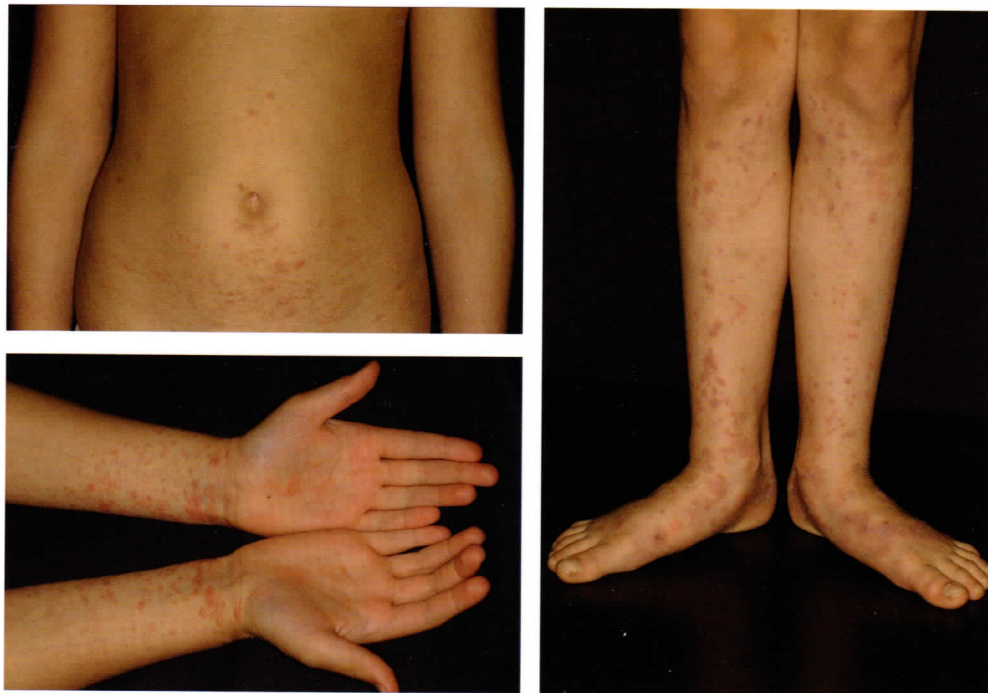


BEM

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

97. ÉVFOLYAM • 2021. • 5. SZÁM



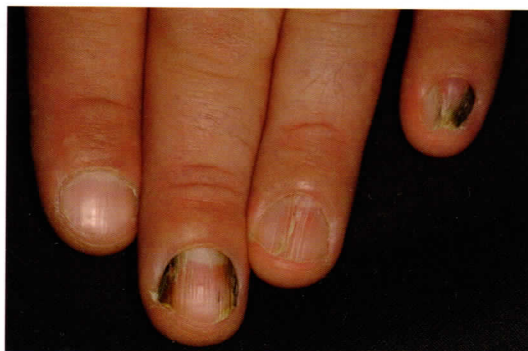
1. ábra

Lichen planus bőrtünetei



2. ábra

Lichen nyálkahártya tünetei,  
Wickham rajzolat



6. ábra

Körömre lokalizált lichen

BELSŐ NÓRA DR.

Lichen ruber planus új terápia lehetőségei

Fókuszban az immunmediált betegségek

2021. OKT. 20

51

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

## Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

## Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

## Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

## A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Schneider Imre dr.
Holló Péter dr.	Sárdy Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Livia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

## TARTALOM

97. évf. 2021. 5. szám

*Szegedi Andrea dr., Gyulai Rolland dr.:*

Ajánlás ..... 235

*Steuer-Hajdu Krisztina dr., Szegedi Andrea dr.:*

Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei ..... 236

*Holló Péter dr., Piros Éva Anna dr., Gyulai Rolland dr.:*

A psoriasis új terápiás lehetőségei ..... 245

*Csernus Adriána Evelin dr., Gyulai Rolland dr.:*

Az alopecia areata új terápiás lehetőségei ..... 251

*Kinyó Ágnes dr., Wikonkál Norbert dr.:*

Új terápiás lehetőségek hidradenitis suppurativában ..... 259

*Hidvégi Bernadett dr., Mihályi Lilla dr.:*

Urticaria chronica új terápiás lehetőségei ..... 266

*Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:*

Prurigo nodularis, prurigo chronica új terápiás lehetőségei ..... 274

*Belső Nóra dr.:*

Lichen ruber planus új terápiás lehetőségei ..... 278

In memoriam Boér Ildikó dr. .... 283

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

**President of editorial board:**

L. Kemény MD

**Editor – in – chief:**

E. Temesvári MD

**Deputy editor – in – chief:**

M. Marschalkó MD

**Editor:**

Gy. Pónyai MD

**Editorial board:**

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	I. Schneider MD
P. Holló MD	M. Sárdy MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

## CONTENTS

Vol. 97. N°5. 2021.

*Andrea Szegedi, Rolland Gyulai:*

Recommendation ..... 235

*Krisztina Steuer-Hajdu, Andrea Szegedi:*

New therapies in atopic dermatitis ..... 236

*Péter Holló, Éva Anna Piros, Rolland Gyulai:*

New therapeutic options in psoriasis ..... 245

*Adriána Evelin Csernus, Rolland Gyulai:*

New therapies for alopecia areata ..... 251

*Ágnes Kinyó, Norbert Wikonkál:*

New therapeutic approaches in hidradenitis suppurativa ..... 259

*Bernadett Hidvégi, Lilla Mihályi:*

New treatment options of chronic urticaria ..... 266

*Zsuzsanna Bata-Csörgő:*

Prurigo nodularis, prurigo chronica, new therapeutic options ..... 274

*Nóra Belső:*

New therapeutic strategies of lichen ruber planus ..... 278

In memoriam Ildikó Boér ..... 283

Tisztelt Kollégák!

A bőrgyógyászati terápiák terén soha nem látott fejlődésnek lehetünk szemtanúi. A bőrbetegségek kialakulásának alaposabb feltérképezése, karöltve a gyógyszeripar területén az elmúlt évtizedek alatt végbement technológiai fejlődéssel, napjainkra számos új gyógyszer illetve gyógyszer-csoport kifejlesztését eredményezte. Az a folyamat, ami tumor nekrozis faktor gátló szerekkel kezdődött psoriasisban, és mára alapjaiban megváltoztatta a középsúlyos-súlyos pikkelysömör ellátását, fokozatosan újabb és újabb gyógyszerek megjelenését hozta és hozza el a többi (elsősorban) gyulladásos bőrbetegségben is. Az új gyógyszerek megjelenése remény és lehetőség a betegek még sikeresebb és hatékonyabb kezelésére, ugyanakkor kihívás is a gyakorló bőrgyógyász számára, hiszen az új készítmények alkalmazását, adagolási módját, lehetséges mellékhatásait meg kell tanulni, el kell sajátítani. Jelen BVSZ tematikus szám ebben próbál segítséget nyújtani, összefoglalva a bőrgyógyászati terápia terén az elmúlt évek során végbement legfontosabb változásokat, újdonságokat. A tematikus szám a leggyakoribb bőrbetegségekre (psoriasis, atopiás dermatitis, alopecia areata, prurigo, hidradenitis suppurativa, urticaria és lichen planus) fókuszál, így természetesen egyes újdonságok – például a dermatoonkológiai terén elért fejlesztések – ebből a felsorolásból kimaradtak. A közlemények szerkesztése során célunk volt, hogy a jelenleg már regisztrált kezelési lehetőségek mellett igyekezzünk felvillantani a jövőt is, bemutatni azokat az ígéretes fejlesztéseket, amelyek eredménye hamarosan elérhetővé válhat a mindennapi gyakorlatban is. Tisztában vagyunk azzal, hogy a felsorolt gyógyszerek egy része nem, vagy csak korlátozottan rendelhető a nem klinikákon vagy centrumokban dolgozó bőrgyógyász kollégák által. Hisszük, ugyanakkor, hogy a (bőr)betegség megfelelő színvonalon történő ellátása csak valamennyi lehetőség ismeretével és mérlegelésével lehetséges. Szerzőtársaink nevében kívánjuk, hogy a tematikus számot forgassák olyan örömmel, mint ahogy azt mi írtuk!

*Prof. Dr. Szegedi Andrea*

*Prof. Dr. Gyulai Rolland*

# Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei

## New therapies in atopic dermatitis

STEUER-HAJDU KRISZTINA DR.<sup>1,2</sup> SZEGEDI ANDREA DR.<sup>1,2</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Bőrgyógyászati  
Allergológiai Tanszék<sup>1,2</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

*Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb gyulladásos bőrbetegség, ennek ellenére a pathomechanizmusa még ma sem pontosan ismert. Az utóbbi évek kutatásai segítségével egyre jobban megértettük a betegséget, ezzel egy időben pedig az AD-es betegekre specifikusan kifejlesztett terápiás lehetőségek is megjelentek. Az összefoglalóban a szerzők részletezik a hazánkban ma elérhető, új terápiás lehetőségeket, úgy, mint a dupilumabot és a baricitinibet. Ezen kívül a jelenleg klinikai vizsgálatok alatt álló terápiákat is ismerteti a közlemény a biológiai terápiáktól, kis molekulású gyógyszereken át, a helyi kezeléseket valamint a viszketéscsökkentést is.*

#### Kulcsszavak:

**atópiás dermatitis – biológiai terápia –  
Janus kináz gátlók**

### SUMMARY

*Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory skin diseases. Despite of this, the pathomechanism of the disease is still not fully understood. In recent years, several scientific results led to the better understanding of the disease. Meantime, new therapeutical options have emerged which were developed specifically for AD patients. In this manuscript new therapies, namely dupilumab and baricitinib, which are already licenced in Hungary, are reviewed. A detailed description of therapies e.g. biological therapy, small molecular weight drugs, topical therapy and antipruritics which are currently in clinical research have been also summarized.*

#### Key words:

**atopic dermatitis – biological therapy –  
Janus kinase inhibitors**

Az atópiás dermatitist (AD) az egyik leggyakoribb, súlyos formájában nagymértékű életminőség romlással járó immunológiai bőrbetegségként ismerjük, mégis évekig-évtizedekig a terápiás lehetőségeink limitáltak voltak. A betegség kiterjedt formájában hazánkban a rövidtávon adható szisztémás kortikoszteroid terápian kívül csak a ciklosporin A volt törzskönyvezve. Off-label terápiaként az általános immunosuppresszív szereket, mint a metotrexát, azathioprin használhattuk, de specifikusan a betegségre kifejlesztett terápia nem létezett. Ennek oka lehetett komplex pathomechanizmusa, melyet csak az utóbbi évek kutatásainak köszönhetően tudtunk egyre jobban megérteni. Így kerülhetett engedélyezésre AD-ben az első törzskönyvezett biológiai terápia, a dupilumab, majd az első szisztémás JAK gátló baricitinib és várhatóan a közeljövőben további AD specifikus terápiák lesznek befogadva a biztosítók által mind nemzetközi, mind hazai szinten. A szerzők célja bemutatni az AD pathomechanizmusának rövid leírásán keresztül az új, klinikai vizsgálatok alatt álló terápiás lehetőségeket.

### Az atópiás dermatitis pathomechanizmusa

Az AD kialakulásában szerepet játszik a bőr barrier károsodása, immunológiai folyamatok, környezeti és genetikai tényezők.

A legerőteljesebb genetikai predisponáló faktor („signature mutation”) az AD kialakulására a filaggrin fehérje génjében létrejövő funkció vesztő mutáció, mely az AD betegek esetében kb. 10-40%-ban kimutatható és csökkent filaggrin termelést, károsodott permeabilitási bőr barrieret eredményez (1, 2). Teljes genom asszociációs vizsgálatok során 31 további gén lokuszt találtak, melyek szintén szerepet játszhatnak az AD kialakulásában (3). Ezen lokuszok felelősek további bőr barrier fehérjék kifejeződéséért is, valamint az immunregulációban szerepet játszó molekulákért.

A bőr barrier károsodása kulcsfontosságú az AD kialakulásában. A fizikokémiai bőrbarrier, ezen belül is a cornified envelope (corneocytes körülvevő fehérjékből és lipidekből álló burok) fontos alkotófehérjéje a filaggrin, melynek degradációs termékei számos feladattal rendelkeznek a természetes hidratáló faktor kialakításától,

a bőr pH-jának fenntartásán, antimikrobiális hatásán át akár a fényvédelemig. A filaggrin fehérje hiánya vagy csökkent termelődése súlyos barrierkárosodáshoz vezet, de más barrier felépítő struktúrák (cornified envelope további fehérjei, lipidjei, adherens junkciók) öröklött kóros mennyisége vagy működése is fontos szerepet játszhat (4). A bőr barrier károsodás azonban nem csupán genetikai alapon jöhet létre. A Th2 citokinek önmagukban is képesek ezt előidézni, de a bőrre kerülő irritánsok, allergének, fertőző ágensek (*Staphylococcus aureus*), detergenszek szintén képesek a működését jelentősen csökkenteni (5).

A barrier bármilyen okból kialakult károsodása a keratinocyták immunológiai funkcióinak aktiválódását eredményezi és olyan fehérjéket, ún. alarminokat termelnek, mint a thymic stromal lymphopoetin (TSLP), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-25 vagy IL-33. Az alarminok aktiválják a dermisben lévő rezidens 2-es típusú innate lymphoid sejteket, közvetlenül az adaptív Th2 sejteket, valamint a dermális dendritikus sejteket, melyek további Th2 limfocita differenciációt és érését indítanak el. A Th2 sejtek erősen gyulladáshoz potenciálú citokineket termelnek (IL-4, IL-5, IL-13), melyek feljutva az epidermisbe tovább károsítják a bőr barrieret, és további alarmin termelődéshez vezetnek. Így kialakul egy nehezen kontrollálható circulus vitiosus, amelyben az epidermális barrier és a dermális innate és adaptív immun sejtek kölcsönösen és folyamatosan aktiválják egymást. A Th2 sejtek kiemelkedően fontos további mediátora az IL-31 citokin, melynek viszketésben betöltött vezető szerepét magyar kutatók részvételével tárták fel a közelmúltban (6).

A Th2 sejtek mellett a gyulladáshoz infiltrációban nagy arányban jelennek meg Th22 sejtek, az általuk termelt IL-22 az epidermalis hyperplasia kialakulását fokozza. Kisebb mértékben Th1 és Th17 sejtek is részt vesznek a gyulladás kialakításában.

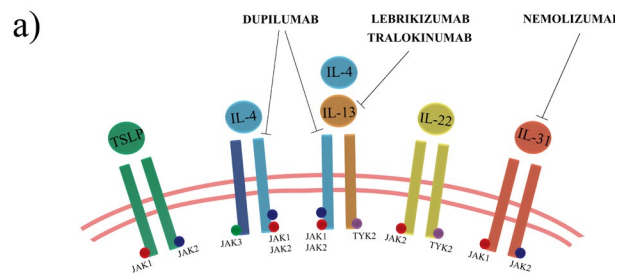
Az AD-s betegeknek talán az egyik legfőbb panasz a viszketés. A viszketés kialakulása AD-ben nagyon komplex. A hisztamin az egyik legtöbbet vizsgált pruritogén, mely a hízósejtekből és basophil sejtekből felszabadulva H1, H4 receptorokat, valamint a TRPV1 (vanilloid receptor 1) csatornát aktiválja. A hisztamin szerepe és az antihisztaminok hatásossága azonban AD-ben nem igazolt (7). Ezzel szemben a Th2 citokinek, mint az IL-4, IL-13, TSLP, IL-31 részt vesznek a viszketés kialakulásában és a krónikus pruritus kialakulásában is (8). Az IL-31-ről kimutatták, hogy közvetlenül képes stimulálni az idegsejteken lévő a TRPV1 vagy TRPA1 csatornát, ezzel előidézve a viszketést AD-ben (9). Az AD-ben kialakuló T sejt vezényelt gyulladás során számos további sejt is aktiválódik, ezek közül az egyik legfontosabbak az eozinofil sejtek. Az eozinofil sejtek aktivációjában, érésében szerepet játszó egyik legfontosabb citokin az IL-5, melyet a Th2 limfociták képesek termelni. Az eozinofilek számos kemoattraktáns és citokin termelésük révén még több limfocitát képesek a gyulladás helyére vonzani, szerepük van a gyulladás krónikussá válásában is (10). A keratinocyták által termelt korábban említett alarminok közül az IL-33 képes további

gyulladásos sejteket aktiválni, mint a hízósejtek, bazofil granulociták és 2-es típusú innate lymphoid sejtek, mely utóbbiak IL-4/IL-13 citokinek termelése révén segítik elő az AD-ben jellegzetes gyulladás kialakulását (11). A hízósejtek TNF-alpha, IL-4, IL-13 termelésen keresztül képesek indukálni az endothel sejteken adhéziós molekulák expresszióját, ezzel a leukociták toborzását. Elősegítik a naiv T sejtek differenciációját is, valamint a B sejt érésében és IgE szintézisében is szerepet játszanak (10).

## Biológiai terápiák

### Dupilumab

Az első, FDA által AD-ben elfogadott biológiai terápia a dupilumab volt. Hazánkban egyedi méltányossági kérelemmel 12 éven felüli közép-súlyos, súlyos AD betegeknek adható, amennyiben a korábbi szisztémás terápiák nem voltak kellően hatásosak vagy kontraindikáltak az adott beteg esetében. 2020. májusban az FDA már 6 éven felüli közép-súlyos, súlyos AD-ben szenvedő gyermekeknél is engedélyezte a szert, 6 hónapos kortól fázis 3-as vizsgálat jelenleg folyamatban van. A dupilumab az IL4 receptor alfa (IL4R $\alpha$ ) alegységéhez kötődve gátolja az IL-4 és az IL-13 által kiváltott gyulladáshoz vezető jelátviteli útvonalat. (1.a ábra)



b)

		JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	SYK
Abrocitinib	orális	X				
Upadacitinib	orális	X				
Baricitinib	orális	X	X			
Ruxolitinib	topikális	X	X			
Tofacitinib	topikális	X	X	X		
Delgocitinib	topikális	X	X	X	X	
Gusacitinib	orális	X	X	X	X	X

### 1.a ábra

Az atópiás dermatitisben szerepet játszó citokin receptorok, azokhoz kapcsolódó JAK, valamint citokinreceptor vagy interleukin gátló biológikumok.

### 1.b ábra

Orális és topikális JAK gátlók szelektivitása.

