁵¹ tisztában kell lennünk azzal, hogy nem minden beteg hajlandó részt venni a kezelésben. Az olyan tényezők, mint a növekvő aggodalom, félelem és a megbélyegzettség érzése hátráltathatják a részvételi hajlandóságot.⁵² Mind az orvost, mind a beteget tájékoztatni kell az ilyen klinikai kezelésegüttes lehetséges hasznáról, hogy a betegellátás optimalizálható legyen. Továbbá azt is kimutatták, hogy a bőrgyógyászok lehetőségei a páciensek lelki állapotának felmérésére nem elegendőek, és azokban az esetekben, amikor a kezelőorvos azonosította a beteg pszichés problémáit, a megfelelő ellátásra való beutalás csupán az esetek egyharmadában történt meg.⁵³

Nem minden elsődleges vagy másodlagos betegellátó egység tud pszichológiai ellátást nyújtani. A betegeknek azonban felajánlhatnak egy fokozatos, ún. „stepped-care” kezelési módot, amely az orvos és ápolók részéről nyújt támogatást. A bőrgyógyász tájékoztathatja a beteget, és bátoríthatja arra, hogy keressen fel egy helyi psoriasisos betegek számára létrehozott egyesületet,¹³ amely további információkat adhat a psoriasisal való együttélés megkönnyítéséhez, ezeket azután a beteg megoszthatja közeli hozzátartozóival, környezetével, kollégáival, családtagjaival. A páciens ezáltal jobban meg tudja érteni és el tudja fogadni az állapotát, és mindez elősegíti azt, hogy a többi ember is segítőkészebben viszonyuljon majd a beteghez. Ennek a legegyszerűbb módja, ha a bőrgyógyász empatikusan közelít a pácienshez oly módon, hogy helyesen veszi számításba a betegség fizikai vonatkozásait és a beteget érintő pszichés problémákat. Amennyiben az orvos így jár el, a beteg részéről jobb együttműködésre számíthat a kezelés során.

2. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Metotrexát	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	1958
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Vérkép, májenzimek, kreatinin, vizeletüledék, terhességi teszt (vizelet), HBV/HCV, szérumalbumin, PIIINP, mellkasröntgen (a terápia megkezdésekor)
Ajánlott kezdeti dózis	5–10 mg hetente
Ajánlott fenntartó dózis	5–30 mg hetente (orálisan, subcutan vagy intramuszkulárisan is adható)
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	4–12 hét után
Terápiás válaszarány	PASI 75 válasz a betegek 60%-ánál 16 hét után
Abszolút kontraindikációk	Súlyos fertőzések, súlyos máj- és vese-rendellenességek, csontvelő-diszfunkció, terhesség vagy szoptatás, tüdőfunkció-elégtelenség vagy tüdőfibrosis, túlzott alkoholfogyasztás, immunhiányos állapot, akut peptikus fekély
Fontos mellékhatások	Csontvelő-depresszió, májtoxicitás, pneumonia és alveolitis
Fontos gyógyszerkölsönhatások	Trimetoprim, probenecid, retinoidok, nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID)
Speciális megfontolások	Legfeljebb heti egyszeri adagolás; túladagolás következtében életveszélyes leucopenia/pancytopenia léphet fel

3. Szisztémás terápia

3.1 Metotrexát

Karvonen/Barker/Rantanen

Bevezetés/általános információ (2. táblázat) A metotrexátot 1958 óta használják a psoriasis kezelésében,⁵⁴ alkalmazása Európában elterjedt. A bőrgyógyászatban a metotrexátot leggyakrabban középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére használják, különösen ha a betegség ízületekre is kiterjedt, illetve psoriasis pustulosa vagy erythroderma psoriatica formák esetén.⁵⁵ A hatóanyagot más, krónikus gyulladással járó betegségek kezelésében is széleskörűen alkalmazzák, például rheumatoid arthritis esetében. Minden országban beszerezhető. A másik fő indikáció az antineoplasticus kemoterápia, bár eltérő adagolási gyakorisággal. A lehetséges mellékhatások előfordulásának minimalizálása és az optimális terápiás hatásosság fenntartása érdekében a kezelés megkezdésekor, majd a terápia monitorozása során részletes kórtörténet, fizikai és különféle laboratóriumi vizsgálatok szükségesek.

Hatásmechanizmus A metotrexát (4-amino-10-metilfolosav, MTX), olyan folsavanalóg, mely kompetitíven gátolja a dihidrofolát-reduktáz enzimet és néhány más folátfüggő enzimet is. A metotrexát fő hatása a timidilát- és purinszintézis gátlása, ami csökkenti DNS- és RNS-szintézist eredményez. Jelenlegi ismereteink szerint a nukleinsav-szintézis gátlása az aktivált T-sejtekben és a keratinocitákban okozza a metotrexát antiproliferatív és immunmoduláló hatásait, melyek a psoriasis vulgaris kezelése esetén a metotrexát terápiás hatásának legfőbb mechanizmusai. A metotrexát a sejtekbe a redukált folát carrier segítségével jut be, ahol legfeljebb hat glutamátmolekula megkötésével farmakológiailag aktív MTX-Glu_n képződik.

Orális adagolás esetén a maximális szérumkoncentrációját 1-2 órán belül eléri. Az átlagos orális biológiai hasznosulás 70%, ám ez az érték 25% és 70% között mozoghat. Intramuscularis adagolást

követően a maximális szérumkoncentráció elérésének ideje 30 és 60 perc között van. A metotrexátnak csak kis része metabolizálódik, és főként a vesén keresztül választódik ki.

Adagolás módja és gyakorisága A psoriasis vulgaris kezelésében a metotrexátot hetente egyszer, orálisan vagy parenterálisan (intramuscularisan vagy subcutan) adagolják. Orális alkalmazás esetén a heti adagot egy dózisban (legfeljebb 30 mg) vagy ezt az adagot három külön dózissra szétosztva (12 óránként egy 24 órás időszak alatt) is lehet adni. Az utóbbi adagolási gyakoriságot a toxicitás és a mellékhatások csökkentése érdekében alakították ki,⁵⁶ bár nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ezen adagolási gyakoriság toleranciája jobb lenne. A kezdeti dózis 5 és 10 mg közötti kell, hogy legyen, majd a válasz függvényében a dózis növelése szükséges. Az ajánlások szerint a psoriasis vulgaris kezelésében a maximális dózis nem haladhatja meg a heti 30 mg-ot. A dózisok meghatározásánál a tizedesvesszőket igen gondosan kell kiírni, mert nagyon könnyen túladagolás következhet be, például napi adagolás esetén. Idősebbeknél a teszt dózist 2,5 mg-ra kell csökkenteni, mivel az idősebbeknél és a veseelégtelenségben szenvedőknél a metotrexát akkumulációjának valószínűsége nagyobb. A metotrexát egy lassan ható szer, bármely dózissal a teljes klinikai válasz jelentkezése több hetet is igénybe vehet. Léteznek bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a metotrexát folsavval való kombinálása csökkentheti a nemkívánatos reakciókat – a hatásosság csökkentése nélkül.⁵⁷⁻⁵⁹

Hatásosság Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak összesen hat vizsgálat felelt meg.^{56,60-64} Három vizsgálat a metotrexát monoterápiás alkalmazását tanulmányozta, ezek közül egy A2,⁶¹ míg a másik kettő C evidenciabesorolást kapott.^{56,63} A három fennmaradó vizsgálat a kombinált terápiával foglalkozott, ezek közül az egyik B⁶⁰ a másik kettő pedig C evidenciabesorolást kapott.^{62,64} A metotrexát monoterápiás alkalmazását tekintve ez összességében a 2. evidenciaszintnek felel meg.

3. táblázat. Metotrexát – fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Émelygés, rossz közérzet, hajhullás
Gyakori	Emelkedett transzaminázok, csontvelő-suppresszió, gastrointestinalis fekélyek
Alkalmanként előforduló	Láz, hidegrázás, depresszió, fertőzések
Ritka	Nephrotoxicitás, májfibrosis és -cirrhosis
Nagyon ritka	Intersticiális pneumonia, alveolitis

A metotrexát hatásosságát tanulmányozó vizsgálatok nagy részét az 1960-as és 1970-es években végezték, és gyakran nem feleltek meg a jelenleg alkalmazott módszertani előírásoknak. A metotrexáttal kapcsolatos klinikai tapasztalatok ezért jóval kiterjedtebbek annál, mint amit a vizsgálatok korlátozott száma sugallhat.

Heydendael 88 beteg bevonásával készült vizsgálata (A2 evidencia), a metotrexát és a ciklosporin monoterápiás alkalmazását hasonlította össze. Kimeneti eredményként a 90%-os PASI csökkenést alkalmazva a vizsgálat szerint a metotrexáttal kezelt betegek nagyobb arányban (40%) tapasztaltak teljes remissziót, mint a ciklosporinnal kezelt betegek esetében (33%). 75%-os PASI-csökkenést esetén viszont a ciklosporin volt hatásosabb: a betegek 71%-a mutatott részleges remissziót, míg a metotrexáttal kezelt betegek 60% volt.⁶¹

Nyfors és Weinstein 1970-es években készített két kisebb tanulmánya egyáltalán nem, vagy igen csekély mértékben tartalmaz adatokat a kezelés sikerességének megállapítására szolgáló időpontokról, ráadásul egyik vizsgálat során sem alkalmazták a PASI-értékeket. Nyfors az esetek 62%-ában mutatta ki a bőrléziók feltisztulását, legalább 50%-os bőrlézió-csökkenést pedig az 50 beteg 20%-ánál tapasztalt.⁶³ Weinstein a vizsgálatba bevont 25 beteg 77%-ánál mutatott ki legalább 75%-os bőrlézió-javulást.⁵⁶

Asawanonda 24 betegen vizsgálta a metotrexát alkalmazását az UVB-fényterápia kiegészítéseként. 24 hét után a standard, szűk spektrumú UVB-terápia metotrexáttal történő kiegészítésének eredményeképp a betegek 91%-a mutatott 90%-os PASI-csökkenést, míg UVB-monoterápia esetén ez az arány mindössze 38% volt.⁶⁰ Hasonló szinergisztikus hatásokat Paul (16 hetes metotrexát- és UVB-fényterápia után mind a 26 betegnél teljes léziófeltisztulást tapasztalt) és Morison (átlagosan 5,7 hetes kezelési időtartam alatt a kombinált metotrexát- és PUVA-kezelésben részesülő 30 betegből 28-nál érték el teljes remissziót) is kimutatták.^{62,64}

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság

Általánosságban a mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága a dózistól és az adagolás gyakoriságától függ. Nemkívánatos események jelentkezése esetén csökkenteni kell a dózist, vagy fel kell függeszteni a kezelést, illetve helyreállító intézkedéseket kell foganatosítani, mint például folsav adása. A metotrexáttal való összefüggésbe hozott két legfontosabb mellékhatás a myelosuppressio és a hepatotoxicitás (3. táblázat).

Megfelelő szűrő- és monitoring intézkedések alkalmazása esetén a májfibrosis vagy -cirrhosis kialakulásának esélye csekély. A súlyos psoriasisban szenvedő betegeknek nagyon gyakori alkoholfogyasztás, obesitas, hepatitis és diabetes mellitus fokozzák a hepatotoxicitás kockázatát. A hepatotoxicitás kockázata tovább nő >3 g kumulatív metotrexátdózis és/vagy >100 g/hét alkohol fogyasztása esetén.^{65,66} A metotrexát okozta súlyos májkárosodás kockázatának felmérése és a szűrésre vonatkozó ajánlások eltérőek: a rendszeres májfunkciós szérumbelvételek a májbiopsziáig terjednek az idő- és dózisintervallumok alapján. Ezidáig a májbiopszia volt a májfibrosis és -cirrhosis detektálásának standard eljárása, ám mára a legtöbb európai országban alternatív módszerként bevezették a prokollagén III N-terminális peptid (PIIINP) szérumbelvételeket. Ahol lehetséges, a metotrexátkezelés megkezdése előtt, majd minden 3. hónapban is el kell végezni a PIIINP-vizsgálatot. A folyamatosan normál PIIINP-szinttel rendelkező betegeknek igen valószínűtlen a jelentős májkárosodás kialakulása, így a májbiopsziát az ismétlődően emelkedett PIIINP-szinttel mutató betegek kis csoportjára kell korlátozni. Mivel a heti egyszer kis dózisu metotrexátot kapó, gondosan monitorozott betegeknek a súlyos májkárosodás kockázata csekély, az ismétlődő májbiopszia költsége és az okozott morbiditás nehezen igazolható, ha szerény eredményeit jelentős májpatológiás hatásával vetjük össze. Mindazonáltal a PIIINP egyedi értékeinek értelmezése nem könnyű, továbbá aktív ízületi érintettség, dohányzás és egyéb tényezők a PIIINP-szint megemelkedéséhez vezethetnek. Ezen kívül egyéb faktorokat, mint a beteg életkorát, a betegség súlyosságát és az egyidejű gyógyszeres kezelés lehetőségét is figyelembe kell venni (i) májbiopszia elvégzését (ii) a kezelés megszakítását vagy (iii) az emelkedett PIIINP-szint ellenére a kezelés folytatását elrendelő döntés meghozatalakor.⁶⁷⁻⁶⁹ A jövőben a dinamikus májcsintigráfia jelenthet újabb lehetőséget a májfibrosis diagnosztizálásában.

Valójában a metotrexát okozta halálos esetek legnagyobb részét csontvelő-suppressio eredményezi. A betegek felvilágosítása a pancytopenia korai tüneteiről (száraz köhögés, émelygés, láz, dyspnoea, cyanosis, stomatitis/orális tünetek és vérzés) segítheti a betegség korai felismerését.

A hypoalbuminaemia és a csökkent vesefunkció növeli a nemkívánatos gyógyszerhatások kockázatát. Különös gonddal kell eljárni idős betegek kezelésénél, akiknél általában kisebb dózist kell alkalmazni, és a vesefunkció rendszeres monitorozása is szükséges.

A metotrexát abszolút kontraindikált terhesség és szoptatás ideje alatt, csakúgy, mint az éppen gyermekvállalást tervező férfiak és nők esetében. A kimosódási időszak mindkét nem esetében 3 hónap.

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Súlyos fertőzések
- Súlyos májbetegség
- Veseelégtelenség
- Gyermekvállalás (férfiaknál és nőknél is)/szoptatás
- Túlzott alkoholfogyasztás
- Csontvelő-dysfunctio/haematológiai változások
- Immunhiányos állapot

- Akut peptikus fekély
- Jelentősen csökkent tüdőfunkció

Relatív kontraindikációk

- Vese- vagy májrendellenességek
- Időskor
- Ulceratív colitis
- Kórtörténetben szereplő hepatitis
- Orvosi utasítások betartásának hiánya
- Aktív gyermekvállalási vágy fogamzóképes korú nőknél illetve férfiaknál
- Gastritis
- Diabetes mellitus
- Korábbi malignitások
- Kongesztív szívelégtelenség

Gyógyszerkölsönhatások Felszívódás után a metotrexát részben a szérumalbuminhoz kötődik. Számos gyógyszer, köztük szalicilátok, szulfonamidok, a difenil-hidantoin és egyes antibiotikumok (például a penicillin, tetraciklinek, klóramfenikol, trimetoprim; lásd 4. táblázat), csökkentheti a kötődés mértékét, így növeli a metotrexáttoxicitás kockázatát. A probenecid gátolja a tubularis secretiot, így különös gondossággal kell eljárni amennyiben metotrexáttal együtt alkalmazzák. Néhány, ismertén vese- vagy májtoxicitást okozó gyógyszer alkalmazását, valamint az alkoholfogyasztást kerülni kell. Különös gondossággal kell eljárni azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg azatioprint vagy retinoidokat is szednek. Néhány nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) növelheti a metotrexátszintet, következésképp a -toxicitást is, különösen ha a metotrexátot nagy dózisban adják. Ezért ajánlott,

4. táblázat. Metotrexát – Potenciális kölcsönhatással rendelkező legfontosabb gyógyszerek listája

Gyógyszer, hatóanyag	Kölcsönhatás típusa
Kolchicinek, ciklosporin, nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID), penicillin, probenecid, szalicilátok, szulfonamidok	A metotrexát csökkent renalis eliminációja
Klóramfenikol, ko-trimoxazol, citosztatikus hatóanyagok, etanol, nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID), pirimetamin, szulfonamidok	Csontvelő- és gastrointestinalis toxicitás fokozott kockázata
Barbiturátok, ko-trimoxazol, fenitoin, probenecid, nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID), szulfonamidok	A plazmafehérje-megkötő képességét befolyásoló kölcsönhatás
Etanol, leflunomid, retinoidok, tetraciklinek	Megnövekedett hepatotoxicitás

hogy a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és a metotrexát adagolása eltérő időpontban történjen. Továbbra is vitatott, hogy a folsav csökkenti-e a metotrexát hatásosságát, bár arra vonatkozóan vannak bizonyítékok, hogy a metotrexát folsavval történő kombinálása esetén a nemkívánatos reakciók jelentkezése a hatásosság romlása nélkül csökkenhet.⁵⁷⁻⁵⁹ Néhány, ismertén vese- vagy májtoxicitást okozó gyógyszer alkalmazását, valamint az alkoholfogyasztást kerülni kell. Különös gondossággal kell eljárni azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg azatioprint vagy retinoidokat is szednek. Néhány nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID) növelheti a metotrexátszintet, következésképp a -toxicitást

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

A kezelés előtt

- Kórtörténet és klinikai kivizsgálás
- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- Laboratóriumi paraméterek (lásd a 6. táblázatot a 14. oldalon)
- Mellkasröntgen
- Fogamzásgátlás fogamzóképes korú nőknél (a menstruáció után kezdve) és férfiaknál is
- Amennyiben a májvizsgálat abnormalitásokat mutat, a további értékeléshez lépjen kapcsolatba szakorvossal!

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- Az egyidejűleg szedett gyógyszerek ellenőrzése
- Klinikai vizsgálat
- Laboratóriumi kontrollvizsgálatok (lásd a 6. táblázatot a 14. oldalon)
- Fogamzásgátlás fogamzóképes korú nőknél és férfiaknál is
- 5 mg folsav hetente egyszer, 24 órával a metotrexát alkalmazása után*

A kezelés után

- A gyógyszer szedése közben illetve utána legalább 3 hónapig nőknél tilos a teherbeesés, a férfiaknál pedig a gyermeknemzés

*Az ajánlást alátámasztó bizonyítékok száma csekély. Emiatt az ajánlás irányelvekbe történő bekerüléséről szavazó szakértők egy része úgy érezte, hogy a rugalmas folsavadagolás indokolt, és a következő adagolást javasolják: 1-5 mg folsav naponta (heti 7 nap) vagy 2,5 mg folsav hetente egyszer, 24 órával a metotrexát beadását követően.

5. táblázat. Alkalmazandó folinsavdózisok túladagolás esetén

Szérumszint MTX (M)	Parenterális folinsavdózis minden 6 órában egyszer adagolva (mg)
5×10^{-7}	20
1×10^{-6}	100
2×10^{-6}	200
$>2 \times 10^{-6}$	Arányosan növelendő

is, különösen ha a metotrexátot nagy dózisban adják. Ezért ajánlott, hogy a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és a metotrexát adagolása eltérő időpontban történjen. Továbbra is vitatott, hogy a folsav csökkenti-e a metotrexát hatásosságát, bár arra vonatkozóan vannak bizonyítékok, hogy a metotrexát folsavval történő kombinálása esetén a nemkívánatos reakciók jelentkezése a hatásosság romlása nélkül csökkenhet.⁵⁷⁻⁵⁹

Túladagolás/teendők Túladagolás esetén Metotrexát-túladagolás esetén az akut toxicitás klinikai manifesztációi közé tartozik a myelosuppressio, a nyálkahártyák fekélyesedése (különösen a szájnálkahártyáé), valamint ritkán a cutan necrolysis. A cutan necrolysis alkalmanként nagyon aktív kiterjedt psoriasisban szenvedő betegeknél is előfordul, ha a metotrexát dózist túl gyorsan emelik. Relatív túladagolást általában gyógyszerkölcsönhatások vagy olyan tényezők váltanak ki, melyek gátolják a metotrexát renális kiválasztását. A folsav egy teljesen redukált folát koenzim, mely intracelluláris metabolizmust követően részt vehet a nukleinsav-szintézisben, így semlegesíti a metotrexát hatását. A metotrexát és a folsav adása között eltelt idő növekedésével a hematológiai toxicitás ellenszereként használt folsav hatásossága csökken.

Teendők túladagolás esetén:

- Azonnali folsav-adagolás (kalcium leukovorin), 20 mg (vagy 10 mg/m²) intravenásan vagy intramuscularisan (5. táblázat). Az ezt követő dózisokat 6 órás időszakonként parenterálisan vagy orálisan kell adni.

6. táblázat. Metotrexát – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter*	Időszak hetekben/hónapokban			
	Kezelés előtt	Az első hét után	Az első két hónapban, kéthetente 1x	Ezután 2-3 havonta
Vérkép	x	x	x	x
Májenzimek	x		x	x
Szérumszérumszint	x		x	x
Vizeletüledék	x		x	x
Terhességi teszt (vizelet)	x			
HBV/HCV	x			
Szérumalbumin †	x		x	x
PIIINP, ha lehetséges	x		Minden 3. hónapban ‡	

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további specifikus vizsgálatok elvégzésére is szükség lehet

*Ha a vérben a leukociták száma <3,0, a neutrofileké <1,0, a trombocitáké <100, vagy a májenzimek szintje >2x a bázisértékekhez viszonyítva, a dózis csökkentése vagy a gyógyszerelés leállítása szükséges.

†Bizonyos esetekben (például hypoalbuminaemia gyanúja esetén vagy olyan betegeknél, akik a szérumalbuminhoz magas kötődési affinitású, egyéb gyógyszert is szednek).

‡Amennyiben szükséges, egyes esetekben májbiopszia elvégzését is meg kell fontolni, például a folyamatosan abnormális PIIINP-értékeket mutató betegek esetében (>4,2 mcg/l érték egy 12 hónapos időszak alatt legalább három mintában).

- Amennyiben lehetséges, meg kell mérni a szérumszintjét, és a folinsavdózisokat a következők szerint kell alkalmazni:
- Metotrexátszint mérése minden 12-24 órában.
- Folinsav-adagolás folytatása 6 óránként, míg a szérumszint metotrexátkoncentrációja <10⁻⁸ M szintet ér el.
- Amennyiben a metotrexátszint rutinvizsgálata nem lehetséges, az alkalmazott folinsavdózis legalább ugyanakkora vagy nagyobb legyen, mint a metotrexaté, mivel a két hatóanyag a sejtekbe történő bejutás érdekében verseng a transzmembrán carrier kötőhelyekért. Ha a folinsavat orálisan adagolják, a dózisoknak 15 mg többszöröseinek kell lenniük. Mért metotrexátszintek hiányában a folinsav adagolását addig kell folytatni, míg a vérkép ismét normálértékeket mutat, és a nyálkahártyák begyógyulnak.

Speciális szempontok Alkoholfogyasztás, obesitas, hepatitis és diabetes mellitus növelik a hepatotoxicitás kockázatát. Különös gondossággal kell eljárni idős betegek kezelésekor, akiknél általában alacsonyabb dózisokat kell alkalmazni és a vesefunkció rendszeres monitorozása is szükséges.

Kombinált terápia A metotrexát hatásossága tovább növelhető UVB- vagy PUVA-terápiával kombinálva. Morison *et al.* nyílt elrendezésű (open label) vizsgálatában (C evidencia) kombinált metotrexát/PUVA-kezelés során a 30 vizsgált beteg 93%-a mutatott teljes remissziót átlagosan 5,7 hét után.⁶² A fényterápiával kombinált kezelés specifikus, nemkívánatos gyógyszerhatásait nem határozták meg, vizsgálatuk hosszú távú utókövetést igényel. A kombinált metotrexát/PUVA-terápia lehetséges következményeként csak a megnövekedett fototoxicitást írták le; Paul *et al.* kombinált metotrexát/UVB-terápiát tanulmányozó vizsgálata (C evidencia) során ilyen nem tapasztalt.⁶⁴ Létezik néhány arra vonatkozó utalás, hogy a metotrexát és az UVB együttes alkalmazása megnövekedett fototoxicitáshoz vezet (7. táblázat).

7. táblázat. Metotrexát – Kombinált terápiás lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Ciklosporin	–	Kombináció lehetséges, de figyelembe kell venni a fokozott immunszuppresszió lehetőségét
Retinoidok	–	Fokozott hepatotoxicitás
Fumársav-észterek	–	Fokozott immunszuppresszió; léteznek sikeres kombinált kezeléstről beszámoló esettanulmányok ⁷⁰
Biologikumok	+, +/-	Lásd a megfelelő fejezeteket!
Fényterápia	+	PUVA vagy UVB, fokozott fototoxicitás

Összefoglalás A psoriasis vulgaris kezelésében a metotrexát monoterápiás hatásosságát vizsgáló 11 tanulmány közül összesen három felelt meg az irányelvekbe való beválogatási kritériumoknak. 16 hetes metotrexátkezelés után a betegek körülbelül 60%-a mutatott 75%-os PASI-értécsökkenést (2. evidenciaszint).

A metotrexáttal kapcsolatos klinikai tapasztalatok jóval gazdagabbak, mint a metotrexátterápia hatásosságáról és biztonságosságáról készült klinikai vizsgálati beszámolók. A klinikai tapasztalatok azt mutatták, hogy a metotrexát hatásossága a hosszabb kezelésekkkel nő. Ezért a metotrexát mindenekfelett hosszú távú terápia esetén hatékony választás. Klinikai alkalmazását súlyos, nemkívánatos gyógyszerreakciók korlátozzák, különösen a hepatotoxicitás, a csontvelőszuppresszió, gastrointestinalis fekélyesedés és a nagyon ritka, de súlyos idiosyncraticus reakciók. Mindazonáltal a metotrexátterápiában megfelelő betegválasztással, a betegek megfelelő informálásával, szigorú monitorozással, a legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazásával és kiegészítő folsavdagolással elfogadható biztonsági profil érhető el.

Terápiás ajánlások

- Az irányelveket készítő csoport egy része úgy gondolja, hogy a sokéves klinikai tapasztalat és a beválogatott vizsgálatok alapján a metotrexát (15–22,5 mg/hét) ajánlható a psoriasis vulgaris kezelésére; a csoport másik részének viszont az a véleménye, hogy a metotrexát csak javasolható a betegség kezelésére a vizsgálatok korlátozott evidenciája miatt (egyetleneg A2 evidenciabesorolású vizsgálat áll rendelkezésre).
- A metotrexát alkalmazása, lassan bekövetkező hatása miatt, kevésbé kívánatos rövid távú indukciós terápiában, mint hosszú távú kezelésben.

3.2 Ciklosporin

Dubertret/Griffiths

Bevezetés/Általános információ A ciklosporin (eredetileg ciklosporin A-ként leírva) 11 aminosav semleges, erősen hidrofób, ciklikus undekapeptidje (innen az első tag: “cyclo”, vagy “ciklo”), melyet először az 1970-es évek elején fedeztek fel egy *Tolypocladium inflatum* Gams gomba spórájában (innen a szóösszetétel második fele: „sporin”). Először, mint transzplantációs gyógyszert vezették be Sandimmune® márkánév alatt. Az ezen a

területen nyert tapasztalatok alapján a ciklosporin hatását egyéb immunmediált betegségeknél is vizsgálták.⁷¹ A ciklosporint az 1990-es évek eleje óta használják a psoriasis vulgaris kezelésére, és hivatalosan 1993-ban engedélyezték e célra. Az eredeti ciklosporin-készítmény (Sandimmune®) abszorpciója lassúnak és elégtelennek bizonyult, ráadásul nehezen számítható volt, illetve nagymértékben függött a bél epesavszintjétől. Manapság inkább mikroemulzió formájában használják (Sandimmune Optoral® vagy Neoral®). Ez a formula kiegyenlítettebb felszívódást eredményez, amely kevésbé függ az epetermeléstől; ennek eredményeként a dózis jobban korrelál a ciklosporin vérben mért szintjével.⁷² Helyenként azonban még használják a Sandimmune® oldatot is.

A ciklosporin használata azoknál a betegeknél indokolt, akiknél a psoriasis legrezisztensebb formája diagnosztizálható, különösképpen a plakkos típusú kórképnél. A biologikumok korában a ciklosporin-kezelést inkább a hagyományos, szisztémás kezelések közé sorolják. A gyakorlatban a megfelelő terápia kiválasztását sokféle paraméterre kell alapozni, számít például a beteg kora, neme, a betegség lefolyása és aktivitása, a korábbi kezelések, egyéb, egyidejűleg fennálló betegségek és az ezekre adott gyógyszeres kezelés, a betegség okozta teher és psoriaticus arthritis megléte vagy hiánya.⁷³ A ciklosporin jelenleg rövid távú terápiában használatos, melynek időtartama 2-4 hónap; a kezelés bizonyos időközönként megismételhető. Kevésbé gyakran folyamatos, hosszú távú terápiában is alkalmazzák, 1-2 éves időtartamban (8. táblázat).

Hatásmechanizmus

Farmakokinetika. A ciklosporin molekulatömege 1,2 kDa. Lokálisan alkalmazva nem jut át az ép bőrön, ám az intralasionális ciklosporin kedvező hatással van a psoriaticus plakkokra.^{75,76} A legnagyobb ciklosporinszint a mikroemulziós formula adását követő mintegy 2 óra elteltével mérhető. Az egyéni variabilitás relatíve nagy, mégis kisebb, mint a korábbi formulák esetében. A ciklosporin hasznosulása (csúcskoncentráció, orális ciklosporin kiválasztása) elsősorban a p-glikoprotein (P-gp) intestinalis transzporter fehérje aktivitásától, valamint a CYP3A4 és a CYP3A5 izoenzimek metabolizmusától függ. A CYP3A, a P-gp és a CYP3A izoenzimek expressziója genetikailag eltérő, amely ezáltal befolyással lehet az egyéni adagolási módra és gyakoriságra. Alapvető fontosságú a ciklosporinnal egyidőben adagolt egyéb gyógyszerek ismerete, mivel a CYP3A izoenzimek vagy a P-gp szintjén lejátszódó kölcsönhatások mindkét irányba befolyásolhatják a ciklosporin plazmaszintjét, ami a toxicitás növekedéséhez vagy az immunszuppresszív hatás csökkenéséhez vezethet. A generikus

8. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Ciklosporin	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	1993
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Interjú/vizsgálat a „Használati utasítások” táblázatban részletezettek alapján, 21. oldal <i>Laboratórium:</i> Kreatinin, húgysav, májenzimek, bilirubin, alkalikus foszfatáz, kálium, magnézium, vizeletvizsgálat, teljes vérkép, koleszterin/trigliceridek, terhességi teszt
Ajánlott kezdeti dózis	2,5–3 (max. 5) mg/kg naponta (4–6 hét)
Ajánlott fenntartó dózis	Intervallum terápia (8–16 héten keresztül) az indukciós terápia végén dóziscsökkentéssel (pl. 0,5 mg/kg minden 14. napon), vagy Folyamatos, hosszú távú terápia Dóziscsökkentés minden 2. héten egészen a fenntartó dózis eléréséig, amely 0,5–3 mg/kg/nap. Visszaesés esetén dózisemelés (a ⁷⁴ szerint) A terápia maximális időtartama: összesen 2 év
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	4 hét
Terápiás válaszarány	Dózis függő, 8–16 hét elteltével, napi 3 mg/kg mellett; PASI 75 a betegek kb. 50%-ánál 8 hét elteltével
Abszolút kontraindikációk	Abnormális vesefunkció; nem kezelt hipertensio; nem kezelt fertőzések; malignus betegségek (meglévő vagy korábbi, különös tekintettel a hematológiai betegségekre vagy a cutan malignitásokra, kivéve a basalsejtes carcinomát)
Fontos mellékhatások	Veseelégtelenség, hipertensio, májelégtelenség, émelygés, anorexia, hányás, diarrea, hypertrichosis, gingivális hyperplasia, tremor, rossz közérzet, paresthesia
Fontos gyógyszerkölsönhatások	Számos, különböző kölcsönhatás. Lásd a szöveget és a termék információs adatlapját!
Speciális szempontok	Lymphoproliferatív betegségek fokozott kockázata transzplantált betegeknél. Pikkelysejtes carcinoma fokozott kockázata a nagy mennyiségű fotokemoterápiában részesített psoriasisos betegeknél

ciklosporinok használatával átlagosan 20%-kal alacsonyabb biológiai hasznosulás várható, ami azt jelenti, hogy bizonyos, elszigetelt esetekben a hatásosság elégtelennek bizonyulhat.

Farmakodinamika. Egy fontos mechanizmus a T-sejtek aktiválásában a proinflammatorikus messenger anyagok megnövekedett expresszióját okozó faktorok nukleáris transzlokációja. A transzkripció faktorok e csoportja magában foglalja az aktivált T-sejtek nukleáris faktorait (NFAT). A T-sejt receptoron keresztül történő aktivációt követően a foszfolipáz C enzim inozitol-trifoszfátot (IP3) szabadít fel a membránreceptor foszfolipidekből, ami az intracelluláris kalciumkoncentráció emelkedéséhez vezet. A kalcium – kalmodulinhoz való kötődését követően – egy kalcineurin-foszfatázt aktivál, mely katalizálja a NFAT defoszforilációját, és így lehetővé teszi a NFAT transzlokációját a sejtmagba, majd ott – más transzkripció faktorokkal együtt – különböző célgének szabályozó szegmenseihez kötődik, és transzkripciót indukál. A ciklosporin a ciklofilinhez kötődik, mely egy citoplazmatikus immunofilin; a ciklosporin-immunofilin komplex gátolja a kalcium-kalmodulin-kalcineurin komplex foszfatázaktivitását és ezáltal a NFAT transzlokációját, valamint ennek következtében a NFAT-függő citokintermelést. Mivel fontos immunológiai messenger anyagok – különösképpen a T-sejtek – termelését gátolja, a ciklosporint szelektív immunosuppresszánsnak tekintik. Hatása reverzibilis, és sem myelotoxicus, sem mutagén jelleget nem mutat.⁷⁷

Adagolás módja és gyakorisága A ciklosporin kezdeti dózisa általában 2,5-3 mg/kg naponta, bár érdemes megjegyezni, hogy a szigorúan testsúly alapján meghatározott 1,25-5 mg/kg/nap-os dózis nem bizonyult jobbnak a testsúlytól független adagolásnál (100-300 mg naponta) egy összehasonlító vizsgálatban.⁷⁸ A napi dózist mindig két – egy reggeli és egy esti – adagra kell osztani. A súlyos psoriasisban szenvedő betegek esetében, ahol gyors hatás elérése a cél, a kezdeti dózis 5 mg/kg/nap is lehet. Fontos azonban, hogy a nagyobb dózisok gyorsabb és nagyobb mértékű klinikai választ váltanak ki ugyan, de a nemkívánatos reakciók nagyobb arányát is eredményezhetik egyben.

A klinikai javulás jelei kb. 4 hét elteltével jelentkeznek, a maximális válaszreakciók pedig 8-16 hét múlva várhatók. Amennyiben a beteg nem reagál megfelelően a kezdeti – alacsonyabb, 2,5-3 mg/kg/nap dóziséra, a dózis napi 5 mg/kg szintre is növelhető, ha a laboratóriumi vizsgálatok eredményei ezt megengedik. Amennyiben további 4 hét elteltével a válasz még mindig nem elégséges, a ciklosporin-kezelést meg kell szakítani.

