

*Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)*

A psoriasis korszerű szisztémás kezelése az új patogenetikai és klinikai ismeretek tükrében

Systemic treatment of psoriasis in the era of the new pathogenetic and clinical findings

HOLLÓ PÉTER DR., SAS ANDREA DR., HARMOS FERENC DR., KASZAB CSILLA DR.,
SZAKONYI JÓZSEF DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtized alapvető változást hozott a psoriasis felfogásában. A betegség immunpathogenesisének, a kísérő betegségekkel való összefüggéseknek a pontosabb megismerése illetve a biológiai válaszmódosító szerek nyújtotta új terápiás lehetőségek alapjaiban változtatták meg a psoriasisról alkotott elképzeléseinket. Ezen új ismeretek révén a középsúlyos és súlyos psoriasisos betegek szisztémás kezelése új megvilágításba került. A kezelés célja a hosszútávú betegségkontroll, reális céllá vált a krónikus szövődmények kivédése. Mindez indokoltá teszi a szisztémás kezelési lehetőségek, a hagyományos és az újonnan elérhető gyógyszerek indikációinak az újratárgyalását. A közleményben a szerző összefoglalja a psoriasis modern szemléletének legfontosabb elméleti és klinikai alapjait.

Kulcsszavak:
psoriasis - szisztémás kezelés -
komorbiditások - biológiai kezelés

SUMMARY

The last decade resulted basic changes in the paradigm of psoriasis. More detailed knowledge of the pathogenesis, the recently recognised connections with comorbidities and new treatment modalities with biologics resulted a new way of thinking about psoriasis. On the basis of new knowledges treatment guidelines of moderate and severe psoriatic patients changed also. Target of the treatment is the long term disease controll and prevention from chronic complications. All this facts make reviewing of the indications of classic and new systemic drugs reasonable. Author summerizes the most important theoretic and clinical elements of the changes of psoriasis approach.

Key words:
psoriasis - systemic treatment - comorbidities
- biologic treatment

Az elmúlt évtized kutatásainak köszönhetően ma már jelentős részben ismertek azok a immunpatológiai mechanizmusok, melyek a psoriasis bőr és ízületi tüneteinek kialakulásához vezetnek. Jól ismert tény, hogy a pikkelysömörös betegek jelentős részénél, mintegy 10-40%-nál ízületi érintettség is fennáll. Emellett számos egyéb kórkép, például gyulladásos bélbetegségek, depresszió, metabolikus szindróma, atherosclerosis, szívbetege is nagyobb gyakorisággal fordul elő a psoriasisos populációban. Ezek gyakorisága a bőrtünetek súlyosságával arányosan növekszik (1, 2). Ezen úgynevezett komorbiditások háttérben is jelentős szerep tulajdonítható ugyanazoknak, a perzisztáló gyulladásos folyamatot az immunrendszerben közvetítő citokineknek, melyek a psoriasisban kulcsfontosságúak. Legfontosabb a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α), melynek emelkedett szintje kulcsszerepet játszik ezen megbetegedések patomechanizmusában.

Számos felmérés és a saját tapasztalatok tanúbizonyossága szerint is a súlyos psoriasisos betegek jelentős része alulkezelt (3). Jelentős részüknél, akiknél vagy a bőrtünetek súlyossága, vagy az ízületi érintettség indokoltá tenné a szisztémás kezelés elkezdését, ez nem történik meg idejekorán. Az ízületi szövődmények már régebben ismert súlyos, irreverzibilis állapothoz vezető progresszója mellett új szempontként merül fel az egyéb, újonnan felismert komorbiditások szövődményei elleni prevencionak a lehetősége. Ugyanakkor nem lehet figyelmen kívül hagyni a kezelések megtervezésénél az egyes gyógyszerek lehetséges mellékhatásainak a spektrumát sem. Mindezek alapján indokolt a betegség szisztémás kezelésének, az indikácóknak és kontraindikációknak az áttekintése az új ismeretek és az újonnan megjelent gyógyszerek nyújtotta lehetőségek tükrében.