IL: interleukin, JAK: janus kináz, TSLP: thymic stromal lymphopoetin, TYK: tirozin kináz, SYK: spleen tirozin kináz

Gyógyszer neve	Közölt klinikai fázis	Lokális kortikoszteroid megengedett	Eredmények	Engedélyezés
<b>Biológiai terápiák</b>				
Dupilumab	Fázis 3	Megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 2 hetente 300mg: 69% Placebo: 23%	<b>Magyarországon engedélyezett</b>
Lebrikizumab	Fázis 2	Nem megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 125mg 4 hetente: 43,3% 250mg 4 hetente: 56,1% 250mg 2 hetente: 60,6% Placebo: 24,3%	Nem engedélyezett
Tralokinumab	Fázis 3	Nem megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 2 hetente 300mg: 25%, 33,2% Placebo: 12,7%, 11,4%	Nem engedélyezett
<b>JAK gátlók</b>				
Baricitinib	Fázis 3	Megengedett (BREEZE-AD7)	<b>EASI75 javulás</b> 4mg: 48% Placebo: 23%	<b>Magyarországon engedélyezett</b>
Abrocitinib	Fázis 3	Nem megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 100mg: 40% 200mg: 63% Placebo: 12%	Nem engedélyezett
Upadacitinib	Fázis 3	Megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 15mg: 64,6% 30mg: 77,1% Placebo: 26,4% <b>EASI100 javulás</b> 30mg: 22,6% Placebo: 1,3%	Nem engedélyezett
<b>Viszketés csökkentés</b>				
Nemolizumab	Fázis 3	Megengedett	<b>Pruritus VAS javulás</b> 4 hetente 60mg: 42,8% Placebo: 21,4% <b>Átlagos EASI javulás</b> 4 hetente 60mg: -45,9% Placebo: -33,2%	Nem engedélyezett
PAC-14028	Fázis 2	Nem megengedett	<b>Pruritus VAS javulás</b> 1%: -2,7 Placebo: -1,8 <b>EASI75 javulás</b> 1%: 40% Placebo: 25%	Nem engedélyezett
<b>Lokális terápiák</b>				
Crisaborole	Fázis 3	Nem megengedett	<b>IGA 1/0</b> 2%: 32,8%, 31,4% Placebo: 25,4%, 18%	EU-ban engedélyezett
Tofacitinib	Fázis 2a	Nem megengedett	<b>Átlagos EASI javulás</b> 2%: -81,7% Placebo: -29,9%	Nem engedélyezett
Ruxolitinib	Fázis 3	Nem megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 0,75%: 56%, 51,5% 1,5%: 62,1%, 61,8% Placebo: 24,6%, 14,4%	Nem engedélyezett
Delgocitinib	Fázis 3	Nem megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 0,5%: 26,4% Placebo: 5,8%	Japánban engedélyezett
Tapinarof	Fázis 2	Nem megengedett	<b>EASI75 javulás</b> 1% napi kétszer: 60% Placebo: 25%	Nem engedélyezett

1.táblázat

Már engedélyezett és folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban szereplő biológiai terápiás szerek, JAK gátlók, viszketéscsökkentők, lokális terápiák  
 JAK: janus kináz, EASI: eczema area and severity index



Az adagolása felnőttek esetében 600mg kezdő dózist követően 2 hetente 300mg, gyermekek esetében testsúlytól függ az adagolás.

Placebo kontrollált, multicentrikus, kettős vak parallel csoport fázis 3-as vizsgálatban (LIBERTY AD CHRONOS) 16 hét kezelést követően a 2 hetente 300mg dupilumabot és lokális kortikoszteroidot kapó betegek 39%-a érte el az IGA (Investigation Global Assessment) 0/1 (tünetmentes/alig tünetes) állapotot, szemben a placebo csoport 12%-val. Az EASI (Eczema Area and Severity Index) 75%-os javulást a 2 hetente dupilumabot kapó betegek 69%-a érte el, szemben a placebo csoport 23%-os javulásával (*1. táblázat*). Az egy éves eredmények szintén szignifikánsan jobb eredményeket mutattak a dupilumab terápiában részesülők csoportjában (12).

A vizsgálatok alatt tapasztalt gyakoribb mellékhatás a conjunctivitis, valamint az injekció beadás helyén keletkezett bőrreakció volt (13,14). Nagyobb kockázattal alakulhat ki szemészeti mellékhatás azon AD betegeknél, akiknél korábban is ismert volt szemészeti probléma, valamint súlyos bőrtünetei vannak és a tünetek leginkább az arcot és periorbitális régiót érintik. Amennyiben a conjunctivitis műkönyv és/vagy, kortikoszteroid tartalmú szemkészítmények használata mellett sem javul, mindenképpen javasolt szemészeti vizsgálat és a beteg közös menedzselése (15).

#### Lebrikizumab

A lebrikizumab a szolubilis IL-13-hoz kötődve megakadályozza annak receptorhoz kötődését és így az IL-13 receptor alfa (IL13R $\alpha$ ) és az IL4R $\alpha$  heterodimerizációját, és következményes aktivációját (*1.a ábra*). Jelenleg a fázis 2b randomizált, kettősvak, placebo kontrollált, parallel csoport klinikai vizsgálata már befejeződött (16), fázis 3-as vizsgálata folyamatban van. A vizsgálatban a lokális gyulladáscsökkentők rendszeres használata nem volt megengedett, egyedül mentő terápiaként használhatták a részt vevők. A fázis 2-es vizsgálatban szignifikáns EASI javulás következett be dózis függő módon a lebrikizumabbal kezelt csoportokban (62-72%-os javulás) a placebohoz képest (41%). Az EASI75 javulás szintén dózisfüggő módon a betegek 43-60%-nál következett be, míg a placebo csoportban 24%-os javulás volt (*1. táblázat*). Mellékhatásként helyi reakció jelentkezett, valamint conjunctivitis is csak a betegek 6%-ánál alakult ki (16).

#### Tralokinumab

A tralokinumab szintén szelektív IL-13 citokin gátló (*1.a ábra*), melynek fázis 3-as vizsgálata (ECZTRA1, ECZTRA2) befejeződtek. A vizsgálatokban lokális gyulladáscsökkentőt itt sem használhattak a részt vevők. Mindkét vizsgálatban 16 hetet követően szignifikánsan több beteg érte el a tünetmentes, csaknem tünetmentes állapotot a két hetente tralokinumabbal kezelt csoportban (15,8%, 22,2%) a placebohoz viszonyítva (7,1%, 10,9%). Az EASI75 javulást is szignifikánsan több beteg érte el a kezelt csoportban (25%, 33,2%) a placebohoz viszonyítva

(12,7%, 11,4%). 52 hetes kezelést követően a két hetente kezelésben részesülők 51%-a, valamint 59%-a érte el a csaknem tünetmentes/tünetmentes állapotot (*1. táblázat*). Mellékhatásként conjunctivitis (10%, 5,2%) gyakrabban jelentkezett a kezelt csoportban, mely enyhe formában jelentkezett és a kezelés befejeződését követően meg is szűnt (17).

### Egyéb biológiai terápiák

Más citokinek ellen, melyek szintén szerepet játszanak az AD-s bőrgyulladás kialakulásában is fejlesztettek monoklonális antitesteket. A TSLP ellenes antitest, a tezepelumab nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, fázis 2-es vizsgálatban az EASI50 javulás tekintetében nem különbözött szignifikánsan a placebotól (18). Az IL-33 gátló REGN3500 (NCT03736967, NCT03738423), valamint az IL-5 gátló mepolizumab (NCT03055195) sem érte el az elsődleges végpontokat a klinikai vizsgálatokban, ahogy az IL-17 gátló secukinumab sem (19). Az IL-22 gátló, fezakinumab fázis 2-es vizsgálatban csak azon AD betegek esetében ért el szignifikáns SCORAD csökkenést, akik kezdeti IL-22 szintje is magas volt, így egy jól megválasztott AD szubpopulációban a későbbiekben terápiás lehetőség lehet (20).

### Kis molekulású gyógyszerek

#### JAK gátlók

A jövő terápiái szempontjából kiemelkedő felfedezés volt, hogy számos immunmediált betegségben szerepet játszó citokin a Janus kináz (JAK)/ signal transducer and activator of transcription (STAT) jelátviteli útvonalon keresztül aktiválhatja a célsejteket (21). A JAK-ok 4 típusát különböztethetjük meg: JAK1, JAK2, JAK3, és tirozin kináz (TYK)2. A JAK-okhoz tartozó sejtfelszíni receptor aktivációjakor a kinázok dimerizálódnak, ezzel aktiválódnak és foszforilálják a hozzájuk tartozó STAT transzkripciósfaktort (STAT1, STAT2, STAT3, STAT5A/B and STAT6). A foszforilált STAT-ok szintén dimerizálódva aktiválódnak, a sejtmagba vándorolnak és különböző gének átírását tudják szabályozni (22, 23). A különböző JAK párokat más és más citokinek képesek aktiválni, majd a kinázok is ettől függően foszforilálnak adott STAT-okat. A JAK2 főleg a hematopoiesisben vesz részt, a JAK3 a limfocitákon és hízósejteken expresszálódik, míg a TYK2 az IL-10, IL-12, IL-23 és IFN receptorokon keresztüli jelátvitelben játszik szerepet. A JAK1 mindhárom előbb felsorolt kinázzal képes dimert alkotni, így az előbb felsorolt jelátvitelben tud részt venni. Ebből látható, hogy az AD-ben ugyan mindegyik JAK kináz fontos, de feltehetően döntő szerepet a JAK1 játszik (24). Ezt megerősíti az, hogy az IL-4/IL-13 által aktivált útvonalban a JAK1/3 aktivációja jön létre (*1.a ábra*) (25). Az aktiváció hatására egy periostin nevű fehérje expressziója is megemelkedik, mely a keratinocytákra további proinflammatorikus hatást fejt ki, melyek TSLP-t kezdenek termelni. A TSLP pedig a JAK1/2 útvonalat fogja aktiválni (26).



A JAK gátlókat más szakmák már régebb óta használják, hematológiában a ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) myelofibrosisban és polycythaemia verában alkalmazható, míg reumatoid arthritisben a tofacitinib (JAK3 inhibitor) és a baricitinib (JAK1/2 inhibitor) engedélyezett. A JAK gátlók attól függően, hogy a négy fő JAK kináz közül hányat gátolnak, lehetnek pan JAK gátlók (delgocitinib), melyek mind a négy kinázt gátolják, valamint szelektív JAK gátlók, (pl. JAK1 gátló abrocitinib) (*1.b ábra*).

A JAK kinázokon kívül a spleen tirozin kináz (SYK) is szerepet játszhat az AD kialakulásában (27). A SYK a dendritikus sejtek szabályozásában, a B limfociták és a keratinociták differenciációjának szabályozásában is részt vesz (28).

A legtöbb JAK gátlóval készült klinikai vizsgálatban nagy figyelmet fordítanak a herpes vírus fertőzések kialakulására, reaktivációjára. A vírus fertőzések elleni védekezésben főképp a Th1 sejtek, valamint a B sejtek és a veleszületett immunsejtek vesznek részt. Az ő aktivációjukat, működésüket is JAK/STAT útvonalak szabályozzák, főleg a JAK1 és JAK3 kinázok. Gátolva a két kináz működését megnő a vírus infekciók kialakulásának, valamint a vírusok reaktivációjának lehetősége (29).

#### Baricitinib

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2020 szeptemberétől közép-súlyos, súlyos AD-ben is engedélyezte a baricitinib használatát, így hazánkban is egyedi méltányossági kérelemmel a gyógyszer írható.

A baricitinib tehát egy JAK1/2 inhibitor, mely a JAK1 gátláson keresztül csökkenti a 2-es típusú immunmediált gyulladást (*1.b ábra*). Fázis 2-es vizsgálatokban AD-ben napi 2mg és 4mg-os dózisokban vizsgálták a baricitinib hatásosságát placebohoz viszonyítva. Mind a 2mg, mind a 4mg-os dózisban hatékonyan csökkentette a bőrtüneteket a placebohoz viszonyítva (30). Fázis 3-as vizsgálatokban (BREEZE-AD1 és 2), amelyben a betegek mentő terápiaként használhattak csak lokális kortikoszteroidot a 4mg-os karon lévő betegek EASI értéke átlagosan 59%-kal (BREEZE-AD1) vagy 55%-kal (BREEZE-AD2) javult a placebohoz viszonyítva (34,8%, 28%-os javulás) (31). Egy másik fázis 3-as vizsgálatban (BREEZE-AD7), ahol egyidejűleg lokális kortikoszteroidot is használhattak a betegek az EASI75 javulás a 4mg baricitinib terápiában részesülők 48%-ánál, míg a placebo csoportban 23%-nál volt észlelhető (*1. táblázat*) (32). Mivel a baricitinib nem csak a JAK1, hanem a JAK2 kinázt is gátolja, mely részt vesz a haemopoiesisben, így a klinikai vizsgálatokban is kiemelten figyelték az ilyen irányú mellékhatások jelentkezését. Rheumatoid arthritises betegek esetében, akik 4mg baricitinib kezelésben részesültek előfordultak thromboemboliás szövődmények (mély vénás trombózis, pulmonális embolia) (33), de az AD indikációban készült vizsgálatok esetében ilyen mellékhatást (mély vénás trombózis) csak 2 esetben tapasztaltak (30, 34). Gyakori mellékhatás volt viszont a fejfájás, tünetmentes kreatin

kináz szint, lipid szint emelkedése, valamint herpes simplex fertőzés (30, 31, 34).

A baricitinib dózisa AD-ben napi 4mg, melyet a betegség kontrolljának elérésekor 2mg-ra lehet csökkenteni. A mellékhatás profilját figyelembe véve a kontrollok alkalmával érdemes a lipid paramétereket, az abszolút neutrophil- és lymphocytaszámot, a hemoglobin szintet és a májenzim szinteket monitorozni.

#### Abrocitinib

Az abrocitinib egy szelektív JAK1 inhibitor, mely szelektivitásából adódóan kevésbé van hatással a hemopoiesisre, így mellékhatás profilja is kedvezőbb, mint a nem-szelektív gátlóknak (*1.b ábra*). Fázis 3-as klinikai vizsgálatok során 12 éven felüli közép-súlyos, súlyos AD betegek részesültek abrocitinib kezelésben. Lokális kortikoszteroidok, calcineurin inhibitorok használata nem volt megengedett. EASI75 javulást a 100mg-os dózisban részesülők 40%-a, a 200mg-os csoportban 63%-a érte el, szemben a placebo csoport 12%-ával (*1. táblázat*) (35). Mellékhatásként hányinger, fejfájás, nasopharyngitis, felső légúti infekció jelentkezett, valamint herpes fertőzések reaktivációja és eczema herpeticum is előfordult, de csak alacsony számban (3%) (35). Jelenleg további fázis 3-as vizsgálatok vannak folyamatban, melyből az egyik dupilumabbal hasonlítja össze az abrocitinib hatásosságát.

#### Upadacitinib

Az upadacitinib szintén szelektív JAK gátló (*1.b ábra*). Fázis 2-es vizsgálatban részt vevők lokális gyulladáscsökkentő készítményeket nem használhattak. Ebben 30mg-os dózisban adagolva a betegek nagy része (74%) érte el az EASI75 javulást, emellett a betegek csaknem negyede (24%) vált tünetmentessé, míg a placebo kar EASI75 javulása a betegek 10%-nál következett be és egyik beteg sem vált tünetmentessé. Mellékhatásként leggyakrabban felső légúti infekció, valamint enyhe, közép-súlyos acne, hányinger, fejfájás, kreatin kináz és lipidszint emelkedés jelentkezett, de herpes vírus reaktivációt, eczema herpeticumot nem észleltek a 16 hetes vizsgálat alatt (36). Fázis 3-as vizsgálatában 12 éves kortól vehettek részt középsúlyos-súlyos AD betegek. Lokális kortikoszteroid készítmény használata megengedett volt. Mind a 15mg-os (64,6%), mind a 30mg-os (77,1%) dózisban a betegek kb. 2/3-a érte el az EASI75 javulást, szemben a placeboval (26,4%). A 16. hétre a 30mg-ot kapó betegek 22,6%-a vált tünetmentessé, a placebo csoportban 1,3% volt az arány. Mellékhatásként leggyakrabban acne jelentkezett, sem herpes zoster, sem eczema herpeticum nem fordult elő gyakrabban az upadacitinibvel kezelték körében a placebo csoporttal összehasonlítva. Laboratóriumi eltérések közül aszimptomatikus májenzim és kreatin kináz emelkedés fordult elő (*1. táblázat*) (37). Két fázis 3-as vizsgálatban (Measure Up 1, Measure Up 2) monoterápiában vizsgálták 15 és 30mg-os dózisban az upadacitinib hatásosságát és biztonságosságát. EASI75 javulást mind a 15mg-os (70%), mind a 30mg-os (80%)

dózisban részesülők nagy aránya érte el, szemben a placeboval (16%). A leggyakrabban jelentett mellékhatás ezekben a vizsgálatokban is acne volt (38).

Egy fázis 3-as klinikai vizsgálat, melyben dupilumabbal hasonlították össze a hatásosságát már befejeződött, az eredményeket még nem közölték. Több fázis 3-as vizsgálat is folyamatban van 12 éven felüli AD betegekkel, valamint egy fázis 1-es vizsgálat is, melyben 6 hónapostól 2 éves életkorig randomizáltak AD betegeket.

#### Gusacitinib

A gusacitinib egy panJAK és egyben SYK inhibitor (*I.b ábra*). Fázis 1-es eredmények érhetőek el, melyben biztonságosnak és hatékonyak tűnik a szer (27). Jelenleg a fázis 2-es vizsgálata befejeződött, de eredményeket még nem közölték.

### Viszketéscsillapítás biológiai terápiákkal és kis molekulákkal

Az AD betegek számára a viszketés nagyon súlyos életminőségromlással jár, valamint kimutatottan fokozza a betegség súlyosságát, pathogenetikai szerepe is van, így kezelése elengedhetetlen. A viszketés éjszaka akár fokozottabb is lehet, mely miatt rosszul alszanak, ami nagyfokú teljesítményromláshoz vezethet (39). A H1 antihisztaminok nem csökkentik kellően a betegek viszketését, de új viszketéscsökkentő szerekkel már folynak klinikai vizsgálatok(40).

#### Nemolizumab

Az IL-31 kulcsszerepet tölt be a viszketés kialakulásában AD betegekben(41). Az IL-31 gátló nemolizumab (*I.a ábra*) fázis 2-es vizsgálatok során szignifikánsan jobban csökkentette a viszketést a placebohoz viszonyítva (42, 43), mellékhatásként kreatin kináz emelkedést észleltek, valamint az ismert asthmás betegek körében enyhe asthmás epizód jelentkezett (42). Fázis 3-as vizsgálatában lokális gyulladáscsökkentők használata engedélyezett volt. A terápiában részesülők pruritus VAS (vizuális analóg skála) értékei átlagosan 42,8%-kal csökkentek, míg a placebo csoportban 21,4%-ban. Az EASI átlagosan 45,9%-kal csökkent a nemolizumabot kapó betegek esetében, a placebo csoportban átlagosan 33,2%-kal csökkent (*I. táblázat*) (44). További fázis 3-as vizsgálatok folyamatban vannak.