Rövid távú terápia. Rövid távú terápia esetén (indukciós terápia) a beteg addig kapja a kezelést, amíg megfelelő választ nem mutat, amely általában 10-16 hetet vesz igénybe. Ezt követően a ciklosporin-kezelést meg kell szakítani. Egyes vizsgálatok kimutatták, hogy a visszaesési ráta (definíció szerint: 50%-os állapotromlás a kezelés elején elért szinthez képest) magasabb és a visszaesés bekövetkeztéig eltelt időtartam rövidebb, ha a ciklosporin

kezelést hirtelen, átmenet nélkül szakítják meg, mint a dózisos lassú, fokozatos csökkentésekor.^{79,80} A "Fokozatos dóziscsökkentés módszere" értelmében hetente 1 mg/kg-mal kell csökkenteni a dózist, 4 héten keresztül, vagy minden második héten 0,5-1 mg/kg-mal. Egy 30 beteget érintő vizsgálatban, melynek során a betegek 12 hetes kezdeti terápiában részesültek, az előbbi, lassú dóziscsökkentés módszert alkalmazták, és a visszaesésig eltelt idő mediánja 119,5 nap volt.⁷⁹

Hosszú távú terápia. A psoriasis kezelésére szolgáló hosszú távú ciklosporin-terápia (fenntartó terápia) sokkal inkább kivételnek, mint általános kezelési módnak tekintendő, és csak egyéb terápiás lehetőségek számbavétele után írható elő. Ennek fő okai a valószínű nemkívánatos hatások, mint például a cutan malignitások előfordulásának megnövekedett kockázata (különösen a magas kumulatív dózissal [$> 1000 \text{ J/cm}^2$] PUVA-kezelésben részesülő páciensek esetében), és a vonatkozó esettanulmányok által jelentett, fokozott lymphomakockázat miatt. Egy 2 éves vizsgálatban, mely a kezdeti indukciós fázist követő visszaesésig eltelt időtartam utáni szakaszos ciklosporin-adagolást vizsgálta, az átlagos időtartam, ameddig a betegeket ciklosporinnal kezelték 43%, míg a visszaesésig eltelt átlagos időtartam 60% volt.⁷⁹

Egy 9-12 hónapig tartó vizsgálat a szakaszos adagolási módot vetette össze a folyamatos, alacsony dózissal ciklosporin-terápiával, és kisebb visszaesési rátát mutatott ki a folyamatos terápiában részesült csoportban. A következő adagolási módot és gyakoriságot alkalmazták: kezdeti kezelés 3,0–5,0 mg/kg/nap dózissal, a remisszió után (PASI-érték javulása) minden 2. héten dóziscsökkentés 0,5–3,0 mg/kg/nap fenntartó dózissal. Visszaesés esetén a dózist újból növelték.⁷⁴

Hatásosság Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak összesen 17 vizsgálat felelt meg.^{61,72,78,80–93} Ezek közül 15 vizsgálat foglalkozott a ciklosporin monoterápiás alkalmazásával, melyek közül kettő A2,^{72,82} 10 B,^{61,78,80,81,83,85,89–91,93} és három C evidenciabesorolást kapott.^{84,87,88} Ez összességében 1. evidenciaszintet eredményezett. Ezek a vizsgálatok mind a Sandimmune®-t, mind a Sandimmune Oporalt (Neoral®) vizsgálták. A beválogatott vizsgálatok nagy részében a terápia megkezdése után 4-6 héttel jelentettek klinikailag releváns választ. Ellis *et al.* egyik – 85 beteg bevonásával végzett – vizsgálata szerint (A2 evidencia) 8 hét elteltével a teljes remissziót ("tünetmentes" vagy "jórészt tünetmentes") tapasztaltak a napi 5 mg/kg dózissal kezelt betegek 65%-ánál, és a naponta 3 mg/kg dózissal kezelt páciensek 36%-ánál.⁸² Koo *et al.* 309 beteget érintő vizsgálatában (A2 evidencia) 8 hét elteltével a napi 2,5-5 mg/kg dózissal Neoral®-lal kezelt betegek 51,1%-ánál, és egy 16 hetes kezelést követően 87,3%-uknál tapasztaltak legalább 75%-os csökkenést a PASI-értékekben.⁷² A 10, B evidenciabesorolást vizsgálatban összesen 1134 beteg kapott – nagyobb részben – 2,5-5 mg/kg napi dózist, beállító adagolási móddal (lehetőség a dózisemelésre a remissziós állapot eléréséig, melyet dóziscsökkentés követ) egy 12-24 hetes időszak alatt.^{61,78,80,81,83,85,89–91,93} A 12 betegre vonatkozó tanulmányában Engst és Huber (B evidencia) 33,3%-ban tapasztalt teljes remissziót, illetve 50%-ban részleges remissziót egy 4 hetes, napi 5 mg/kg dózissal terápia követően.⁸³ Laburte *et al.* által, 251 betegen végzett nagyobb vizsgálat szerint (B evidencia) 12 hét

elteltével részleges remisszió volt tapasztalható a betegek 47,9%-ánál, folyamatosan adagolt 2,5 mg/kg/nap dózis mellett, míg 5 mg/kg/nap dózis esetén ez az érték 88,6% volt.⁸⁹ Az egyéb vizsgálatokban a teljes remisszió 8-16 hét múlva jelentkezett a betegek 20-88%-ánál, részleges remisszió pedig 30-97%-uknál. Heydendael *et al.* egy közelmúltbeli, összehasonlító vizsgálata során (B evidencia) 15-22,5 mg metotrexátot alkalmazott hetente, összesen 88 betegnél, míg a ciklosporin-csoport 3-5 mg/kg napi dózist kapott, és 33%-ban mutatott teljes remissziót (metotrexát: 40%), illetve 71%-ban részleges remissziót (metotrexát: 60%)⁶¹, 16 hét elteltével. Jóllehet az átlagos kezdeti PASI-érték 14 volt, mely szignifikánsan kisebb az egyéb vizsgálatokban használt, vonatkozó értéknél (általában >20). A Reitamo *et al.* által sztirolimusszal végzett, 8 csoportos, összehasonlító vizsgálat szerint (B evidencia), részleges remisszió volt tapasztalható 8 hét elteltével 1,25 mg/kg napi dózissal kezelt, 5-19 betegnél (26%), illetve 5 mg/kg napi dózis esetén ez a betegszám 10-15 (67%) volt.⁹³ Két korábbi vizsgálatban, melyet Finzi *et al.* (C evidencia) és Higgins *et al.* (C evidencia) végzett, összesen 30 beteget kezelték napi 3-5 mg/kg ciklosporinnal 9-12 héten keresztül.^{84,88} Finzi *et al.* által végzett, nyílt elrendezésű (open-label) klinikai vizsgálatban részleges remissziót figyeltek meg 3 hét elteltével 13 betegnél (92,3%).⁸⁴ Grossman *et al.* vizsgálatában (C evidencia) a 2 mg/kg napi dózissal kezelt 34 betegből 4-en (12%) értek el teljes remissziót 6 hét elteltével.⁸⁷ Az indukciós terápiára vonatkozó 17 vizsgálat közül öt gyűjtött információt a hónapokkal a terápia követően észlelhető visszaesési rátáról, e szerint 6 hónap elteltével 50-60%-os, 8 hónap elteltével 70%-os visszaesési rátát tapasztaltak.^{78,84,85,88,90} Az indukciós terápiára vonatkozó klinikai vizsgálatok kifejezett tachyphylaxisról vagy ún. rebound jelenségről (megvonásos tüneteket) nem számolnak be. A betegek kb. egyharmadánál várható klinikai romlás az indukciós terápia követő

9. táblázat. Ciklosporin – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Nincs
Gyakori	Veseelégtelenség (dózisfüggő); irreverzibilis vesekárosodás veszélye (hosszú távú kezelés); hipertensio; gingivális hyperplasia; reverzibilis hepatogastrius panaszok (dózisfüggő); tremor; fáradékonyág; fejfájás; égető érzés a kéz- és lábfejen; reverzibilis, megemelkedett vérlipidszint (különösen kortikoszteroidokkal való kombinálás esetén); hypertrichosis
Alkalmanként előforduló	Rohamok, gastrointestinális fekélyek, súlygyarapodás, hyperglycaemia, hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia, acne, anaemia
Ritka	Ischemiás szívbetegség, pancreatitis, motoros polyneuropathia, látászavarok, hallászavarok, centralis ataxia, myopathia, erythema, viszketés, leucopenia, thrombocytopenia
Nagyon ritka	Microangiopathicus haemolyticus anaemia, haemolyticus uremia syndroma, colitis (elszigetelt esetek), papillaris oedema (elszigetelt esetek), idiopathikus intracranialis hipertensio (elszigetelt esetek)

3-4 hét múlva, attól függően, hogy a terápiát fokozatosan vagy átmenet nélkül fejezték-e be. Átlagosan körülbelül csupán a kezdeti, klinikai javulás 50%-a tapasztalható a terápia végétől számított 3 hónap múlva. Egy hosszú távú vizsgálatban 2 éven keresztül, szakaszos ciklosporin-adagolás esetén jóval rövidebb mediánperiódust írtak le a visszaesés bekövetkeztéig (az első kezelési ciklus utáni 116 naptól a hetedik kezelési ciklus utáni 40 napig).⁷⁹

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság A beválogatott vizsgálatok a ciklosporin nemkívánatos hatásait elsősorban a rövid távú (indukciós) terápiában jelezték. Amikor különböző dózisokat vizsgáltak, általánosságban egyértelmű összefüggés mutatkozott a nemkívánatos hatások aránya és a dózis nagysága között.⁸² A leggyakrabban jelentett nemkívánatos hatások a következők voltak:

Vesék/vérnyomás

- Megnövekedett szérumb kreatinin-szint (átlagosan 5-30%- az egész csoportban); a betegek mintegy 20%-ánál a kreatininszint emelkedésének mértéke 30%-nál nagyobb volt
- Csökkent kreatinin-kiválasztás (átlagosan legfeljebb 20%)
- Megnövekedett vérbeli karbamind-nitrogén-szint a betegek 50%-ánál; megnövekedett húgysav szint a betegek 5%-ánál
- Csökkent Mg-szint (átlagosan 5-15%)
- Artériás hipertensio a betegek 2-15%-ánál

Máj/gastrointestinális traktus

- Gastrointestinális tünetek (émelygés, diarrhea, felfúvódás a betegek 10-30%-ánál)
- Megnövekedett bilirubinszint a betegek 10-80%-ánál
- Megnövekedett transzglutamináz-szint a betegek mintegy 30%-ánál
- Gingivalis hiperplasia a betegek mintegy 15%-ánál

Egyéb

- Paresthesia a betegek mintegy 40%-ánál
- Izomfájdalmak a betegek mintegy 10-40%-ánál
- Fejfájás a betegek mintegy 10-30%-ánál
- Tremor a betegek 2-20%-ánál
- Hypertrichosis a betegek <5%-ánál

Nemkívánatos hatásokat a hosszú távú (legalább 2 éves) terápiák során is leírtak. Az egyik ilyen vizsgálatban, melynek során 251 randomizált beteg napi 2,5 vagy 5 mg/kg ciklosporindózszt kapott 21 hónapon keresztül, a betegek 54%-ánál figyeltek meg nemkívánatos hatásokat; az esetek 8%-a súlyosnak minősült.⁸⁹ Körülbelül minden ötödik beteg (18%) esetében a nemkívánatos hatások miatt megszakították a kezelést. Továbbá megszakították a terápiát 24 beteg esetében (10%) a 30%-nál nagyobb szérumb kreatininszint-növekedés, valamint a betegek 6%-ánál az artériás hipertensio miatt. Míg az utóbbi nem függött a dózistól, az előbbi a hosszú távú terápiával kezelt betegek összesen 46%-ánál jelentkezett (összehasonlítva a rövid távú kezelésben részt vevő betegek 20%-ával).⁷⁹

Az egyik, 220 beteg bevonásával végzett hosszú távú terápiás vizsgálatban a mellékhatások előfordulása összefüggésben állt a dózissal, a kezelés időtartamával, a beteg életkorával, a diastolés vérnyomással és a szérumb kreatinin-szinttel (9. táblázat).⁹⁴

Malignitások. Más immunosuppresszív terápiákhoz hasonlóan a ciklosporin alkalmazása esetén is megnő a lymphoproliferatív rendellenességek és egyéb rosszindulatú tumorok kifejlődésének kockázata, különösen a bőrön. A malignitások előfordulási aránya elsődlegesen az immunosuppresszió mértékétől és tartamától, valamint egyéb korábbi vagy egyidejű kezelésektől függ, mint amilyen a fotokemoterápia vagy a metotrexát. A betegeket különösen gondosan kell monitorozni a hosszú távú ciklosporin-terápiát követően. Bőrrák, különösen a pikkelysejtes carcinomák megnövekedett kockázatát figyelték meg olyan psoriasis vulgarisban szenvedő betegek esetén, akik hosszú távú fotokemoterápiában részesültek (különösen nagy kumulatív PUVA-dózisok esetén, >1000 J/cm²). Egy korábban PUVA-kezelésben részesülő betegeket tanulmányozó vizsgálat szerint a pikkelysejtes carcinoma kockázata a megelőző 5 évhez képest hétszeresére nőtt az első ciklosporin-kezelés után, a PUVA- és metotrexátexpozícióra történő átállítást követően.⁹⁵ A teljes kohorsz esetében bármely ciklosporin-alkalmazás háromszorosára növelte a kockázatot, ami legalább 200 PUVA-kezelésnek felel meg. Egy másik, 5 éves időtartamú kohorsz vizsgálatban (a ciklosporin-kezelés átlagos ideje 1,9 év volt) a malignitások előfordulásának aránya kétszer akkora volt, mint az átlagos populációban.⁹⁶ Ez a bőrrák kockázatának hatszorosára növekedésének volt tulajdonítható, az esetek többségében pikkelysejtes carcinoma fordult elő. Ezek a tanulmányok jelentős hatást mutattak ki a nem-melanoma típusú bőrrákok megjelenésében a ciklosporin-terápia időtartama és korábbi PUVA-, metotrexát- vagy más immunosuppresszív hatóanyaggal történt kezelés függvényében. Mivel a pikkelysejtes carcinomákat aktív psoriasis esetén nehezen lehet diagnosztizálni, gyanú esetén biopszia végzése szükséges. Vannak olyan esettanulmányok, melyek immunosuppresszív terápia, például ciklosporin-kezelés következtében többfajta pikkelysejtes bőrrákban szenvedő psoriasisos betegnél is kimutatták az acitretin-terápia jótékony hatását.^{97,98} Néhány ciklosporinnal kezelt psoriasisos betegnél jóindulatú lymphoproliferatív elváltozások, valamint B- és T-sejtlymphomák jelentek meg, ám visszahúzódtak a gyógyszeradagolás azonnali felfüggesztését követően. Az szakirodalomban legalább 20 egyedi esetről beszámoló publikáció lelhető fel, melyek psoriasis vulgarisban szenvedő, ciklosporinnal kezelt betegek malignitásairól számolnak be. Ezek között legalább hét esetben nodalis vagy cutan lymphomák megjelenését írják le, és több esetben HPV-asszociált carcinomát is megfigyeltek.

Fertőzések. Más immunosuppresszív terápiákhoz hasonlóan a ciklosporin is növelheti a különböző baktériumok, paraziták, vírusok és gombák valamint az opportunista kórokozók okozta fertőzések általános kockázatát. Általánosságban azonban elmondható, hogy a fertőzések fokozott kockázatának csupán csekély jelentőség tulajdonítható a psoriasis vulgarisban szenvedő betegek

ciklosporinnal történő kezelésekor. A fertőzések különös figyelmet érdemelnek mint a relapszus lehetséges trigger faktorai. Azokat a betegeket, akiknél a psoriasis vulgaris fertőzés általi súlyosbodása valószínűsíthető, először a fertőzés ellen kell a megfelelő terápiával kezelni, majd, újra kell vizsgálni a ciklosporin alkalmazásának indikációját. Fertőződésre való fokozott hajlamot figyeltek meg arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél, akiket bizonyos körülmények között a ciklosporin mellett különböző immunosuppresszív hatóanyagokkal is kezeltek.

Terhesség/szoptatás. A ciklosporin terhes nők esetében való biztonságos alkalmazásáról rendelkezésre álló korlátozott tapasztalatok alapján teratogenicitás nem mutatható ki. A ciklosporin nem teratogén kísérleti állatokban. A szolid szervek átültetésével kapcsolatos kezdeti tapasztalatok azt mutatják, hogy a ciklosporin növelheti a terhességgel összefüggő komplikációk valószínűségét, mint a preclampsia és a koraszülés alacsony születési súllyal. Ezért a fogamzóképes korú betegek csakis negatív terhességi teszt után részeshülhetnek ciklosporin-kezelésben, továbbá megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A ciklosporin csökkentheti a progeszterontartalmú fogamzásgátlók hatásosságát. Mindemellett vannak bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a ciklosporin nincs hatással a terhességre, amennyiben a terhesség elején alkalmazzák. Ciklosporin-terápia alatt teherbe eső psoriasis vulgaris betegeknek a gyógyszer adását abba kell hagyni, és a beteg bevonásával új kockázat-haszon elemzést kell végezni. Amennyiben szükséges, a ciklosporin megfelelően gondos utókövetéssel újra alkalmazható. A ciklosporin és az alkohol (a kapszulák 12,7% alkoholt tartalmaznak) bejutnak az anyatejbe. Emiatt a kezelésben részesülő anyák a ciklosporin-terápia ideje alatt nem szoptathatnak.

Ciklosporin alkalmazása idős betegeknél. Kevés tapasztalat áll rendelkezésre a ciklosporin idős betegek körében történő alkalmazására vonatkozóan. Amennyiben a ciklosporint az ajánlásoknak megfelelően alkalmazzák, nem merülnek fel ezzel kapcsolatos problémák. Ciklosporin-terápia esetén 50 éves kor felett nagymértékben megnő a veseelégtelenség kialakulásának kockázata. Emiatt a laboratóriumi monitoring ennél a korcsoportnál szigorúbb kell, hogy legyen. Különös figyelmet kell szentelni az (UV-vel kapcsolatos) bőrtumorok jelenlétének/hiányának.

Intézkedések nemkívánatos gyógyszerhatások esetén. A ciklosporin-terápia nemkívánatos gyógyszerhatásai általában dózisfüggőek, és a dóziscsökkentésre reagálnak. A ciklosporin alkalmazása során bekövetkező néhány nemkívánatos hatás esetében különleges módszereket/intézkedéseket igényel. Amennyiben a bázisérték átlagához képest 30%-os szérumkreatinin-szint emelkedés mérhető, ellenőrizni kell a folyadékbevitelt. Ha a szérumkreatinin-szint 30-50% közötti emelkedést mutat (még akkor is, ha a normáltartományban marad), legalább 25%-os ciklosporindózis-csökkentés, valamint 30 napon belül még egy vizsgálat elvégzése ajánlott. Ha a 30%-os szérumkreatininszint-emelkedés továbbra is fennáll, abba kell hagyni a ciklosporin alkalmazását. Ha a szérumkreatinin-szint 50%-kal nő, a ciklosporindózszt legalább 50%-kal csökkenteni kell. Ezekben az esetekben a betegeket 30 napon belül ismételt meg kell vizsgálni,

és amennyiben a kreatininszint 30%-kal magasabb a kiindulási értékénél, a ciklosporin alkalmazását abba kell hagyni. Ha hipertensio lép fel (systole 160 mmHg vagy diastole 90 mmHg két egymást követő mérésnél), antihypertensív terápiát kell elkezdni, vagy a már meglévő antihypertensív terápia intenzitását kell fokozni. Megfelelő hatóanyagok például a kalciumcsatorna-blokkolók, mint az amlodipin (5-10 mg naponta), nifedipin (cave: gingivalis hyperplasia) vagy izradipin (2,5-5 mg naponta) tartoznak. Mindazonáltal a kalcium-antagonisták növelhetik a ciklosporin vérbeli szintjét, ez diltiazem, nicardipin és verapamil alkalmazása esetén fordul elő. A béta-blokkolók használata esetén fennállhat a psoriasis súlyosbodásának kockázata. Az ACE-gátlókkal vagy ATII-receptor-antagonistákkal végzett kezelés növeli a hyperkalaemia kockázatát. Amennyiben a kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása ellenére a beteg vérnyomása meghaladja a fentebb említett határértékeket, a ciklosporindózszt 25%-kal csökkenteni szükséges. Ha ez sem normalizálja a vérnyomást, a ciklosporin-terápiát abba kell hagyni. A hypomagnesaemiát magnéziumpótlókkal kell kezelni (kezdetben napi 200 mg magnézium), amely később szükség esetén növelhető. Ha a ciklosporin toleranciája és hatásossága egyébként jó, és csökkent magnéziumszinttel összefüggő zavarok sem állnak fenn, nincs szükség további intézkedésekre. Hyperkalaemia esetén alacsony foszfortartalmú étrendet és elégséges folyadékbevitelt (napi 2-3 liter) kell ajánlani a betegnek. Ha a válasz nem kielégítő, a ciklosporindózszt 25%-kal csökkenteni kell. Figyelni kell hyperkalaemia esetén az arrhythmia lehetséges kialakulására, és az akut intervenció szükségességét észben kell tartani. A szérum foszfor- és magnéziumszintjében bekövetkezett változásokat különösen a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél figyelték meg. Hyperuricaemia esetén purinszegény étrend és megfelelő folyadékbevitel ajánlott (napi 2-3 liter). Ha nem tapasztalható javulás, és a helyzet a beteg számára fenyegetővé kezd válni, a dózszt 25%-kal csökkenteni kell. Ha továbbra sincs javulás, a gyógyszer adását abba kell hagyni. Allopurinol egyidejű alkalmazása esetén lásd a Gyógyszerkölcsonhatások alfejezetben leírtakat!

Ha a transzaminázok vagy a bilirubin szintje a normálérték több mint kétszeresére emelkedik, a ciklosporindózis 25%-os csökkentése, és 30 napon belül újabb értékelés elvégzése ajánlott. Amennyiben a laboratóriumi értékek továbbra is eltérést mutatnak, a ciklosporin adagolását abba kell hagyni. A vérlipidszint emelkedése esetén (éhyomri koleszterin- és/vagy trigliceridértékek) alacsony koleszterin- és zsirtartalmú étrend alkalmazását kell ajánlani. Ha nem tapasztalható javulás, a hyperlipidaemia súlyosságától és a beteg kockázati profiljától függően meg kell fontolni a dózis csökkentését vagy a ciklosporin-terápia abbahagyását. Elszigetelt eseteként egyidejűleg fibráltartalmú gyógyszereket is szedő (bezafibrát, fenofibrát), szervátültetett betegeknél a vesefunkció súlyos, de reverzibilis romlását figyelték meg, melyet a szérumkreatinin-szint emelkedése kísért. A ciklosporin csökkentheti egyes HMG-CoA-reduktáz-gátlók (lovasztatin) kiválasztását; melynek eredményeképpen ezek plazmaszintje és toxicitása emelkedhet (izomfájdalmak, myasthenia, myositis és rhabdomyolysis). Szakorvosi információk arra figyelmeztetnek, hogy ajánlott a ciklosporint és sztatinoikat egyidejűleg szedő betegek szoros megfigyelése (a szérum kreatinin-foszfokináz tartalmának

meghatározása), a myopathia korai stádiumban történő felismerése érdekében, melyet a sztatindózis csökkentése, majd szükség szerint alkalmazásának abbahagyása kell, hogy kövessen. Ezetimib (Ezetrol®) egyidejű használata lehetséges, mindazonáltal leírtak már kölcsönhatásokat is (az összetetimib átlagos görbe alatti területének [AUC] növekedése). Ha gingivális hyperplasia alakul ki, megfelelő szájüregi higiéniről kell gondoskodni. A leletek súlyosságától és előrehaladottságától függően a dózis csökkentése vagy a ciklosporinadagolás abbahagyása ajánlott.

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Csökkent vesefunkció
- Nem megfelelően kezelt arteriális hipertensio
- Súlyos fertőző betegség
- Kórtörténetben szereplő malignitás (lehetséges kivételek: kezelt basalsejtes carcinoma, kórtörténetben szereplő *in situ* pikkelysejtes carcinoma)
- Jelenleg fennálló malignitás
- Szimultán végzett PUVA-terápia

Relatív kontraindikációk

- Korábbi, potenciálisan karcinogén terápiák (pl. arzén, >1000 J/cm² PUVA)
- Súlyos fertőzések vagy gyógyszerek által kiváltott psoriasis (béta-blokkolók, lithium, malaria elleni gyógyszerek)
- Súlyos májbetegségek
- Hyperuricaemia
- Hyperkalaemia
- Nephrotoxicus gyógyszerekkel végzett szimultán terápia (lásd gyógyszerkölcsönhatások)
- Szimultán végzett fényterápia (SUP, kivéve a PUVA, lásd fent)
- Szimultán használt egyéb szisztémás immunosuppresszív hatóanyagok
- Szimultán használt szisztémás retinoidok vagy retionidterápia, a ciklosporin kezelés tervezett kezdetét megelőző négy hét alatt
- Gyógyszerrel, illetve alkohollal összefüggő betegségek
- Korábbi, hosszú távú metotrexát-kezelés
- Terhesség/szoptatás
- Élő vakcinával történő immunizálás
- Epilepsia
- Castor olaj készítménnyel történő jelenleg folyó kezelés

Gyógyszerkölcsönhatások A ciklosporin hasznosulása elsősorban két molekula aktivitásának függvénye – a citokróm P450-3A4 (CYP3A4) májenzimé, amely részt vesz a ciklosporin-metabolizmusban, illetve a intestinális P-glikoproteiné, egy ATP-függő transzporter fehérjéé, amely különböző gyógyszereket – köztük a ciklosporint – szállít az enterocytáktól vissza a intestinális lumenbe. Ezen molekulák aktivitása változó, egyrészt genetikai okokból kifolyólag, másrészt befolyásolhatják különböző gyógyszerek vagy gyógynövény-hatóanyagok.⁹⁹ Mindezekon túl a CYP3A modulátorai és szubsztrátjai alkalmazhatók a terápiás gyakorlatban. A kalcium-antagonista diltiazem, az antimikotikus ketoconazol és itraconazol, a macrolid antibiotikumok (kivéve az azithromycint) és a grapefruitlé erős CYP3A-inhibitorok, melyek a ciklosporin túladagolásának veszélyét hordozzák magukban, míg a

közönséges orbáncfű hatóanyaga CYP3A-induktor, és a terápiás szint alatti ciklosporin-koncentráció kialakulásának veszélyével. Mivel a HMG-CoA reductáz-inhibitorok (sztatinek) egyidejű szedése következtében kialakuló myopathia rosszasabodása lehetséges, az egyidőben folytatott sztatinterápia kockázatait súlyozottan kell figyelembe venni. Ezen felül szintén figyelembe kell venni minden olyan kölcsönhatást, amely súlyosbíthatja a nemkívánatos gyógyszerhatásokat (pl. nephrotoxicitás).

A ciklosporin-szintet (CYP3A-inhibíció) növeli: Kalcium-antagonisták (diltiazem, nicardipin, nifedipin, verapamil, mibefradil), amiodaron, macrolid antibiotikumok (erythromycin, clarithromycin, josamycin, posinomyacin, pristinamycin), doxycyclin, gentamicin, tobramycin, ticarcillin, quinolonok (pl. ciprofloxacín), ketoconazol és – kevésbé kifejezett módon – fluconazol és itraconazol, orális fogamzásgátlók, androgén szteroidok (norethisteron, levonorgestrel, metiltesztozteron, ethinyl-estradiol), danazol, allopurinol, brómkriptin, methylprednisolon (nagy dózisban), ranitidin, cimetidin, metoclopramid, propafenon, proteáz-inhibitorok (pl. saquinavir), acetazolamid, amikacin, sztatinek (mindenek előtt atorvastin és simvastatin), kólsavak és származékaik (urazodezoxikólsavak), grapefruitlé.

A ciklosporin-szintet (CYP3A-indukció) növeli: Karbamazepin, phenytoin, barbiturátok, metamizol, rifampicin, octreotid, ticlopidin, nafcilin, probucol, troglitazon, intravénásan adott sulfamidin és trimethoprim, közönséges orbáncfű

Nemkívánatos nephrotoxicus gyógyszerreakciók lehetséges megerősítése a következőkön keresztül: Aminoglikozid (pl. gentamicin, tobramycin), amphotericin B, trimethoprim és sulfamethoxazol, vancomycin, ciprofloxacín, aciclovir, melphalan, NSAID-ok (diclofenac, naproxen, sulindac). Ajánlott a kreatininértékek gyakoribb ellenőrzése a fenti hatóanyagú készítmények alkalmazása esetén; amennyiben szükséges, a szimultán adagolt gyógyszer dózisát csökkenteni kell. Számottevően (reverzibilis) csökkent vesefunkció lehetséges (bezafibrát és fenofibrát) fibrátok adásakor. Másrészt viszont a ciklosporin-terápia során egyes gyógyszerek plazmaszintje megemelkedhet a csökkent kiválasztás következtében. Ez fennáll a digoxin, colchicin, prednisolon, egyes HMG-CoA-reductáz-inhibitorok (pl. lovasztatin) és diclofenac esetében. Az ok valószínűleg egy csökkentett ún. “first-pass” hatás (vesekárosodás megnövekedett veszélye).

Egyéb kölcsönhatások. Gingivális hyperplasia fokozott kockázata nifedipin egyidejű szedése esetén; fokozott immunosuppressziós/tumorkockázat egyéb immunosuppresszív ágensek vagy tumort indukáló anyagok egyidejű szedése esetén; a vakcinázás kevésbé hatásosság válhat; a ciklosporin csökkentheti a progesterontartalmú fogamzásgátlók hatását; cerebriális convulsiók fokozott kockázata nagy dózisú prednison, prednisolon, illetve methyl-prednisolon adásával. A disulfiramserű hatás eredményeként – melyet az N-methyl-thiotetrazol-cephalosporin (cefotetan) adását követően tapasztaltak – a ciklosporin (alkoholtartalmú gyógyszer) egyidejű adását nagy körültekintéssel kell végezni.

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

Kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatoknak a korábbi és az egyidejűleg fennálló betegségekre (pl. súlyos fertőzések; malignitások, ideértve a cutan malignitásokat; vese- és májbetegségek) és az egyidejűleg végzett gyógyszeres kezelésekre kell összpontosítani (lásd Gyógyszer kölcsönhatások)
- A vérnyomás mérése két különböző alkalommal
- Laboratóriumi kontrollvizsgálatok (lásd 10. táblázat, 22. oldal)
- Megbízható fogamzásgátlás (cave: progesterontartalmú fogamzásgátlók csökkent hatásossága)
- Rendszeres nőgyógyászati szűrés a nemzeti irányelveknek megfelelően
- Konzultáció a vakcinázást illetően; fertőzés gyanúja (a fertőzéseket komolyan kell venni, azonnal orvoshoz kell fordulni); gyógyszerkölcsönhatások (a beteget kezelő többi orvost tájékoztatni kell a kezelésről); túlzott napfény kerülése; napfény elleni védelem

Kezelés alatt

A komplikációmentes, hosszú távú, alacsony dózisu (2,5-3 mg/kg naponta) ciklosporin-kezelés során az utókövetési intervallumok akár kéthónaposra vagy hosszabbra is kiterjeszthetők. A rövidebb intervallumok olyan betegeknél lehetnek indokoltak, akiknél valamilyen rizikófaktorral kell számolni, dózisémelésre szorultak, vagy olyan egyéb, egyidejű gyógykezelés alatt állnak, amely nemkívánatos gyógyszerreakciókat okozhatnak. Azon válogatott betegek esetében, akik szakaszos vagy rövid távú kezelést kapnak, kevésbé szigorú monitorozás (rendszeres vérnyomás- és kreatininszint-mérés) is elegendő lehet.

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A klinikai vizsgálatoknak a bőr és a nyálkahártya állapotára (fokozott testszőr-növekedés, az íny elváltozásai) fertőzés jeleire, gastrointestinalis vagy neurológiai tünetekre kell összpontosítani
- Ismételt fel kell hívni a figyelmet a napfény kerülésére vagy a napfény elleni védelemre vonatkozó ajánlásokra
- Egyidejű gyógyszeres kezelés ellenőrzése
- Vérnyomásmérés
- Laboratóriumi kontrollvizsgálatok (lásd 10. táblázat, 22. oldal)
- Megbízható fogamzásgátlás
- Rendszeres nőgyógyászati szűrés a nemzeti irányelveknek megfelelően*
- Amennyiben a kreatininszint szignifikáns emelkedést mutat és/vagy a beteg több, mint 1 éve kezelés alatt áll, kreatinin-kiválasztási (vagy ahol lehetséges kreatinin-EDTA-kiválasztási) vizsgálatot kell végezni
- Egyedi esetekben ajánlott a ciklosporin-szint mérése

Kezelés után

- A ciklosporin-kezelést követően a beteg utókövetése szükséges bírrák tekintetében, különösképpen, ha korábban nagy mennyiségű terápiás vagy természetes eredetű UV-sugárzásnak volt kitéve

**A vizsgálatokat értékelő csoport ennél a pontnál nem jutott konszenzusra (a kérdésben szavazó szakértők legalább 75%-os egyetértésére lett volna szükség). Ebben az esetben a pozitív szavazatok aránya 58% volt.*

Túladagolás/teendők túladagolás esetén Túladagolás gyanúja esetén az alábbi megközelítés ajánlott:

- A szérumciklosporin-szint meghatározása
- A ciklosporin-kezelés megszakítása
- Az életfontosságú paraméterek, máj- és veseértékek, elektrolitszintek meghatározása
- Amennyiben szükséges, további intézkedéseket kell bevezetni (ideértve a konzultációt más szakorvosokkal)

Ciklosporinszint mérése. A bőrgyógyászati kórképekkel kezelt betegek esetében általánosságban nem szükséges a vérbeli ciklosporinszintet mérés. A következő esetekben vizsgálat végzése lehet indokolt: a gyógyszer szedésének ellenőrzése céljából (orvosi utasítások betartása) [(nagyobb) dózisok és a klinikai válaszreakciók közti eltérés, illetve (kisebb) dózisok és a nemkívánatos gyógyszerreakciók közti eltérés esetén], vagy ha a beteg egyidejűleg olyan gyógyszert szed, amely befolyásolhatja a ciklosporinszintet.

10. táblázat. Laboratóriumi kontrollvizsgálatok a ciklosporin-kezelés alatt

Paraméter	Időszak hetekben					
	Kezelés előtt	2	4	8	12	16
Teljes vérkép*	x	x	x	x	x	x
Májértékek†	x	x	x	x	x	x
Elektrolitok‡	x	x	x	x	x	x
Szérumkreatinin	x	x	x	x	x	x
Vizelet státusz és üledékvizsgálat	x		x			x
Húgysav	x		x	x	x	x
Terhességi teszt (vizelet)	x					
Koleszterin, trigliceridek	x§			x		x
Magnézium¶	x			x		x

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további specifikus vizsgálatok elvégzésére is szükség lehet

*Eritrociták, leukociták, trombociták.

†Transzaminázok, AP, gGT, bilirubin.

‡Nátrium, kálium.

§A kezelés megkezdése előtt két héttel és annak első napján ajánlott (éhygomri).

¶Csak indikáció esetén (izomgörcs).

Speciális megfontolások

- A következő speciális figyelmeztetések szerepelnek a szakértői információk között:
 - A kapszula alkoholt tartalmaz (12,7% V/V alkohol; 100 mg-os kapszula szedése 0,1 g alkohol elfogyasztásának fele meg). Ezért például májbetegségben, epilepsziában, agykárosodásban szenvedő betegek, továbbá alkoholisták, terhes nők és gyerekek esetében potenciális egészségügyi kockázat áll fenn.
 - Többféle gyógyszerreakció fellépésének lehetősége is fennáll, különösen a sztatinok esetében (myopathia fokozott kockázata). Más antipszoriátikus szisztémás hatóanyagokkal összehasonlítva a gyógyszerkölsönhatások és nemkívánatos reakciók kockázatát külön figyelembe kell venni a ciklosporin alkalmazása előtt.
 - Egyes elszigetelt esetekben beszámoltak megnövekedett intracranialis nyomásról. Idiopathicus intracranialis hypertensio (pseudotumor cerebri) diagnózisa esetén a vonatkozó neurológiai tünetekkel együtt, a ciklosporin kezelést meg kell szakítani, máskülönben állandósult látáskárosodás léphet fel.
- A glomeruláris filtrációs ráta éves ellenőrzése kumulatív kezelés esetén a legpontosabb módszer a renalis tolerancia értékelésére hosszú távú vagy ismételt kezeléseket során.^{100,101}

- A vesék védelmében kiegészítő magnézium adása indokolt lehet, mivel így megelőzhető a krónikus ciklosporin nephrotoxicitás kialakulása a nitrogén-monoxid-szintáz-aktivitás módosítása útján.¹⁰²

Kombinált terápiák (11. táblázat)

Speciális szempontok terápiaváltás esetén. A különböző gyártók ciklosporin-készítményei közötti váltáskor figyelembe kell venni az esetlegesen eltérő biológiai hasznosulást, illetve a dózis újbóli beállításának esetleges szükségességét. Jóllehet nincsenek rögzített szabályok a ciklosporin rotációs terápiájára vonatkozóan, annyi bizonyos, hogy a ciklosporint jobb a PUVA-kezelés után alkalmazni, mint előtte. A ciklosporint szisztémás retinoidterápia után is lehet alkalmazni, de csupán egy 4 hetes szünet közbeiktatásával. A fumársav-észtereket és a ciklosporint általában nem adják együtt. A fumársav-észteres kezelésre való átállás problémát jelent abból a szempontból, hogy ezek a készítmények viszonylag későn kezdik el kifejteni a hatásukat, ezáltal fennáll a súlyosbodás veszélye. Amennyiben a beteg nem megfelelő válaszreakciót mutat a ciklosporinra, szükséges lehet a biológikumokkal történő kezelésre való átállás egy olyan időszak beiktatásával, mely során a kétféle hatóanyagot egyszerre kapja a beteg, figyelembe véve természetesen a lehetséges toxicitások szinergikus hatásait (fertőzések, hepatotoxicitás).

11. táblázat. Ciklosporin – Kombinált terápiás lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzés
Fényterápia	–	Fokozott SCC-kockázat, melyet a PUVA esetében jelentettek
Metotrexát	–	Fokozott immunszuppresszió, de a kombináció lehetséges
Retinoidok	–	A fokozott hatásosság nem bizonyított
Fumársav-észterek	–	Sikeres kombinációs kezelésekre vonatkozó esettanulmányok léteznek ⁷⁰
Biológikumok	A biológiai ágenstől függően változó	Lásd a vonatkozó fejezeteket!

Összefoglalás A psoriasiskezelésre használt ciklosporin monoterápia hatásossága szempontjából értékelt 65 vizsgálat közül 15 felelt meg az irányelvekbe történő beválogatási kritériumoknak. A ciklosporin nagymértékben hatásosnak bizonyult a felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokban. 12-16 hetes kezelést követően a betegek mintegy 50%-a ért el a PASI 75 értéket a beválogatott A2-es vizsgálatokban (1. evidenciaszint). A ciklosporin alapvetően indukciós terápiára alkalmas; hosszú távú kezelés esetén a kockázatokat és előnyöket minden betegnél egyedi elbírálás alá kell venni, a nemkívánatos gyógyszerreakciók miatt, különös tekintettel a nephrotoxicitásra és a vérnyomás emelkedésére, illetve a malignitások kialakulásának potenciális fokozott kockázatára.

A ciklosporin alkalmazásakor sokféle gyógyszerreakció hatását kell figyelembe venni, amelyek a ciklosporin-hasznosulás vagy az egyidejű gyógyszeres kezelés megváltozásához, illetve a nemkívánatos gyógyszerreakciók fokozott kockázatához vezethetnek.

A ciklosporin számos indikációban – pl. psoriasis vulgaris - való hosszú távú alkalmazásának eredményeként nagymennyiségű adat áll rendelkezésre, ideértve a hosszú távú alkalmazás biztonságossági szempontjait is. A ciklosporin-kezelés hatásos szisztémás terápia a közép-súlyos-súlyos psoriasis vulgaris kezelésében.

Terápiás ajánlások

- A ciklosporin elsősorban indukciós terápiaként javasolt közép-súlyos-súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő felnőtt betegek esetében, akiket nem lehet megfelelően kezelni lokális és/vagy fényterápiával.
- A ciklosporint egyes esetekben hosszú távú terápiaként (legfeljebb 2 év) is alkalmazható, de ebben az esetben a beteget mindvégig monitorozni kell a növekvő toxicitás jeleit illetően, különös tekintettel a vesefunkcióra csökkenésére, illetve a kezelés hatásosságára.

3.3 Retinoidok

van de Kerkhof/Girolomoni

Bevezetés/általános információ A helyi és orális alkalmazású retinoidokat évtizedek óta használják az antipsoriaticus kezelésekben. A psoriasis kezelésében az etretinátot (Tigason®), az acitretint (Neotigason®) és az izotretinoint (Roaccutane®) használják.

Az etretinátot vizsgáló első tanulmányt 1975-ben publikálták; az acitretin első vizsgálata 1984-ből származik. Mindkét retinoid engedélyezett a psoriasis kezelésére, ellentétben az izotretinoiddal, melyet erre az indikációra nem engedélyeztek, mivel kevésbé hatékony, mint az etretinát.¹⁰³ Azonos dózisu adagolásnál az etretinát esetében magasabb hatékonyságot mutattak ki, mint az acitretinnél.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Mindazonáltal az acitretin felezési ideje rövidebb és a hatóanyag kevésbé lipofil.¹⁰⁸ Emiatt a legtöbb európai országban 1988 óta az acitretin az egyetlen rendelkezésre álló szisztémás retinoid.

Az acitretinalkalmazás engedélyezett indikációi közé tartozik a súlyos, helyi kezelésekre vagy fényterápiára nem reagáló psoriasis, valamint az erythroderma psoriatica és a psoriasis pustulosa (12. táblázat).

Hatásmechanizmus A retinoidok pontos hatásmechanizmusa a mai napig sem teljesen tisztázott. A retinoidok a szteroidreceptorok családjába tartozó receptorokhoz kötődnek. A ligandum/receptor komplex ezután specifikus génregulátor régiókhöz kötődik, és modulálja a génexpressziót. A retinoidok antiproliferatív és immunmoduláló tulajdonságokkal rendelkeznek. A bőrben az acitretin csökkenti a proliferatív aktivitást, és elősegíti az epidermalis keratinociták differenciálódását. A retinoidok gátolják a vascularis endothelialis növekedési faktor keratinocita-termelését,¹⁰⁹ és gyulladásgátló hatást fejthetnek ki, ideértve a neutrofilek intraepidermalis migrációjának csökkentését. A retinoidok gátolják a Th17-sejtek IL-6 okozta indukcióját is, ami kulcsfontosságú szerepet játszik a psoriasis parthenogenesisében, és

12. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Ciklosporin	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	1992 (Németország)
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Teljes vérkép, májenzimek, szérumkreatinin, terhességi teszt (vizelet), éhgyomri vércukorszint, trigliceridek/koleszterin/HDL, csontok röntgenvizsgálata hosszú távú terápia és panaszok esetén
Ajánlott kezdeti dózis	0,3–0,5 mg/kg naponta 4 hétig; majd 0,5–0,8 mg/kg naponta
Ajánlott fenntartó dózis	Egyéni dózis választól és toleranciától függően
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	4–8 hét után
Terápiás válaszarány	Nagyon változó és dóziszfüggő, pontos információ nem áll rendelkezésre; részleges remisszió (PASI 75) a betegek 25–75%-ánál (30–40 mg naponta) a vizsgálatok szerint (3. evidenciaszint)
Abszolút kontraindikációk	Vese- és májkárosodás; gyermekvállalási vágy nőknél; retinoidokkal kölcsönhatásba lépő gyógyszer egyidejű alkalmazása; hepatotoxikus gyógyszerek egyidejű szedése; terhesség; szoptatás; túlzott alkoholfogyasztás; vérérdás
Fontos mellékhatások	A-vitamin toxicitás (cheilitis, xerosis, orrvérzések, alopecia, a bőr fokozott sérülékenysége)
Fontos gyógyszerkölcsönhatások	Fenitoin, tetraciklinek, metotrexát, alkohol, mini-pill, lipidszintcsökkentő gyógyszerek, antifungális imidazolok, A-vitamin
Egyéb teendők	Fogamzásgátlás a kezelés abbahagyása után 2 évig fogamzóképes korú nőknél

elősegíti a regulátor T-sejtek differenciálódását.¹¹⁰ Orális bevitt követően az acitretin 36-95%-a felszívódik a bélben. Mivel az acitretin albuminhoz kötődik, nem túlságosan lipofil, így nem raktározódik a zsírszövetben, vagyis gyorsabban ürül ki a szervezetből, mint az etretinát. Mindazonáltal az acitretin egy kis része etretináttá alakul; ez a konverzió etanol hatására fokozódik.

