

A psoriasis vulgaris kezelésének fejlődése az elmúlt húsz évben*

Advances in the treatment of psoriasis in the past twenty years**

KUI RÓBERT DR., KOVÁCS RÉKA DR., NAGY GÉZA DR., BALTÁS ESZTER DR.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis vulgaris az egyik leggyakoribb, jellegzetes bőrtünetekkel járó immunmediált bőrbetegség. A szerzők áttekintik a betegség kezelésében alkalmazható terápiás lehetőségek fejlődését az elmúlt húsz év távlatában. Bemutatják a helyi kezelést, a fényterápiát, a kismolekulájú szisztémás szereket, valamint a forradalmi áttörést hozó biológiai terápiák típusait kiemelve az utóbbi húsz év során kifejlesztett hatóanyagokat ill. terápiás eljárásokat.

Kulcsszavak:

**psoriasis – lokális kortikoszteroidok –
fototerápia – biológiai terápia**

SUMMARY

Psoriasis vulgaris is one of the most common immune-mediated skin diseases with characteristic skin symptoms. Authors provide an overview of the advancement in the psoriasis treatment over the past twenty years. They discuss the therapeutic options and the latest developments in the field of topical therapy, phototherapy, small-molecule systemic drugs and revolutionary biological treatments.

Key words:

**psoriasis – topical corticosteroids –
phototherapy – biological therapy**

A psoriasis vulgaris az egyik leggyakoribb, jellegzetes bőrtünetekkel járó immunmediált bőrbetegség. A sokszor vastag, pikkelyesen hámló plakkok, valamint a betegek mintegy 20-30%-át érintő ízületi gyulladás (arthritis psoriatica) jelentős életminőség romláshoz vezethetnek (1). Kuratív kezelési lehetőségek hiányában a psoriasis vulgaris esetében a szöveti gyulladás gyors kontrollja, a következményes szöveti károsodás megelőzése (ízületi érintettség esetén), a hosszú távú remisszió elérése és a betegek életminőségének a javítása a cél (2). Mivel ezek a célok a hagyományos szisztémás kezelésekkal sokszor nem megvalósíthatóak, szükségessé vált új terápiák kifejlesztése. A célzott biológiai terápiák forradalmi áttörést hoztak a psoriasis kezelésében. Bevezetésük óta töretlenül emelkedik a kezelt betegek száma és bővül a gyógyszerek indikációs köre. A biológiai terápiák kifejlesztésén túl azonban a többi terápiás modalitás esetében is találkozhatunk inkrementális innovációval. Közleményünkben áttekintjük a psoriasis kezelésében alkalmazható terápiás lehetőségek fejlődését az elmúlt húsz év távlatában.

Lokális kezelés

A psoriasis kezelésének alapkövét a mai napig a lokális kortikoszteroidok jelentik, melyek kis kiterjedésű tünetek esetén monoterápiában, vagy a szisztémás szerekekkel kombinációban is használhatók. A psoriasis helyi kezelését illetően hazai szakmai irányelv fejlesztésében munkacsoportunk is aktívan részt vett (3). Az elmúlt húsz évben a lokális kezelés tekintetében kiemelendő a kalcipotriol (D-vitamin analóg) és a betametazon-dipropionát (potens kortikoszteroid) fix kombinációját tartalmazó készítmények térhódítása. A fenti kombinációt 2002-ben törzskönyvezték psoriasis kezelésére. Hatékonyságát és biztonságosságát monoterápiában számos klinikai vizsgálat támasztotta alá. A fenti hatóanyag kombináció kenőcs és gél gyógyszerforma után, 2015-től hab aeroszol formában is elérhetővé vált. A hab aeroszol 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. Mindemellett ezidáig a kalcipotriol/betametazon-dipropionát hatóanyag tartalmú hab aeroszol készítmény az egyetlen, amivel a proaktív kezelési stratégia hatékonyságára és biztonságosságára irányuló vizsgálatokat

végeztek. Ennek gyakorlatban történő alkalmazásáról hazánkban is született szakmai állásfoglalás (4).

