

Szklroderma betegségcsoport klinikai és epidemiológiai vizsgálata, pathogenesis

Doktori tézisek

Dr. Bali Gábor

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Hidvégi Bernadett Ph.D., egyetemi adjunktus
Hivatalos bírálók:

Dr. Bata Zsuzsanna, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Nagy György, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Dank Magdolna, med. habil. Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Hagymási Krisztina Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Kinyó Ágnes Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2019

Bevezetés

A morphea (lokalizált szkleroderma) a bőr és a subcutan szövetek fibrosisával járó ritka kórkép. A lokalizált szklerodermát el kell különítenünk a szisztémás sclerosistól (SSc), mely nemcsak a bőr, hanem a belső szervek fibrosisával is járó szisztémás autoimmun betegség. Klinikailag elsősorban a sclerodactylia, a Raynaud jelenség és a jellegzetes kapillármikroszkópos eltérések hiánya különbözteti meg a lokalizált szklerodermát a szisztémás kórképtől.

A lokalizált szkleroderma autoimmun eredetét az a megfigyelés támasztja alá, hogy gyakran társul más autoimmun betegséggel. Ezen kívül magasabb arányban jelentkezik antinukleáris antitest pozitívitás, illetve ezen betegek családi anamnézise gyakran pozitív autoimmun betegség irányában. Autoimmun társbetegség elsősorban a generalizált, kevert és lineáris formákban jelentkezik.

Az autoimmun társulások kapcsán keltette fel érdeklődésünket egy szintén fibrosissal járó autoimmun kórkép, a primer biliaris cholangitis (PBC). A PBC intrahepaticus cholestasissal, az epeutak destrukciójával járó betegség, mely májcirrrosishoz vezet. A morpheához hasonlóan a PBC is társulhat más autoimmun betegséggel, a közlemények azonban elsősorban az SSc-vel való társulásról számolnak be.

A PBC jellegzetes immunszerológiai eltérése az antimitochondriális antitest (AMA) pozitívitás. Előfordulási gyakorisága PBC-ben 80-96,5%-ra tehető. Bár az ellenanyag titer nem mutat korrelációt a PBC súlyosságával, a kórképre igen specifikus. A PBC

diagnózisa abban az esetben állítható fel, ha a következő három diagnosztikus kritérium közül legalább kettő fennáll: (1) AMA pozitivitás, (2) a normál felső érték másfélszeresét meghaladó alkalikus foszfatáz (ALP) emelkedés, (3) szövettanilag igazolt nonsuppuratív cholangitis és interlobularis epeút destrukció.

Az autoimmun betegségek kialakulásában fontos szerepet játszik a genetikai hajlam és a környezeti hatások együttese. Számos autoimmun betegség esetében azonosították az adott kórképre hajlamosító vagy azzal szemben rezisztenciát jelentő klasszikus MHC (major histocompatibilitási complex) géneket. Lehetséges hajlamosító gének többek között a HLA DRB1 alcsoportban fordulnak elő mindkét kórképben. Közös allélek jelenléte magyarázatul szolgálhat a két betegség együttes megjelenésére.

A morphea életminőségre kifejtett hatásával viszonylag kevés tanulmány foglalkozott, a kutatások pedig eltérő indexeket használtak az életminőség mérésére. A korábbi közlemények alapján mindössze körülbelül 400 morpheában szenvedő beteg életminősége került vizsgálatra világszerte. Ez a szám lényegesen elmarad a más bőrgyógyászati kórképekben történt életminőség vizsgálatokhoz képest.

A morphea súlyos formáinak kezelése továbbra is kihívás elé állítja a kezelőorvost. A jelenleg használt kezelések evidencia szintje igen alacsony és eltérő sémákat követ. Európában a morphea pathogenesisében infekatív ágensek, elsősorban a *Borrelia burgdorferi* kóroki szerepét is feltételezik, emiatt a bőrgyógyászok gyakran javasolnak szisztémás antibiotikus kezelést ebben a kórképben. A

lokális szteroidok használata szintén bevett gyakorlat annak ellenére, hogy ezekkel a készítményekkel nem történt jól tervezett klinikai vizsgálat. A kiterjedt formák esetében gyakran alkalmazzák a bőrgyógyászok a fénykezelést is. Gyermekreumatológusok ezzel szemben a kórkép autoimmun jellegéből kiindulva az immunszuppresszív kezelést preferálják. Az alkalmazott terápia tehát nagymértékben függ attól, hogy melyik szakterületen kezelik a beteget. A 2017-ben megjelent EDF (Európai Dermatológiai Fórum) S1-irányelvek kapcsán merült fel bennünk a kérdés, hogy a Magyarországon dolgozó bőrgyógyászok hogyan vizsgálják ki és hogyan kezelik a lokalizált szklerodermában szenvedő betegeket.