Adagolás módja és gyakorisága Kezdeti dózisként egy relatíve alacsony, napi 0,3–0,5 mg/kg dózis ajánlott. 3–4 hét után a dózist a hatásosság és a tolerancia függvényében emelni vagy csökkenteni kell. A dózis általában napi 0,5–0,8 mg/kg között változik, a maximális dózis napi 1 mg/kg. Általában a dózist a kezelés első 3 hónapjában addig növelik, míg a betegek enyhe ajakszárazságot tapasztalnak, amely a megfelelő biológiai hasznosulás hasznos klinikai jelzője.¹¹¹

Hosszú távú kezelés során olyan fenntartó dózist kell használni, amelyet az adott beteg tolerál, és amelynek hatásossága is megfelelő. A fenntartó kezelés hossza az adott beteg javulásától és toleranciájától függ.

A megfelelő hatásosság elérése érdekében krónikus plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél általában kombinált kezelést választanak (acitretin + helyi kezelés vagy acitretin + foto[kemo]terápia). Erythroderma psoriatica vagy psoriasis pustulosa esetén acitretin monoterápia alkalmazása tanácsos.^{112,113}

Hatásosság Az irányelvek közé történő beavatgatási kritériumoknak összesen hét vizsgálat^{98,105,114–118} felelt meg, melyek közül a monoterápiás alkalmazást egy A2 evidenciabesorolást¹⁰⁵ és két B evidenciabesorolást kapott^{114,116} tanulmányozta. Mivel az egyes vizsgálatokban az acitretin hatásossága igen változó volt, továbbá a heterogén vizsgálati populációk és a terápia sikeres voltának eltérő meghatározása megnehezíti az acitretinterápia hatásosságának értékelését, ez összességében a 3. evidenciaszintnek felel meg.

Kragballe *et al.* vizsgálatában (A2 evidencia) 127 beteget kezeltek acitretinnel 12 héten át. Az első 4 hétben napi 40 mg-os dózisokat adagoltak, ezután pedig napi 0,54 mg/kg dózisu adagolásra tértek át. A PASI-pontszám csökkenése a 12 hetes terápia alatt átlagosan 75,85 volt. Teljes remissziót a betegek 11%-ánál írtak le.¹⁰⁵ Kis mértékben a vizsgálat a psoriasis más formáira (például psoriasis pustulosa) is kitért.

Van de Kerkhof *et al.* vizsgálatában (B evidencia) 59 beteget kezeltek napi 20 mg acitretinnel, majd a dózist 14 naponta, 70 mg-ig növelték. A 12 hetes kezelés alatt a betegek 41%-a mutatott egyértelmű javulást vagy a bőrléziók teljes gyógyulását. Gupta *et al.* 24 beteg bevonásával készült vizsgálatában (B evidencia), a napi 10 mg-os és a 25 mg-os acitretindózisu kezeléseket egyike sem vezetett a bőrléziók gyógyulásához, míg a napi 50 mg-os és 75 mg-os dózissal végzett kezelés a betegek 25%-ánál legalább 75%-os javulást eredményezett. A dózisok emelésével párhuzamosan növekvő nemkívánatos gyógyszerreakciók jelentkezése megnehezítette a hatásos gyógyszer-koncentrációval történő kezelést, és a vizsgálatok során magas kieső betegarányhoz (drop-out) vezetett. Napi 20 mg alatti alacsony dózisok alkalmazása

13. táblázat. Retinoidok – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	A-vitamin toxicitás (xerosis, cheilitis)
Gyakori	Kötőszöveti gyulladások (cave: kontaktlencse), hajhullás, fényérzékenység, hyperlipidaemia
Alkalmanként előforduló	Izom-, ízületi és csontfájdalom, retinoid dermatitis
Ritka	Gastrointestinalis panaszok, hepatitis, sárgaság. Hosszú távú terápianál csontmódosulások
Nagyon ritka	Idiopathiás intracranialis hipertensio, csökkent színlátás és megromlott éjszakai látás

esetén egyáltalán nem vagy csak enyhe nemkívánatos gyógyszerreakciókat figyeltek meg, viszont megfelelő választ sem sikerült elérni.^{112,119,120}

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság A szakirodalomban publikált, acitretinkezelés során megfigyelt mellékhatásokat a 13. táblázat sorolja fel. Minden mellékhatás – a hyperostosis kivételével – reverzibilis.

Gyermekvállalásra készülő fogamzóképes korú nők nem kezelhetők acitretinnel. A szoptatás szintén abszolút kontraindikáció. Acitretinnel kezelt gyermekeknél tanácsos a növekedés rendszeres időközönkénti monitorozása.

A bőr- és a nyálkahártyák szárazsága a bőr bekenésével és szemcseppek használatával enyhíthető; kontaktlencse viselését kerülni kell. Fontos informálni a betegeket a hajhullás lehetőségéről, és arról is, hogy a retinoid okozta hajvesztés reverzibilis. A retinoidkezelés alatti fényérzékenység a túlzott napozás kerülését, valamint napfény elleni védelmet tesz szükségessé. A szérumlipid- és a májenzim szint emelkedésének megelőzése érdekében teljes alkoholfogyasztás, valamint alacsony zsír- és szénhidrát-tartalmú étrend alkalmazása tanácsos. Hyperlipidaemia esetén a szérumlipidszintet gyakran kell monitorozni, és szükség esetén az acitretinkezelést fel kell függeszteni. Lipidszintcsökkentő hatóanyagok (például gemfibrozil vagy sztatinek) alkalmazása együtt járhat a myotoxicitás megnövekedett kockázatával. Csontfájdalom vagy a mozgóképesség csökkenése esetén röntgenvizsgálat elvégzése indikált. Izomfájdalmat érző betegeknél a túlzott sporttevékenységet kerülni kell, és nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazása indikált.

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Súlyos vese- vagy májelégtelenség
- Hepatitis
- Fogamzóképes korú nők: terhesség, szoptatás, gyermekvállalási vágy vagy nem megbízható fogamzásgátlás a terápia befejezésétől számított 2 évig
- Túlzott alkoholfogyasztás
- Kontraindikált, egyidejű gyógyszerelés
- Véradás

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatnak a musculoskeletalis problémákra kell összpontosítania. Ha a betegnek panaszai vannak, további képalkotó vizsgálat végezhető
- Terhesség/szoptatás kizárása: a beteget kimerítően, pontosan kell informálni a gyógyszeres kezelés teratogén kockázatáról, a hosszú távú, hatékony fogamzásgátlás szükségességéről és a retinoidok szedése alatti teherbe esés lehetséges következményeiről; írásos dokumentáció készítése a tájékoztató beszélgetésről
- A beteg tájékoztatása az alkoholfogyasztás vonatkozó kockázatairól
- Meg kell említeni, hogy a kezelés alatt, valamint a kezelés és után egy évig véradás nem engedélyezett
- Laboratóriumi kontrollvizsgálatok (lásd a 15. táblázatot a 26. oldalon)

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A beteg a kapszulákat zsíros étellel vagy teljes tejjel vegye be
- A teherbe esés tilos! A kezelést a menstruációs ciklus második vagy harmadik napján kell kezdeni, miután a beteg a kezelést megelőzően már legalább egy hónapja megfelelő fogamzásgátlást alkalmaz. A kezelés alatt, majd azt követően 2 évig kettős fogamzásgátlás ajánlott (például condom + tableta; IUD/Nuva Ring + tableta; cave: a beteg ne használjon alacsony dózisú progeszteron készítményeket/mini-pill); az orális fogamzásgátlók hatásosságát az acitretin csökkenti
- Alkoholfogyasztás kerülése
- Az utókövetéses vizitek során kérdezze meg a beteget, vannak-e gerinc- vagy ízületi fájdalmai. Ha a betegnek panaszai vannak, további képalkotó vizsgálat végezhető
- Laboratóriumi kontrollvizsgálatok (lásd az 51. táblázatot a 26. oldalon)

A kezelés után

- Fogamzóképes korú nőknél megbízható fogamzásgátlás a terápiát követően 2 évig
- Fentebb részletezett kettős fogamzásgátlás ajánlott
- A beteg a terápia befejezése után 1 évig nem adhat vért

Relatív kontraindikációk

- Alkoholfogyasztás¹²¹
- Diabetes mellitus
- Kontaktlencse viselése
- Túl fiatal életkor/gyermekkor
- Kórtörténetben szereplő pancreatitis
- Hyperlipidaemia (különösen hypertrigliceridaemia) és gyógyszerrel kontrollált hyperlipidaemia
- Arteriosclerosis

Gyógyszerkölcsonhatások Néhány gyógyszer hatással lehet a retinoid-metabolizmusra, vagy befolyásolhatja a retinoidok hatását (14. táblázat).

Túladagolás/teendők túladagolás esetén Mivel az acitretin akut toxicitása alacsony, a túladagolást követő nemkívánatos gyógyszerreakciók a készítmény adagolásának megszüntetésével általában visszafordíthatók. Az akut túladagolás tünetei: fejfájás, émelygés és/vagy hányás, fáradtság, ingerlékenység és pruritus.

Teendők túladagolás esetén:

- A retinoidok adásának felfüggesztése
- Az életfontosságú paraméterek monitorozása, máj- és vesefunkció, elektrolitok
- A bőrgyógyászati szakterületen túlmutató mellékhatások kezeléséhez lépjen kapcsolatba más szakorvossal

Speciális megfontolások

Fogamzásgátlás. Mivel az orális fogamzásgátlók hatékonyságát az acitretin csökkenti, kerülendő a mikrodózisú progesztin- vagy alacsony dózisú progeszteronkészítmények használata. Kettős fogamzásgátlás ajánlott (például condom + tableta; IUD/Nuva-Ring + tableta; cave: a beteg NE használjon alacsony dózisú progeszteronkészítményt/minipillt). Fogamzóképes korú nőknél havonta terhességi teszt elvégzése ajánlott. Nők esetében a kezelés alatt, majd azt követően 2 évig kötelező a fogamzásgátlás.

14. táblázat. Retinoidok – A potenciálisan kölcsönhatásba lépő legfontosabb gyógyszerek listája

Gyógyszer, hatóanyag	Interakciók típusa
Tetraciklin	Idiopathiás intracranialis hipertensio indukciója
Fenitoin	Alacsony plazmafehérje kötődés kizorítás következtében
A-vitamin	A retinoidhatás fokozása
Metotrexát	Májtoxicitás
Alacsony dózisú progeszterontabletták	Elégtelen fogamzásgátló hatás
Lipidszintcsökkentő gyógyszerek	Myotoxicitás fokozott kockázata
Antifungális imidazolok	Májtoxicitás
Tetraciklin	Idiopathiás intracranialis hipertensio indukciója

15. táblázat. Retinoidok – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter	Időszak hetekben						
	A kezelés előtt	1	2	4	8	12	16
Vérkép*	x				x		x
Májenzimekt†	x			x	x		
Szérumkreatinin	x						
Terhességi teszt (vizelet)	x	A terápia után 2 évig havonta					
Éhgyomri vércukorszint	x						
Trigliceridek, koleszterin, HDL	x			x			x

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további specifikus vizsgálatok elvégzésére is szükség lehet

*Hb, Hct, leukociták, vérlemezkék száma.

†AST, ALT, AP, γGT.

16. táblázat. Retinoidok – Kombinált terápias lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Fényterápia	++	Fokozott hatékonyság kisebb kumulatív UV-dózissal (A-C evidencia) ^{115,117,118}
Metotrexát	–	Fokozott hepatotoxicitás
Ciklosporin	–	Nincs bizonyíték fokozott hatékonyságra
Fumársav-észterek	–	Nincs bizonyíték fokozott hatékonyságra
Efalizumab	+/-	Sikeres kombinációról beszámoló esettanulmányok ¹²³
Etanercept	+	Egy RCT hasonló hatékonyságot mutatott ki acitretinnél 1 × 25 mg etanercepttel kombinálva, mint 2 × 25 mg etanercept kombinált alkalmazásánál ¹²²
Egyéb biológikumok	+/-	A bizonyítékok szóbeli közlésekre korlátozódnak ¹²³

Májenzim szint emelkedése acitretinkezelés alatt. Acitretinkezelés alatt a májenzim szint emelkedése kihívást jelent. Valójában egy világos felső májenzim szint-határ könnyítene meg a monitorozást, mindazonáltal a májenzim szint emelkedése gyakran csak átmeneti jelenség, ezért emelkedett májenzim szint esetén a vérvizsgálatot meg kell ismételni. Tendenciózan emelkedő szint esetén fontos a kezelés megszakítása. Maximális elfogadható szint helyileg megállapítható.

Kombinált terápia A krónikus plakkos psoriasis kezelésében az acitretint gyakran írják fel kalcipotriollal vagy fény(kemo)terápiával kombinálva. A kalcipotriollal kombinált alkalmazás fokozott hatásosságot mutat alacsonyabb acitretindózis esetén is (B evidencia).⁹⁸ Bár szóbeli beszámolók szerint az acitretin és biológikumok kombinációja hatékony,¹²² további vizsgálatok szükségesek (16. táblázat).

Összefoglalás A hét értékelt vizsgálat szerint nem lehet egyértelmű következtetést levonni a retinoidok a psoriasis vulgaris kezelésében való hatásosságára vonatkozóan (3. evidenciaszint). Bár a retinoidkezelés és más psoriasis elleni terápiai kombinációinak hatásosságáról bizonyítékok csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre, a kalcipotriollal és fény(kemo)terápiával történő kombináció értékét a sikeres klinikai gyakorlat támasztja alá.

A csonttoxicitás és a teratogenicitás kivételével a mellékhatások enyhének és reverzibilisnek tekinthetők. Mindazonáltal nagyobb dózisok esetén a mucocutan mellékhatások tolerálhatósága korlátozott.

Terápiás ajánlások

- A hagyományos szisztémás kezelések közül monoterápiás célra az acitretin nem javasolt első választásként.
- Fogamzóképes korú nők kezelése az acitretin teratogén potenciálja miatt erősen ellenezhető.

3.4 Fumársav-észterek

Mrowietz/Eberlein

Bevezetés/általános információ Szisztémás terápia céljára a fumársav-észtereket/fumarátokat Németországban 1994 óta engedélyezik. A Fumaderm® initial és a Fumaderm® készítmények standardizált gyógyszerként kaphatók. Mindkét készítmény a dimetil-fumarát (DMF) és az etil-hidrogén-fumarát három sójának keverékét tartalmazza; a DMF tekinthető az aktív összetevőnek. A Fumaderm® az egyetlen engedélyezett termék. A Fumaderm® initial és a Fumaderm® készítmények csak a DMF-tartalomban különböznek egymástól (Fumaderm® initial: 30 mg DMF tablettánként; Fumaderm®: 120 mg DMF tablettánként).

A fumarátok klinikai hatása a psoriasis vulgaris kezelésében 1959 óta ismert, ekkor elterjedten használtak egyéni recepteket. Bár a fumarátok alkalmazását a psoriasis kezelésében klinikai kísérletekben is értékelték, ezek közül csak kevés tesz eleget az evidenciaalapú orvoslás követelményeinek.

A súlyos psoriasis fumarátokkal (Fumaderm®) történő kezelése egy meghatározott adagolási rendet követ, ami a kezelési ajánlás részét képezi (17. táblázat).

17. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Fumársav-észterek	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	1994 (Németország)
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Szérumkreatinin, transzaminázok/GGT, teljes vérkép, vizeletvizsgálat, terhességi teszt
Ajánlott kezdeti dózis	Lásd a 18. táblázatot a 27. oldalon!
Ajánlott fenntartó dózis	Egyénileg megállapított dózis
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	6 hét után
Terápiás válaszarány	PASI 75 a betegek 50–70%-ánál az indukciós időszak végén (azaz 16 hét után)
Abszolút kontraindikációk	Az emésztőrendszer és/vagy a vesék súlyos betegségei, terhesség vagy szoptatás (hiányos tapasztalatok)
Fontos mellékhatások	Gastrointestinalis panaszok, bőrpír, lymphopenia, eosinophilia
Fontos gyógyszerkölcsonhatások	Nem ismert
Speciális megfontolások	Különösen alkalmas hosszú távú kezelésre

Hatásmechanizmus A Fumaderm® aktív összetevője, a dimetil-fumarát (DMF) gyorsan metabolizálódik és fő metabolitként monometil-fumarát mutatható ki a vérből. A DMF kölcsönhatása az intra- és extracelluláris thiolokkal, nevezetesen a glutationnal, tekinthető fő hatásmechanizmusának. Ismert, hogy a glutation-egyensúly elmozdulása az oxidálttól a redukált forma irányába a redox-szenzitív kinázokra nézve gátló hatású, mely által a nuclearis faktor kappa B inhibitorának (I-κB) foszforilációja és ubiquitinációja gátlódik, ezért a nuclearis faktor kappa B (NF-κB) citoszolból a nucleusba történő transzlokációja csökken. Ezáltal az intracelluláris mediatorok (mint például a tumor necrosis factor alpha [TNF-α] vagy az interleukin 8 [IL-8]) és az adhéziós molekulák (például E-selectin, ICAM-1 és VCAM-1) NF-κB-mediált transzkripciója gátlódik.

Korábban már leírták, hogy az ilyen típusú citokinek és adhéziós molekulák expressziója DMF alkalmazásával *in vitro* gátolható.

A DMF és a monoészter gátolja a dendritikus sejtek maturációját, melyek fontos szerepet játszanak a gyulladáshoz vezető immunológiai reakciók kialakulásában és fenntartásában. Egy másik tanulmány leírja, hogy monometil-fumarát hatására a citokin-szerekcióban elmozdulás (shift) következik be: a Th1-től a Th2-típus felé tolódik el az egyensúly.

A DMF fontos tulajdonsága apoptózisindukáló képessége, különösen az aktivált T-sejtekben, magasabb koncentrációban *in vitro* pedig minden vizsgált sejttípusnál.

Adagolás módja és gyakorisága A kezelés standardjának a meghatározott adagolási rendnek megfelelő lassú dózisznövelést tekintik (18. táblázat). Ez a megközelítés a tolerancia javítását célozza, különös tekintettel az emésztőrendszerre.

Egyéni dózisbeállítás szükséges a terápiás válasz és a lehetséges nemkívánatos gyógyszerreakciók függvényében. A legmagasabb ajánlott dózis 1,2 g/nap Fumaderm® (ez 720 mg DMF vagy hat tableta Fumaderm® adagolását jelenti); mindazonáltal a hatásos kezeléshez nem minden betegnek van szüksége erre a dózusra. A legtöbb beteget fenntartási körülmények között napi kettő-négy tableta Fumaderm®-mel kezelik. A Fumaderm®-mel történő kezelés megkezdése után a dózist a kielégítő klinikai válasz eléréséig növelik, majd az egyéni fenntartó dózist fokozatos csökkentéssel állapítják meg.

A fumarátokkal történő kezelés azonnal abbahagyható, a hirtelen felfüggesztés után ellentétes reakciók (rebound phenomena) vagy pustularis exacerbatio nem tapasztalhatók.

Hatásosság Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak összesen kilenc vizsgálat felelt meg.¹²⁴⁻¹³² Ezek közül kettő A2,^{125,128} kettő B,^{129,132} míg öt vizsgálat^{124,126,127,130,131} C evidenciabesorolást kapott. Mivel e vizsgálatok kimeneti értékelési szempontjai heterogének voltak, ez összességében a 2. evidenciaszintnek felel meg.

Az irányelvek közé beválogatott vizsgálatokban legfeljebb 16 hetes kezelési időszak után a Fumaderm®-terápiában részesülő betegeknek 50-80% közötti tünetcsökkenést figyeltek meg. Altmeyer *et al.* vizsgálatában (A2 evidencia) a Fumaderm® hatásosságát nagyobb betegkohorsz (N = 50) bevonásával tanulmányozták, a súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő betegeknek 16 hét után 50,2%-os PASI-pontszámcsökkenést tapasztaltak.¹²⁵ Egy vizsgálatban, mely a Fumaderm® monoterápia és a helyi kalcipotriol-kenőccsel kombinált Fumaderm®-kezelés hatását hasonlította össze, Gollnick *et al.* (A2 evidencia) 13 hét után 51,9%-os PASI-pontszámcsökkenést tapasztalt.¹²⁸

Altmeyer *et al.* hosszú távú kezelési vizsgálatában (C evidencia) 16 hetes indukciós fázis után 79,1%-os PASI-pontszámcsökkenést mért.¹²⁴ Egy igen kis létszámú, mindössze 13 psoriasis vulgaris

18. táblázat. Adagolási séma a Fumaderm® initial/Fumaderm® alkalmazása esetén

	30 mg dimetil-fumarát (Fumaderm® initial)	120 mg dimetil-fumarát (Fumaderm®)
	–	–
Tabletták száma naponta		Tabletták száma naponta
1. hét	0-0-1	–
2. hét	1-0-1	–
3. hét	1-1-1	–
4. hét	–	0-0-1
5. hét	–	1-0-1
6. hét	–	1-1-1

betegből álló csoportnál Bayard *et al.* vizsgálata (C evidencia) 12 hetes kezelést követően lényeges javulást vagy a tünetek teljes elmúlását tapasztalta az esetek 45%-ában.¹²⁶ Nugteren-Huying *et al.* vizsgálata szerint (B evidencia) a betegek 75%-ánál csökkent legalább 70%-kal az érintett bőrfelület nagysága.¹³² A Fumaderm[®] és a DMF monoterápiás alkalmazását összehasonlító vizsgálatában Kolbach *et al.* (B evidencia) a Fumaderm[®]-kezelésben részesülő csoport betegeinek 53%-ánál mutatott ki több mint 75%-os bőrtünetjavulást.¹²⁹ Ezeket az adatokat erősíti meg Litjens *et al.* vizsgálata (C evidencia), melyben 20 beteget kezeltek 20 hónapig a Fumaderm[®] alkalmazásával,¹³⁰ és a 12 hetes terápia után 53,3%-os PASI-csökkenés jelentkezett. Carboni *et al.* 40 beteg bevonásával készült vizsgálatában (C evidencia) 12 hetes Fumaderm[®]-terápia után lényeges bőrtünetjavulás vagy feltisztulás a betegek 71%-ánál mutatkozott.¹²⁷ Mrowietz *et al.* nyílt elrendezésű (open-label) vizsgálatában (C evidencia) 16 hét után a súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél 80%-os PASI-pontszámcsökkenést figyeltek meg.¹³¹

Amennyiben a Fumaderm[®] készítményt a meghatározott adagolási rendnek megfelelően alkalmazzák a psoriasis vulgaris kezelésére, klinikailag jelentős javulás látható 6-8 hetes terápia után. Ez a javulás a kezelés meghosszabbításával tovább folytatódik.

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság A fumarátokkal történő kezelés során leggyakrabban előforduló nemkívánatos gyógyszerreakciók gastrointestinalis panaszok (melyek a betegek akár 60%-ánál is előfordulhatnak, különösen a terápia megkezdését követő első hetekben) és flush tünetek formájában jelentkeztek. A gastrointestinalis tolerancia javítható, ha a tablettákat tejjel veszik be. Acetil-szalicilsav adagolása enyhítheti a flush tüneteket. A gastrointestinalis tünetek közé főként diarrhoea, gyakoribb székelés, émelygés és hasi görcsök tartoznak. A flush változatos tünetekkel jelentkezhet, mint például melegségérzet, az arc kipirulása és pár perctől több óráig terjedő fejfájás.

Leucocytopenia, lymphocytopenia, és eosinophilia jelentkezése is megfigyelhető fumarátokkal történő terápia során. Ha a leukocitaszám 3000/μl alá, a limfocitaszám 500/μl alá csökken, a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása szükséges. Az eozinofilok számának növekedése átmeneti jelenség, általában a kezelés 4-10. hete között figyelhető meg. Fumaderm[®]-terápia alatt alkalmanként proteinuria jelentkezik, de a dózis csökkentése vagy a kezelés felfüggesztése után elmúlik. Ritka esetekben elszigetelt ALT- vagy bilirubin-emelkedés figyelhető meg.

Opportunista fertőzéseket vagy fokozott fertőződésre való hajlomot mindeztől nem figyeltek meg. A fumarátokról nem mutatták ki, hogy *in vitro* gyengítenék természetes (innate) immunrendszer sejtjeinek antibacterialis védekezési mechanizmusait.

Rendelkezésre állnak olyan nyílt elrendezésű (open label) vizsgálatok eredményei, melyekben psoriasis vulgarisban szenvedő betegeket több mint 1 évig kezeltek Fumaderm[®] alkalmazásával. A hosszú távú kezelés során nagyon jó hatékonyság mellett nem figyeltek meg olyan nemkívánatos gyógyszerreakciókat, melyek a kezelés felfüggesztését indokolták volna. Néhány beteget 14 évig folyamatosan kezeltek Fumaderm[®] alkalmazásával; és sem

19. táblázat. Fumársav-észterek – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Diarrhoea, flush
Gyakori	Hasi görcsök, felfúvódás, lymphocytopenia, eosinophilia
Alkalmanként előforduló	Émelygés, szédülés, fejfájás, fáradtság, proteinuria, szérumkreatinin-emelkedés, májenzimek emelkedése
Ritka	Elszigetelt ALT- vagy bilirubin-emelkedés

malignitások kialakulását, sem megnövekedett fertőződési hajlomot nem figyeltek meg.¹³³

Idős vagy gyenge májfunkcióval rendelkező betegeknél a dózisos módosítása nem szükséges.

Bár nem állnak rendelkezésre eredmények a fumarátok terhesség vagy szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban, teratogén vagy mutagén hatásokra a fumársav-észtereknél nincs toxikológiai bizonyíték (19. táblázat).

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Súlyos gastrointestinalis és/vagy vesebetegség;
- Terhesség vagy szoptatás (hiányos tapasztalatok).

Relatív kontraindikációk

- Haematológiai betegség

Gyógyszerkölcsonhatások A fumársav-észterekkel gyógyszerkölcsonhatások nem ismertek.

Mivel a fumarátok károsíthatják a vesefunkciót, ismert nephrotoxicus potenciállal rendelkező gyógyszerek egyidejű alkalmazása kerülendő.

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- Kórtörténet és klinikai vizsgálat
- Laboratóriumi kontrollvizsgálatok (lásd a 20. táblázatot a 29. oldalon)

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- Klinikai vizsgálat
- Laboratóriumi kontrollvizsgálatok (lásd a 20. táblázatot a 29. oldalon)

A kezelés után

Nincs

20. táblázat. Fumársav-észterek – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter	Időszak hetekben/hónapokban		
	A kezelés előtt	Az 1–6. hónapban 4 hetente	A 6. hónap után 4 hetente
Vérkép	x	x	x
Májenzimek	x	x	x
Szérumkreatinin	x	x	x
Vizeletüledék	x	x	x
Terhességi teszt	x		

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további vizsgálatok elvégzésére is szükség lehet

21. táblázat. Fumársav-észterek – Kombinált terápiás lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Metotrexát	–	Sikeres kombinált alkalmazásról beszámoló esettanulmányok ⁷⁰
Ciklosporin	–	Sikeres kombinált alkalmazásról beszámoló esettanulmányok ⁷⁰
Retinoidok	–	Nincs fokozott hatásosságot alátámasztó bizonyíték
Biologikumok	–	Hiányos tapasztalatok
Fényterápia	+	Kizárólag Fumaderm® initial készítménnyel történő kezelés során (azaz a kezelés első 3 hetében)

Speciális megfontolások Mivel a fumarátok nincsenek bejegyezve az összes európai országban, gyakori az off-label (használati utasításoktól eltérő) alkalmazás.

Kombinált terápia. A fumarátok kombinálása más szisztémás gyógyszerekkel jelenleg nem ajánlott, főként a hiányos tapasztalatok miatt. Esettanulmányok a Fumaderm® és a metotrexát vagy ciklosporin sikerrel alkalmazott kombinálását írták le.⁷⁰

A Fumaderm® kombinálható bármely helyi antipsoriaticus gyógyszeres kezeléssel. A Fumaderm® és a kalcipotriol kombinációjának szinergisztikus jótékony hatásáról egy randomizált klinikai kísérlet eredményei számolnak be.¹²⁸

A kezelés első 3 hetében UV-fénykezelés (UVB, PUVA) is kombinálható a Fumaderm® initial alkalmazásával (21. táblázat).

Összefoglalás A 13 értékelt vizsgálatból kilenc felelt meg az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak. 16 hetes kezelés után a betegek 50-70%-ánál tapasztaltak PASI 75 választ (2. evidencaszint). Mind indukciós, mind hosszú távú terápia esetében jó hatásosság figyelhető meg. A psoriasis vulgaris fumársav-észterekkel történő kezelése hatásos szisztémás kezelés, mely magas szintű hosszú távú biztonságosságot mutat. A toleranciát nemkívánatos gastrointestinalis hatások és flush tünetek korlátozzák. A fumarátok kockázat-haszon elemzésének eredménye pozitív, alkalmazhatóságuk mind az orvosok, mind a betegek szempontjából jó. A fumarátokkal történő kezelés pozitív aspektusai közé a gyógyszerkölcsonhatások és az immunszuppresszív hatások hiánya sorolható, továbbá a hosszú távú kezelés nem növeli a fertőzések vagy malignitások kialakulásának kockázatát. Helyi terápiákkal kombinált kezelést ajánlott.

Terápiás ajánlások

- A fumársav-észterekkel történő kezelés középsúlyos-súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő felnőtt betegeknél hatásos indukciós terápiaként javasolt.
- A kezelést nemkívánatos gastrointestinalis hatások és flush tünetek korlátozzák.
- Ajánlott a fumársav-észterek és helyi kezelések kombinációja.
- A kedvező kockázat-haszon profil és a hosszú távú kezelésben mutatott biztonságosság alapján a fumarátok használata javasolt.*

**A vizsgálatokat értékelő csoport ennél a pontnál nem jutott konszenzusra (a kérdésben szavazó szakértők legalább 75%-os egyetértésére lett volna szükség). Ebben az esetben a pozitív szavazatok aránya 64% volt.*

3.5 Adalimumab

Ortonne/Thio

Bevezetés/általános információ Az adalimumab (Humira®) kizárólag humán peptidszekvenciákat tartalmazó rekombináns humán immunglobulin G1 (IgG1) monoklonális antitest.¹³⁴⁻¹³⁶ Az adalimumab rekombináns DNS technológiával készül, emlísejt expressziós rendszerben. A molekula 1330 aminosavból áll, molekulatömege körülbelül 148 kDa. Az adalimumab humán eredetű nehéz- és könnyűlánc-variábilis régiókból épül fel, melyek specificitással rendelkeznek mind a humán TNF (tumor nekrosis faktor), mind a humán IgG1 nehézlánc- és kappa könnyűlánc-szekvenciák vonatkozásában. Az adalimumab magas affinitással és specificitással kötődik a szolubilis TNF- α -hoz, a lymphotoxinhoz (TNF- β) viszont nem (22. táblázat).¹³⁴⁻¹³⁶

22. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Adalimumab	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	2007. december (EMA)
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Teljes vérkép, májenzimek, ESR/CRP, szérumkreatinin, vizeletüledék, terhességi teszt (vizelet), HBV/HCV, HIV (kezelés előtt), tuberculosis szűrés mellkasröntgennel (kezelés előtt)
Ajánlott kezdeti dózis	Kezdeti dózis a kezelés indításakor: 80 mg subcutan injekció
Ajánlott fenntartó dózis	40 mg subcutan minden második héten
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	4 hét után
Terápiás válaszarány	PASI 75 az esetek 53–80%-ában
Abszolút kontraindikációk	Egyidejű immunosuppresszív terápia; aktív krónikus hepatitis B; aktív tuberculosis; lokalizált fertőzések; kongesztív szívelégtelenség (NYHA III / IV)
Fontos mellékhatások	Az injekció beadása helyén jelentkező reakciók; fertőzések; gyógyszerindukált lupus; lymphoma (nagyon ritka)
Fontos gyógyszerköcsönhatások	Abatacept, anakinra
Speciális megfontolások	Lásd a megfelelő alfejezetet!

Hatásmechanizmus Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez, valamint a TNF és a p55 illetve a p75 sejtfelszíni TNF-receptorok közti kölcsönhatás blokkolása révén semlegesíti a TNF biológiai hatását. Az adalimumab hatással van a TNF által kiváltott vagy szabályozott biológiai válaszokra is.^{134–136} Adalimumabkezelést követően a gyulladást jelző akut-fázis reaktáns- (C-reaktív fehérje [CRP], vörösvérsejtsüllyedés [ESR]) és a szérumcitokin-szintek gyors csökkenést mutatnak.^{134–138}

Farmakokinetika/farmakodinamika. Egészséges felnőtteknél egyetlen 40 mg-os subcutan dózis adása után a maximális szérumkoncentráció ($4,7 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$) 131 \pm 56 óra múlva érhető el.^{134–136} Az átlagos abszolút biológiai hasznosulás 64%. Heti egyszeri subcutan dózis adása esetén a adalimumab állandó völgy (steady-state trough) szérumkoncentrációja egyenesen arányosan nő. Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél az adalimumab egyszeri intravénás adagolás esetén lineáris kinetikát mutat a 0,5-10 mg/kg-os dózistartományban. Az adalimumab eloszlása nagyrészt az érrendszerre korlátozódik. Az átlagos terminális felezési idő 11,8 nap volt 0,5 mg/kg-os dózissal, illetve 13,3 nap volt 10 mg/kg-os dózis esetén. Az adalimumab-kiválasztás (clearance) változásának csupán kis része magyarázható a betegek testtömegével, ami azt sugallja, hogy egy fix egészségtedőzisz alkalmazása minden beteg esetében megfelelő lehet, bár 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegekről nem állnak rendelkezésre adatok.^{134–138}

Adagolás módja és gyakorisága Az adalimumab adagolása subcutan történik. Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak (lásd Hatásosság) megfelelő két klinikai vizsgálat eredményei szerint az ajánlott adagolás: 80 mg subcutan injekció a kezelés megkezdésekor, majd további 40 mg subcutan injekció minden második héten fenntartó kezelés céljából, az indukciós dózis beadása után 1 héttel kezdve.^{134–136}

Hatásosság Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak két, különböző szerzőktől származó, az adalimumab hatásosságát vizsgáló tanulmány felelt meg, amelyek

A2 evidenciabesorolást kaptak.^{139,140} Ez összességében az 1. evidenciaszintnek felel meg.

Az egyik tanulmány egy 12 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat volt.¹³⁹ A vizsgált populáció 147 felnőtt beteget tartalmazott, akik stabil, középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisban ($\geq 5\%$ BSA) szenvedtek. A betegeket véletlenszerűen a következő kezelési csoportokba osztották: (i) 80 mg adalimumab kezdeti (loading) dózis subcutan injekcióval a 0. héten, majd az 1. héttől kezdve minden második héten 40 mg subcutan injekcióval; (ii) 80 mg kezdeti dózis a 0. és az 1. héten, majd a 2. héttől kezdve minden héten 40 mg subcutan injekcióval; (iii) azonos placebo injekciók. A 12 hetes vizsgálati kezelés után a kéthetente 40 mg adalimumabot kapó betegek 53,3%-a, valamint a hetente 40 mg-ot kapó betegek 80%-a ért el PASI 75 választ, míg a placebo kapó betegeknél ez az arány 3,8% volt ($P < 0,001$ a placebohoz képest, módosított ITT populáció). Az adalimumab ezen felül a középsúlyos-súlyos psoriasisos betegeknél klinikailag releváns és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a betegek életminőségében is, amelyet több másodlagos hatásossági végpont is jelez.

Ugyanebben a vizsgálatban a kezdeti 12 hetes időszakot teljesítő betegek számára egy 48 hetes extenziós fázist is biztosítottak az adalimumab hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata céljából; a kezdeti fázisban részt vevő betegek 72%-a folytatta az így összesen 60 hetes kezelést. A vizsgálatban szereplő 137 beteg mindegyike vagy a korábban 12 héttel kapott adalimumabdózist kapta a továbbiakban is (40 mg minden második héten vagy 40 mg hetente, mindkét esetben subcutan injekcióval) vagy váltott (korábban placebo kapó betegek), és a 12. héten 80 mg dózist kapott subcutan, majd a 13. héttől kezdve minden második héten 40 mg subcutan adalimumabinjekciót kapott. A 25-60. hét közötti időszak nyílt elrendezésű (open-label) fázis volt, melynek során a placebo/kéthetente dózist kapó és a kéthetente dózist kapó csoportok tagjai dózisemlést (heti 40 mg adalimumab) kaphattak, amennyiben nem érték el a PASI 50 választ. Mind a kéthetente, mind a hetente adott 40 mg adalimumabdózisos kezelés igen hatékony volt. A 60. héten PASI 75 válasz volt mérhető a hetente 40 mg adalimumabot kapó betegek 64%-ánál, a kéthetente 40 mg

adalimumabot kapó betegek 56%-ánál, illetve a korábban placebo-t kapó, majd kezelésre váltó betegek 45%-ánál. A résztvevők eredménybeszámolója alapján az adalimumab továbbra is hatékonynak mutatkozott az életminőség javításában a 60 hetes kezelés során a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisos betegek esetében.

A másik tanulmány egy 52 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus vizsgálat volt, mely kéthetente 40 mg adalimumab subcutan adásának rövid (16 hét) és hosszú távú (52 hét) klinikai hatásosságát és biztonságosságát értékelte középsúlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisos betegeknek.¹⁴⁰ Ezen felül értékelték a megfelelő válasz elvesztésének időpontját is (ezt a 33. hét utáni <PASI 50 válaszként, illetve a 33. héten mért PASI-értékhez viszonyított legalább hatpontos PASI-értéknövekedésként határozták meg). A tanulmány során három különböző vizsgálati időszakot különítettek el: az „A” időszakban (1–15. hét) a betegek a 0. héten 80 mg kezdeti adalimumabdózist kaptak, melyet az 1. héttől kezdve kéthetente adott egy 40 mg-os dózis (814 beteg) vagy azonos placebo injekció (398 beteg) követett a hatásosság és biztonságosság értékelése céljából. A „B” időszakban (16–32. hét) nyílt (open-label) adalimumabadagolás következett kéthetente 40 mg-os dózissal a hosszú távú válasz értékelése céljából. A vizsgálat nyílt elrendezésű fázisában (például a „B” időszak) való részvétel feltétele a 16 hétre PASI 75 válasz elérése volt (580 adalimumabbal és 26 placebóval kezelt beteg az „A” időszakból). A „C” időszakban (33–52. hét) a betegeket újból randomizálták: egy kéthetente 40 mg-os kezelést kapó, és egy placebo-t kapó csoportba. Ennek célja az volt, hogy értékelni lehessen a megfelelő válasz elvesztésének időpontját. A 33. héten PASI 75 választ adó betegek (490 beteg) vak elrendezésben továbbra is kéthetente 40 mg adalimumabot vagy placebo-t kaptak. Az első primer végpont a 16. heti PASI 75 válaszarány volt (ez az adalimumabkezelést kapó csoport 71%-a, a placebo-t kapó betegek 7%-a). A második primer végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik elvesztették a megfelelő választ a 33. hét után, illetve az 52. héten vagy az előtt (a placeboóra újrandomizált csoport 28%-a; az adalimumabra újrandomizált csoport 5%-a). A „B” időszak alatt minden végpontot figyelembe véve (PASI, PGA és DLQI) az eredetileg adalimumabra randomizált betegek nagy részénél fennmaradt a kezelésre adott válasz, míg az eredetileg placeboóra randomizált betegek válasza az adalimumabkezelést követően javulást mutatott. Az elsődleges hatásossági végpontok értékelését az ITT populáción végezték.