Fototerápia

A korábban széleskörűen alkalmazott UV-fototerápia (NB-UVB, PUVA) a biológiai terápia megjelenésével háttérbe szorult. Azonban megfelelő klinikai viszonylatban, napjainkban is egy hatékony és rövid távon biztonságos kezelési modalitás (5). Az UV-fototerápia hosszú távú, a bőrt érintő karcinogén hatásával számolni kell. A psoriasisos bőrtünetek célzott kezelésére azonban az UVB fényterápia speciális formái (308 nm-es excimer laser ill. excimer lámpa) továbbra is megfontolandóak, amennyiben elérhető az adott intézményben. Ezek a fényterápiás eszközök a limitált kiterjedésű, egyéb helyi kezelésre nem reagáló, makacs psoriasisos plakkok kezelésében hatékonyak lehetnek. A 308 nm hullámhosszon működő XeCl lézer kifejlesztése és hatásmechanizmusának tanulmányozása a szegedi Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék és a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika nevéhez fűződik (6, 7). Ezen terápiás modalitást ma már szerte a világban, számos indikációban (psoriasis, alopecia areata, vitiligo) használják a tünetek célzott kezelésére (8-10). Az UV fény bőrbe való penetrációjának elősegítésére munkacsoportunk is részt vett egy nátrium-hialuronát és nikotinsav tartalmú gél (UV Fotogel™) kifejlesztésében és klinikai vizsgálatában (11). A kiváló kozmetológiai tulajdonságokkal rendelkező, több szabadalommal védett gél orvostechnikai eszközként lett regisztrálva.

Kismolekulájú szisztémás szerek

Klasszikus szisztémás szerek

A psoriasis kezelésében klasszikus szisztémás szerként három hatóanyagot szokás emlegetni: az acitretint, a metotrexátot és a ciklosporint. A három hatóanyag a mai napig megkerülhetetlen, mivel a hazai finanszírozási protokoll előírja, hogy középsúlyos/súlyos psoriasis esetén, a biológiai terápia előtt, első vonalban ezek valamelyikével kell kezelni az adott beteget. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezeket a gyógyszereket nemcsak a könnyebb elérhetőség miatt, de számos esetben megfelelő hatékonyságuk és tolerálható mellékhatás profiljuk miatt alkalmazzuk. Az acitretin szisztémás retinoid, mely antiproliferatív és immunmoduláló tulajdonságokkal rendelkezik. A folsavantagonista metotrexátnak szerteágazó antiinflammatorikus hatásmechanizmusa van, és egyaránt hatékony a psoriasis bőr- és ízületi tüneteire. A ciklosporin a T-sejtek gátlása útján fejt ki hatását, és az orális antipsoriaticus szerek közül az egyetlen, ami terhességben biztonságosan alkalmazható (12).

JAK és PDE-4 inhibitorok

A biológiai terápiaként alkalmazott monoklonális antitestek mellett a közelmúltban olyan orális, kismolekulájú készítmények is kifejlesztésre kerültek, melyek a psoriasis és arthritis psoriatica patogenezisében kulcsfontosságú int-

racellularis jelátviteli útvonalakat gátolják (13). A foszfodiészteráz-4 (PDE-4) inhibitor apremilast az EMA által psoriasis és arthritis psoriatica indikációban is törzskönyvezésre került. A Janus-kináz (JAK) gátlók közül pedig a tofacitinib és az upadacitinib arthritis psoriatica indikációban került befogadásra. A JAK gátlók közé tartozó tirozin-kináz-2 (TYK 2) gátló deucravacitinib, melyet az FDA törzskönyvezett a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére, újabb áttörést jelenthet a kismolekulájú készítmények között. A deucravacitinib az IL-23 és az IL-12 jelátvitelt gátolja (ustekinumab-szerű hatás), és hatékonysága biológiai szerekhez mérhető. Ezek a szerek tovább szélesítik az orálisan adható antipsoriaticus szerek palettáját. Az apremilast esetén kiemelendő, hogy igen kedvező biztonságossági profilja miatt ideális választás olyan psoriasisos betegek esetén, akinek anamnézisében malignus daganat szerepel.

Biológiai terápiák

A psoriasisos gyulladás kialakulásában az immunrendszer számos sejtje és citokinje működik közre. Jelenlegi tudásunk szerint három kulcsfontosságú citokin hatásának blokkolásával érhetünk el biztonságos terápiás hatást pikelysömör és arthritis psoriatica terápiája esetén: a TNF- α , az interleukin-23 (IL-23), valamint az interleukin-17 (IL-17) gátlásával.

