

A PIKKELYSÖMÖR TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI (BIOLÓGIAI TERÁPIA NÉLKÜL)

Gáspár Krisztián dr.

*DEOEC, Bőrgyógyászati Klinika,
Bőrgyógyászati Allergológia Tanszék,
Debrecen*



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

A pikkelysömör krónikus, nem fertőző bőrbetegség, amely jelentősen rontja az életminőséget. A betegséget a tünetek súlyossága szerint enyhe és középsúlyos-súlyos csoportokra osztjuk. Míg az előbbi formában elegendő lehet a lokális kezelés alkalmazása, az utóbbiban szisztémás kezelés szükséges. Bár a betegség továbbra is gyógyíthatatlan, a megfelelően kiválasztott kezeléssel hatékony választ, akár hosszú ideig tartó tünetmentességet is elérhetünk. A pikkelysömör terápiájában a helyi kezelés mellett fényterápia, szisztémás kezelés, valamint biológiai terápia és bizonyos esetekben ezek kombinációja alkalmazható. A cikk bemutatja a betegség kezelésében használható, nem biológiai terápiás gyógymódokat.

A pikkelysömör (psoriasis vulgaris), egy szisztémás, gyulladással járó, krónikus, immunmediált, nem fertőző betegség, amely elsősorban bőrtünetekkel jár.

A hazai népesség csaknem 2%-át érinti ez a multifaktoriális etiológiát mutató betegség. A genetikai tényezők mellett (poligénesen öröklődés) külső környezeti faktorok (fiziko-kémiai ártalmak, mikrobiális fertőzések, gyógyszerek, emocionális faktorok) is szerepet játszanak a betegség kialakításában. A betegségre jellemző az epidermális diszfunkció, valamint a károsodott/fokozott gyulladási immunválasz (1–3). Az első klinikai tünetek megjelenésének ideje, a családi előfordulás, és a HLA asszociáció jelenléte szerint két csoportra oszthatjuk a betegséget. Az I-es típusú forma korai kezdetet (40 éves kor előtt), családi halmozódást, és legtöbbször HLA-Cw6 kapcsolatot mutat, míg a II-es típusban ezen jellemzők kevésbé, vagy nem figyelhetők meg (4, 5).

A betegség változatos klinikai képet mutat. A leggyakoribb, az esetek több mint 75%-ában előforduló krónikus plakkos psoriasis, amely elsősorban a hajas fejbőrre, a végtagok feszítő felszíneire lokalizálódik, és ezüstfehér pikkelyekkel fedett plakkok formájában jelenik meg. Az esetek kevesebb mint negyedében a tünetek lehetnek guttált típusúak (kicsiny hyperaemiás papulák), vagy

inverz lokalizációt mutatók (hajlatokban exponált), pusztulózusok (tenyéri-talpi, vagy generalizált psoriasis pustulosa), vagy éppen az egész testet infiltráló eritrodermiás megjelenésűek. A pikkelysömör gyakran járhat változatos körömtünetekkel, és a betegek 10-30%-ában ízületi gyulladás (arthritis psoriatica) is társulhat hozzá (3–5). A legújabb kutatások szerint a pikkelysömörben szenvedőkben az átlagpopulációhoz viszonyítva gyakrabban fordul elő dohányzás, alkoholizmus, depresszió. Továbbá a betegek sokszor szenvednek a tüneteik súlyosságával is összefüggést mutató szív- és érrendszeri betegségekben, anyagcsere-betegségekben (5).

