

# GYAKORLATI TUDNIVALÓK A PSORIASIS VULGARISBAN ALKALMAZOTT BIOLÓGIAI TERÁPIÁS KEZELÉSEKRŐL

Szegedi Andrea dr.

Debreceni Egyetem OEC,  
Bőrgyógyászati Klinika,  
Debrecen



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

Súlyos psoriasis kezelésére hazánkban is évek óta elérhetőek az úgynevezett biológiai terápiák. Az immunológiai mediált betegségek kezelésében a biológiai terápiák forradalmi áttörést hoztak, mivel ezek a készítmények az eddigi terápiáknál sokkal hatékonyabbak és szelektívebbek. Fejlesztésük az elmúlt évtizedek kimagasló tudományos eredményei alapján történt.

A közepsúlyos és súlyos psoriasis kezelésére legújabban kifejlesztett terápiás lehetőségeink a biológiai terápiák. A biológiai terápiák olyan mesterségesen előállított nagy molekulájú fehérjék vagy ezek ellen ható molekulák, amelyek élettani körülmények között is termelődnek szervezetünkben. Egy adott betegség kialakulásában kulcsfontosságú szerepet játszó, gyulladást okozó anyagok vagy sejtek működését gátolják, így a betegség folyamatának előrehaladását megállíthatják, vagy nagymértékben csökkenthetik. Megjelenésük feltétele volt, hogy a betegségek mechanizmusát hosszú évtizedek tudományos kutatásának

eredményeként olyan szinten megismerhesük, hogy terápiás beavatkozásra is lehetőségünk nyíljon (1, 2). A biológiai terápiákat széles körben alkalmazzák reumatológiai, gasztroenterológiai, onkológiai, neurológiai és bőrgyógyászati kórképekben, többek között a pikkelysömör kezelésében is. Legfontosabb előnyük, hogy közel oki terápiának tekinthetők, hatásosak, szelektívek és jól tolerálhatók.

1. táblázat:  
Biológiai terápiák  
és hagyományos  
gyógyszerek  
összehasonlítása

BIOLÓGIAI TERÁPIÁK	HAGYOMÁNYOS GYÓGYSZEREK
Szerkezetiileg hasonlóak a saját fehérjékhez, nagy molekulák	Szintetizált kémiai vegyületek, kisebb molekulák
Szájon át rendszerint nem alkalmazhatóak, ezért injekcióban vagy infúzióban kerülnek forgalomba	Szájon át is alkalmazhatóak, szükség szerint injekcióban, infúzióban is
Előállításuk a betegségek molekuláris szintű megismerését tette szükségessé, csaknem oki terápiák, emiatt kiemelkedően hatékonyak	Hatékonyágukat legtöbbször tapasztalati tényezők alapján feltételezték, rendszerint csak tüneti terápiák
Géntechnológiai úton állítják elő	Kémiai úton állítják elő
Nem ürülnek a májon vagy a vesén át, egyéb gyógyszerekkel való kölcsönhatásaik nem jellemzőek	Gyógyszerkölcsönhatások gyakoriak, mivel a májon vagy vesén keresztül ürülnek, szervtoxicitás előfordulhat

## MIBEN KÜLÖNBÖZIK A BIOLÓGIAI TERÁPIA A HAGYOMÁNYOS GYÓGYSZERES TERÁPIÁTÓL

Egészen a XX. század végéig az új medicinának előállítása elsősorban empirikus alapokon nyugodott, és főként a már hatékonyak bizonyult molekulák kémiai módosítását jelentette. Ezzel szemben a biológiai terápiák fejlesztése a betegségek patogenetikai folyamatainak feltárásán alapszik, majd az így megismert terápiás célpontok befolyásolása révén javítják a klinikai állapotot. Logikusan következik, hogy a biológiai terápiák jelentősen különböznek az úgynevezett klasszikus gyógyszereinktől. Hatásukat legtöbbször célzottan, egy molekula – ez lehet citokin, kemokin, sejtfelszíni (pl. receptor) vagy intracelluláris (pl. jelátvivő) fehérje – működésén keresztül fejtik ki. Többnyire viszonylag nagyméretű,

