

# A PSORIASIS BIOLÓGIAI TERÁPIÁJA

Gáspár Krisztián dr.

DEOEC,  
Bőrklínika,  
Debrecen



A cikk online változata  
megtalálható a  
[www.olo.hu](http://www.olo.hu) weboldalon.

A psoriasis az egyik leggyakoribb krónikus, nem fertőző bőrbetegség hazánkban, amely komoly terheket ró a beteg lakosságra, jelentősen rontva az életminőséget. A súlyos, kiterjedt psoriasisban szisztémás terápiás kezelés szükséges. Évezredünk legújabb, psoriasisban is alkalmazható terápiás szerei az új biológiai szerek. A biológiai terápia hatékony, jól tolerálható, psoriasisban és egyes társuló betegségeiben kiválóan alkalmazható. A biológiai terápiát bőrgyógyászat mellett számos egyéb szakterületen is sikerrel alkalmazzák (onkológia, reumatológiai, gasztroenterológiai, neurológia, tüdőgyógyászat). A cikk összefoglalja a betegség hátterét és bemutatja a psoriasis kezelésében hazánkban is elérhető biológiai szereket.

A psoriasis vulgaris egy krónikus, szisztémás, nem fertőző, elsősorban a bőrt érintő, recidiváló gyulladáshoz vezető betegség. Hazánkban a népesség kb. 2%-a szenved a betegségben. Etiológiáját tekintve multifaktoriális betegség, amelynek kialakulásában poligénesen öröklődő genetikai tényezők mellett külső provokáló faktorok (fizikai, kémiai ártalmak, fertőzések, gyógyszerek, stressz) egyaránt részt vesznek. A betegségre jellemző a károsodott immunválasz, fokozott gyulladás, az aktivált effektor helper és citotoxikus T-sejtek (Th és Tc), és keratinociták által termelt citokinek jelenléte (pl. interleukin-2[IL2], IL12, IL17, IL22, IL23, tumornekrózis faktor-alfa [TNF $\alpha$ ], interferon-gamma [INF $\gamma$ ]), amelyek eredménye abnormális keratinocita-proliferáció és -differentiálódás, parakeratózis, érleváltozások. A felsorolt citokinek közt fontos szerepet játszik a TNF $\alpha$  proinflammatorikus citokin, valamint a Th1 és Th17 effektor sejteket aktiváló IL12 és IL23 (1–3).

A betegség bármely életkorban kialakulhat, de az első tünetek kialakulása, a HLA asszociáció és a családi anamnézis alapján két csoportot tudunk megkülönböztetni. Az I-es típusban gyakori HLA-Cw6-kapcsolat, családi halmozódás, és korai kezdet (40 éves kor előtt) figyelhető meg. A II-es típusra 40 év feletti kezdet, ritkán HLA-Cw6-előfordulás, általá-

ban negatív családi anamnézis mutatható ki. Klinikai megjelenésében a betegségnek számos formája ismeretes. Leggyakoribb a krónikus plakkos psoriasis (esetek  $\frac{3}{4}$ -e), emellett a guttált, inverz, erythrodermás, tenyéri-talpi/generalizált pustulosus psoriasis ismertek. A bőrtünetekre jellemző a nagyszámú, eltérő nagyságú és alakú, infiltrált, hyperaemiás, ezüstfehér pikkellyel fedett papulák és plakkok megjelenése elsősorban a predilekciós helyeken (térd, könyök, végtagok feszítő felszíne, hajas fejbőr), de egyes esetekben a hajlati területekre is korlátozódhat (psoriasis inversa). A körömérntettség és ízületi gyulladás (arthritis psoriatica) gyakori a betegeknel (3, 4).

Az átlagosnál gyakrabban fordul elő a psoriasisos betegeknel depresszió, dohányzás, alkoholizmus, továbbá sokszor szenvednek egyidejűleg különböző anyagcsere betegségekben (metabolikus szindróma), szív- és érrendszeri megbetegedésekben, amely rendszerbetegségek súlyossága összefüggésben áll a psoriasis súlyosságával. A betegek életminősége jelentősen romlik, a betegség nagy terhet ró az egyénre.

A psoriasis súlyosságát vizsgálva, a betegséget a klinikai tünetek, kiterjedés, és az életminőségre való kihatás alapján a gyakorlatban enyhe, közepesúlyos és súlyos állapotokra oszthat-

juk. A leginkább elterjedt mértékadó pontrendszer a Psoriasis Area and Severity Index (PASI), amelyben az érintett psoriasisos testfelületek százalékos kiterjedése és a hámlás, erythema, infiltráció súlyossága szerint csoportosítunk. Az értékelésben 0-72 pont adható, ahol <10 esetén enyhe, és >10 esetén középsúlyos-súlyos esetről beszélünk. Az alkalmazott terápiás szerek hatásosságáról ad objektív választ a PASI 75, amely azt mutatja meg, hogy a betegek hány százaléka ért el 75%-os csökkenést a PASI-értékben a terápia során egy adott vizsgálati időpontban a kiindulási értékhez viszonyítva. A kórkép súlyosságának megállapításában fontos szerep jut a Body Surface Area (BSA) meghatározásának, ami a betegség által érintett testfelület százalékos arányát jelenti. Az életminőség felmérését egy 10 kérdésből álló kérdőív segíti (Dermatology Life Quality Index) (1, 5).