A betegséget a klinikai tünetek, kiterjedés, és az életminőségre gyakorolt hatás alapján enyhe és középsúlyos-súlyos állapotokra oszthatjuk. A tünetek objektivizálására kidolgozott pontrendszerekben legelterjedtebb a Psoriasis Area and Severity Index (PASI), amelyben a tünetek kiterjedése és a megjelenő erythema, infiltráció, hámlás súlyossága szerint csoportosítunk. Az értékelésben 0-72 pont adható, ahol <10 pont esetén enyhe, és ≥10 pont esetén középsúlyos-súlyos esetről beszélünk. A terápia hatásosságáról ad objektív választ a PASI 75 (a betegek hány százaléka ért el 75%-os PASI csökkenést a terápia során egy adott vizsgálati időpontban a kiindulási értékhez viszonyítva). A psoriasis súlyosságának

megállapításában fontos a Body Surface Area (BSA) meghatározása is (betegség által érintett testfelület százalékos aránya). Az életminőség felmérését egy 10 kérdésből álló kérdőív segíti (Dermatology Life Quality Index) (1, 5). A szisztémás terápia elindítása után – a választott terápiától függően – 12-16 héttel értékelhetjük a fentebb ismertetett objektív vizsgálmódszerekkel a terápia hatékonyságát. Ha kellően hatékony volt a kezelés, folytathatjuk azt, de ha nem értünk el megfelelő terápiás választ, akkor javasolt vagy a dózis módosítása, vagy más terápia beállítása (kombinációs terápia), vagy a terápia váltása.

A pikkelysömör elleni hatásos terápia több támadáspontú. A bőrtünetek kezelése mellett elengedhetetlen a beteg pszichoszociális vezetése is. Nagyon fontos a betegek felvilágosítása a betegségükről (betegség természete, lefolyása, kísérő tünetek stb.), és a legideálisabb kezelés kiválasztása. A hazai terápiában a pikkelysömör kiterjedésétől és súlyosságától függően helyi kezelések, fényterápia, konvencionális szisztémás terápia és bizonyos esetekben ezek kombinációja, valamint a biológiai válaszmódosító szerek választhatók (*1. táblázat*). A megfelelően, egyénre szabottan kiválasztott, biztonságos és kevés mellékhatással járó terápia végső célja a tünetmentesség elérése és ezáltal az életminőség jelentős javítása (3–5).

HELYI KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK PIKKELYSÖMÖRBE

A helyi kezelés a psoriasis minden formájában alkalmazható. Az enyhe, klinikailag kis kiterjedésű formákban önmagában is elegendő lehet a lokális kezelés a tünetmentesség eléréséhez. A lokalizációtól függően a hajas fejbőrön olajokat, oldatokat, krémeket, géleket, sampont alkalmazhatunk, míg a test egyéb területén a száraz, hámló bőrtünetekre kenőcsök, a hajlati tünetekre (pl. inverz psoriasis esetén) krémek használhatók. Különleges kiszerezési forma a szteroid tartalmú tapasz, amely a szoliter plakkokra helyezhető fel 24 órára. A legtöbb gyógyszergyári készítmény esetében az egyes gyógyszerformulák ugyanazzal a hatóanyaggal elérhetők. A leggyakrabban alkalmazott hatóanyagok a psoriasis helyi kezelésében a lokális kortikoszteroidok (LCS), D-vitamin-analógok, szalicilátok, kén, anthralin. Általánosságban elmondható, hogy a helyi kezelések jól kombinálha-

tók akár egymással (a klinikai tünetek jellegétől függően), akár fényterápiával, vagy szisztémás kezeléssel.

Az LCS-k igen hatékonyak pikkelysömörben (ismert immunszuppresszív, gyulladáscsökkentő, és antiproliferatív hatásuk), de az alkalmazásuk megkezdése előtt tisztában kell lenni a kezelés során jelentkező lehetséges mellékhatásaikkal is. Hatáserősségük szerint hazánkban, és Európában 4 csoportot különböztetünk meg (gyenge, mérsékelt erő, erős, nagyon erős). A készítmények leggyakrabban mellékhatásai nem szisztémás jellegűek, hanem elsősorban a bőrben alakulnak ki. Ide tartozik többek közt az atrófia, szuperinfekciók megjelenése, striák képződése, pigmenttelérések kialakulása, fokozott szőrnövekedés. Az LCS tartalmú externák napi egyszeri alkalmazással alkalmazhatók. A bőr védőfunkcióját helyreállító testápolók gyakori alkalmazása mellett a szervezet szteroid igénye csökken, és a szteroidkezelés hatékonysága is nő (3, 4, 6). Az immunmoduláló és antiproliferatív hatású D-vitamin-analóg (calcipotriol) jelenleg hazánkban csak LCS-dal kombinált formában érhető el (calcipotriol+bethametasone). Igen jó hatékonyságú, napi egyszeri alkalmazása elegendő, és csökkenti a betegségben a szteroid iránti igényt. A gél formula hajas fejbőrre folyamatosan, hosszú távon is alkalmazható (4).