A morphea szisztémás kezelése lényegében csak az MTX (methotrexat), a szteroidok és a fénykezelés esetében van alacsony evidencia szinttel alátámasztva. Megjegyzendő, hogy ezek a terápiák is off-label kezelésnek minősülnek. A szűk terápiás paletta miatt felmerülhet az igény más készítmény alkalmazására. A ciclosporin (CyA) lokalizált szklerodermában való alkalmazásáról csupán öt kazuisztika számol be. A generalizált morpheában és a graft-versus-host betegségben egyaránt megfigyelhető fibrosis analógiája kapcsán merült fel a ciclosporin hatékonyságának vizsgálata lokalizált szklerodermában.

Célkitűzések

Elsődleges célkitűzések

1. AMA pozitivitás, PBC előfordulási gyakoriságának vizsgálata lokalizált szklerodermában.
2. A lokalizált szkleroderma életminőségre kifejtett hatásának vizsgálata nagy számú mintán.
3. A morpheában szenvedő betegek Magyarországon történő ellátásának (kivizsgálás és kezelés) felmérése.
4. A CyA kezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata morpheában.

Másodlagos célkitűzések

1. Közös klinikai jellemzők azonosítása az AMA pozitív morpheában szenvedő betegeken. Lehetséges összefüggések keresése a PBC és morphea társulásában.
2. Összefüggések keresése a bőrgyógyászati életminőség index és a validált súlyossági- és károsodási index (LoSCAT, Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool) között. Összefüggéseket kerestünk továbbá az életminőség és a betegek életkora, neme, illetve egyéb klinikai változók (morphea altípusa, tünetek lokalizációja, betegség fennállásának ideje, társuló egyéb bőrbetegségek, társuló autoimmun betegségek) között.
3. A morphea magyarországi kezelésének és kivizsgálásának eltérése a jelenleg érvényes európai irányelvektől.
4. A CyA kezelés hosszú távú hatása a morphea remissziójára.

Módszerek

AMA előfordulása

2015 és 2017 között a Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján egy prospektív monocentrikus keresztmetszeti vizsgálat keretében végeztük kutatásunkat. A vizsgálatba 18. életévüket betöltött, morpheában szenvedő férfi és nőbetegek kerültek bevonásra. A betegek klasszifikációja az EDF ajánlásoknak megfelelően történt. Dokumentáltuk a betegek nemét, életkorát, a morphea fennállásának idejét, az aktuális kezeléseket, a társuló bőrgyógyászati autoimmun és egyéb betegségeket.

Az első 91 betegnél végeztük el az AMA meghatározást szérumból indirekt immunfluoreszcens módszerrel (NOVA Lite® ANA KSL Kit). Szubsztrátként tárgylemezen fixált egér vese, gyomor, máj metszeteket használtunk. Pozitivitás esetén megerősítő teszt történt immunoassay módszerrel AMA M2, Sp100 és gp210 antigénekre (IMTEC-Liver-LIA S).

AMA pozitivitás esetén a HLA DRB1 allélcsoportra végeztünk genotipizálást PCR-SSP (polymerase chain reaction by sequence specific primers) és PCR-SSO (polymerase chain reaction by sequence specific oligonucleotide probes) módszerrel (Labtype, One Lambda). A DNS izolálás perifériás vérből történt.

Életminőség vizsgálata

Valamennyi betegnél elvégeztük a bőrgyógyászati életminőség index (DLQI, Dermatology Life Quality Index) valamint a lokalizált szkleroderma aktivitását és

súlyosságát mérő skála (LoSCAT, Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool) meghatározását.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte. Az etikai engedély száma: 144/2015.

Kérdőíves felmérés

A Magyar Dermatológiai Társulat címlistája alapján 800 kérdőívet küldtünk ki a kollégák részére. A kérdőív az alábbi aspektusokra kérdezett rá: kezelések formája (lokális készítmények, fénykezelés, szisztémás antibiotikumok és szisztémás immunszuppresszív szerek használata), kivizsgálás (szövettan, autoimmun szerológia, Borrelia és egyéb postinfekciós szerológia, góckutatás), kezelés eredményességének felmérése (súlyossági index, testfelület, beteg visszajelzése), kezelés kiválasztásának szempontjai (súlyosság, kivizsgálási eredmények), szakmai adatok (végzettség, munkahely ellátási szintje), ellátott morpheában szenvedő betegek száma éves szinten.