A hatásos psoriasis elleni terápia több támadáspontú, a bőrtünetek kezelését és az egyén pszichoszociális vezetését egyaránt jelenti. A beteg felvilágosítása a betegség természetéről (nem fertőző, nem gyógyítható, de tünetmentesíthető), lefolyásáról (krónikus jelleg, remisszió és reaktiváció váltakozása) elsődleges szempont a helyes kezelés kiválasztása, a beteg gondozása, és a betegvezetés szempontjából. A betegség súlyosságától és kiterjedésétől függően a hazai terápiában helyi kezelés (pl. keratolízishez 5-10% szalicilsav tartalmú kenőcsök, dithranol, kortikoszteroid, szintetikus D<sub>3</sub>-vitamin származékok), fényterápia (UVB, fotokemoterápia/PUVA), konvencionális szisztémás és immunszuppresszív terápia (acitretin, ciklosporin A, methotrexat), és legújabban a biológiai terápia (infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab) elérhető. A terápia célja a klinikai tünetmentesség vagy ahhoz közeli állapot elérése, és ezáltal az életminőség javítása a megfelelő biztonságosság és legkevesebb melléhatás jelentkezése mellett (3).

A középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésében elérhető terápia a biológiai szerek használata akkor, ha a hagyományos fényterápiák (PUVA) és szisztémás terápiák (acitretin, ciklosporin A, methotrexat) nem voltak elég effektívek, vagy a betegek nem tolerálták a kezelést, esetleg jelentős mellékhatások jelentkeztek, illetve ha a betegek megkapták az adott gyógyszerből a maximális terápiás dózist.

A kezelés indítása nem javasolt terhesség, vagy szoptatás alatt, aktív vagy krónikus in-

fekció idején, illetve annak rizikója esetén (légúti fertőzések, aktív tuberkulózis, krónikus lábszárfekély, hólyagkatéter használata), továbbá malignus, vérképzőszervi, demyelinizációs, autoimmun betegségek, kongesztív szívelégtelenség előfordulásakor. Relatív kontraindikációt képez HIV-fertőzés, hepatitis B-fertőzés (1, 6).

A psoriasis biológiai terápiájában alkalmazott szerek olyan molekuláris biológiai technikákkal előállított, fehérje-természetű, ún. biológiai válaszmodosító szerek, amelyek támadáspontjai a patogenezisben fontos szerepet játszó fehérjék, vagy alkotórészeik (TNF $\alpha$ , IL-12/23), amelyek részt vesznek a psoriasisos gyulladás létrehozásában. Ezek célzott gátlásával elérhető a gyulladás csökkentése vagy megszüntetése.

Jelenleg a hazánkban psoriasis kezelésében használatos biológiai terápiás szerek 2 csoportra oszthatók. TNF $\alpha$ -gátlók és interleukin antagonisták. A TNF $\alpha$ -gátló szerek monoklonális antitestek (infliximab, adalimumab), vagy TNF-receptor fúziós proteinek (etanercept) lehetnek, míg interleukin antagonistá szer jelenleg egyedül az ustekinumab, amely az IL12 és IL23 közös p40 alegységét gátló monoklonális antitest. Ezek szerkezetükből adódóan (fehérjék), csak parenterális készítmények formájában elérhetőek (1. táblázat).

### INFLIXIMAB (1)

Monoklonális kiméra antitest. A variábilis régiók egér (25%), a konstans régiók humán (75%) eredetűek. Magas specificitással és nagy affinitással köti a szolubilis és membránhoz kötött TNF $\alpha$ -t is. Adagolása intravénás infúzió formájában 5 mg/tskg dózissal történik, egy kezdeti indukciós fázis után (infúziók a 0., 2., 6. héten) fenntartó infúziókkal 8 hetente. Hatásosságát bizonyítja, hogy a kezelés megkezdése után 10 héttel a kezelt betegek 80%-a mutatott 75%-os javulást a PASI-értékben (PASI 75 válasz). Szerkezetéből adódóan (25% egér eredet) ellene antitest-termelés lehetséges, ilyenkor a kezdeti infliximabra adott válasz eltűnik vagy csökken. Ezen esetekben megpróbálható ún. kombinált terápiában való alkalmazása methotrexattal kiegészítve. Ismert még infúziós reakció kialakulása (akár anafilaxia is), ezért fokozott óvatossággal adható. Az infúziós reakciók kivédhetőek antihisztamin, esetleg kortikoszteroid adásával.