HATÓANYAG	GYÓGYSZER-NÉV	ALKALMAZÁSI MÓD	ARTHRITIS PSORIATICA ESETÉN
<b>TNF-alfa-gátlók:</b>			
1. Etanercept	1. Enbrel	sc. injekció és toll kiszerelés	+
2. Adalimumab	2. Humira	sc. injekció	+
3. Infliximab	3. Remicade	iv. infúzió	+
<b>IL-gátló:</b>			
1. Ustekinumab	1. Stelara	sc. injekció	-

**2. táblázat:**

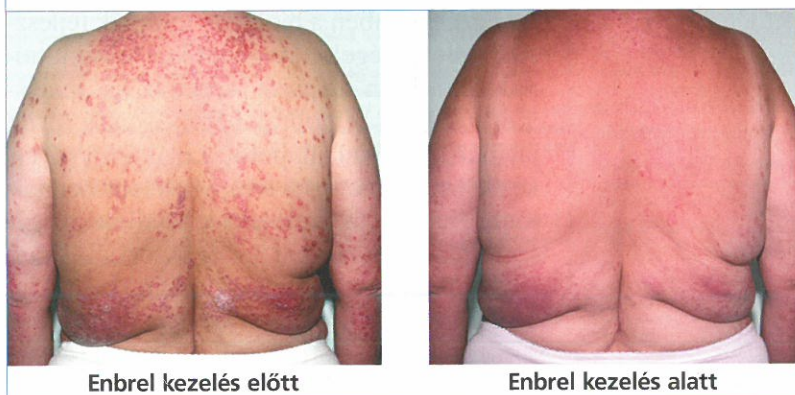
*A psoriasis vulgaris kezelésében alkalmazott biológiai terápiák Magyarországon*

fehérje természetű anyagok, ami általában parenteralis bejuttatási módot igényel. Lebontásuk és kiválasztásuk ugyanakkor nem kötődik egyik szervhez sem, ezért klasszikus szerv, illetve szövet toxicitással nem kell számolni. Ez elsősorban az olyan krónikus betegségek esetén (pl. psoriasis) lehet fontos tényező, amelyek élethosszig tartó kezelést igényelnek, és így az iatrogén szervkárosodás kockázata jelentős. A biológiai szerek a klasszikus kezeléseknél lényegesen hatékonyabban csökkentik a psoriasis bőrtüneteit, a terápia 10-12. hetére a betegek jelentős része tünetmentessé vagy csaknem tünetmentessé válik (1. táblázat).

## PSORIASISBAN HAZÁNKBAN ALKALMAZOTT BIOLÓGIAI TERÁPIÁK

Hazánkban a psoriasis kezelésére jelenleg elérhető biológiai szerek két csoportba sorolhatók: TNF-alfa-gátlók és interleukin antagonisták készítmények (3). A pikkelysömörben a TNF-alfa kiemelkedő fontosságú gyulladást kiváltó anyag. Mennyisége kimutatottan magas a psoriasisos betegek bőrtünetjeiben és vérében, hatékony kezelés mellett a szintje csökken. A TNF-antagonisták csoportjába 2 TNF-ellenes monoklonális antitest (influxi-

1. ábra:  
A kezelés hatékonysága háton



Enbrel kezelés előtt

Enbrel kezelés alatt

mab és adalimumab), illetve egy TNF-receptor fúziós protein (etanercept) tartozik. Az anti-TNF szerek rendkívül effektívek arthritiss psoriaticában, illetve a pikkelysömör körömtüneteiben is. Az interleukin gátlók csoportjában jelenleg egy készítmény érhető el Magyarországon (ustekinumab), amely az interleukin-12 és interleukin-23 közös p40-es alegységét gátolja. Ezen citokineknek kimutatottan fontos szerep jut azon T-sejtek aktiválásának és érési állapotának kialakításában, amelyek a psoriasisos bőrterületekre vándorolva részt vesznek a gyulladás elindításában és fenntartásában (2. táblázat).

