

Bizonyítékokon alapuló irányelvek

a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez

Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma

Kui Róbert¹ | Kemény Lajos¹ | Gyulai Rolland² | Szegedi Andrea^{3,4} |
Remenyik Éva³ | Sárdy Miklós⁵ | Holló Péter⁵ | Wikonkál Norbert^{5,6}

¹ Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

² Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

³ Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, AOK Bőrgyógyászati Tanszék

⁴ Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, AOK Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék

⁵ Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

⁶ Magyar Honvédség Egészségügyi Központ

1. Bevezetés	3
1.1. HÁTTÉR	3
1.2. AZ IRÁNYELVEK ALKALMAZÁSI ÉRVÉNYESSÉGI TERÜLETE	3
1.3. AZ IRÁNYELVEK BEVEZETÉSÉNEK ALAPFELTÉTELE	3
1.4. AZ IRÁNYELVEK CÉLJAI	3
1.5. MEGJEGYZÉSEK AZ IRÁNYELVEK HASZNÁLATÁHOZ	4
2. A psoriasis részletes leírása	5
2.1. EPIDEMIOLOGIA	5
2.2. GENETIKA	5
2.3. PATOGENEZIS	6
2.4. KLINIKAI FORMÁK	6
2.5. DIAGNOSZTIKAI MEGKÖZELÍTÉS	7
2.6. A SÚLYOSSÁG ÉRTÉKELÉSE	7
2.7. ÉLETMINŐSÉG	7
3. A psoriasis lokális kezelésének elvei	8
3.1. A PSORIASIS LOKÁLIS KEZELÉSÉNEK ÁLTALÁNOS ELVEI	8
3.2. A PSORIASIS LOKÁLIS KEZELÉSÉNEK RÉSZLETES BEMUTATÁSA	8
3.2.1. Kortikoszteroidok	8
3.2.2. D3-vitamin analógok	15
3.2.3. Ditranol	17
3.2.4. Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények	20
3.2.4.1. Kalcipotriol/betametazon-dipropionát fix kombinációja	20
3.2.4.2. Kortikoszteroidok és szalicilsav kombinációja	22
3.2.5. Kalcineurin inhibitorok	23
3.2.6. Kátrányszármazékok	25
3.2.7. Tazaroten	25
4. Gondozás	26
5. Irodalom	26
6. Melléklet	28

1. Bevezetés

1.1. HÁTTÉR

A psoriasis vulgaris egy gyakori, krónikus lefolyású megbetegedés, mely a súlyos tüneteket mutató betegek esetében jelentősen csökkentheti az életminőséget. A psoriasis a nyugati, iparosodott országokban 1,5–2%-os incidenciát mutat. Az életminőséget mérő vizsgálatok azt mutatják, hogy a betegség a súlyosságtól függően jelentős terhet jelenthet az érintett betegek számára, mely megnyilvánulhat fogyatékoság vagy pszichoszociális megbélyegzés formájában is. A betegek körében végzett felmérések alapján a psoriasishoz társuló mentális és fizikai károsodások más súlyos, krónikus betegségekben tapasztaltakhoz hasonlóak, mint a 2-es típusú diabétesz vagy a krónikus légzőszervi betegségek. A psoriasisban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a betegeknek csak 25%-a elégedett teljes mértékben a kezelés sikerével, 50%-uk mérsékelten, és mintegy 20%-uk kevéssé elégedett a kezelés eredményével. Emellett különösen magas, mintegy 40% azon betegek aránya, akik nem tartják be a szisztémás kezelési előírásokat. A tapasztalat azt mutatja, hogy a psoriasisban szenvedő betegek kezelésének kiválasztásában inkább tradicionális elvek, mintsem az egyes kezelési eljárások hatékonyságát mérő, bizonyítékokon alapuló klinikai vizsgálatok eredményei játszanak szerepet. Ezen felül az orvosok gyakran vonakodnak szisztémás kezelést alkalmazni, egyrészt mivel a betegek nemkívánatos események tekintetében végzendő monitorozása további erőfeszítéseket igényel, másrészt bizonyos esetekben a más gyógyszerekkel való kölcsönhatás kockázatának fennállása miatt.

1.2. AZ IRÁNYELVEK ALKALMAZÁSI ÉRVÉNYESSÉGI TERÜLETE

Bőrgyógyászat.

1.3. AZ IRÁNYELVEK BEVEZETÉSÉNEK ALAPFELTÉTELE

A kompetens szakmai kollégiumok általi elismerés.

1.4. AZ IRÁNYELVEK CÉLJAI

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

1. Az irányelvek kidolgozása során az orvosi tapasztalat és a hagyományos kezelési elvek is megfontolásra kerülnek, azonban ezeket felválthatják a psoriasis kezelési eljárásainak hatékonyságát vizsgáló bizonyítékokon alapuló eredmények.
2. Az irányelvek további célja, hogy a rendelkezésre álló terápiákról részletes tájékoztatást nyújtson, így segítve elő a psoriasisban szenvedő betegek számára, egyénre szabottan, a legmegfelelőbb terápia kiválasztását. Ez a későbbiekben növelheti a betegek kezelésében történő együttműködését, és a psoriasisban alkalmazott kezelési eljárások kockázat/haszon arányának optimalizálását eredményezheti.

1. Bevezetés

1.5. MEGJEGYZÉSEK AZ IRÁNYELVEK HASZNÁLATÁHOZ

Az evidenciák besorolása (Grade of Evidence):

- A1** Olyan metaanalízis, amely magába foglal legalább egy A2 evidenciabesorolású randomizált klinikai vizsgálatot. Továbbá, a metaanalízisben szereplő különböző vizsgálatok eredményeinek összhangban kell lenniük egymással.
- A2** Randomizált, kettős-vak, magas minőségi szintet képviselő klinikai vizsgálat (pl. minta-méret-számítás, betegbeválogatási folyamatára, ITT-elemzés, elégséges méretszámítások).
- B** Randomizált, alacsonyabb minőségi szintet képviselő klinikai vagy más összehasonlító vizsgálat (pl. nem randomizált, kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálat).
- C** Nem összehasonlító tanulmány.
- D** Szakértői vélemény.

Evidenciaszintek (Level of Evidence):

- 1** - A kezelési eljárást A1 vagy A2 evidenciabesorolású vizsgálatok támasztják alá, melyek eredménye túlnyomórészt összhangban van egymással.
- 2** - A kezelési eljárást A2 vagy B evidenciabesorolású vizsgálatok támasztják alá, melyek eredménye túlnyomórészt összhangban van egymással.
- 3** - A kezelési eljárást B vagy C evidenciabesorolású vizsgálatok támasztják alá, melyek eredménye túlnyomórészt összhangban van egymással.
- 4** - Kevés szisztematikus empirikus bizonyíték áll rendelkezésre vagy nincs ilyen jellegű adat.

Terápiás ajánlás

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

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

- ↑↑ **Kifejezetten ajánlott kezelés**
- ↑ **Ajánlott kezelés**
- **A kezelés ajánlása nem egyértelmű**
- ↓ **Nem javasolt kezelés**
- ↓↓ **Egyáltalán nem javasolt kezelés**

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

2. A psoriasis részletes leírása

2. A psoriasis részletes leírása

2.1. EPIDEMIOLOGIA

A betegség leggyakoribb formája a plakkos psoriasis, melynek prevalenciája a fejlett nyugati országokban hozzávetőlegesen 2%. A plakkos psoriasist további két csoportba osztjuk: 1-es típusú psoriasis, mely viszonylag fiatal korban jelentkezik (általában 40 éves kor előtt), gyakran pozitív a családi kórtörténet, és összefüggésben áll számos génnel, legszorosabb kapcsolttság a HLA-Cw6 génnel igazolt; illetve a 2-es típusú psoriasis, mely viszonylag később jelentkezik (általában 40 év felett), rendszerint negatív a családi kórtörténet, és nem mutatható ki semmilyen egyértelmű asszociáció HLA génnel. Több más, szintén krónikus gyulladáshoz vezető kórkép, mint pl. a Crohn-betegség, gyakrabban fordul elő psoriasisos betegeknel, mely alátámasztja a „közös patogenetikai útvonal” elméletét. Mindezeket felül – hasonlóan más, krónikus gyulladáshoz vezető állapotokhoz – a psoriasis összefüggésbe hozható egy konkrét kísérőbetegség-együttessel, melyről úgy tudjuk, hogy legalább részben összefügg ezen kórképek szisztémás gyulladáshoz vezető természetével. Példaként említhető a metabolikus szindróma (alacsony HDL-koleszterin-szint, magas trigliceridszint, magas szérumszintű glükóz szint, valamint az obesitasban szenvedő betegeknel hipertenzió), mely gyakrabban figyelhető meg psoriasisos betegeknel. Ezek a kísérő betegségek potenciálisan növelik a cardiovascularis kockázatot a psoriasisos betegeknel. Mindez ellentmond annak a korábbi elképzelésnek, hogy a psoriasis nem okozhatja a páciens élettartamának megrövidülését. Epidemiológiai tanulmányok igazolják, hogy például egy súlyos psoriasisban szenvedő, 30 éves beteg esetében háromszorosára nőtt a myocardialis infarktus kockázata. A myocardialis infarktus vagy stroke okozta mortalitás körülbelül 2,6-szor nagyobb azoknál a betegeknel, akik fiatal koruktól kezdve vagy gyakran szorulnak kórházi kezelésre a psoriasis miatt. Továbbá a súlyos psoriasisban szenvedő betegek várható élettartama 3–4 évvel rövidebb (a vonatkozó befolyásoló tényezőkkel végzett korrigálást követően), mint a betegségben nem szenvedő egyéneké. A psoriasisos betegek mintegy 20%-a szenved ízületi gyulladástól, melyet arthritis psoriaticának nevezünk.