| NÉV                | SZERKEZET                    | TÁMADÁS-<br>PONT       | ADAGOLÁS<br>ÚTJA   | ADAG                               | BEADÁS IDEJE                               | HATÉKONYSÁ-<br>GA (PASI 75<br>A 12. HÉTEN) |
|--------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------------------|--|--|
| <b>Infliximab</b>  | Kiméra monoklonális antitest | TNF $\alpha$           | Intravénás infúzió | 5 mg/tskg                          | 0. hét, 2. hét, 6. hét, majd 8 hetente     | 80% (10. hét)                              |
| <b>Adalimumab</b>  | Humán monoklonális antitest  | TNF $\alpha$           | Szubkután          | Kezdő dózis: 80 mg, majd 40 mg     | 0. hét, 1. hét, majd 2 hetente             | 55–80% (16. hét)                           |
| <b>Etanercept</b>  | Humán fúziós protein         | TNF $\alpha$           | Szubkután          | 2x25 mg/2x50 mg<br>1x25 mg/1x50 mg | Hetente 2x az első 12 hétben, majd heti 1x | 50%  |
| <b>Ustekinumab</b> | Humán monoklonális antitest  | IL12/IL23 p40 alegység | Szubkután          | <100 tskg 45 mg<br>>100 tskg 90 mg | 0. hét, 4. hét, majd 12 hetente            | 66-76%                                     |

1. táblázat:  
A hazánkban psoriasis indikációjában alkalmazott biológia szerek jellemzői

### ADALIMUMAB (1)

100% humán rekombináns IgG1 monoklonális antitest, amely specifikusan és nagy affinitással kötődik szolubilis TNF $\alpha$ -hoz. Adagolása szubkután (sc.) formában. Kezdeti indukció (80 mg) után 1 héttel, majd 2 hetente 40 mg injekció sc. adható. Hatásosságát mutatja, hogy a 16. hétre a betegek 55-80%-a elérte a PASI 75-öt. A leggyakoribb nemkívánatos esemény az injekció helyén jelentkező helyi reakció.

### ETANERCEPT (1)

Rekombináns humán fúziós protein, egy szolubilis TNF-receptor dimer, amely képes megkötni a TNF $\alpha$ -t. Adagolása az első 12 hétben heti 2x25 mg, vagy 2x50 mg sc. injekció, majd a PASI 75 elérésekor heti egyszeri sc. injekcióra csökkenthető. A 12. hét végére PASI 75 az esetek felében érhető el. A betegek otthoni gyógyszerelését könnyíti meg a pen (toll) kiszerezés. Fontos tény, hogy az etanercept használata gyermekkori psoriasisban is engedélyezett.

### USTEKINUMAB (7)

Szelektív IL12/IL23-inhibitor. Teljesen humán IgG1 monoklonális antitest, amely magas specifikussággal és affinitással kötődik az IL12 és IL23 közös p40 alegységéhez, azáltal gátolva mind a Th1, mind a Th17 aktiválódási útvonalat. Kezdeti indukció után (0. és 4. héten 1-1 sc. injekció) 12 hetente szükséges 1 sc. injekció adása. Az adagolását a beteg testsúlyához lehet igazítani, így 100 kg alatt 45 mg, 100 kg testsúly felett 90 mg adható. Az adagtól függően a kezelés 12. hetére a betegek 66-76%-a érhet el PASI 75-értéket, amely hatás tovább nő a 24. hétig.

A fentiekből kitűnik, hogy a psoriasisban használt biológiai terápiák hatékonysága igen

magas (1. táblázat). Hatékonyságukat és biztonságosságukat számos multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált klinikai vizsgálatban bizonyították. A betegek igen nagy százalékában hosszú távú tünetmentesség is elérhető. Mivel a készítmények szervkárosodást, -toxicitást nem okoznak, ezért hosszasan, jó biztonsággal adhatók. A szer beadásakor előfordulhatnak enyhe, vagy közepes fokú mellékhatások, mint például a korábban említett infúziós reakció, vagy sc. injekció helyén kialakuló lokális reakció (hyperaemia, viszketés), továbbá vérnyomás, pulzus változása. Az intézeti keretek közt beadásra kerülő infúziók során kialakuló reakciók jól monitorizálhatók, és az azonnali szükséges beavatkozás megtehető.

