

A PLAKKOS PSZORIÁZIS KEZELÉSE BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREKKEL

TREATMENT OF PLAQUE PSORIASIS WITH BIOLOGICS

Poór Adrienn Katalin^{1,2}, Wikonkál Norbert^{1,3}, Kárpáti Sarolta^{1,4}, Holló Péter^{1,5}

¹Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

²klinikai szakorvos, poor.adrienn@mail.semmelweis-univ.hu

³az MTA doktora, egyetemi tanár

⁴az MTA doktora, egyetemi tanár

⁵PhD, egyetemi docens

ÖSSZEFOGLALÁS

A pszoriázis (pikkelysömör) egy krónikus, immunmediált betegség, amely a lakosság 1,5–2%-át érinti. Patomechanizmusában a ma már jól ismert a poligénes öröklésmenet és a környezeti tényezők talaján kialakuló szisztémás gyulladás szerepel, amely szoros összefüggést mutat a betegséggel párhuzamosan kialakuló komorbiditásokkal. A középsúlyos, súlyos pszoriázis az egészséggel összefüggő életminőségre jelentős terhet gyakorol. Jellemző tünete a vaszkos, hámló, gyulladt folt (plakk), mely bármely testtájon kialakulhat, leggyakrabban a könyök, térd, hajas fejbőr, nemi tájék érintett. A kültakarón kívül az ízületeket is érintheti mintegy 30%-ban, súlyos, akár rokkantsághoz vezető deformáló gyulladás formájában. Klasszikus kezelési lehetőségei magukban foglalják a helyi kenőcsös, fényterápiás, hagyományos szisztémás terápiát. Súlyos esetekben, a hagyományos kezelés hatástalansága vagy kontraindikációja esetén van lehetőség a célzott biológiai válaszmodosító gyógyszerek adására. Legelsőnek a tumornekrózisfaktor-alfa (TNF-alfa)-gátlókat alkalmaztuk, ezt követték az interleukin (IL-12/IL-23)-gátlók, melyeknek már a legújabb generációja (IL-17, IL-23 inhibitorok) is elérhető. Magyarországon a plakkos pszoriázis biológiai gyógyszeres kezelése centrumokhoz kötött.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immune-mediated disease, its adult prevalence is around 2%. In the pathomechanism polygenic inheritance- and environmental factors-based systemic inflammation is well known today, which is closely related to the comorbidities occurring parallel to the disease. Moderate and severe psoriasis has a large impact on health-related quality of life. The typical symptom is a thick, scaling, inflamed skin patch (plaque), what may develop on any part of the body, most often the elbows, knees, scalp, and genital area are affected. Beside the integument, the joints can be affected by approximately 30% of the patients, leading to severe inflammation or disability. Treatment options include local ointment, phototherapy and traditional systemic therapies. In the case of ineffectiveness or contraindication of traditional treatment in severe patients there is a possibility of providing targeted biological response modifiers. The first ones

were tumor necrosis factor (TNF)-alpha-inhibitors, followed by interleukin (IL12/23)-inhibitors and the latest generation of them (IL-17, IL-23 inhibitors) is also available. In Hungary giving biological treatment of plaque psoriasis is dedicated to special centers.

Kulcsszavak: pszoriázis, komorbiditások, egészséggel összefüggő életminőség, biológiai terápia

Keywords: psoriasis, comorbidities, health-related quality of life, biological therapy