2.2. GENETIKA

A plakkos psoriasis többfaktoros, poligénes öröklődési mintázatot mutat. Számos hajlamosító gént (PSORS) és a psoriasisal összeköthető, számos egyéb genetikai variációt is azonosítottak, többek között a tumornekrózis faktor α -t (TNF- α), az interleukin (IL-) 12/23 p40-et és az IL-23 receptort kódoló génekben. Ezen túlmenően plakkos psoriasisban több, mint 63 génben találtak olyan eltérést, amely a betegség kialakulását befolyásolhatja. Ezen gének egy része az immunválasz és gyulladás szabályozásában, egy másik részük az epidermális barrier kialakításában vesz részt.

Kiváltó tényezők is esetleg elősegíthetik a betegség első megjelenését vagy rosszabbra fordíthatják a beteg állapotát; ilyen tényező lehet streptococcus-fertőzés, a stressz, dohányzás, illetve bizonyos gyógyszerek, mint pl. a lítium vagy béta-blokkolók.

2. A psoriasis részletes leírása

2.3. PATOGENEZIS

A pikkelysömör két fő patológiai jellemzője az epidermális hiperproliferáció és gyulladásoos sejtes infiltráció a hámban és a dermisben. Mind a természetes, mind az adaptív immunrendszer fokozott aktiválódása szerepet játszik a tünetek kialakulásában. Az antigén-prezentáló sejtek eddig ismeretlen eredetű aktiválódása a Th1-es és Th17-es típusú sejtek éréséhez vezet, amelyek aztán eljutnak a bőrbe, és ott osztódnak. Az ún. „homing” mechanizmusban számos felületi receptor és kemotaktikus hatású faktor is szerepet játszik, pl. az IL-8 és a kután T-sejt megkötő kemokin (CCL27). Több olyan citokint is sikerült azonosítani, melyek kulcsfontosságúak a psoriasisos bőrgyulladás kialakulásában: az IL-12, az IL-23, az IL-17, a TNF- α , valamint az interferon γ (IFN- γ). Az epidermális hyperparakeratosis, a felső dermisben kialakuló kapilláris elváltozásokhoz vezető angiogenezis és a lymphocytainfiltráció mellett a psoriasisban megfigyelhető hisztopatológiai változások többek között a neutrofilek jelentős beáramlását jelentik, amely steril pustula megjelenését eredményezi az epidermisben (ún. Munro-féle microabscessus). A tünetek krónikussá válását az immunreakciók lecsengéséért felelős szabályozó (CD4+CD25+) T sejtek nem megfelelő működése vagy a kiváltó ok folyamatos jelenléte magyarázhatja.

2.4. KLINIKAI FORMÁK

Plakkos psoriasis

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

Psoriasis guttata

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

Psoriasis inversa

Azoknál a betegeknek, akik ebben a ritka formában szenvednek, elsősorban a hajlatokban található a plakkok, akár a tipikus kísérő előfordulási helyek nélkül, mint pl. a fesztítő felületek.

Psoriasis pustulosa

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

Pustulosis palmoplantaris

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

2. A psoriasis részletes leírása

Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)

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

Erythroderma psoriaticum

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

2.5. DIAGNOSZTIKA

A psoriasis vulgaris diagnózisát szinte kizárólag az anamnézisre és a klinikai tünetekre alapozzuk. Az Auspitz-jel (sok kis vérző pont, a plakk eltávolítását követően) ugyan nem specifikus psoriasisban, de célravezető lehet a vékony pikkelyes plakkok esetében. A tipikus megjelenési helyek és a körmökön előforduló psoriasis is segíthet a diagnózis felállításában. Némely esetben azonban a psoriasist nehéz megkülönböztetni a nummularis ekcémától, a gombás bőrfertőzéstől vagy a kután 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. Bizonytalan diagnózis esetén dermoszkópos vizsgálat segít a diagnózisban, a számos, epidermisz felső rétegéig nyúló kapillárisok pontszerű, gombostűfejnyi élénkvrös képletek formájában jelentkeznek. Bizonyos esetekben a klinikai diagnózis megerősítése céljából hisztológiai vizsgálat végzése válhat szükségessé.

2.6. A SÚLYOSSÁG ÉRTÉKELÉSE

A betegség súlyosságának megállapítására csak a plakkos psoriasis esetében állnak rendelkezésre eszközök. A legszélesebb körben alkalmazott módszer a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) A jelenlegi Európa-szerte alkalmazott irányelvek szerint a középsúlyos-súlyos betegséget a >10 PASI-érték jelenti. (Magyarországon a biológiai terápiák indításának feltételül a finanszírozó a középsúlyos psoriasist a >15 PASI-érték felett definiálta.)

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

2.7. ÉLETMINŐSÉG

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

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

3.1. A PSORIASIS LOKÁLIS KEZELÉSÉNEK ÁLTALÁNOS ELVEI

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

3.2. A PSORIASIS LOKÁLIS KEZELÉSÉNEK RÉSZLETES BEMUTATÁSA

3.2.1. Kortikoszteroidok

Bevezetés

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

Hatásmechanizmus

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

Adagolás

Monoterápiában általában napi egyszeri alkalmazás elegendő. Egyéb helyi készítményekkel, fénykezeléssel, szisztémás szerekkel kombinálható. Az arc és a hajlatok területére enyhe, közepes hatású szerek alkalmazása javasolt, a testfelszín többi területére potens készítmények is alkalmazhatóak. A hatás kialakulása után, a dózis vagy az erősség folyamatos csökkentése, majd intermittáló kezelés javasolt (pl. 2–3 hétig napi 1×, majd 1 hétig minden második nap, újabb 1 hétig minden harmadik nap, majd elhagyható). Kontroll nélküli folyamatos használat nem ajánlott. Tachyphylaxis létrejöttével számolni kell.

Hatékonyaság

a) Betametazon-dipropionát

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

b) Mometazon-furoát

Paharda és mtsai (Grade B) vizsgálatában napi egyszeri használat esetén a betegek 64%-ánál tapasztaltak >75% javulást. Katz és mtsai (Grade A2) 77%-ban észleltek komplett gyógyulást 3 hét napi kétszeri kezelési periódus után. Koo és mtsai (Grade A2) napi kétszeri alkalmazással, 3 hét kezelés után a betegek 36%-ánál tapasztalták a plakkok >75%-os javulását. Mason és mtsai metaanalízise (Grade A1) megerősítette a mometazon-furoát-monoterápia hatékonyságát a placebóval szemben.

c) Klobetazol-17-propionát

Klobetazol-17-propionát 0,05% monoterápia hatékonyságának megállapítása során többféle formulát (hab, emulzió, krém) vizsgáltak. Lebwohl és mtsai (Grade B) vizsgálata során klobetazol-17-propionát hab napi kétszeri alkalmazása esetén a betegek 27%-a mutatta a léziók teljes tünetmentesedését 2 hét után. Gottlieb és mtsai (Grade A2) vizsgálata esetében ugyanez az arány 68% volt. Weston és mtsai (Grade B) klobetazol-17-propionát krém napi kétszeri alkalmazása során a betegek 89%-ánál tapasztalták a plakkok >75%-os javulását 2 hét kezelést követően. Decroix és mtsai (Grade A2) placebóval kontrollált vizsgálatában 4 hét után a léziók teljes gyógyulása a klobetazol-17-propionáttal kezelt 77,9 (krém), ill. 74,5%-ában (emulzió) volt megfigyelhető, szemben a placebo-csoport 15%-ával. A fenti készítmények hatékonyságát placebóval szemben Mason és mtsai metaanalízise is alátámasztotta (Grade A1).

d) Metilprednizolon-aceponát

A fenti hatóanyaggal egyetlen randomizált, placebo-kontrollált, kettős-vak vizsgálat történt, ahol metilprednizolon-aceponát kenőcs, tacrolimus kenőcs ill. a kettő kombinációjának antipsoriaticus hatékonyságát vizsgálták. A metilprednizolon-aceponáttal kezelt plakkok 11 nap után szignifikáns javulást mutattak, mely jelentősebb volt a tacrolimus monoterápiához képest. A két hatóanyag kombinációjának hatékonysága gyakorlatilag megegyezett a metilprednizolon-aceponát monoterápia során észlelt értékkel.