A legfőbb késői kockázat, illetve mellékhatás az infekciókra való hajlam, és látens infekciók fellángolása, ezért a betegek rendszeres monitorozást igényelnek. Akut fertőzés esetén a biológia terápia felfüggesztése, és adekvát antiinfektív terápia indítása szükséges. Az infekció lezajlása után a biológiai terápia folytatható. További hosszú távú követést igényel az esetleges daganatok kialakulása az immunszuppresszió alatt. Eddigi eredmények szerint azonban a biológiai terápiás kezelés nem növeli szignifikánsan a daganatok kialakulását (6).

Előfordulnak olyan esetek, amikor a betegek nem reagálnak a biológiai terápiákra. Ilyenkor megpróbálható másik biológiai szer vagy más támadáspontú biológiai terápia adása is. Biológiai terápiát jelenleg csak olyan betegellátó centrumokban indíthatnak, amelyet a társadalombiztosító és a szakmai szervezetek jelöltek ki. Ide alapellátásban dolgozó orvosok, és egyéb szakellátásban dolgozó bőrgyógyászok is utalhatnak betegeket. A biológiai terápia indításáról minden esetben a centrum szakemberei dönthetnek. Magyarországon



psoriasisban jelenleg 8 centrum indíthat biológiai terápiát (4 egyetemi centrum, továbbá Kaposvár, Kecskemét, Miskolc, Szombathely).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis patogenetikai hátterének jobb megismerése magával hozta a terápiás lehetőségek kiszélesedését, új támadáspontú innovatív szerek megalkotását és bevezetését. A

psoriasis szisztémás betegségként való megközelítése és a komorbiditások jelentőségének hangsúlyozása a szisztémás kezelés minél előbb történő elindítását nyomatékositotta. A biológiai válaszmódosító szerek alkalmazása psoriasisban nagymértékben és hatékonyan csökkentették a betegek tüneteit és javították életminőségüket, ezáltal a korábban megbélyegzett psoriasisos populáció újra aktív részese tud lenni a közeli környezetének és tágabb értelemben az egész társadalomnak.

## IRODALOM

1. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009; 23 (Suppl 2): 5–70.
2. Gyulai R, Kemény L A pikkelysömör immunológiája: Az alapkutatótól a betegágyig. *Orvosi Hetilap* 2006; 147 (46): 2213–2220.
3. Szegedi A, Szekanez Z. Pikkelysömör és ízületi gyulladás 1st ed. SpingMed Kiadó Kft; Budapest: 2009.
4. Pozsonyi M, Farkas B. A psoriasis korszerű terápiája. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1996; 1: 378–380.
5. 10. melléklet a 31/2010. (VI.3.) EüM rendelethez. A plakkos psoriasis diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. *Magyar Közlöny* 2010; 77: 16808–16813.
6. Holló P. A psoriasis biológiai válaszmódosító kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2010; 15: 282–286.
7. Szegedi A, Bodnár E, Remenyik É. Ustekinumabbal szerzett tapasztalatok a Debreceni Bőrgyógyászati Klinikán. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2011; 87 (3): 102–106.

# XIII.

**Budapest  
Diabetes  
Szimpózium**

2012. március 3. szombat 09.00–13.30 óra  
Simmelweis Egyetem NET díszterem,  
Budapest VIII. Nagyvárad tér 4.

## A diabetológia aktuális kérdései

Szervezők: Prof. Dr. Halmos Tamás, Prof. Dr. Jermendy György

09.00–09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Üléselnök: **Dr. Jermendy György**

(20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

09.30–09.55 **Dr. Halmos Tamás:** Circadian ritmus és kardiometabolikus kockázat

09.55–10.20 **Dr. Winkler Gábor:** A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelveinek (2011) újdonságai

10.20–10.45 **Dr. Hidvégi Tibor:** A kockázatalapú diabetes-szűrés elmélete és gyakorlata. A FINDRISC kérdőívvel végzett hazai szűrés tapasztalatai

10.45–11.10 **Dr. Wittmann István:** Metformin a diabetológiai gyakorlatban.

Lehet-e újat mondani az 55 éve használt gyógyszerről?

11.10–11.40 Szünet

Üléselnök: **Dr. Halmos Tamás**

(20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)

11.40–12.05 **Dr. Jermendy György:** Inkretintengyelen ható készítmények – azonosságok és különbségek

12.05–12.30 **Dr. Kempler Péter:** Van-e az antihypertensív szerek anyagcsere-hatásának klinikai jelentősége?

12.30–12.55 **Dr. Karádi István:** A diszlipidémia kezelése az ESC/EAS szakmai irányelve (2011) tükrében

12.55–13.20 **Dr. Gerő László:** Antidiabetikus kezelés és a daganatos betegségek előfordulása – milyen bizonyítékokkal rendelkezünk 2012-ben?

Zárszó

13.30 Állófogadás

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 7 kreditpont értékű.  
A részvétel az MDT diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.