### Egyéb viszketéscsökkentők

Az asimidolone egy szelektív kappa opioid receptor agonista, melynek fázis 2-es klinikai vizsgálatok már befejeződtek, eredményeket egyelőre nem közölték. A PAC-14028, egy lokálisan használható TRPV1 antagonist, fázis 2-es vizsgálatban nem csak a viszketést csökkentette szignifikánsan a placebohoz viszonyítva, hanem a bőrtünetek is javultak. EASI75 javulást az 1%-os krém mellett a betegek 40%-a érte el, szemben a vehikulummal kezelték esetében, akik 25%-ban érték el (*I. táblázat*).

Mellékhatások közül kiütés, irritáció jelentkezett, de nem fordult elő gyakrabban, mint a placebo csoportban (45). Fázis 3-as vizsgálata befejeződött, eredményeket még nem közölték. Sem a ZPL-3803787, mely egy hisztamin 4 receptor gátló, sem a serlopitant, NK-1 receptor antagonist nem bizonyult eddig kellően hatásosnak a klinikai vizsgálatokban (46, 47).

### Helyi kezelés

Az orális alkalmazás mellett lokális JAK gátló készítmények is klinikai vizsgálatok alatt állnak. A tofacitinib, mely egy JAK1/2/3 gátló, lokálisan alkalmazva szignifikánsan jobban csökkentette a bőrtüneteket (EASI 82%-os csökkenés) a placebohoz viszonyítva (30%-os csökkenés) Fázis 2a vizsgálatában (*I.b ábra, I. táblázat*). A tofacitinib jól tolerálható volt és csak csekély mértékben volt kimutatható a véráramban (48, 49). A ruxolitinib egy JAK1/2 inhibitor (*I.b ábra*), mely 1,5%-os krém formájában szintén hatékonyan csökkentette a bőrtüneteket fázis 2-es vizsgálatokban és az alkalmazása mellett nem jelentkezett szignifikáns mértékben helyi reakció és a szisztémás felszívódása is elhanyagolható volt (50, 51). A krém fázis 3-as vizsgálatok (TRuE-AD1, TRuE-AD2) is befejeződtek, EASI75 javulást a 0,75%-os ruxolitinib krémmel kezelték 56%, 51,5%-a, az 1,5%-os krémmel kezelték 62,1%, 61,8%-a érte el, szemben a vehiculum csoporttal (24,6%, 14,4%) (*I. táblázat*). A leggyakoribb mellékhatás az alkalmazás helyén kialakult égő érzés volt (52).

Végül a delgocitinib, panJAK inhibitor (*I.b ábra*), 0,5%-os kenőcs formájában már elérhető Japánban AD betegek részére. Fázis 3-as vizsgálatban szignifikánsan jobban csökkentette a delgocitinib (EASI75 26,4%) a bőrtüneteket a placebohoz (EASI75 5,8%) viszonyítva, emellett a mellékhatás profilja is kedvező volt, enyhe acne és eczema herpeticum jelentkezett (*I. táblázat*) (53). Jelenleg 2 éves életkortól zajlik fázis 1-es vizsgálata.

A crisaborole, foszfodiészteráz-4 gátlót az FDA már 2016-ban engedélyezte 2 éves életkor felett AD betegekben, 2020-tól pedig már 3 hónapos kortól engedélyezett, jelenleg hazánkban még nem elérhető. A crisaborole 2%-os kenőcs formájában hatékonyan csökkenti a bőrtüneteket, a kenőcsöt használók között 32,8%, és 31,4%-uk ért el IGA0/1 állapotot, szemben a vehiculum karral (25,4%, 18%), jól tolerálható a használata, gyakori mellékhatásként az alkalmazás területén fájdalom jelentkezhet, mely az arcon való használatkor még gyakoribb (*I. táblázat*) (54, 55).

A tapinarof, egy aryl hydrocarbon receptor moduláló szer, melynek célja a bőr barrier javítása (56). 1%-os napi kétszeri alkalmazásával szignifikánsan jobban javultak a bőrtünetek (EASI75 javulás a betegek 60%-nál) a placebohoz (EASI75 javulás 25%-nál) viszonyítva, gyakoribb mellékhatásként folliculitis, acne, impetigo jelentkezett (*I. táblázat*) (57).

## Összefoglalás

Az AD pathomechanizmusának részletes feltárása, a gyulladásoz utvonalaak jobb megismerése segítségével egyre hatékonyabb és specifikusabb terápiák válnak majd elérhetővé a jövőben ADs betegek számára. Magyarországon ilyen specifikus terápiaként a dupilumab és a baricitinib engedélyezett jelenleg, de további biológiai terápiák és kismolekulasúlyú szerek is várhatóan pár éven belül szélesítik a mai terápiás repertoárt. Ezek segítségével remélhetően ennek, az életminőséget súlyosan károsító betegségnek a kezelése is olyan eredményessé és sikeressé tud válni, mint amit a pikkelysömör terén tapasztalunk.

### IRODALOM

- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, és mtsai.: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* (2006) 38(4), 441-446.
- Irvine AD, McLean WH, Leung DY.: Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine.* (2011) 365(14), 1315-1327.
- Paternoster L, Standl M, Waage J, és mtsai.: Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* (2015) 47(12), 1449-1456.
- Candi E, Schmidt R, Melino G.: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2005) 6(4), 328-340.
- Kim J, Kim BE, Leung DYM.: Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* (2019) 40(2), 84-92.
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, és mtsai.: IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) 117(2), 411-417.
- Matterne U, Bohmer MM, Weisshaar E, és mtsai.: Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* (2019) 1:CD012167.
- Oetjen LK, Mack MR, Feng J, és mtsai.: Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* (2017) 171(1), 217-228.
- Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, és mtsai.: A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133(2), 448-460.
- Liu FT, Goodarzi H, Chen HY.: IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2011) 41(3), 298-310.
- Chieosilapatham P, Kiatsurayanon C, Umehara Y, és mtsai.: Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* (2021) 204(3), 296-309.
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, és mtsai.: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2017) 389(10086), 2287-2303.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, és mtsai.: Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(1), 44-56.
- Ariens LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, és mtsai.: Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 84(4), 1000-1009.
- Thompson AM, Yu L, Hsiao JL, és mtsai.: Dermatology-ophthalmology collaborations are needed in dupilumab associated ocular events. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(6), 279-280.
- Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, és mtsai.: Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(4), 411-420.
- Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, és mtsai.: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* (2021) 184(3), 437-449.
- Simpson EL, Parnes JR, She D, és mtsai.: Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(4), 1013-1021.
- Ungar B, Pavel AB, Li R, és mtsai.: Phase 2 randomized, double-blind study of IL-17 targeting with secukinumab in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2021) 147(1), 394-397.
- Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, és mtsai.: Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(5), 872-881.
- O'Shea JJ, Plenge R.: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity.* (2012) 36(4), 542-550.
- Murray PJ.: The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol.* (2007) 178(5), 2623-2629.
- Cartron AM, Nguyen TH, Roh YS, és mtsai.: Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* (2021) 46(5), 820-824.
- Ferreira S, Guttman-Yassky E, Torres T.: Selective JAK1 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: Focus on Upadacitinib and Abrocitinib. *Am J Clin Dermatol.* (2020) 21(6), 783-98.
- O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, és mtsai.: Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* (2013) 72(2), 111-115.
- Furie K, Ito T, Tsuji G, és mtsai.: The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology.* (2019) 158(4), 281-286.
- Bissonnette R, Maari C, Forman S, és mtsai.: The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* (2019) 181(4), 733-742.
- Wu NL, Huang DY, Wang LF, és mtsai.: Spleen Tyrosine Kinase Mediates EGFR Signaling to Regulate Keratinocyte Terminal Differentiation. *J Invest Dermatol.* (2016) 136(1), 192-201.
- Sunzini F, McInnes I, Siebert S.: JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* (2020) 12, 1-18.
- Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, és mtsai.: Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(4), 913-921.
- Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, és mtsai.: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* (2020) 183(2), 242-255.
- Reich K, Kabashima K, Peris K, és mtsai.: Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(12), 1333-1343.

33. Mogul A, Corsi K, McAuliffe L.: Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother.* (2019) 53(9), 947-953.
34. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, és mtsai.: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(2), 476-485.
35. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, és mtsai.: Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2020) 396(10246), 255-266.
36. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, és mtsai.: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(3), 877-884.
37. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, és mtsai.: Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2169-2181.
38. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, és mtsai.: Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2151-2168.
39. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC.: Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013) 27(2), 239-42.
40. Umehara Y, Kiatsurayanon C, Trujillo-Paez JV, és mtsai.: Intractable Itch in Atopic Dermatitis: Causes and Treatments. *Biomedicines.* (2021) 9(3), 229.
41. Meng J, Moriyama M, Feld M, és mtsai.: New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2018) 141(5), 1677-1689.
42. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, és mtsai.: Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(1), 173-182.
43. Silverberg JI, Pinter A, Alavi A, és mtsai.: Nemolizumab is Associated with a Rapid Improvement in Atopic Dermatitis Signs and Symptoms: Subpopulation (EASI  $\geq$ 16) Analysis of Randomized Phase 2B Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(7), 1562-1568.
44. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, és mtsai.: Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* (2020) 383(2), 141-150.
45. Lee YW, Won CH, Jung K, és mtsai.: Efficacy and safety of PAC-14028 cream - a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *Br J Dermatol.* (2019) 180(5), 1030-1038.
46. Werfel T, Layton G, Yeadon M, és mtsai.: Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2019) 143(5), 1830-1837.
47. Yosipovitch G, Stander S, Kerby MB, és mtsai.: Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(5), 882-891.
48. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, és mtsai.: Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* (2016) 175(5), 902-911.
49. Purohit VS, Ports WC, Wang C, és mtsai.: Systemic Tofacitinib Concentrations in Adult Patients With Atopic Dermatitis Treated With 2% Tofacitinib Ointment and Application to Pediatric Study Planning. *J Clin Pharmacol.* (2019) 59(6), 811-820.
50. Kim BS, Howell MD, Sun K, és mtsai.: Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(2), 572-582.
51. Kim BS, Sun K, Papp K, és mtsai.: Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 82(6), 1305-1313.
52. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, és mtsai.: Efficacy and Safety of Ruxolitinib Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis: Results From Two Phase 3, Randomized, Double-Blind Studies. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 85(4), 863-872.
53. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, és mtsai.: Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 82(4), 823-831.
54. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, és mtsai.: Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* (2016) 75(3), 494-503 e6.
55. Pao-Ling Lin C, Gordon S, Her MJ, és mtsai.: A retrospective study: Application site pain with the use of crisaborole, a topical phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(5), 1451-1453.
56. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, és mtsai.: Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *J Invest Dermatol.* (2017) 137(10), 2110-2119.
57. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, és mtsai.: A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 80(1), 89-98.

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.09.

## A psoriasis új terápiás lehetőségei

### New therapeutic options in psoriasis

HOLLÓ PÉTER DR.<sup>1</sup>, PIROS ÉVA ANNA DR.<sup>1,2</sup>, GYULAI ROLLAND DR.<sup>3</sup>

Semmelweis Egyetem, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A középsúlyos-súlyos pikkelysömör biológiai terápiája immáron közel két évtizedes múltra tekint vissza. Ezen időszak alatt a betegség pathomechanizmusával kapcsolatos ismereteink lényegesebben pontosabbak lettek, mely nyomán egyre újabb támadáspontokon ható szerek jelentek meg. A specifikusabb gátlás révén megnövekedett hatékonyság egyre kevesebb mellékhatás kialakulásával párosul. A közleményben a szerzők összefoglalják a psoriasis modern kezelésének jelenlegi lehetőségeit, és az ezekkel kapcsolatos legfontosabb klinikai ismereteket. Kitérnek a jövőben várható új terápiás irányok tárgyalására és jövőbeli új gyógyszerekre.*

#### Kulcsszavak:

**psoriasis – biológiai válaszmódosító kezelés – Th1 útvonal – Th17 útvonal – PD4 gátlás – JAK gátlás**

#### SUMMARY

*The biological therapy of moderate-to-severe psoriasis has a history of almost two decades. During this period our knowledge of the pathomechanism of the disease has become more accurate, leading to the development of more and more targeted therapies. Increased efficacy through more specific inhibition is accompanied by less adverse events.*

*In this article, the authors summarize the current possibilities for the modern treatment of psoriasis and the key clinical insights into these options. They discuss the future therapeutic directions and new agents.*

#### Key words:

**psoriasis, biological therapy – Th1 pathway – Th17 pathway – PD4 inhibition – JAK inhibition**

A pikkelysömör biológiai terápiája immáron közel két évtizedes múltra tekint vissza (1). Az eltelt időszak alatt a világban és idehaza is nagy mennyiségű tapasztalat gyűlt össze az egyre szélesebb körben alkalmazott szerekkel. A pathomechanizmus vonatkozásában megszerzett újabb ismereteink egyre specifikusabb támadáspontokon ható molekulák előállítását teszik lehetővé, így az újabb szerek hatásossága nő, mellékhatások gyakorisága és súlyossága csökken (2,3).

A psoriasis biológiai terápiájának mind a mai napig legszélesebb körben alkalmazott első nagy csoportja a tumor necrosis factor-alfa (TNF)-alfa gátlása révén fejti ki hatását. A „TNF érában” a T helper 1 (Th1) útvonal aktivációját tartották a döntő fontosságúnak a pikkelysömör kialakulásában (2). Ehhez képest jelentős újdonság volt a Th1 mellett a Th17 aktivációs útvonal fontosságának felismerése, mely először a két útvonal közös gátlása formájában került be a terápiás alkalmazásba

(1). A két útvonal legfontosabb aktivátor citokinje, az interleukin-12 (IL-12) és IL-23 molekula közös p40-es régiója jelentette ez esetben a gyulladás gátlásának célpontját. Az egyre pontosabb ismeretek révén a Th17-es aktiváció jelentősége megnövekedett: mára tudjuk, hogy az önfenntartó gyulladásos folyamatoknak ez a központi mechanizmusa. A legújabban forgalomba kerülő szerek pedig már ezen útvonalra fókuszálnak: az IL-17A és F alegység blokkolása mellett ma már a két alegység közös gátlására is lehetőség van. A már korábban említett IL-23 önálló blokkolása a p19 régióhoz való kapcsolódás révén lehetséges, mely csoportba a legújabb biológiai szerek sorolhatóak (1).

A nagy molekulájú antitestek mellett úgynevezett kismolekulasúlyú inhibitorok is fejlesztésre kerültek, melyek a Th-17 útvonal intracelluláris jelátviteli mechanizmusait, a Janus-kinázokat (JAK) vagy a foszodiészteráz-4 (PD-4) enzimet gátolják. Ez utóbbi csoportba sorolható szer már hazánkban is elérhető (4,5).

Levelező szerző: Holló Péter dr.

e-mail cím: hollo.peter@med.semmelweis-univ.hu

Mindezzel párhuzamosan a legelső biológiai szerek szabadalmi védettsége már lejárt. Ez a biohasonló szerek bevezetését eredményezte: a biológiai úton előállított monoklonális ellenanyagok esetében a nem originális készítményeket hívjuk így. Mivel ezen molekulák pontos térszerkezetét nem ismerjük, a nem originális szerekkel szemben támasztott követelmény, hogy hatásosságban és biztonságossági profilban az originális készítménnyel egyenértékűnek bizonyuljanak (4).

### A psoriasis modern kezelésének általános szempontjai

A nemzetközi terápiás protokollok némi lemaradással, de követik a fejlődést. 2020-ban jelent meg a European Dermatology Forum új terápiás ajánlása a pikkelysömör biológiai terápiájára vonatkozóan, mely már az új szerekre is megfogalmaz ajánlásokat. Emellett külön kitér a pikkelysömör kezelésének problémás helyzeteire is, mint a terhesség vagy a tumoros betegek kezelése (4,6).

A hazai finanszírozási környezetben a biológiai kezelés bevezetése abban az esetben indokolt, ha a tünetek legalább fél éve közép súlyos vagy súlyos formában [Psoriasis Area Severity Index (PASI)>15, Dermatology Life Quality of Index (DLQI)>10] fennállnak, és a hagyományos szisztémás antipszoriátikus szerek, beleértve a fototerápiát is, adekvát dózisban és ideig alkalmazva hatástalannak bizonyultak vagy kontraindikáció miatt nem alkalmazhatóak (1).

A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. A ma elérhető szerek birtokában ez a cél nagy valószínűséggel elérhető.

A psoriasis kezelésére választandó stratégiát alapvetően a bőrtünetek kiterjedtsége, azok lokalizációja és jellege, illetve az ízületi érintettség esetleges jelenléte, kiterjedése, típusa és súlyossága határozza meg: súlyos arthritis psoriaticával szövődött esetekben a hatásos szisztémás kezelés mielőbbi elkezdése indokolt az irreverzibilis ízületi deformitások kialakulásának megelőzésére (1,2). 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 (7).

### A psoriasis biológiai válaszmódosító kezelések jelenleg elérhető szerei

#### TNF $\alpha$ gátlás

A biológiai terápia első széles körben elterjedt szerei ebbe a hatóanyag csoportba tartoztak. A TNF $\alpha$  mind a bőr, mind az ízületben lezajló gyulladásos folyamatokban

jelentős szerepet játszik, így gátlása mindkét szervrendszer érintettsége esetén azok komplex kezelésére nyújt lehetőséget. Jelenleg a bőrtünetek kezelésére három szer áll rendelkezésünkre ebben a csoportban. Az infliximab monoklonális immunglobulin, infúzió formájában kerül felhasználásra. Szubkután készítmény formájában kerül adagolásra az etanercept, mely egy fúziós protein: rekombináns humán TNF-receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG doménjéből géntechnológiai úton kerül előállításra (2,8). Az adalimumab szintén szubkután monoklonális antitest készítmény, specifikusan kötődik a TNF $\alpha$ -hoz és semlegesíti annak biológiai hatását, megakadályozva az interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF $\alpha$  receptorokkal (8). Mindkét injekciós készítmény gyermekeknél is alkalmazható. Az adalimumabnak egyébként egy másik súlyos bőrbetegségben, a hydradenitis suppurativa kezelésében való törzskönyvezése is megtörtént.

Mindhárom hatóanyag szabadalmi védettsége az elmúlt években már lejárt, így új gyártók is megjelentek a piacon.

Szintén törzskönyvezett készítmény a bőrtünetek kezelésére a certolizumab pegol, mely széles körben idehaza csak az ízületi érintettség esetén adható. Plakkos psoriasis esetében egyedi méltányossági engedély beszerzése szükséges a finanszírozott kezeléshez. Jelentőségét ugyanakkor az adja, hogy a placentán nem átjutó készítményként terhességben mindvégig alkalmazható (6).