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

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Ellenjavallatok

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

Mellékhatások

Bőrfertőzések, perioralis dermatitis, bőratrofia, teleangiectasiák, hypertrichosis, striák. Közepes és szuperpotens készítmények nagy felületen való használata mellékvesekéreg szuppressziót okozhat. Ezen mellékhatások valószínűsége a hatóanyag erősségének megfelelő kiválasztásával, intermittáló adagolással, a megfelelő kezelési felület megválasztásával és rövid távú kezeléssel csökkenthető. Az arc, a genitális régiók, a nyak és az intertriginosus területek érzékenyebbek a többi bőrterületnél, azaz itt hamarabb alakul ki bőratrofia. Az intertriginosus területeken bőrfertőzések, az arcon rosacea, perioralis dermatitis vagy szteroid acne léphet fel. A többi bőrterület kevésbé érzékeny, főleg a tenyerek és a talpak területén kicsi a mellékhatások előfordulásának esélye.

A modern kortikoszteroidok terápiás indexe (TIX) általában magas. Egy készítmény terápiás indexe a toxikus dózis (lokális kortikoszteroidok esetén a bőratrofiát kiváltó dózis) és a terápiás dózis hányadosa. Ez az érték minél magasabb, annál biztonságosabban használható az adott készítmény. A psoriasis kezelésében alkalmazott kortikoszteroidok terápiás indexét az 1. sz. táblázat tartalmazza.

Terhesség/szoptatás

Helyi glükokortikoid kezelés általánosságban alkalmazható terhességben és szoptatás esetén is psoriasisban, de ezzel kapcsolatban néhány óvintézkedésre van szükség, melyet az alábbiakban foglalunk össze.

Terhes és szoptató nők általában nem vehetnek részt prospektív klinikai vizsgálatokban, így ismereteink evidencia szintje ezen populációban alacsony, többségében retrospektív megfigyeléseken alapulnak.

A gyógyszergyártók felelősségük elhárítása érdekében többnyire még akkor sem nyújtanak valós információt termékük terhességben vagy szoptatáskor való alkalmazásakor, ha nagy tapasztalat gyűlt már össze, így ezekre alapozva gyógykezeleni nem lehetséges. Léteznek azonban gyártótól független online források (pl. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/>), amelyek a gyakorló orvos számára megbízható, aktuális és releváns információt adnak a szisztémás hatóanyagokról, így a kezelés megkezdése előtt mindig javasolt az itt leírtak aktualizálása, ellenőrzése ezen forrásokból. Egy adott gyógyszer alkalmazásának felelőssége végső soron mindig az orvosé.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Általánosságban leszögezhető, hogy terhességben és szoptatás során a felesleges kezelés bármely gyógyszerrel kerülendő, különösen az első trimeszterben. Azonban léteznek olyan betegségek (pl. a varicella vagy az SLE), amelyek kezelésének elmaradása nagyobb veszélyt jelent terhességben, mint a kezelés. A psoriasis kezelésének elmaradása terhességben vagy szoptatás során általánosságban nem jár jelentős károsodással sem a magzatra, sem az anyára nézve, azonban kivételek itt is vannak, pl. a generalizált pustulosus, az erythrodermiás és a súlyos ízületi érintettséggel járó formák, melyek terhesség/szoptatás alatt is kezelendők.

A helyi glükokortikoszteroid kezelés terhesség vagy szoptatás során elsősorban akkor problémás, ha olyan nagy mennyiségben jut át a hatóanyag a bőrbarrieren, hogy annak már észlelhető farmakológiai hatásai vannak. Ez fordulhat elő pl. 20%-nál nagyobb bőrfelszín kezelése során. Ezért először a szisztémás glükokortikoid adás kockázatait tárgyaljuk terhességben, s csak utána említjük a helyi kezelés kockázatait.

A glükokortikoszteroidok emberben nem teratogén hatású vegyületek. Közülük a hidrokortizon fiziológiásan is termelődik a mellékvesekéregben, a helyi készítmény gyártója ennek ellenére magzati fejlődési rendellenesség (ajak-és/vagy szájpadahasadék) veszélyével fenyeget belső kezelésben részesített állatokban történt megfigyelésekre hivatkozva, holott csak igen magas dózisban adva jut át egyáltalán a placentán. Humán viszonylatban egy 2000-ben publikált metaanalízis 184 szisztémás prednizolon kezelésben részesült terhes esetében az ajak- és/vagy szájpadahasadék előfordulását 3, 4-szeres gyakoriságúnak találta a kontroll csoporthoz képest. Ezt néhány retrospektív tanulmány követte változó eredménnyel.

Némelyikük emelkedett hasadék kockázatot talált hasonló vagy feleekora gyakorisággal, de volt olyan is, amely veszélytelennek találta szisztémás prednizolon adását az I. trimeszterben. Egy 311 belső prednizolon kezelésben részesülő terhest vizsgáló prospektív, kontrollált vizsgálatban nem találtak semmilyen ajak- vagy szájpadafejlődési rendellenességet, és az egyéb fejlődési rendellenességek aránya a 790 fős kontroll csoporthoz képest nem tért el szignifikánsan. Mégis fokozott óvatosság szükséges emiatt a 8. és 11. terhességi hét között.

Egy adott helyi glükokortikoid készítmény potenciális veszélyének mérlegelésekor nagyon fontos tudni, hogy ép bőrbarrier esetén nagyjából 20% testfelszín kezelése felett kell csak érdemi koncentrációjú felszívódással számolni. A felszívódást növeli mind a mesterséges, mind a fiziológiás (hajlatok!) okklúzió, továbbá súlyos barrierzavar, pl. eróziók vagy ulcusok jelenléte. Emellett igen fontos a kezelés időtartama is.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Nagy dózisu, tartos, szisztémás glükokortikoid kezelés a placenta ereinek szteroid-indukált vazokonstriktója miatt dózisfüggően intrauterin növekedési retardációt és koraszülést okozhat. Feltehetően kóros szerepe lehet praeeclampsia-ban is. Mineralokortikoid és a szénhidrát-anyagcserét befolyásoló mellékhatás miatt átmeneti újszülöttkori elektrolit-zavarok, hypoglycaemia, hypotonia léphet fel a placentán átjutó szteroid adása esetén. Neonatalis adrenocorticalis insuffitientia is előfordulhat extrém dózisok és a III. trimeszterben folytatott tartos kezelés esetén. Ezen magzati szövődmények azonban csak nagy felületen és tartosan alkalmazott lokális glükokortikoid készítmények esetén fordulhatnak elő, amikor a felszívódás olyan mértékű, hogy gyakorlatilag belső kezelés történik.

A szisztémás prednizolon, prednizon és hidrokortizon kezelés tekintetében már igen sok tapasztalat gyűlt össze. A többi glükokortikoid esetében azonban általában nincsen elegendő adat a biztonságosság megítélésére.

Korlátozott adatok **mometazon, dexametazon és betametazon esetén** rendelkezésre állnak, és ezek alapján egyelőre **nem ismert olyan tény, mely e szerekkel történő külső kezelést kontraindikálna terhességben; csupán a 20% feletti testfelszín tartos kezelése kerülendő betametazon és dexametazon esetén a fenti megfontolások és a placentán való akadálytalan átjutásuk miatt.** Tekintettel arra, hogy a farmakológiai hatások potens szteroidok alkalmazása esetén várhatóan erősebbek, így **bizonyos potens és szuperpotens készítmények (pl. klobetazol, triamcinolon, fluocinolon, amcinonid) óvatosságból relatíve kontraindikáltak terhességben. 20% feletti testfelszín tartos helyi kezelésére hidrokortizon, prednizolon, metilprednizolon, prednikarbat, diflucortolon, mometazon vagy fluticazon javasolt, valamint ilyen esetben megfontolandó tacrolimus kenőcs alkalmazása alternatívaként, akár alternálva is.**

Hígított glükokortikoid alkalmazása terhességben két okból nem javasolt. Egyrészt kisebb a szövődmények kialakulásának kockázata nagyobb dózisok rövid idejű alkalmazása esetén, mint kisebb dózisok tartos alkalmazásakor, másrészt pedig a hígított készítményekből történő felszívódásra nézve egyáltalán nincsenek vizsgálati adatok, így az esetleges szövődmények még kiszámíthatatlanabbá válnak.

Végül nagyon fontos, hogy a terhesség erősen hajlamosít **striae distensae** kialakulására, melyet a glükokortikoid külső kezelés potencióz, így különösen a predilekciós helyeken (has, emlők, gluteofemoralis régiók, hajlatok) kontraindikált a potens készítménnyel való tartos kezelés a II. trimesztertől kezdve.

A szoptatás ideje alatt külső glükokortikoid kezelés korlátozás nélkül, veszélytelenül alkalmazható, de az emlőbimbók kezelését legalább egy órával szoptatás előtt kell végezni.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

A helyileg alkalmazott glükokortikoszteroidok felszívódás esetén kis mennyiségben kiválasztódnak az anyatejbe, ezért a szoptatás alatt sem ajánlott nagy testfelszín tartos kezelése. Azt azonban tudni kell, hogy a kiválasztódó prednizolon mennyisége annyira csekély, hogy még napi 1000 mg szisztémás adása esetén sem kell a szoptatást felfüggeszteni. Más glükokortikoid esetén sem találtak az anyatejben farmakológiailag releváns koncentrációt.