T-sejt specifikus biológiai terápiák

Pontosan húsz évvel ezelőtt kerültek törzskönyvezésre az első antipsoriaticus biológiai terápiás szerek. Ezek a T-sejtekkel léptek valamilyen formában interakcióba.

Az alefacept rekombináns humán LFA-3 IgG1 fúziós fehérje, mely a limfociták CD2 molekulájához kötődik, így gátolja a T-sejtek aktivációját, valamint proliferációját. Emellett T-sejt apoptosist idéz elő, ezáltal szelektíven csökkenti az effektor memória T-sejtek számát (12). A szert 2011-ben visszavonták a piacról, mivel időközben hatékonyabb és jobban tolerálható biológiai terápiás készítmények léptek a színre.

Az efalizumab pedig egy rekombináns humanizált monoklonális antitest, mely a leukociták sejtfelszínén exprezeződő CD11a-hoz, az LFA-1 (leucocyta function-associated) antigén alfá alegységéhez kötődve csökkenti a CD11a sejtfelszíni expresszióját. Az efalizumab gátolja az LFA-1 kötődését az ICAM-1-hez (intercelluláris adhéziós molekula-1), így megakadályozza a T-limfociták aktivációját, az endothelialis sejtekhez történő kapcsolódását és a psoriasisos bőr gyulladásos helyeire történő migrációját (12). Mivel a klinikai adatok alapján valószínűnek tűnt, hogy a szer fokozza egy ritka, súlyos neurológiai betegség, a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kialakulásának rizikóját, a szert 2009-ben szintén visszahívták a piacról.

TNF- α gátlók

Plakkos psoriasis kezelésére elérhető TNF-gátló szerek Magyarországon jelenleg az infliximab, az adalimumab,

az etanercept és a certolizumab pegol. Az infliximab egy egér/humán kiméra IgG1 κ antitest, mely az egér antitest variábilis és a humán immunglobulin konstans régiójának összekapcsolásával jön létre. Az adalimumab egy teljesen humán IgG1 κ antitest. Mindhárom molekula nagy affinitással kötődik a szolúbilis és a membránhoz kötött TNF- α molekulához. Az etanercept egy dimer fúziós protein, mely két humán p75 TNF receptorból és egy humán IgG1 Fc doménből áll. A többi TNF- α blokkoló szerrel szemben az etanercept szolúbilis TNF- α -hoz, és TNF- β -hoz (lymphotoxin- α) is kötődik az előbbiekhöz képest némileg kisebb aktivitással. Mindhárom TNF gátló hatékonyan csökkenti a bőrtüneteket, a körömtüneteket, valamint az arthritis psoriatica aktivitását (14). A monoklonális antitestek alkalmazása kapcsán a szer hatásvesztése háttérben neutralizáló ellenanyagok megjelenése előfordulhat. A TNF-gátló kezelés alatt kialakult neutralizáló antitestek és a hatásvetés/hatáscsökkenés közötti összefüggést munkacsoportunk által elvégzett vizsgálatok is alátámasztották (15). A certolizumab pegol egy humanizált antitest Fab fragmentum és a polietilén-glikol konjugátuma. Egyedülálló molekulaszervezete révén nem vesz részt az aktív placentáris transzferben, így terhességben biztonságosan alkalmazható (16).

Interleukin-12/23 gátlók

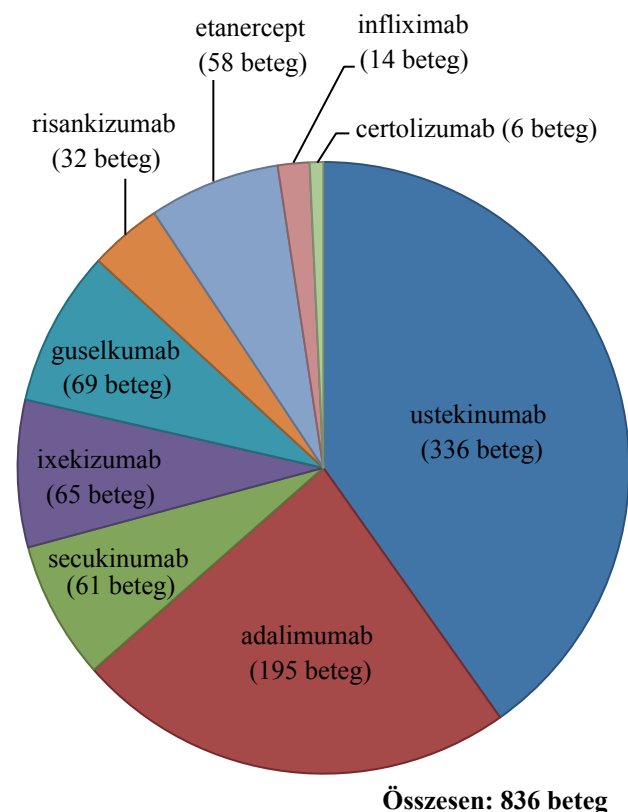
Az ustekinumab egy teljesen humán, monoklonális IL-12/23 gátló antitest. Nagy affinitással és specificitással kötődik az IL-12 és IL-23 citokinek p40 fehérje-alegységéhez, megakadályozva ezen citokinek kötődését az immunsejtek felületén kifejeződő IL-12R β 1 receptorhoz. Az ustekinumab ezzel meggátolja az IL-12 és az IL-23 immunsejtek aktiváló hatását. Az ustekinumab is rendkívül hatékonyan javítja a bőr és körömtüneteket, valamint hatásos az arthritis psoriatica kezelésében is (17).