#### Interleukin-12/23 gátlás

Az IL-12 és IL-23 közös gátlása a pikkelysömör tüneteinek kialakulásához vezető két aktivációs út fő regulátoraira hat: a mindkét molekula részét képező p40-es régió egyidejű gátlására képes az ustekinumab. Bőr és ízületi tünetek esetén is alkalmazható. Adagolása igen kedvező, fenntartó kezelés során 3 havonta egy szubkután injekció elég a kívánt hatás eléréséhez. Ez a szer is alkalmazható 12 év feletti gyermekek kezelésére (9).

#### Interleukin-17 gátlás

Az egyre specifikusabb gátlást megvalósító biológiai szerek már csak a Th17 aktivációs útra hatnak. Az IL-17A alegység gátlószerei a secukinumab és az ixekizumab, illetve a Magyarországon eddig nem forgalmazott, de az Európai Unióban törzskönyvezett brodalumab, ami IL-17 receptor A antagonistája. A hatóanyag csoportra jellemző a nagyfokú, és gyorsan, 2-4 hét alatt felépülő hatásosság. A bőrtünetek mellett az ízületi gyulladást is hatásosan gátolják (10,11). A hatásosság hosszú távú fennmaradását már 5 éves vizsgálati eredmények is alátámasztják. A páciensek terápián maradására is igen kimagasló (12).

Relatív hátránya ezen szereknek az indukciós időszakban jellemző sűrűbb adagolási séma, melyet a fenntartó kezelés során havonkénti bőr alá adott injekció követ.

Ezen sorok megírásakor még folyamatban az EU-ban a bimekizumab engedélyezése, mely az IL-17 A mellett egyidejűleg az F alegységet is gátolja (lásd *Fejlesztés alatt álló, nem regisztrált készítmények* rész).

#### Interleukin-23 gátlás

Az interleukin gátlók legújabb támadáspontja a Th17 aktivációs útvonalat egy korábbi ponton, az IL-23 p19 alegységének gátlása révén fejt ki hatását (1). Ezen szerek kapcsán a klinikai vizsgálatok is igen erőteljes hatékonyságot igazoltak. Jellemzője a csoportnak az igen kedvező adagolási séma: fenntartó kezelés során 2-3 havonta egy szubkután injekció beadására van szükség. Magyarországon egyelőre két szer érhető el: a guselkumab már szélesebb körben és egyelőre még korlátozottan a rizankizumab. Az EU-ban ezen kívül törzskönyvezett szer a tildrakizumab is, idehaza egyelőre nem elérhető. Az IL-23 gátlókkal is már 4 éves hatásossági és adherencia adatok elérhetőek (13).

#### Foszfodiészteráz-4 gátlás

A nagy molekulású fehérje természetű szerek mellett nagy számú olyan szer fejlesztése is folyamatban van, melyek kisebb molekulákat tartalmaznak, intracellulárisan hatnak: A Th17 aktiváció intracelluláris jelátvivő mechanizmusainak gátlása révén fejtik ki hatásukat. A foszfodiészteráz-4 nevű enzimre ható szer az apremilast. Tabletta formájában szájon át kerül adagolásra. Hatásossága ugyan elmarad a legújabb biológiai terápiáktól, ugyanakkor az egyszerű alkalmazhatóság és a mellékhatások ritkasága miatt igen kedvelt szer, széles körben terjed az alkalmazása. Egyéb súlyos kísérő betegségben szenvedő, többek között daganatos betegségben szenvedő páciensek is problémamentesen kaphatják (5,6).

### A biológiai kezelés mellékhatásai

A biológiai szerek nem szerv és szövet-toxikusak, így a klasszikus szerekre jellemző mellékhatásokkal nem kell számolni. Legfőbb kockázatként az infekciók veszélyét szokás említeni, ugyanakkor az egyes hatóanyagcsoportok között ebben is különbségek mutatkoznak. A TNF-alfa gátlók esetében az infekciók veszélye általánosságban nagyobb, beleértve a látens infekciók –tuberkulózis-fellángolásának veszélyét is (14,6). Az IL-17 gátlók esetében a gombás fertőzések – nyálkahártya sarjadzó gombák elsősorban – kialakulásának a fokozott lehetősége emelendő ki (4). Megfelelő kivizsgálással és a kezelések alkalmazása során a körültekintő betegkövetéssel ezen mellékhatások gyakorisága és veszélyessége ugyanakkor minimalizálható. Ma már olyan krónikus fertőzésben szenvedők, mint HIV vagy HCV fertőzés is nagy körültekintéssel, de kezelhetők szükség esetén (6).

A TNF-alfa gátlók autoimmun folyamatokra kifejtett lehetséges induktív hatása ismeretes, ilyen esetekre vonatkozó közlemények az irodalomban megtalálhatóak

(14). Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban anti-nuclear factor (ANF), anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin pozitivitás esetén a beteg folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációinak irányában. Az IL-17 gátlók a gyulladáshoz vezető folyamatokat provokálhatják, ilyen irányú körültekintés szükséges a kezelés megkezdése előtt (6).

### Biológiai terápia daganatos betegekben és terhességben

Igen lényeges kérdés a biológiai terápia malignitásokkal, különösen a lymphoproliferatív betegségekkel való esetleges összefüggése. Az észlelt esetek gyakorisága és jellege psoriasis esetében megegyezik a kezeletlen populációban egyébként észlelttel. A daganatos betegek kezelésének megítélése változott az idők során: a legújabb EDF ajánlás a kockázat-haszon arány becslés alapján, esetenként külön mérlegelve javasolja a terápiás döntés meghozatalát (6).

Terhesség és laktáció megítélése is változott az elmúlt időszakban: Terhesség vállalásának nem abszolút kontraindikációja a biológiai terápia. Az összes biológiai terápiás szer 6 hónapon belül kiürül a magzati szervezeten keresztül. Direkt expozíció esetén a kezelés leállítását javasolt ezért legkésőbb a 16. terhességi héten. Az újabb IL-17 és IL-23 gátlókkal ezen a téren még lényegesen kevesebb a tapasztalat. Terhesség során a certolizumab pegol – tekintettel arra, hogy a placentáris gáton nem hatol át – végig adható szükség esetén (6).

### A biológiai terápiák hatásosságának összehasonlítása

Az újabb szerek hatásosságának fokozódását a terápiás célok alakulása mutatja a legjobban: a TNF-alfa gátlók idejében a PASI érték 75% -os javulás volt az ideális cél, ez a mai új szerek esetében már PASI90%, sőt PASI100%. A rizankizumab esetében például ez 81% és 58% volt az ULTIMMA vizsgálatban 52 hét után (15).

Ugyanakkor már az első biológiai szerek megjelenése óta nagy az igény az egyes csoporton belüli szerek terápiás hatásosságának összehasonlítására.

A pivotális vizsgálatok az újabb szerek esetében egy régebbi szerhez képest a superioritást fej-fej mellett vizsgálják. Az egyes hatóanyagcsoportokon belül ilyen vizsgálatok általában a valós életből származó adatok elemzésén nyugszanak. Másik lehetőség a prospektív klinikai vizsgálatok statisztikai módszerrel, a placebohoz viszonyított metaanalízissel a hatásosságok összevetése.

A rendelkezésre álló adatok alapján általánosságban megállapítható, hogy a bőrtünetek kezelésében az IL-17 és IL-23 gátlók hatásosabbak, mint az ustekinumab és a TNF-alfa gátlók. A metaanalízisek eredményei szerint az ixekizumab, guselkumab, rizankizumab hatásosabb, mint a tildrakizumab, az ustekinumab, az adalimumab és a certolizumab pegol. Az etanecept hatásossága ez utóbbiakétól is elmarad (16).



## Fejlesztés alatt álló, nem regisztrált készítmények

### *Interleukin 17 gátlás*

#### Bimekizumab

A már regisztrált IL-17 gátló szerek mellett több új fejlesztés is irányul az IL-17 citokin család hatásának gátlására psoriasisban. A secukinumabbal és az ixekizumabbal szemben, melyek az IL-17A citokin szelektív inhibitorai, a bimekizumab nevű monoklonális, humanizált IgG1 antitest mind az IL-17A mind az IL-17F citokinek gátlására képes. A bimekizumab a fázis II és III vizsgálatok alapján rendkívül hatékony a psoriasis bőrtüneteinek kezelésében, mellékhatásprofilja elfogadható. Az 52 hetes BE VIVID multicentrikus, kettős vak vizsgálatban a bimekizumab hatékonyságát és biztonságosságát placebóval és ustekinumabbal hasonlították össze (17). A 16. héten a bimekizumab karon a betegek 85%-a, az ustekinumab karon 50%-a, míg a placebo karon 5%-a ért el minimum PASI90 javulást. Tünetmentes vagy csaknem tünetmentes bőrt (IGA 0-1) a bimekizumabbal kezelt betegeknél 84%-ban észleltek, míg ustekinumab illetve placebo esetén 53%-ban illetve 5%-ban. A 16. hétre a betegek 59%-a teljesen tünetmentessé vált (PASI100, illetve IGA 0) a bimekizumab kezelés során, míg ustekinumab esetén csak 21%. A BE READY nevű 56 hetes, multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollált randomizált vizsgálatban a bimekizumab elhagyásának illetve két fenntartó dózis alkalmazásának a hatását vizsgálták plakos psoriasisban (18). A kezelés felfüggesztése esetén a tünetmentesség hossza ideig fennállt – a PASI75 válasz elvesztésének átlagos ideje 32 hét volt. További 2 vizsgálatban a bimekizumab hatékonyságát adalimumabbal (BE SURE) illetve secukinumabbal (BE RADIANT) hasonlították össze. A BE SURE vizsgálatban a 16. kezelési héten a bimekizumabbal kezelt betegek 86,2%-a, míg az adalimumabbal kezelt betegek 47,2%-a esetén regisztráltak minimum PASI90 választ (19). A BE RADIANT vizsgálatban a 48. héten a bimekizumab karon a teljes tünetmentességet (PASI100) elérő betegek aránya 67% volt, szemben a secukinumab karon mért 46,2%-kal (20).

A vizsgálatokat összesítve a betegek 61%-nál jelentkezett a bimekizumab kezelése során valamilyen mellékhatás, leggyakrabban felső légúti fertőzés (a placebo karokon az átlag 36% volt). Orális candidiasis 19%-ban fordult elő a bimekizumabbal kezelt betegeknél, 3%-ban secukinumab esetén. Gyulladásos bélbetegség 3 alkalommal alakult ki a bimekizumab, 1 alkalommal a secukinumab karokon.

#### Netakimab

A netakimab rekombináns humanizált anti-IL-17A IgG1 monoklonális antitest. A netakimabot Oroszországban középsúlyos-súlyos psoriasis kezelésére regisztrálták,

ugyanakkor az Európai Unióban még nem rendelkezik törzskönyvvel. Egy fázis II. vizsgálatban a netakimab 120 mg-os dózisban placebóval szemben hatékonyabbnak bizonyult középsúlyos-súlyos psoriasisban. Ezekben a korai vizsgálatokban a netakimabbal kezelt betegek 93%-a ért el minimum 75%-os PASI javulást 3 hónapon belül. A kezelés teljes egy éve alatt a netakimab hatékonysága magas maradt, kedvező biztonságossági értékekkel és alacsony immunogenitással. A közelmúltban jelentek meg a PLANETA nevű fázis 3 vizsgálat eredményei. Ebben a vizsgálatban kétféle netakimab dózis (120 mg 2 hetente, illetve 4 hetente) hatékonyságát hasonlították össze placebóval. A kezelés 12. hetében a betegek 77,7%-a, 83,3%-a illetve 0%-a érte el a PASI75 javulást a 2 hetente 120 mg netakimab, a 4 hetente 120 mg netakimab, illetve a placebo esetén (21). A netakimab mellékhatásai hasonlóak voltak az IL-17 inhibitor család más tagjainál észleltekhöz.

#### Sonelokimab

A sonelokimab egy úgynevezett trivalens kamelid nanotest, azaz egy tevéfélékből (Camelidae) származó, csak nehéz láncot tartalmazó antitest. A sonelokimab a bimekizumabhoz hasonlóan mind az IL-17A mind az IL-17F citokinekre specifikus, és tartalmaz egy humán albumin-kötő részt is. Egy, a közelmúltban publikált fázis 2b vizsgálat (sonelokimab vs. secukinumab vs. placebo) szerint a 2 hetente alkalmazott 120 mg sonelokimab kezelés hatására a betegek 76,5%-nál észleltek PASI90 értékű javulást a 12. héten (22). Bár a vizsgálati protokoll nem tett lehetővé valódi fej-fej melletti összehasonlítást, a szerzők megállapítása szerint a sonelokimab hatásossága psoriasisban összemérhető vagy meg is haladhatja a hagyományos antitest terápiák hatásosságát. A sonelokimab kezelés során az IL-17 gátlókra általában jellemző mellékhatások (mucocutan candidiasis, gyulladásoz bélbetegségek esetleges fellángolása) gyakoribb jelentkezését észlelték. Összességében a nanotestek kisebb mérete, egyszerűbb előállítás és kettős (IL-17A+F) specificitása fontos előnyöket jelenthet a jövőben a psoriasis elleni gyógyszerek fejlesztésében.

### *Interleukin 23 gátlás*

#### Mirikizumab

A mirikizumab humanizált IgG4 típusú antitest, mely az IL-23 p19 alegységét ismeri fel. Fázis 2 vizsgálatban a 0. és 8. héten adott 100 mg és 300 mg mirikizumab kezelés hatására a betegek 59%-a és 67%-a ért el PASI90 javulást (23). Az OASIS-1 nevű fázis 3 vizsgálatban 4 hetente 250 mg mirikizumab alkalmazása mellett a betegek 64%-a érte a PASI90 értéket a 16. hétre (a placebo karon 6,5% volt az arány). Az OASIS-2 nevű fázis 3 vizsgálat előzetes eredményei alapján a mirikizumab hatékonysága a 16. héten a secukinumabbal azonos mértékű, az 52. héten annál szignifikánsan magasabb volt. A mirikizumab és a placebo karon a jelentett mellékhatások gyakorisága

megegyezett. Bár a mirikizumab hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát psoriasisban egy jelenleg is folyó vizsgálatban (OASIS-3) tovább kutatják, a gyártó nem tervezi a mirikizumab engedélyeztetését psoriasisban.

#### TYK2 gátlók

##### Deucravacitinib

A deucravacitinib orálisan alkalmazható szelektív tirozin kináz 2 (TYK2) inhibitor. A TYK2 az úgynevezett Janus kinázok (JAK) csoportjában tartozik. A JAK-STAT (signal transducer and activator of transcription) rendszer egy intracelluláris jelátviteli rendszer, amely extracelluláris faktorokkal együttműködve számos immunmediált gyulladásos betegségben a génextpresszió fontos szabályozója. A TYK2 az IL-12 receptor, az IL-23 receptor és az 1. típusú interferon receptorok jelátvitelében játszik fontos szerepet, így a deucravacitinib több, a psoriasisban patogenetikai jelentőséggel bíró citokin hatását is gátolni képes (24). Fázis 2 vizsgálat eredményei alapján a napi 3 mg, 6 mg és 12 mg deucravacitinib kezelésben részesülő betegek 69%-a, 67%-a és 75%-a érte el a PASI75 javulást a 12. héten (placebo esetén 7%) (25). A leggyakrabban jelentkező mellékhatások a nasopharyngitis, fejfájás, hányinger és felső légúti fertőzések voltak. Más JAK gátlókkal ellentétben a deucravacitinib nem ATP kompetitorként gátolja a jelátviteli folyamatokat, hanem a TYK2 szabályozó részéhez kapcsolódik, így hatása lényegesen szelektívebb. Feltehetően emiatt a deucravacitinib alkalmazása esetén nem észlelték a nem szelektív JAK gátlókra jellemző mellékhatásokat (pl. hematológiai, szérum lipid szint, kreatinin, immunoglobulin, májfunkciós érték eltérések). Jelenleg több fázis 3 vizsgálat van folyamatban a deucravacitinib hatékonyságának igazolására psoriasisban és arthritis psoriaticában.

##### Brepocitinib

A brepocitinib kettős TYK2/JAK1 gátló, mérsékelt JAK2 gátló hatással. Fázis 1 és 2 vizsgálatokban a brepocitinibbal kezelt psoriasisos betegek esetén a 12. héten szignifikánsan nagyobb mértékű PASI csökkenést figyeltek meg, mint a placebo karon. Bár a brepocitinib kezelést a betegek jól tolerálták, a JAK2 gátló hatás miatt a thrombocyta és a reticulocyta szám csökkenése gyakori volt. Az orálisan alkalmazható brepocitinib pikkelysömör kezelésére történő fejlesztését leállították, a molekulát lokális formában vizsgálják enyhe-középsúlyos psoriasisban (24).

#### A3 adenzin receptor gátlás

##### Piclidenoson

A piclidenoson a Gi protein asszociált A3 adenzin receptor (A<sub>3</sub>AR) orálisan alkalmazható inhibitora. Az A<sub>3</sub>AR gyulladásos bőrbetegségekben igen magas expressziót mutat, hatása feltehetően az NF-kB jelátviteli rendszeren és végső soron TNF-alfán keresztül modulált. Fázis 2

vizsgálatban a napi 2 alkalommal 1 mg, 2 mg és 4 mg dózisban alkalmazott piclidenoson kezeléseik közül csak a 2 mg-os csoportnál figyeltek meg szignifikáns eltérést a placebo csoporthoz képest a 8. és a 12. héten: a PASI50 értéket a betegek 35,3%-a érte el (26). A nemkívánatos események gyakorisága az 1 mg, 2 mg és 4 mg csoportban 58,3%, 17,6% és 13,3% volt, a mellékhatások többsége enyhe-mérsékelt súlyos volt. A piclidenosont jelenleg fázis 3 vizsgálat keretében vizsgálják psoriasis kezelésére.

#### ROR- $\gamma$ T gátlás

##### Vimirogant

A vimirogant egy nagyon hatékony, szelektív, orálisan alkalmazható ROR- $\gamma$  T (retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma T) agonista (27). A ROR- $\gamma$  T a Th17 sejtek differenciálódásához és az IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 és IL-23 citokinek expressziójához szükséges. Fázis 2 vizsgálatokban középsúlyos-súlyos psoriasisban a napi 700 mg dózisban alkalmazott vimirogant kezeléssel 4 hét alatt a placebónál 30%-kal nagyobb PASI csökkenést értek el. A kezelést a betegek jól tolerálták, a leggyakoribb mellékhatások (fejfájás, hányinger) enyhék voltak (28).