Gyermekek kezelésének speciális szabályai

A felnőttekkel összehasonlítva a gyermekek bőre vékonyabb, a bőrbarrier kevésbé funkcionál, továbbá oedemaképződésre hajlamosabb. Immunrendszerük éretlenebb és kevésbé hevesen reagál, ami feltehetően az egyik oka az autoimmun és más immunmechanizmusú betegségek ritkaságának gyermekkorban.

A fentiek miatt a gyermekek bőrének permeabilitása jóval nagyobb, mint a felnőttek bőrén. Minél fiatalabb az életkor, annál nagyobb a permeabilitás. Emiatt potens és szuperpotens (III-IV.) lokális glükokortikoidok használata helyett inkább gyenge vagy közepes hatáserőségű (I-II.) készítmények javasoltak 10 éves kor alatt. Tinédzserkorban már inkább a közepes és erős hatású (II-III.) preparátumok javasoltak. Kerülendő a tartos (több hónapos folyamatos) lokális kezelés, főleg magas hatáserőségű készítménnyel és szteroidatrófiára érzékeny bőrterületeken (arc, inguinogenitalis régió).

Tartos kezelés esetén a helyi kezelés mellékhatásainak elkerülése érdekében sok bőrgyógyász rendel különböző externákkal hígított glükokortikoid készítményt. Bár ez nem tilos, általában rontja a beteg és a szülő együttműködését, mert egy hígítatlan készítményhez képest a javulás lassabb, intervallum kezelés helyett folyamatos kezelésre van szükség, és nagyobb mennyiséget kell felvinni a bőrre, emiatt pedig nehezebb ruhát felvenni. Egyéb problémák is felléphetnek, pl. megváltozik a lejárati idő, a különböző detergenssek kölcsönhatása révén irritáló anyagok keletkezhetnek, a hatás és a felszívódás jelentősen csökkenhet, a hatóanyag instabillá válhat.

A fentiek miatt kedvezőbb lehet hígítatlan glükokortikoidokat rendelni, és a bőratrófia elkerülése céljából a hatáserőséget, valamint az alkalmazás gyakoriságát adaptálni az adott bőrterülethez.

Bizonyos hatóanyagok (pl. mometazon, urea, tacrolimus) a gyermekek bőrén égő, csípő érzést válthatnak ki, különösen a vékony bőrű régiókban. Ez a mellékhatás felnőtteknél is előfordul, de ritkább. Emiatt vagy ilyen mellékhatással nem rendelkező készítményt (pl. hidrokortizon-butirát, betametazon) érdemes rendelni, vagy a szülőt és a gyermeket is megfelelően informálni kell a compliance megőrzése érdekében.

Mivel a gyermekbőr faggyútermelése a pubertás kor előtt a felnőttekéhez képest csökkent, hidratálók, emolliensek párhuzamos használata indokolt lehet.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Gyógyszerkölsönhatások

Nem ismertek.

Általános értékelés

Nagyon hatékony kortikoszteroid (betametazon-dipropionát) naponta 2× történő alkalmazása mellett a betegek 46–56%-a mutatott részleges vagy teljes remissziót. Míg szuperpotens kortikoszteroid (klobetazol-17-propionát) szintén naponta 2× történő alkalmazása mellett a betegek 68–89%-a mutatott hasonló eredményeket. A lokális kortikoszteroidok jó, illetve nagyon jó hatékonyságot mutattak az enyhe és a középsúlyos psoriasis vulgaris kezelésében (evidenciaszint: 1). A lokális kortikoszteroidok szalicilsavval történő kombinációja fokozza a terápiás hatást (lásd Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények című fejezet). Más lokális vagy szisztémás kezelésekkel történő kombináció szintén fokozza a terápiás hatást. Leggyakrabban lokális D3-vitamin analógokkal történik a kombináció (lásd Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények című fejezet). A lokális kortikoszteroidok alkalmazása esetén nincsenek súlyos mellékhatások a kezelés indukciós fázisában.

Elhúzódó kezelés vagy az érzékeny területek kezelése kapcsán fokozott figyelmet javasolt fordítani a típusos kortikoszteroid mellékhatások kialakulásának lehetőségére. A lokális kortikoszteroidok alkalmazása mind a beteg, mind az orvos számára praktikus.

Terápiás ajánlás: ↑↑

A lokális szteroid készítmények és kombinációik képezik a pikkelysömör helyi kezelésének bázisát. A lokális kortikoszteroidok más lokális vagy szisztémás kezelésekkel történő kombinált alkalmazása kifejezetten ajánlott az enyhe vagy középsúlyos psoriasis vulgaris kezelésére. A kortikoszteroid erősségét és a vivőanyagot a kezelendő bőrfelületnek megfelelően javasolt választani. A forgalomban lévő készítmények változatos kiszárlási formái a különböző súlyossági formák és lokalizációk kezelését is lehetővé teszik. A terhesség vagy szoptatás sem képez kontraindikációt bizonyos szabályok betartása esetén.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

3.2.2. D3-vitamin analógok

Bevezetés

A D-vitamin analógok használata a psoriasis helyi kezelésére abból a megfigyelésből adódott, hogy a szisztémás D-vitamin terápiában részesülő betegek bőrtünetei szignifikáns mértékű javulást mutattak. 1992-ben törzskönyvezték az első D-vitamin analóg helyi készítményt, a kalcipotriolt (Daivonex®), majd ezt követte a takalcitol és a kalcitriol. Magyarországon jelenleg D-vitamin analógot önmagában tartalmazó készítmény nincs forgalomban, csak erős hatású kortikoszteroiddal való kombinációban érhető el (Daivobet® kenőcs/gél, Enstilar® hab) psoriasis indikációban.

Hatásmechanizmus

A D-vitamin (1,25-dihidroxi-D3-vitamin) és annak analógjai a sejtben a D-vitamin receptorokhoz kötődnek, mely a sejtmagreceptorok családjába tartozik a retinoid, thyreoid ill. szteroid hormonreceptorokkal együtt. A ligandot megkötő receptorok befolyásolják különböző gének expresszióját, és ezáltal csökkentik különböző proinflammatorikus citokinek (pl. IL-8) és fokozzák néhány antiinflammatorikus citokin (IL-4, IL-10) termelődését. A D3-vitaminhoz kötött szignáltranszdukciós kaszkád befolyásolja más transzkripciós faktorok működését, melyek szerepet játszanak a psoriasisos gyulladás kialakulásában. Ezen felül gátolja a keratinocita hiperproliferációt, és elősegíti azok differenciálódását.

Adagolás

A kalcipotriol naponta 1× alkalmazandó, maximum a testfelület 30%-ára. A napi dózis nem haladhatja meg a 15 g-ot, a heti dózis a 100 g-ot. Magyarországon nem elérhető a kalcipotriol monoterápiában.

Hatékonyság

A kalcipotriol monoterápia hatékonyságát számos vizsgálat igazolta. A léziók teljes regresszióját sikerült elérni az esetek 33,4–50,7%-ában 4 hét kezelés után. Kragballe és mtsai (Grade A2), valamint Guenther és mtsai (Grade A2) vizsgálatában 8 hét napi kétszeri kezelési periódus után a léziók 40,7–58%-át sikerült tünetmentesíteni. A hatékonyságot metaanalízisek is alátámasztották. A napi egyszeri és kétszeri adagolás közötti különbséget közvetlen módon egy vizsgálat sem elemezte. Mason és mtsai (Grade A1) 4 hetes kezelést követően a léziók 22,3%-ában érték el tünetmentességet napi egyszeri alkalmazással. A kalcipotriolt a lokális potens kortikoszteroidokkal összehasonlító vizsgálatok és elemzések kimutatták, hogy a szteroiddal kezelt esetén kb. 10%-kal több betegnél sikerült a tünetmentességet elérni.

Egyetlen vizsgálat elemezte a kalcipotriol hatékonyságát „shortcontact” ditranol terápiával szemben. Itt a kalcipotriollal kezelt betegek 66%-ánál sikerült tünetmentességet elérni, szemben a ditranollal kezelt betegek 27%-ával.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Ellenjavallatok

Pustulosus psoriasis. A kalcium metabolizmus zavarával járó betegségek, súlyos vese- vagy májbetegség. Hypercalcaemiát okozó gyógyszerekkel együtt nem használható.

Mellékhatások

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

Terhesség/szoptatás

Állatkísérletes modellekben teratogenitas, embryotoxicitas nem volt kimutatható. Humán adatok hiánya miatt a kalcipotriol terhesség alatt relatíve kontraindikált, főleg az 1. trimeszterben, de mivel kolekalciferol (D3-vitamin) mérsékelt dózisban veszélytelenül adható terhességben és a kalcipotriol csak alig szívódik fel a keringésbe, így a haszon/kockázat gondos mérlegelésével, 20%-nál kisebb testfelszínen veszélytelenül rendelhető. Nincs adat arról sem, hogy a kalcipotriol kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért alkalmazásuk szoptatás alatt csak a haszon/kockázat gondos mérlegelésével, 20%-nál kisebb testfelszínen ajánlott. Ugyanakkor elméleti megfontolások és a rendelkezésre álló adatok birtokában feltételezhetően teljesen veszélytelen az alkalmazása szoptatás alatt. A melleken csak úgy alkalmazható, hogy a bőr bekenését legalább egy órával követően kerüljön csak sor szoptatásra.