### ETANERCEPT

Az etanercept egy rekombináns fúziós protein, ami tartalmaz két TNF-receptor p75 alegységet, valamint az IgG1 Fc részét. A molekula képes megkötni a TNF-alfát, amelynek hatására lelassul a gyulladásos folyamat, csökken az epidermis vastagsága, valamint a keratinociták fokozott osztódása. A gyógyszer alkalmazása: 25-50 mg hetente kétszer, három hónapon át, majd heti egy alkalommal szubkután injekció formájában, illetve előre-töltött „toll” kiszerelésben (1-2. ábra). Ezt a biológiai terápiát súlyos, gyermekkori psoriasisban is alkalmazhatjuk.

### INFLIXIMAB

Az infliximab egy monoklonális antitest, ami egér variábilis régióból és humán IgG1 konstans régióból áll. Az egér variábilis régió specifikusan köti a TNF-alfát. A transzmembrán TNF-alfa gátlásán keresztül a szer az aktivált T-sejtek apoptózisát indukálja, ugyanakkor a szolubilis TNF-alfát is megköti. Az infliximab dózisa 5 mg/kg infúzióban, két óra alatt a 0., 2., 6. héten, majd ezt követően nyolchetente. Adása intézetben történik orvosi felügyelet mellett, de járóbeteg-ellátás keretein belül.

### ADALIMUMAB

Az adalimumab egy teljesen humán monoklonális antitest, amely nagy affinitással köti a TNF-alfát. A szer adagolása a fenntartó fázisban kéthetente történik 40 mg-os szubkután injekció formájában.

### USTEKINUMAB

A biológiai terápiás paletta bővülését jelenti az interleukin-12/23 antagonisták megjelené-



2. ábra:  
A kezelés  
hatékonysága lábon

se. A gyógyszer az interleukin-12 és interleukin-23 közös alegysége, a p40 ellen termelt monoklonális antitest. A bevezető fázis után következő fenntartó kezelés alatt háromhavonta kap a beteg egy szubkután injekciót.

## A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK HATÉKONYSÁGA

A biológiai terápiák hatékonysága igen magas, de nem minden esetben 100%-os. A betegek közel 50-80%-ában lehet elérni, hogy a kiindulási bőrtüneteik kiterjedése és súlyossága 75-90%-kal csökkenjen 12-24 hét kezelés alatt. Ezek természetesen csak átlagos értékek. Vannak olyan betegek, akik teljesen tünetmentessé válnak, és vannak olyanok is, akik nem reagálnak a biológiai terápiára. Tudnunk kell, hogy ha valaki nem jól reagált az egyik biológiai terápiára az nem jelenti azt, hogy a másik fajtára nem fog reagálni, ilyenkor váltani szükséges. Hatékonyságuk elsősorban azon alapul, hogy szelektíven, a patomechanizmusban fontos tényezőkre hatnak, ugyanakkor tudnunk kell, hogy a biológiai terápiák sem gyógyítják meg végleg a pikkelysömört, hanem tünetmentessé teszik a beteget.

## A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSAI

A biológiai terápiák mellékhatásai legtöbbször enyhék vagy közepes fokúak. A leggyakoribb mellékhatás az infúzió beadása alatt vagy azt követő 2 órán belül kialakuló infúziós reakció. Ennek során bőrkiütések, vérnyomáscsökkenés vagy -emelkedés, szapora pul-

zus alakulhat ki. Ezek miatt az infúzió beadása és az azt követő 2 óra alatt a beteg szakorvosi ellenőrzés alatt áll, az esetleges mellékhatás jelentkezésekor az infúzió sebességét csökkenteni vagy átmenetileg megszakítani szükséges. Erősebb reakció esetén allergia ellenes gyógyszert kell adni. Az injekciós kezeléseknél az injekció beadásának helyén piros, viszkető kiütések jelenhetnek meg, amelyek néhány napig állnak fenn, de 1-2 hónap után már nem jelentkeznek. Később kialakuló mellékhatások között előfordulhatnak fertőzések és késleltetett túlérzékenységi reakciók. Amennyiben a beteg akut fertőzésre utaló tünetekkel jelentkezik a következő infúzióra vagy injekcióra, azt a fertőzés kezelésének befejezéséig el kell halasztani. A késleltetett túlérzékenységi reakció az infúzió adását követő 12 napon belül okozhat allergiás tüneteket (láz, bőrkiütés, viszketés, kéz- arcdagadás, ízületi izomfájdalom, nyelési nehézség). A biológiai terápiák legfőbb kockázata az infekció, különösen a látens fertőzések aktiválódása, oportunist fertőzések megjelenése, valamint az immunszuppresszió következtében elméletileg magasabb daganat-kockázat, amelyek előfordulása azonban az eddigi vizsgálatok alapján nem tűnik szignifikánsan magasabbnak, valamint alapos kivizsgálással és kontrollokkal jelentősen csökkenthetők (4).