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság A placebo-kontrollált vizsgálatokban a leggyakrabban jelentkező nemkívánatos gyógyszerreakciók az injekció helyén jelentkező reakciók (erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat, vérzés) voltak, melyek az adalimumabbal kezelt betegek 20%-ánál jelentkeztek, ám a placebo-t kapó betegek 14%-ánál is előfordultak. Az adalimumab alkalmazása fertőzéseket okozhat, melyek között elsősorban felsőlégúti fertőzések, bronchitis és húgyúti fertőzések fordultak elő. A megfigyelt súlyosabb fertőzések közé tartozik a pneumonia, septicus arthritis, prostheticus és műtét utáni fertőzések, erysipelas, cellulitis, diverticulitis és pyelonephritis. Adalimumab alkalmazása esetén ritkán nemkívánatos hematológiai mellékhatás, thrombocytopenia és leucopenia, is jelentkezett. Az adalimumab

23. táblázat. Adalimumab – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Az injekció beadása helyén jelentkező reakciók
Gyakori	Felső légúti fertőzések, sinusitis, az injekció beadása helyén jelentkező reakciók, fejfájás és kiütés
Alkalmanként előforduló	Tuberculosis
Ritka	
Nagyon ritka	Gyógyszerindukált lupus, lymphoma

egyéb, ritka mellékhatásai közé tartoznak a súlyos allergiás reakciók (kiütések, csalánkiütés, viszketés, légzési nehézségek, mellkasi szorítás, valamint a száj, arc, ajkak vagy a nyelv duzzanata). Az adalimumabkezelés autoantitestek képződését is eredményezheti, és ritkán lupus-szerű tünetegyüttes is kialakulhat. Adalimumab alkalmazásával összefüggő malignitás, különösen lymphoma igen ritkán fordul elő (lásd Speciális szempontok).^{134–138}

Mellékhatások nagyobb valószínűséggel jelentkeznek idősebb betegeknek, akik a fiatalabb pácienseknél általában érzékenyebbek az adalimumab hatásaira. Az adalimumab súlyosabb fertőzéseket és malignitást okoz idősebbeknél. Nem állnak rendelkezésre máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő betegekről származó farmakokinetikai információk, illetve nem vizsgálták az adalimumab hatását gyermekeknek sem.

Bár az előzetes adatok szerint terhes nőknél az első trimeszterben az adalimumab alkalmazása nem jelent fokozott magzati kockázatot, nem ajánlott azonban az adalimumabkezelés megkezdése a terhesség során („B” terhességi kategória minden trimeszterben). Szoptatós anyákon végzett megfelelő tanulmányok nem állnak rendelkezésre a csecsemőre jelentett kockázat tekintetében. (23. táblázat).

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Egyidejű immunosuppresszív terápia
- Aktív krónikus hepatitis B
- Lokalizált fertőzések
- Aktív tuberculosis
- Kongesztív szívelégtelenség (NYHA III/IV. osztály)
- Terhesség/szoptatás

Relatív kontraindikációk

- Kórtörténetben szereplő kiújuló fertőzések
- Fertőzésekre hajlamosító háttérállapotok
- A beteg olyan területen él, ahol a tuberculosis és a histoplasmosis igen elterjedt
- A psoriasisos betegnek egyidejűleg szisztémás lupus erythematosusa vagy sclerosis multiplex van
- Élő vakcinák
- Hepatitis C
- PUVA >200 kezelések (különösen, ha ezeket ciklosporin alkalmazása követi)
- Malignitások és lymphoproliferatív rendellenességek

Gyógyszerkölsönhatások Súlyos fertőzések nagyobb valószínűséggel fordulnak elő, ha az adalimumabot anakinrával vagy abatacepttel kombinálva alkalmazzák. Élő-gyengített vakcinákat sem szabad alkalmazni biológiai hatóanyagokkal történő kezelés időtartama alatt. A felezési időtől függően a biológikumok alkalmazását az immunizáció előtt 4-8 héttel fel kell függeszteni, majd az oltás után 2-3 héttel használatuk újakezdhető (24. táblázat).

Túladagolás/teendők túladagolás esetén A klinikai vizsgálatok során a toxikus dózishatárt nem vizsgálták, a legnagyobb vizsgált dózis többszöri intravénás infúzió során alkalmazott 10 mg/kg volt.¹⁴¹

Speciális szempontok Az adalimumab olyan középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél alkalmazható, akik korábban nem válaszoltak más anti-TNF- α hatóanyagokra. Az adalimumab alkalmazását 12 hét után fel kell függeszteni azoknál a betegeknél, akiknél a bőrléziók nem mutattak megfelelő választ (például legalább PASI 50 választ), amennyiben az értékelés PASI alkalmazásával történt.

24. táblázat. Az adalimumabbal való potenciális kölcsönhatással rendelkező legfontosabb gyógyszerek, hatóanyagok listája

Gyógyszer, hatóanyag	Interakció típusa
Anakinra	Súlyos fertőzések fokozott kockázata
Immunszuppresszív szerek (ciklosporin, MTX, egyéb biológikumok)	Fokozott immunszuppresszió
PUVA	Bőrrák kockázata

TBC és TBC-szűrés. A TNF-antagonistákat kapó potenciális recipienseket szigorúan szűrni kell bőrvizsgálattal, a lehetséges tuberculosis-expozíciót vizsgáló részletes kérdőívvel (ideértve a legutóbbi utazásokra történő rákérdezést), az olyan tünetek értékelésével, mint köhögés vagy súlyvesztés, valamint mellkasröntgennel (lásd Használati utasítás). A kezelés megkezdése előtt Mantoux-próbát és/vagy a QuantiFERON[®]-TB Gold test[®]

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

Hosszú távú adatok hiányában az irányelveket készítő csoport szerint indokolt az óvatosság és a kezeléseket alatti monitoring végzése.

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatnak szem előtt kell tartania a korábbi kezeléseket, malignitásokat, fertőzéseket, kongesztív szívelégtelenséget és neurológiai tüneteket
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 25. táblázatot a 33. oldalon)
 - Mellkasröntgen
 - Mantoux-próba és/vagy QuantiFERON[®]-TB Gold test[®] vizsgálat
 - Kétség esetén lépjen kapcsolatba szakorvossal!
 - Terhességi teszt
- Fogamzásgátlás

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A klinikai vizsgálatnak a malignitásokra, a súlyos fertőzések kockázati tényezőire, a kongesztív szívelégtelenségre és a neurológiai tünetekre kell összpontosítania
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 25. táblázatot a 33. oldalon)
 - Vizeletvizsgálat
- Fogamzásgátlás

A kezelés után

- Az adalimumab alkalmazásának felfüggesztése után a betegeket kórtörténettel és fizikai vizsgálatokkal való utókövetése szükséges
- Megbízható fogamzásgátlás a kezelés utáni 5 hónapig, amennyiben alkalmazható (az alkalmazási előírat szerint)
- Az orvosokat arra biztatjuk, hogy betegeiket vegyék nyilvántartásba (amennyiben lehetséges)

25. táblázat. Adalimumab – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter	Időszak hetekben			Kezelés után 3 havonta
	Kezelés előtt	4	12	
Teljes vérkép	X	X	X	X
Májenzimek	X	X	X	X
Szérumkreatinin	X	X	X	X
Vizeletüledék	X	X	X	X
Terhességi teszt (vizelet)	X	X	X	X
ESR, CRP	X	X	X	X
HBV/HCV	X			
HIV	X			

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további vizsgálatok elvégzésére is szükség lehet

vizsgálatot el kell végezni. A QuantiFERON®-TB Gold test® elvégzése olyan betegek esetében javasolt, akiknél a Mantoux-próba eredménye bizonytalan. A tuberkulin-bőrpróba (TST) a jelenlegi aranystandard, ám számos korláttal is rendelkezik: például két kórházi látogatást igényel (intradermalis injekció, vizsgálat 48-72 órával később); érzékenysége 74%, specificitása 81%; a próba eredményének vizsgálok közötti (interrater) variabilitása jelentős; nehézségekbe ütközik az eredmények értelmezése olyan betegeknél, akik korábban BCG-oltásban részesültek, potenciálisan megbízhatatlan az immunosuppresszív terápiában részt vevő betegeknél, az esetek körülbelül negyedénél pedig fals pozitív eredményt ad.¹⁴² A QuantiFERON®-TB Gold test® lehet a TBC-próba jövőbeli aranystandardja.¹⁴² Az FDA 2005-ben engedélyezte a látens és krónikus tuberculosis kimutatására, a próba a TBC-antigének által szenzitizált fehérvérsejtek IFN-gamma kibocsátását detektálja, érzékenysége 89%, specificitása 98,1%; egy vizsgálat ára körülbelül 200 dollár.

A kezelés alatti monitorozásnál figyelembe kell venni, hogy az anti-TNF terápia elnyomhat bizonyos tüneteket, például a lázat. Különös figyelmet igényel, ha a beteg olyan területről érkezik, ahol opportunisták fertőzések endémiásak. Csakúgy, mint más immunosuppresszív gyógyszerek, a TNF-antagonisták sem alkalmazhatók olyan betegeknél, akik aktív fertőzésben szenvednek.

Ha latens tuberculosis gyanúja merül fel, az adalimumabterápiát profilaktikus kezeléssel – preferáltan izoniaziddal – kombinálva kell elkezdeni, melyet 1 hónappal az adalimumabterápiát megelőzően kell kezdeni, és 9 hónapig folytatni szükséges. Aktív tuberculosis fennállása esetén a TNF-antagonistákat alkalmazó terápia alkalmazása kontraindikált.

Hepatitis/HIV. Bár nem kötelező, a HIV-, illetve a hepatitis B- és C-fertőzések vizsgálata kívánatos, különösen a fokozottabb kockázatnak kitett betegek esetében. A reaktiválódás kockázata miatt a hepatitis B krónikus hordozói nem részesülhetnek adalimumabkezelésben. A hepatitis C-ben szenvedő betegek esetében megfelelő értékelés, majd az adalimumabterápia során folyamatos monitorozás szükséges.

Malignitások. Bár jelenleg nem ismert, hogy a TNF-antagonistákkal kezelt psoriasisos betegeknél a lymphoma vagy bőrrák kialakulásának kockázata fokozottabb lenne, jelenlegi ismereteink alapján nem zárható ki lymphoma vagy más rosszindulatú betegségek kifejlődésének kockázata. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy a psoriasisos betegeknél, csakúgy, mint a rheumatoid arthritisben szenvedő pácienseknél, eleve nagyobb a lymphoma kialakulásának kockázata az átlagos populációhoz képest,¹⁴³ és a bőrrák kialakulásának kockázata is nagyobb a korábbi UV-fényterápia, különösen PUVA-terápia vagy immunosuppresszív gyógyszerek szedése, például ciklosporin miatt.^{95,96} Ennek folyományaként minden beteget, különösen azokat, akiknek a kórtörténetében intenzív immunosuppresszív terápia szerepel, illetve a korábban PUVA-terápián átesett psoriasisos betegeket is, értékelni kell nem-melanoma típusú bőrrákra mind a TNF-antagonista terápia előtt, mind a terápia közben.

Kombinált terápia Ezidáig nem végeztek klinikai vizsgálatot az adalimumab és egyéb psoriasissterápiás lehetőségek kombinált alkalmazásának értékelése céljából. Helyi antipszoriaticus terápiai (kortikoszteroidok és D-vitamin) engedélyezett az adalimumabterápia közben is. Két cikk is beszámol a retinoidok és az adalimumab kombinációjáról, ám ezek nem tudományos értékű vizsgálatok.^{123,144} Mivel az adalimumab szerepe egyelőre ismeretlen a bőrmalignitások kialakulásában, az adalimumab és a fényterápia kombinációját erősen korlátozni kell (26. táblázat).

26. táblázat. Adalimumab – Kombinált terápiai lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Metotrexát	+/-	Psoriasis kezelésénél egyelőre vizsgálat alatt, ám reumatológiai alkalmazása elterjedt. Csökkent adalimumababszorpció előfordulhat
Ciklosporin	+/-	Fokozott immunosuppresszió
Retinoidok	+/-	Az evidenciák nem tudományos értékű vizsgálatokra korlátozódnak ^{123,144}
Fumársav-észterek	-	Hiányos tapasztalatok
Biologikumok	-	Fokozott immunosuppresszió
Fényterápia	-	PUVA-kezelésben részesült betegeknél a bőrrák kockázata megnőhet

Összefoglalás Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak két, különböző szerzőktől származó, az adalimumab hatásosságát vizsgáló tanulmány felelt meg, amelyek A2 evidenciabesorolást kaptak.^{139,140} Ez összességében az I. evidenciaszintnek felel meg.

Az adalimumab felnőtteknél igen hatékony a krónikus középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésében. Az adalimumabmal kezelt betegek 53-80%-a mutatott PASI 75 választ a 16. hétre, és betegek csaknem 14%-ánál tapasztalták a maximális, PASI 100 válaszártékot (teljes clearance). A leggyakoribb nemkívánatos hatások az injekció beadása helyén jelentkező reakciók, felsőlégúti fertőzések, fejfájás, kiütés és sinusitis voltak. Bár nagyon ritka, adalimumabkezelés alatt súlyos fertőzések is előfordulhatnak. Az adalimumab lehetséges szerepe a malignitások kialakulásában egyelőre nem tisztázott.

Terápiás ajánlások

- Az adalimumab középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek indukciós kezelésében ajánlott, ha a fény(kemo)terápiára és a hagyományos szisztémás szerekre adott válasz elégtelennek bizonyult, vagy ha ezek alkalmazása kontraindikált vagy nem tolerált.
- Amennyiben 10-16 hét után az indukciós terápia sikeresnek ítéltető, fenntartó terápia mellett lehet dönteni a legkisebb hatékony dózis alkalmazásával.

3.6 Etanercept

Nijsten/Leonardi/Chimenti/Giunta

Bevezetés/általános információ Az etanercept egy szolubilis TNF-receptor, mely megköti és semlegesíti a TNF-citokint, mely fontos szerepet játszik számos gyulladásozó betegség, mint például az arthritis, a Crohn-betegség és a psoriasis esetében. Az Európai Unióban a hatóanyag olyan középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő betegek kezelésére engedélyezett, akik nem választottak egyéb hagyományos szisztémás terápiákra (pl. PUVA, MTX és

ciklosporin), vagy akik számára ezen terápiák kontraindikáltak, vagy nem tolerálják ezeket. (27. táblázat).

Hatásmechanizmus

Farmakokinetika. Az etanercept egy teljes mértékben humán eredetű dimerizált fúziós fehérje, mely a TNF- α receptor extracelluláris ligandkötő doménjéből és a humán immunglobulin G1 Fc részéből áll. Az etanercept lassan szívódik fel az injekció beadási helyéről; abszolút biológiai hasznosulását 60%-ra becsülik, átlagosan 51 óra alatt éri el a csúcskoncentrációt, eliminációs felezési ideje 68 óra, jól eloszlik a szövetekben. A koncentráció-idő görbe szerint a steady-state koncentrációt jóval a 12. hét előtt eléri, a szérumkoncentrációk 50 mg kéthetente való adását követően csaknem kétszer olyan magasak, mint a 25 mg kéthetente való adása után, és többszörös adagolás után az etanercept akkumulálódása minimális vagy csekély.¹⁴⁵ Az etanercept valószínűleg proteolitikus folyamatok során metabolizálódik, mielőtt az epében vagy a vizeletben végbemegy a reciklációja vagy az eliminációja.

Farmakodinamika. Az etanercept a TNF- α aktivitását a proinflammatorikus citokin kompetitív megkötésével gátolja, és sejt felszíni receptoraival megakadályozza interakcióját. Az etanercept dimerizált jellege lehetővé teszi, hogy a fehérje igen nagy affinitással két szabad vagy receptorhoz kötött TNF- α molekulához kötődjön, így sejt felszíni receptoraival megakadályozza ezen molekulák interakcióját.

Adagolás módja és gyakorisága

Kezdeti dózis (0–12. hét):

- 2 \times 25 vagy 2 \times 50 mg hetente

Fenntartó dózis (13–24. hét):

- ha 12 hét alatt sikerül PASI 75 (vagy legalább PASI 50) választ elérni: 2 \times 25 mg hetente
- ha 12 hét után nem sikerül PASI 75 (vagy legalább PASI 50) választ elérni: 2 \times 50 mg hetente 24 hétig

27. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Etanercept	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	2004. szeptember (EMEA)
Ajánlott kontrollok	Teljes vérkép, májenzimek, szérumkreatinin, vizeletvizsgálat, terhességi teszt (vizelet), HBV/HCV, HIV (kezelés előtt), tuberculosis szűrés mellkasröntgennel (kezelés előtt)
Ajánlott kezdeti dózis	2 \times 25 vagy 2 \times 50 mg hetente (a 0–12. héten)
Ajánlott fenntartó dózis	2 \times 25 vagy 2 \times 50 mg hetente
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	6–8 hét után
Terápiás válaszarány	12 hét után PASI 75 az esetek 33%-ában (heti 2 \times 25 mg dózis), illetve 49%-ában (heti 2 \times 50 mg dózissal)
Abszolút kontraindikációk	Terhesség/szoptatás, aktív fertőzések, aktív tuberculosis, aktív krónikus hepatitis B, demielinizáló betegség, kongesztív szívelégtelenség (NYHA III vagy IV)
Fontos mellékhatások	Az injekció beadása helyén jelentkező reakciók; antitestképződés; csontvelő-suppresszió (thrombocytopenia, (aplasticus) anaemia, leucopenia, neutropenia és pancytopenia); gyógyszerindukált lupus erythematosus; demielinizáló betegség; súlyos fertőzések ideértve a tuberculosisot; hematológiai és szolid malignitások
Fontos hatóanyag-interakciók	Anakinra
Speciális szempontok	Testsúlygyarapodás

Mivel nem állnak rendelkezésre vizsgálati eredmények az etanercept hosszú távú biztonságosságáról a psoriasis kezelésében, és a nagyobb dózisok fokozottabb immunosuppresszióval hozhatók összefüggésbe (súlyos fertőzések/malignitások kockázata), a kumulatív dózisokat alacsony szinten kell tartani. Egy közelmúltban készült vizsgálat kimutatta, hogy azoknak a betegeknek szignifikánsan magasabb volt az aránya, akik jól válaszoltak a kezelésre 12 hét után, majd a 24. hétig tovább használták az etanerceptet, mint az olyan betegeké, akik a 12 hetes terápia után csak a 16. vagy 20. héten kaptak ismét etanerceptet, ha erre relapszus miatt szükség volt.¹⁴⁶ Mindazonáltal a kumulatív dózis alacsonyabb volt a megszakított kezelést kapó csoportnál. A költséghatékonyság- elemzés szerint az etanercept alkalmazása azoknál a betegeknek volt a legköltséghatékonyabb, akiknél a kiindulási HRQoL alacsony volt, valamint azoknál, akiknél magas volt a hospitalizáció kockázata.¹⁴⁷ Ez a vizsgálat azt is kimutatta, hogy az etanercept alacsony dózisu, szakaszos alkalmazása sokkal olcsóbb, mint az alacsony dózisu folyamatos vagy a magas dózisu szakaszos adagolás.

Hatásosság Az irányelvek közé történő beavatgatási kritériumoknak összesen nyolc, az etanercept monoterápiás alkalmazását tanulmányozó vizsgálat felelt meg, melyek közül négy A2,^{148–151} három B^{146,152,153} (ezek közül az egyik vizsgálat¹⁵³ egy másik tanulmány¹⁵¹ nyílt elrendezésű [open label] kiterjesztése volt), egy vizsgálat pedig C evidenciabesorolást kapott.¹⁵⁴ Ez összességében az 1. evidenciaszintnek felel meg.

Egy II. fázisú vizsgálatban, melyben 57, hetente kétszer 25 mg etanerceptet kapó beteget hasonlítottak össze 55 placebo-t kapó beteggel, Gottlieb *et al.* (A2 evidencia) legalább 75%-os PASI-csökkenést mutatott ki 12 hét után az etanercepttel kezelt betegek 30%-ában, míg a placebo csoportban ez az arány mindössze 2% volt. 24 hét elteltével az említett PASI-értékcsökkenést mutató betegek aránya 56%-ra emelkedett, míg a placebo csoport tagjainál 5% volt.¹⁴⁸

Egy 672 beteg bevonásával készült vizsgálatban Leonardi *et al.* (A2 evidencia) 12 hetes etanerceptkezelés után PASI 75 választ mutatott ki a heti egyszeri 25 mg-os dózist kapó betegek 14%-ánál, a kéthetente 25 mg-os dózist kapó betegek 34%-ánál és a kéthetente 50 mg-os dózist kapó betegek 49%-ánál, míg a placebo csoportnál ez az arány mindössze 4% volt. 24 hét után a fent említett, kezelésben részesülő csoportokban a PASI 75 választ adó betegek aránya 25%, 44% illetve 59%-ra emelkedett.¹⁴⁹

Hasonló kezelési hatásokról számolnak be Papp *et al.*, Tyring *et al.* és Cassano *et al.* vizsgálatai.^{150–152} 12 hetes etanerceptkezelés után (25 mg-os dózis kéthetente, subcutan injekcióval) Papp *et al.* a betegek 34%-ánál mutatott ki PASI 75 választ, a betegek 11%-ánál eddig PASI 90 válasz volt mérhető. 24 hét után az ugyanezzel a dózissal folyamatos kezelésben részesülő, PASI 75 választ adó betegek aránya 45%-ra emelkedett. Két A2 evidenciájú vizsgálat számol be arról, hogy kéthetente, subcutan injekció formájában, 50 mg-os dózisban adagolt etanerceptre adott PASI 75 válasz a betegek 47-49%-ánál jelentkezett 12 hetes terápia után. A PASI 90 választ mutató betegek aránya mindkét tanulmányban 21% volt.^{150,151} Tyring *et al.*

vizsgálata egy nyílt elrendezésű extenziós fázist is tartalmazott (B evidencia), melynek során az etanercept adagolása kéthetente, 50 mg-os dózisban történt. A közbenső, 24 hetes eredmények PASI 75 választ mutattak a 24 héten keresztül kezelt betegek 60%-ánál, és azon betegek 48%-ánál is, akik a 13. héten placebóról etanerceptre váltottak.¹⁵³

Cassano *et al.* vizsgálatában (B evidencia) 12 hét után a kéthetente, 50 mg-os etanerceptdózissal kezelt betegek 54%-a mutatott PASI 75 választ. Emelt dózis (például 100 mg kéthetente) nem mutatott további javulást: az emelt dózist kapó betegek 50%-ánál mértek PASI 75 választ 12 hetes terápia után.¹⁵²

Moore *et al.* nyílt elrendezésű (open label) vizsgálata (B evidencia) a folyamatos és a megszakított etanerceptterápia hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze. Az első 12 hétben a folyamatos és a megszakított terápiai csoportok ugyanabban a kezelésben részesültek (hetente kétszer 50 mg subcutan injekció) és a 12. héten ≤ 2 PGA-választ az esetek 71% (folyamatos terápia), illetve 72%-ában (megszakított terápia) mutattak. A 13. héttől kezdődően az első kezelési csoportba tartozó betegek heti 50 mg-os dózist kaptak, a második csoportban viszont a kezdeti kezelésre megfelelő választ (ezt ≤ 2 PGA-értékben és a kinduló állapothoz képest mutatott javulásban határozták meg) adó betegeknek a kezelést felfüggesztették, és csak relapszus (responder státusz elvesztése) esetén indították újra a 16. vagy 20. héten. A 24. héten végzett hatékonyságelemzés ≤ 2 PGA-értéket mutató folyamatos kezelésben részesülő csoport betegeinek 70%-ánál, míg a ≤ 2 PGA-válaszok aránya 51% volt a megszakított a kezeléssel csoportban. A megszakított a kezeléssel csoportban a relapszus bekövetkezésének átlagos ideje 39,6 nap volt, kezelés ismételt megkezdése után a responder státusz visszanyeréséhez szükséges időtartam mediánja 35 nap volt.¹⁴⁶

Leonardi *et al.* fent említett vizsgálatában a PASI-értékek szignifikáns javulását a kezelőorvos által készített általános értékelésben tükröződő javulás is kísérte. Ezen felül az etanerceptkezelésben részesülő betegeknek a dermatológiai életminőségi index (DLQI) 50,8%-kal javult kétheti, 25 mg-os adagolásnál, és 61%-kal kétheti, 50 mg-os alkalmazás esetén.¹⁴⁹ Hasonlóképp, Cassano *et al.* fent említett vizsgálata (B evidencia) 12 hetes, kéthetente 50 mg-os dózist alkalmazó etanerceptterápia után a DLQI 68%-os átlagos javulását mutatta ki, valamint átlagosan 69%-os javulásról számolt be a viszketés súlyosságát felmérő analóg vizuális skálán is – a vizsgálatban szereplő másik, kéthetente 100 mg-os dózist kapó csoport átlagos javulási eredményei ezekhez közel állnak: DLQI-javulás 66%, vizuális felmérés 72%.¹⁵²

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság Az etanercept rövid távon relatíve biztonságos hatóanyagoknak tűnik. Szervi elégtelenség kockázata, mint például vese- vagy májdiszfunkció, csak ritkán hozható összefüggésbe a szer alkalmazásával. Az utóbbi évtizedben az etanerceptet sok rheumatoid arthritisben és bélgyulladásos betegségekben szenvedő betegnél alkalmazták. Ebben a populációban használata biztonságosnak tűnik, de egyelőre nem állnak rendelkezésre alaposan megtervezett post-marketing biztonsági

28. táblázat. Etanercept – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Injekció beadása helyén jelentkező reakciók, fertőzések (felső légúti fertőzés, bronchitis, bőrfertőzések)
Gyakori	Viszketés
Alkalmanként előforduló	Thrombocytopenia, urticaria, angioedema, súlyos fertőzések (pneumonia, cellulitis, sepsis), testsúlygyarapodás
Ritka	Anaemia, leucopenia, neutropenia, pancytopenia, vasculitis, subacut és discoid lupus erythematosus, demielinizáló betegség, tuberculosis
Nagyon ritka	Aplasticus anaemia

vizsgálatok.¹⁵⁵ Egy közelmúltban publikált, 464 beteget 96 héten át nyomon követő tanulmány eredményei szerint nem észlelhető növekedés a malignitások vagy fertőzések előfordulásának számában etanercepttel kezelt psoriasisos betegek körében a placebóval kezelt betegekhez és/vagy az átlagos populációhoz képest¹⁵³ (lásd Speciális szempontok) (28. táblázat).

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások**Abszolút kontraindikációk**

- Terhesség/szoptatás;
- Aktív (krónikus) fertőzések (ideértve a tuberculosist és az aktív krónikus hepatitis B-t);
- Kongesztív szívelégtelenség (NYHA III. vagy IV. osztály).

Használati utasítás**Szükséges intézkedések**

Hosszú távú adatok hiányában az irányelveket készítő csoport szerint indokolt az óvatosság és a kezelések alatti monitoring elvégzése.

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatnak szem előtt kell tartania a korábbi kezeléseket, malignitásokat, fertőzéseket, kongesztív szívelégtelenséget és neurológiai tüneteket
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 30. táblázatot a 37. oldalon)
 - Vizeletvizsgálat
 - Mellkasröntgen
 - Mantoux-próba és/vagy QuantiFERON®-TB Gold test® vizsgálat
 - Kétség esetén lépjen kapcsolatba szakorvossal!
 - Terhességi teszt
- Fogamzásgátlás

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A klinikai vizsgálatnak a malignitásokra, a súlyos fertőzések kockázati tényezőire, a kongesztív szívelégtelenségre és a neurológiai tünetekre kell összpontosítania
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 30. táblázatot a 37. oldalon)
 - Vizeletvizsgálat
- Fogamzásgátlás

A kezelés után

- Az etanercept alkalmazásának felfüggesztése után a betegeket kórtörténettel és fizikai vizsgálatokkal való utókövetése szükséges
- Az orvosokat arra biztatjuk, hogy betegeiket vegyék nyilvántartásba (amennyiben lehetséges)

29. táblázat. Az etanercepttel való potenciális kölcsönhatással rendelkező legfontosabb gyógyszerek, hatóanyagok listája

Gyógyszer, hatóanyag	Interakció típusa
Anakinra	Neutropenia és súlyos fertőzések
Immunszuppresszív szerek (ciklosporin, MTX, egyéb biológikumok)	Fokozott immunszuppresszió
PUVA	Bőrrák kockázata

Relatív kontraindikációk

- PUVA >200 kezelése (különösen, ha ezeket ciklosporin alkalmazása követi)
- HIV vagy AIDS
- Hepatitis C
- Kongesztív szívelégtelenség (NYHA I. vagy II. osztály)
- Demielinizáló betegség
- Malignitások vagy lymphoproliferatív rendellenességek
- Élő vakcinák

Gyógyszerkölcsönhatások A fontos gyógyszerkölcsönhatások áttekintéséhez lásd a 29. táblázatot a 37. oldalon! Élő-gyengített vakcinákat nem szabad alkalmazni semmilyen biológikummal történő kezelés alatt. Felezési idejüktől függően a biológikumok alkalmazását 4-8 héttel az immunizáció előtt fel kell függeszteni, majd az oltás után 2-3 héttel használatuk újakezdhető.

Túladagolás/teendők túladagolás esetén A toxikus dózishatárt rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. A legnagyobb vizsgált dózis intravénásan beadott 32 mg/m² volt, melyet hetente kétszer adott 16 mg/m² dózisu subcutan injekció követett. Az etanerceptnek ismert ellenszere nincs.¹⁵⁶

Speciális megfontolások

Az etanercept alkalmazásának felfüggesztése. A hosszú távú kontroll elérése (például PASI 75) után az etanercept alkalmazása felfüggeszthető. Nyílt elrendezésű (open-label) vizsgálatok időben állandó hatásosságot mutatnak; nincs bizonyíték arra, hogy az etanercept hatásosságát a megszakított terápia csökkentené. Az alkalmazás felfüggesztésétől számítva a relapszus (a PASI javulás 50%-ának elvesztése) ideje 70-90 nap közé esik, kétheti 50 mg-os dózis esetén ez az időszak valamivel hosszabb. Az etanercept alkalmazásának hirtelen felfüggesztése és a fokozatos elhagyás közötti különbséget nem vizsgálták, a fokozatos elhagyás a relapszus alacsony kockázata miatt nem ajánlott.

Fertőzések. A terápia alatt kialakuló súlyos fertőzésekre irányuló szűrés kifejezetten indokolt és a 36. oldalon található Használati utasítások című táblázat alapján tartalmaznia kell a beteg kórtörténetét, fizikai vizsgálatát (lymphadenopathia, leucocytosis, vérszűrés, ESR), CRP és vizeletvizsgálat). Adott fertőzés súlyosnak tekintendő, ha orálisan szedett antibiotikumok alkalmazása indokolt.

TBC és TBC-szűrés. TNF-antagonistákat kapó potenciális recipienseket szigorúan szűrni kell bőrvizsgálattal, a lehetséges tuberculosis-expozíciót vizsgáló részletes kérdőívvel (ideértve a legutóbbi utazásokra történő rákérdezést), az olyan tünetek értékelésével, mint köhögés vagy súlyvesztés, valamint mellkasröntgennel (lásd Használati utasítás). A Mantoux-próbát és/vagy a QuantiFERON[®]-TB Gold test[®]-et el kell végezni a kezelés megkezdése előtt. A QuantiFERON[®]-TB Gold test[®] elvégzése olyan betegek esetében javasolt, akiknél a Mantoux-próba eredménye bizonytalan. A tuberkulin-bőrpróba (TST) a jelenlegi aranystandard, ám számos korláttal is rendelkezik: például két kórházi látogatást igényel (intradermalis injekció, vizsgálat 48-72 órával később); érzékenysége 74%, specificitása 81%; a próba eredményének vizsgálók közötti (interrater) variabilitása jelentős; nehézségekbe ütközik az eredmények értelmezése olyan betegeknél, akik korábban BCG-oltásban részesültek, potenciálisan megbízhatatlan az immunszuppresszív terápiaiban részt vevő betegeknél, az esetek körülbelül negyedénél pedig fals pozitív eredményt ad.¹⁴² A QuantiFERON[®]-TB Gold test[®] lehet a TBC-próba jövőbeli aranystandardja.¹⁴² Az FDA 2005-ben engedélyezte a látens és krónikus tuberculosis kimutatására, a próba a TBC-antigének által szenzibilizált fehérvérsejtek IFN-gamma kibocsátását detektálja, érzékenysége 89%, specificitása 98,1%; egy vizsgálat ára körülbelül 200 dollár.

A kezelés alatti monitorozásnál figyelembe kell venni, hogy az anti-TNF terápia elnyomhat bizonyos tüneteket, például a lázat. Különös figyelmet igényel, ha a beteg olyan területről érkezik, ahol oportunist fertőzések endémiásak. Csakúgy, mint más immunszuppresszáns gyógyszerek, a TNF-antagonisták sem alkalmazhatók olyan betegeknél, akik aktív fertőzésben szenvednek. Ha látens tuberculosis gyanúja merül fel, az etanerceptterápiát

30. táblázat. Etanercept – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter	Időszak hetekben			
	Kezelés előtt	4	12	Kezelés után 3 havonta
Teljes vérkép	X	X	X	X
Májenzimek	X	X	X	X
Szérumkreatinin	X	X	X	X
Vizeletüledék	X	X	X	X
Terhességi teszt (vizelet)	X	X	X	X
Súlyydedési ráta /CRP	X	X	X	X
HBV és HCV	X			
HIV	X			

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további, specifikus vizsgálatok végzésére is szükség lehet

31. táblázat. Etanercept – Kombinált terápiás lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Metotrexát	+/-	Psoriasis kezelésénél egyelőre vizsgálat alatt, ám reumatológiai alkalmazása elterjedt
Ciklosporin	-	Fokozott immunosuppresszió
Retinoidok	+	Egy RCT hasonló hatékonyságot mutatott ki acitretinnél 1 × 25 mg etanercepttel kombinálva, mint 2 × 25 mg etanercept alkalmazásánál ¹²²
Fumársav-észterek	-	Lymphopenia esetleges kialakulását figyelni szükséges
Biologikumok	-	Fokozott immunosuppresszió
Fényterápia	-	Bőrrák kockázata megnőhet, különösen PUVA-kezelésen átesett betegeknél

profilaktikus kezeléssel – preferáltan izoniaziddal – kombinálva kell elkezdni, melyet 1 hónappal az etanerceptterápiát megelőzően kell kezdeni, és 9 hónapig folytatni szükséges.

Hepatitis/HIV. Bár nem kötelező, a HIV, illetve a hepatitis B és C fertőzések vizsgálata kívánatos, különösen magasabb kockázatú betegek esetében. A reaktiválódás kockázata miatt a hepatitis B krónikus hordozói nem részesülhetnek etanerceptkezelésben. A hepatitis C-ben szenvedő betegeknél megfelelő értékelés, majd az etanerceptterápia során folyamatos monitorozás szükséges.

Malignitások, ideértve a lymphomát is. Bár jelenleg nem ismert, hogy a TNF-antagonistákkal kezelt psoriasisos betegeknél a lymphoma vagy bőrrák kialakulásának kockázata fokozottabb lenne, jelenlegi ismereteink alapján nem zárható ki lymphoma vagy más rosszindulatú betegségek kialakulásának kockázata. Meg kell jegyeznünk azonban, hogy a psoriasisos betegeknél, csakúgy, mint a rheumatoid arthritisben szenvedő pácienseknél, eleve nagyobb a lymphoma kialakulásának kockázata az átlagos populációhoz képest¹⁴³ és a bőrrák kifejlődésének kockázata is nagyobb a korábbi UV-fényterápia, különösen PUVA, vagy immunosuppresszív gyógyszerek, például ciklosporin szedése miatt.^{95,96} Ennek folyományaként minden beteget, különösen azokat, akik kórtörténete intenzív immunosuppresszív terápiát tartalmaz, illetve a korábban PUVA terápián átesett psoriasisos betegeket is, értékelni kell nem-melanoma típusú bőrrákra mind a TNF-antagonista terápia előtt, mind a terápia közben.

Egyéb biztonságossági szempontok. A TNF-blokkoló csoportja összefüggésbe hozható a demielinizáló betegségek és a sclerosis multiplex súlyosbodásával. Az infliximab és az etanercept ismert *de novo* szívelégtelenséget indukálhat, vagy súlyosbíthatja a már fennálló szívelégtelenséget. A TNF-blokkoló alkalmazása kontraindikált súlyos szívelégtelenségben (NYHA III. vagy IV. osztály) szenvedő betegeknél, a kevésbé súlyos betegségben szenvedő pácienseket pedig gondosan monitorozni kell, és 3 havonta kardiológiai kivizsgáláson kell részt venniük. Bár TNF-antagonisták alkalmazása során ANA és (kisebb gyakorisággal) dsDNS

antitestek képződhetnek (etanercept esetében rheumatoid arthritises betegeknél 10-70%-ban, psoriasisos betegeknél 18%-ban¹⁵³), ezek gyakran átmeneti IgM-válaszok, és a terápia felfüggesztése után eltűnnek; a gyógyszerindukált lupus erythematosus ritka. Mivel az etanercepttel kezelt betegek mindössze körülbelül 5%-ánál képződnek antitestek, és ezen antitestek relevanciája nem tisztázott, nem valószínű, hogy az MTX megakadályozhatja a hatásszáncsökkenést.

Kombinált terápia (31. táblázat)

Összefoglalás Az irányelvek közé történő beavatgatási kritériumoknak összesen nyolc vizsgálat felelt meg. Az etanercept hatékony a közép-súlyos-súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegek kezelésében; 12 hetes terápiát követően heti kétszeri 50 mg-os dózissal a betegek 49%-a, heti kétszeri 25 mg-os dózis alkalmazásánál pedig a betegek körülbelül 33%-a mutatott PASI 75 válaszerőket (1. evidenciaszint). A betegek 50%-ánál az etanercept 24 héten belül a psoriasis lényeges feltisztulását okozza. Az etanercept (potenciális) recipienseinek monitorozása elsődlegesen a fertőzések és a rák kialakulását célozza. Interakciója más hatóanyagokkal, gyógyszerekkel korlátozott, kivéve az egyes gyógyszerek szedésével összefüggő fokozott immunosuppressziót. A leggyakoribb nemkívánatos hatások közé az injekció beadása helyén jelentkező reakciók tartoznak. Az etanercept növelheti a (súlyos) fertőzések kockázatát, ideértve a tuberculosis reaktiválódását. Az etanercept hosszú távú biztonságossága, ideértve a hematológiai és szolid malignitások kockázatát, psoriasisos betegek körében nem kellően tanulmányozott.

Terápiás ajánlások

- Az etanercept közép-súlyos-súlyos psoriasisos betegek indukciós terápiajára javasolt (két-hetente 25 mg vagy 50 mg), ha a fény(kemo)terápiára és a hagyományos szisztémás hatóanyagokra adott válasz elégtelennek bizonyult, vagy ha ezek alkalmazása kontraindikált, vagy nem tolerált.
- Amennyiben 10-16 hét után az indukciós terápia sikeresnek ítéltető, fenntartó terápia mellett lehet dönteni a legkisebb hatékony dózis alkalmazásával.

3.7 Infiximab

Reich/Kemeny

Bevezetés/Általános információ Az infiximab (Remicade®) egy monoklonális antitest, mely a TNF-antagonisták csoportjába tartozik. Magas affinitással, aviditással és specificitással kötődik a TNF- α -hoz, és gátló, semlegesítő, valamint citotoxikus aktivitása révén hatással van a psoriasis, valamint más olyan gyulladásos betegségek pathomechanizmusára, melyek TNF-túltermeléssel jellemezhetők.

Az infiximab kiméra antitest. A variábilis régiók rácsáló eredetűek, melyek a humán IgG₁ és kappa konstans doménekhez kapcsolódnak. A többi biologikumhoz hasonlóan az infiximab is a szelektív immunszuppresszánsok (ATC kód: L04AA12) farmakoterápiás csoportba tartozik. A betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (DMADR) csoportjának tagja, melyeket krónikus gyulladásos reakciók célzott modulációjára használnak (32. táblázat).