Gyógyszerkölcsonhatások

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

Kombináció egyéb kezelésekkkel

A D-vitamin analógok jól kombinálhatóak egyéb helyi antipszoriaticus készítményekkel, a fokozott bőrirritáló hatás szem előtt tartásával. UV fény alkalmazása előtt közvetlenül használata nem javasolt az inaktiváló hatás miatt.

Általános értékelés

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

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Terápiás ajánlás: ↑↑

A D3-vitamin analógok alkalmazása kifejezetten ajánlott enyhe és középsúlyos psoriasis vulgaris kezelésében. A hatékonyság és a tolerancia növelése érdekében a D3-vitamin analógok lokális kortikoszteroidokkal történő együttes alkalmazása javasolt. E célból a gyárilag előállított kombinált készítmények ajánlottak.

A középsúlyos és súlyos psoriasis vulgaris kezelése céljából a lokális D3-vitamin analógok UV fényterápiával vagy szisztémás kezelésekkkel történő kombinálása javasolható.

3.2.3. Ditranol

A kátrányszármazékok mellett a psoriasis helyi kezelésének másik klasszikus szere a ditranol (1,8-dihidroxi-9-antron, antralin, cignolin), melynek szerepe a kozmetikailag tolerálhatóbb kezelések megjelenése óta csökkent. A ditranol oldat, kenőcs v. stift leginkább a fekvőbeteg-kezelésben használatos a kissé komplikált kezelési séma miatt, mely ambulanter nehezen kivitelezhető.

Hatásmechanizmus

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

Adagolás

A kezelési módszer nagyban függ attól, hogy ambulanter vagy fekvőbeteg-ellátásban alkalmazzuk-e a szert.

Az ambuláns ellátásban inkább az ún. „percterápia” v. „short-contact” módszer, míg a fekvőbeteg-ellátásban a klasszikus módszer a kivitelezhetőbb. A kezdő dózist/koncentrációt a beteg bőrének érzékenysége határozza meg. A hazánkban is elterjedtebb ún. „short-contact” módszer során a beteg 0,1–1%-os ditranol kenőcsöt használ a psoriasisos bőrre, majd 10 perc elteltével meleg vízzel lemossa. A későbbiekben, amennyiben kifejezett gyulladás nem észlelhető, a behatási idő 30 percig növelhető, vagy a koncentráció emelhető. Gyakran szalicillel kombinálva alkalmazzuk. Amennyiben túlzott bőrirritáció lép fel, javasolt a behatási idő vagy a koncentráció csökkentése.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

A klasszikus módszer esetén 0,1% a kezdő koncentráció, a plakkokra reggel és este alkalmazva vékony rétegben, lemosás nélkül. A koncentráció emelésének mértéke szinté a bőr irritációjától függ. Normál esetben a koncentráció háromnaponta megduplázható, a céldózis 1–3%. A kezelés 4–6 hétig tart, a javulás 2–3 hét után kezdődik. Fenntartó kezelés nem javasolt. A készítmény irritatív hatása miatt javasolt az alkalmazása során gumikesztyű/gumiujj viselése. A kenőcs eltávolítása során az ép bőrre kenődés elkerülése fontos. A visszafejlődő plakkok területén gyakori az átmeneti hiperpigmentáció. Az arc és a szemek környékének kezelését kerülni kell. Kiemelt óvatossággal alkalmazandó az intertriginosus területeken (hónalj, lágyékhajlat, emlők alatti terület). Gyári kiszerelések Magyarországon nem elérhetők, a magisztrális készítményeknél pedig figyelni kell arra, hogy a készítmények gyorsan oxidálódnak, amely a hatás csökkenésével jár.

Hatékonyaság

Monoterápiában vizsgálva Monastirli és mtsai (Grade A2) „short-contact” terápiával a PASI érték 8,01±1,44-ről 1,21 ± 1-re való csökkenését érték el 6 hét után. Agrup és mtsai (Grade B) vizsgálatában 36 betegből 27 ért el komplett v. közel komplett remissziót 5 hét „shortcontact” kezelés után. Mare és mtsai (Grade B) vizsgálatában 20 betegből 14 érte el a tünetmentes, ill. közel tünetmentes állapotot 6 hét után.

A tanulmányok nem teszik lehetővé a „short-contact”, a klasszikus módszer és a különböző készítmények összehasonlítását. Mason és mtsai metaanalízisében (Grade A1) a ditranol kezelés egyértelműen hatékonyabb volt a placebónál. A D-vitamin-analógok összességében hatékonyabbnak bizonyultak a ditranol monoterápiánál. A különböző vizsgálatok eredményi alapján a ditranol monoterápiával a betegek 30–75%-ánál sikerült tünetmentes v. közel tünetmentes állapotot elérni.

Ellenjavallatok

Erythroderma psoriaticum, psoriasis pustulosa. Olyan psoriasisos plakkokra, melyek közel vannak nyálkahártya-felületekhez, az alkalmazás tilos.

Mellékhatások

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

Terhesség/szoptatás

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

Gyógyszerkölcsonhatások

Nem ismertek.

Kombináció egyéb kezelésekkkel

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

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Általános értékelés

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

Terápiás ajánlás:

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

Ezen felül feltételesen ajánlott ambuláns kezelésre is: →

A rövid távú kezelés jóval praktikusabb, ezért ezt kell előnyben részesíteni. A terápiát 4 hétig, feltételesen járóbeteg-kezelés esetében 4–8 hétig javasolt alkalmazni. A ditranol fenntartó vagy hosszú távú alkalmazása nem praktikus, és a hatásosság szempontjából sem jelent további előnyöket. A psoriasis vulgaris súlyos eseteiben a hatékonyság növelése céljából a ditranol fényterápiával vagy más lokális készítményekkel (pl. kalcipotriol) történő kombinált alkalmazása javasolt.

3.2.4. Hatóanyagok fix kombinációját tartalmazó készítmények

3.2.4.1. Kalcipotriol/betametazon-dipropionát fix kombinációja

A kalcipotriol és betametazon-dipropionát fix kombinációját tartalmazó készítményt (Daivobet® kenőcs) 2002-ben törzskönyvezték psoriasis kezelésére. A készítmény egyedülálló abból a szempontból, hogy kifejezetten a psoriasisos bőrtünetek kezelésére fejlesztették ki, és kizárólag ebben az indikációban került törzskönyvezésre. Naponta 1× alkalmazandó az érintett bőrterületre.

Hatékonyágát monoterápiában számos vizsgálat támasztotta alá (Grade A2). Napi egyszeri alkalmazása során a betegek 55–63%-ánál sikerült a léziós bőrt tünetmentessé tenni 4–8 hét kezelés után. Napi kétszeri alkalmazás során ugyanez az arány 68–76% volt 4 hét terápiás periódust követően. Összehasonlítva a kalcipotriol monoterápiával, a betametazon-dipropionáttal való kombináció tehát jóval hatékonyabbnak bizonyult. Ezt erősítette meg Mason és mtsai vizsgálata is (Grade A1), valamint a vizsgálatok metaanalízisei. Ez alapján kifejezetten ajánlott a fix kombinációs készítmény használata a gyorsabb és magasabb szintű hatékonyság elérése érdekében. Ezen kívül a kortikoszteroiddal való kombináció esetén csökken a D-vitamin analógok által kiváltott bőrirritáció mértéke is. Nem utolsó sorban pedig Norsgaard és mtsai kimutatták, hogy az extracelluláris mátrix elemeire kifejtett hatása révén a kalcipotriol csökkenti a betametazon által okozott bőratrófia mértékét.

Azonos hatóanyag tartalommal oleogél formula is kifejlesztésre került. A naponta egyszer alkalmazott kalcipotriol + betametazon-dipropionát oleogél hatékonyságát két, 8 hétig tartó, randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták, amelyekbe összesen 2900 hajas fejbőr psoriasisban szenvedő beteget vontak be. Összehasonlító kezelésként betametazon-dipropionátot oleogél vivőanyagban, kalcipotriolt oleogél vivőanyagban és (az egyik vizsgálatban) az oleogél vivőanyagot önmagában alkalmazták. A kombinált hatóanyagot tartalmazó oleogél statisztikailag szignifikánsan hatékonyabb volt, mint az összehasonlító kezelések. A kombinált hatóanyagot tartalmazó oleogélt és az oleogél vivőanyagban alkalmazott kalcipotriolt egy randomizált, kettős-vak, hosszú távú, 52 héten át tartó klinikai vizsgálatban is tanulmányozták. A mellékhatásokat tapasztaló betegek arányában nem volt különbség a kezelési csoportok között, bőratrófia előfordulását nem jelentették. Lambert és mtsai a kalcipotriol + betametazon-dipropionát hatóanyagokat tartalmazó kenőcs és oleogél formula hatékonyságát hasonlította össze a nem hajas fejbőrre lokalizált psoriasisos bőrtünetek kezelése kapcsán. 52 hetes, napi egyszeri kezelés után mindkét csoportban a betegek jelentős százaléka érte el az enyhe-minimális tünetekkel járó tünetkontrollt az 52. hétre (oleogél: 60,2% vs. kenőcs: 58,8%). A betegek az oleogél formulát előnyösebbnek találták jobb kozmetikai tulajdonsága miatt (kényelmesebb használat, gyorsabb felszívódás). Az oleogél formulát mindezek alapján 2012-ben Daivobet® gél néven a hajas fejbőr kezelésén túl a teljes testfelület kezelésére is törzskönyvezték.