A szalicil-kénes kenőcs, illetve olaj (acetilszalicilsav és kén kombinációja) magisztrális receptre írható gyulladást és hámlást csökkentő készítmény a törzs és végtagok (kenőcs), illetve hajas fejbőr (olaj) tüneteire. A szalicilsav LCS-dal kombinált formában kenőcs, vagy hajas fejbőrön oldat formájában is elérhető (3, 4).

Az anthralin járó beteg forgalomban nem, de fekvő beteg intézményekben még elérhető. Kiváló eredményeket mutat fénykezeléssel való kombinációja (4).

FÉNYTERÁPIA PIKKELYSÖMÖRBE

A bőrgyógyászati gyakorlatban leggyakrabban az UV-fény terápiai tulajdonságai használhatók. A középsúlyos-súlyos psoriasis kezelésére különböző hullámhosszúságú fény alkalmazható, de leggyakrabban szűk spektrumú (311 nm) UV-B, illetve fotokemoterápia (PUVA: psoralen fényérzékenyítő anyag+UV-A) formájában vehető igénybe. A kezelés szisztémás

KEZELÉS FORMÁJA	NÉV	HATÁS	ADAGOLÁS ÚTJA	ADAG	KOMBINÁL-HATÓSÁG	HATÉKONYSÁG KÖZÉPSÚLYOS-SÚLYOS ESETEK BEN (PASI 75)
Helyi kezelés	Kortikoszteroid	Immunszuppresszív Gyulladáscsökkentő Antiproliferatív	Lokális	Napi 1x	Fénykezelés szisztémás kezelés	Monoterápia középsúlyos- súlyos esetek- ben ellenjavallt
	Calcipotriol	Immun-moduláló Antiproliferatív	Lokális	Napi 1x		
	Szalicil (-kén)	Gyulladáscsökkentő	Lokális	Napi 1x		
	Anthralin	Gyulladáscsökkentő	Lokális	Napi 1x		
Fénykezelés	311 nm UV-B	Immunszuppresszív Gyulladáscsökkentő	Fényforrás	Heti 3-5x	Helyi kezelés Acitretin	40-50%
	PUVA (psoralen+ UV-A)	Immunszuppresszív Gyulladáscsökkentő	Fényforrás (psoralen per os, vagy lokálisan)	Heti 2-3x	Helyi kezelés Acitretin	40-60%
Szisztémás kezelés	Metotrexát	Immunszuppresszív Antiproliferatív	Per os szubkután, intramuszkuláris	Heti 10-30 mg (1 alkalommal)	Helyi kezelés Fénykezelés- sel óvatosan	60%
	Cyclosporin A	Immunszuppresszív Antiproliferatív	Per os	Napi 3-5 mg/tskg (2 részletben)	Helyi kezelés Acitretin	50%
	Acitretin	Hámsejt differenciáció Immúnválasz szabályozó	Per os	0,5-1 mg/tskg	Helyi kezelés Fénykezelés Monoterápia ritkán	25-50%