A psoriasis immunpatogenezisének a modern terápia szempontjából lényeges pontjai

A betegség patogenezisét komplex folyamatnak tartjuk, melyben a bőr, az immunrendszer és a vascularis endothelium sejteinek hibás működése játszik szerepet (4, 5). Igen fontos a genetikai háttér, mely ma már szintén jelentős részben ismert. A patogenezis középpontjában az immunrendszerben a T-lymphocyták által vezérelt folyamat áll. A psoriasisos tünetek kezdő lépése feltehetőleg a bőr veleszületett immunrendszerének túlméretezett reakciója a szervezet belső – például egyéb betegségek – vagy külső – például mikrotrauma – környezetéből bekövetkező hatásokra. A folyamatba később bekapcsolódnak a citokinek és kemokinek hatására odavándorló T-limfociták, melyek maguk is jelentős citokin forrássá válnak.

A gyulladás kialakulásában jelentős szerep jut a bőrben jelen levő aktiválódott antigén prezentáló sejtekből, T-lymphocytákból és a keratinocytákból felszabaduló citokineknek (TNF α , IFN γ , IL-2, IL-17). Ezen citokinek felszabadulásának ma már kétféle aktivációs útja is ismert psoriasisban. A régebben megismert vonal a Th-1 aktiváció, melynek egyik fő regulátora az IL-12. Újabban megismert aktivációs út a Th-17 aktiváció, melynek fő regulátora az IL-23. Mindkét aktivációs út TNF α felszabaduláshoz, végső soron psoriasisos tünetek kialakulásához vezet.

Mindezen folyamatok eredményeképpen a psoriasisos hámsejtek fokozott proliferációval és kóros differenciálódással reagálnak a felszabaduló citokinekre létrehozva a jellegzetes parakeratotikus plakkot.

A psoriasisban előforduló kísérő betegségek és azok patomechanikai összefüggései

Ma már ismert tény, hogy számos egyéb kórkép, így a gyulladásos bélbetegségek, metabolikus szindróma, atherosclerosis, szívbetegség, depresszió, dohányzás nagyobb gyakorisággal fordul elő a psoriasisos populációban.

A metabolikus szindróma, mely a 2-es típusú diabetes, centrális obesitas, kombinált hyperlipidemia és hyertonia együtteséből áll, mintegy 10%-al gyakrabban fordul elő, mint a kontroll csoportban, prevalenciája psoriasisos betegek között 30% körüli. A metabolikus szindróma elemei azonban nem csak a psoriasis, hanem a kardiovaszkuláris megbetegedések legfőbb rizikofaktorait is jelenti egyben.

Külön vizsgálva az obesitást, gyakorisága psoriasisosok között 35%, duplája az egészséges populationnak, másfélszerese az egyéb bőrbetegének.

Számos patomechanikai összefüggés is fellelhető ezen megbetegedések hátterében. A TNF- α és az LFA-1 szerepe az atherosclerosis kialakulásában ismert. A psoriasis kialakulásában lényeges egyes gyulladásos cytokinek (RANTES, TARC/CCL17, CD154, p-selectin, PF-4 thrombocytáaktivációs protein, beta-thromboglobulin) thrombocytá funkciót serkentő, tehát végső soron atherosclerosisához vezető hatásúak.

Ezen betegségek psoriasisosokkal való összefüggését ma már klinikai adatok is alátámasztják. Rheumatoid arthritises betegek között 6 hónapos antiTNF α kezelést köve-

tően, a kezelésre jól reagáló betegcsoportban szignifikánsan csökkent az akut myokardiális infarktuskok gyakorisága (6,7).

A súlyos elhízott betegek esélye az antipsoriasisos kezelés megfelelő hatására lényegesen rosszabb, 30-as BMI index felett szignifikánsan kevesebben érik el a PASI 50 terápiás választ (8). Állatkísérletek eredményei alapján a TNF- α inhibitorral végzett kezelés az obesitasra és diabetesre is kedvező hatást fejt ki (9).

A psoriasis modern kezelésének általános szempontjai

A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. Ennek során figyelembe kell venni a lehetséges szövődmények, első sorban a súlyos, irreverzibilis ízületi deformitások kialakulásának megelőzését is. Mindezek alapján súlyos arthritis psoriaticával szövődményes esetekben a hatásos szisztémás kezelés mielőbbi elkezdése indokolt. A hatásosság leírására ma már pontosan meghatározott kritériumrendszer áll rendelkezésre. Az állapotot jellemző indexek rendszeres mérésével mind a bőr (PASI, DLQI) mind az ízületi tünetek (DAS50, BASDAI) alakulása jól követhető. Megfelelő dózissal 3 hónapig végzett kezelés hatástalansága esetén indokolt a kezelés váltása új szerre. Legalább ilyen fontos szempont a gyógyszeres kezelés mellékhatásainak lehetséges minimalizálása, a mindennapos léttel, életminőséggel való minél jobb összeegyeztethetőség.