Interleukin-17 gátlók

A Th17 sejtek és az IL-17 pikkelysömörben betöltött szerepének megismerése következtében az utóbbi években előtérbe kerültek az IL-17 gátló szerek. Jelenleg hazánkban három IL-17 gátló monoklonális antitest érhető el psoriasis indikációban: a secukinumab, az ixekizumab és a bimekizumab. A secukinumab szelektív IL-17A gátló, az ixekizumab és a bimekizumab gátolja az IL-17A-t és az IL-17F-et is. Mindegyik IL-17 útvonalat gátló szer hatékonysága kiemelkedő és tartós mind a bőr, mind az ízületi tünetek tekintetében (18). A bimekizumabbal végzett klinikai vizsgálatok során a középsúlyos/súlyos psoriasisban szenvedő betegek mintegy 62%-a(!) érte el a PASI100 választ, azaz a teljesen tünetmentes bőrt a vizsgálat 16. hetében, és 67%-uknál volt megfigyelhető ugyanez a terápiás válasz a 48. héten. PASI90 választ pedig a kezelés 16. hetében a betegek 86%-ában(!) észleltek. Az IL-17 gátlók kiváló tünetkontrollt biztosítanak az arthritis psoriatica összes megjelenési formája esetében beleértve a perifériás arthritist, az axiális tüneteket és az enthesitist is (19).