1. táblázat:
A hazánkban
psoriasis indikációjá-
ban alkalmazott nem
biológia szerek
jellemzői

immunszuppresszív és gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek. Befolyásolja a T-sejtek és Langerhans-sejtek aktivitását, valamint apoptózist indukál, gátolja az epidermális hiperproliferációt és antiangiogén hatásokkal is rendelkezik (7). Klinikailag szignifikáns válasz megjelenésére az alkalmazás kezdetétől számítva 2-4 héten belül lehet számítani. A kezelés leggyakoribb mellékhatásai erythema, viszketés, hólyagok a bőrön, esetenként nem megfelelő ideig alkalmazva malignus bőrelváltozások megjelenésének fokozott kockázata, valamint orális PUVA-kezelés esetén émelygés fordulhat elő. A kezelés kontraindikációját jelenti fényérzékenység, sok atípusos anyajegy/bőrtumor jelenléte, epilepszia az anamnézisben, valamint fényre nem reagáló psoriasis és terhesség. A fényterápia limitációja, hogy egy-egy betegnél maximum hány kezelés alkalmazható. UV-B esetében 350 alkalom, míg PUVA esetében 150-200 alkalom lehetséges. Az UV-B terápia kombinálható fürdőterápiával (balneo-fototerápia), továbbá a helyi kezelések mellett egyes szisztémás kezelésekkal (acitretin) (8).

HAGYOMÁNYOS SZISZTÉMÁS TERÁPIA PIKKELYSÖMÖR BEN

A metotrexát szerkezetileg egy folátanalóg (4-amino-10-metil-folsav), a dihidrofolát-reduktáz kompetitív inhibitora, amely eredményeként csökkent purinszintézis, DNS-szintézis jellemző a T- és B-sejtekben és az epidermális sejtekben. Az alternatív metabolikus út miatt kiegészítő kezelésként folsavat adunk, amely csökkenti a toxikus mellékhatásokat. Leginkább a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis, arthritis psoriatica, psoriasis pustulosa és erythrodermia képezik használatának indikációját. Alkalmazási feltételei közé sorolható a megfelelő máj- és vesefunkció, csontvelőműködés, ezért ezek kontrollja javasolt. Terhességben, illetve tervezett gyermekvállalás előtt nem adható, továbbá a relatív ellenjavallatok közé sorolható többek közt az alkoholizmus, máj- és vesebetegség, aktív fertőzés, vérképzőszervi betegségek, gyomorfekély. Számos mellékhatása van (fejfájás, szédülés, émelygés, gasztrointesztinális ulcerációk, akut csontvelőszuppresszió és májfibrózis), amelyek közt a

máj- és csontvelő toxicitása a kezelés leállításiának indikációi. Igen jó hatékonysággal alkalmazható, nemcsak szájon át, de parenterálisan is adagolható (intramuszkulárisan, vagy szubkután). Kezdő dózisa 10 mg/hét, maximális dózisa 30 mg/hét, 24–36 óra alatt elosztva. Kumulatív dózisa (3 g) felett, amely dózis jelentősen módosulhat a beteg egyéb betegségeitől függően, májbiopszia elvégzése javasolt a hepatotoxicitás növekvő veszélye miatt (1, 4, 9). A ciklosporin A a psoriasis kezelésében az 1980-as évek óta áll rendelkezésre. Főként a terápiarezisztens, súlyos plakkos psoriasis esetén, valamint a pustulózus formákban alkalmazható. Immunszuppresszív hatású szer, amely blokkolja a T-sejt aktiváció első fázisát a kalcineurin gátlása révén, amely megakadályozza fontos citokinek (például IL-2, INF- γ) termelődését. Használata során vérnyomásmérés, vesefunkció-ellenőrzés és az ionháztartás monitorozása szükséges. Mellékhatásai dóziszfüggőek. Alkalmazása során főként a vesefunkció romlásával, vérnyomás-emelkedéssel és bőrdaganatok megjelenésével kell számolni. További nemkívánatos hatásként előfordulhat hányinger, hyperlipidaemia, fejfájás, tremor, ízületi fájdalmak, valamint csekély mértékű szájhygiéné esetén gingiva hyperplasia. Terápiás dózisa 2,5–5 mg/tskg. A gyógyszer adagolása lehetséges alacsony dózis feltitrálása, vagy magas dóziszról a legkisebb még megfelelő terápiás választ adó dóziszra való lecsökkentése által. Az európai előírat szerint a gyógyszer maximális terápiás ideje 2 év. Alkalmazásának abszolút ellenjavallata a dagاناتok, aktív fertőzések, kontrollálatlan hipertónia vagy súlyos vesekárosodás jelenléte (1, 4, 9). Az acitretin évtizedek óta alkalmazott retinoid súlyos, egyéb kezelésre nem reagáló plakkos psoriasis, psoriasis pustulosa esetén. Sejtmagi receptorokhoz kapcsolódva befolyásolja a keratinocyták növekedését, differenciálódását, gátolja a neutrofil granulocytákat és hat a T-sejt válaszra is. Ismert teratogén hatása, továbbá alkalmazása előtt és során máj-, és vese-