## MIKOR JAVASOLT ÉS MIKOR NEM JAVASOLT A BIOLÓGIAI TERÁPIA?

Biológiai terápia a psoriasis vulgaris krónikus, plakkos jellegű, középsúlyos és súlyos formában alkalmazható, amennyiben a hagyományos lokális és szisztémás gyógyszeres terápia (Acitretin-Neotigason, Cyclosporin-Sandimmun Neoral, Methotrexat), valamint a fényterápia (UVB, PUVA) hatástalan volt (5). Ugyancsak indítható biológiai terápia, ha a beteg a fentebb említett készítményeket egyéb betegség vagy mellékhatások miatt nem tudta alkalmazni. Vannak betegek, akik nagyon jól reagálnak fényterápiára vagy gyógyszeres kezelésekre, de amennyiben a megengedett maximális fény dózist vagy gyógyszer dózist elérik, akkor is javasolt biológiai terápiákra váltani a kezelést, mivel a maximális dózisok felett alkalmazva megnő a mellékhatások kialakulásának esélye. Súlyos, terápia rezisztens ízületi tünetek szintén indikálhatják a biológiai kezelés elkezdését.

VÁROS	INTÉZMÉNY NEVE
Budapest	Semmelweis Egyetem Bőr, Nemikórtani és Dermatoonkológiai Klinika
Budapest	Főv. Önk. Heim Pál Gyermekkórház
Debrecen	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika
Kaposvár	Kaposi Mór Oktató Kórház
Kecskemét	Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza
Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
Szombathely	Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt.

3. táblázat:  
Bőrgyógyászati  
Biológiai Terápiás  
Centrumok

Bizonyos betegségek fennállása esetén a biológiai kezelés nem indítható el vagy ezek kialakulása esetén le kell állítani. A legfontosabbak egyike az aktív vagy krónikus fertőzés a szervezetben, különös tekintettel az aktív

tuberkulózisra, krónikus lábszárfekélyre, visszatérő légúti fertőzésekre, állandó hólyagkatéterre. Sclerosis multiplex, súlyos vagy közepes fokú szívelégtelenség, tisztázatlan vérképzőszervi betegség, rosszindulatú dagasztos betegség vagy súlyos autoimmun betegség szintén ellenjavallata a biológiai terápiának. Terhesség alatt szintén nem javasolt, fogamzóképes betegnél a kezelés alatt és még ezt követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátlás szükséges.

## BŐRGYÓGYÁSZATI BIOLÓGIAI TERÁPIÁS CENTRUMOK

Biológiai terápiát jelenleg csak a társadalombiztosító és a szakmai szervezetek által kijelölt centrumokban lehet kapni. Psoriasisban szenvedő betegeknél az őket gondozó bőrgyógyász vagy háziorvos felvilágosítja a beteget a legközelebbi centrum elérhetőségéről és beutalja szükség szerint. Bőrgyógyászati Biológiai Terápiás Centrumok a 3. táblázatban találhatók.

## IRODALOM

1. Szegedi A, Kiss F, Gaál J. Psoriasis napjainkban. *Lege Artis Medicinae* 2008; 18 (2): 103–110.
2. Gyulai R, Kemény L. A pikkelysömör immunológiája: az alapkutatótól a betegágyig. *Orvosi Hetilap* 2006; 147: 2213–2220.
3. Gyulai R. A psoriasis biológiai terápiája – amit a háziorvosnak tudnia kell. *Családorvosi Fórum* 2010; 10: 8–11.
4. Szegedi A, Gyulai R. TNF-gátló biológiai terápiák biztonságossága psoriasisban – irodalmi adatok és saját eredmények összegzése. *Magyar Immunológia* 2009; 7 (4): 4–11.
5. Szegedi A. A pikkelysömör kezelési lehetőségei (kivéve biológiai terápiák). *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14: 31–36.