Ciclosporin alkalmazása morpheában

A CyA hatékonyságát és biztonságosságát súlyos morpheában a Grazi Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati és Nemikórtani Klinikáján (Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie) 2002 és 2014 között kezelt betegek retrospektív analizisével értékeltük. Ezt a vizsgálatot a Grazi Orvostudományi Egyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá. Az etikai engedély száma: 27-225 ex 14/15.

A morphea klasszifikációja az AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) irányelvek alapján történt. Az értékelés az ambuláns dokumentáció és fotodokumentáció felhasználásával történt. A morphea súlyosságát az érintett testfelület (BSA; body surface area) segítségével határoztuk meg, a kezelés hatékonyságát a BSA csökkenésével jellemeztük. A léziók mérete, alakja, száma és lokalizációja digitális fényképfelvételek segítségével került dokumentálásra. Az ambuláns dokumentáció alapján regisztráltuk a CyA dózisát, a kezelés időtartamát, a mellékhatásokat, egyéb immunszuppresszív szerek használatát és a kórlefolyást.

Eredmények

AMA pozitívítás, PBC előfordulása, klinikai jellemzők

Az első 91 betegnél végeztük el az AMA meghatározást. Hat (6,6%) betegnél találtunk AMA pozitívítást, ezek közül 4 (4,39%) esetben teljesült a PBC diagnózisa is. Valamennyi AMA pozitív beteg közös jellemzője volt a női nem, a generalizált forma megléte, valamint a menopausa után kialakult morphea. A hat beteg közül 4 esetben spontán remissziót észleltünk.

Az AMA pozitív betegeken elvégzett genotipizálás alapján egy betegnél azonosítottuk a mindkét kórképre hajlamosító közös HLA DRB1*15:01 allélt. Egy betegnél egy másik közös potenciális hajlamosító allélt találtunk (HLA DRB1*08:01). Egy beteg külön a morpheára (HLA DRB1*03:01) és külön a PBC-re (HLA DRB1*14:54) hajlamosító allélt hordozott. Egy betegnél csak a PBC-re jellemző allélt találtunk (HLA DRB1*04:05). A hatodik betegnél nem sikerült hajlamosító allélokat azonosítani a DRB1 csoportban.

Bőrgyógyászati életminőség index (DLQI) vizsgálata

101 beteget (84 nő, 17 férfi) vizsgáltunk. A betegek átlagos életkora $56,8 \pm 14,8$ év volt.

A teljes mintában a DLQI medián értéke 2 volt. A DLQI medián értékei az alcsoportokon belül a következőképpen alakultak: generalizált formában 4 (átlag \pm SD $4,7 \pm 5,0$), plakkos morpheában 1 (átlag \pm SD $2,8 \pm 4,0$), mély morpheában 8 (átlag \pm SD $8,0 \pm 9,9$). A két en coup de sabre formában szenvedő beteg DLQI értéke 0 volt. Egy eosinophil fasciitisben szenvedő beteg DLQI értéke 5, egy

panscleroticus morpheában szenvedő beteg DLQI-ja 11, egy kevert formában szenvedő beteg DLQI értéke 15 volt.

A betegek több mint fele (53%) érezte magát feszélyezettnek a bőre miatt. 46 százalékuk érzett legalább enyhe viszketést vagy fájdalmat. 43 százalékuk jelezte, hogy öltözködését befolyásolja a betegsége. A betegek egyharmada (35%) jelezte, hogy betegsége hatással van az interperszonális kapcsolataira. A betegek 24 százalékának jelent bőrbetegsége nehézséget a párkapcsolatban.

A nőbetegek életminőség értékei a férfiakéhoz képest szignifikánsan rosszabbak voltak ($p=0,047$). A generalizált altípus a morphea egyéb altípusaihoz képest szintén szignifikánsan rosszabb életminőséggel járt ($p=0,031$). A PGA-A (Physycian Global Assessment of Disease Activity) formájában kifejezett betegségaktivitás egy pontos emelkedése a DLQI 0,042 pontos emelkedésével járt. A kézfejek és lábfejek érintettsége szignifikáns negatív hatással van az életminőségi index értékére ($p=0,044$). A szisztémás kezelésben részesülő betegek DLQI értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a más típusú kezelésben részesülő betegekhez képest ($p<0.001$).