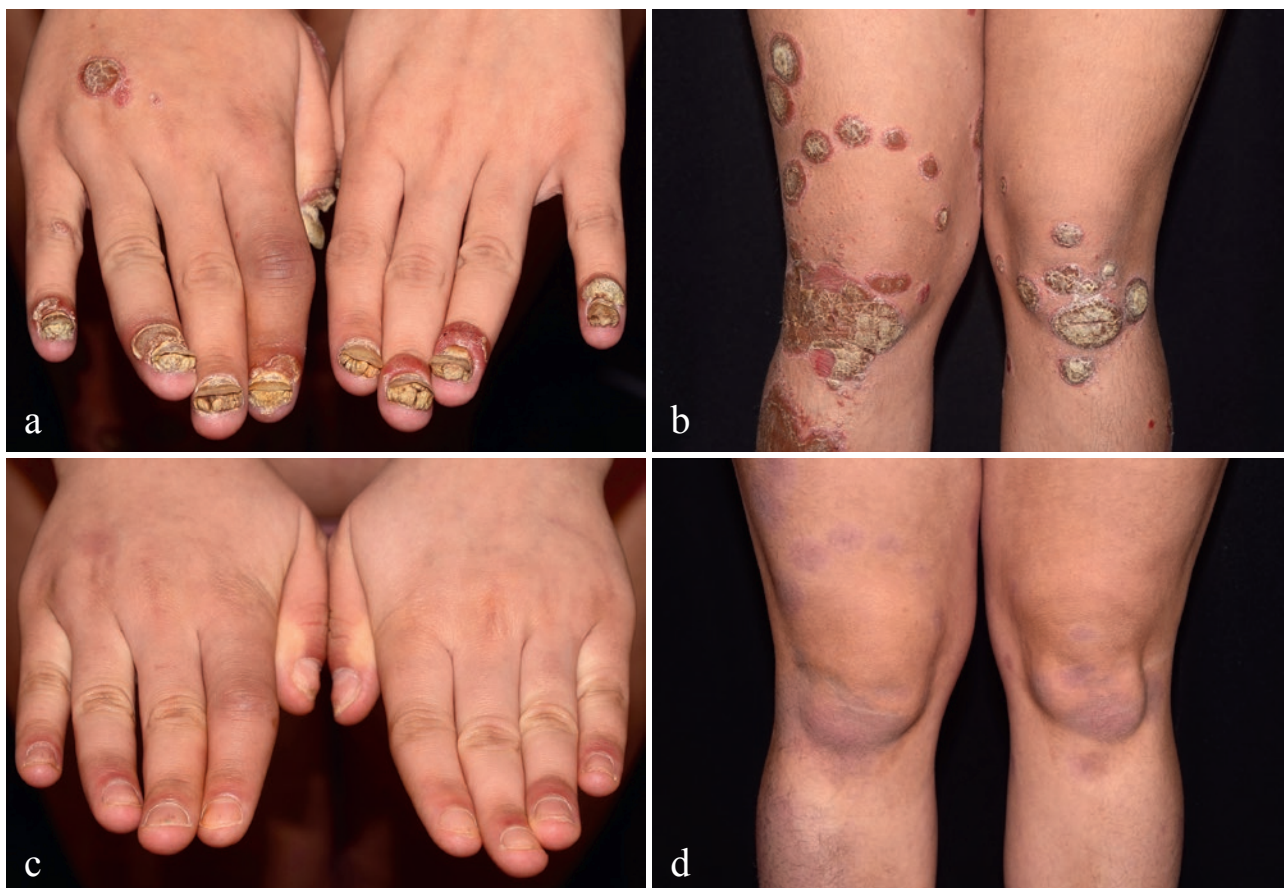
IL-23 gátlók

Az IL-23 gátlók az IL-12/23 gátlók „továbbfejlesztett” változatának tekinthetők. A psoriasisos gyulladáshoz kapcsolódó pontosabb megértésével a fókusz az IL-23 citokinre helyeződött, melynek gátlásával szintén imponáns klinikai hatékonyságot lehet elérni mind a bőrtünetek, mind az ízületi gyulladáshoz mérséklésében. A guselkumab egy teljesen humán IgG1 κ monoklonális antitest, amely az IL-23 p19 fehérje-alegységéhez kötődik, és így interferál az IL-23 receptorhoz való kötődésével. A risankizumab pedig egy humanizált IgG1 antitest hasonló támadásponttal, szintén kiváló hatékonysággal és kedvező adagolási sémával (20). A klinikai vizsgálatok során a guselkumab és a risankizumab terápiás hatékonysága kiemelkedően bizonyult. Az IL-23 gátló szerek kapcsán kimutatták, hogy alkalmazásuk során szignifikánsan csökken a korábbi „gyógyult” psoriasisos léziókban a szöveti rezidens memória T-sejtek száma, melyek a bőrtünetek kiújulásában játszanak kulcsfontosságú szerepet. Ez magyarázhatja az IL-23 gátlóknak azt az előnyös tulajdonságát, hogy az IL-23 gátló szerek leállítását követően is hosszú ideig remisszióban maradhatnak a psoriasisos bőrtünetek (21).



1. ábra

A közlemény megírásának pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán biológiai terápiában aktívan részesülő psoriasisos betegek megoszlása.



2. a, b, c, d ábra

Súlyos psoriasisban és arthritissal psoriaticában szenvedő fiatal nőbeteg bőrtünetei a kezelés előtt (a, b) és 12 héttel az IL-17 gátló ixekizumab bevezetését követően (c, d)

Összefoglalás

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a psoriasis kezelésében igazi forradalom zajlott le az elmúlt húsz évben, mely alapján változtatta meg ezen bőrbetegség terápiás stratégiáját. A biológiai terápiával kezelt betegek száma folyamatosan növekszik. Az 1. ábrán a közlemény megírásának

pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán biológiai terápiában aktívan részesülő, psoriasis vulgarisban szenvedő betegek megoszlása látható.

A psoriasis kezelése a fekvőbeteg osztályokról, ahol a betegek sokszor heteket töltöttek bőrbetegségük kezelése kapcsán, gyakorlatilag teljes mértékben átkerült a járóbeteg ellátás keretei közé, a betegség súlyosságától függetlenül.