funkció, valamint szérum lipidek mennyisége ellenőrizendő. Reverzibilis mellékhatásai közül kiemelendő még az A-vitamin toxicitással kapcsolatos cheilitis, xerosis, orrvérzés, alopecia, a bőr fokozott sérülékenysége, körömdisztrofia, továbbá gasztrointesztinális panaszok, csontrendszeri eltérések, májenzim- és lipidszint eltérés. Monoterápiás célra első vonalban nem javasolt. Kombinált alkalmazás esetén (pl. fényterápiával) igen hatásos (1, 4, 9).

A középsúlyos-súlyos psoriasisban használt konvencionális terápiák hatékonysága jó (1. táblázat), a betegek csaknem felében kitűnő eredmény érhető el. A betegek egy kisebb százalékában hosszú távú tünetmentesség is elérhető, azonban vagy a terápiás időtartam vagy a maximális dózis mennyiségének elérése után gyógyszer váltás szükséges. A készítmények változatos mellékhatásprofilal rendelkeznek, ezért mindig egyénre szabottan kell kiválasztani a megfelelő kezelést. Bizonyos esetekben lehet, sőt tanácsolt is kombinált kezelés alkalmazása, amely kellő körültekintéssel nem okoz kellemetlen mellékhatásokat, ugyanakkor szinergista hatásként még jobb eredmények érhetők el a betegekben.

ÖSSZEGZÉS

Elmondható tehát, hogy az új, és igen hatékony biológiai terápia mellett továbbra is szükség szerű a konvencionális szisztémás és a helyi kezelések ismerete, és alkalmazása az enyhe, illetve a középsúlyos-súlyos psoriasis bőrtüneteinek kezelésében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka elvégzéséhez a TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0023 „VÉD-ELEM” pályázat (Új Magyarország Fejlesztési Terv és European Social Fund and European Regional Development Fund) nyújtott segítséget.

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 alapkutatástól a betegágyig. *Orv Hetil* 2006; 147 (46): 2213–20.
3. Szegedi A, Szekanecz Z. Pikkelysömör és ízületi gyulladás. 1st ed. SpingMed Kiadó Kft.; Budapest: 2009.
4. Szegedi A. A pikkelysömör kezelési lehetőségei (kivéve biológiai terápiák). *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14: 31–36.
5. Gáspár K. A psoriasis biológiai terápiája. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2011; 16: 470–473.
6. Irinyi B, Szegedi A. Lokális szteroid terápia a XXI. században. *Bőrgyógyász Info* 2008; 4 (4): 139–143.
7. Beers MH, Porter RS, Kaplan JL. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy USA Merck Research Laboratories*, 2006; 965–969.
8. Horkay I. *Klinikai photodermatologia*. Medicina Zrt.; Budapest: 2008.
9. 31/2010. (VI.3.) EüM rendelethez, 10. melléklet: A plakkos psoriasis diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. *Magyar Közlöny* 2010; 77: 16808–13.