A PSZORIÁZIS PATOGENEZISE ÉS KLINIKAI TÜNETEI

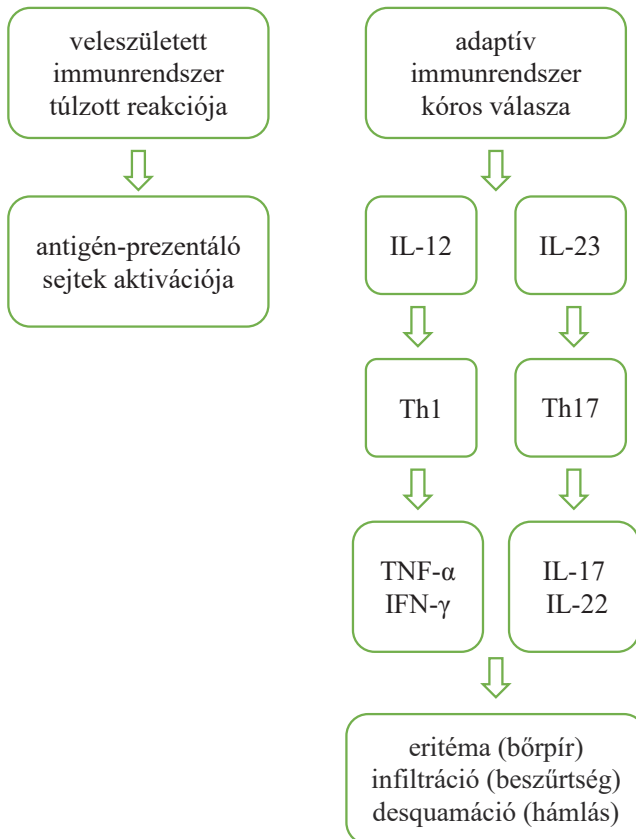
A pszoriázis (pikkelysömör) egy krónikus, immunmediált, priméren a bőrt és az ízületi rendszert érintő betegség. Felnőttkori prevalenciája átlagosan 2% körüli, előfordulását a genetika adottságok, az életkor, a környezet és a földrajzi régió is meghatározza (Michalek et al., 2017). A háttérben genetikai predispozíciót jelentő számos pszoriázis fogékonysági gént azonosítottak. Ezek nemcsak a multifaktoriális betegség korai kialakulásában, hanem a lefolyásban, a súlyosságban, a klinikai fenotípusban, a terápiás válaszban, az artritisz pszoriatica korai társulásában és a társbetegségek megjelenésében (komorbiditások) is szerepet játszanak (Chen–Tsai, 2018). A betegség kialakulásában környezeti tényezők, úgymint fertőzések, stressz, dohányzás, gyógyszerek mellett az egyenlítőtől való nagyobb távolság is szerepet kap (Boehncke–Schön, 2015).

A pszoriázis immun-patomechanizmusa számos ponton mutat összefüggést egyéb betegségekkel: a metabolikus szindróma egyes összetevőivel, az elhízással, a diabétesz mellitusszal, az arterioszklerózissal és a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel. Nagy beteganyagokon végzett felmérések egyértelműen bizonyították, hogy a középsúlyos, súlyos pszoriázisban ezen megbetegedések lényegesen gyakoribbak, a pszoriázis ezen komorbiditások független rizikófaktora. A súlyos pszoriázisos betegek várható élettartama ennek következtében közel öt évvel csökken a pszoriázisban nem szenvedőkhöz képest. Mindezek vezettek arra a felismerésre, hogy a pszoriázist ma már nem tisztán bőrbetegségnek, hanem a szervezet egészét érintő szisztémás gyulladással járó megbetegedésnek tartjuk.

Klasszikus esetben a klinikai tüneteket az eritéma (bőrpír), infiltráció (beszűrtség), desquamáció (hámlás) hármas tünetegyüttese jellemzi. A leggyakrabban előforduló forma a plakkos pszoriázis, amelyben jellemzően a fejtető, a könyök, a térd és a gluteális régió felett megvastagodott, parakeratotikus hámlást mutató bőrtünetek, plakkok alakulnak ki. Középsúlyos és súlyos esetekben a gyulladás testszerte nagyobb bőrfelületre is kiterjedhet, a gyulladás akár a bőrfelszín 90%-át is érintheti (eritoderma pszoriaticum). A plakkos forma mellett klasszikusan megkülönböztetünk még guttált (pszoriázis guttata), inverz (pszoriázis inverza) és pusztulózus (pszoriázis pusztuloza) típusokat (Boehncke–Schön, 2015).

A PSZORIÁZIS PATOGENEZISÉBEN FELDERÍTETT TERÁPIÁS CÉLPONTOK

Az immunmediált gyulladás kialakulásának hátterében két lényegesebb útvonal azonosítható. Egyrészt a veleszületett immunrendszer túlzott reakciója, az antigén-prezentáló sejtek aktiválódása, másrészt az adaptív immunrendszer kóros, gyulladásos válasza eredményezi a patológiás állapotot (1. ábra). Korábban az adaptív immunrendszer gyulladásos aktiválódásának T-helper (Th)1 válaszhoz kötött útját tartottuk dominálónak (IL-12→Th1→TNF-alfa, interferon-gamma). A legújabb kutatások eredményei alapján mára bizonyossá vált, hogy a gyulladás krónikussá és önfenntartóvá válásában a fő szerep a Th17-es aktivációnak (IL-23→Th17→IL17, IL-22) tulajdonítható. A folyamat eredményeképpen jön létre a pszoriázisra jellemző patológiás gyulladás, és alakulnak ki a típusos klinikai tünetek (Martin et al., 2013).