## Összefoglalás

Az elmúlt 15 év során a biológiai terápiák jelentősen átalakították a psoriasis kezelését: napjainkban mind a betegek mind a kezelő orvosok részéről sokkal magasabbak az elvárások a gyógyszerek hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban. Szerencsére a psoriasis kezelésében számos készítmény áll rendelkezésre, amelyek segítségével nem csak a pikkelysömör bőrtünetei, hanem egyéb manifesztációi (pl. ízületi, köröm, hajás fejbőr tünetek) is sikerrel kezelhetők. A jelenlegi szereink közül az IL-17 és IL-23 gátló készítmények a leghatékonyabbak mind rövid mind hosszú távon. Amint az látható, számos igen ígéretes új biológiai szer és kis (szájon keresztül is bejuttatható) molekula áll fejlesztés alatt, melyek hamarosan a mindennapi terápiás gyakorlatba is bekerülhetnek. Az utóbbi néhány év során pedig több biohasonló gyógyszer is bekerült a pikkelysömör elleni terápiás eszköztárunkba, melyek gazdaságilag is elfogadható lehetőséget biztosítanak a kezeléseik minél szélesebb körű alkalmazhatóságá felé.

#### IRODALOM

1. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E. és mtsai.: Psoriasis. *Lancet*. (2021) 3(397), 1301-1315.
2. Lebwohl M.: Psoriasis. *Lancet*. (2003) 5(361), 1197-1204.
3. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. (2007) 445(7130), 866-873.
4. Nast A., Smith C., Spuls P.I. és mtsai.: EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2020) 34(11), 2461-2498.

5. *Nast A., Spuls P.I., van der Kraaij G. és mtsai.*: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) *31(12)*, 1951-1963.
6. *Nast A., Smith C., Spuls P.I. és mtsai.*: EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) *35(2)*, 281-317.
7. *Schön M.P., Boehncke W-H.*: Psoriasis. *N Engl J Med.* (2005) *352(18)*, 1899-1912.
8. *Thaçi D.*: Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* (2008) *159(Suppl. 2)*, 18-24.
9. *Papp K.A., Griffiths C.E.M., Gordon K. és mtsai.*: Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* (2013) *168(4)*, 844-854.
10. *Garnock-Jones K.P.*: Secukinumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* (2015) *16(4)*, 323-330.
11. *Thaçi D., Blauvelt A., Reich K. és mtsai.*: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* (2015) *73(3)*, 400-409.
12. *Bissonnette R., Luger T., Thaçi D. és mtsai.*: Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) *32(9)*, 1507-1514.
13. *Reich K., Armstrong A.W., Foley P. és mtsai.*: Maintenance of Response Through up to 4 Years of Continuous Guselkumab Treatment of Psoriasis in the VOYAGE 2 Phase 3 Study. *Am J Clin Dermatol.* (2020) *21(6)*, 881-890.
14. *Driessen R.J.B., Boezeman J.B., van de Kerkhof P.C.M. és mtsai.*: Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol.* (2009) *160(3)*, 670-675.
15. *Gooderham M., Lebwohl M., Gordon K. és mtsai.*: High and durable clearance through 52 weeks of risankizumab treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) *33(Suppl.3)*, 20.
16. *Wan M.T., Alvarez J., Shin D.B. és mtsai.*: Head-to-head trials of systemic psoriasis therapies: a systematic review of study design and maximum acceptable treatment differences. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) *33(1)*, 42-55.
17. *Reich K., Papp K.A., Blauvelt A. és mtsai.*: Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* (2021) *397(10273)*, 487-498.
18. *Gordon K.B., Foley P., Krueger J.G. és mtsai.*: Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet.* (2021) *397(10273)*, 475-486.
19. *Warren R.B., Blauvelt A., Bagel J. és mtsai.*: Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* (2021) *385(2)*, 130-141.
20. *Reich K., Warren R.B., Lebwohl M. és mtsai.*: Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* (2021) *385(2)*, 142-152.
21. *Puig L., Bakulev A.L., Kokhan M.M. és mtsai.*: Efficacy and Safety of Netakimab, A Novel Anti-IL-17 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Results of A 54-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled PLANETA Clinical Trial. *Dermatol Ther.* (2021) *11(4)*, 1319-1332.
22. *Papp K.A., Weinberg M.A., Morris A. és mtsai.*: IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet.* (2021) *397(10284)*, 1564-1575.
23. *Reich K., Rich P., Maari C. és mtsai.*: Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. *Br J Dermatol.* (2019) *181(1)*, 88-95.
24. *Krueger J.G., McInnes I.B., Blauvelt A.*: Tyrosine kinase 2 and Janus kinase-signal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* (2021) *S0190-9622(21)02017-X*.
25. *Papp K., Gordon K., Thaçi D. és mtsai.*: Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med.* (2018) *379(14)*, 1313-1321.
26. *David M., Akerman L., Ziv M. és mtsai.*: Treatment of plaque-type psoriasis with oral CF101: data from an exploratory randomized phase 2 clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) *26(3)*, 361-367.
27. *Gege C.*: Retinoid-related orphan receptor gamma t (ROR $\gamma$ t) inhibitors from Vitae Pharmaceuticals (WO2015116904) and structure proposal for their Phase I candidate VTP-43742. *Expert Opin Ther Pat.* (2016) *26(6)*, 737-744.
28. *Gege C.*: ROR $\gamma$ t inhibitors as potential back-ups for the phase II candidate VTP-43742 from Vitae Pharmaceuticals: patent evaluation of WO2016061160 and US20160122345. *Expert Opin Ther Pat.* (2017) *27(1)*, 1-8.

Érkezett: 2021.09.02.

Közlésre elfogadva: 2021.09.10.

# Az alopecia areata új terápiás lehetőségei

## New therapies for alopecia areata

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR., GYULAI ROLLAND PÉTER DR.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

### ÖSSZEFOGLALÁS

*Az elmúlt években, az alopecia areata patogenezisének részletesebb megismerésével új terápiás lehetőségek nyíltak a betegség hatékony terápiájára, melyek forradalmi előrelépést jelenthetnek. A rendkívül heterogén, kiszámíthatatlan kimenetellel járó, az életminőséget súlyosan befolyásoló kórkép kezelésében nincs jelenleg egységes, Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által elfogadott terápiás protokoll, mely a betegség kezelését megnehezíti, a kezelőorvos kihívás elé állítja. A szerzők, az alopecia areata közelmúltban ismertett, ígéretesnek bizonyuló, új terápiás lehetőségeit foglalják össze közleményükben.*

#### Kulcsszavak:

**alopecia areata – Janus-kináz (JAK)-  
inhibitorok – biológiai terápiák**

### SUMMARY

*Over the past few years, better understanding of the explicit pathomechanism of alopecia areata provides new treatment opportunities for effective therapy of the disease, which may revolutionize therapeutic strategies. This exceedingly heterogeneous disease with unpredictable outcome, severely affects the quality of life. Currently, there are no standardized treatment protocols approved by the European Medicines Agency (EMA), resulting a challenge for the therapists in the choice of treatment. In this paper, the authors summarize recent and emerging therapies for severe cases of alopecia areata.*

#### Key words:

**alopecia areata - Janus-kinase (JAK)-  
inhibitors – biological therapies**

A legtöbb esetben minden előjel nélkül, akutan fellépő, sokszor kiterjedten jelentkező foltos hajhullás / alopecia areata (AA) prevalenciája az átlag populációban 0,1-0,2 %, élettartam incidenciája világszerte 2%. A hajfollikulusokat érintő, heterogén autoimmun kórkép bármely életkorban kialakulhat, prevalenciája gyermek- és fiatal felnőttkorban nagyobb, mint felnőttkorban, a 15-29 éves korosztályban a legmagasabb. A gyermekkorban manifesztálódó kórkép általában súlyosabb megjelenésű és rosszabb prognózisú a felnőttkori kezdetű típushoz képest, jelentős bélyeget nyom a gyermekek pszichoszociális fejlődésre, mentális egészségre és életminőségre csakúgy, mint családtagjaik részére. Az idősebb életkorban jelentkező típusokra (késői megjelenési forma, 40 éves kor felett) mérsékeltbb betegségaktivitás jellemző és a terápiás válasz is általában kedvezőbb (1).

A betegség kimenetele rendkívül heterogén. Az első hajhullásos epizódot követően 1 éven belül az esetek 40-70%-ában észlelhető spontán hajvisszanövés, alopecia totalis (AT) vagy alopecia universalis (AU) esetén <10%-ban. További adatok szerint, az első megjelenéskor észlelt kiterjedtség alapján (mely a legmeghatározóbb prognosztikai faktor) AT, AU esetén 27%, 25-99%-os kiterjedtségű AA esetén 64%, <25 % hajhiány esetén 94%-

os spontán hajvisszanövés várható (2). Relapszus rátája magas, 3 hónapon belül 13,5%, fél éven belül 33% (3). Kezelés nélkül az AA esetek 55%-a megy át perzisztáló-, relabáló- remittáló formába, 30% esetén AT, illetve 15%-ban AU alakulhat ki (4). Az AT esetek 23%-a terápia rezisztens (5).

A közelmúltban, a krónikus lefolyású relabáló-remittáló sajátosságú kórkép patofiziológiájának részletesebb megismerésével a tradicionális, változó hatékonyságú, illetve hosszú távon alkalmazva súlyos mellékhatásokkal járó terápiás lehetőségek helyébe számos új terápiás lehetőség lépett a betegség kezelésére.

#### Patogenezis

Az AA kialakulásának hátterében a genetikai predispozíció mellett immunológiai és környezeti faktorok együttes hatása állhat. Jól ismert, hogy a hajfollikulusoknak - több egyéb szervrendszerhez (pl.: központi idegrendszer, placenta, herék, szem) hasonlóan - sajátos védettsége, ún. *immun privilégiuma* (IP) van, mely által ezen szervek tolerábilisak az immunrendszer esetleges, potenciálisan káros, felismerő hatásai előtt (6,7). Ma már elfogadott tény, hogy az alopecia areata

patomechanizmusában a hajciklus anagén fázisában levő hajfollikulusok IP-ának sérülése, mintegy kulcsfontosságú lépésként vezet a kórkép kialakulásához. Számos mechanizmus felelős az IP fenntartásáért; többek között az extracelluláris mátrix mintegy fizikai barrierként szolgál, megakadályozza a lymphaticus sejtek infiltrációját, így gátolt az immunsejtek beáramlása, valamint az MHC I és II molekulák downregulációja kapcsán rejtve maradnak a hajfollikulusok a veleszületett immunrendszer előtt. Az MHC I vagy UL16 kötő fehérje (ULBP3) molekulák upregulációja, az NK sejtek gátlásában bekövetkező defektusok az IP összeomlásához vezetnek. Az ULBP3 overexpressziójának hatására CD8+ NK sejtek - (NKG2D+) citotoxikus T-sejtek aktiválódása jön létre, mely az anagén fázisú hajfollikulusok károsodását okozzák, foltos hajhullás alakul ki. Az AA patomechanizmusában IL-2, IL-7 IL-15, IL-21, IFN gamma aktiváló citokinek szerepét írták le, melyek egyidejű aktivációja hasonló módon az IP felbomlásához, a follikulusok dystrophiájához, a hajciklus katagén fázisba történő lépéséhez, ezáltal hajhulláshoz vezetnek. A follikuláris destrukció konkurens módon a follikulusban elhelyezkedő melanocitákat is érinti, melyet alátámaszt az a tény, hogy a hajhullás folyamata nem érinti a pigmentet nem tartalmazó új hajszájakat, valamint az újonnan növekvő hajszájak sokszor depigmentáltak vagy világosabbak (7,8).

Az immunrendszer aktiválódását különböző trigger faktorok (emocionális stressz, virális infekciók (EBV, CMV), nyomelemhiány (cink, szelén), folsav-, D-vitamin hiány befolyásolhatják (8,9). Az utóbbi évben, néhány esetben felmerült a COVID 19 fertőzés triggerelő szerepe is, rapidan progresszív AA esetek kapcsán (10,11).

## Terápia

Tekintettel a betegség heterogenitására; (az egyes betegek tünetei individuálisak, a klinikai kép különböző súlyosságú, illetve eltérő ideje áll fenn, rendkívül variábilis a klinikai lefolyás, krónikus esetben relabáló - remittáló jelleg észlelhető), evidenciákon alapuló, hosszú távon hatékony terápiás protokoll jelenleg nincs az AA kezelésében. Bár számos, indikáción túli, változó hatékonyságú, tradicionális kezelési mód érhető el világszerte, azonban egyik gyógyszer alkalmazása kapcsán sem sikerült egységesen effektív, vagy tartós eredményt elérni, a kezelés során alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai pedig alkalmazhatóságuknak határt szabnak. Az AA terápiájának megválasztásakor számos tényező figyelembe vétele fontos, melyeknek egyrészt prognosztikai jelentőségük lehet, másrészt a terápia hatékonyságát is befolyásolhatják. Negatív prognosztikai faktor a pozitív családi anamnézis, genetikai predispozíció, az első tünet megjelenése korai életkorban, kiterjedtség (AT, AU, ophiasis), körömérintettség, a pszichés stressz-, életmód, atópiás dermatitis, illetve egyéb autoimmun betegségek (Hashimoto thyreoiditis, lupus erythematosus) együttes előfordulása (1,12,13,14). A legmeghatározóbb prognosztikai faktor az első epizód alkalmával észlelt kiterjedtség (15).

## Lokális terápiák

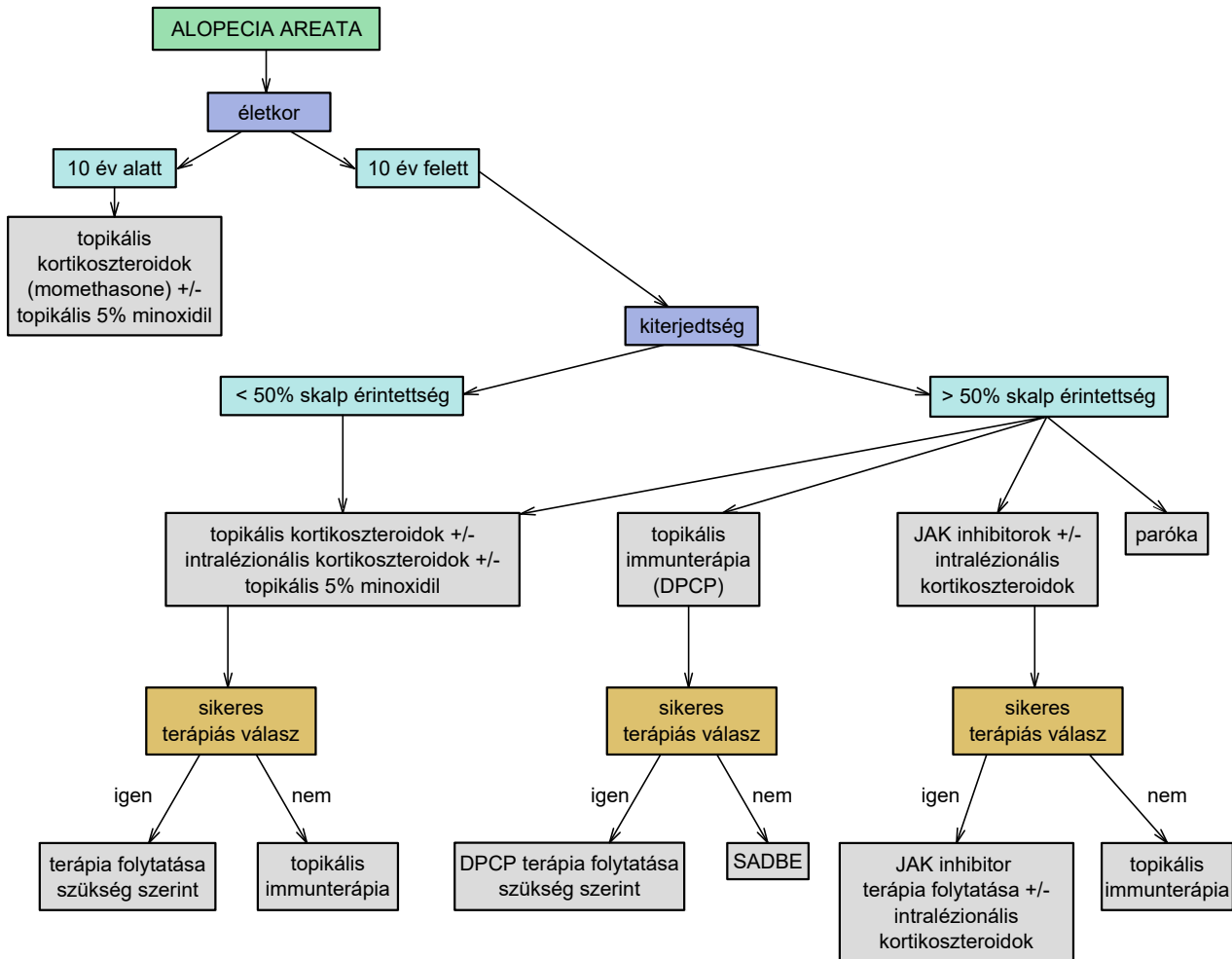
A helyi kezelések során alkalmazható készítmények: potens kortikoszteroid krém, intralézionális triamcinolon dermojet infiltráció, calcineurin inhibitorok, kontakt immunterápia irritáló, szenzibilizáló ágensek alkalmazásával; dibutylester (SADBE), diphenylcycloproperone (DPCP), valamint fényterápia (fotokemoterápia: PUVA), narrow-band UVB, 308 nm UVB excimer laser, illetve 5% minoxidil krém / oldat / hab formában, mely utóbbi a kiterjedt esetekben; AT, AU-ban hatástalannak bizonyult (14,15). A középsúlyos, topikális-terápiarezisztens, illetve súlyosabb ( $\geq 50\%$ -os hajvesztés) esetekben az egyik leghatékonyabb kezelési mód a topikális immunterápia, DPCP alkalmazása mellett 60-70%-os terápiás hatékonyság érhető el, mellékhatás profilja is kedvező (16).

Legújabb eredmények alapján, a klinikai vizsgálatokban alkalmazott topikális JAK-gátló szerek bár megnyújtják a hajciklus anagén fázisát (17), kevésbé bizonyultak hatásosnak a súlyos / kiterjedt esetekben, azonban a szemöldök és szempillák területének kezelésére néhány hatásos kezeléstről számoltak be. Egy 10 fős vizsgálatban 2%-os tofacitinib krémet alkalmaztak naponta kétszer 6 hónapig, melyet követően egy esetben jelentkezett 61%-os hajvisszanövés, 2 esetben 35%-os, a többi 7 esetben azonban nem észleltek terápiás választ (18). Egy AU esetben 0,6%-os ruxolitinit krémet naponta kétszer alkalmazva, 12 hét alatt a szemöldökök csaknem teljes visszánövését érték el, azonban a fejtetőn gyér, <10%-os hajvisszanövés jelentkezett (19).