A kérdőíves értékelés eredményei

101 kérdőív volt alkalmas a kiértékelésre. A válaszadók 87,12%-a alkalmaz lokális szteroidokat. A szisztémás kezelésben az antibiotikumokat használják a legszélesebb körben. A bőrgyógyászok 32,67%-a penicillint, 22,77%-a doxycyclint javasol betegeinek. MTX-t a válaszadók 6,93%-a alkalmaz. Borrelia szerológiai vizsgálatot 80,19%, autoimmun panelvizsgálatot 53,46% kér.

Cyclosporin alkalmazása morpheában

12 (7 férfi, 5 nő) morpheában szenvedő beteget vizsgáltunk. Átlagos életkoruk 52,66 év (10–72, medián 61,50) volt. A betegség fennállásának átlagos ideje 10,72 év (6–16, medián 10) volt. Az altípusok eloszlása: generalizált (n=9, 75%), végtagokat érintő lineáris (n=2, 16,66%), Parry-Romberg szindróma (n=1, 8,33%).

Öt esetben (41,66%) tapasztaltunk parciális remissziót, 6 esetben (50%) komplett remissziót a kezelés végéig. A Parry-Romberg szindrómában szenvedő beteg nem reagált a kezelésre. Az átlagosan érintett testület 50%-ról (2-80, medián 65) 17%-ra (0-40, medián 18) csökkent. A terápiás válasz rövid időn belül (1-2 hónap) jelentkezett. A kezelés időtartama 9-46 hónapig (átlag 18,66, medián 14) tartott. A CyA dózisa 1,2-3,0mg/ttkg (átlag 2,40, medián 2,50) volt. 3 esetben történt kombinált szisztémás szteroid kezelés.

Két betegnél jelentkezett recidíva. Egy esetben a kezelés alatt disseminált lichen sclerosus et atrophicus jelent meg. 4 betegnél nem jelentkezett recidíva. Két beteg esetében a cyclosporin újra bevezetésre került a bőr beszűrtsége miatt. Egyes betegeknél ízületi contracturák maradtak vissza.

Mellékhatások az esetek felében léptek fel hypertonia (n=3), transzamináz emelkedés (n=2), súlygyarapodás (n=2), kreatinin emelkedés (n=1), hypercholesterinaemia (n=1) és izomgörcsök (n=1) formájában.

Következtetések

A PBC előfordulása lényegesen magasabb morpheában az átlagpopulációhoz képest. Megjelenése a generalizált morpheában szenvedő, idősebb nőbetegeken várható, a morphea spontán remissziójára is számítani lehet. Idősebb, generalizált morpheában szenvedő nőbetegek esetében az MTX bevezetése előtt javasoljuk elvégezni az AMA meghatározást társuló PBC kizárására.

A morphea nem jár jelentős életminőség romlással, azonban aktív stádiumban, generalizált forma esetében rosszabb életminőség értékekre lehet számítani. A funkcionálisan érzékeny területek (kézfejek, lábfejek) érintettsége intenzívebb kezelést tehet indokolttá. A morpheában szenvedő betegek meglepően nagy hányada számol be szubjektív panaszokról.

A kérdőíves felmérésből jól látható, hogy a magyar bőrgyógyászok döntő része nem a jelenleg érvényes ajánlásoknak megfelelően jár el a morphea kivizsgálásában és kezelésében. Fontosnak tartjuk a kollégák továbbképzését, továbbá javasoljuk, hogy a súlyos morpheában szenvedő betegek ellátása nagy tapasztalattal bíró centrumokban történjen.

A lokalizált szkleroderma korlátozott kezelési lehetőségei között egy lehetséges alternatívát jelenthet a CyA alkalmazása. A kezelés mellett rövid időn belül jelentős javulás érhető el ebben a hagyományos kezelésekre igen lassan reagáló kórképben. Vizsgálati eredményeink értékék a retrospektív elrendezés csökkenteni. A CyA helyét a morphea kezelésében prospektív randomizált kettős vak vizsgálat segítségével tudnánk megfelelően pozícionálni.

Irodalomjegyzék

Disszertációval kapcsolatos közlemények

1. **Bali G**, Fruhauf J, Wutte N, Aberer E. (2016) Cyclosporine Reduces Sclerosis in Morphea: A Retrospective Study in 12 Patients and a Literature Review. *Dermatology*, 232(4): p. 503-510. (IF 1,598)
2. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, **Bali G**, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances C, Jalili A, Just U, Kahari V, Karpati S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panelius J, Parodi A, Petit A, Quaglino P, Ranki A, Sanchez Schmidt JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkotter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. (2017) European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(9): p. 1401-1424.
3. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, **Bali G**, Bouaziz J, Braae Olesen A, Foeldvari I, Frances C, Jalili A, Just U, Kahari V, Karpati S, Kofoed K, Krasowska D, Olszewska M, Orteu C, Panelius J, Parodi A, Petit A, Quaglino P, Ranki A, Sanchez Schmidt