1. ábra. A pszoriázis feltételezett patomechanizmusa (Boehncke, 2015; Martin et al., 2013 alapján saját szerkesztés)

A PSZORIÁZIS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

A pszoriázis terápiás lehetőségei enyhe esetben magukban foglalják a lokális kenőcsös kezelést és a fényterápiát. Lokálisan a parakeratotikus réteg leválasztását, a keratolízist követően aktív terápiaként lokális kortikoszteroid, D₃-vitamin analóg, kalcineurin-inhibitor és retinoid készítmények állnak rendelkezésre. Kiterjedtebb esetekben fénykezelés – szűk spektrumú UV-B sugárzás (narrowband UltraViolet B, nbUVB) vagy a fényérzékenyítő psoralen kapszula és UV-A sugárzás (Psoralen and UltraViolet A, PUVA) – indikálható felügyelt körülmények között. Középsúlyos, súlyos esetben a hosszú távú tünetmentesség leginkább szisztémás kezelés révén biztosítható. Középsúlyos, súlyos esetekben hagyományos szisztémás kezelés (metotrexát, acitretin, ciklosporin, dimetil-fumarát) választandó elsőként.

Hatástalanság, mellékhatások kialakulása vagy egyéb kontraindikáció esetén szisztémás biológiai kezelés adható. A célzott biológiai válaszmódosító szerek első generációját a TNF-alfa-inhibitorok (influximab, etanercept, adalimumab) jelentették. Az interleukin-gátlók első képviselője az ustekinumab volt, mely az IL-12 és az IL-23 közös gátlása révén hat. Ezen csoport újabb generációja az IL-17-gátló szerek: a secukinumab és az ixekizumab. Az IL-17-receptor gátlása révén ható brodalumabot nemrég törzskönyvezte az Európai Gyógyszerhatóság, közeljövőben várható a forgalomban való megjelenése. Szükséges esetekben már elérhető az IL-23-gátló guselkumab és risankizumab is. A kis molekulású gátlószerek csoportjába tartozik a foszfodiészteráz-4-inhibitor apremilast, mely egyedi esetekben már szintén elérhető idehaza is (Menter et al., 2009; Campanati et al., 2017; Molinelli et al., 2017).

A MAGYARORSZÁGON REGISZTRÁLT ÉS FINANSZÍROZOTT BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK KÖRE

Az európai konszenzus szerint a plakkos pszoriázis súlyosságát három klinikai mérce segítségével definiálhatjuk. A pszoriázisban a betegség súlyosságának vizsgálatára a Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), a bőrérzékenység testfelszín-százalékban kifejezett értékének kifejezésére a Body Surface Area (BSA), a bőrgyógyászat-specifikus egészségi állapot monitorozására a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) szolgálnak, melyek a hazai és a nemzetközi szakirodalomban egyaránt elfogadott és széleskörűen elterjedt eszközök (Fredriksson–Pettersson, 1978; Basra et al., 2008; Mrowietz et al., 2011). Az európai szabály, a *rule of tens* értelmében a PASI ≤ 10 és BSA ≤ 10 és DLQI ≤ 10 enyhe, míg a PASI > 10 vagy BSA > 10 és DLQI > 10 középsúlyos vagy súlyos pszoriázist jelöl, melyben szisztémás kezelés javasolt (Finlay, 2005; Mrowietz

et al., 2011). Egy 2015-ös, európai irányelv értelmében súlyos, látható vagy az életminőséget nagymértékben rontó, kis kiterjedésű tünetek (például: kiterjedt fejbőri tünetek, genitális érintettség, legalább két körmöt érintő onkolízis vagy onikodisztrófia, vakaráshoz vezető viszketés, makacs plakkok) megléte esetén az enyhe esetek felértékelődnek, és a középsúlyos vagy súlyos kategóriába kerülnek (Nast et al., 2015).

A hazai plakkos pszoriázis finanszírozási protokollja értelmében PASI ≥ 15 vagy BSA ≥ 10 és DLQI ≥ 10 esetén, szisztémás biológiai terápia kezdhető, tételes finanszírozás keretei között. A megfelelő terápiás válasz a kezelés elindításától számítva 12–16 hét után kerül értékelésre, ez a PASI vagy a BSA 50%-os, illetve a DLQI legalább 5 pontos csökkenését jelenti (Országos Egészségbiztosítási Pénztár, 2018).

Magyarországon a társadalombiztosítás által támogatott biológiai gyógyszerek közül jelenleg a TNF-alfa-inhibitorok csoportjából az infliximab, az etanercept és az adalimumab, míg az IL-gátlók csoportjából az IL-12/23-gátló ustekinumab, IL-17-gátló secukinumab és ixekizumab rendelhető az arra kijelölt pszoriázis centrumokban. Indokolt esetben az újabb készítmények egyedi támogatás keretei között adhatóak (IL-23-gátló guselkumab és risankizumab, illetve a foszfodiészteráz-4-inhibitor apremilast).