3. a, b ábra

Psoriasisban és arthritissal psoriaticában szenvedő fiatal nőbeteg súlyos fejbőr érintettsége (pityriasis amiantacea) a kezelés előtt (a), és 4 héttel az ixekizumab kezelés bevezetését követően (b)

A régen rutinszerűen alkalmazott dithranol gyakorlatilag eltűnt a kezelési palettáról, és a fényterápiával kezelt betegek száma is drasztikusan csökkent. A biológiai terápiák hatékonysága egyértelmű (2. a, b, c, d ábra), sokszor drámai javulás tapasztalható bevezetésüket követően (3. a, b ábra), és úgy tűnik, hogy az alkalmazott szerek biztonsággal használhatóak hosszú távon is. Egyre több tapasztalat gyűlik össze komplikált psoriasisos esetek (pl. daganatos betegségben szenvedő betegek) vagy speciális élethelyzetekben (pl. terhesség) történő kezelés kapcsán. A terápiás paletta kiszélesedése és célzott terápiák megjelenése, fejlődése lehetővé teszi azt, hogy egyre több psoriasisos élő betegnek tudunk hatékony és biztonságos kezelési lehetőséget ajánlani.

IRODALOM

1. Mease PJ, Menter MA: Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 54(4), 685-704.
2. Kuek A, Hazleman BL, Östör AJK: Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* (2007) 83(978), 251–260.
3. Kui R, Kemény L, Gyulai R, és mtsai.: Bizonyítékokon alapuló irányelvek a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez. Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma, Irányelv. (2020) [Internet] Available from: <https://u-szeged.hu/download.php?docID=118447>
4. Kui R, Kemény L, Gyulai R, és mtsai.: Proaktív stratégia a psoriasis helyi kezelésében – szakértői állásfoglalás. *BVSZ.* (2022) 98(5), 283-286.
5. Baltás E, Kemény L.: A pikkelysömör fototerápiája. *BVSZ.* (2018) 94(4), 206–209.
6. Kemény L, Kinyó Á, Baltás E, és mtsai.: A 308 nm-es excimer lézer a psoriasis kezelésében. *BVSZ.* (2006) 82(2), 67-71.
7. Novák Z, Bónis B, Baltás E, és mtsai.: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B.* (2002) 67(1), 32-38.
8. Baltás E, Csoma ZS, Bodai L, és mtsai.: Treatment of atopic dermatitis with the xenon chloride excimer laser. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2006) 20(6), 657-660.
9. Baltás E, Csoma Z, Ignacz F, és mtsai.: Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol.* (2002) 138(12), 1619-1620.
10. Baltás E, Nagy P, Bonis B, és mtsai.: Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride. *Br J Dermatol.* (2001) 144(6), 1266-1267.
11. Bende B, Kui R, Németh A, és mtsai.: A randomized controlled trial with a medical device containing sodium hyaluronate and nicotinic acid to increase the efficacy of ultraviolet phototherapy in psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2020) 10(4), 651-662.
12. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, és mtsai.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23(2), 1-70.
13. Zenas ZN, Richard BW: Novel oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol.* (2016) 17(3), 191-200.
14. Mössner R, Schön MP, Reich K: Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* (2008) 26(5), 486-502.
15. Kui R, Gál B, Gaál M, és mtsai.: Presence of antidrug antibodies correlates inversely with the plasma tumor necrosis factor (TNF)- α level and the efficacy of TNF-inhibitor therapy in psoriasis. *J Dermatol.* (2016) 43(9), 1018-1023.
16. Xavier M, Frauke F, Bincy A, és mtsai.: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* (2018) 77(2), 228-233.
17. Zaghi D, Krueger G, Duffin K: Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol.* (2012) 11(2), 160-167.
18. Cui L, Chen R, Subedi S, és mtsai.: Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* (2018) 62, 46-58.
19. Reich K, Warren R, Lebwohl M, és mtsai.: Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med.* (2021) 385(2), 142-152.
20. Jianzhen S, Jianru X, Yanmei C: A network meta-analysis for the comparison of efficacy and safety of interleukin (IL)-23 targeted drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther.* (2020) 33(4), e13802.
21. Mehta H, Mashiko S, Angsana J, és mtsai.: Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and t-cell profiles within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. secukinumab. *J Invest Dermatol.* (2021) 141(7), 1707-1718.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.07.