A psoriasis kezelésére választandó stratégiát alapvetően a bőrtünetek kiterjedtsége, azok lokalizációja és jellege, illetve az ízületi érintettség, az arthropathia kiterjedése, típusa és súlyossága határozza meg. Ezen elsődleges kritériumok mellett azonban számos további szempontot is figyelembe kell vennünk: a beteg neme és életkora, általános egészségi állapota, kísérő betegségei és rendszeresen szedett gyógyszerei, életminőségbeli állapota és elvárásai, pszichológiai státusza, korábbi kezeléseinek eredményessége, életmódja.

Amennyiben csak a testfelület kevesebb mint 5%-a érintett, helyi kezelés jön szóba. Ha az érintett bőrfelület kiterjedése meghaladja a testfelület 5%-át, de nem éri el a 20%-ot, a helyi terápia mellett általában fénykezelést vagy valamilyen szisztémás szert is be kell állítanunk.

Kiterjedt psoriasisban (érintett testfelület > 20%) többnyire fénykezelés (szűk spektrumú UVB illetve PUVA) az elsőként választandó kezelési mód. Fototerápia ellenjavallata vagy hatástalansága esetén metothrexate, retinoid vagy cyclosporin beállítása szükséges. A szisztémásan alkalmazható szerek legújabb csoportját a biológiai szerek képezik.

Hagyományos szisztémás kezelés

Retinoidok

Az acitretin hatásosságát számos tanulmány vizsgálta, eredményük igen változó. Kiterjedt bőrtünetekkel járó esetekben indokolt, egyidejű ízületi érintettség esetén az arthritisre is ható egyéb szerek preferálandók.

Az alacsony dózissal, monoterápiában alkalmazott reti-

noid kezelés hatásossága enyhe és közepes súlyos psoriasisban nem kielégítő. Magasabb dózisonál hatásossága javul, bár ezzel gyakran járnak együtt a bőrt és nyálkahártyát érintő mellékhatások. A hatásosabb magasabb dózisonál (0,5-1 mg/tskg) fellépő mellékhatások miatt alkalmazása fokozott körültekintést igényel. Nőknél teratogén hatása, a kezelés befejezését követően még két évig kötelező fogamzásgátlás szabnak határt az acitretin alkalmazásának. Fényterápiával kombinálhatósága a retinoid kezelés előnyeként értékelhető.

Methotrexat

A methotrexat hatásos hosszú távú kezelési alternatívát jelent ízületi érintettség esetén közepes súlyos és súlyos psoriasisban: használata a kontraindikációk és a lehetséges mellékhatások miatt korlátozott. Terápiás hatását viszonylag lassabban éri el.

16 hetes MTX kezelés után a betegek 60-75%-ánál tapasztaltak PASI 75 csökkenést. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy hosszú távú kezelésnél hatásossága tovább fokozódik. Alkalmazását súlyos mellékhatások kialakulása korlátozhatja, így például hepatotoxicitás, nephrotoxicitás, csontvelődepresszió, gastrointestinalis fekélyek, illetve az igen ritka, de annál súlyosabb allergiás reakciók.

A biztonságosabb alkalmazhatóság érdekében szükséges a betegek gondos kiválasztása, felvilágosítása, szigorú ellenőrzése, a lehető legalacsonyabb dózis alkalmazása (max. 22,5 mg/hét), és kiegészítő kezelésként folsav, vagy folinsav adása. A methotrexat rendelkezik a szisztémás kezelések közül a legalacsonyabb napi terápiás költséggel.

Ciclosporin

A ciclosporin hatásosságát vizsgáló tanulmányok alapján psoriasis vulgaris kezelésében felnőtteknél bizonyítottan hatásos. Adása ajánlott súlyos psoriasisban szenvedő betegeknél, amennyiben a fénykezelés, az acitretin, illetve egyidejű ízületi érintettség fennállása esetén a methotrexát hatástalan volt.

12-16 hetes kezelés után a betegek 50-70%-ánál tapasztaltak PASI 75 mértékű javulást.

A ciclosporin elsősorban a bevezető kezelésben alkalmazható. Maximum két évig adható hosszú távú kezelésként, a fokozódó toxicitást és a hatásfok csökkenését korábban is figyelembe kell venni. Alkalmazása lokális terápiával kiegészíthető, D vitamin származékokkal, vagy lokális szteroidokkal történő kombinációban a ciclosporin dózisa csökkenthető.