Hatásmechanizmus A psoriasisos betegeknél emelkedett TNF- α -szint detektálható az aktív bőr- és ízületi léziókban, valamint a szérumban.^{157,158} *In vitro* adatok, valamint a legújabb állati modellek azt sugallják, hogy a TNF- α már korán, a psoriasis kezdeti manifesztációjában szerepet játszhat,¹⁵⁹⁻¹⁶² valamint számos olyan másodlagos eseményt is okozhat, melyek hozzájárulnak a betegség állandósulásához. A TNF- α antagonizálásával és valószínűleg TNF- α -t termelő sejtek károsításával az infiximab ismereteink szerint csökkenti (i) az endothelialis sejteken az adhéziós molekulák számát és a psoriasisnál megfigyelhető vascularis változások mértékét, (ii) a proinflammatoricus citokinek kibocsátását az antigénprezentáló sejtekből és T-sejtekből, (iii) a fokozott és rendellenes keratinocita-proliferációt, valamint (iv) a synovialiszövet-károsodások kialakulását.¹⁶⁰⁻¹⁶²

A TNF- α szolubilis citokinként detektálható, mely általában homotrimerként aktív, és amely monomer, dimer és trimer formában is megtalálható a TNF- α -termelő sejtek felszínén. Az infiximab magas specificitással köti meg a szolubilis és a membránokhoz kötött TNF- α összes formáját, de a TNF-antagonista etanercept fúziós fehérjével ellentétben a lymphotoxint (TNF- β) nem köti meg.

Az infiximab és a TNF multivalens tulajdonságú. Kimutatták, hogy antigéntúlsúly esetén egy infiximab molekula két különböző TNF-trimert képes megkötni, míg antitesttúlsúlynál három infiximab molekula kötődhet egyetlen TNF-trimerhez. A nagy immunkomplexek képződésének következtében előálló magas affinitás, melyet aviditásnak nevezünk, jelentősen csökkenti annak lehetőségét, hogy a biológiailag aktív TNF leváljon az infiximab molekuláról. Az infiximab azon képessége, hogy membránhoz kötött TNF- α molekulákhoz is nagy aviditással kapcsolódik, lehet felelős a hatóanyag sejtkárosító hatásaiért (apoptosis, complement mediált lizis, antitestfüggő citotoxicitás), melyeket *in vitro*¹⁶³ és *in vivo*¹⁶⁴ körülmények között egyaránt leírták, és arra következtettek, hogy az infiximab klinikai hatásaihoz is hozzájárulnak.¹⁶⁵ Arra is van bizonyíték, hogy az infiximab által mediált apoptosis relevanciája a klinikai hatások háttérmechanizmusainak részeként különböző betegségek esetében eltérő lehet. A rheumatoid arthritis kutatásából származó újabb eredmények szerint sejthaláltól függetlenül a synovialis sejtek infiltrátuma csökkenést mutat.¹⁶⁶

Adagolás módja és gyakorisága Az infiximab fagyaszttva szárított por alakban, palackonként 100 mg-os kiszerelésben kapható. A por 2-8 °C közötti hőmérsékleten tárolandó. A por 10 ml steril vízben/palackban történő feloldása után a megfelelő teljes infiximabdózist 250 ml 0,9%-os sóoldattal kell hígítani, és szűrőrendszer használatával infúzióban beadni. A gyógyszert a por feloldása után 3 órán belül javallott beadni infúzió formájában, átmeneti 2-8 °C közötti tárolást követően pedig 24 órán belül.

Az infiximabot rövid intravénás infúzió formájában kell adagolni 2 órán keresztül, teljes dózisa 5 mg/ttkg infúzióként. A plakkos psoriasisra vonatkozó alkalmazási előírások szerint a terápia a 0., 2., és 6. héten adott infúziókkal kezdődik (indukciós adagolás), majd fenntartó kezelésként minden további 8. héten újabb infúzió következik. Ettől eltérő dózisok vagy kezelési intervallumok ilyen jellegű alkalmazásban jelenleg nem ajánlottak.

Hatásosság Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak hat klinikai vizsgálat felelt meg,¹⁶⁷⁻¹⁷² ezek közül három A2, egy B, kettő pedig C evidenciabesorolást kapott. Ez

32. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Infiximab	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	2005. szeptember (EMA)
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Teljes vérkép, májenzimek, ESR/CRP, kreatinin, vizeletvizsgálat, terhességi teszt (vizelet), HBV/HCV, HIV (kezelés előtt), tuberculosis szűrés mellkasröntgennel (kezelés előtt)
Ajánlott kezdeti dózis	5 mg/ttkg
Ajánlott fenntartó dózis	5 mg/ttkg a 2. 6., majd ezután minden 8. héten
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	1-2 hét után
Terápiás válaszarány	PASI 75 a betegek körülbelül 80%-ánál 10 hét után
Abszolút kontraindikációk	Aktív tuberculosis; jelentős aktív fertőzés; szívelégtelenség (NYHA III/IV); krónikus hepatitis B; túlérzékenység infiximabra, rácsáló fehérjékre vagy a formula bármely összetevőjére
Fontos mellékhatások	Infúziós reakciók; súlyos fertőzések; súlyos kongesztív szívelégtelenség további súlyosbodása (NYHA III/IV); autoimmun reakciók (lupus erythematosus syndroma)
Fontos gyógyszerköcsönhatások	Nincs
Speciális megfontolások	Fogamzóképes nőknél a kezelés után 6 hónapig megbízható fogamzásgátlás szükséges

össességében az 1. evidenciaszintnek felel meg. Öt vizsgálat elsődlegesen plakkos psoriasisban szenvedő betegeket tanulmányozott és a klinikai hatásosságot a 10. héten (három infúziókezelés után) határozta meg, egy vizsgálat ezen felül az 50. héten (nyolc infúziókezelés után) is mérte a hatásosságot egy nagyobb betegpopuláción. Az egyik vizsgálat az infliximab hatását arthritis psoriaticában szenvedő betegeken tanulmányozta, és értékelte a psoriaticus bőrtünetekre kifejtett klinikai hatást is a kezelés 22. hetében.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollált, 33 betegre (B evidencia) kiterjedő pilot vizsgálatban az 5 mg/kg dózist kapó betegek 82%-a ért el PASI 75 választ a 10. hétre, míg ugyanez az arány a placebo csoportban 18% volt.¹⁶⁸ Három infúziókezelés során adott magasabb dózis – 10 mg/testsúlykg – nem vezetett jobb klinikai hatásossághoz. Egy másik vizsgálatban (A2 evidencia), 249 beteg részesült indukciós terápiában placebóval, illetve 3 mg/ttkg vagy 5 mg/ttkg infliximab dózissal.¹⁶⁹ A 10. héten az 5 mg/kg dózissal kezelt betegek 88%-ánál mutattak ki PASI 75 választ, a 3 mg/kg dózist kapó betegeknél 72%-ban, míg a placebo csoportnál ez az arány 6% volt. PASI 90 választ a 10. héten az 5 mg/kg dózisú csoport betegeinek 58%-a adott (a 3 mg/ttkg dózist kapó betegeknél 46%, a placebo csoportnál 2%). A vizsgálat 26. hetében, 20 héttel az utolsó infúzió után az 5 mg/kg dózist kapó csoport betegeinek 33%-a még mindig PASI 75 választ mutatott (a placebo csoport betegeinél ez az arány 6% volt). Egy III. fázisú fenntartó vizsgálatban 1 év alatt (A2 evidencia) 301 beteg részesült indukciós terápiában 5 mg/kg-os infliximabdózissal, a továbbiakban pedig a 46. hétig 8 hetente kapott infúziót.¹⁷⁰ A 24. héten a placebo csoport betegeit ($n = 77$) keresztezett (crossover) vizsgálat során 5 mg/kg dózisú indukciós infliximabterápiára, majd fenntartó terápiára állították át. Az infliximabbal kezelt betegek 80%-a ért el PASI 75 választ a 10. hétre, míg ez az arány a placebo csoportnál 3% volt. A PASI 90 válaszok aránya az infliximabbal kezelt betegeknél a 10. héten 57% volt (a placebo csoportnál 1%), és az infliximabbal kezelt betegek 26%-a mentesült a psoriaticus bőrtünetektől (PASI 100). Az 50. héten az összes rendelkezésre álló adat szerint ($n = 281$), az infliximabbal kezelt betegek 61%-a mutatott PASI 75 választ, és a 10. héten PASI 75 választ mutató betegek 73,6%-a fenntartotta ezt a válaszcélt a kezelés 50. hetében is. A vizsgálat szignifikáns javulást mutatott a köröm psoriasisánál is, bár a javulás sokkal lassabban következett be, mint a bőrtünetek esetében.

A 10. héten az infliximabbal kezelt betegek 80%-ánál PASI 75 választ két kisebb vizsgálat is kimutatott,^{171,172} ezek 8 illetve 23 beteg bevonásával készültek (C evidencia). Egy arthritis psoriaticával foglalkozó vizsgálat¹⁶⁷ 22. hetében a PASI 75 és PASI 90 válaszok aránya 64% (placebo csoport: 2%) illetve 41% (placebo csoport 0%) volt, ám ezek az eredmények nehezen összehasonlíthatók a többi vizsgálat eredményeivel, mivel a vizsgálat különböző betegpopulációkra terjedt ki.

A plakkos psoriasis tanulmányozó vizsgálatok összességében a 10. héten PASI 75 választ a termékismertető nyomtatványban szereplő 5 mg/ttkg-os dózissal kezelt betegek 77-88%-a mutatott, és a betegek körülbelül 75%-a 1 éves kezelés alatt ezt a választ fenn is tartotta.¹⁷⁰ 50%-os PASI-csökkenés, ami a klinikailag jelentéssel bíró válasznak tekinthető, a kezelés körülbelül 2-5. hetében volt

33. táblázat. Infliximab – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Infúziós reakciók
Gyakori	Fertőzések, fejfájás, bőrpír, pruritus, csalánkiütés, láz, transzaminázszint-emelkedés
Alkalmanként előforduló	Szérumbetegségre hasonlító kórkép, (cutan) lupus erythematosus szindróma, súlyos fertőzések, tuberculosis, anaphylactoid reakció
Ritka	Opportunista fertőzések, pancytopenia, vasculitis, demielinizáló betegségek
Nagyon ritka	

megfigyelhető. Az infliximabbal kezelt betegeknél legalább két nagy vizsgálat mutatott ki szignifikáns javulást az életminőségi paraméterek, mint például a DLQI^{173,174} tekintetében, és a kezeléssel a termelékenységi paraméterek is javultak.¹⁷⁵

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság Mivel számos indikáció szerinti alkalmazása van, köztük a rheumatoid arthritis és az arthritis psoriatica, a Crohn-betegség, a colitis ulcerosa, a spondylitis ankylopoetica és a psoriasis, mostanra az infliximab lett a leggyakrabban használt TNF-antagonista, melyhez több mint 10 évnyi, betegeken végzett alkalmazás és biztonságossági adat áll rendelkezésre. 2005. augusztusára a gyógyszer forgalomba hozatala, azaz 1998. augusztusa óta a hatóanyaggal kezelt betegek száma 698.486 volt, ez pedig 1.909.941 betegévként felel meg – ezek az adatok főként az infliximab rheumatoid arthritis, spondyloarthropathiák és a Crohn-betegség kezelésénél történő alkalmazásain alapulnak. Az infliximab biztonságossági profilja az összes különböző indikációt figyelembe véve igen hasonló, ennek ellenére jelenleg kevés hosszú távú adat áll rendelkezésre az infliximab biztonságosságáról a plakkos psoriasisban szenvedő betegek tekintetében.

A kulcsfontosságú biztonságossági megfontolások közé az infliximab esetében a gyakori mellékhatások (főleg fertőzések és infúziós reakciók), valamint a ritka, de fontos mellékhatások tartoznak, mint az opportunist fertőzések, különösen a tuberculosis. Kevésbé világos a kapcsolat az infliximab és a kezelés közben ritkán észlelt, egyéb fontos események (súlyos májtoxicitás, demielinizáló betegségek vagy lymphoma) között, ezért alkalmazásakor ajánlott a fokozott óvatosság. Az infliximab használatával összefüggő fontosabb mellékhatásokat a 33. táblázat tekinti át.

Infúziós reakciók. Klinikai vizsgálatok során a fellépő infúziós reakciók (melyek az infúzió beadását követő egy órán belül vagy azon túl jelentkező bármilyen mellékhatásként definiálhatók) voltak a leggyakoribb okok, amelyek miatt meg kellett szakítani a terápiát. Az összes klinikai vizsgálat során infúziós reakciókat az infliximabbal kezelt betegek mintegy 20%-ánál tapasztaltak, szemben a placebo csoportban regisztrált 10%-kal. A legtöbb infúziós reakció enyhe vagy közepes súlyos lefolyású tünetei: bőrpír, pruritus, hidegrázás, fejfájás és csalánkiütés. A súlyosabb esetekben anaphylaxiás reakciók, illetve a szérumbetegség-szerű késleltetett

hiperszenzitív reakciók (myalgia, arthralgia és/vagy exanthera, melyek az infúziós kezelést követő 1-14 nap múlva jelentkeznek) a páciensek közel 1%-ánál fordulnak elő. Az infúziós reakciók a klinikai vizsgálatok során tendenciózusan kevésbé gyakoriak a plakkos psoriasisnál, a jelentések szerint arányuk hozzávetőlegesen 10% volt az infliximabmal kezelték között. A betegek 10-30%-ánál képződtek infliximab elleni antitestek, az ő esetükben úgy tűnik, hogy magasabb az infúziós reakciók fellépésének kockázata.¹⁷⁶

Enyhe vagy közepes súlyos reakcióknál az infúziós ráta csökkentése, vagy az infúzió adagolásának átmeneti szüneteltetése után általában tovább folytatható a kezelés. Ezekben az esetekben orálisan alkalmazott antihisztaminokkal, paracetamollal/acetaminofennel, és/vagy glükokortikoszteroidokkal történő előkezelés is számításba jöhet.

Fertőzések. Legtöbb esetben nemkívánatos hatásként fertőzésekről számoltak be a kezelés megindítása utáni spontán jelentések. Az infliximab kapcsolatba hozható súlyos fertőzések előfordulásával, ritkán életveszélyes mellékhatásokkal, mint például a szepszis. Az infliximabmal végzett klinikai vizsgálatokban a placebo csoport 36,4%-át ($n = 1600$; az utókövetés heteinek átlaga: 29), az infliximabcsoporthoz 52%-át ($n = 5706$; az utókövetés heteinek átlaga: 45,5) érintette egynél több fertőzés.¹⁷⁷ A placebo csoport tagjainak 2%-ánál, az infliximab csoport 4%-ánál alakult ki súlyos fertőzés. A különbség többnyire abból adódik, hogy az infliximabmal kezelt betegeknek nagyobb számban fordul elő tüdőgyulladás és abszcessus. Az infliximabmal kezelt pácienseknél növekszik a granulomatosus fertőzések reaktiválódásának vagy súlyosbodásának kockázata, különösen tuberculosis esetén. Sok esetben az infliximabmal összefüggésbe hozható tuberculosis olyan földrajzi területeken fordul elő, ahol a tuberculosis gyakori, és az első pár infúziót követően lehetett észlelni a tüneteket, amely arra enged következtetni, hogy a látens tuberculosis a kezelés hatására reaktiválódott (lásd Speciális szempontok).¹⁷⁸ A páciensek többségénél extrapulmonáris tuberculosis lépett fel (57%), és ezen betegek majd 25%-a terjesztette is a betegséget.

A histoplasmosist, listeriosist, aspergillost, coccidioidomycosist és a candidiasist szintén összefüggésbe hozták már a TNF-antagonistákkal, bár az ok-okozati viszony még nem tisztázott.¹⁷⁹

Antinukleáris antitest és bőrtünetek, melyek hasonlítanak a cutan lupus erythematosus tüneteihez. Az infliximabmal kezelt betegek legalább 50%-a termelhet antinukleáris antitesteket, melyek gyakran rövid életűek. A feljegyzések szerint a betegek jelentős része szenved például rheumatoid arthritisben, ami ANA-képződésre hajlamosít. Ezen felül *de novo* kialakuló anti-dsDNA antitestek is képződtek mintegy 17%-ban az infliximabmal kezelt betegek klinikai vizsgálatakor, a placebo csoportban azonban senkinél. Ezek az autoantitestek általában alacsony titerűek, és többnyire nem kapcsolhatók klinikai tünetekhez. A kezelés folytatható azoknál a betegeknek, akik időközben ANA-pozitivitást mutatnak kapcsolódó tünetek nélkül. Az autoantitestek keletkezése kevesebb, mint 1%-ban kapcsolható össze a lupus erythematosusra emlékeztető, szinte kizárólag a bőrön jelentkező tünetek megjelenésével. Ezen betegeknek ajánlott az infliximabkezelés felfüggesztése.

Emelkedett májenzim szint. A plakkos psoriasisban szenvedő, infliximabmal kezelt betegeken végzett klinikai vizsgálatok során a páciensek 8%-ánál volt kimutatható jelentősen emelkedett aszpartát- és alanin-aminotranszamináz-szint (>150 U/l és több mint kétszeres szint a bázisértékhez viszonyítva).¹⁷⁰ Ez a mellékhatás ritkábban tapasztalható egyéb indikációkra vonatkozó klinikai vizsgálatoknál. A májenzim szint megemelkedése a vírusos hepatitis reaktiválódásától függetlenül következett be, és általában más, a májfunkció elégtelenségét jelző rendellenességgel sem volt összekapcsolható (pl. abnormális bilirubinszint). Az esetek többségében, ha szoros megfigyelés alatt tartják a beteget, a kezelés folytatható. Mindazonáltal súlyosabb hepatopátia ritkán előfordulhat; az Egyesült Államokban forgalmazott termék alkalmazási előiratában szerepel is egy erre vonatkozó figyelmeztetés. A hepatitis B reaktiválódása szintén felléphet az infliximabot kapó betegek között, amennyiben krónikus vírushordozók (felületi antigén-pozitívak).

A következő irányelvek a klinikai vizsgálatok során használatosak, különös tekintettel az aminotranszferázok szintjének emelkedésére: a kezelés lehetséges, ha az értékek $<3 \times$ a normál szint felső értéke (ULN); a kezelést nagy elővigyázatossággal kell alkalmazni, ha az értékek $3-5 \times$ ULN; a kezelést meg kell szakítani, ha az értékek $>5 \times$ ULN.

Malignitások, ideértve a lymphomát is. A különböző indikációknál végzett klinikai vizsgálatokban a megfigyelt malignitási ráta (lymphoma és non-lymphoma) alacsonyabb volt a kontrollcsoportban, mint az infliximabmal kezelt csoportban, ám az utóbbi nem haladta meg az átlag népességre vonatkozó – az egyesült államokbeli National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) adatbázisa alapján várt – értéket. Az EXPRESS phase III elnevezésű psoriasis vizsgálatban 3 beteget (1%) diagnosztizáltak nem-melanoma típusú bőrtumorral az infliximabmal kezelt csoportban, míg a placebo csoportban egyet sem.¹⁷⁰ A különböző indikációkra végzett klinikai vizsgálatoknál gyakrabban találtak lymphomákat az infliximabmal kezelt betegeknek, mint a placebo csoportban. A legtöbb TNF-antagonistával összekapcsolt lymphoma non-Hodgkin lymphoma, átlagosan 10-21 hónap lappangási idővel. Megjegyzendő, hogy a klinikai vizsgálatok során a placebo csoport betegeinek rövidebb volt az utókövetés ideje, mint az aktív gyógyszer szedőknek. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vonatkozó nyilvántartásokban gyakrabban fordult elő valamilyen lymphoma, amennyiben a páciens TNF-antagonistát kapott, mint az átlagpopulációban. Gyakrabban észleltek lymphomát a rheumatoid arthritises betegeknek, akik szokásos betegségmódosító antireumatikus készítményeket kaptak. Az infliximabmal vagy adalimumabmal kezelt, Crohn-betegségben szenvedők között az agresszív hepatosplenikus lymphoma egy ritka válfaját találták. Hasonló típusú lymphomát írtak le az azathioprinrel vagy 6-mercaptopurinnal kezelt betegek körében. Azon betegek nagy része, akiknél időközben hepatosplenikus lymphoma alakult ki a TNF-antagonista kezelés alatt, korábban azathioprint vagy 6-mercaptopurint is kapott. Az átfogó jelentés lymphomákra vonatkozó, post-marketing TNF-antagonistákra vonatkozó tapasztalati rátái (0,02-0,03 esemény/100 betegév) nem jelentenek megnövekedett kockázatot a SEER adatbázisában szereplő, várható

lymphoma-rátához hasonlítva (0,07 esemény/100 betegév a 65 éves populációban).¹⁸⁰

Bár jelenleg nem ismert, hogy a TNF-antagonistákkal kezelt psoriasisos betegek esetében nagyobb lenne a kockázata valamely lymphoma, vagy bőrrák kialakulásának, lymphoma vagy más rosszindulatú betegség kialakulásának potenciális kockázata nem zárható ki jelen ismereteink alapján. Meg kell jegyezni azonban, hogy a psoriasisos betegek esetében, csakúgy, mint a rheumatoid arthritisban szenvedőknél nagyobb a lymphomakockázat bázisértéke, mint az átlag lakosság körében¹⁴³ és talán nagyobb kockázatot jelent számukra a korábban alkalmazott V-fényterápiás kezelés a bőrrák szempontjából, különös tekintettel a PUVA-ra, és az immunosuppresszív gyógyszerek szedésére, mint pl. a ciklosporin.^{95,96} Ennek eredményeképpen minden beteget, különösen azokat, akik korábban intenzív immunosuppresszív terápiában részesültek, hasonlóan a korábban PUVA-terápiában részesülő psoriasisos betegekhez, a TNF-antagonista kezelést megelőzően vagy az alatt vizsgálni kell nem-melanoma típusú bőrrákra.

Terhesség és szoptatás. Az infliximab alkalmazása nem ajánlott terhesség és szoptatás ideje alatt („B” FDA terhességi kategória). A termék hosszú felezési ideje miatt megbízható fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni a fogamzóképes nők esetében az utolsó infúzió beadását követő 6 hónapig. Az egereken végzett preklinikai fejlődéstudományi vizsgálat nem mutatott ki teratogenitást, illetve toxicitást az anyára és az embrióra nézve. Egy közelmúltban készült, az elmúlt éveket feldolgozó tanulmány 131 Crohn-betegségben szenvedő és közvetlenül infliximabhatásnak kitett nőt vizsgált, és nem tapasztalták a nemkívánatos hatások szignifikáns növekedését, miután infliximab hatásának tették ki őket röviddel a fogantatás előtt, vagy a terhesség alatt.¹⁸¹

Ha egy páciens teherbe esik az infliximab terápia ideje alatt, a kezelést meg kell szakítani. A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy növekszik a vetélés vagy bármilyen magzati rendellenesség kialakulásának kockázata, a terhesség megszakítása orvosi szempontból nem indokolt.

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

Hosszú távú adatok hiányában az irányelveket készítő csoport szerint indokolt az óvatosság és a kezeléseket alatti monitoring elvégzése.

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatnak szem előtt kell tartania a korábbi kezeléseket, a malignitásokat, a fertőzéseket, a kongesztív szívelégtelenséget és a neurológiai tüneteket
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 34. táblázatot a 43. oldalon)
 - Vizeletvizsgálat
 - Mellkasröntgen
 - Mantoux-próba és/vagy QuantiFERON®-TB Gold test® vizsgálat
 - Kétség esetén lépjen kapcsolatba szakorvossal!
 - Terhességi teszt

- Fogamzásgátlás

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A klinikai vizsgálatnak a malignitásokra, a súlyos fertőzések kockázati tényezőire, a kongesztív szívelégtelenségre és a neurológiai tünetekre kell összpontosítania
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 34. táblázatot a 43. oldalon)
 - Vizeletvizsgálat

- Fogamzásgátlás

A kezelés után

- Az adalimumab alkalmazásának felfüggesztése után a betegeket kórtörténettel és fizikai vizsgálatokkal való utókövetése szükséges
- Az orvosokat arra biztatjuk, hogy betegeiket vegyék nyilvántartásba (amennyiben lehetséges)

34. táblázat. Infliximab – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter	Időszak hetekben			Ezután minden infúzió előtt
	Kezelés előtt	2	6	
Teljes vérkép	X	X	X	X
Májenzimek	X	X	X	X
Kreatinin	X	X	X	X
Vizeletvizsgálat	X	X	X	X
Terhességi teszt (vizelet)	X	X	X	X
ESR/CRP	X	X	X	X
HBV/HCV	X			
HIV	X			

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további, specifikus vizsgálatok végzésére is szükség lehet

Egyéb biztonságossági szempontok. A sclerosis multiplex anti-TNF terápia alatti megjelenéséről vagy súlyosbodásáról szóló jelentések miatt – melyek a kezelés megszakítását követően visszafordíthatók – (lásd ¹⁸²) infliximab adagolása nem javasolt a sclerosis multiplexben vagy egyéb demielinizációs betegségben szenvedő páciensek esetében. Ezen felül a súlyos kongesztív szívelégtelenségben (CHF) (NYHA III-IV. osztály) szenvedők esetében, akik nagy dózisu TNF-antagonistákat kapnak, növekszik a kockázata a CHF súlyosbodásának.¹⁸³ Ezért ezekben az esetekben anti-TNF hatóanyagokat, ideértve az infliximabot is, nem szabad alkalmazni. Az enyhébb kórlefolyású CHF-es betegeknek az infliximab csak azután használható, miután egyéb, más terápiás lehetőség is megfontolásra került, és a páciens folyamatos, szigorú megfigyelés alatt áll. A kezelést meg kell szakítani, ha új tünetek jelentkeznek, vagy ha CHF tünetei súlyosbodnak.

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Aktív tuberculosis;
- Jelentős aktív fertőzés;
- Aktív krónikus hepatitis B;
- Szívelégtelenség (NYHA III/IV);
- Infliximabbal, rágsáló fehérjékkel vagy a formula bármely más összetevőjével szembeni túlérzékenység;
- Terhesség vagy szoptatás.

Relatív kontraindikációk

- Demielinizáló betegség
- Élő vakcinák
- PUVA >200 kezelések (különösen, ha ezeket ciklosporin alkalmazása követi)
- Malignitások vagy lymphoproliferatív rendellenességek
- Hepatobiliaris rendellenességek
- Hepatitis C

Gyógyszerkölcsonhatások Az infliximab és más gyógyszerek metabolizmusa között jelenleg nincs ismert kölcsönhatás. Egyszeri infliximabinfúzió átlagosan 118 µg/ml maximális szérumkoncentrációt eredményez. Az átlagos eliminációs felezési

idő ~8,5-9 nap; bár a dózistól és a kezelés időtartamától függően az infliximabot a szérumból 28 hétig ki lehet mutatni. Az infliximab immunszuppresszív gyógyszerekkel kombinálva növelheti a fertőzés kockázatát. Alacsony dózisu metotrexáttal kombinálva (7,5-10 mg hetente) gyakran használják reumatológiai indikációk kezelésére, és ez a kombináció javítani látszik az infliximab hosszú távú hatásosságát. Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan adat, miszerint ennek a kombinációnak a biztonságossági profilja kedvezőtlenebb lenne a monoterápiás infliximabkezelésénél. PUVA-terápiával kombinálva növelheti a bőrrák kialakulásának kockázatát. Élő-gyengített vakcinákat nem szabad alkalmazni semmilyen biologikummal történő kezelés alatt. Felezési idejüktől függően a biologikumok alkalmazását 4-8 héttel az immunizáció előtt fel kell függeszteni, majd az oltás után 2-3 héttel használatuk újramezhető.

Túladagolás/teendők túladagolás esetén Az infliximab dózisu személyre szabottan kell kiszámítani a beteg testsúlya alapján. Túladagolás esetén a beteget alapos megfigyelés alatt kell tartani a nemkívánatos hatások, különösen a fertőzések észlelése miatt. Az indukciós terápia alatti adagolási intervallumoknál az ajánlott gyakoriságot kell követni, fenntartó terápia közben az adagolási intervallumok általában 4 hétnél ne legyen rövidebb.

Speciális megfontolások

TBC és TBC-szűrés. A TNF-antagonisták potenciális recipienseit szigorúan szűrní kell bőrvizsgálattal, a lehetséges tuberculosis-expozíciót vizsgáló részletes kérdőívvel (ideértve a legutóbbi utazásokra történő rákérdezést), az olyan tünetek értékelésével, mint köhögés vagy súlyvesztés, valamint mellkasröntgennel (lásd Használati utasítás). A kezelés alatti monitorozásnál figyelembe kell venni, hogy az anti-TNF terápia bizonyos tüneteket elnyomhat, például a lázat. Különös figyelmet igényel, ha a beteg olyan területről érkezik, ahol opportunist fertőzések endemikusak. Csakúgy, mint más immunszuppresszáns gyógyszerek, a TNF-antagonisták sem alkalmazhatók olyan betegeknek, akik szervezetében aktív fertőzés van. A szűrőintézkedések értéke nyilvánvalóvá vált az infliximabot kapó betegek köréből jelentett tuberculosis esetek számának csökkenésével: egy tuberculosis-sal kapcsolatos ismeretterjesztő és szűrő program beindítása után 1000 fertőzésnek kitett egyénre eső pozitív esetek száma a 2001. júniusában mért 1,5-ről 2005. augusztusára 0,6-ra csökkent.

A közelmúltban két újabb tuberculosis teszt került forgalomba: a QuantiFERON®-TB Gold test¹⁸⁴ és az ELISPOT-alapú T-Spot®.TB. Mindkét teszt az IFN-γ-termelést méri a *M. Tuberculosis* esetén jelenlévő antigénnel történő stimuláció után, de míg a QuantiFERON®-TB Gold test teljes vérrrel dolgozik, a T-Spot®.TB a perifériás vérből nyert mononukleáris sejteket (PBMC) használja. Mindkét vizsgálat 24 órán belül eredményt ad. A tuberkulin-bőrpórával (TST) szembeni előnyük, hogy úgy tűnik, eredményeiket nem befolyásolja az előzetes Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oltás vagy általánosan előforduló, nem tuberculosis mycobacteriumos fertőzés. Ha látens tuberculosis gyanúja merül fel, az infliximabterápiát profilaktikus kezeléssel, preferáltan izoniaziddal kombinálva kell elkezdni, melyet 1 hónappal az infliximabterápiát megelőzően kell kezdeni, és 9 hónapig folytatni

35. táblázat. Infiximab – Kombinált terápia lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Metotrexát	+/-	Psoriasis kezelésére egyelőre vizsgálat alatt, ám reumatológiai alkalmazása elterjedt.
Ciklosporin	-	Fokozott immunszuppresszió
Retinoidok	+/-	Előzetes pozitív tapasztalatok etanercepttel
Fumársav-észterek	-	Nincs erre vonatkozó tapasztalat
Biologikumok	-	Fokozott immunszuppresszió
Fényterápia	-	Bőrrák fokozott kockázata lehetséges

szükséges. Aktív tuberculosis jelenléte abszolút kontraindikált a TNF-antagonistákat alkalmazó terápia esetében. A TNF-blokkoló szedésére előjegyzett vagy ezeket már szedő betegek kezelésére vonatkozó tuberculosis-szűrési, -diagnosztikai és -kezelési ajánlások például a US Centers for Disease Control and Prevention-től szerezhetők be.¹⁸⁵

Hepatitis/HIV. Bár nem kötelező, a HIV, illetve a hepatitis B és C fertőzések vizsgálata kívánatos, különösen magasabb kockázatú betegek esetében. A reaktiválódás kockázata miatt a hepatitis B krónikus hordozói nem részesülhetnek infiximabkezelésben. A hepatitis C-ben szenvedő betegeknek megfelelő értékelés, majd az infiximabterápia során folyamatos monitorozás szükséges.

Kombinált terápia Az infiximab más terápiákkal való kombinációját klinikai vizsgálat során formálisan nem vizsgálták. Az infiximabot általában helyi terápiákkal, például kortikoszteroidokkal vagy D3-vitamin-analógokkal kombinálják a klinikai szükségletek szerint. Bár az infiximabot gyakran használják metotrexáttal kombinálva reumatológiai terápia során, például arthritis psoriatica kezelésénél, ezt a kombinációt krónikus plakkos psoriasis esetében nem vizsgálták szisztematikusan, és az alkalmazási előirat szerint ennél az indikációnál az infiximabot monoterápiában kell használni. Egyre nő azoknak a bizonyítékoknak a száma, melyek szerint a psoriasisos betegek azon alcsoportjánál, ahol az infiximab szérumszintje túl korán mutat csökkenést, alacsony dózisu metotrexáttal kombinálva valószínűleg csökkenteni lehetne az antitestképződést, ami a betegek számára igen hasznos lehet.

Összefoglalva, az infiximab kombinálása más psoriasis elleni szisztémás hatóanyaggal jelenleg nem ajánlott, kivéve az alacsony dózisu metotrexáttal történő kombinációt különösen a súlyos, krónikus psoriasisban szenvedő betegek hosszú távú kezelésére, vagy olyan betegeknek, akiknél jelentős arthritis psoriatica is fennáll.

Mivel az infiximab szerepe a bőrmalignitások kialakulásában egyelőre ismeretlen, fényterápiával való kombinálását kerülni kell (35. táblázat).

Összefoglalás Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak hat klinikai vizsgálat felelt meg. Az infiximab igen hatékony a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésében: a terápia 10. hetén a kezelt betegek körülbelül 80%-a adott PASI 75 választ, több mint 50%-uk pedig PASI 90 választ mutatott (1. evidenciaszint). A betegek többsége a klinikai választ az 1 éves kezelés alatt és valószínűleg tovább is fenntartja, ahogyan az az arthritis psoriatica tanulmányozásával foglalkozó

vizsgálatokban is szerepel. A bőrtünetekre gyakorolt hatás az életminőség és a termelékenység jelentős javulását eredményezi. Egy kisebb alcsoportban, a betegek körülbelül 10-20%-ánál a kezdeti válasz eltűnik, feltehetőleg a csökkenő infiximab-szérumszint miatt. Ezeknél a betegeknek alacsony dózisu metotrexáttal kombinált terápia lehet előnyös. Az infiximab alkalmazásával összefüggésbe hozott legfontosabb mellékhatások közé a fertőzések és az infúziós reakciók tartoznak.

Terápiás ajánlások

- Az infiximab középsúlyos-súlyos psoriasisos betegek indukciós terápiában ajánlott, ha a fény(kemo)terápiára és a hagyományos szisztémás szerekre adott válasz elégtelennek bizonyult, vagy ha ezek alkalmazása kontraindikált, vagy nem tolerált.
- A gyógyszer előnye gyors és kifejezett klinikai hatásossága.
- Amennyiben 10-16 hét után az indukciós terápia sikeresnek ítéltető, fenntartó terápia mellett lehet dönteni.

3.8 Ustekinumab

Az ustekinumabot 2009-ben regisztrálták középsúlyos-súlyos psoriasis szisztémás kezelésére.¹⁸⁶ Jelen irányelvekben formális értékelése nem szerepel, mivel az irodalmi kutatások határideje az ustekinumab regisztrációja előtt lejárt, ám az irányelvek következő, frissített kiadásában már szerepelni fog.

3.9 Alefacept

Menter

Bevezetés/általános információ Az alefacept rekombináns humán LFA-3 IgG1 fúziós fehérje, ez volt az első biológiai gyógyszer, melyet az Egyesült Államokban a krónikus plakkos psoriasis kezelésére engedélyeztek (2003. januárjában). Európában 2004-ben Svájcban engedélyezték. Az alefacept a limfociták CD2 molekulájához kötődve gátolja az effektor memória T-sejtek aktivációját, és az előírt 12 hetes kezelés után a betegek kis százalékánál remittív hatású (36. táblázat).

Hatásmechanizmus Az alefacept kettős hatásmechanizmusa a következő:

- 1 A T-limfociták CD2 receptorához kötődik, így gátolja a T-sejtek aktivációját, valamint proliferációját és blokkolja az LFA-3 - CD2 interakciót, és
- 2 T-sejt apoptosist, mely szelektíven csökkenti az effektor memória T-sejteket, így módosítja a gyulladásos folyamatot psoriasis esetén

36. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Alefacept	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	2004 (Svájc)
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Vérkép, májenzimek, ESR/CRP, szérumkreatinin, vizeletüledék, terhességi teszt (vizelet), CD4+ T-sejt monitorozás, HBV/HCV, HIV (kezelés előtt)
Ajánlott kezdeti dózis	12 héten keresztül heti 15 mg intramuscularis injekció
Ajánlott fenntartó dózis	12 héten keresztül heti 15 mg intramuscularis injekció, legalább 12 hetes intervallum a kezelések között
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	12 hetes kezelés után 2-6 héttel
Terápiás válaszarány	PASI 75 válasz 14 hét után a betegek 21%-ánál
Abszolút kontraindikációk	Szisztémás malignitás, HIV-fertőzés, csökkent T-sejt szám, aktív krónikus hepatitis B, alefacept komponenssel szembeni túlérzékenység
Fontos mellékhatások	Lymphopenia (CD4+ T-sejtek), malignitások, súlyos fertőzések, allergiás reakciók, májkárosodás
Fontos gyógyszerkölcsonhatások	Nincs
Speciális megfontolások	Lassú kezdeti válasz; a következő kezelés javítja a válaszkésztséget. A betegek bizonyos alcsoportjánál elhúzódó remisszió

Adagolás módja és gyakorisága Az alefaceptet heti egyszeri 15 mg dózisú intramuscularis injekció formájában 12 héten keresztül kell adagolni.

Reszponder betegeknél több, egymást követő 12 hetes kezelés is lehetséges, ám a kezelések között legalább 12 hétnek kell eltelnie.

Hatásosság Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak megfelelő hat klinikai vizsgálat közül öt az alefacept monoterápiás alkalmazását tanulmányozta. Ezek közül két vizsgálat^{187,188} A2, két vizsgálat^{189,190} B, míg egy¹⁹¹ C evidenciabesorolást kapott. Ez összességében az 1. evidenciaszintnek felel meg. Egy további, B evidenciabesorolást kapott vizsgálatot is beválogattak, mivel az UVB-kezeléssel kombinált terápiát értékelte.¹⁹²

Két vizsgálat (mindkettő A2 evidenciabesorolást kapott) 7,5 mg (vagy 0,075 mg/kg) heti dózisban, intravénásan adagolt alefacepttel történő kezelés eredményeként 12 hét alatt a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisos betegek 33, illetve 14%-ánál PASI 75 választ, valamint a betegek 60%¹⁸⁷, illetve 38%-ánál¹⁸⁸ PASI 50 választ mutatott ki. Egy vizsgálat (C evidencia), mely a korábban eltérő alefaceptdózissal kezelt betegek újratezelését tanulmányozta, 14 nap alatt azonos dózis alkalmazása esetén a páciensek 39%-ánál mutatott PASI 75 választ.¹⁹¹

Ortonne *et al.* (B evidencia)¹⁹⁰ és Ellis *et al.* (A2 evidencia)¹⁸⁷ vizsgálata hasonló terápiás hatást mutatott ki (PASI 75 a betegek 21-31%-ánál) heti egyszeri, 15 mg dózisú alefaceptkezelés esetén (megjegyzendő, hogy az elsőként említett vizsgálatban az alefacept adagolása intramuscularisan történt). Ellis *et al.*¹⁸⁷ vizsgálata gyengébb terápiás hatást mutatott ki 0,025 mg/ttkg dózis alkalmazásával.

Két vizsgálat az utolsó alefaceptkezeléstől számított 12 hetes utókövetési időszak után értékelte a kezelés hatását.^{187,190} Ellis *et al.* vizsgálatának (A2 evidencia) eredményei szerint a klinikai javulás a 0,075 mg/kg dózisú intravénásan adagolt alefacepttel történő kezelés után 12 héttel is fennmaradt, ekkor a betegek 31%-a mutatott PASI 75 választ. Ugyanebben a vizsgálatban a 0,15 mg/ttkg dózisú

37. táblázat. Alefacept – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Nincs
Gyakori	Enyhe fejfájás; fájdalom és gyulladás az injekció beadása helyén; CD4+ sejtszám csökkenése (ritkán szükséges a kezelés megszakítása)
Alkalmanként előforduló	Fertőzés, például vírusos eredetű; influenzaszerű tünetegyüttes, malignitások
Ritka	Nincs
Nagyon ritka	Aszimptomatikus transzaminázszint-emelkedés, a máj zsíros infiltrációja, hepatitis

intravénás alefaceptkezelésben részesülő betegek 19%-ánál tapasztaltak PASI 75 választ. Ortonne *et al.* vizsgálata (B evidencia) a heti egyszeri 15 mg dózisú intramuscularis alefaceptkezelés után 12 héttel a betegek 33%-ánál mutatott ki PASI 75 választ.