A kalcipotriol + betametazon-dipropionát hatóanyag kombináció 2015-től hab aeroszol formában is elérhetővé vált. A készítmény Enstilar® néven van forgalomban. A hab formulában a szupersaturációnak köszönhetően a hatóanyagok teljesen oldott formában vannak jelen a bőrön, ami jobb bőrpenetrációt és így nagyobb biológiai hasznosulást biztosít, ez pedig összességében magasabb klinikai hatékonyságot eredményez. A készítmény hatékonyságát több tanulmány is vizsgálta. Leonardi és mtsai 426 beteg bevonásával bizonyították, hogy a fenti hatóanyag kombinációt tartalmazó habot használó betegek szignifikánsan magasabb számban mutattak javulást, mint a csak vivőanyagok használók (53,3% vs. 4,8%). Kiemelendő, hogy a javulás jelei már a kezelés első hetében észlelhetők voltak. Ugyanezen vizsgálatban a hatóanyag kombinációval kezelt csoportban 4 hét kezelést követően a betegek több, mint a fele elérte a PASI 75 javulást. A készítmény jelentősen és tartósan enyhítette a viszketést, és csökkentette a viszketés okozta éjszakai alvászavart. Az átlagos PASI érték is szignifikánsan alacsonyabb volt az előbbi csoportban 4 hét kezelést követően. Lebwohl és mtsai 4 hétig tartó, 302 beteg részvételével zajló vizsgálata a törzsön és a hajas fejbőrön lévő bőrtünetek esetén vizsgálta a készítmény hatékonyságát. A fix hatóanyag kombinációt tartalmazó hab mind a törzsön, mind a hajas fejbőrön alkalmazva szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint az önmagában kalcipotriolt vagy betametazon-dipropionátot tartalmazó készítmények. Carle és mtsai 12 hétig tartó vizsgálatukban pedig kimutatták, hogy a kombinált hatóanyag tartalmú hab 4 hét kezelés után már szignifikánsan hatékonyabban csökkenti a psoriasisos bőrtüneteket, mint a kombinált hatóanyag tartalmú gél formula 8 heti kezelést követően. Egy 52 hetes vizsgálatban Lebwohl és mtsai az Enstilar® hatását tanulmányozták a psoriasis hosszú távú proaktív terápiájában. A proaktív kezelés az Enstilar® használatával késleltette az első visszaesés idejét, csökkentette a visszaesések számát és növelte a remissziós napok számát.

Ellenjavallatok

Erythrodermiás és pustulosus psoriasis. Kalcipotriol tartalma miatt ellenjavallt ismert kalcium metabolizmus zavarban szenvedő betegek esetében. Kortikoszteroid tartalma miatt ellenjavallt a következő esetekben: vírusos bőrfertőzések (pl. herpes, varicella), baktériumok, gombák vagy paraziták okozta bőrfertőzések, perioralis dermatitis, atrófiás bőr, acne vulgaris, rosacea, a kezelt területen lévő sebek ill. fekélyek esetén.

Mellékhatások

Kalcipotriol tartalma miatt az alkalmazás helyén időnként pruritus, bőrirritáció, égő vagy csípő érzés fordulhat elő. Ha a javasolt maximális dózisonál többet alkalmaz a beteg, hosszú távon hypercalcaemia, vesekőképződés alakulhat ki. Betametazon tartalma miatt hosszan tartó használat folyamán bőratrófia, hajszálértágulat, striák megjelenése, szőrtüszőgyulladás, hypertrichosis, perioralis dermatitis alakulhat ki.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Terhesség/szoptatás

Állatkísérletes modellekben teratogenitás, embryotoxicitas nem volt kimutatható. Humán adatok hiánya miatt terhesség alatt relatíve kontraindikált, főleg az 1. trimeszterben, de mivel kolekalciferol (D3-vitamin) mérsékelt dózisban veszélytelenül adható terhességben és a betametazon is csak nagy testfelszínen kontraindikált, így a haszon/kockázat gondos mérlegelésével, 20%-nál kisebb testfelszínen rendelhető. Nincs adat arról, hogy a hatóanyagok kiválasztódnak-e az anyatejbe, ezért alkalmazásuk szoptatás alatt csak a haszon/kockázat gondos mérlegelésével, 20%-nál kisebb testfelszínen ajánlott. Ugyanakkor elméleti megfontolások és a rendelkezésre álló adatok birtokában feltételezhetően teljesen veszélytelen az alkalmazása szoptatás alatt. Szoptatás ideje alatt a készítmény használata az emlő területén nem javasolt.

Gyógyszerkölsönhatások

Nem ismertek.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a kalcipotriol/betametazon-dipropionát fix kombinációjú készítményeknek más, psoriasis kezelésre használatos termékekkel együtt, ugyanazon a területen történő használatáról, illetve psoriasis szisztémás kezelésére használt egyéb termékekkel vagy fényterápiával együtt történő használatukról.

Terápiás ajánlás: ↑↑

A fentiekből következik, hogy a psoriasis lokális kezelésében a kortikoszteroidok és a D3-vitamin analógok kombinációja nemcsak a hatékonyság növekedésével jár, de biztonságosabban alkalmazható a helyi bőrtrófia kockázatának csökkenése miatt. Emiatt ezen készítmények a psoriasis helyi kezelésére kifejezetten javasoltak. Az oleogél és hab aeroszol formula jobb kozmetikai tolerálhatósága a betegek terápiás együttműködését fokozza. A klinikai hatékonyság, a biztonságosság és a kozmetológiai tolerálhatóság alapján kalcipotriol + betametazon-dipropionát hatóanyag kombináció jelenleg a plakos psoriasis helyi kezelésében elsőként választandó készítmény (1. ábra).

3.2.4.2. Kortikoszteroidok és szalicilsav kombinációja

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

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Terápiás ajánlás: ↑↑

Mivel a fenti vizsgálatok alapján a psoriasisos bőrtünetek hatékonyabban kezelhetők, ha a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokat szalicilsavval kombináljuk, ezért ezen készítmények preferálandók a parakeratotikus szaruréteggel borított psoriasisos bőrtünetek kezelésére a lokális szteroid monoterápiával szemben. A készítmények hatékonyságát és a vivőanyagot a kezelendő terület érzékenységének megfelelően ajánlott megválasztani.

3.2.5. Kalcineurin inhibitorok

Bevezetés

A kalcineurin inhibitorok (tacrolimus, pimecrolimus) az atópiás dermatitis kezelésére kifejlesztett készítmények. Az első vizsgálatok psoriasis vulgarisban 1998-ban (pimecrolimus) és 1999-ben (tacrolimus) történtek. A készítmények csak okklúzióban voltak hatékonyak, okklúzió nélkül alacsony hatékonyságot mutattak. További vizsgálatok viszont hatékonyan mutatták a helyileg alkalmazott kalcineurin inhibitorokat az arc, intertriginosus területek és az anogenitalis régió kezelésre. A pimecrolimus (Elidel® 1%-os krém) és a tacrolimus (Protopic® 0,03% és 0,1%-os kenőcs) Magyarországon atópiás dermatitis indikációban van törzskönyveztve, nem jóváhagyott a psoriasis vulgaris kezelésére. A készítmények hatékonysága kb. a II. osztályú kortikoszteroidokéhoz hasonló. Előnyük a lokális szteroidokkal szemben, hogy alkalmazásuk során bőrtrófia nem lép fel.

Hatásmechanizmus

A tacrolimus és a pimecrolimus a sejtekben a macropilin-12-höz kötődve a kalciumdependens foszfatáz és a kalcineurin gátlása által szelektíven blokkolják a T sejtekben a proinflammatorikus citokinek (pl. IL-2) szintézisét, így számos, a psoriasis patogenezisében fontos szerepet játszó citokin (TNF- α , IFN) termelődését. Nemcsak a T-sejtek, de a hízósejtek aktivációját is képesek megakadályozni.

Adagolás

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

Hatékonyság

Carroll és mtsai klinikai vizsgálatában (Grade B) a lokális tacrolimus 0,1% kenőcs és 6% szaliciltartalmú gél kombinációját hasonlították össze a szaliciltartalmú géllal psoriasis vulgarisban. 8 hét után nem volt értékelhető különbség a javulásban. Okklúzió nélkül a tacrolimus 0,1% kenőcs hatástalannak bizonyult. A pimecrolimus esetében sikerült szignifikáns javulást elérni a vivőanyagot tartalmazó kontrollal szemben, okklúzió nélkül, egy speciális formulát alkalmazva, mely azonban még nem elérhető a kereskedelmi forgalomban. Az okklúzióban alkalmazott kalcineurin inhibitorokról még nincs magas evidenciaszintű klinikai vizsgálat.