## Szisztémás terápiák

Jelenleg nincs EMA által elfogadott szisztémás terápia AA-ban, valamint egységes álláspont sincs arra vonatkozóan, hogy annak bevezetése pontosan mikor és milyen esetben indokolt, azonban néhány empirikus terápiás algoritmus elérhető a szakirodalomban (1.ábra) (20,21). Leginkább alarmírozó tényezők a rapid, kiterjedt,  $\geq 50\%$  mértékű-, vagy krónikusan fennálló hajvesztés (4). Emellett, egyes irodalmi adatok, melyek során kortikoszteroidokat alkalmaztak (szisztémás és lokális), azt mutatták, hogy minél később kezdődik meg a szisztémás kezelés, annál kevésbé várható hatékony terápiás válasz (0-3 hó 97%, 4-12 hó: 57%, 12 hó: 6%-os kozmetikailag elfogadható hajvisszanövés), tehát optimális esetben 3 hónapon belül célszerű megkezdeni a szisztémás terápiát, azonban 12 hónapon túl megkezdve a terápiás válasz rosszabbnak bizonyult (22).

A konvencionális terápiák közül a kortikoszteroid lökésterápiáról, valamint "off label" alkalmazható disease-modifying drugs (DMARD); ciklosporin-, azathioprin-, methotrexat-, dapson-, hydroxychloroquine-, sulphasalazine kezelésekről, illetve az egyes gyógyszerek kombinációban történő adásának kedvező hatékonyságáról számoltak be irodalmi adatok (12,23,24,25). A kezelés során jelentkező mellékhatásaik miatt azonban hosszú távú használatuk nem jön szóba, biztonságos alkalmazhatóságuk időtartama véges. A legtöbb esetben a terápia befejezését,



1. ábra

Az alopecia areata kezelésében alkalmazott empirikus terápiás algoritmus (21)

elhagyását-, vagy akár csupán dóziscsökkentést követően jelentős a relapsusok előfordulása (70-100%) (26).

### JAK-inhibitorok

A közelmúltban számos gyulladáscsökkentő betegség patogenezisében (psoriasis, atópiás dermatitis, vitiligo, rheumatoid arthritis (RA), myeloproliferatív kórképek - polycythemia vera), valamint alopecia areataban is felmerült a JAK által közvetített jelátviteli utak meghatározó szerepe. Az utóbbi néhány évben, a fenti indikációk egy részének terápiájában, egyes JAK- gátló készítmények FDA által elfogadásra kerültek, valamint a tavalyi évben a súlyos-, hospitalizációt igénylő-, 2 évnél idősebb COVID-19 fertőzött betegek kezelésére remdesivirrel kombinálva, sürgősséggel engedélyezett terápiás mód lett a baricitinib alkalmazása (27).

A JAK-inhibitorok hatása a JAK-STAT szignál-transzdukciós útvonalon keresztül érvényesül. Négy különböző JAK-receptor különíthető el: JAK1, JAK2, JAK3 és tyrosine kináz 2 (TYK2). A JAK-inhibitorok szelektívek, azonban nem specifikusak egy bizonyos JAK-receptorra, hatásuk különféle immunológiai útvonalat érinthet (28). Terápiás hatékonyságuk a relatíve széles

spektrumú-, nem-specifikus, anti-inflammatorikus hatásukban rejlik, melyek során képesek blokkolni többféle citokin által mediált jelátviteli utat. Az I és II típusú citokinek kötődését követően, a JAK-receptorok aktivációja, foszforilációja következik be, melynek révén azok 7 féle STAT molekula (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6) megkötésére képesek (29). A STAT molekulák aktiválódást követően a nucleusbba transzlokálódnak, majd a DNS-hez kötődve a célgének transzkripcióját idézik elő. A hajnövekedéshez kapcsolódó kulcsfontosságú JAK-STAT útvonalak a STAT5A/B, STAT3, JAK1, JAK3, melyek a katagén és telogén fázisban expresszálódnak nagyobb számban, a korai anagén fázisban szuppresszáltak. A megfelelő JAK-STAT útvonal gátlása elősegíti a hajnövekedést a hajfollikulusok őssejtjeinek proliferációja révén és egyéb, még nem teljesen ismert mechanizmusok által. A jelátviteli út gátlásával, a vasculáris endotheliális grow faktor upregulációja jön létre, mely kedvező hatással van az angiogenezisre is (30). Hatására szignifikánsan csökken a T-sejtek, Th17 sejtek száma, a Th1 - Th2 differenciáció, valamint a dendritikus és NK sejtek aktivitása és száma, illetve a macrophag aktiváció szuppresszált (31,32).

Az AA terápiájában egyre ígéretesebbnek és jól



új terápiás lehetőségek		klinikai vizsgálat alopecia areatában	terápiás dózis
JAK inhibitorok	tofacitinib	fázis III	2x2,5mg és 2x5mg/nap
	ruxolitinib	fázis III	2x10mg, 2x15mg, 2x20mg /nap vagy 20mg /m <sup>2</sup>
	CTP-543 deuterium módosított ruxolitinib	fázis III	1x8mg, 1x16mg /nap vagy 1x12mg, 1x24mg /nap
	baricitinib	fázis III	1x2mg, 1x4mg /nap
	PF-06621600 ritlicitinib	fázis III	1x200mg /nap 4 hétig, majd 1x50mg /nap
	PF-06700841 brepocitinib	fázis III	1x60mg /nap 4 hétig, majd 1x30mg

1. táblázat

A klinikai vizsgálatokban jelenleg alkalmazott terápiás modalitások és vizsgált terápiás dózisaik alopecia areatában

tolerálhatónak bizonyulnak a klinikai vizsgálatokban a első generációs JAK-inhibitorok: *tofacitinib* (JAK 1/3), *ruxolitinib* (JAK 1/2), *baricitinib* (JAK 1/2) (1. táblázat) (12,31,33,34). A target terápiák közül középsúlyos-, súlyos AA kezelésére a legtöbb tapasztalat, vizsgálati eredmény az első, 2014-ben történt alkalmazása óta (35), tofacitinib alkalmazásával van. A klinikai vizsgálatok során az AA súlyosságának meghatározására többségében a Severity of Alopecia Tool (SALT) score-t alkalmazzák, mely a hajas fejbőrre lokalizált, teljes hajvesztésre vonatkozó, százalékos érték.

#### Tofacitinib

Szelektíven gátolja a JAK1 és JAK3 receptorok által közvetített jelátviteli utat, az IFN-gamma, IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21 által indukált STAT foszforiláció gátlása révén (32). A legnagyobb számú, retrospektív, felnőtt populációban (18-70 év, átl.: 34,5 év) alkalmazott klinikai vizsgálatban 90 beteg vett részt. A betegek 2x5mg ill. 2x10mg/ nap tofacitinib terápiában részesültek prednisolon kiegészítéssel vagy anélkül. 65 betegnél jelentkezett terápiás válasz; AT, AU, illetve a kevesebb, mint 10 éve fennálló betegség eseteiben 77%-ban jelentkezett hajvisszanövés, a betegek 58%-ban a SALT score 50%-os javulása volt tapasztalható a kezelés 4-18. hónapja között. Az AA-val kezelt betegeknél jobb eredményeket értek el a SALT score tekintetében (AA: 91,9% vs. AT/AU: 59%). 13 betegnél (20%) teljes mértékű hajvisszanövés jelentkezett (32, 18).

Egy másik, 13 adolescens beteg (12-17) bevonásával történt klinikai vizsgálatban, 9 esetben jelentkezett jelentős mértékű terápiás válasz 6,5 hónap alatt, a SALT score 93%-os javulásával (19).

Tofacitinibbel kezelt alopecia areatás betegek metaanalitikus vizsgálatai kapcsán (275 beteg

részvételével) kielégítő mértékű vagy teljes hajvisszanövés a betegek 54%-ánál jelentkezett, részleges eredmény az esetek 26,1%-ában volt megfigyelhető. A betegek negyedénél jelentkezett relapszus, mely leginkább a gyógyszer elhagyásával volt összefüggésbe hozható. Enyhe mellékhatások jelentkeztek a kezelés során, leggyakrabban felső légúti tünetek, fejfájás, acné (30).

#### Ruxolitinib

Szelektíven gátolja a JAK1, JAK2, bizonyos mértékben a TYK2 jelátviteli utat. Ugyancsak anti-inflammatoros hatása kapcsán a keringő TNF-alfa, IL-6 inflammatoros citokinek redukcióját okozza, valamint az IL-17 jelátviteli utat, STAT3 foszforilációját gátolja (32). Ruxolitinib alkalmazása kapcsán többségében esetközlések találhatók az irodalomban. Egy 12 fő bevonásával történt klinikai vizsgálatban, 3-6 hónapon át alkalmazott 2x20mg/ nap ruxolitinib terápia kapcsán 9 betegnél (75%) a terápia 3. hónapjában  $\geq 50\%$ -os-, a kezelés 6. hónapjára a 9 beteg közül 7-nél  $>95\%$ -os hajvisszanövés volt látható (36). Legújabb, 12 klinikai vizsgálatot magába foglaló, a tofacitinib és ruxolitinib terápia hatásosságát összegző metaanalízis alapján (346 beteg; 288 db 2x5mg tofacitinib és 58 db 2x20mg ruxolitinib terápiában részesült) a SALT 50 értéket a betegek 66%-a érte el. Bár a ruxolitinib terápiában részesülő csoport válaszaránya jobb volt a tofacitinib csoporthoz képest (79% vs. 62%), azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (37).

Egy másik, összehasonlító klinikai vizsgálatban a ruxolitinib terápiában részesülő betegeknél szignifikánsan hamarabb jelentkezett terápiás válasz, mint a tofacitinib terápiában részesülő betegeknél (ruxolitinib 4,15 hét  $\pm$  3,27 hét vs. tofacitinib 7,06 hét  $\pm$  2,47,  $p=0,003$ ) (38). A hosszabb terápiás periódusú ( $\geq 6$  hó) JAK-gátlóval történő klinikai vizsgálatokban a betegek nagyobb



arányban érték el a SALT 50 értéket, mely alapján a terápia adekvát hatékonyságának megítéléséhez legalább 6 hónap gyógyszeres kezelés lehet szükséges. 4 klinikai vizsgálat eredményei alapján a terápia elhagyását követően a betegek 74%-ánál jelentkezett relapszus 3 hónapon belül, illetve 6 hónapon belül 85,7%-ban, mely alapján alacsonyabb fenntartó dózis adása jöhet szóba a betegség hosszútávú terápiájában (37,39,40,41).

A ruxolitib szintén jól tolerálható készítmény, grade I és II infekciók és egyéb enyhe mellékhatásokról számoltak be.

#### Baricitinib

Szelektíven gátolja a JAK1, JAK2, kisebb mértékben JAK3 jelátviteli utat. Gátolja az IL-6, IL-23 citokinek indukálta JAK-jelátviteli utat. Egér modelben csökkenti a CD8+ T sejt infiltrációt, valamint az MHC I és II expressziót (42). Legújabb, 110 felnőtt beteg bevonásával történő fázis II, III multicentrikus, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatok során a 2 mg-ot szedő betegek 33,3%-a, a 4mg-ot szedő betegek 51,9%-a érte el a kitűzött  $\leq 20$  SALT score értéket a 36. hétre, mely a placebo csoporthoz képest (3,6%) szignifikánsnak bizonyult (43). Fontos megjegyezni, hogy egyre nagyobb figyelem irányul arra, hogy a JAK inhibitorok farmakokinetikája gyermekeknél különbözik a felnőttekhez képest. 40 kg alatti testsúly esetén a baricitinib féléletideje rövidebb, gyorsabban kiürül a szervezetből, mint a felnőtt populációban, mely miatt a baricitinib 3-4x-i adagolása

jöhet szóba naponta az optimális hatás elérése céljából (44).

Egy JAK inhibitorok alkalmazását összesítő metaanalízis alapján, (30 study, 289 beteg összesített eredményei alapján) JAK-gátlók adásával összességében 72,4%-ban volt elérhető terápiás válasz (45,7%-ban kozmetikailag kielégítő mértékben, 21,4%-ban részleges hajvisszanövés jelentkezett). A vizsgálatok alapján a JAK-gátlókra reagálók és nem-reagálók között nem volt szignifikáns eltérés az életkort, nemet, az AA fennállásának időtartamát, az alkalmazott JAK-gátló szert vagy az alkalmazás időtartamát tekintve, azonban számos egyéb adat utal arra, hogy  $\geq 10$  éve fennálló AT, AU esetén kevésbé lehet terápiás választ elérni (14,40,45). A JAK-inhibitor terápia megkezdését követően hajvisszanövés átlagosan 2,2 hó, teljes hajvisszanövés átl. 6,7 hó alatt jelentkezett a responsive esetekben. A terápia elhagyásával minden esetben relapszus lépett fel az azt követező 2-3 hónapban (22,40,45).

#### JAK inhibitorok mellékhatásai

Többségében jól tolerálható, orálisan adagolható kismolekulájú szerek. A leggyakoribb mellékhatásaik között szerepelnek az enyhe infekciók (felső légúti-, uroinfekciók) (24,6%), lipid abnormalitások (11,8%), fejfájás (6,1%), emelkedett transzamináz értékek (1,6%), citopéniák, leukopenia (1,0%) valamint hypercholesterinaemia, herpes zoster, herpes simplex

JAK-inhibitor	dózis	enyhe mellékhatások		súlyos mellékhatások	
		gyakori	ritka	gyakori	ritka
<b>TOFACITINIB</b>	2x10mg vagy 2x20mg / nap	fejfájás, hányinger, húgyúti infekciók, felső légúti infekciók, virális gastroenteritis, paronychia, anaemia, thrombocytopenia, neutropenia, ↑transzaminázok, ↑LDH, ↑kreatinin ↑HDL, ↑LDL,	mycoticus infekció	varicella zoster	nem-melanoma bőrtumor, tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, pneumonia, szédülés
<b>RUXOLITINIB</b>	2x20mg / nap	húgyúti infekciók, trombocytopenia, neutropenia, ↑LDL, ↑HDL, ↑kreatinin	virális gastroenteritis, mycoticus infekció, ↑transz- aminázok	varicella zoster	tuberculosis, P jirovecii pneumonia, sepsis, septikus shock, nem-melanoma bőrrák
<b>BARICITINIB</b>	1x4mg vagy 1x8mg / nap	húgyúti infekciók, anaemia, neutropenia, ↑HDL, ↑LDL, ↑kreatinin	virális gastroenteritis felső légúti infekciók		tuberculosis, P jirovecii pneumonia, varicella zoster, nem-melanoma bőrrák

2. táblázat

A JAK inhibitorok dokumentált mellékhatásai a megjelölt dózisokban (31)

előfordulása gyakoribb (2. táblázat), (31). A JAK-inhibitorokat egyéb indikációban és akár nagyobb dózisokban is adva, (például a főként idősebb korosztályt érintő, gyakoribb prevalenciájú kórképnél: RA-ben a tofacitinibbel kezelt betegek vonatkozásában) tumorok előfordulását írták le. AA-ban, egyetlen esetben sem fordult elő malignitás vagy tuberkulózis reaktivációja a klinikai vizsgálatokban és esetismertetések során alkalmazott dózisokban, míg a RA-ban, egy több, mint 5000 fős vizsgálatban 107 betegnél alakult ki malignitás (tüdő-, emlő-, gyomorrák, lymphoma) a terápia során. A tumorok esetleges előfordulásának rizikója dózis dependens, 2x10mg tofacitinib / nap alkalmazása felett magasabb (45,46).

RA kezelése kapcsán egyéb készítményekkel kombinálva (baricitinib - methotrexate vagy NSAID-al) a tuberculosis reaktivációjáról, valamint gastrointestinalis perforációval járó esetekről számoltak be (47).

### *Egyéb, szelektív JAK-gátló szerek*

#### CTP 543

Szelektív JAK1-, JAK2-gátló készítmény, a ruxolitnib deuteriummal módosított formája. Alkalmazásával fázis II, III vizsgálatok vannak folyamatban a gyógyszer optimális dózisének meghatározására, valamint hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére, melyben klinikánk is részt vesz (48).

Ritlecitinib (PF-06651600), brepocitinib (PF-06700841)

Klinikai vizsgálat alatt álló, második generációs, szelektív JAK3-, ill. JAK1/TYK2-gátlók. AA kezelésében fázis IIa, III vizsgálatban alkalmazott készítmények. Egy klinikai vizsgálatban a vizsgálat 24. hetére SALT 30 értéket ért el a brepocitinibbel kezelt betegek 50%-a, a ritlecitinibbel kezelt betegek 65%-a, a placebo karon lévő betegek 2%-a. Két brepocitinibbel kezelt betegnél súlyos mellékhatásként rhabdomyolysis jelentkezett (49).

Második generációs, szelektív JAK-inhibitorok; filgotinib (JAK1), decernotinib (JAK3) egyelőre RA-ben bizonyultak hatékonynak, egyes adatok szerint AA kezelésében is hatékony, kevesebb mellékhatással és toxicitással járó kezelési módok (50).

### *Biológiai terápiák*

#### Dupilumab

Középsúlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelésére elfogadott terápiás modalitás. IL-4 receptor alfa elleni monoklonális antitest, mely az IL-4 és IL-13 citokinek által indukált jelátvitelt, Th2-es típusú immunválaszt gátolja. Mindkét betegség (AA, AD) patomechanizmusában a JAK-STAT útvonal érintett, dupilumab hatására a jelátviteli út aktivitása csökken. Az AA betegek között az atópiás hajlam a leggyakoribb komorbiditás (asthma,

allergiás rhinitis, ekzema) prevalenciája 38,2%, a súlyosabb esetek nagyobb részében fennáll (51). Az AA és dupilumab alkalmazása közötti összefüggés ellentmondásos. Néhány esetismertetés számol be az AA javulásáról egyidejűleg AD-es, dupilumabbal kezelt betegeknél, melyekben hajvisszanövés leggyakrabban a terápia 3-6 hónapja között jelentkezett, de előfordult az első dózis beadását követően is (52). Valószínűsíthetően a folyamat hátterében a Th2 útvonal gátlása állhat, amely az AA léziókban kimutatható (53). Másrészt, felmerült dupilumab asszociált AA kialakulása, mind olyan betegeknél, akiknél a terápiát megelőzően már fennállt foltos hajhullás, illetve olyan esetekben is, amikor a dupilumab terápia bevezetését követően jelentkezett AA, majd annak elhagyását követően hajvisszanövés indult. Ez utóbbi hátterében gyógyszer okozta adverz reakció, de novo AA, illetve dupilumab okozta Th2 downreguláció indukálta Th1 útvonal felerősödése valószínű. Jelenleg fázis II vizsgálatok vannak folyamatban dupilumab hatásosságának vizsgálatára AA +/- AD betegeknél (32,54,55,56).