- JM, Seneschal J, Skrok A, Sticherling M, Sunderkotter C, Taieb A, Tanew A, Wolf P, Worm M, Wutte NJ, Krieg T. (2017) European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(10): p. 1581-1594.
4. **Bali G**, Hidvegi B. (2018) Diagnostic and Treatment Strategies of Dermatologists for Treating Morphea in Hungary. *Acta Dermatovenerol Croat*, 26(1): p. 21-24. (IF 1,054)
 5. **Bali G**, Szilvasi A, Inotai D, Varga A, Sardy M, Karpati S, Medvecz M, Szegedi A, Hidvegi B. (2018) Comorbidity of localized scleroderma and primary biliary cholangitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 16(11): p. 1323-1327. (IF 2,743)
 6. **Bali G**, Karpati S, Sardy M, Brodszky V, Hidvegi B, Rencz F. (2018) Association between quality of life and clinical characteristics in patients with morphea. *Qual Life Res*. doi: 10.1007/s11136-018-1897-1 (IF 2,392)

Disszertációtól független közlemények

1. **Bali G**, Aberer E. (2003) Iloprost therapy in systemic sclerosis. *Hautarzt*, 54(9): p. 845-851.
2. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, Hunzelmann N, Bohm M, Krieg T, Muller-Ladner U, Genth E, Schulze-Lohoff E, Meurer M, Melchers I, Riemekasten G, Worm M, Klaus P, Rubbert A, Steinbrink K, Grundt B, Mierau R, Hein R,

- Hinrichs R, Szeimies RM, Karrer S, Muller AM, Meyering R, Seitz C, Schmidt E, Lehmann P, Foeldvari I, Reichenberger F, Gross L, Kuhn A, Haust M, Reich K, Becker M, Saar P, Schmeiser T, Fierlbeck G, Kotter I, Lorenz HM, Blank N, Grafenstein K, Juche A, Aberer E, **Bali G**, Fiehn C, Stadler R, Bartels V, Buslau M, Distler J, Sticherling M. (2009) Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol*, 160(4): p. 835-843. (IF 4,260)
3. Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C, Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, Muller-Ladner U, Schulze-Lohoff E, Becker M, Sunderkoetter C, Worm M, Klaus P, Rubbert A, Steinbrink K, Grundt B, Hein R, Scharffetter-Kochanek K, Hinrichs R, Walker K, Szeimies RM, Karrer S, Müller A, Seitz C, Schmidt E, Lehmann P, Foeldvári I, Reichenberger F, Gross L, Kuhn A, Haust M, Reich K, Böhm M, Saar P, Fierlbeck G, Kötter I, Lorenz HM, Blank N, Gräfenstein K, Juche A, Aberer E, **Bali G**, Fiehn C, Stadler R, Bartels V, Buslau M, Distler J, Sticherling M., Riemekasten G. (2009) Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations--an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register. *Rheumatology (Oxford)*, 48(1): p. 70-73. (IF 4,236)
4. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, Moinzadeh P, Muller-

- Ladner U, Pfeiffer C, Riemekasten G, Schulze-Lohoff E, Sunderkoetter C, Weber M, Worm M, Klaus P, Rubbert A, Steinbrink K, Grundt B, Hein R, Scharffetter-Kochanek K, Hinrichs R, Walker K, Szeimies RM, Karrer S, Muller A, Seitz C, Schmidt E, Lehmann P, Foeldvari I, Reichenberger F, Gross WL, Kuhn A, Haust M, Reich K, Bohm M, Saar P, Fierlbeck G, Kotter I, Lorenz HM, Blank N, Grafenstein K, Juche A, Aberer E, **Bali G**, Fiehn C, Stadler R, Bartels V, Registry of the German Network for Systemic S. (2008) The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)*, 47(8): p. 1185-1192. (IF 4,136)
5. Gyulai R, Gaál M, Tabák R, **Bali G**, Kui R. (2009) Citokinek, kemokinek és terápiás befolyásolásuk lehetőségei psoriasisban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 85(2): p. 37-41.
 6. **Bali G**, Gyulai R, Kemény L. (2009) Betesil tapasz használata psoriasis vulgarisban. *Magyar Orvos*, 7-8(1): p. 38-40.
 7. **Bali G**, Schwantzer G, Aberer F, Kraenke B, Aberer E. (2011) Discontinuing long-term Iloprost treatment for Raynaud's Phenomenon and systemic sclerosis: a single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 20(1): p. 13-21.