A lehetséges mellékhatások, mint a nephrotoxicitás és vérnyomás emelkedés, illetve a malignomák kialakulásának lehetősége miatt, a kockázat-haszon tényezők gondos és individuális mérlegelése szükséges. Alkalmazásánál figyelembe kell venni, hogy számos gyógyszerrel kölcsönhat, mely egyrésztől vagy magának a ciclosporinnak, vagy a másik gyógyszer farmakológiai tulajdonságának változásait vonhatja maga után, másrészt pedig a mellékhatások veszélye fokozódhat.

Leflunomid

Magyarországon nemrégiben megjelent szer, emiatt említése feltétlenül indokolt. A dihydroorotate dehydrogenase enzim gátlása révén a primidin szintézist csökkenti. Indikációja az arthritis psoriatica, tanulmányok eredményei alapján azonban bőrtünetekre is előnyös hatást fejt ki (10).

Biológiai válaszmódosító szerek

Ezek a molekuláris biológiai úton előállított protein természetű anyagok a szervezet saját anyagainak (pl. citokinek, adhéziós molekulák) megkötésével, módosításával célzottan avatkoznak be az immunkémiaili folyamatokba. A psoriasis immunológiájában központi szerepet játszó TNF- α neutralizálásán alapul az etanercept, az infliximab és az adalimumab hatásmechanizmusa. Az anti-TNF szerek a bőrtünetek kezelése mellett rendkívül hatékonyak arthritis psoriaticában, illetve a pikkelysömör komplikált (pl. pustulosus) formáiban is.

A TNF α mind a bőr, mind az ízületben lezajló gyulladásos folyamatokban központi szerepet játszik. Ily módon gátlása mindkét szervrendszer érintettsége esetén azok komplex kezelésére nyújt lehetőséget. Arthritis psoriatica esetén a szubjektív panaszok, a fájdalom megszűnése mellett tartósan alkalmazott kezelés hatására a betegség radiológiai jeleinek remissziója is tapasztalható.

A biológiai szerek a klasszikus kezeléseknél lényegesen hatékonyabban csökkentik a psoriasis bőrtüneteit: a biológiai terápia 10-12. hetére a betegek jelentős része tünetmentessé vagy csaknem tünetmentessé válik. A biológiai szerek nem szerv és szövet-toxikusak, így a klasszikus szerekre jellemző mellékhatásokkal nem kell számolni. Legfőbb kockázatok az infekciók veszélye.

A legfrissebb közlemények már hosszabb, 3 éve tartó folyamatos kezeléstről is beszámolnak igen jó eredményekkel. Ezen tanulmányok tanúbizonyossága szerint a készítmények hosszú időn keresztül alkalmazva is hatásosak, a tartós adagolás mellett a nem kívánt mellékhatások, első sorban az infekciók gyakorisága nem mutatott szignifikáns növekedést (11, 12, 13).

A biológiai válaszmódosító szerek indikációja ma jól körülhatárolt betegcsoportra terjed ki. Ennek szempontjait az angol és német szakmai útmutatókkal egyidejűleg elkészült, többször módosított magyar szakmai protokoll rögzítette. A kezelések alkalmazásánál azonban a szorosan vett szakmai szempontokon túl a készítmények költségességére való tekintettel az egészséggazdasági szempontokat sem lehet figyelmen kívül hagyni (14, 15).

2008 decembere óta a biológiai kezelésekre új finanszírozási szabály lépett életbe, melynek értelmében indokolt esetben a szerek 100% támogatással rendelhetők. A kezelés alkalmazásának feltételeit a 1. táblázatban, a kizáró kritériumokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Fontos kérdés a biológiai szerekkel kapcsolatosan az egyes szerek közti váltás kérdése. Bármely megkezdett biológiai válaszmódosító terápiás készítmény hatásosságát a már említett bőr és ízületi állapotot, illetve az életminőséget jellemző index értékek 12. heti, majd később 3

- legalább 6 hónapon keresztül súlyos formában, terápiára rezisztensen fennálló betegség
- PASI 15 feletti értéke vagy amennyiben ez nem alkalmazható a testfelszín felületének (BSA, Body Surface Area) 10%-nál nagyobb érintettsége
- DLQI 10-et meghaladó értéke.