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Mivel a calcineurin inhibitorok lokális irritációt okozhatnak, alkalmazásuk okklúzió formájában a mindennapi gyakorlatban nem ajánlott. Egy kettős-vak, randomizált, vivőanyag-kontrollált klinikai vizsgálatban, intertriginosus psoriasis esetén a pimecrolimus 1% krém igen jó hatásúnak bizonyult. Nyolc hét után a pimecrolimussal kezelt betegek 71,4%-a érte el a közel tünetmentes/tünetmentes állapotot, szemben a vivőanyagot alkalmazó csoport 20,7%-ával.

Ellenjavallatok

Bőrfertőzések. Fényterápiával nem kombinálható az epithelialis tumorok (basalioma, lap-hámkarcinóma) kialakulásának fokozott kockázata miatt.

Mellékhatások

A leggyakoribb mellékhatás az égő, viszkető érzés a bőrön, közvetlenül az alkalmazást követően. Ez a hatás kissé kifejezettebb lehet tacrolimus esetében. A jelenség gyakran csak a terápia bevezetése után rövid ideig jelentkezik, majd később megszűnik. A lokális immunszuppresszív hatás miatt bakteriális (folliculitis) és virális (HPV, HSV) bőrfertőzések léphetnek fel. Állatkísérletes modellekben calcineurin inhibitorok és az UV fény együttes alkalmazása epithelialis tumorok fokozott kialakulásához vezetett. Bár ez a jelenség emberi alkalmazás során még nem volt megfigyelhető, a készítmények UVB v. PUVA kezeléssel történő kombinációja nem ajánlott.

Terhesség/szoptatás

Nincs bizonyíték a calcineurin inhibitorok humán teratogén hatására. A látott terhességi komplikációk (pl. koraszülés) mindig inkább az alapbetegséggel voltak magyarázhatók. A calcineurin inhibitorok felszívódása a bőrrel általában igen csekély, így terhességben jelen ismereteink szerint a haszon/kockázat gondos mérlegelésével korlátozás nélkül alkalmazhatók. Az anyatejben a tacrolimus kiválasztódik ugyan, de nem jelenik meg releváns koncentrációban, így szoptatás alatti alkalmazása – az emlőbimbók régiójának kivételével – korlátozás nélkül lehetséges. Az emlőbimbók kezelése és a szoptatás közt legalább egy órának el kell telnie. A gyártó tájékoztatója a fent leírtaknak ellentmond, erről a beteget tájékoztatni kell.

Gyógyszerkölcsonhatások

Nem ismert.

Kombináció egyéb kezelésekkkel

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

3. A psoriasis lokális kezelésének elvei

Általános értékelés

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

Terápiás ajánlás: →

A psoriasis vulgaris kezelésében a lokálisan, naponta 1× vagy 2× alkalmazott calcineurin inhibitor (pimecrolimus vagy tacrolimus) a helyileg alkalmazott kortikoszteroid kezelés mellett lehet ésszerű kiegészítő vagy helyettesítő terápia speciális testrészeken, mint az arc, intertriginosus területek és az anogenitalis régió. A calcineurin gátlók alkalmazása kapcsán nem kívánt mellékhatások, mint az égő érzés, az irritáció előfordulhatnak. A calcineurin inhibitorok alkalmazása más testrészeken a psoriasis vulgaris kezelésére nem javasolt.

3.2.6. Kátrányszármazékok

A kőszénkátrány a kőszén lepárlási terméke, közel 400 komponens keveréke alkotja. A kátrányszármazékok hosszú ideje használatosak a psoriasis kezelésében, és jelenleg is fellelhetőek olyan készítmények, melyek e hatóanyagot tartalmazzák. Az antipsoriaticus hatást feltételezhetően a keratinocytá prolifерáció gátlás útján fejtik ki, de antiinflammatorikus hatásuk is van. Klinikai vizsgálatok is igazolták a kátrányszármazékok antipsoriaticus hatását enyhe-középsúlyos psoriasis esetén, azonban az **International Agency for Research on Cancer a kátrányszármazékokat rákkeltő anyagként tartja számon**. Humán alkalmazás kapcsán viszont a karcinogén hatás egyértelműen nem bizonyított.

Terápiás ajánlás: ↓

A kátrányszármazékok használata psoriasis vulgaris kezelésében potenciális karcinogén hatásuk miatt nem javasolt.

3.2.7. Tazaroten

A tazaroten egy potens, 3. generációs retinoid származék. 0,05%-os és 0,1%-os gél formájában alkalmazzák. Létezik szuperpotens kortikoszteroiddal való kombinációja is (halobetazol-propionát 0,01% + tazaroten 0,045%) Magyarországon jelenleg egyik készítmény sincs forgalomban.

4. Gondozás

A betegség krónikus volta a beteg rendszeres gondozását igényli, a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek tüneti jellege miatt a betegség életre szóló állapotot jelent. A kezelések hatékonyságát és biztonságosságát általában 3 havonta szükséges értékelni. A gondozás során figyelmet kell fordítani a psoriasisban előforduló komorbiditások (arthrititis, obesitas, hypertonia, diabetes mellitus, depressio, gyulladásos bélbetegségek stb.) felismerésére és kezelésére. A psoriasis szisztémás ill. biológiai terápiája esetén is gyakran van szükség kiegészítésként helyi kezelés alkalmazására.

Magyarországon a biológiai terápia alkalmazása psoriasisban jelenleg centrumokhoz kötött (lásd www.derma.hu).

5. Irodalom

Akturk S, Celebi ZK, Erdogmus S, Kanmaz AG, Yuce T, Sengul S, et al. Pregnancy After Kidney Transplantation: Outcomes, Tacrolimus Doses, and Trough Levels. *Transplantation proceedings*. 2015;47(5):1442-4.

Al-Otaibi T, Gheith OA, Nagib AM, Nair P, Zakaria ZE, Halim MA, et al. Pregnancy After Renal Transplant: Single Center Experience From the Middle East in Patients Using Different Calcineurin Inhibitors. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2019;17(Suppl 1):99-104.

Baskiran A, Karakas S, Ince V, Kement M, Ozdemir F, Ozsay O, et al. Pregnancy After Liver Transplantation: Risks and Outcomes. *Transplantation proceedings*. 2017;49(8):1875-8.

Bermas BL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 May;26(3):334-40.

Carle és mtsai, Superior efficacy of the fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus gel, in patients with psoriasis vulgaris – the Phase III PSO-ABLE study. Poster No. 1724, 24th EADV Congress.

Hebert MF, Zheng S, Hays K, Shen DD, Davis CL, Umans JG, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation*. 2013;95(7):908-15.

Hiramatsu Y, Yoshida S, Kotani T, Nakamura E, Kimura Y, Fujita D, et al. Changes in the blood level, efficacy, and safety of tacrolimus in pregnancy and the lactation period in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(14):2245-52.

Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2004 Jan-Feb; 8(1):93-101.

Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, Horai Y, Fujikawa K, Umeda M, et al. The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(8):1312-20.

Korting H.C., Schöllmann C. Topical fluticasone propionate: intervention and maintenance treatment options of atopic dermatitis based on a high therapeutic index. *JEADV* 2012, 26, 133-140

Körber és mtsai, Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris – ein Behandlungspfad. *JDDG* 1610-0379, 17 (Suppl. 17) 2019

Lambert J és mtsai, Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Sep; [Epub ahead of print].

Lebwohl és mtsai, A novel aerosol foam formulation of calcipotriene 0.005% (Cal) plus betamethasone dipropionate 0.064% (BD) is more efficacious than Cal and BD foam alone in treating psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, multicenter, three-arm, Phase II study. Poster No. 1670, AAD 2015

Lebwohl et al. Results from the open-label treatment period of a long-term proactive management phase III trial using fixed-dose combination calcipotriene 0.005% and betamethasone dipropionate 0.064% foam. *Virtual AAD Annual Meeting 2020*, June 12-14, 2020

Leonardi C és mtsai, Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris – a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol*. 2015 Dec 1;14(12):1468-77.

Luger T., Loske K.D., Elsner P., Kapp A., Kerscher M., Korting H.C., Krutmann J., Meider R., Röcken M., Ruzicka T., Schwarz T. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutical Index. *JDDG* 7.2004 (Band 2)

Menter és mtsai, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):643-59.

Nast A és mtsai, Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;5 (Suppl 3).

5. Irodalom

Norsgaard H és mtsai, Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. Arch Dermatol Res. 2014 Oct;306(8):719-29.

Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology. 2000 Dec;62(6):385-92.

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

Zheng S, Easterling TR, Umans JG, Miodovnik M, Calamia JC, Thummel KE, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. Therapeutic drug monitoring. 2012;34(6):660-70.