A HAZAI ELLÁTÓRENDSZER STRUKTÚRÁJA, A KEZELT BETEGEK SZÁMA

Magyarországon plakkos pszoriázisban a biológiai szerek adása tíz, rendeletben meghatározott centrumhoz köthető, melyek a következők. Budapest: Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Heim Pál Gyermekkórház, Szeged: Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Debrecen: Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika, Pécs: Pécsi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Onkodermatológiai Klinika, Kecskemét: Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kaposvár: Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Miskolc: Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Szombathely: Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Veszprém: Csolnoky Ferenc Kórház.

A pszoriázisos betegek száma hazánkban eléri a 150 000–200 000 főt. 2015-ben Magyarországon plakkos pszoriázis indikációval 1700 fő állt biológiai kezelés alatt, tehát átlagosan a betegek 1%-a kap ebben a kórképben biológiai terápiát (Zrubka, 2017). A biológiai terápia elterjedésével a betegek életminősége nagymértékben javult, ami remélhetőleg a jövőben egyre több beteg számára lesz elérhető. Az újabb generációs biológiai szerek nagyobb hatékonyságuk révén több betegnél, hosszabb időre biztosítják a tünetmentes állapotot, térhódításuk emiatt szakmailag indokolt.

IRODALOM

- Basra, M. K. R. – Fenech, R. M. – Gatt, M. S. et al. (2008): The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: A Comprehensive Review of Validation Data and Clinical Results. *British Journal of Dermatology*, 159, 997–1035. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x
- Boehncke, W.-H. – Schön, M. P. (2015): Psoriasis. *The Lancet*, 386, 983–994. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61909-7
- Campanati, A. – Molinelli, E. – Brisigotti, V. et al. (2017): Biologic Therapy in Psoriasis (Part I): Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18, 945–963. DOI: 10.2174/1389201019666180209121804, <https://bit.ly/2FYvGSb>
- Chen, A. L. – Tsai, T. F. (2018): HLA-Cw6 and Psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 178, 854–862. DOI: 10.1111/bjd.16083
- Finlay, A. Y. (2005): Current Severe Psoriasis and the Rule of Tens. *British Journal of Dermatology*, 152, 861–867. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x, https://www.researchgate.net/publication/7853386_Current_severe_psoriasis_and_the_Rule_of_Tens
- Fredriksson, T. – Pettersson, U. (1978): Severe Psoriasis—Oral Therapy with a New Retinoid. *Dermatologica*, 157, 238–244.
- Martin, D. A. – Towne, J. E. – Kricorian, G. et al. (2013): The Emerging Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis: Preclinical and Clinical Findings. *Journal of Investigative Dermatology*, 133, 17–26. DOI: 10.1038/jid.2012.194, [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)35944-3/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)35944-3/fulltext)
- Menter, A. – Korman, N. J. – Elmets, C. A. et al. (2009): 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60, 643–659. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.032, [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(09\)00390-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(09)00390-9/fulltext)
- Michalek, I. M. – Loring, B. – John, S. M. (2017): A Systematic Review of Worldwide Epidemiology of Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 205–212. DOI: 10.1111/jdv.13854, https://www.researchgate.net/publication/307510659_A_systematic_review_of_worldwide_epidemiology_of_psoriasis
- Molinelli, E. – Campanati, A. – Brisigotti, V. et al. (2017): Biologic Therapy in Psoriasis (Part II): Efficacy and Safety of New Treatment Targeting IL23/IL-17 Pathways. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18, 964–978. DOI: 10.2174/1389201019666180103140643
- Mrowietz, U. – Kragballe, K. – Reich, K. et al. (2011): Definition of Treatment Goals for Moderate to Severe Psoriasis: A European Consensus. *Archives of Dermatological Research*, 303, 1–10. DOI: 10.1007/s00403-010-1080-1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016217/>
- Nast, A. – Gisondi, P. – Ormerod, A. D. (2015): European S3-guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. Update 2015: EDF in Cooperation with EADV and IPC. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 2277–2294. DOI: 10.1111/jdv.13354
- Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály (2018): *A plakkos psoriasis diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja (eljárásrend)*. Budapest, http://www.neak.gov.hu/data/cms989739/0626_a_plakkos_psoriasis_diagnosztikajanak_es_kezelesenek_finanszirozasi_protokollja.pdf
- Zrubka, Zs. (2017): Economic Aspects of Biosimilar Competition in Hungary—The Treatment of Rheumatic Disorders. *Society and Economy*, 39, 271–290. DOI: 10.1556/204.2017.39.2.6, <http://unipub.lib.uni-corvinus.hu/3042/1/SE2017v39n2p271.pdf>