ÉS

az alábbi feltételek közül legalább egynek teljesülnie kell:

- a beteg a standard kezelési módszerek közül legalább egyre nem reagál
- az alternatív standard szisztémás kezelési módszerek* alkalmazásának lehetetlensége intolerancia, egyéb betegség vagy valamilyen más ok miatt
- súlyos, a bőrtünetekkel egyidejűleg fennálló arthritis psoriatica, amely megfelel a Magyar Reumatológiai Társaság biológiai kezelésekre vonatkozó alkalmazási előiratának.

*Standard szisztémás kezelési módszerek alatt a következőket értjük: acitretin, ciclosporin, methotrexat, szűk spektrumú ultraibolya (UV) B, és psoralen + UVA fotokemoterápia.

1. táblázat

A TNF α gátló kezelés indikációi

A psoriasis biológiai terápiáját kizáró okok:

- Terhesség vagy szoptatás.
- Aktív infekció, illetve annak fokozott rizikója: krónikus lábszárfekély, perzisztáló vagy visszatérő légúti fertőzések, állandó hólyag katéter, látens tuberkulózis
- Lymphopenia (fvs < 4000)
- Malignus vagy premalignus betegségek, kivéve: megfelelően kezelt hámeredetű bőrdaganat
- Demyelinizációs betegségek
- Kongesztív szívelégtelenség (NYHA III. vagy IV. fokozat)
- Relatív kontraindikációk:
 - 200-nál több PUVA kezelés, különösen, ha a beteg később ciclosporint is kapott
 - HIV fertőzés, AIDS
 - Hepatitis B vagy C fertőzés

2. táblázat

A TNF α gátló kezelés ellenjavallatai

havonkénti vizsgálatával mérjük. Amennyiben ezen kontrollok során a hatásosság nem éri el a kívánt mértéket, a kezelést meg kell szakítani. Lehetőség van azonban másik biológiai szerre való váltásra. Adalimumabbal kezelt betegek között végzett felmérés során a megelőző egyéb TNF- α gátló kezelés nem befolyásolta a kezelés hatásosságát (16).

Mód van rá, és számos közlemény alapján egyes esetekben indokolt a biológiai és a hagyományos szerek kombinálása, leginkább methotrexáttal. Igen súlyos állapot esetén, illetve a bevitt gyógyszer ellenes antitestek képződésének kivédésére kerül rá sor leggyakrabban (17, 18).

Infliximab

Az infliximab 75%-ban humán, 25%-ban (Fab) egér kimerá monoklonális immunglobulin, mely specifikusan kötődik a humán TNF α -hoz, a szolubilis mono- illetve trimerhez és a sejtfelszínen expresszáldó transzmembrán formával egyaránt, így a sejtfelszínen kereszt-kötéseket is képezhet. Felezési ideje viszonylag hosszú, 10,5 nap. Adagolása 5 mg/testsúlykilogramm infúzióban, kezdéskor, a 2. és 6. héten, majd 8 hetente.

Az első infúziót követően 2-3 héten belül a bőrtünetek látványos javulását eredményezi, az ízületi panaszok ennel is gyorsabban, már néhány nap alatt lényegesen csökkennek.

Az infliximab nagyfokú hatékonyságát krónikus, plakos psoriasisban több randomizált, placebo kontrollal vizsgálat során is bizonyították. Az egyetlen olyan biológiai válaszmódosító szer, melynek hatásosságát köröm érintettség esetén bizonyították.

Nem állnak rendelkezésre a psoriasis egyéb klinikai formáiban, illetve szövődményes esetekben (psoriasis pustulosa, erythroderma psoriaticum) kontrollált vizsgálati eredmények. Azonban egyre több infliximabbal történt kezeléssel szülő közlés bizonyítja a kiváló klinikai eredményeket ilyen betegeknek is (19, 20).

Etanercept

Az etanercept a rekombináns humán TNF-receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF α -hoz és limfotoksin- α -hoz egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. Adagolása hetente 2x25 mg vagy 1x50 mg szubkután injekcióban történik. Újdonság ezen szerrel kapcsolatban, hogy az alkalmazási előirat nemrégiben történt módosítása óta gyermekeknek is alkalmazható psoriasis súlyos bőrtüneteinek kezelésére (21).

Adalimumab

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF α -hoz és semlegesíti annak biológiai hatását, megakadályozva az interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF α receptorokkal. Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF α indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1).