A PASI-értékben bekövetkezett javuláson túl Ellis *et al.* vizsgálata szerint a 12 hetes alefaceptkezelést teljesítő betegek 16%-ánál tüntek el teljesen vagy majdnem teljesen a psoriasisos tünetek. Ortonne *et al.* vizsgálatában a betegek 24%-a érte el ezt a PGA-értéket 24 héten belül.¹⁹⁰

Krueger *et al.* folyamatos PASI-javulást mutatott ki olyan betegeknél, akik két alefaceptkezelésben vettek részt minden kezelés után 12 hetes utókövetési időszakkal; a betegek közel egyharmada volt tiszta vagy majdnem tiszta a PGA-értékelés szerint, és a betegek több mint kétharmada ért el PASI 50 választ. Ezen felül Krueger *et al.* kimutatta, hogy a tiszta vagy majdnem tiszta PGA-t elérő betegeknél a PASI 50 válasz több mint 8 hónapig (medián időtartam) maradt fenn.

Egy kombinált terápiás vizsgálatban (heti egyszeri 15 mg alefacept és heti háromszori UVB-kezelés 6 héten át) Ortonne *et al.* 12 hét alatt PASI 50 választ mutatott ki a betegek 22%, illetve 90%-ánál (két különböző vizsgálati helyszínen).¹⁹² Az utókövetési időszakban a 24. héten ezen betegek 100, illetve 80%-a tartotta fenn a PASI 50 választ (B evidencia).

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

Hosszú távú adatok hiányában az irányelveket készítő csoport szerint indokolt az óvatosság és a kezelések alatti monitoring elvégzése.

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatnak szem előtt kell tartania a korábbi kezeléseket, a malignitásokat és a fertőzéseket
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 38. táblázatot a 46. oldalon)
 - Terhességi teszt
- Fogamzásgátlás

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA, arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatnak a malignitásokra és súlyos fertőzések kockázati tényezőire kell összpontosítania
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd 38. táblázat a 46. oldalon)
 - Vizeletvizsgálat
- Fogamzásgátlás

A kezelés után

- Az alefacept szedésének felfüggesztése után a betegek kórtörténettel és fizikai vizsgálatokkal való utókövetése szükséges
- Az orvosokat arra biztatjuk, hogy betegeiket vegyék nyilvántartásba (amennyiben lehetséges)
- CD4+ T-sejtszám mérése, ha 12 hetes kezelés után értéke <250 sejt/μl
- Megbízható fogamzásgátlás a kezelés után 2 hónapig, amennyiben lehetséges. Mivel a terhesség esetén a kezelés kontraindikált, a kezelés utáni fogamzásgátlás indokoltnak tűnik, bár nem állnak rendelkezésre ezt az ajánlást alátámasztó adatok

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság A betegek túlnyomó többségénél a nemkívánatos hatások általában enyhék, és nem vezetnek a terápia felfüggesztéséhez. A CD4+ T-sejtszám monitorozása fontos biztonsági intézkedés. A heti terápiát meg kell szakítani, ha a CD4+ szám 250 sejt/μl alá csökken, és csak ezen szint ismételt elérése esetén szabad újakezdeni a kezelést (37. táblázat).

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- HIV
- Terhesség
- Szisztémás malignitás
- Alefacepttel vagy bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység
- Aktív krónikus hepatitis B

38. táblázat. Alefacept – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter	Időszak hetekben				Ezután 3 havonta
	Kezelés előtt	4	8	12	
Vérkép	x	x	x	x	x
Májenzimek	x	x			x
Szérumkreatinin	x	x			x
Vizeletüledék	x	x			x
Terhességi teszt (vizelet)	x	x			x
ESR/CRP	x	x			x
HBV/HCV	x				
HIV	x				
CD4+ T-sejtszám	x	A kezelés alatt kéthetente *			

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további, specifikus vizsgálatok végzésére is szükség lehet

*a ≥250 sejt/μl sejtszám fenntartása érdekében.

39. táblázat. Alefacept – Kombinált terápiás lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Metotrexát	+	Egymást követő használat esetén vagy alacsony dózisban a 12 hetes kezelés végéig
Ciklosporin	+	Egymást követő használat esetén vagy alacsony dózisban a 12 hetes kezelés végéig
Retinoidok	+	10–25 mg naponta
Fumársav-észterek	–	Nincs klinikai tapasztalat
Biologikumok	–	Magas költségek és immunszuppresszió
Fényterápia	+	Keskeny vagy széles sávú UVB

Relatív kontraindikációk

- Aktív fertőzés
- Hepatitis C
- 250 sejt/μl alatti CD4+ sejtszám
- Élő vakcinák

Gyógyszerkölcsonhatások Óvatosság javasolt egyidejűleg immunszuppresszív terápiában is részesülő betegeknél (azaz a CD4+ sejtszám monitorozása). Élő-gyengített vakcinákat nem szabad alkalmazni semmilyen, biologikummal történő kezelés során. Felezési idejüktől függően a biologikumok alkalmazását 4-8 héttel az immunizáció előtt fel kell függeszteni, majd az oltás után 2-3 héttel használatuk újakezdhető.

Túladagolás/teendők túladagolás esetén Amennyiben a CD4+ T-sejtszám 250 sejt/μl alá esik, a heti injekciók adagolását meg kell szakítani. Ha a CD4+ T-sejtszám folyamatosan ez alatt a szint alatt marad, a kezelést fel kell függeszteni, és a beteget fertőzésekre monitorozni kell.

Speciális megfontolások

- Lassú kezdeti válasz minden betegnél
- Az UVB-terápia felgyorsítja a kezdeti választ
- CD4+ monitorozás minden 2. héten

Biztonságossági szempontok. Az alefacepttel kapcsolatos klinikai vizsgálatok során a megnövekedett fertőzési arány kockázata nagyon csekélynek mutatkozott. A legfontosabb mellékhatás a teljes limfocitaszám (CD4+ T-sejtek) csökkenése: egy III. fázisú klinikai vizsgálatban 156 betegből 12 (7,7%) mutatott 300 sejt/μl alatti CD4+ T-sejtszámot. Ezen betegek közül 11-nél a sejtszám később visszatért a normáltartományba. Ez a T-sejtszámcsökkenés a klinikai alkalmazás során is tükröződött: a betegek túlnyomó többsége (>90%) megszakítás nélkül volt képes befejezni a 12 hetes kezelést. A "B" terhességi kategóriába tartozó alefacept készletetett típusú túlérzékenység-vizsgálata nem mutatott eltérést az előző adatokhoz képest.

Hepatitis/HIV. Bár a HIV-, hepatitis B- és C-vizsgálat nem kötelező, elvégzéstük kívánatos, különösen a fertőzés kockázatának fokozottan kitett betegek esetében. A reaktiválódás kockázata miatt a krónikus hepatitis B-hordozók nem részesülhetnek alefaceptkezelésben. A hepatitis C-ben szenvedő betegek megfelelő értékelése és monitorozása szükséges az alefaceptterápia során.

Kombinált terápia Az alefacept kombinálható hagyományos szisztémás hatóanyagokkal (metotrexát, ciklosporin, retinoidok) és fényterápiával is. Az egyidejű terápiák biztonsággal ajánlhatók, ideértve a keskenysávú UVB-kezelést (NB-UVB), ezek fokozott és gyorsabban bekövetkező hatásosságot eredményezhetnek.

Az alefacept átfedő (overlap) megközelítést alkalmazva használható a betegek hagyományos szisztémás hatóanyagokról való átállítására, az előzetesen szedett szisztémás hatóanyag alkalmazása a 4. és 12. hét között függeszthető fel (39. táblázat).

Összefoglalás Az irányelvek közé történő beavatgatási kritériumoknak összesen hat klinikai vizsgálat felelt meg; ez összességében I. evidenciaszintet eredményezett.

Az alefacepttel két, III. fázisú súlyponti (pivotális) vizsgálatot végeztek, melyekben összesen 1060 beteget kezeltek 12 heti alefaceptdózis, illetve placebo alkalmazásával. Az elsődleges végpont a 14. héten mért PASI-pontszám volt (azaz 2 héttel az utolsó dózis beadása után). Az első vizsgálatban (intravénásan adagolt alefacept) PASI 75 választ a betegek 33%-a adott, míg a másodikban (intramuscularis alefaceptadagolás) a PASI 75 válaszok aránya 21% volt.^{187,190} A második vizsgálatban figyelemre méltó a PASI-pontszám folyamatos emelkedése a 20. hétig (azaz 8 héttel az utolsó dózis után). A betegek azon alsóportjánál, akik az első kezelési időszakban javulást értek el, a PASI-érték további javulását jegyezték fel egy 12 hetes időszak után.

Az alefacept biztonságossági profilja kitűnő volt, mind a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok, mind a klinikai használat során. Legjelentősebb mellékhatásként a teljes limfocitaszám (CD4+ T-sejtek) csökkenése jelentkezett a betegek 7,7%-ánál egy III. fázisú klinikai vizsgálatban (lásd Speciális szempontok). Ez a T-sejtszámcsökkenés a klinikai alkalmazás során is tükröződött: a betegek túlnyomó többsége (>90%) megszakítás nélkül volt képes befejezni a 12 hetes kezelést.

A gyógyszer értékelésének egyik impresszív szempontja a betegek egy kis százalékánál tapasztalható remissziós arány, mely egy, a közelmúltban megjelent cikk szerint megközelítőleg 17% volt >6 hónapos remissziót mutató betegeknél.¹⁹³ Ennélfogva az alefacept a betegek egy kis százalékánál valódi remittív gyógyszernek tekinthető. Mindazonáltal jelenleg lehetetlen előre megjósolni, hogy mely betegek érhetnek el teljes remissziót, erre valószínűleg a jövőbeli és a már folyamatban lévő farmakogenomikai vizsgálatok deríthetnek majd fényt.

Terápiás ajánlások

A biológikumok közül az alefacept nem javasolt első választásként indukciós terápia céljára. Mindazonáltal a betegek kis alcsoportjánál hatásos lehet, bár az e betegek kiválasztására szolgáló szelekciós kritériumokat még nem határozták meg.

3.10 Efalizumab

Gisondi/Naldi

Bevezetés/általános információ Az efalizumab rekombináns humanizált monoklonális antitest, mely a CD11a-hoz, az LFA-1 (leucocyt function-associated) antigén alfa alegységéhez kötődik. A hatóanyagot az Európai Unióban olyan krónikus középsúlyos-súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek kezelésére engedélyezték, akik nem reagáltak más szisztémás terápiákra (ideértve a ciklosporint, a metotrexátot és a PUVA-t), vagy akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak vagy nem toleráltak. Az efalizumab kiserelése steril, fehér, liofilizált por egyszer használatos üvegfliákban, subcutan injekcióhoz. Az injekcióhoz használatos oldat készítése: az egyszer használatos üvegfliola tartalmát a mellékelt 1,3 ml steril vízben kell feloldani, ami körülbelül 1,5 ml oldatot eredményez. Ez 125 mg/1,25 ml (100 mg/ml) hatóanyagot tartalmaz. A por az oldat elkészítéséig 4°C-os hőmérsékleten tárolandó (40. táblázat)

Hatásmechanizmus Az efalizumab a CD11a-hoz, a leukociták sejtfelszínén expresszálandó LFA-1 α alegységéhez kötődve csökkenti a CD11a sejtfelszíni expresszióját. Az efalizumab gátolja az LFA-1 kötődését az ICAM-1-hez (intercelluláris adhéziós molekula-1), így gátolja a leukociták kapcsolódását más sejttípusokhoz. Az LFA-1 és az ICAM-1 közötti kölcsönhatás számos immunfolyamat beindításához és fenntartásához járul hozzá, ideértve a T-limfociták aktivációját, a T-limfociták endothelialis sejtekhez történő kapcsolódását és a T-limfociták psoriasisos bőrgyulladásos helyeire történő migrációját. A limfociták aktivációja és bőrbé jutása a krónikus plakkos psoriasis pathophysiológiájában játszik szerepet. A psoriasisos bőrben az ICAM-1 sejtfelszíni expressziója felül szabályozott az endotheliumban és a keratinocitákban. A CD11a a B-limfociták, monociták, neutrofilek, természetes ölősejtek és más leukociták felszínén is expresszálandó. Ezért az efalizumab a T-limfocitáktól eltérő típusú sejtek aktivációjának, adhéziójának, migrációjának és számának befolyásolásában egyaránt potenciállal rendelkezik.¹⁹⁵

Adagolás módja és gyakorisága Az efalizumab adása subcutan injekcióval történik; a dózis a testtömegetől függ. A kezdeti egyéni dózis 0,7 mg/kg, melyet 1 mg/kg-os heti fenntartó dózis adása követ. A 12 hétig tartó kezdeti kezelés után csak a megfelelő választ mutató (azaz legalább PASI 50 választ elérő) betegeknél folytatható a terápia. Az efalizumab adagolásának hirtelen abbahagyása a psoriasis, illetve erythroderma psoriatica és/vagy psoriasis pustulosa visszatérését vagy súlyosbodását (rebound) eredményezheti. A rebound valószínűsége különösen nagy azoknál a betegeknél, akik nem mutattak korai választ az efalizumabra.

Hatásosság Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak összesen kilenc vizsgálat felelt meg, mindegyik az efalizumab monoterápiás alkalmazását tanulmányozta. Ezek közül hét vizsgálat kapott A2,¹⁹⁶⁻²⁰² egy B,²⁰³ míg szintén egy vizsgálat²⁰⁴ C evidenciabesorolást kapott, ami összességében az 1. evidenciaszintnek felel meg.

Optimális hatásosságot a heti 1 mg/kg-os dózis alkalmazása esetén figyeltek meg. Ennél a dózisonál PASI 75 választ hét vizsgálat mutatott középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő betegek 22-38,9%-ánál, 12 hetes kezelés során.^{196-200,202,204}

1 mg/kg-nál alacsonyabb intravénás dózis (0,1 vagy 0,3 mg/kg) alkalmazása esetén Papp *et al.* vizsgálata (A2 evidencia) egyértelműen kedvezőtlenebb terápiás hatást mutatott ki.²⁰² Magasabb, 2 mg/kg-os heti dózisonál Lebwohl *et al.* (A2 evidencia), Leonardi *et al.* (A2 evidencia) és Gottlieb *et al.* vizsgálata (B evidencia) azonos, vagy kisebb hatásosságot mutatott, mint az 1 mg/kg-os dózis esetén.^{198,199,203} Az efalizumab hatásosságát igazolták olyan betegeknél, akiknél más szisztémás terápiák alkalmatlannak bizonyultak.

Lebwohl *et al.* (A2 evidencia) és Leonardi *et al.* vizsgálatában (A2 evidencia) a 12 hét után legalább PASI 50 választ mutató betegek körülbelül egyharmada 24 hét után PASI 75 választ ért el 1 mg/kg vagy 2 mg/kg dózissal végzett folytatódó kezelés eredményeképp. Azoknál a betegeknél, akiknél a PASI-pontszám javulása PASI 50-nél alacsonyabb volt, a folytatódó kezelés semmilyen jelentős javulást nem hozott.^{198,199}

Dubertret *et al.* vizsgálata 526 nehezen kezelhető (high-need) beteg bevonásával készült – a betegek közé olyanokat választottak be, akiknél már legalább két szisztémás kezelés alkalmatlannak bizonyult nem megfelelő hatékonyság, intolerancia vagy kontraindikáció miatt. Ennél a populációnál heti egyszeri 1 mg/kg-os subcutan efalizumabdózis alkalmazása mellett a kezelés hatása hasonló volt az átlagos vizsgált populációnál tapasztalható: 12 hét alatt a PASI 75 választ adó betegek aránya 29,5% és 31,3% volt.¹⁹⁶

Egy nyílt elrendezésű (open-label) kezelési vizsgálatban, melyben egyidejűleg helyi kortikoszteroidok és UV-terápia alkalmazása is megengedett volt, a betegek 40%-ánál értek el PASI 75 választ 3 hónap után. A vizsgálat során azok a betegek, akik a 12 hétre legalább PASI 50 választ értek el, időtartamfüggő folyamatos javulást mutattak a kezelés folytatása esetén. Az efalizumab terápiás sikere folyamatos kezeléssel fokozható azoknál a betegeknél, akik az első 12 hét során legalább PASI 50 választ mutattak. Az első 12 héten PASI 75 választ mutató betegeknél folyamatos kezeléssel a terápiás siker fenntartható. PASI 75 értékű javulást követően a folyamatos terápia során alkalmazott heti 2 mg/kg-os dózis nem bizonyult hatásosabbnak a kéthetente adott azonos dózisonál. Nyílt elrendezésű (open label) újakezelési vizsgálatában Papp *et al.* (C evidencia) a korábban már legalább 12 hetes efalizumabkezelésben részesülő betegek 56,9%-ánál mutatott ki PASI 50 választ subcutan adott, heti 1 mg/kg-os dózissal történő újakezelés eredményeképp.²⁰⁴

Megjegyzendő, hogy a fenntartó terápia adatainak értelmezése során figyelembe kell venni, hogy az 1 mg/kg-os dózis

40. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Efalizumab	
Psoriasis kezelésére engedélyezve	2004. szeptember (EMA)
Ajánlott kontrollvizsgálatok	Teljes vérkép, májenzimek, ESR/CRP, kreatinin, vizeletvizsgálat, terhességi teszt (vizelet), HBV/HCV, HIV (a kezelés előtt)
Ajánlott kezdeti dózis	0,7 mg/kg hetente (1. hét)
Ajánlott fenntartó dózis	1 mg/kg hetente (a 2. héttől)
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	6–8 hét után
Terápiás válaszarány	PASI 75 válasz a betegek 30%-ánál 12 hét után
Abszolút kontraindikációk	Terhesség/szoptatás; súlyos krónikus vagy akut fertőzések, ideértve a aktív krónikus hepatitis B-t; neoplazmák; immunhiányos betegségek; a psoriasis krónikus plakkos psoriasisról eltérő típusa
Fontos mellékhatások	A psoriasis súlyosbodása; arthralgia/arthritis; influenzaszerű tünetek; immunmediált haemolyticus anaemia; immun-thrombocytopenia
Fontos gyógyszerköcsönhatás	Nem ismert
Speciális megfontolások	Lásd a vonatkozó alfejezetet!

alkalmazásánál a CD11a szaturációs időszaka rövidebb, mint a 2 mg/kg-os kezelés esetében, így a hatékony időszak is rövidebb.²⁰⁵

A bőr állapotának fentebb említett javulásán kívül efalizumabterápia során a betegek lényeges javulásról számoltak be az egészséggel összefüggő életminőségi index (HRQoL) vonatkozásában is.²⁰⁶ Papp *et al.* és Dubertret *et al.* vizsgálatában minimális illetve lényeges sPGA-javulás az efalizumabmal kezelt betegek 20,2%, illetve 26,1%-ánál fordult elő, míg a placebo csoportnál ez az arány mindössze 4,2%, illetve 3,4% volt.^{13,202}

Hasonló javulásról számolnak be más, betegektől származó adatok is, melyek a kezelés hatásosságára vonatkoznak, ideértve a viselkedés csökkenését.^{200,202}

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság A leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerreakciók az első két injekció után 2 napon belül jelentkező influenzaszerű injekciós reakciók, köztük fejfájás, hidegrázás, láz, émelygés és myalgia. Ezek a betegek 30%-ánál fordulnak elő. Amennyiben az első injekciónál egy 0,7 mg/kg-os kondicionáló dózist alkalmaznak, a reakció súlyossága mérséklődik. Asymptomaticus leucocytosis és lymphocytosis a betegek 40-50%-ánál jelentkezik, a terápiát követően mindkettő reverzibilis. Az efalizumab egy immunosuppresszív hatóanyag, mely növelheti a fertőzések kockázatát (köztük a súlyos fertőzéseket), vagy reaktiválhat látens, krónikus fertőzéseket. Az efalizumab nem adható klinikailag jelentős, aktív fertőzéssel rendelkező betegeknek. Gondossággal kell eljárni akkor is, ha efalizumab használatát fontolgatják krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél, vagy olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében visszatérő fertőzések vannak. Ha a betegnél súlyos fertőzés jelentkezik, az efalizumab használatát átmenetileg fel kell függeszteni. Úgy tűnik, az efalizumab nem növeli a tuberculosis reaktivációjának kockázatát. Nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok krónikus HCV- vagy HBV-fertőzésben, illetve látens tuberculosisban szenvedő betegekről. A közelmúltban két esetben jelentettek progresszív multifocalis leucoencephalopathiát (PML) hosszú távú kezelésben részesülő betegeknél. Ez egy 70 és egy 73 éves betegnél fordult elő, akik

körülbelül 4 éve kapták a Raptiva-t. Az efalizumab hosszú távú használatát illetően megemlítendő, hogy becslések szerint 2008. júliusától az Egyesült Államokban körülbelül 700 beteg vett részt 3 és 4 év közötti időtartamú kezelésben, míg legalább 400 betegnél már több mint 4 éve alkalmazták a terápiát.²⁰⁷ Nem gyakran súlyos, újonnan megjelenő arthralgia/arthritis kialakulásáról is érkezett jelentés klinikai vizsgálatok és post-marketing során; mindazonáltal előfordulásukról nem állnak rendelkezésre adatok. Az esetek 0,3%-ában thrombocytopeniát jelentettek. Nagyon ritkán haemolyticus anaemia és neuropathia (például Guillan-Barré szindróma) megjelenéséről is beszámoltak.

Az efalizumab biztonságosságát és hatásosságát gyermekkorú psoriasisos betegeknél nem vizsgálták.

Korlátozott evidencia támasztja alá azt a nézetet, hogy az efalizumab épp olyan hatékony az idős (65 év feletti), mint a felnőtt (18–65 év közötti) psoriasisos betegeknél. Mivel az idős populációban a fertőzések előfordulása általában nagyobb, idős betegek esetében fokozott gondossággal kell eljárni.

Az efalizumabmal nem végeztek állati reprodukciós kísérleteket. Nem ismert, hogy terhes nőknek való adása során az efalizumabnak magzatkárosító hatása lenne, vagy befolyásolná a reprodukciós képességet. Mivel az efalizumab terhes nőkre és a magzat fejlődésére (ideértve az immunrendszer fejlődését) gyakorolt hatásai nem ismertek, a fogamzóképes korú nőknél efalizumabkezelés alatt megfelelő fogamzásgátlás szükséges. Mivel az immunglobulinok képesek átjutni a placentán, és az anyatejjel is ürülnek, terhes nők és szoptató anyák efalizumabmal nem kezelhetők.²⁰⁸

Mellékhatások elkerülése/kezelése. A leucocytosis és a lymphocytosis nem igényel kezelést, mivel ezek az efalizumab hatásmechanizmusának természetes következményei. Az influenzaszerű injekciós reakciók nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel kezelhetők. Akut fertőzés gyanúja esetén az efalizumab alkalmazását átmenetileg fel kell függeszteni, míg a beteg fel nem épül a fertőzésből. Az adagolás abbahagyása után hirtelen fellépő rebound reakciót vagy a terápia alatt a psoriasis súlyosbodását (többek közt pustularis eruptio és erythroderma) agresszíven, immunosuppresszáns hatóanyagokkal kell kezelni,

ideértve az anti-TNF-gátlók alkalmazását is.²⁰⁹ Rebound reakció esetén az efalizumab adagolását újra lehet kezdeni, vagy a beteget más szisztémás kezelésre át lehet állítani. Ha a psoriasis súlyosbodása efalizumabkezelés alatt történik, metotrexát, ciklosporin vagy fényterápia alkalmazható. Ha arthritis, thrombocytopenia, haemolyticus anaemia vagy neuropathia alakul ki, az efalizumab adását abba kell hagyni. Az átmeneti neutrofil dermatosis általában reagál a helyi kortikoszteroidokra, és nem teszi szükségessé az efalizumab alkalmazásának felfüggesztését (41. táblázat).

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Malignitások (korábbi vagy jelenlegi)
- Aktív fertőzések (ideértve a tuberculosis is)
- Aktív krónikus hepatitis B
- Immunhiányos betegségek
- A psoriasis krónikus plakkos psoriasisstól eltérő típusai (azaz psoriasis pustulosa, erythroderma vagy arthritis psoriatica)
- Terhesség/szoptatás

41. táblázat. Efalizumab – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Leucocytosis, lymphocytosis, influenzaszerű injekciós reakciók (fejfájás, hidegrázás, myalgia, láz, émelygés, hányás)
Gyakori	
Alkalmanként előforduló	Arthralgia/arthritis, psoriasis súlyosbodása a kezelés alatt
Ritka	Thrombocytopenia, rebound az efalizumab alkalmazásának felfüggesztése után
Nagyon ritka	Haemolyticus anaemia, neuropathia, progresszív multifocalis leucoencephalopathia

Relatív kontraindikációk

- Máj- vagy veseelégtelenség
- Thrombocytopenia
- Haemolyticus anaemia
- Hepatitis C
- Élő vakcinák

Használati utasítás

Szükséges intézkedések

Hosszú távú adatok hiányában az irányelveket készítő csoport szerint tanácsos az óvatosság és a kezelések alatti monitoring végzése.

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A kórtörténetnek és a klinikai vizsgálatnak szem előtt kell tartania a korábbi kezeléseket, malignitásokat és fertőzéseket; thrombocytopeniát és haemolyticus anaemiát
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 42. táblázatot az 51. oldalon!)
 - Terhességi teszt
- Fogamzásgátlás

A kezelés alatt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A klinikai vizsgálatnak a malignitásokra és fertőzésekre, valamint a thrombocytopeniára és a haemolyticus anaemiára kell összpontosítania
- Ajánlott intézkedések:
 - Bőrrák-vizsgálat
 - Lymphadenopathia-vizsgálat
 - Laboratóriumi paraméterek (lásd a 42. táblázatot az 51. oldalon)
 - Vizeletvizsgálat
- Fogamzásgátlás

A kezelés után

- Az efalizumabkezelést abbahagyó betegeket szoros utókövetésnek kell alávetni. A betegség visszatérése vagy súlyosbodása esetén más, alkalmas psoriasiskezelés megkezdése ajánlott. A betegeket tájékoztatni kell a rebound lehetőségéről, ami azonnali konzultációt tesz szükségessé
- Az efalizumab alkalmazásának abbahagyása után a betegek kórtörténettel és fizikai vizsgálatokkal való utókövetése szükséges
- Az orvosokat arra biztatjuk, hogy betegeiket vegyék nyilvántartásba (amennyiben lehetséges)
- Megbízható fogamzásgátlás a kezelés után 2 hónapig, amennyiben lehetséges. Mivel a terhesség a kezelés kontraindikációja, a kezelés utáni fogamzásgátlás indokoltan tűnik, bár az ajánlást alátámasztó adatok nem állnak rendelkezésre

42. táblázat. Efalizumab – Laboratóriumi kontrollvizsgálatok

Paraméter	Időszak hetekben				
	Kezelés előtt	4	8	12	Ezután 3 havonta
Teljes vérkép	x	x	x	x	x
Májenzimek	x	x			x
Szérumkreatinin	x	x			x
Vizeletüledék	x	x		x	x
Terhességi teszt (vizelet)	x	x			x
ESR/CRP	x	x			x
HBV/HCV	x				
HIV	x				

A klinikai tünetek, kockázatok és az expozíció függvényében további, specifikus vizsgálatok végzésére is szükség lehet

Gyógyszerkölsönhatások Az efalizumabbal nem végeztek formális gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatot. Az efalizumabot más immunosuppresszív hatóanyagokkal kombinálva óvatosan kell alkalmazni a fokozott immunosuppresszió lehetősége miatt. Élő-gyengített vakcinák nem adhatók a biológiai hatóanyagokkal történő kezelés időtartama alatt. A felezési időtől függően a biológikumok alkalmazását az immunizáció előtt 4-8 héttel fel kell függeszteni, majd az oltás után 2-3 héttel használatuk újramezhető.

Túladagolás/teendők túladagolás esetén Az efalizumabbal végzett dóziseszkálációs vizsgálatok során egy 3 mg/kg-os intravénás dózist kapó betegnél kórházi kezelést igénylő hipertensio, hidegrázás és reszketés jelentkezett. Egy másik betegnél 10 mg/kg-os intravénás dózis adagolása után súlyos hányás jelentkezett, ezt a beteget is kórházba kellett vinni. Mindkét tünetegyüttes utóhatás nélkül elmúlt. 10 héten keresztül subcutan adott heti 4 mg/kg-os dózis esetén nem tapasztaltak semmilyen toxikus hatást.²¹⁰ Túladagolás esetén nincs ismert ellenszér; az intézkedések közé a terápia abbahagyása, a beteg monitorozása és szükség esetén tüneti kezelés tartozik.

Speciális megfontolások

TBC-szűrés. Nem ismert pontosan, hogy az efalizumab növeli-e a tuberculosis reaktiválódásának kockázatát. TBC-szűrés csak magas kockázatú betegeknél ajánlott. Ha a beteg tesztje pozitív, az efalizumab adagolása megkezdhető, de a beteget a TBC-reaktiválódására monitorizni kell.

Fertőzések. Bár nem kötelező, a HIV-, illetve a hepatitis B- és C-fertőzések vizsgálata kívánatos, különösen a fokozottabb kockázatnak kitett betegek esetében. A reaktiválódás kockázata miatt a krónikus hepatitis B-hordozók nem részesülhetnek efalizumabkezelésben. A hepatitis C-ben szenvedő betegek esetében megfelelő értékelés, majd az efalizumabterápia során folyamatos monitorozás szükséges.

A psoriasis gyógyszer okozta fellángolása (flare) a terápia közben/rebound a kezelés abbahagyása után. Leírták a psoriasis gyógyszer okozta fellángolását az efalizumabbal történő kezelés során. A psoriasis efalizumabkezelés alatti súlyosbodása esetén metotrexát,

ciklosporin vagy fényterápia alkalmazható. Az efalizumabadagolás abbahagyásáról az adott klinikai körülmények alapján kell dönten. Az adagolás abbahagyása után fellépő rebound reakciót vagy a psoriasis kezelés alatti súlyosbodását (ideértve a pustularis eruptiot és erythrodermát) agresszíven, immunosuppresszáns hatóanyagokkal vagy anti-TNF- α -gátlókkal kell kezelni. Rebound reakció esetén az efalizumab adagolását újra lehet kezdeni, vagy a beteget más szisztémás kezelésre át lehet állítani.

Kombinált terápia Mivel az efalizumabbal történő kezelés egy ún. „second-line” terápia (azaz akkor alkalmazzák, ha a hagyományos hatóanyagok nem hatásosak, nem toleráltak, vagy kontraindikáltak), hagyományos gyógyszerekkel való kombinációját formálisan soha nem vizsgálták. Az efalizumabot más immunosuppresszív hatóanyagokkal kombinálva gondossággal kell alkalmazni a fokozott immunosuppresszió lehetősége miatt. Kombinált alkalmazásra metotrexát, ciklosporin, acitretin vagy fényterápia jöhet számításba (43. táblázat).

Összefoglalás Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak összesen kilenc vizsgálat felelt meg, melyek kimutatták, hogy az efalizumab hatásos a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésében: a 12. hétre a betegek körülbelül 30%-a adott PASI 75 választ (1. evidenciaszint).

Az efalizumab adagolása subcutan injekció formájában történik (kezdeti dózis 0,7 mg/kg, melyet heti 1 mg/kg-os fenntartó dózis követ). A kezdeti, 12 hetes kezelés után csak a rezpondereknel (legalább PASI 50 válasz) folytatható a terápia. Az efalizumab adásának hirtelen abbahagyása a psoriasis, valamint a psoriasis pustulosa és/vagy erythroderma psoriatica visszatéréséhez vagy súlyosbodásához (rebound) vezethet.

A leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerreakciók az influenzaszerű tünetek (a betegek 30%-ánál) és az asymptomatic leucocytosis vagy lymphocytosis (a betegek 40-50%-a). Klinikailag jelentős aktív fertőzésben szenvedő betegeknél az efalizumab nem alkalmazható. Fokozott gondossággal kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében visszatérő fertőzések szerepelnek. Az efalizumab kontraindikált azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténete (korábbi vagy meglévő) malignitásokat tartalmaz.

Fontos megjegyzés

Jelen irányelvek publikálása előtt a European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség) (EMA) az efalizumab forgalmazási engedélyének felfüggesztését ajánlta. Miután a gyógyszert kapó betegeknél progresszív multifocalis leucoencephalopathia megjelenését tapasztalták, az EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (Humán alkalmazásra szánt gyógyszerek bizottsága) (CHMP) biztonságossági megfontolásból azt a következtetést vonta le, hogy az efalizumab által jelentett kockázatok már meghaladják jótékony hatásait.

Terápiás ajánlások

A biológikumok közül az efalizumab nem javasolt első választásként indukciós terápia céljára, mindazonáltal alkalmazása a betegek egy alcsoportjánál hatásos lehet.

43. táblázat. Efalizumab – Kombinált terápiás lehetőségek

	Ajánlás	Megjegyzések
Metotrexát	+/-	Korlátozott számú bizonyíték. Formális vizsgálat nem áll rendelkezésre. ²¹¹ Immunszuppresszió fokozott kockázata
Ciklosporin	+/-	A szerzők személyes tapasztalata. Formális vizsgálat nem áll rendelkezésre. Immunszuppresszió fokozott kockázata
Retinoidok	+/-	Sikeres kombinációról beszámoló esettanulmányok ¹²³
Fumársav-észterek	–	Formális vizsgálat nem áll rendelkezésre. Tapasztalatok hiánya
Biologikumok	–	Nincs adat. Immunszuppresszió fokozott kockázata
Fényterápia	+/-	A szerzők személyes tapasztalata. Formális vizsgálat nem áll rendelkezésre.

4 Fényterápia**Hönigsmann/Ferguson**

Bevezetés Az UVB és UVA sugarak különböző spektrumai használatosak a psoriasis vulgaris kezelésében. A fotokemoterápia egyesíti a helyi és a szisztémás kezelést azáltal, hogy fotoszenzibilizáló anyagot, majd ezt követően megfelelő hullámhosszú – többnyire UVA – fényexpozíciót alkalmaz.

Eredetileg a psoriasis terápiában, 280-320 nm hullámhosszúságú, széles spektrumú UVB-sugárzást használtak; az 1980-as években azonban egyre inkább a szűkebb spektrumtartomány használata került előtérbe. A keskeny sávú UVB-fénycsövek (emissziós csúcs 311 nm-en) kifejlesztése tette lehetővé a keskeny spektrumú UVB-terápia alkalmazását. A psoriasis kezelésére excimer lézereket is kifejlesztettek, melyek 308 nm-es, monokróm vörös fényt bocsátanak ki. A fotokemoterápia során a beteg fotoszenzibilizáló psoraleneket kap, ezt követően pedig UVA-besugárzást (320–400 nm). Ezt a módszert már az 1970-es évek óta alkalmazzák. A különböző fotokemoterápiás kezelések között szerepel a szisztémás (orális) PUVA-kezelés, illetve a lokális PUVA-fürdő és -krém is (44. táblázat).

Hatásmechanizmus A fényterápia számos biológiai hatást indukál, nagy valószínűséggel így fejt ki antipsoriaticus hatását. Az UV-indukált immunszuppresszió talán vezető szerepet játszik ebben. Gyulladáscsökkentő hatását úgy fejt ki, hogy az antigént prezentáló Langerhans-sejtek mobilitását csökkenti, gátolja a T-sejt aktiválást, és programozott sejthalált (apoptosis) indukál az aktivált T-sejtekben.²¹² Az epidermális hyperproliferációt gátolja az UV-sugárzás és a keratinocita DNS kölcsönhatása, különös tekintettel a DNS-szintézisre. Antiangiogén hatásokat is megfigyeltek, melyek szintén lehetnek terápiás hatásúak.²¹³

Adagolás módja és gyakorisága A fényterápiás kezelés alkalmazása kiterjedt klinikai tapasztalatot feltételez a terápiát végző részéről. Mivel a terápiának számos különböző változata van, az adagolás módja és gyakorisága is sokféle lehet. A 45-50. táblázatok különböző példákat mutatnak be a különböző terápiás módokra vonatkozóan.

UVB (széles sávú) Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak összesen hat vizsgálat felelt meg, ezek közül kettő A2^{216,217}, négy B evidenciabesorolást kapott.^{218–221} Az

A2 evidenciájú vizsgálatok ellentmondó eredményekkel az UVB- és a lokális terápia kombinálásának hatását vizsgálta, mindkét vizsgálatban az egyik vizsgálati csoport UVB-kezelést kapott placebóval. Ebben a kezelési változatban a vizsgálatok során alkalmazott kezelési gyakoriság két, három, öt és hét expozíció volt hetente. A 75% vagy ennél nagyobb mértékű javulást mutató betegek aránya hozzávetőlegesen 75% volt. A legalább 75%-os javulási arány eléréséhez szükséges idő 12 hétről 4 hétre csökkent – a kezelési gyakoriság emelkedésével párhuzamosan. Az ellentmondó eredményekkel záródó vizsgálat szerint 8 hét elteltével, heti három expozícióval a páciensek mindössze 21%-ánál lehetett 75%-os javulást elérni.²¹⁷ Az ellentmondó eredmények miatt ez összességében 3. evidenciaszintet eredményezett.