#### Ustekinumab

IL-12/IL-23p40 monoklonális antitest, hatékonyan alkalmazott terápia psoriasisban és Crohn betegségben. A közelmúltban 3 felnőttkorban és 3 gyermekkorban alkalmazott kezelést követően írták le kedvező terápiás hatékonyságot, azonban a dupilumabhoz hasonlóan ustekinumab terápia mellett jelentkező AA-ról is található néhány irodalmi adat (57,58,59).

### *Egyéb vizsgálati szerek*

#### Abatacept

Citotoxikus T-lymphocytákkal asszociált protein 4 (CTLA 4) - fúziós proteinje, immunglobulin kostimuláló modulátor, mely csökkenti a T-sejtek proliferációját, valamint az IFN-gamma aktivitását. Genom-asszociációs vizsgálatok genetikai fogékonyságot mutattak ki a CTLA 4 locussal AA-ban. RA-ban FDA által elfogadott terápiás modalitás. Egy open label klinikai vizsgálatban résztvevő, 15 AA-val kezelt beteg közül 9-nél jelentkezett különböző mértékű terápiás válasz a vizsgálat 24. hetére, 125mg/nap abatacept subcutan alkalmazása mellett (60).

#### Platelet-rich plasma (PRP) terápia

A terápiás beavatkozás során autológ teljes vér centrifugálásából nyert, különböző arányú plazma, vérlemezke vagy buffy coat extraktumot injektálnak lokálisan az AA léziókba. A PRP vérlemezlékben, növekedési faktorokban (GF) (vérlemezke-, fibroblaszt-, epithelialis-, insulin-like-, transzformáló-, vaszkuláris-endotheliális eredetű, és keratinocita GF-ok), IL-8-ban gazdag extraktum, melyeknek a hajciklus anagén fázisának indukciójában és fenntartásában lehet szerepük. Egy 45 fős, kettős vak-, placebo- és triamcinolon

acetoneid kontrollált klinikai vizsgálatban szignifikáns hajvisszanövés jelentkezett az AA-val kezelt betegeknél (61).

Egy másik, 90 fős, placebo kontrollált, 5%-os minoxidil oldatos terápiával összehasonlító klinikai vizsgálat alapján az 5% minoxidil oldattal kezelt csoportban és a PRP terápiában részesülő csoportban szignifikáns hajnövekedést írtak le a placebo csoporthoz képest. A PRP-vel kezelt csoportnál a hajvisszanövés hamarabb volt megfigyelhető, illetve a kontroll trichoscopos vizsgálatok során a PRP injekciós terápia hatékonyabbnak bizonyult az 5%-os minoxidil oldatot alkalmazó csoporthoz képest. A PRP injekciók adása krónikus, kiterjedt AA kezelésére korlátozottan alkalmazható, a nagyobb felületet érintő, fájdalommal járó beavatkozás miatt (62).

Az AA kezelésére a közelmúltban néhány esetben hatékony terápiás választ értek el fecalis microbiota transzplantáció (FMT) kapcsán, valamint multifokális AA kezelésében Brevilin A szelektív-, második generációs JAK-inhibitor alkalmazása során. A készítmények hatásosságának megítéléséhez további klinikai vizsgálatok szükségesek (63,64).

## Összefoglalás

A kiterjedt tünetekkel járó alopecia areata életminőségre gyakorolt hatása jelentős, rendkívüli pszichés terhet ró mind az érintett betegek, mind hozzátartozóik részére. A jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek közül a JAK-inhibitorok hosszútávon ígéretes, hatékony és biztonságos terápiás megoldást jelenthetnek a súlyosan érintett betegek célzott kezelésében, azonban további multicentrikus vizsgálatok szükségesek a hatékonyság és alkalmazhatóság pontos meghatározásához, magas szintű evidenciák felállításához. A JAK-inhibitorok, AA diagnózisban jelenleg "off label" OGYÉI engedéllyel adhatók, alkalmazásuknak továbbá határt szab a gyógyszer rendkívül magas ára is. Fontos szem előtt tartani, hogy a jól reagáló esetekben is, a terápia megszakításával a hajhullás az esetek többségében recidivál, hosszútávon fenntartó terápia szükséges.

## IRODALOM

1. Jang YH, Park KH, Kim SL és mtsai.: Alopecia areata in the elderly: a 10-year retrospective study. *Ann Dermatol.* (2015) 27(4), 411-6.
2. Park MS, Piao YJ, Park YO és mtsai.: Analysis the prognostic factors of alopecia areata. *Korean Journal of Dermatology* (2004) 42(7), 825-832.
3. Kassira S, Korta DZ, Chapman LW és mtsai.: Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis. *Int Journal of Dermatology* (2017) 56, 801-805.
4. Cranwell WC, Lai VVY, Photiou LT és mtsai.: Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. (2019) 50(2), 163-170.
5. Buckley J, Rapini RP: Totalis alopecia. *StatPearls* [Internet] (2021) July 22 update. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563225/>
6. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A és mtsai.: Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Experimental Dermatol.* (2020) 29(8), 703-725.
7. Rajabi F, Drake LA, Senna MM és mtsai.: Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Derm.* (2018) 179, 1033-1048.
8. McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ és mtsai.: What causes alopecia? *Exp Dermatol.* (2013) 22(9), 609-626.
9. Thompson JM, Mirza MA, Park MK és mtsai.: The role of micronutrients in alopecia areata: a review. *Am J Clin Dermatol.* (2017) 18(5), 663-679.
10. Ferreira SB, Gavazzoni Dias MFR, Ferreira RB és mtsai.: Rapidly progressive alopecia areata totalis in a COVID-19 patient, unresponsive to tofacitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(7), 411-412.
11. Flvenson D: COVID-19: association with rapidly progressive forms of alopecia areata. *Int Journ Derm.* (2021) 60(1), 127.
12. Ralph M, Trüeb, Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias: Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2018) 54(1), 68-87.
13. Waskiel-Burnat A, Rakowska A, Sikora M és mtsai.: Alopecia areata predictive score: A new trichoscopy-based tool to predict treatment outcome in patients with patchy alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* (2020) 19(3), 746-751.
14. Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM és mtsai.: Italian guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* (2019) 154(6), 609-23.
15. Messenger AG, McKillop J, Farrant P és mtsai.: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Derm.* (2012) 166(5), 916-926.
16. Nowicka D, Maj J, Jankowska-Konsur A és mtsai.: Efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: a comparison of two treatment regimens. *Postepy Dermatol Alergol.* (2018) 35(6), 577-581.
17. Meephansan J, Thummakriengkrai J, Ponnikorn S és mtsai.: Efficacy of topical tofacitinib in promoting hair growth in non-scarring alopecia: possible mechanism via VEGF induction. *Arch Dermatol Res.* (2017) 309(9), 729-738.
18. Liu LY, Craiglow BG, King BA. Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(2), 403-404.
19. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol.* (2016) 152(4), 490-491.
20. Strazzulla LC, Hsi Chun Wang E, Avila L és mtsai.: Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *JAAD* (2018) 78(1), 1-12.
21. Lauren C, Strazzulla BA és mtsai.: Alopecia areata. An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *JAAD* (2018) 78(1), 15-24.
22. Park MS, Piao YJ, Park YO és mtsai.: Analysis the prognostic factors of alopecia areata. *Korean Journal of Dermatology* (2004) 42(7), 825-832.
23. Nissen CV, Wulf HC: Hydroxychloroquine is ineffective in treatment of alopecia totalis and extensive alopecia areata: a case series of 8 patients. *JAAD Case Rep.* (2016) 2(2), 117-118.
24. Stephan F, Habre M, Tomb R: Successful treatment of alopecia areata with hydroxychloroquine: report of 2 cases. *J Am Acad Derm.* (2013) 68(6), 1048-9.
25. Aghaei S: An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2008) 74(6), 611-613.
26. Peloquin L, Castelo-Soccio L: Alopecia Areata: An update on treatment options for children. *Paediatr Drugs* (2017) 19(5), 411-422.

27. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. (2020) Nov 19. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19>.
28. Haikarainen ATVT, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *Bio Drugs* (2019) 33(1), 15-32.
29. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M és mtsai.: Type I/II cytokines, JAKs and new strategies for treating autoimmune diseases. *NAT Rev Rheumatol.* (2016) 12(1), 25-36.
30. Guo L, Feng S, Sun B és mtsai.: Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *JADV* (2020) 34(1), 192-201.
31. Gilhar A, Keren A, Paus R: JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet* (2019) 393 (10169), 318-319.
32. Pourang A, Mesinkovska NA: New and emerging therapies for alopecia areata. *Drugs* (2020) 80(7), 635-646.
33. Montilla AM, Gómez-Grazia F, Gómez-Arias PJ és mtsai.: Scoping review on the use of drugs targeting JAK/STAT pathway in atopic dermatitis, vitiligo, and alopecia areata. *Dermatol Ter (Heidelb).* (2019) 9(4), 655-683.
34. Damsky W, King BA: JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76(4), 736-744.
35. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2014) 134(12), 2988-2990.
36. Mackay-Wiggan J, Sallee BN, Hsi Chun Wang E és mtsai.: An open-label study evaluating the efficacy of abatacept in alopecia areata. *JAAD* (2021) 84(3), 841-844.
37. Yu DA, Kim YE, Kwon O és mtsai.: Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2021) 87(5), 621-627.
38. Almutairi N, Nourb TM, Hussain NH: Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-label comparative study. *Dermatology* (2019) 235(2), 130-136.
39. Dillon KAL: A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* (2021) 14, 691-714.
40. Phan K, Sebaratnam DF: JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta - analysis. *JEADV* (2019) 33(5), 850-856.
41. Wang E, Sallee B, Tejada C, Christiano A. Montagna symposium 2017 - Janus kinase inhibitors for treatment of alopecia areata. *J Invest Dermatol.* (2018) 138(9), 1911-1966.
42. Jabbari A, Dai Z és mtsai.: Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine* (2015) 2(4), 351-5.
43. King B, Ko J, Forman S és mtsai.: Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 0190-9622 (21), 01088-4.
44. Kim H, Brooks KM és mtsai.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLER and SAVI Patients. *Clin Pharmacol Ther.* (2018) 104(2), 364-373.
45. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV és mtsai.: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis.* (2016) 75(5), 831- 841.
46. Hamilton CE, Craiglow BC: JAK inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Inv Derm.* (2020) 20(1), S31-S36.
47. Smolen JS, Genovese MC, Kawabata T és mtsai.: Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time on treatment. *J Rheumatol.* (2019) 46(1), 7-18.
48. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of CTP-543 in adult patients with moderate to severe alopecia areata (THRIVE-AA2) (THRIVE-AA2). (2021) March 15. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04797650>.
49. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E és mtsai.: A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 85(2), 379-387.
50. Triyankulsri K, Suchonwanit P: Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther.* (2018) 12, 2323-2335.
51. Kageyama R, Ito T, Hanai RS és mtsai.: Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int J Mol Sci.* (2021) 22(5), 2618.
52. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, García-Legaz-Martínez M és mtsai.: Improvement of alopecia areata with Dupilumab in a patient with severe atopic dermatitis and review the literature. *Australas J Dermatol.* (2020) 61(2), 223-225.
53. Suarez-Farinas M, Ungar B, Noda S és mtsai.: Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136(5), 1277-1287.
54. Flanagan K, Sperling L, Lin J.: Drug-induced alopecia after dupilumab therapy. *JAAD Case Rep.* (2018) 5(1), 54-56.
55. Chung J, Slaughter CL, Simpson EL. Alopecia areata in 2 patients treated with dupilumab: New onset and worsening. *JAAD Case Rep.* (2019) 5(8), 643-645.
56. Gallo R, Trave I, Parodi A: Massive Acute Alopecia of the Scalp in a Patient Treated with Dupilumab. *Acta Derm Venereol.* (2020) 100(13), 00191.
57. Verros C, Rallis E, Crowe M. Letter: Alopecia areata during ustekinumab administration: Co-existence or an adverse reaction? *Dermatol Online J.* (2012) 18(7), 14.
58. Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S és mtsai.: Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol.* (2016) 137(1), 301-304.
59. Aleisa A, Lim Y, Gordon S, Her MJ és mtsai.: Response to ustekinumab in three pediatric patients with alopecia areata. *Pediatr Dermatol.* (2019) 36(1), 44-45.
60. Mackay-Wiggan J, Sallee BN, Wang EHC és mtsai.: An open-label study evaluating the efficacy of abatacept in alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2021) 84(3), 841-844.
61. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P és mtsai.: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol.* (2013) 169(3), 690-4.
62. El Taieb MA, Ibrahim H, Nada EA és mtsai.: Platelet rich plasma versus minoxidil 5% in treatment of alopecia areata: a trichoscopic evaluation. *Dermatol Ther.* (2017) 30(1).
63. Rebello D, Wang E, Yen E és mtsai.: Hair Growth in Two Alopecia Patients after Fecal Microbiota Transplant. *ACG Case Rep J.* (2017) 4, 107.
64. Muscianese M, Magri F, Leoncini P és mtsai.: Alopecia areata treated with topical and systemic brevilin A: A case series. *Dermatologic Therapy* (2021) 34(2), 1477

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.09.

## Új terápiás lehetőségek hidradenitis suppuratívában

### New therapeutic approaches in hidradenitis suppurativa

KINYÓ ÁGNES DR.<sup>1</sup>, WIKONKÁL NORBERT DR.<sup>2</sup>

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>1</sup>,  
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ  
Honvédkórház, Budapest<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*Hidradenitis suppuratívában (HS) a betegség kialakulásához egy komplex mechanizmusú, multifaktoriális folyamat vezet, amely végén az apokrin mirigyekkel ellátott bőrfelzínnek krónikus gyulladása jelentkezik. Habár a betegség pathogenezeise nem teljesen ismert, az elmúlt években számos gyulladáshoz vezető út szerepét igazolták, ilyen az interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), a tumor nekrozis faktor TNF $\alpha$ , az IL-17, és az IL-12 és IL-23. Ezek az útvonalak számos terápiás lehetőséget nyújtanak. Jelenleg csak az adalimumab törzskönyveztetett HS-ben, de a folyamatban lévő klinikai vizsgálatok sokasága számos lehetséges kezelési lehetőséget ígér ebben az amúgy nehezen menedzselhető betegségben.*

#### SUMMARY

*Complex multifactorial pathogenesis of hidradenitis suppurativa eventually results in chronic inflammation of the apocrine gland-bearing areas of the skin. However, the pathogenesis is not fully understood, there are many immune cells and inflammatory pathways of which role is clearly defined in the last years in HS, such as interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumour necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), IL-17, IL-12 and IL-23. These pathways provide multiple targets for medical treatment. Currently, only adalimumab is licenced in HS, but the numerous ongoing clinical trials promise huge potential therapeutic options in this debilitating disease.*

#### Kulcsszavak:

**hidradenitis suppurativa – terápia –  
TNF $\alpha$ -gátló – IL-17-gátló**

#### Key words:

**hidradenitis suppurativa – therapy –  
TNF $\alpha$ -inhibitor – IL-17 inhibitors**

A hidradenitis suppurativa (HS) a test apokrin verejtékmirigyekkel ellátott területein jelentkező, gyulladt csomókkal, váladékozó sipolyjáratokkal járó immun-mediált betegség. Kialakulásában genetikai tényezőknek, mint pl. a  $\gamma$ -szekretáz mutációja, illetve életmódbeli tényezőknek, mint a dohányzás és a túlsúly van szerepük. A betegség kialakulásának megértéséhez, és a terápiás lehetőségek tanulmányozásához érdemes a gyulladásban részt vevő faktorokat áttekinteni (1. ábra) (1,2). A kulestényező a szőrtüszők okklúziója, majd a cisztaképződés, melyet a fokozott keratinizáció és a folliculáris epitélium hiperpláziája okoz. A keratin termelődése révén a ciszta egyre nagyobb lesz, ami már a kezdetekben is a proinflammatorikus citokinek (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), illetve IL-17 és IFN $\gamma$  termelődéséhez vezet (1-3), azonban a ciszta előbb-utóbb bekövetkező rupturája további gyulladáshoz vezet és immunválaszt indukál. Ez a betegség súlyosságától függően gyulladt abszcesszusokat, vagy hegesedést, szinuszjáratokat eredményez. A léziók patogenezisében mind a Thelper sejteknek, mind az antimikrobiális peptideknek (cathelicidin családból az LL-37 vagy

humán  $\beta$ -defenzin) szerepe van, ezek jóval nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint a normál bőrben (2). A HS gyakran társul más immun-mediált betegségekkel, pl. gyulladáshoz vezető bélbetegségekkel, vagy spondylitis ankylopoeticával. A fenti betegségekben alkalmazott TNF $\alpha$ -gátló kezelés eredményesen csökkentette a HS léziók gyulladását (4), így az első nagy áttörés a közepesen súlyos-súlyos HS kezelésében a TNF $\alpha$ -gátló szer, az adalimumab törzskönyveztetése volt 2015-ben. Azóta jelentős változás nem történt a betegség terápiaiban (5,6), azonban az utóbbi években folyó számos klinikai vizsgálat és esetközlések arra utalnak, hogy az elkövetkező években több új, effektív gyógyszer megjelenése is várható.

A HS kezelése alapvetően a lokális és szisztémás kezelésre, valamint a sebészeti megoldásra épül. Arra, hogy egy beteg esetében melyik terápiától várható jobb eredmény, már a betegség első észlelésekor, és a módosított Hurley beosztás meghatározásakor lehet következtetni. A Horváth és mtsai által kidolgozott módosított Hurley-beosztás lényege éppen a hegesedéssel járó, elsősorban műtéti megoldást igénylő, illetve a dominálónan gyulladással

Levelező szerző: Kinyó Ágnes dr.  
e-mail cím: kinyoagnes@gmail.com



<b>Terápiás lehetőségek</b>
<b>Életmódbeli változtatások</b>
Dohányzásról való leszokás Testsúly csökkentés
<b>Lokálisan alkalmazható szerek</b>
Clindamycin 1% Rezorcin 15% Intralézionális triamcinolon
<b>Szisztémás antibiotikumok</b>
Tetraciklin Klindamicin és rifampicin Moxifloxacin, rifampicin és metronidazol
<b>Biológiai terápiák</b>
Adalimumab, infliximab, ustekinumab, anakinra
<b>Kis molekulájú gátlószerek</b>
Apremilast
<b>Sebészi megoldás</b>
Deroofing, excízió

#### 1. táblázat

Terápiás lehetőségek hidradenitis suppurativában  
(Vossen és mtsai. alapján, 2018 Front Immunol)

### Szelektív PDE4-gátlók

Az apremilast egy igen specifikus kis molekulájú gyógyszer, mely a foszfodiészteráz 4 gátlásán keresztül emeli az intracelluláris ciklikus adozin-monofoszfát szintjét, és ezáltal szabályozó hatást fejt ki a gyulladásos sejtekre. A plakk psoriasis kezelésére törzskönyvezett készítménynél indikáción túli alkalmazásról vannak közlések. Ezekon túl egy RCT vizsgálat eredménye ismert, melyben napi 2x30mg apremilast szedése mellett enyhe-közepesen súlyos HS ben a HiSCR-t a betegek 53,3%-a érte el 16 hét után, és szignifikánsan csökkent a tályogok és csomók száma (10).