Az adalimumab ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdődőzisként 80 mg szubkután alkalmazva, amelyet a kezdő dózistól számított egy hét múlva minden második héten szubkután beadott 40 mg-os dózisok követnek.

Ustekinumab

A legújabb biológiai válaszmodosító szer, nemrégiben került törzskönyvezésre Európában, Magyarországon még nem elérhető. A TNF α felszabadulásához vezető két aktívációs út mindkét fő regulátorára hat: az IL-12 és az IL-23 egy fontos szakaszban, a p40-es régióban azonos felépítésű. Ezen régió mindkét, az aktiváció két eltérő útjában kulcsfontosságú molekula egyidejű gátlásának alapját teszi lehetővé. A klinikai vizsgálatok eddig rendelkezésre álló eredményei alapján igen jó hatású mind a bőrtünetek mind az ízületi tünetek kezelésében.

A TNF α gátló kezelés kontraindikációi és mellékhatásai

A TNF α gátló kezelés lehetséges mellékhatásai azonnali és késői csoportra oszthatók. Az azonnali reakciók az injekciós/infúziós reakciók, melyek a szer beadását követően jelentkeznek 2 órán belül. Súlyosabb reakció antihisztaminnal vagy szteroiddal kivédhető, ritkán igen súlyos, anafilaxiás reakció is előfordul, mely a szer adásának leállítását indokolhatja (22).

A TNF α gátlók egyik legfontosabb mellékhatása az infekciókra való hajlam fokozódása, a látens infekciók fellángolása. Ezek közül is kiemelendő a tuberkulózis, melynek kivédésére a Pulmonológiai Szakmai Kollégium ide vonatkozó ajánlása alkalmazandó. A biológiai kezelés megkezdését megelőző ilyen irányú szűrések bevezetése óta egyébként a kezelés mellett fellángoló tuberkulózis esetek száma a világban csökkenő tendenciát mutat.

A tuberkulózis mellett egyéb lappangó fertőzések, góccok aktivizálódásának lehetőségével is számolni kell. A beteg nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Egyéb akut fertőzések esetében, hasonlóan más immun-suppresszív kezelésekhez, azok súlyosabb lezajlása valószínű.

Sclerosis multiplex egyértelmű kontraindikációja a biológiai kezelésnek. Egyéb autoimmun folyamatokra kifejtett induktív hatása ismeretes, ilyen esetekre vonatkozó közelmények az irodalomban megtalálhatóak. Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban ANF, anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációjának irányában.

Súlyos kardiális elégtelenség (NYHA III-IV) a TNF α gátló kezelésnek ellenjavallata, enyhébb dekompenzáció a kezelés mellett romolhat, ilyen esetekben a kezelés felfüggesztendő.

Leucopenia, neutropenia, pancytopenia és thrombocytopenia ritkán előfordulhat TNF α gátlóknál, az ok-okozati

összefüggés nem egyértelmű, de korábbi hematológiai rendellenesség esetén óvatosság szükséges. Tünet nélkül májenzim emelkedést 10%-ban tapasztaltak, társbetegségek és egyéb gyógyszerek miatt nehéz az ok-okozat megállapítása. Magasabb májenzimek esetén fokozott óvatosság indokolt.

HIV fertőzés ugyan a kezelésnek kontraindikációját képezi, de ilyen esetekben végzett kezelésekre vonatkozó közlések is találhatóak ma már.

Igen lényeges kérdés, mely a TNF α gátlók hatásmechanizmusából következik, a malignitásokkal, különösen a lymphoproliferatív betegségekkel való esetleges összefüggés. Az eddig észlelt esetek gyakorisága és jellege megegyezik a kezeletlen populációban egyébként észleltekkel. A nonmelanoma bőrdaganatok illetve a hematológiai daganatos megbetegedések számának enyhe emelkedése feltételezhető az eddigi adatok alapján. Ezirányban a tapasztalatok még korántsem teljesek, hosszú időn keresztül további szoros megfigyelések szükségesek.

Terhesség és lactatio a kezelésnek egyértelmű ellenjavallata. Ugyanakkor embriotoxicitás vagy teratogenitás állatkísérletekben nem igazolódott. Retrospektív analízis során az alkalmazás melletti direkt expozíciók során nem tapasztaltak szignifikáns növekedést a terhességgel kapcsolatos szövődményekben (23).