UVB (keskeny sávú) Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak összesen nyolc vizsgálat felelt meg, ezek közül mindegyik B evidenciabesorolást kapott.^{60,218,222–227} Így a keskeny sávú UVB-kezelés 2. evidenciaszintet eredményezett. A kezeléseket az egyes vizsgálatokban naponta, illetve hetente kétszer, háromszor vagy négyszer végezték el. A tünetek elmúlását heti két kezeléssel az esetek 63-75%-ában érték el, összesen 20 hét alatt. A heti négy alkalommal végzett kezeléseket sikerességét tekintve ellentmondó eredmények születtek. Egy publikáció szerint 7 héten belül minden egyes kezelt személynél a tünetek elmúlását lehetett tapasztalni,²²⁴ ezért jobbnak minősül a heti kétszeri kezelésnél. Egy másik publikációban a tünetek elmúlását 60%-osnak mérték 10 hét alatt, ami viszont hasonló eredményt jelentett a kevésbé gyakori kezelési mód eredményéhez.²²⁵ Két további vizsgálat hozott PASI 90 vagy PASI 100 eredményt (1. vizsgálat: 38% 24 hét alatt; 2. vizsgálat: 29% 10 hét alatt).^{60,227} Az első vizsgálatban nem adtak meg kezelési gyakoriságot, a második vizsgálat heti háromszori expozíciót alkalmazott. Az egyetlen vizsgálatban, amelynél napi expozíciót alkalmaztak, 86%-ban volt tapasztalható a bőrtünetek elmúlása a 4 hetes kezelési periódust követően.²¹⁸

Az otthon végzett UVB-fényterápia vitatott kezelési mód. Habár gyakran írják elő psoriasisos betegeknek, nem áll rendelkezésre elegendő szakirodalom erre vonatkozóan. Hasznos és praktikus módszernek tűnik abból a szempontból, a betegeknek nem kell utazniuk a kezelés helyszínére, és így időt spórolnak meg; a kezelés előírásának ez a leggyakoribb oka. Amennyiben elegendő és szakképzett személyzet áll rendelkezésre, az otthoni UVB-fényterápia ugyanolyan hatásosnak tűnik, mint a kórházi

44. táblázat. Táblázatos összefoglalás

Fényterápia	
Psoriasis kezelésre engedélyezve	Több mint 50 év klinikai tapasztalat, terápiától függően (Németország)
Ajánlott kontrollparaméterek	A bőr rendszeres vizsgálata, UV-erythema ellenőrzése
Ajánlott kezdeti dózis	Az egyéni dózis a bőrtípus függvénye
	<i>Lehetőségek:</i>
	– UVB: a minimális erythema dózis (MED) 70%-a
	– Orálisan alkalmazott PUVA: a minimális fototoxikus dózis (MPD) 75%-a
	– PUVA-fürdő/-krém: az MPD 20–30%-a
Ajánlott fenntartó dózis	Emelendő az erythema mértékétől függően
Klinikailag szignifikáns válasz jelentkezésének várt ideje	1–2 hét elteltével
Terápiás válaszarány	A betegeknek több, mint 75%-ánál PASI 75, 4–6 hét elteltével (2. evidenciaszint)
Abszolút kontraindikációk	Fotodermatosis/fotoszenzitív betegségek, cutan malignitások
Fontos mellékhatások	
Fontos gyógyszerkölsönhatások	Kizárólag a PUVA esetében: terhesség vagy szoptatás; ciklosporin-kezelés
Speciális megfontolások	Erythema, viszketés, bőrhólyagok, cutan malignitások fokozott kockázata

kezelés, ugyanakkor biztonságos és költséghatékony is.²²⁸ Mostanáig nem végeztek erre vonatkozó randomizált klinikai vizsgálatokat, a személyes és nem evidenciaalapú vélemények megoszlanak.²²⁹

UVB 308 nm (excimer lézer és excimer lámpa) Az irányelvek közé történő beavatgatási kritériumoknak összesen hat vizsgálat felelt meg, ezek közül négy B^{230–233}, kettő C evidenciaszintet kapott.^{234,235} A különböző vizsgálati paraméterek miatt ez összességében 3. evidenciaszintet eredményezett. Mivel az excimer lézert – technikai okokból kifolyólag – csak az egyes psoriaticus plakkok esetében lehet használni, a technikára vonatkozó vizsgálatokban általában csak a cél léziókat kezelték. A lézertény maximális hatékonysághoz közeli hullámhosszon való lokális alkalmazása vezetett az excimer lézer psoriasis elleni kezelését vizsgáló klinikai kísérletekhez.²¹⁵ Az excimer lézer kizárólag az érintett bőrfelületet kezeli, ezért optimális módszer a psoriasiskezelés módja és dozírozása tekintetében. A psoriasis kezelése során a MED többszörösének alkalmazása fokozta a lézeres kezelés előnyeit és jobb terápiás válaszreakciókat mutatott. A tünetmentes időszak hossza szintén korrelált a kezelés aggresszivitásával: a MED 4-szeresét, 6-szorosát, illetve 8-szorosát adagolva. A várt eredménynek megfelelően a MED többszöröseit adagolva jól látható volt a kezelési területen lévő jól látható erythemára és bőrhólyagokra kifejtett hatás; hegesedés ezeken a területeken nem volt megfigyelhető. Ennek a megközelítésnek a másik nagy előnye, hogy kevesebb kezelés is elegendő a kívánt válasz eléréséhez.²³⁶ Általánosan 8-10 kezelés szükséges a plakkos tünetek elmúlásához. Egy nagy²³⁴ és több kisebb randomizált vizsgálatban^{215,232,233,236} a kezelt területek kifejezetten jó válaszreakciót mutattak többhetes kezelést követően; a válaszok a bőrléziók részleges remissziójától a teljes gyógyulásukig változtak a nyolchetes vizsgálatban részt vevő minden beteg esetében.²³³

Egy kevésbé bonyolult technológia – a nagy intenzitású excimer lámpa fényforrásként való – használatát is kifejlesztették a psoriasis

kezelésére. Ezek a fényforrások 308 nm-es monokróm fényt bocsátanak ki, és nagyobb bőrfelületek kezelésére is ideálisak. Bebizonyosodott, hogy a 308 nm-es excimer lámpa legalább olyan hatásos a psoriasis kezelésében, mint a lézer.²³⁷

PUVA A PUVA-terápiára vonatkozóan 20 vizsgálat áll rendelkezésre, ezek közül kettő A2 evidenciaszintet kapott.^{118,238} Minden vizsgálat kombinációs terápiás vizsgálat volt, ellentmondó eredményekkel; minden egyes vizsgálatban az egyik vizsgálati csoport PUVA-kezelést kapott placeboval. A fennmaradó 18 vizsgálatból 17 kapott B^{114,239–253} és egy C evidenciaszintet.²⁵⁴ Ez 2. evidenciaszintet eredményez. Az egyik vizsgálatban 1,2 mg/kg dózisu 5-MOP szolgált fotoszenzibilizátorként; a többiben 0,6 mg/kg-os 8-MOP-ot használtak ugyannerre a célra, illetve a két dózist vetették össze. A kezelési gyakoriság heti kettő-négy expozíció volt, a dózismelékeket az MPD vagy a bőrtípus alapján határozták meg. A vizsgálatok nagy részében a kezelt betegek legfeljebb 90%-a mutatott 75%-os vagy ennél nagyobb mértékű javulást; ez az eredmény a csupán heti kétszeri expozíció esetében is fennállt.²⁴⁸ Két vizsgálat közvetlenül hasonlította össze a bőrtípus alapján emelt dózisok hatását, az MPD alapján emelttel. Az eredmények ellentmondóak voltak: az egyik vizsgálatban az MPD-alapú módszer minimális előnnyel végzett az összehasonlításban²⁴⁸, míg a másikonál egyértelműen a

45. táblázat. UVB-fényterápia: kezdeti dózisok²¹⁴

Bőrtípus	Széles sávú UVB (mJ/cm ²)	Keskeny sávú UVB (mJ/cm ²)
I	20	200
II	30	300
III	50	500
IV	60	600

46. táblázat. UVB-fényterápia: kezelés módja és gyakorisága²¹⁴

1. lépés		
MED meghatározása	24 óra elteltével leolvasva	
2. lépés		
Terápia kezdete	Kezdeti dózis	Bőrtípustól függően vagy a MED 70%-a
3. lépés		
Heti 3–5 kezelés	Nincs erythema	Növelni 30%-kal
	Minimális erythema	Növelni 20%-kal
	Állandósult asymptomaticus erythema	Nem szabad növelni
	Fájdalmas erythema	Terápia megszakítása, amíg a tünetek nem múlnak
4. lépés		
Terápia folytatása	A tünetek elmúlását követően	Az utolsó dózis 50%-kal való csökkentése; 10%-os további növelés

47. táblázat. Lokális UVB-fényterápia (excimer lézer vagy lámpa): kezelés módja és gyakorisága²¹⁵

1. lépés		
MED meghatározása	24 óra elteltével leolvasva	
2. lépés		
Terápia kezdete	Kezdeti dózis	MED 2-4-szerese
3. lépés		
Heti 2 kezelés	Perzisztens asymptomaticus erythema	Növelni a MED-et 1-2-szeresével
	Fájdalmas erythema	Terápia megszakítása, amíg a tünetek nem múlnak
4. lépés		
Terápia folytatása	A tünetek elmúlását követően	Ismételni az utolsó dózissal

48. táblázat. PUVA: gyakori fotoszenzibilizátorok és dozírozásuk²¹⁴

Kezelési mód	Fotoszenzibilizátor	Dózis vagy koncentráció
Orálisan alkalmazott PUVA	8-methoxypsoralen (8-MOP)	0,6 mg/kg
	5-methoxypsoralen (5-MOP)	1,2 mg/kg
PUVA-fürdő	8-MOP	0,5–1,0 mg/l
PUVA-krém	8-MOP	0,0006–0,005% krémbe 30% H ₂ O-val (pl. hideg krém)

bőrtípusalapú bizonyult hatásosabbnak.²⁴¹ Az 5-MOP és a 8-MOP fotoszenzibilizátorokra vonatkozó összehasonlító vizsgálatban a 8-MOP bizonyult jobbnak.^{240,242}

A PUVA-fürdő hatásosságát négy vizsgálat tanulmányozta. Ezek közül három vizsgálatban monoterápia szerepelt, heti kettő,²⁴⁴ három,²⁴³ illetve négy²⁵⁵ expozícióval, összehasonlítva az azonos gyakorisággal alkalmazott orális PUVA-kezeléssel. Mindhárom vizsgálat – melyek B evidenciabesorolást kaptak – hasonló hatásosságot mutatott az orálisan alkalmazott terápiával, illetve annál jobb volt (2. evidenciaszint).

A PUVA-krémet egy vizsgálat vetette össze az orálisan alkalmazott PUVA-kezeléssel,²³⁹ és egy másik vizsgálat a 311 nm-es UVB-kezeléssel.²²⁴ Mindkét vizsgálat B evidenciabesorolást kapott, így ez 2. evidenciaszintet eredményezett. Az első vizsgálatban a PUVA-krém heti háromszori alkalmazása 88%-ban hozta a léziók teljes gyógyulását (≥ 90%). A hatásossága kisebb volt, mint az orális

PUVA csoporté, ahol heti négy kezelést alkalmaztak. A második vizsgálatban heti négyszeri kezeléssel a léziók teljes gyógyulása minden vizsgált páciens esetében 5-7 héten belül bekövetkezett, ami megegyezett a 311 nm-es terápia hatásával.

49. táblázat. PUVA: kezdeti dózisok²¹⁴

Bőrtípus	Orálisan alkalmazott PUVA		PUVA-fürdő
	(8-MOP) [J/cm ²]	(5-MOP) [J/cm ²]	(1,0 mg/l 8-MOP) [J/cm ²]
I	0,3	0,4	0,2
II	0,5	1,0	0,3
III	0,8	1,5	0,4
IV	1,0	2,0	0,6

50. táblázat. PUVA: kezelés módja és gyakorisága²¹⁴

1. lépés		
A minimális fototoxikus dózis (MPD) meghatározása	Orálisan alkalmazott PUVA: 72–96 óra elteltével leolvasva	
	PUVA-fürdő: 96–120 óra elteltével leolvasva	
2. lépés		
Terápia kezdete	Kezdeti dózis	Orálisan alkalmazott PUVA: Bőrtípustól függően vagy az MPD 75%-a
		PUVA-fürdő: Bőrtípustól függően vagy az MPD 30%-a
3. lépés		
Heti 2-4 kezelés	Nincs erythema, a beteg jól reagál	Növelni 30%-kal, maximum 2-szer egy héten
	Minimális erythema	Nem szabad növelni
	Perzisztens asymptomaticus erythema	Nem szabad növelni
	Fájdalmas erythema	Terápia megszakítása, amíg a tünetek nem múlnak
4. lépés		
Terápia folytatása	A tünetek elmúlását követően	Az utolsó dózis 50%-kal való csökkentése; további 10%-os növelés

Egyéb terápiás módzatok Egy olyan vizsgálat áll rendelkezésre, amely a psoralen- és UVB- (PUVB) kezelést hasonlítja össze a klasszikus, orálisan alkalmazott PUVA-terápiával (B evidencia). Az eredmények szerint az orálisan alkalmazott PUVA hatásosabb volt, mint a PUVB: a páciensek 86%-ánál tapasztalták a léziók teljes gyógyulását, szemben a PUVB 77%-os eredményével.²⁴⁷ Egy nyolchetes, összehasonlító vizsgálat szerint a 8-MOP fürdő a 311 nm-es UVB-terápiával kombinálva 38%-ban hozta a léziók teljes gyógyulását, szemben a sófürdő és a 311 nm-es UVB-terápia együttes alkalmazásakor tapasztalt 50%-kal.²²² Az orálisan alkalmazott PUVA- és UVB-fényterápia kombinációja a léziók teljes gyógyulását 17± 5,6 kezelés után hozta minden beteg esetében, ezért hatásosabbnak bizonyult az orálisan alkalmazott PUVA-monoterápiánál ugyanebben a csoportban (a betegek 73%-ánál volt tapasztalható gyógyulás, kb. 20 expozíciót követően).²⁴⁵ Egy hasonló vizsgálat nem mutatott ki különbséget a különböző módzatok hatásai között. Mindkét esetben teljes léziógyógyulást tapasztaltak minden páciensnél legfeljebb kilenc kezelés után.²⁴⁹ Az ebben a bekezdésben említett összes vizsgálat B evidenciabesorolást kapott, az ellentmondó eredmények miatt ez összességében 3. evidenciaszintet eredményezett. A fényterápiára vonatkozó további vizsgálatokat – melyeket a szisztematikus irodalomkeresés tartalmaz^{258–264} – illetően lásd még az online evidenciátáblázatokat!

Nemkívánatos gyógyszerreakciók/biztonságosság

UVB (széles sávú, keskeny sávú, 308 nm) A rendelkezésre álló publikációkban kevés adat található az UVB-fényterápia mellékhatásaira vonatkozóan. Az összes UVB-terápiamód esetében –az excimer lézer (308 nm) kivételével – leggyakoribb mellékhatásként az erythemát írták le. Csupán szörványos esetekben jelentették az előfordulását, és a heti kétszeri széles sávú UVB-kezelésben 33%-tól²²¹ a keskeny sávú UVB-fényterápiában 73%-ig²²³ változott a gyakorisága. Súlyos, lokális UV okozza

erythemás tüneteket gyakorta észleltek az excimer lézeres kezelést követően. Jellemző mellékhatásként hólyagosodás, a kezelés alatt tapasztalható égető érzés és elszíneződés vagy hiperpigmentáció jelentkezett.^{215,233,236} A gyógyszerek okozta fototoxicitás nem jelent problémát, mivel a legtöbb fotoaktív gyógyszer nem befolyásolja az UVB MED-et. Ha a MED megfelel a páciens bőrtípusának, a kezelés minden további óvintézkedés nélkül elvégezhető.

PUVA Az orálisan alkalmazott PUVA-kezelés leggyakoribb mellékhatásai: erythema, viszketés és émelygés. Ezekkel a mellékhatásokkal a vonatkozó vizsgálatokban nem foglalkoztak teljes mértékben, vagy nem vették őket figyelembe azonos mértékben. A hasonló, heti háromszori expozíciót alkalmazó vizsgálatokban az erythema gyakorisága 9%²⁵⁶ és 80%²⁵² között ingadozott. A vizsgálatok nagy része erythemát ír le a páciensek kb. 50%-ánál. Az egyik publikációban²⁵³ a viszketés volt a leggyakoribb nemkívánatos hatás (a betegek 83%-ánál jelentkezett); más vizsgálatokban az esetek 25%²⁵² - 46%-ánál²⁵⁰ írták le. A harmadik leggyakoribb nemkívánatos hatás az émelygés volt 35%-os gyakorisággal.^{252,253} Gyakran említették a szédülést, de a gyakoriság

51. táblázat. Fényterápia – Fontos mellékhatások áttekintése

Nagyon gyakori	Erythema, viszketés, hyperpigmentáció
	Csak orálisan alkalmazott PUVA esetén: émelygés
	Csak excimer lézer esetén: bőrhólyagok
Gyakori	–
Alkalmanként előforduló	Bőrhólyagok
Ritka	Orálisan alkalmazott PUVA esetén: pikkelysejtes és basalsejtes carcinoma
Nagyon ritka	–

csupán egy vizsgálatban szerepelt (60%).²⁴⁰ A nemkívánatos hatások előfordulása és a kezelések számának gyakorisága közötti korrelációt a fent említett vizsgálatok alapján nem lehet meghatározni.

A PUVA-fürdőre vonatkozó vizsgálatok egybehangzóan az erythemát és a viszketést jelentették leggyakoribb nemkívánatos hatásként.^{243,244,255} A megfelelő nemkívánatos hatások közvetlen összehasonlítása a megegyező gyakorisággal alkalmazott, orális PUVA-kezelés során tapasztalt nemkívánatos hatásokkal minden vizsgálatban elvégezhető, és egyértelműen azt mutatja, hogy a PUVA-fürdő jobb ebben a tekintetben. Az erythema és a viszketés kevésbé gyakran jelentkezik, mint az orálisan alkalmazott PUVA-kezelésnél; émelygést pedig egyáltalán nem tapasztaltak.

A PUVA-krém esetében is az erythema bizonyult a leggyakoribb nemkívánatos hatásnak,^{224,239} bár előfordulása nem túl gyakori: mindössze a betegek mintegy 5%-ánál észlelték.²²⁴ Ezeken kívül egyes jelentések bőrhólyagosodásról számolnak be.^{224,239}

Egyéb terápiás módok Két vizsgálatban az orálisan alkalmazott PUVA a PUVB-kezeléshez képest kevesebb mellékhatást mutatott, kisebb volt a szédülés és émelygés,²⁴⁷ valamint az erythema²²³ aránya is.

A MOP-fürdő és a 311 nm-es fényterápia kombinációja, csakúgy, mint a sófürdő és a 311 nm-es fényterápia kombinációja, az esetek 10%-ában vezettek erythemához és bőrhólyagosodáshoz.²²²

Hosszú távú biztonságosság (lásd ²¹⁴) Ezen irányelvek kritériumainak értelmében a fenti tanulmány semmiféle adatot nem tartalmaz a különböző terápiás módok hosszú távú biztonságosságát illetően. A következő megjegyzéseket a legfrissebb holland irányelvek tükrében tesszük.

A hosszú távú UVB-fényterápia actinicus károsodáshoz és a bőr idő előtti öregedéséhez vezet. Az UVB-fényterápia potenciális karcinogén hatása vitatott. Állatkísérletek kimutatták a karcinogén hatást, ám ez kevésbé tünt kifejezetten a keskeny sávú terápiánál, a széles sávú UVB-vel szemben. A humán orvoslásban rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet hasonló következtetést levonni. Ezzel szemben az orálisan alkalmazott PUVA-terápia karcinogén hatása bizonyított. A kezelések számának növelésével egyidejűleg növekszik a pikkelysejtes és a basalsejtes carcinoma kialakulásának kockázata is. Habár léteznek olyan jelentések, amelyek a hosszú távú alkalmazást követően a melanómák gyakoribb előfordulásáról számolnak be, mégsem lehetséges egyértelmű választ adni a hosszú távú kockázatra vonatkozó kérdésekre. Ezen felül poikiloderma, PUVA lentigo és cataracta alakulhat ki PUVA-terápia alkalmazásakor.

Nemkívánatos gyógyszerreakciók elkerülése Klinikailag releváns nemkívánatos gyógyszerreakciókat különböző mértékben szinte kizárólag a UV-erythemák okozzák, ami a túladaogolás következménye. Az orálisan alkalmazott PUVA esetében elszigetelt eseteket is feljegyeztek, melyek halállal végződtek. Éppen ezért a fényterápia ideje alatt a betegek folyamatos klinikai monitorozása szükséges, melynek során különösen figyelni kell az erythema kívánt klinikai szinten tartására. Amennyiben az UV erythema klinikai jelei tapasztalhatók, a kezelést meg kell szakítani.

A PUVA-terápia esetén az erythema kialakulása késleltetett, és a tüneti kezelések, mint pl. a corticosteroidok adása nem befolyásolják. Éppen ezért fokozott figyelem szükséges a PUVA-terápia során. Sok esetben a heti négyzseri kezelést hétfőn, kedden, csütörtökön és pénteken alkalmazzák, ami lehetőséget teremt szünet beiktatására, és ezáltal könnyebb az erythema korai felismerése, illetve amennyiben szükséges, a kezelés megszakítása. Az orális PUVA esetében előforduló, egyéb nemkívánatos gyógyszerreakciók csökkenthetők (carcinoma), vagy teljesen elkerülhetők (émelygés) a fotoszenzibilizátorok alkalmazásmentes használatával (PUVA-fürdő vagy -krém).

Mivel a cutan malignitások kialakulása összefüggésben van a kezelések kumulatív számával, folyamatos monitorozás javasolt. Egy ún. UV-útlevél alkalmas lehet erre a célra, melyben pontosan feljegyzik a kezelések számát és a dózisokat. A páciens egész élettartamára vonatkoztatott kumulatív UVA-dózis ajánlott maximális értéke 1000 J/cm². Az orális PUVA-kezelésben részesült nők esetében az eredmények alapján a terápia nem jelent kockázatot a terhességre. Mindazonáltal jobb, ha a terhesség alatt a páciens nem kap PUVA-kezelést, amennyiben ez lehetséges.²⁵⁷ Szoptató anyák nem kaphatnak orális PUVA-kezelést, mivel a psoralenek kiválasztódnak az anyatejben (51. táblázat).

Fontos kontraindikációk/alkalmazási korlátozások

Abszolút kontraindikációk

- Genetikai hibák, melyek fokozott fotoszenzitivitást vagy a bőrrák fokozott kockázatát okozzák, pl. xeroderma pigmentosum, Cockayne-szindróma, Bloom-szindróma;
- Lupus erythematosus
- Fotoszenzitív dermatitis
- Meglévő cutan malignitások

PUVA esetében

- Ciklosporin-kezelés²¹⁴
- Terhesség vagy szoptatás

Relatív kontraindikációk

- Epilepsia
- Fotoszenzibilizáló gyógyszerek elkerülhetetlen használata
- I. bőrtípus
- Dysplasticus melanocytas naevusok
- Kórtörténetben szereplő bőrrák
- Az orvos utasításainak be nem tartása
- Fizikai vagy érzelmi intolerancia a terápiával szemben (NYHA III-IV-es szívelégtelenség, claustrophobia)
- Továbbá az alábbi relatív kontraindikációkat kell figyelembe venni az orálisan alkalmazott PUVA-terápiánál:
 - Magas kumulatív kezelési szám (több mint 150–200 kezelés)
 - Korábbi arzénnel, vagy ionizációs besugárzással végzett terápia
 - Kifejezett májkárosodás²¹⁴

Gyógyszerkölcsönhatások A fototoxikus vagy fotoallergén gyógyszerek (52. táblázat) mellékhatások kialakulásához vezethetnek a PUVA alkalmazása során, mivel a legtöbb fotoaktív

52. táblázat. Fototoxikus és fotoallergén gyógyszerek listája

Fototoxikus gyógyszerek	Fotoallergén gyógyszerek
Tetraciklinek	Tiaprofensav
Fenotiazin	Promethazin
Griseofulvin	Klórpromazin
Nalidixsav	Hydrochlorothiazid
Furoszemid	Quinin
Amiodaron	Naptejek (para-aminobenzoésavak, egyéb)
Piroxicam	Fertőtlenítő, antiszeptikus szerek (hexachlorophene, egyéb)
Tiaprofensav	
Dimethyl-triazenoimidazol-carboxamid	

gyógyszer hatóspektruma az UVA tartományba esik. Ezért PUVA-kezelés előtt a beteget ki kell kérdezni ezeket a gyógyszereket illetően, és amennyiben lehetséges szedésüket fel kell függeszteni.

Használati utasítás A dermatológusok általában jól képzettek a fényterápia alkalmazását illetően, mivel a legtöbb országban ez része a képzési programnak. PUVA-krémmel vagy -fürdővel végzett kezeléskor során megfelelően kell alkalmazni a lokális fotoszenzibilizátort, és az adagolás és a fényexpozíció közötti

időintervallumoknak állandónak kell lenniük az optimális hatásosság elérése érdekében.

Túladagolás/Teendők túladagolás esetén A fényterápia esetében az akut túladagolás UV-erythemához vezet, míg a krónikus "túladagolás" a bőr idő előtti öregedéséhez és a cutan malignitások fokozott kockázatához. Amennyiben az UV-erythema kialakul, a terápiát meg kell szakítani (lásd Adagolás módja és gyakorisága). A fentiek túl lokális, hűsítő szerekkel történő tüneti kezelés szükséges lehet, csakúgy, mint szisztémás antihisztaminok vagy corticosteroidok adása. A PUVA-erythema nem reagál a corticosteroidokra, ezért ezekben az esetekben különös gondossággal kell eljárni, és a hatások késleltetett kialakulását sem szabad figyelmen kívül hagyni. Előnyösnek tűnnek azok a kezelési módok, amelyekben a hét közepén szünetet tartanak. Az orális PUVA-terápia – nagyon ritka esetekben – vezetett már halálhoz, minden esetben azért, mert vagy a fotoszenzibilizátort vagy az UVA-kezelést túladagolták, és súlyos égési sérüléseket idéztek elő.

Speciális megfontolások Mivel a cutan malignitások kialakulása összefüggésben áll a kezelések kumulatív számával, ezt az értéket folyamatosan figyelemmel kell kísérni. Egy ún. UV-ütlevél alkalmas lehet erre a célra. A páciens egész élettartamára vonatkozó kumulatív UVA-dózis ajánlott maximális értéke 1000 J/cm². Ezen kívül a beteget tájékoztatni kell a lehetséges hosszú távú kockázatról.

Szükséges intézkedések

A kezelés előtt

- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- A beteg kórtörténete és klinikai vizsgálata (teljes bőrvizsgálat) különös tekintettel a korábbi expozíciókra, melanocytas naevusokra (különösen, ha dysplastikus) és a cutan malignitásokra
- A szabadidős tevékenységek során kapott UV-expozíciót figyelembe kell venni
- Az orális PUVA-terápia megkezdése előtt UVA-védőszemüveget kell a betegnek felírni

A kezelés alatt

- Klinikai vizsgálat
- A betegség objektív értékelése (mint például PASI/BSA/PGA; arthritis)
- HRQoL (például DLQI/Skindex-29 vagy -17)
- Az alkalmazott UV-dózisokat a fizikai mértékegységek (J/cm² vagy mJ/cm²) feltüntetésével kell dokumentálni
- Dózisemelés céljából az erythema rendszeres monitorozása szükséges
- Az orvosi feljegyzésekben dokumentálni kell a terápiára adott választ, a nemkívánt mellékhatásokat és a kísérő kezeléseket
- A kezelés ideje alatt UV-védőszemüveg használata kötelező; orális PUVA-kezelés esetén UV-védőszemüveg viselése javasolt a gyógyszer bevitelét követő 8 órán keresztül
- Amennyiben a fénynek krónikusan kitett (arc, nyak, hát és kéz) és a genitális területeken nincsenek léziók, ezeket a részeket takarással kell védeni
- A napfény kerülendő, ellenkező esetben napfény elleni védelem alapvető fontosságú

A kezelés után

- Amikor egy kezeléssorozat véget ér a kumulatív UV-dózist és a kezeléseket számát fel kell jegyezni, és a beteget erről tájékoztatni kell
- Különösen azon betegeknél, akik nagyszámú kezelést kapnak (200–250), rutin bőrvizsgálat javasolt a páciens élete végéig.

53. táblázat. Fényterápia – A terápiák kombinációs lehetőségei

	Ajánlás	Megjegyzések
Metotrexát	+	Nincs elegendő adat. Elmondás alapján sikerrel használták a tünetek eltűnésének fázisában
Ciklosporin	–	Kontraindikált. pikkelysejtes carcinoma fokozott kockázatát írták le PUVA alkalmazásakor
Retinoidok	++	Megnövekedett hatásosság a csökkenő kumulatív UV-dózissal ^{115,117,118}
Fumársav-észterek	+/-	Nincs elegendő adat.
Biologikumok	+/-	A bizonyítékok csupán szóbeli beszámolókra korlátozódnak

Kombinált terápiák A fényterápia és egyéb lokális kezelések több lehetséges kombinációját értékelték kontrollált klinikai vizsgálatokban. A lokális termékek fényterápiával történő kombinációjakor általánosságban nem jelentkezett nagyobb számú nemkívánatos hatás (53. táblázat).

Összefoglalás Az irányelvek közé történő beválogatási kritériumoknak 131 mono-, illetve kombinált terápiára vonatkozó értékelt vizsgálatból 56 – különböző fényterápiás módzatokra vonatkozó – vizsgálat felelt meg. A fényterápiával kezelt páciensek kb. három-negyede ért el legalább PASI 75 választ 4-6 hét elteltével, és gyakran a tünetek elmúlása is tapasztalható volt (2. és 3. evidenciaszint). A fényterápia egy biztonságos és nagyon hatásos eljárásnak bizonyult a középsúlyos-súlyos psoriasis vulgaris esetében. A klinikai hatások már 2 héten belül jelentkeznek. A nemkívánat mellékhatások közül leggyakrabban a túlzott expozíció miatt fellépő UV-erythema jelentkezett. Az ismételt vagy a hosszú távú alkalmazás következtében magas, kumulatív UV-dózisok hatását (mint például a bőr idő előtti öregedése) figyelembe kell venni. Ezen felül az orálisan alkalmazott PUVA esetében karcinogén kockázattal is számolni kell, illetve ez a hatás valószínűsíthető a lokálisan alkalmazott PUVA- és UVB-kezelések esetében is. A terápia gyakorlati hasznának térbeli, anyagi, emberi és időbeli korlátai vannak az orvos, valamint időbeli korlátai a beteg részéről. A kezelést finanszírozó intézmény szempontjából a fényterápia jó költséghatékonyságúnak számít. Mindazonáltal figyelembe kell venni a kezelés beteg részéről szükséges potenciálisan magas költség- időráfordítást is.

Terápiás ajánlások

- A fényterápia indukciós terápiaként ajánlott a középsúlyos-súlyos psoriasis vulgaris esetében.
- A keskeny sávú UVB-terápia első választásként ajánlott; a PUVA-kezelés abban az esetben ajánlott, ha az UVB-kezelés nem bizonyult megfelelően hatásosnak.
- Mivel nem igazán praktikus és hosszú távú mellékhatásokat társítanak hozzá (lévén, hogy a nagyobb számú kezelésnél kumulatív sugárzási dózis is növekszik), a fényterápia hosszú távú kezelésnek nem alkalmas.
- Az excimer lézerek használatát az egyes psoriaticus plakkok célzott kezelésére kell korlátozni.

5. A projekt résztvevői és feladataik

A projekt címe	A psoriasis vulgaris szisztémás kezelése
Felépítés	Evidenciaalapú S3 irányelvek
Projektvezető	Professor B. Rzany MD, ScM Division of Evidence Based Medicine (dEBM) Klinik für Dermatologie Charité– Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte Charitéplatz 1 D - 10117 Berlin, Germany Tel.: +49 (0)30-450518-283 Fax: +49 (0)30-450518-927 berthold.rzany@charite.de http://www.debm.de http://www.derma.charite.de
Projekt koordinátor	Delano Pathirana MD Dr Alexander Nast MD, Dr. Natalie Reytan MD Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Titkár	Martin Hussain, Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Egészségügyi adminisztrátor	Ricardo Erdmann Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Módszertani szakértők	Dr Anthony D. Ormerod MD, FRCP Department of Dermatology Foresterhill Aberdeen Royal Infirmary AB25 2ZN Aberdeen, UK a.d.ormerod@abd.ac.uk
	Professor Philippe Saiag MD, PhD Service de Dermatologie Général et Oncologique, Université de Versailles-Saint-Quentin Hôpital Ambroise Paré 9 Avenue Charles de Gaulle 92104 Boulogne CEDEX, France philippe.saiag@apr.aphp.fr
	Dr Catherine Smith MD, FRCP St Johns Institute of Dermatology St Thomas' Hospital Lambeth Palace Road SE1 7EH London, UK Catherine.Smith@gstt.nhs.uk
	Dr Phyllis Spuls MD, PhD Department of Dermatology Room A0-227 Academic Medical Center Meibergdreef 9 P.O. Box 22660 1100 DD Amsterdam, The Netherlands ph.i.spuls@amc.uva.nl

Szakértői csoport	<i>EDF tagok</i>	151, route de St-Antoine-de-Ginestière 06202 Nice, France jean-paul.ortonne@unice.fr
	Professor Jonathan Barker BSc, MD, FRCP, FRCPATH St Johns Institute of Dermatology (Kings College) 9th Floor, Tower Wing Guys Hospital SE1 9RT London, UK jonathan.barker@kcl.ac.uk	Dr Tapio Rantanen MD Dermatology and Allergology Central Hospital of Päijät – Häme Keskussairaankatu 7 15850 Lahti, Finland tapio.rantanen@phks.fi
	Professor Jan D. Bos MD, PhD Department of Dermatology A0-235 Academic Medical Center University of Amsterdam P.O. Box 22700 1100 DE Amsterdam, The Netherlands jan.d.bos@amc.uva.nl	Professor Peter van de Kerkhof MD, PhD Department of Dermatology University Hospital Nijmegen P.O. Box 9101, The Netherlands p.vandekerkhof@derma.umcn.nl
	Professor Sergio Chimenti MD Department of Dermatology University of Rome 'Tor Vergata' PTV – Policlinico Tor Vergata Viale Oxford 81 00133 Rome, Italy chimenti@dermatologica.it	<i>EADV tagok</i>
	Professor Louis Dubertret MD Chef de Service Dermatologie 1 Hôpital Saint-Louis 1 Avenue Claude Vellefaux, France louis.dubertret@free.fr	Professor Bernadette Eberlein MD Klinik und Poliklinik für Dermatologie Technische Universität München Biedersteiner Str. 29 80802 München, Germany eberlein@lrz.tum.de
	Professor James Ferguson MD, FRCP Photobiology Unit Ninewell Hospital and Medical School Dundee DD19SY, UK j.ferguson@dundee.ac.uk	Professor Giampiero Girolomoni MD Clinica Dermatologica presso Ospedale Civile Maggiore Piazzale A. Stefani 1 37126 Verona, Italy giampiero.girolomoni@univr.it
	Dr Alessandro Giunta MD Department of Dermatology University of Rome 'Tor Vergata' PTV – Policlinico Tor Vergata Viale Oxford 81 00133 Rome, Italy giunta@dermoweb.it	Professor Herbert Hönigsmann MD Department of Dermatology Medical University of Vienna AKH-E07 Währinger Gürtel 18–20 1090 Vienna, Austria herbert.hoenigsmann@chello.at
	Professor Christopher Griffiths MD, FRCP, FRCPATH Dermatology Centre University of Manchester Irving Building Hope Hospital Salford, M6 8HD Manchester, UK christopher.griffiths@manchester.ac.uk	Professor Lajos Kemeny MD, PhD Department of Dermatology and Allergology University of Szeged Koranyi Str.6 6720 Szeged/or 6701 P.O. Box 427, Hungary kl@mail.derma.szote.u-szeged.hu
	Dr Seija-Liisa Karvonen MD, PhD Biomedicum Hospital for Children and Adolescents Research Laboratory Haartmaninkatu 8 (4th floor) P.O. Box 700 00029 HUS Helsinki, Finland seija-liisa.karvonen@helsinki.fi	Professor Ulrich Mrowietz MD Psoriasis Center at the Department of Dermatology Schleswig-Holstein University Medical Center, Campus Kiel Schittenhelmstr. 7 24105 Kiel, Germany umrowietz@dermatology.uni-kiel.de
	Dr Luigi Naldi MD Centro Studi GISED Ospedali Riuniti L.go Barozzi 1 24128 Bergamo, Italy luigi.naldi@gised.it	Professor Kristian Reich MD Dermatologikum Hamburg Stephansplatz 5 20354 Hamburg, Germany reich@dermatologikum.de
	Professor Jean-Paul Ortonne MD Service de Dermatologie Hôpital d'Archet	Bővített interdisciplinaris csoport Professor Gerd-R. Burmester MD, PhD (rheumatológus) Rheumatologie und klinische Immunologie Universitätsklinikum Charité Charitéplatz 1 10117 Berlin, Germany gerd.burmester@charite.de
		Dr Paolo Gisondi MD (dermatológus) Dept. of Biomedical and Surgical Science Section of Dermatology University of Verona Piazzale Aristide Stefani 1 37126 Verona, Italy

	<p>paolo.gisondi@univr.it Ray Jobling (páciensképviseelő) Fellow St John's College Cambridge CB2 1TP, UK r.jobling@ntlworld.com</p> <p>Professor Craig Leonardi MD (Nemzetközi Psoriasis Tanács) Central Dermatology 1034 S. Brentwood Blvd Suite 600 St Louis, Mo 63117, USA craig.leonardi@centralderm.com</p> <p>Mara Maccarone (ADIPSO páciensképviseelő) 00193 Rome Via Tacito 90, Italy mara@adipso.org</p> <p>Professor M. Alan Menter MD (Nemzetközi Psoriasis Tanács) Texas Dermatology Associates, P.A. 5310 Harvest Hill Road, Suite 260 TX-75230 Dallas, USA amderm@gmail.com</p> <p>Dr Tamar Nijsten MD, PhD (dermatológus) Department of Dermatology Erasmus Medical Center Room Pb003 3000 CA Rotterdam The Netherland st.nijsten@erasmusmc.nl</p> <p>PD Hans-Dieter Orzechowski MD (klinikai farmakológus) Charité Campus Benjamin Franklin Charité Centrum 04 für Therapieforschung Institut für klinische Pharmakologie und Toxikologie Hindenburgdamm 30 12200 Berlin, Germany hans-dieter.orzechowski@charite.de</p> <p>Dr Helen Richards BSc, ClinPsyD, PhD, C.Psychol. (klinikai pszichológus) Department of Clinical Health Psychology Mercy University Hospital Grenville Place Cork, Ireland hrichards@muh.ie</p> <p>Dr H. Bing Thio MD, PhD (dermatológus) Department of Dermatology Erasmus Medical Center Room Pb003 P.O. Box 2040 3000 CA Rotterdam, The Netherlands h.thio@erasmusmc.nl</p>
Külső bírálók	<p>Dr Michael Bigby MD Beth Israel Deaconess Medical Center 330 Brookline Avenue Boston, MA, 02215, USA mbigby@caregroup.harvard.edu</p> <p>Professor Robert Stern MD Beth Israel Deaconess Medical Center 330 Brookline Avenue Boston, MA, 02215, USA rstern@bidmc.harvard.edu</p> <p>Professor Paul Peter Tak MD, PhD Division of Clinical Immunology and Rheumatology EULAR & FOCIS Center of Excellence Academic Medical Center</p>

	<p>University of Amsterdam F4-218 P.O. Box 22700 1100 DE Amsterdam, The Netherlands P.P.Tak@amc.uva.nl</p> <p>Konszenzus konferenciák moderátora PD Ina Kopp MD Vice Chair of the Standing Commission for Clinical Practice Guidelines, Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) Philipps-Universität Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg, Germany kopp@mailier.uni-marburg.de</p>
--	--

Köszönet illeti Matthew D. Gaskins-t az angolnyelvű irányelvek szerkesztéséért.

6. Érdekellentétek

ADO előadásokat tartott a Wyeth, illetve a Merck-Serono nevében, és kutatói feladatokat látott el Wyeth, Merck-Serono, Schering-Plough, Barrier és Boehringer Ingelheim számára; BE kutatói feladatokat látott el a Wyeth számára; BR tanácsadói feladatokat végzett az Essex Pharma számára; CG tanácsadói feladatokat végzett az Abbott, a Centocor, a Schering-Plough, a Wyeth, a Novartis és a Merck-Serono számára és korlátlan oktatási célú támogatást kapott a Merck-Seronótól; CL az Abbott, az Amgen, a Centocor és a Genentech konzultánsa, kutatói feladatokat látott el az Abbott, az Allergan, az Altana, az Alza, az Amgen, az Astellas, a Celgene, a Centocor, a Genentech, a Bristol Myers, az Eli Lilly, a Galderma, a CombinatoRx, a 3M Pharmaceuticals, a Perrigo Israel Pharmaceutical, a Schering-Plough, az RTL, a Novartis, a Vitae és Wyeth számára és tagja az Abbott, az Amgen, a Centocor, a Genentech és a Warner Chilcott speaker's bureau (szakértői csoport) tagja; CS konzultánsi honoráriumot kapott a Novartistól, a Wyeth fizetett előadója volt, és kutatói feladatokat látott el a Schering-Plough, a Centocor és a Wyeth számára; GG honoráriumot kapott tanácsadó-testületi tagságáért, és előadásaiért az Abbottól, a Schering-Plough-tól, a Wyeth-től, a Centocortól, a Novartistól, a Merck-Seronótól és a Janssen-Cilagtól; G-RB honoráriumot kapott előadásokért és konzultációkért, illetve korlátlan oktatási célú támogatást kapott az Abbottól, az Essetől és a Wyeth-től; HBT honoráriumot kapott tanácsadói és előadói munkájáért a Wyeth-től, a Merck-Seronótól, az Abbottól és a Schering-Plough-tól; HR tanácsadói munkát végzett a Merck-Serono, a Wyeth, a Biogen, a Leo Pharma és a Novartis számára, illetve előadást tartott a psoriasiskezelés betartásának pszichológiai aspektusairól; JB a Merck-Serono, a Schering Plough, a Wyeth, az Abbott és a Janssen-Cilag tanácsadói testületének tagja és e cégek támogatták a – nevükben végzett – szponzorált szimpóziumon való munkáját, illetve szintén e cégek kutatójaként dolgozott; J-PO honoráriumot kapott a gyógyszeripari cégek nevében végzett kommunikációs munkájáért; KR honoráriumot kapott konzultációs és tanácsadói testületi tagságáért, illetve fizetett előadói munkájáért az Abbottól, a Biogen Idec-től, a Centocortól, a UCB-től, a Schering-Plough-tól, a Merck-Seronótól és a Wyeth-től; LD konzultánsi feladatokat látott el gyógyszeripari cégeknek; LN-t támogatta az Abbott, a Merck-Serono, a Wyeth és a Novartis a – nevükben végzett – szponzorált szimpóziumon való munkájáért; PvdK

honoráriumot kapott konzultánsi munkájáért a Schering-Plough-tól, a Cellgene-től, a Centocortól, az Allmiralltól, a UCB-től, a Wyeth-től, a Pfizertől, a Soffinovától, az Abbotttól, az Acteliontól, a Galdermától, a Novartis-tól, a Janssen-Cilagtól és a Leo Pharmától, illetve kutatói munkát látott el a Centocornál, a Wyethnél, a Schering-Ploughnál, a Merck-Seronónál, az Abbottnál és a Philips Lightingnél; NR kutatói munkát látott el gyógyszeripari cégeknél és intézetét szponzorálta a Wyeth; SC a Wyeth, a Schering-Plough, a Merck-Serono és az Abbott konzultációs és tanácsadói testületének tagja, és e cégek a nevükben adott előadásaiért támogatták; S-LK az Abbott, a Schering-Plough és a Wyeth tanácsadói testületének tagja, illetve részvényei vannak az Orionban, részt vett és előadást tartott a Leo Pharma, az Abbott, a Schering-Plough és a Wyeth által szponzorált kongresszusokon és szimpóziumokon, illetve a Merck-Seronónál, a Wyeth-nél és a Schering-Plough-nál végzett kutatói munkát; TN a Merck-Serono, a Wyeth és a Schering Plough megbízásából tartott előadásokat pénzbeli honorárium nélkül, és korlátlan oktatási célú támogatást kapott a Wyeth-től egy, az etanerceptfüggetlen vizsgálatáért; TR honoráriumot kapott előadásaiért az Abbotttól, a Leo Pharmától, a Merck-Seronótól, a Schering-Plough-tól és a Wyeth-től, részt vett az e cégek által szponzorált oktatási rendezvényeken és kongresszusokon, illetve tanácsadói munkát látott el az Abbott, a Merck-Serono és a Schering-Plough számára; UM tanácsadói és előadói feladatokat végzett a psoriasiskezelésben érintett gyógyszeripari cégek számára. AG; AM; AN; DP; H-DO; HH; IK; JDB; JF; LK; MH; MM; PG; PIS; PS; RE; RJ esetében nem áll fenn érdekellentét.