<https://www.embryotox.de/arzneimittel/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

<https://www.drugs.com/pregnancy/>

6. Melléklet

1. táblázat

Lokális kortikoszteroidok terápiás indexe (TIX). (Luger és mtsai 2004 ill. Korting és mtsai 2011 alapján)

Hatóanyag	TIX
klobetazol-propionát	1,5
betametazon-valerát	1,2
mometazon-furoát	2,0
metilprednizolon-aceponát	2,0
flutikazon-propionát	2,0
hidrokortizon-butirát	1,4
hidrokortizon	1,0
triamcinolon-acetonid	1,06

6. Melléklet

2. táblázat

Az irányelv összeállításának időpontjában Magyarországon forgalomban lévő kortikoszteroid hatóanyagtartalmú készítmények:

Hatáserősség	Hatóanyag	Név	Gyógyszerforma
Szuperpotens (IV. csoport)	klobetazol-propionát	Dermovate®	kenőcs, krém, oldat
		Clostanasol®	kenőcs, krém
		Clobex®	sampon
Erős hatású (III. csoport)	mometazon-furoát	Elocom®	kenőcs, krém, oldat
		Momegen®	kenőcs
		Mofuder®	krém
		Atozon®	krém
		Azocutan®	krém
	metilprednizolon - aceponát	Advantan®	kenőcs, krém, emulzió, oldat
		flutikazon-propionát	Cutivate®
	betametazon - dipropionát	Diprosalic® *	kenőcs, oldat
		Daivobet® †, Enstilar® †, Fucicort® ▲	oleogél, kenőcs, hab
		fluokinolon-acetonid	Flucinar®
Flucinar N® □	kenőcs		
diflucortolon	Travocort®	krém	
Mérsékelten erős hatású (II. csoport)	hidrokortizon-butirát	Laticort®	kenőcs, krém
		Locoid®	kenőcs, krém, zsíros kenőcs
	triamkinolon - acetonid	Ftorocort®	kenőcs
		Alkcema® ■	kenőcs
flumetazon	Lorinden A® *	kenőcs	
Gyenge hatású (I. csoport)	prednizolon	Prednisolon - Pannonpharma®	kenőcs
		Alpicort® *	oldat
	hidrokortizon	Hydrocortison - Wagner®	kenőcs
	hidrokortizon-acetát	Fucidin® H ▲	krém
mikronizált hidrokortizon	Pimafucort® ◆	krém, kenőcs	

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

† A készítmények a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett calcipotriolt is tartalmaznak. További információért lásd a 3.1.7.1. fejezetet.

▲ A készítmény a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett fuzidinsavat is tartalmaz.

◆ A készítmény a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett natamicint és neomicint is tartalmaz.

■ A készítmény a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett klórhexidin-hidrokloridot is tartalmaz.

□ A készítmény a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett neomicint is tartalmaz.

⊕ A készítmény a megjelölt kortikoszteroid hatóanyag mellett izokonazolol is tartalmaz.

6. Melléklet

3. táblázat

Psoriasis helyi kezelésére javasolt készítmények csoportosítása az alkalmazás helye szerint:

Testtáj	Javasolt készítmények
hajás fejbőr	Daivobet® gél, Enstilar® hab, Clobex® sampon, Diprosalic® oldat, Dermovate® oldat, Elocom® oldat, Advantan® oldat, Alpicort® oldat
arc, hajlatok, genitális regio	Protopic® kenőcs *, Elidel® krém *, Daivobet® gél, Enstilar® hab, I-II. csoportú kortikoszteroid emulziók/krémek
törzs, végtagok	Daivobet® gél, Daivobet® kenőcs, Enstilar® hab, Diprosalic® kenőcs, I-IV. csoportú kortikoszteroid krémek/kenőcsök

A kortikoszteroid tartalmú készítmények használata a fenti régiókban a tünetek súlyosságának, valamint a mellékhatások kockázatának alapos mérlegelésével és figyelembevételével javasolt!

* A pimecrolimus (Elidel® 1%-os krém) és a tacrolimus (Protopic® 0,03% és 0,1%-os kenőcs) Magyarországon atópiás dermatitis indikációban van törzskönyvezve, nem jóváhagyott a psoriasis vulgaris kezelésére.

4. táblázat

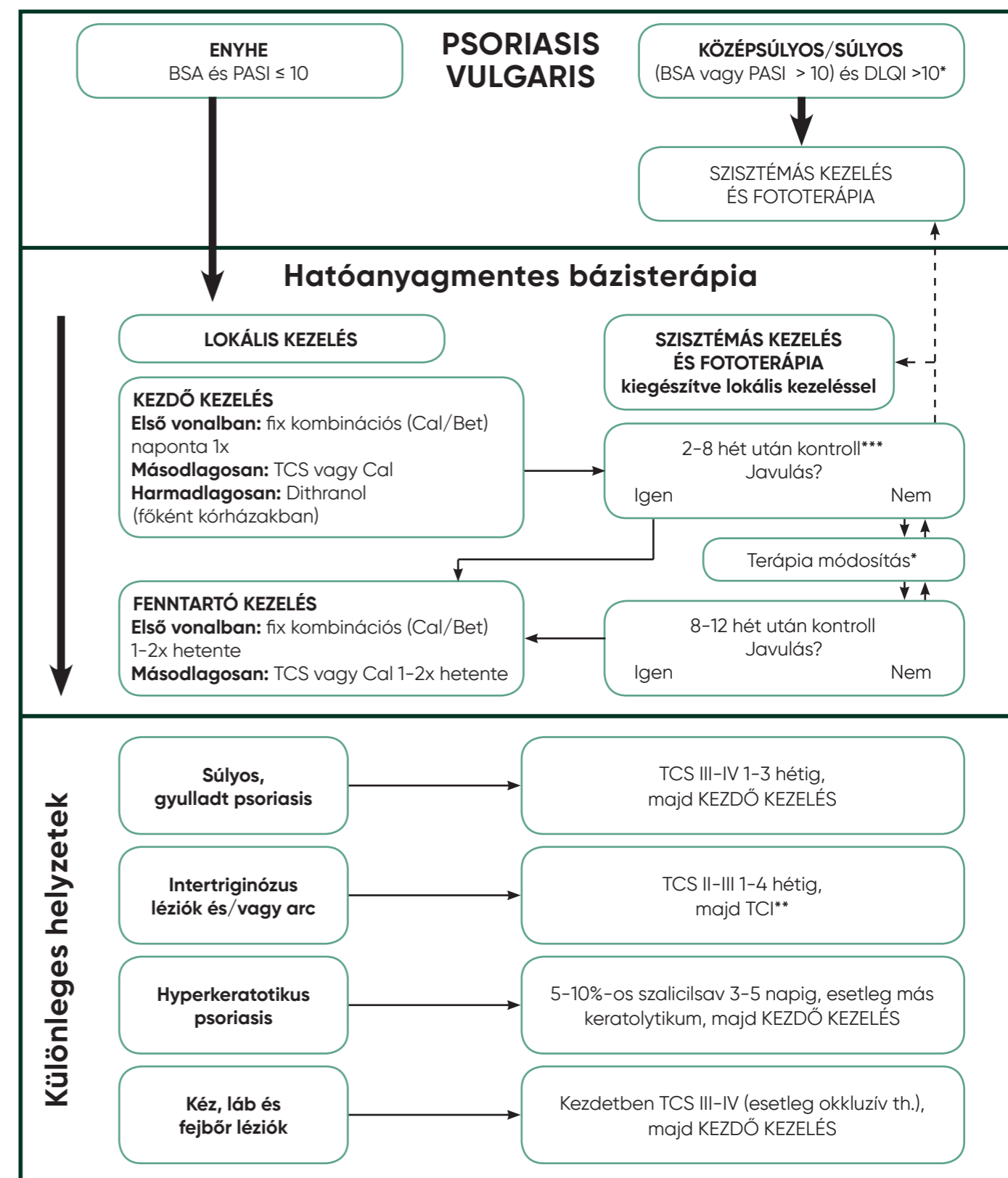
Psoriasis helyi kezelésére javasolt készítmények csoportosítása a kiszerezési forma szerint:

Kiszerezési forma	A készítmény gyári neve
sampon	Clobex®
oldat	Advantan®, Alpicort®, Dermovate®, Diprosalic®, Elocom®
gél, oleogél	Daivobet®, Flucinar®
hab aeroszol	Enstilar®
emulzió	Advantan®
krém	Advantan®, Atozon®, Azocutan®, Clocinasol®, Cutivate®, Dermovate®, Elocom®, Laticort®, Locoid®, Mofuder®
kenőcs	Advantan®, Clocinasol®, Cutivate®, Daivobet®, Dermovate®, Diprosalic®, Elocom®, Flucinar®, Ftorocort®, Laticort®, Locoid®, Lorinden A®, Momegen®, Prednisolon-Pannonpharma®

6. Melléklet

1. ábra

A psoriasis helyi kezelési algoritmus. (Körber és mtsai 2019 alapján)



* Az Európai Konszenzus (Mrowietz 2011) alapján

** Off-label használat

*** Kontroll: fix kombináció Cal/TCS és Cal 4-8 hét múlva; TCS, Dithranol 2-4 hét múlva

Bet: Betametazon, BSA: Body Surface Area (érintett testfelület), Cal: Calcipotriol, mint monoterápia, DLQI: Dermatology Life Quality Index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, TCI: Topikális kalcineurin-inhibitor, TCS: Topikális glükokortikoszteroid

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők köszönetet mondanak Weber-Schöndorfer docens asszonynak (Berlin) az embryotoxicitási adatok rendelkezésre bocsátásáért, továbbá Körber professzornak a kezelési algoritmus megosztásáért.