Megbeszélés

A psoriasis patogenezisének és klinikumának mind jobb megismerése a betegség felfogását napjainkra nagymértékben megváltoztatta. Az új gyógyszeres biológiai kezelési lehetőségek a hagyományos szisztémás szereket is új megvilágításba helyezik. Az indokolt esetben minél korábban megkezdett szisztémás kezeléssel lényegesen jobb terápiás hatást érhetünk el mind a bőrtünetek mind az ízületi tünetek kezelésében és a késői szövődmények kivédésében. A hagyományos szerekekkel hatástalanság vagy egyéb okok miatt nem kezelhető betegeknel a minél előbb megkezdett biológiai terápia révén gyorsan elérhető a tünettmentesség és kivédhető az irreverzibilis szövődmények. A biológiai kezelések hosszú távú mellékhatásainak feltérképezéséhez még számos kérdés nyitva áll. Ezek megválaszolása a jövőben nagymértékben segíteni fog abban, hogy a már elérhető, és a közeljövőben várhatóan megjelenő új szerek még pontosabb helyét megtaláljuk a terápiás lehetőségek között.

IRODALOM

1. *Lebwohl M.*: Psoriasis Lancet (2003) 361, 1197-204.
2. *Kimball A. B.*: National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol, (2008) 58, 1031-42.
3. *Nast A., Reytan N., Rosumeck S., Erdmann R., Rzany B.*: Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2008) 22 (11), 1337-42.

4. *Lowes M. A.*: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, (2007) 445, 866-73.
5. *Schon M. P.*: Psoriasis. *N Engl J Med*, (2005) 352, 1899-912.
6. *Dixon W. G., Watson K. D., Lunt M., Hyrich K. L. és mtsai.*: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Arthritis and Rheumatism (2007) 56, 2905.
7. *Wakkee M., Thio H. B., Prens E. P., Sijbrands E. J., Neumann H. A.*: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. (2007) 190(1), 1-9.
8. *Herron M. D., Hinckley M., Hoffman M. S., Papenfuss J., Hansen C. B., Callis K. P., Krueger G. G.*: Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. (2005) 141(12), 1527-34.
9. *Araújo E. P., De Souza C. T., Ueno M., Cintra D. E., Bertolo M. B., Carnevalheira J. B., Saad M. J., Velloso L. A.*: Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology*. (2007) 148(12), 5991-7.
10. *Nash P., Thaçi D., Behrens F., Falk F., Kaltwasser J. P.*: Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology*. (2006) 212(3), 238-49.
11. *Driessen R. J., Boezeman J. B., van de Kerkhof P. C., de Jong E. M.*: Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome *Br J Dermatol*. (2009) 160(3), 670-5.
12. *Gottlieb A. B. et al.*: Maintenance of efficacy and safety with continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: final phase IIIb study results. *JAAD* (2005) 52(3), P4; AAD 2005 poster.
13. *Thaçi D.*: Long-term data in the treatment of psoriasis *Br J Dermatol*. (2008) 159 Suppl 2, 18-24. Review.
14. *Menter A.*: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, (2008) 58, 826-50.
15. *Sterry W., Barker J., Boehncke W. H.*: Biological therapies in the systemic management of psoriasis Int. Consensus Conference. *Br J Dermatol* (2004) 151 (suppl 69), 3-17.
16. *Papoutsaki M., Chimenti M. S., Costanzo A., Talamonti M., Zangrilli A., Giunta A., Bianchi L., Chimenti S.*: Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol*. (2007) 57(2), 269-75.
17. *Riessen R. J., van de Kerkhof P. C., de Jong E. M.*: Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis *Br J Dermatol*. (2008) 159(2), 460-3.
18. *Stebbins W. G., Lebwohl M. G.*: Biologics in combination with non-biologics: efficacy and safety *Dermatol Ther*. (2004) 17(5), 432-40.
19. *Newland M. R., Weinstein A., Kerdel F.*: Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* (2002) 41, 449-52.
20. *Benoit S., Toksoy A., Brocker E. B.*: Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression *Br J Dermatol* (2004) 150, 1009-12.
21. *Woolacott N. F., Kadjeshari Z. C.*: Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review *Clin Exp Rheumatol*. (2006) 24(5), 587-93.
22. *J. P. Callen*: Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents *Semin Cutan Med*; (2007) 26, 6-14.
23. *Patel R. V., Clark L. N., Lebwohl M., Weinberg J. M.*: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. (2009) Apr 1. (Epub ahead of print).