7. Glosszárium

AGREE	A Kutatási és Értékelési Irányelvek Elbírálása (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation [AGREE]) egy olyan eszköz, amellyel megítélhető a klinikai gyakorlati irányelvek minősége. Az AGREE egyrészt a dokumentáció, másrészt különböző szempontok alapján az ajánlások minőségét ítéli meg. Segítségével megítélhető az irányelvek várható érvényessége, amely voltaképpen valószínűség arra nézve, hogy a vizsgálat eléri-e a meghatározott célkitűzéseket. Így az irányelvek kidolgozásánál alkalmazott módszereket, a végső ajánlások tartalmát és a felvétellel kapcsolatos szempontokat vizsgálják az eszközzel.
Vak-vizsgálat	Ennél a módszernél a betegek beválogatását a különböző csoportokba (terápiás vagy kontroll) nem fedik fel a vizsgálatban részt vevő betegek és/vagy kutatók és/vagy asszisztencia és/vagy a vizsgálatot kiértékelők előtt.
Testfelület (BSA)	A testfelület (body surface area [BSA]) egy olyan eszköz, melynek segítségével felmérhető a beteg psoriasisisszal érintett bőrfelületének területe (százalékban). A BSA könnyen meghatározható a egyrésztől a "kilences szabály" módszerrel vagy a páciens kezén lévő érintett területek száma (a beteg egyik kézfejen található érintett terület a BSA 1%-ának felel meg) alapján.

Dermatológiai életminőség index	A dermatológiai életminőség index (Dermatology Life Quality Index [DLQI]) széles körben használt dermatológia-specifikus, életminőség mérésre szolgáló eszköz. 10 kérdésből áll, melyek a páciens előző heti életminőségére vonatkoznak, egy négyponos skála alapján folyik a felmérés: "egyáltalán nem", "kicsit", "elégé" és "nagyon" válaszokkal. Az összesített DLQI-pontszám az egyes kérdésekre adott válaszok pontszámainak összege, mely 0-tól 30-ig terjedhet. A magasabb pontszám rosszabb életminőséget jelent.
Idioszinkratikus reakciók	Congenitális vagy genetikai, némely esetben súlyos reakciók bizonyos, külsőleg alkalmazott készítményekre, sokszor már első alkalommal. Ezeket a fajta reakciókat nem az immunrendszer aktiválja, sokkal inkább dysfuncióból bizonyos enzimek elégtelen működéséből vagy az intakt enzimek teljes hiányából adódnak.
ITT	Beválogatás szerint (Intention-to-treat [ITT]). Olyan módszer, amellyel a betegeket abban a csoportban vizsgálják, amelybe eredetileg beválogatták őket, függetlenül attól, hogy teljes, részleges terápiában részesülnek-e, vagy egyáltalán nem kapnak kezelést.
Minimális erythemadózis	A minimális erythemadózis (MED) olyan objektív érték, mely a beteg fényterápia során használt UV-hullámhosszal szembeni érzékenységét méri. A MED az a legkisebb UV-sugárzási dózis (adott hullámhosszon), amely jól látható, egyértelműen körülhatárolható erythemát okoz. Értékét a besugárzást követő 24 óra elteltével kell meghatározni. A MED-értékelést egy erre a célra szolgáló lámpával kell elvégezni, általában fénynek nem kitett bőrfelületen, fokozatosan emelt UV dózis alkalmazásával.
Minimális fototoxikus dózis	A minimális fototoxikus dózis (MPD) olyan objektív érték, mely a beteg fotokemoterápiával (PUVA) szembeni érzékenységét méri. Az MPD az a legkisebb UVA-sugárzási dózis, amely jól látható, egyértelműen körülhatárolható erythemát okoz a fotoszenzibilizátor adását követően. Értékét a besugárzást követő 72 óra elteltével kell meghatározni. Az MPD meghatározása általában a fénynek nem kitett bőrfelületen történik.
Módosított ITT	Módosított beválogatás szerint (módosított ITT, más néven kvázi ITT). Az ITT populáció egy része; lehetőséget ad a randomizált vizsgálati alanyok kizárására igazolt módon.
PASI	A PASI (Psoriasis Area and Severity Index), azaz a psoriasis által érintett bőrfelület kiterjedését és a betegség súlyosságát mérő mutató egy olyan klinikai számértéket ad meg, amely alapján értékelhető a psoriasis súlyossága. Leírja a psoriasis mértékét, illetve a súlyosságát az erithema, a pikkelyesedés és a plakkok vastagsága alapján. A maximális pontszám: 72.
Psoriasis korlátozottsági mutató (PDI)	A Psoriasis korlátozottsági mutató (PDI) egy hitelesített, a beteg által kitöltendő, 10 kérdésből álló kérdőív, mely a beteg megelőző négy hétben tapasztalt funkcióbeli

	korlátozottságát vizsgálja. Alternatív PDI kérdőív formák 15 kérdésből is állhatnak. A kérdések a napi tevékenységekre, a munkavégzésre, személyes kapcsolatokra és a kezelésre vonatkoznak. A válaszokat egy négyponos skálán kell megadni, melyek az "egyáltalán nem"-től a "nagyon"-ig változnak. A PDI nagymértékben összefügg a DLQI-val.
Általános orvosi értékelés (PGA)	Az általános orvosi értékelés (Physician's Global Assessment [PGA]) egy hatponos skála, mely összefoglalóan meghatározza a betegség milyenségét (erythema, pikkelyesedés mértéke és vastagsága) és a plakkosodás mértékét (BSA) a bázisértékhez viszonyítva. A páciens válaszreakciói: rossz (0–24%), elfogadható (25–49%), jó (50–74%), kiváló (75–99%), vagy gyógyult (100%).
Randomizáció	Olyan módszer, amelyben a vizsgálat résztvevőit véletlenszerűen osztja be kezelési- és kontrollcsoportokba. A randomizációval minimalizálni lehet a csoportok közti esetleges különbségeket azáltal, hogy egyenlő módon osztják be a betegeket a különböző vizsgálati csoportokba, és így egyenletesen oszlanak el a szubjektív módosító tényezők is

Irodalomjegyzék

- Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; **135**: 533–537.
- Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I et al. [Psychosocial consequences of psoriasis – an empirical study of disease burden in 3753 affected people]. *Hautarzt* 2005; **56**: 466–472.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 401–407.
- Stern RS, Nijsten T, Feldman SR et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; **9**: 136–139.
- Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM et al. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 581–583.
- Nast A, Erdmann R, Pathirana D et al. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice – the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. *J Eval Clin Pract* 2008; **14**: 803–806.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV) and Institute for Healthcare Improvement (CBO). *Dutch Guideline for the treatment of severe psoriasis (ultraviolet B, ultraviolet A in combination with oral psoralen, cyclosporin A, methotrexate and acitretine)*. Van Zuiden Communications, 2003.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 826–850.
- Nast A, Kopp I, Augustin M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007; **299**: 111–138.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 486–497.
- Spuls PI, Tuut MK, van Everdingen JJ et al. The practice guideline 'Photo (chemo) therapy and systemic therapy in severe chronic plaque-psoriasis'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; **148**: 2121–2125.
- Augustin M, Kruger K, Radtke MA et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology* 2008; **216**: 366–372.
- Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 729–736.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 280–284.
- Nast A, Reytan N, Rosumek S et al. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; **22**: 1337–1342.
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; **157**: 238–244.
- Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 861–867.
- Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; **5**: 566–574.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**: 210–216.
- Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 659–664.
- Khilji FA, Gonzalez M, Finlay AY. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol* 2002; **147**(Suppl. 62): 50.
- Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; **156**: 945–950.
- Nast A, Spuls PI, Ormerod A et al. A critical appraisal of evidence based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris – 'AGREE-ing' on a common base for European evidence based Psoriasis Treatment Guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2009 Feb 24. [Epub ahead of print]; DOI 10.1111/j.1468-3083.2009.03166.x
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; **296**: 1735–1741.
- Mallbris L, Akre O, Granath F et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; **19**: 225–230.
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; **143**: 1493–1499.
- Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; **80**: 273–290.
- Reich K, Mossner R, König IR et al. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002; **118**: 155–163.

- 29 Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007; **143**: 1559–1565.
- 30 Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1479–1484.
- 31 Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med* 2007; **120**: 953–959.
- 32 Nast A, Kopp IB, Augustin M et al. [S3-guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; **4**(Suppl. 2): S1–S126.
- 33 Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005; **23**: 681–694.
- 34 Picardi A, Abeni D, Melchi CF et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000; **143**: 983–991.
- 35 Richards HL, Fortune DG, Chong SL et al. Divergent beliefs about psoriasis are associated with increased psychological distress. *J Invest Dermatol* 2004; **123**: 49–56.
- 36 Akay A, Pekcanlar A, Bozdogan KE et al. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; **16**: 347–352.
- 37 Esposito M, Saraceno R, Giunta A et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006; **212**: 123–127.
- 38 Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE et al. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res* 2001; **50**: 11–15.
- 39 Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 846–850.
- 40 Wahl A, Loge JH, Wiklund I et al. The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 803–808.
- 41 Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M et al. Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 1067–1075.
- 42 Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; **36**: 259–262.
- 43 Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Perceived deprivation of social touch in psoriasis is associated with greater psychologic morbidity: an index of the stigma experience in dermatologic disorders. *Cutis* 1998; **61**: 339–342.
- 44 Vardy D, Besser A, Amir M et al. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002; **147**: 736–742.
- 45 Leary MR, Rapp SR, Herbst KC et al. Interpersonal concerns and psychological difficulties of psoriasis patients: effects of disease severity and fear of negative evaluation. *Health Psychol* 1998; **17**: 530–536.
- 46 Fortune DG, Richards HL, Kirby B et al. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patients' well-being. *Br J Dermatol* 2004; **151**: 1219–1226.
- 47 Evers AW, Lu Y, Duller P et al. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 1275–1281.
- 48 Fortune DG, Richards HL, Kirby B et al. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 752–756.
- 49 Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE et al. Targeting cognitive-behaviour therapy to patients' implicit model of psoriasis: results from a patient preference controlled trial. *Br J Clin Psychol* 2004; **43**: 65–82.
- 50 Fortune DG, Richards HL, Kirby B et al. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 458–465.
- 51 Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T et al. Influence of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention on rates of skin clearing in patients with moderate to severe psoriasis undergoing phototherapy (UVB) and photochemotherapy (PUVA). *Psychosom Med* 1998; **60**: 625–632.
- 52 Fortune DG, Richards HL, Main CJ et al. Developing clinical psychology services in an outpatient dermatology specialist clinic: what factors are associated with non-uptake of the service? *Clin Psychol Forum* 1998; **115**: 34–36.
- 53 Richards HL, Fortune DG, Weidmann A et al. Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient. *Br J Dermatol* 2004; **151**: 1227–1233.
- 54 Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm* 1958; **78**: 200–203.
- 55 Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett* 2000; **6**: 1–2; 5.
- 56 Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971; **103**: 33–38.
- 57 Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 466–469.
- 58 Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000951.
- 59 van Ede AE, Laan RF, Rood MJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 1515–1524.
- 60 Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: 1013–1018.
- 61 Heydenrael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; **349**: 658–665.
- 62 Morison WL, Momtaz K, Parrish JA et al. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; **6**: 46–51.
- 63 Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970; **140**: 345–355.
- 64 Paul BS, Momtaz K, Stern RS et al. Combined methotrexate – ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; **7**: 758–762.
- 65 Newman M, Auerbach R, Feiner H et al. The role of liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term methotrexate treatment. Improvement in liver abnormalities after cessation of treatment. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 1218–1224.
- 66 Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; **90**: 711–716.
- 67 Chalmers RJ, Kirby B, Smith A et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 444–450.

- 68 Maurice PD, Maddox AJ, Green CA et al . Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 451–458.
- 69 Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 100–103.
- 70 Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol* 2004; **150**: 741–746.
- 71 Müller W, Hermann B. Beeinflussung der Psoriasis durch Cyclosporin A. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; **104**: 1047.
- 72 Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 88–95.
- 73 Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al . Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; **151**(Suppl. 69): 3–17.
- 74 Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H et al . Comparison of two therapeutic regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long-term maintenance of remission of psoriasis with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1996; **6**: 341–343.
- 75 Powles AV, Baker BS, McFadden J et al . Intralesional injection of cyclosporin in psoriasis. *Lancet* 1988; **1**: 537.
- 76 Powles AV, Baker BS, McFadden JP et al . Intralesional cyclosporin in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; **146**: 148–149; discussion 49–50.
- 77 Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993; **14**: 69–74.
- 78 Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R et al . Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology* 2002; **205**: 383–388.
- 79 Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J et al . Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001; **44**: 643–651.
- 80 Mahrle G, Schulze HJ, Farber L et al . Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32**: 78–88.
- 81 Elder CA, Moore M, Chang CT et al . Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol* 1995; **35**: 865–875.
- 82 Ellis CN, Fradin MS, Messana JM et al . Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; **324**: 277–284.
- 83 Engst R, Huber J. [Results of cyclosporin treatment of severe, chronic psoriasis vulgaris]. *Hautarzt* 1989; **40**: 486–489.
- 84 Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A et al . Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989; **21**: 91–97.
- 85 Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD et al . Cyclosporine versus etretinate: Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology* 1993; **187**: 8–18.
- 86 Franchi C, Cainelli G, Frigerio E et al . Association of cyclosporine and 311 nM UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis: a new strategic approach. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; **17**: 401–406.
- 87 Grossman RM, Thivolet J, Claudy A et al . A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; **31**: 68–74.
- 88 Higgins E, Munro C, Marks J et al . Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1989; **121**: 71–74.
- 89 Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J et al . Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; **130**: 366–375.
- 90 Levell NJ, Shuster S, Munro CS et al . Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 1995; **75**: 65–69.
- 91 Meffert H, Brautigam M, Farber L et al . Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997; **77**: 137–141.
- 92 Petzelbauer P, Honigsmann H, Langer K et al . Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; **123**: 641–647.
- 93 Reitamo S, Spuls P, Sassolas B et al . Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; **145**: 438–445.
- 94 Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J et al . Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 623–629.
- 95 Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; **358**: 1042–1045.
- 96 Paul CF, Ho VC, McGeown C et al . Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; **120**: 211–216.
- 97 Agnew KL, Bunker CB. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with ciclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; **17**: 113–114.
- 98 van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE et al . The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; **138**: 84–89.
- 99 Mrowietz U. *Cyclosporin in der Dermatologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2003.
- 100 Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN et al . Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; **150**(Suppl. 67): 11–23.
- 101 Kaoukhov A, Paul C, Lahfa M et al . [Renal function during long-term cyclosporin treatment of psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol* 2000; **127**: 180–183.
- 102 Yuan J, Zhou J, Chen BC et al . Magnesium supplementation prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity via adjusting nitric oxide synthase activity. *Transplant Proc* 2005; **37**: 1892–1895.
- 103 Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; **121**: 1297–1301.

- 104 Gollnick H, Bauer R, Brindley C et al . Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988; **19**: 458–468.
- 105 Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM et al . A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989; **69**: 35–40.
- 106 Ledo A, Martin M, Geiger JM et al . Acitretin (Ro 10–1670) in the treatment of severe psoriasis. A randomized double-blind parallel study comparing acitretin and etretinate. *Int J Dermatol* 1988; **27**: 656–660.
- 107 Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; **146**: 176–177.
- 108 Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK et al . Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988; **18**: 655–662.
- 109 Young HS, Summers AM, Read IR et al . Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; **126**: 453–459.
- 110 Mucida D, Park Y, Kim G et al . Reciprocal TH17 and regulatory T-cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; **317**: 256–260.
- 111 Gollnick HP, Dummmler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; **15**: 799–810.
- 112 Lebowohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: S22–S24.
- 113 Murray HE, Anhalt AW, Lessard R et al . A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**: 598–602.
- 114 Caca-Biljanovska NG, V'Lekova-Laskoska MT. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. *Croat Med J* 2002; **43**: 707–712.
- 115 Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 436–442.
- 116 Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN et al . Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; **20**: 1088–1093.
- 117 Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; **121**: 107–112.
- 118 Saurat JH, Geiger JM, Amblard P et al . Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988; **177**: 218–224.
- 119 Berbis P, Geiger JM, Vaisse C et al . Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. *Dermatologica* 1989; **178**: 88–92.
- 120 Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T et al . Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**: 591–594.
- 121 Gronhøj Larsen F, Steinkjær B, Jakobsen P et al . Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; **143**: 1164–1169.
- 122 Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C et al . Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 1345–1349.
- 123 Conley J, Nanton J, Dhawan S et al . Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis – a case series. *J Dermatolog Treat* 2006; **17**: 86–89.
- 124 Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U. [Efficacy and safety profile of fumaric acid esters in oral long-term therapy with severe treatment refractory psoriasis vulgaris. A study of 83 patients]. *Hautarzt* 1996; **47**: 190–196.
- 125 Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F et al . Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 977–981.
- 126 Bayard W, Hunziker T, Krebs A et al . [Peroral long-term treatment of psoriasis using fumaric acid derivatives]. *Hautarzt* 1987; **38**: 279–285.
- 127 Carboni I, De Felice C, De Simoni I et al . Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatolog Treat* 2004; **15**: 23–26.
- 128 Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R et al . Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; **205**: 46–53.
- 129 Kolbach DN, Nieboer C. Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 769–771.
- 130 Litjens NH, Nibbering PH, Barrois AJ et al . Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type I cytokines. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 444–451.
- 131 Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. German Multicentre Study. *Br J Dermatol* 1998; **138**: 456–460.
- 132 Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J et al . [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; **134**: 2387–2391.
- 133 Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R et al . Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; **149**: 363–369.
- 134 U.S. Food and Drug administration. *Full prescribing information, Humira (adalimumab)*. 2008. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/125057s114lbl.pdf>
- 135 European Medicines Agency. *Summary of product characteristics, Humira 40 mg solution for injection*. 2008. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-PI-en.pdf>.
- 136 Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al . Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; **117**: 244–279.
- 137 Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2008; **4**: 345–351.
- 138 Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008; **Jul 11**.
- 139 Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al . Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**: 598–606.
- 140 Menter A, Tyring SK, Gordon K et al . Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 106–115.
- 141 Abbott Laboratories Ltd. *Fachinformation Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze*. January 2008. Available at: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
- 142 Martinez LC, Harrison-Balestra C, Caeiro JP et al . The role of the QuantiFERON-TB Gold test as screening prior to administration of tumor necrosis factor inhibitors. *Arch Dermatol* 2007; **143**: 809–810.
- 143 Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E et al . Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; **114**: 587–590.
- 144 Smith EC, Riddle C, Menter MA et al . Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008; **47**: 514–518.

- 145 Nestorov I, Zitnik R, DeVries T et al . Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**: 435–445.
- 146 Moore A, Gordon KB, Kang S et al . A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; **56**: 598–603.
- 147 Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al . Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006; **10**: 1–233, i–iv.
- 148 Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N et al . A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 1627–1632; discussion 32.
- 149 Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al . Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2014–2022.
- 150 Papp KA, Tying S, Lahfa M et al . A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 1304–1312.
- 151 Tying S, Gottlieb A, Papp K et al . Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; **367**: 29–35.
- 152 Cassano N, Loconsole F, Galluccio A et al . Once-weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; **19**: 225–229.
- 153 Tying S, Gordon KB, Poulin Y et al . Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; **143**: 719–726.
- 154 Costanzo A, Mazzotta A, Papoutsaki M et al . Safety and efficacy study on etanercept in patients with plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 187–189.
- 155 Stern RS, Nijsten T. Insuring rapid and robust safety assessment. *J Invest Dermatol* 2004; **122**: 857–858.
- 156 Wyeth Europa Ltd. *Fachinformation Enbrel® 50 mg Fertigspritze*. November 2007. Available at: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep>.
- 157 Eitsehadi P, Greaves MW, Wallach D et al . Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; **96**: 146–151.
- 158 Partsch G, Steiner G, Leeb BF et al . Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; **24**: 518–523.
- 159 Boyman O, Hefti HP, Conrad C et al . Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004; **199**: 731–736.
- 160 Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM et al . Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumour necrosis factor-alpha. *Nature* 1987; **329**: 630–632.
- 161 MacDermott RP. Alterations of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 1996; **31**: 907–916.
- 162 Matsuno H, Yudoh K, Katayama R et al . The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology (Oxford)* 2002; **41**: 329–337.
- 163 Scallon BJ, Moore MA, Trinh H et al . Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; **7**: 251–259.
- 164 Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR et al . Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; **124**: 1774–1785.
- 165 Di Sabatino A, Cicciocioppo R, Cinque B et al . Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut* 2004; **53**: 70–77.
- 166 Smeets TJ, Kraan MC, van Loon ME et al . Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 2155–2162.
- 167 Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al . Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1150–1157.
- 168 Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al . Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; **357**: 1842–1847.
- 169 Gottlieb AB, Evans R, Li S et al . Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: 534–542.
- 170 Reich K, Nestle FO, Papp K et al . Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; **366**: 1367–1374.
- 171 Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**: 886–891.
- 172 Smith CH, Jackson K, Bashir SJ et al . Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 160–169.
- 173 Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al . Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 954–960.
- 174 Reich K, Nestle FO, Papp K et al . Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 1161–1168.
- 175 Reich K, Nestle FO, Wu Y et al . Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007; **17**: 381–386.
- 176 Baert F, Noman M, Vermeire S et al . Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; **348**: 601–608.
- 177 Centocor, Inc. Data on file, Module 2.7.4 summary of clinical safety. *Psoriasis BLA* 2006; pp. 207, 209, 219.
- 178 Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 3013–3022.
- 179 Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Pharmacotherapy* 2005; **25**: 1181–1192.
- 180 Keystone EC. Advances in targeted therapy: safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**(Suppl. 2): ii34–36.
- 181 Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al . Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 2385–2392.
- 182 Roberts L, McColl GJ. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2004; **34**: 687–693.

- 183 Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; **27**: 307–324.
- 184 Mazurek GH, Jereb J, Lobue P et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; **54**: 49–55.
- 185 (CDC). C. f. D. C. a. P. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha – California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; **53**: 683–686.
- 186 European Medicines Agency. *Stelara, European Public Assessment Report. EPARs for authorised medicinal products for human use*. 2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm>.
- 187 Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; **345**: 248–255.
- 188 Krueger GG, Papp KA, Stough DB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**: 821–833.
- 189 Gribetz CH, Blum R, Brady C et al. An extended 16-week course of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53**: 73–75.
- 190 Ortonne JP. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intramuscular administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; **17**(Suppl. 2): 12–16.
- 191 Lowe NJ, Gonzalez J, Bagel J et al. Repeat courses of intravenous alefacept in patients with chronic plaque psoriasis provide consistent safety and efficacy. *Int J Dermatol* 2003; **42**: 224–230.
- 192 Ortonne JP, Khemis A, Koo JY et al. An open-label study of alefacept plus ultraviolet B light as combination therapy for chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; **19**: 556–563.
- 193 Perlmutter A, Cather J, Franks B et al. Alefacept revisited: our 3-year clinical experience in 200 patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 116–124.
- 194 Genentech, Inc. Efalizumab information sheet. 2005.
- 195 Jullien D, Prinz JC, Langley RG et al. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva): mechanisms of action. *Dermatology* 2004; **208**: 297–306.
- 196 Dubertret L, Sterry W, Bos JD et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 170–181.
- 197 Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Jama* 2003; **290**: 3073–3080.
- 198 Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2004–2013.
- 199 Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 425–433.
- 200 Menter A, Gordon K, Carey W et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; **141**: 31–38.
- 201 Papp K, Bissonnette R, Krueger JG et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**: 665–674.
- 202 Papp KA, Bressinck R, Fretzin S et al. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol* 2006; **45**: 605–614.
- 203 Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG et al. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; **3**: 614–624.
- 204 Papp KA, Miller B, Gordon KB et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: S164–S170.
- 205 Gottlieb A, Krueger JG, Bright R et al. Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 428–435.
- 206 Menter A, Kosinski M, Bresnahan BW et al. Impact of efalizumab on psoriasis-specific patient-reported outcomes. Results from three randomized, placebo-controlled clinical trials of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; **3**: 27–38.
- 207 Genentech, Inc. *Important drug warning regarding raptiva® (efalizumab)*. 2008. Available at: http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/raptiva_dhcp_pml2.pdf.
- 208 Scheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2006; **5**: 197–209.
- 209 Carey W, Glazer S, Gottlieb AB et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: S171–S181.
- 210 Serono Europe Ltd. *Fachinformation Raptiva 100 mg/ml*. November 2007. Available at: <http://www.fachinfo.de/data/fi/fjsearch?praep>.
- 211 Gisondi P, Giglio MD, Girolomoni G. Effective management of psoriasis symptom worsening during efalizumab therapy without discontinuing treatment: a case study. *J Dermatolog Treat* 2006; **17**: 172–175.
- 212 Honigsman H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; **26**: 343–350.
- 213 Yano K, Kadoya K, Kajiji K et al. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 115–121.
- 214 Holze E, Honigsman H, Rocken M et al. [Recommendations for phototherapy and photochemotherapy]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; **1**: 985–997.
- 215 Bonis B, Kemeny L, Dobozy A et al. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997; **350**: 1522.
- 216 Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF et al. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1989; **20**: 748–754.
- 217 Ring J, Kowalzik L, Christophers E et al. Calcitriol 3 microg g-1 ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 495–499.
- 218 Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R et al. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; **133**: 1514–1522.
- 219 Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H et al. Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* 1979; **59**: 241–244.
- 220 Petrozzi JW. Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol* 1983; **119**: 207–210.
- 221 Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D et al. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology* 2000; **200**: 17–24.

- 222 Arnold WP, van Andel P, de Hoop D et al . A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol* 2001; **145**: 352–354.
- 223 Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN et al . A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 728–732.
- 224 Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM et al . Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 734–739.
- 225 Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; **16**: 202–206.
- 226 Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 325–328.
- 227 Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004; **84**: 132–137.
- 228 Cameron H, Yule S, Moseley H et al . Taking treatment to the patient: development of a home TL-01 ultraviolet B phototherapy service. *Br J Dermatol* 2002; **147**: 957–965.
- 229 Koek MB, Buskens E, Bruijnzeel-Koomen CA et al . Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. Results of a literature review, a web search, and a questionnaire among dermatologists. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 701–711.
- 230 Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; **128**: 853–855.
- 231 Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995; **133**: 909–913.
- 232 Taibjee SM, Cheung ST, Laube S et al . Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 960–966.
- 233 Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**: 701–708.
- 234 Feldman SR, Mellen BG, Housman TS et al . Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**: 900–906.
- 235 Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat* 2004; **15**: 94–97.
- 236 Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y et al . 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 619–624.
- 237 Kollner K, Wimmershoff MB, Hintz C et al . Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 750–754.
- 238 Torras H, Aliaga A, Lopez-Esteban JL et al . A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2004; **15**: 98–103.
- 239 Barth J, Dietz O, Heilmann S et al . [Photochemotherapy by 8-methoxypsoralen and UVA in psoriasis vulgaris – clinical experiences in 5 dermatological departments of GDR (author's transl)]. *Dermatol Monatsschr* 1978; **164**: 401–407.
- 240 Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994; **10**: 217–220.
- 241 Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995; **133**: 417–422.
- 242 Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A et al . A reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992; **1**: 46–51.
- 243 Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; **127**: 392–395.
- 244 Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC et al . A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; **25**: 111–114.
- 245 Diette KM, Momtaz TK, Stern RS et al . Psoralens and UV-A and UV-B twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1984; **120**: 1169–1173.
- 246 Hanke CW, Steck WD, Roenigk HH Jr. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with betamethasone valerate. *Arch Dermatol* 1979; **115**: 1074–1077.
- 247 Khurshid K, Haroon TS, Hussain I et al . Psoralen-ultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol* 2000; **39**: 865–867.
- 248 Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; **140**: 661–666.
- 249 Park YK, Kim HJ, Koh YJ. Combination of photochemotherapy (PUVA) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 1988; **15**: 68–71.
- 250 Parker S, Coburn P, Lawrence C et al . A randomized double-blind comparison of PUVA-etrinate and PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; **110**: 215–220.
- 251 Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L et al . Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974; **291**: 1207–1211.
- 252 Rogers S, Marks J, Shuster S et al . Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet* 1979; **1**: 455–458.
- 253 Vella Briffa D, Rogers S, Greaves MW et al . A randomized, controlled clinical trial comparing photochemotherapy with dithranol in the initial treatment of chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1978; **3**: 339–347.
- 254 Henseler T, Wolff K, Honigsmann H et al . Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981; **1**: 853–857.
- 255 Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H et al . Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; **189**: 256–259.
- 256 Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: a randomized double blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 1993; **3**: 351–354.
- 257 Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; **127**: 347–350.

- 258 McBride SR, Walker P, Reynolds NJ. Optimizing the frequency of outpatient short-contact dithranol treatment used in combination with broadband ultraviolet B for psoriasis: a randomized, within-patient controlled trial. *Br J Dermatol* 2003; **149**: 1259–1265.
- 259 Belsito DV, Kechijian P. The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol* 1982; **118**: 319–321.
- 260 LeVine MJ, Parrish JA. The effect of topical fluocinonide ointment on phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1982; **78**: 157–159.
- 261 Frost P, Horwitz SN, Caputo RV, Berger SM. Tar gel-phototherapy for psoriasis. Combined therapy with suberythemogenic doses of fluorescent sunlamp ultraviolet radiation. *Arch Dermatol* 1979; **115**: 840–846.
- 262 Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 821–828.
- 263 Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: a combination. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**: 687–690.
- 264 Diette KM, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Role of ultraviolet A in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984; **11**: 441–447.

8. További információ

További hasznos információt találhat e cikk online verziójában:

S1 táblázat. Biologikumok

S2 táblázat. Ciklosporin

S3 táblázat. Fumársav-észterek

S4 táblázat. Lézer

S5 táblázat. Metotrexát

S6 táblázat. PUVA

S7 táblázat. UV

S8 táblázat. UV-PUVA

S9 táblázat. Retinoidok

Megjegyzés: a Wiley-Blackwell és az EADV nem vállalnak felelősséget a szerzők által rendelkezésre bocsátott kiegészítő anyagok tartalmáért és használhatóságáért. Minden kéréssel (kivéve hiányzó anyagokra vonatkozókat) forduljon az adott cikk szerzőjéhez!

I. függelék. Szakirodalom-értékelési űrlap

Szám:

A. A cikk felhasználása/kizárása:

Ez egy előszűrő folyamat. Amennyiben a cikk kizárásra kerül, sem a minősége, sem az eredménye nem kerül értékelésre. (A szürke négyzet bejelölése = a cikk kizárása)

- Szerző + Év:
- Nyelv:
- A vizsgálat típusa: prospektív vizsgálat? igen nem
- Betegszám = 20? igen nem
- Fenntartó terápia vizsgálat közbeni eredmények nélkül = 16 hét?
igen nem Indukciós és fenntartó terápiás vizsgálat
- Kizárólag felnőttek (= 17 év)? igen nem/nincs meghatározva
- A psoriasis típusa: =75%-a a vizsgált populációnak krónikus plakkos psoriasisban (CPP) (psoriasis vulgaris) szenved?
igen nem/ nincs meghatározva

Kivétel: Az a vizsgálat, amelyben a vizsgált populációban kevesebb, mint 75% a CPP aránya beválogatható, amennyiben a krónikus plakkos psoriasis (psoriasis vulgaris) esetén a hatásosságra vonatkozó adatok fel vannak tüntetve.

- A kezelés típusa?
monoterápia kombinált terápia egyértelmű besorolása nem lehetséges
- Általános dózis? igen nem
- Pl.:
Egésztestes PUVA: maximum hetente négy alkalommal (kizárólag orális PUVA)
Metotrexát: maximum 30 mg/hét
Ciklosporin: maximum 5 mg/kg/nap (Sandimmun[®], Neoral[®])
- A vizsgálati eredmény hatásosságának objektív mérési módja meghatározott? igen nem
- Szisztémás és fényterápia esetén:
Tartalmazza az 50%, 75% vagy 90%-os javulást elérő betegek számát. A 90% a tünetek elmúlását, csupán nagyon kis mértékű meglétét vagy PASI 90-t jelent.

Lokális terápia esetén nincs meghatározva.

- Kivétel:
Cikk kategóriája: Áttekintés Biztonságossági tanulmány egyéb
Cikkre való hivatkozás: igen nem

B. A cikkek minősége/Módszerek/részben táblázatos formában kerülnek publikálásra

- Randomizáció? Igen Nem
- A randomizáció sorrendjének megadása.
Rendelkezésre áll információ? Igen Nem bizonytalan megfelelő nem megfelelő
- Eltitkolt allokáció
Megfelelő – pl. harmadik személy, vagy nem átlátszó, lepecsételt boríték A
Nem egyértelmű – nem áll rendelkezésre elegendő adat B
Nem megfelelő – pl. nyílt lista vagy hét napja C
Nem használt D
- Vak vizsgálat
Résztevő/Beteg Igen Nem bizonytalan
Klinikus Igen Nem bizonytalan
Eredmény értékelője Igen Nem bizonytalan
- Utókövetésből kiesettek
A randomizált résztvevőket abban a csoportban értékelték ki, amelybe eredetileg beválogatták? (ITT elemzés?)
Igen Nem bizonytalan

6. A betegség súlyosságának egyértelmű meghatározása? Igen Nem bizonytalan
 Hogyan van meghatározva:
7. A vizsgálat elején összehasonlíthatók voltak a csoportok? Igen Nem bizonytalan
 A következő eltérések voltak:
8. Megfelelő a beavatkozások leírása? Igen Nem bizonytalan
9. Volt megszakított korábbi vizsgálat? Igen Nem bizonytalan
10. Megfelelő a vizsgálat időtartama? Igen Nem bizonytalan
11. Egyidejű, aktív kezelés engedélyezett? Igen Nem bizonytalan
 Részletek:
12. Vállalt beteg-együttműködés megtörtént? Igen Nem bizonytalan
 Értékeléshez használt módszer:
13. Szponzoráció
 Pontosan feltüntetett: Igen Nem bizonytalan
 Név:

C. Evidenciabesorolás

Ez a cikk a következő kategóriába tartozik:

- A1 Meta-elemzés, amely tartalmaz legalább egy A2 evidenciájú randomizált klinikai vizsgálatot; a különböző tanulmányok eredményeinek egybehangzóknak kell lenniük.
- A2 Randomizált, kettős-vak, magas minőségi szintet képviselő klinikai vizsgálat (pl. mintaméret-számítás, betegbeválogatási folyamatára, ITT-elemzés, elégséges méret)
- B Randomizált, alacsonyabb minőségi szintet képviselő klinikai vagy egyéb összehasonlítható vizsgálat (pl. nem randomizált kohorsz vagy esetkontrollált vizsgálat)
- C Nem összehasonlítható tanulmány

D. Eredmények/táblázatos formában kerülnek publikálásra

Módszerek/Eredmények

1. Betegek száma:
2. A kezelés maximális időtartama:
3. Beavatkozás/Adagolási séma
 1. részvizsgálat:
 2. részvizsgálat:
 3. részvizsgálat:
 4. részvizsgálat:
- Megjegyzés: kérjük, tüntesse fel a vizsgálat felépítését tekintettel a kezelési csoportokra, az egyes részvizsgálatokban adagolt dózisokat.*
4. A kezelés sikerességének eredménye/meghatározása/A hatás mérése
 A kezelés sikerességének meghatározása:
 teljes remisszió részleges remisszió
 Időpont (16 héthez közeli legyen):
 1. részvizsgálat:
 2. részvizsgálat:
 3. részvizsgálat:
 4. részvizsgálat:
 A kezelés sikerességének meghatározása:
 teljes remisszió részleges remisszió
 Időpont:
 1. részvizsgálat:
 2. részvizsgálat:
 3. részvizsgálat:
 4. részvizsgálat:
5. Amennyiben a teljes vagy a részleges remisszió mellett egyéb hatás is leírásra kerül, kérjük, adja meg az eredményt (pl.PASI, TSS), valamint az eredmény típusát (pl. átlagos változás a PASI-pontszámokban, 95%-os megbízhatósági intervallum vagy szórás mellett).
 Egyéb pontszám/hatás meghatározása:

- Időpont:
1. részvizsgálat:
2. részvizsgálat:
3. részvizsgálat:
4. részvizsgálat:
6. Leírt remisszió/visszaesés igen nem
- Remisszió/visszaesés meghatározása
- Remisszió/visszaesés időtartama:
1. részvizsgálat:
2. részvizsgálat:
3. részvizsgálat:
4. részvizsgálat:
- Utókövetés időtartama:
7. Meghatározott nemkívánatos gyógyszerreakciók
Melyek a legfontosabb mellékhatások (leggyakoribb és legsúlyosabb)?
Felsorolás, amennyiben nincsenek részletesen meghatározva:
1. részvizsgálat:
2. részvizsgálat:
3. részvizsgálat:
4. részvizsgálat:
8. Utókövetésből kiesettek

1. részvizsgálat	2. részvizsgálat	3. részvizsgálat	4. részvizsgálat
$n = \dots\dots\dots$	$n = \dots\dots\dots$	$n = \dots\dots\dots$	$n = \dots\dots\dots$
$\% = \dots\dots\dots$	$\% = \dots\dots\dots$	$\% = \dots\dots\dots$	$\% = \dots\dots\dots$

9. Nemkívánatos gyógyszerreakciók miatti kiesés
A betegek főleg a nemkívánatos hatások miatt estek ki?

1. részvizsgálat	2. részvizsgálat	3. részvizsgálat	4. részvizsgálat
igen <input type="checkbox"/> nem <input type="checkbox"/>	igen <input type="checkbox"/> nem <input type="checkbox"/>	igen <input type="checkbox"/> nem <input type="checkbox"/>	igen <input type="checkbox"/> nem <input type="checkbox"/>
$n = \dots\dots\dots$	$n = \dots\dots\dots$	$n = \dots\dots\dots$	$n = \dots\dots\dots$
$\% = \dots\dots\dots$	$\% = \dots\dots\dots$	$\% = \dots\dots\dots$	$\% = \dots\dots\dots$