A fenti kezelési lehetőségek vizsgálatának eredménye már jól ismert, többnyire lezárult vizsgálatról, vagy pedig már a klinikai gyakorlatban is alkalmazott szerről van szó. Azonban az experimentális kísérletek és a már fázis II vizsgálat alatt álló új gyógyszerek sokasága is mindenképp figyelmet igényel, a továbbiakban ezek ismertetése történik (2. táblázat).

### Anti-IL-12 és anti-23

A HS hátterében lezajló gyulladásos folyamatokban kulcsszerepet játszó IL-17-re az IL-12-citokin szupercsaládban tartozó IL-23 gyakorol hatást, növelve az IL-17 mennyiségét a gyulladásos sejtekben (13). A humán IgG1 anti-p40 monoklonális antitest ustekinumab mind az IL-12-re, mind az IL-23-re hatást gyakorol, semlegesítve az általuk indukált folyamatokat (14). Egy open-label 40

hetes vizsgálatban 47% érte el a HiSCR-t, és 35%-ban észleltek 50%-os javulást a módosított Sartorius skálán. A guselkumab egy teljesen humán IgG1- $\lambda$  monoklonális antitest, mely az IL-23 p19 alegységéhez kötődve gátolja az IL-23 aktivitását. A guselkumab alkalmazásával végzett prospektív klinikai vizsgálatok jelenleg is zajlanak, de a retrospektív esettanulmányok a psoriasisban alkalmazott 100mg a 0., 4., majd minden 8. héten dózis hatására a betegek 63%-ában javulást írtak le közepesen súlyos HS-ben (15,16). Az ugyancsak a p19-et célzó risankizumab egy humanizált IgG1 monoklonális antitest. A risankizumabról is csak retrospektív adatok állnak rendelkezésre, de egy fázis II RCT vizsgálat kivitelezése van folyamatban (17).

### IL-17 gátlók

A már említett, a HS kialakulásában központi tengelyt adó IL-17 gátlása mindenképp ígéretes terápiás lehetőséget jelent (13), és a jelenleg is vizsgálat alatt álló gyógyszerek közül talán ez a csoport áll legközelebb a törzskönyvezéshez a betegségben. Az IL-17 citokin család 6 citokinből áll (IL-17A-F), és 5 különböző receptor altípus ismert (IL-17RA-RE). Az IL-17A-t és F-t számos immunsejt szekretálja, az IL-17B, C és D leginkább epithelialis eredetű, míg az IL-17 receptorok számos sejttípuson kifejeződnek több szöveten is. Az IL-17C emelkedését már igazolták HS léziós bőrben (18). Az IL-17 gátlása a különböző proinflammatorikus citokinek sokaságán keresztül érvényesül, ezek a citokinek a TNF, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , GM-CSF és IL-23.

### Secukinumab-Bimekizumab-Brodalumab

A secukinumab egy teljesen humán IgG1 kappa monoklonális antitest, magas IL-17A szelektivitással. A szer hatásosságát számos esettanulmány, egy *ex vivo* vizsgálat igazolta, valamint jelenleg is futnak RCT vizsgálatok (19). A secukinumab adagolása megegyezik a psoriasisban használt protokollal, 0., 1., 2., 3., 4 héten 300mg, majd 4 hetente 300 mg. További potenciális kezelési alternatíva a bimekizumab, egy humanizált IgG1 monoklonális antitest, mely mind az IL-17A-hoz és IL-17F-hez is képes kötődni. A szer RCT fázis II vizsgálata lezárult, a fázis III jelenleg is fut (20). A CJM112 egy IgG kappa monoklonális antitest, mely az IL-17A-hoz és az IL-17AF heterodimer izoformához is kötődik, bár a fázis II vizsgálat már befejeződött, az eredmények még nem ismertek (21). A psoriasis kezelésében már törzskönyvezett brodalumab humán monoklonális antitest az IL-17RA receptorhoz kötődve képes blokkolni az IL-17A, IL-17C és IL-17F aktivitását is. A brodalumabmal 2 open label, kohort vizsgálat zajlott, az egyikben kéthetente, míg a másikban hetente kaptak a betegek 210mg subcutan injekciót, és mind a 10-10 résztvevő beteg elérte a HiSCR-t (22,23).

### CD40-gátlók

A TNF-R családba tartozó CD40 egy sejtfelszíni receptor, mely elsősorban a B-sejteken és bizonyos antigén



Cél molekula	Terápia	Adagolás	Státusz
TNF $\alpha$	Adalimumab Infliximab	hetente 40 mg subcutan 5 mg/kg 8 hetente intravénásan	törzskönyvezett lezárult vizsgálat
IL-1	Anakinra Bermekimab	napi 100 mg subcutan kéthetente 7,5 mg/kg subcutan és intravénásan	lezárult vizsgálat lezárult vizsgálat
PDE4	Apremilast	napi 2x30 mg per os	lezárult vizsgálat
IL-23	Guselkumab Risankizumab	subcutan subcutan	Fázis II Fázis II
IL-17A/F	Secukinumab Bimekizumab CJM112	subcutan subcutan subcutan	Fázis III Fázis II és III Fázis II
CD40	Iscalimab	subcutan	Fázis II
LTA4	LYS006	per os	Fázis II
IL-36	Spesolimab	subcutan	Fázis II
JAK-gátlók	INCB054707 Upadacitinib PF-06650833 Brepocitinib Ropsacitinib	per os per os per os per os per os	Fázis II Fázis II Fázis IIa Fázis II Fázis II
C5a komplement	Vilobelimab (IFX-1) Avacopan (CCX168)	subcutan per os	Fázis II Fázis II
CXCR1/2	LY3041658	subcutan	Fázis II

2. táblázat

Törzskönyvezett és vizsgálat alatt álló klinikai szerek összesítése hidradenitis suppuratívában  
(Aarts és mtsai. alapján, 2021 Drugs)

prezentáló sejteken fejeződik ki. Mivel a HS betegek léziós bőrben és vérben történt RNS-szekvenáló vizsgálatok során jelentősen növekedett B-sejt receptor szintet találtak, a B-sejtek ígéretes potenciális terápiás célpontnak tűnnek HS-ben (24,25)). A CFZ533-ként is ismert iscalimab egy teljesen humán monoklonális ellenanyag, mely a CD40 útvonalat gátolja, a fázis II vizsgálatok jelenleg is zajlanak közepesen súlyos-súlyos HS-ben (26).

#### LTA4-gátlók – LYS006

A leukotrién A4 hidroláz (LTA4H) egy epiteliális sejtek által kibocsátott intracelluláris enzim, mely epoxid hidrolázként segíti elő, hogy a leukotrién A4-ből (LTA4) leukotrién B4 keletkezzen (LTB4). Az LTB4 egy proinflammatorikus mediátor, mely számos immunsejt, köztük a neutrofil sejtek aktiválására képes (27). A LYS006 egy kis molekulájú LTA4H-gátló, melynek fázis II vizsgálata jelenleg is folyamatban van közepesen súlyos-súlyos HS-ben (28).

#### IL-36-gátlók - Spesolimab

Az IL-1 szupercsaládba tartozó IL-36 ugyancsak proinflammatorikus hatással rendelkezik, az immunsejtek infiltrációját, kemotaktikus és gyulladásozó molekulák

szekrécióját segíti elő. Megkülönböztetünk IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  izoformát és IL-36Ra receptort. Számos autoimmun és immun-mediált betegségben merült fel a szerepük az utóbbi években, és a léziós HS szövetszövetminták RNS vizsgálata is azt bizonyította, hogy mind az IL-36A, IL-36B és IL-36G expressziója emelkedett, és ezt a fehérje szintű vizsgálatok is megerősítették (29). Hatásukat T-sejteken, dendritikus sejteken és keratinocitákon fejtik ki. HS-ben az IL-36R antagonistá monoklonális spesolimab ellenanyag vizsgálatát tervezik, jelenleg csak palmoplantaris pustulosisban vannak vele vizsgálatok.

#### JAK-gátlók

A Janus kináz gátló családból a JAK1, JAK2, JAK3 és a tirozin-protein kináz TYK2 számos gyulladásozó betegségben merült fel lehetséges terápiás célpontként, HS-ben a JAK1-inhibitor INCB054707-vel zajlott fázis II vizsgálat, de az eredményét még nem publikálták. Ugyancsak JAK1-gátló az upadacitinib, ennek a fázis II vizsgálata HS-ben folyamatban van. 3 másik kináz gátlóval zajlik fázis II vizsgálat, az Irak4-gátló brepocitinibbel, a PF-06650833 egy Tyk2/JAK1 inhibitor, míg a ropsacitinib Tyk2 inhibitor, és egy fázis I vizsgálat az Irak4-gátló KT-474-gyel (30,31).

## C5a-gátlók - Vilobelimab (IFX-1) és Avacopan

A HS-ben nem csak a szerzett, hanem a veleszületett immunitásnak, ezen belül a bőr immunitásában különösen a komplement rendszernek is jelentős szerepe van. Komplement aktivitásról számoltak be azok a vizsgálatok, melyek a HS betegek plazmájában detektáltak emelkedett C5a és C5b-9 szintet, valamint a HS léziókban a mélyebb rétegekben C1q, C3b és C4d komplement depozitumokat (32). A C5a erős kemotaktikus és aktiváló hatást gyakorol a neutrofil sejtekre, tehát a gátlása terápiás célpont lehet HS-ben. A vilobelimab (IFX-1) egy monoklonális IgG4 kappa antitest, mely szelektíven kötődik a C5a-hoz, gátolva annak aktivitását. Az első open-label vizsgálat a szerrel 12 beteg esetében számolt be arról, hogy 50 nap után 75%, míg 134 nap után 83,3%-uk érte el a HiSCR-t, a fázis II vizsgálatok eredménye még nem ismert. Az avacopan egy kis molekulájú per os C5aR antagonist, az RCT vizsgálata során 2x10mg, illetve 2x30mg adagolásban vizsgálták, de az eredményeket még nem publikálták.

## CXCR1 és CXCR2

A CXCR-1 és CXCR-2 a fehérvérsejtek, tehát a neutrofilek felszínén is kifejeződő receptorok, melyek neutrofilek odaáramlását és a citotoxikus hatás fokozását segítik elő. Mivel a HS kialakulásában a neutrofileknek kiemelt szerepe van, a CXCR1 és 2 gátlás ígéretes terápiának tűnik. A LY3041658 jelzésű monoklonális ellenanyag a CXCR1-hez és CXCR2-höz kötődő kemokineket neutralizálja, a szerrel jelenleg is folyamatban van egy fázis II vizsgálat (10).

A HS az utóbbi 10 évben került a fókuszba, köszönhetően a biológiai terápiák térnyerésének. Már az adalimumab törzskönyvezése is nagy áttörést jelentett, de a tapasztalatok azt mutatják, hogy ez nem minden betegnél jelent megoldást. Nagyon ígéretes az a sok klinikai vizsgálat, mely jelenleg is zajlik, és remélhetőleg a közeljövőben több új gyógyszer is üdvözölhetünk a HS terápiás palettáján.

## IRODALOM

1. *Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP.*: Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci.* (2020) *21(22)*, 8436.
2. *Jenei A, Dajnok Z, Medgyesi B és mtsai.*: Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(4)*, 964-968.
3. *Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP.*: Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol.* (2018) *14(9)*, 2965.
4. *Kimball AB, Okun MM, Williams DA és mtsai.*: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* (2016) *375(5)*, 422-434.
5. *Zouboulis CC és mtsai.*: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29(4)*, 619-644.
6. *Kinyó Á, Gyulai R.*: A hidradenitis suppurativa ellátása – európai ajánlás és gyakorlati útmutatás Bőrgyógyászati és Venerológiai szemle 2016. *92(5)*, 221-227.
7. *Horváth B, Janse IC, Blok JL és mtsai.*: Hurley staging refined: a proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol.* (2017) *97(3)*, 412-413.
8. *Kimball AB, Jemec GB, Yang M, és mtsai.*: Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* (2014) *171(6)*, 1434-1442.
9. *Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC.*: Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol.* (2009) *89(6)*, 601-603.
10. *Aarts P, Dudink K, Vossen ARJV és mtsai.*: Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* (2021) *81(12)*, 1397-1410.
11. *van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP.*: Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J of Dermatol.* (2020) *183(6)*, 178-187.
12. *Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA.*: Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized doubleblind placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* (2010) *62(2)*, 205-217.
13. *McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ.*: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.* (2006) *27(1)*, 17-23.
14. *Blok JL, Li K, Brodmerkel C és mtsai.*: Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol.* (2016) *174(4)*, 839-846.
15. *Casseres RG, Kahn JS, Her MJ, Rosmarin D.*: Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* (2019) *81(1)*, 265-267.
16. *Kovacs M, Podda M.*: Guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) *33(3)*, 140-141.
17. *Marques E, Arenberger P, Smetanová A és mtsai.*: Successful treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with risankizumab after failure of anti-tumour necrosis factor alpha. *Br J Dermatol.* (2021) *184(5)*, 966-967.
18. *Navrazhina K, Frew JW, Krueger JG.*: Interleukin 17C is elevated in lesional tissue of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2020) *182(4)*, 1045-1047.
19. *Marasca C, Megna M, Balato A, Balato N, Napolitano M, Fabbrocini G.*: Secukinumab and hidradenitis suppurativa: friends or foes? *JAAD Case Rep.* (2019) *5(2)*, 184-187.
20. *Glatt S, Helmer E, Haier B és mtsai.*: First-in-human randomized study of bimekizumab a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F in mild psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* (2017) *83(5)*, 991-1001.
21. *Lim SYD, Oon HH.*: Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics.* (2019) *13*, 53-78.
22. *Frew JW, Navrazhina K, Grand D és mtsai.*: The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol.* (2020) *83(5)*, 1341-1348.
23. *Frew JW, Navrazhina K, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Krueger JG.*: Weekly administration of brodalumab in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *Br J Dermatol.* (2021) *184(2)*, 350-352.
24. *Chand Dakal T, Dhabhai B, Agarwal D és mtsai.*: Mechanistic basis of co-stimulatory CD40-CD40L ligation mediated regulation of immune responses in cancer and autoimmune disorders. *Immunobiology.* (2020) *225(2)*, 151899.

25. *Gudjonsson JE, Tsoi LC, Ma F és mtsai.*: Contribution of plasma cells and B cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis. *JCI Insight.* (2020) *5(19)*, 144336.
26. *Espié P, He Y, Koo P és mtsai.*: First-in-human clinical trial to assess pharmacokinetics pharmacodynamics safety and tolerability of iscalimab an anti-CD40 monoclonal antibody. *Am J Transplant.* (2020) *20(2)*, 463–473.
27. *Snelgrove RJ.*: Leukotriene A4 hydrolase: an anti-inflammatory role for a proinflammatory enzyme. *Thorax.* (2011) *66(6)*, 550–551.
28. *Markert C, Thoma G, Srinivas H és mtsai.*: Discovery of LYS006 a potent and highly selective inhibitor of leukotriene A(4) hydrolase. *J Med Chem.* (2021) *64(4)*, 1889–1903.
29. *Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüdell I, Bechara GF.*: Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol.* (2018) *178(3)*, 761–767.
30. *Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O’Shea JJ.*: JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* (2017) *16(12)*, 843–862.
31. *Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, Vucic D.*: Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* (2021) *20(1)*, 39–63.
32. *Ghias MH, Hyde MJ, Tomalin LE és mtsai.*: Role of the complement pathway in inflammatory skin diseases: a focus on hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol.* (2020) *140(3)*, 531–536.

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.10.

# Urticaria chronica új terápiás lehetőségei

## New treatment options of chronic urticaria

HIDVÉGI BERNADETT DR.<sup>1</sup>, MIHÁLYI LILLA DR.<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>2</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A krónikus urticaria multifaktoriális, az életminőséget jelentősen rontó kórkép, mely előfordulása fokozatosan növekszik. A szerzők ismertetik a betegség pathomechanizmusát, valamint a rendelkezésre álló kezelések mellett a jelenleg még nem elérhető, ígéretesnek tűnő terápiás lehetőségeket is. A krónikus urticaria kezelésnek alapját a modern, második generációs antihisztaminok képezik a dózis akár négyszeresére való emelésével. Terápiarezisztencia esetén omalizumab, valamint cyclosporin javasolt. A mindennapi gyakorlatban észlelhető, hogy emelkedik azon betegek száma, akik ezekre a terápiákra nem megfelelően vagy egyáltalán nem reagálnak, így egyre nagyobb az igény az új gyógyszerek bevezetésére.*

#### Kulcsszavak:

**krónikus urticaria – antihisztaminok – omalizumab – új terápiák**

### SUMMARY

*Chronic urticaria is a multifactorial disease with increasing prevalence, that significantly deteriorates the quality of life of patients. Authors describe the pathomechanism of the disease, and they present the currently available treatment options and the promising future therapies as well. The therapeutic basis of chronic urticaria is the modern, 2<sup>nd</sup> generation antihistamines in a dosage of even four times higher than the regular one. In therapy resistant cases omalizumab or cyclosporin is advised. There is a growing demand for new medications because the number of those patients, who are non-responders or do not respond adequately to these therapies, is definitely increasing.*

#### Key words:

**chronic urticarial – antihistamines – omalizumab – new therapies**

Az urticaria gyakori polietiológiás kórkép, melyet klinikailag urtica és angioödéma megjelenése jellemez. A krónikus urticaria földrajzilag heterogén, prevalenciája gyermekekben és felnőttekben is növekedést mutat; a populáció 1-2%-át érinti (1).

Az urticariákat időtartam szerint osztályozva 6 héten belül akut, 6 héten túl krónikus urticariát különböztetünk meg. Az egyes indukálható urticariákat a kiváltó tényezők alapján nevezzük el, ide tartozik a szimptomás dermatographizmus (urticaria factitia), hideg urticaria, késői nyomási urticaria, meleg urticaria, szolaris urticaria, vibrációs urticaria, kolinerg urticaria, kontakt urticaria, és a rendkívül ritka aquagén urticaria. Az urticaria kiváltó faktor hiánya esetén spontán, ellenkező esetben indukálható. A krónikus urticaria alábbi diagnosztikája és klasszifikációja ismert a 2014-es EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO ajánlás alapján (1. táblázat) (2).

### Pathomechanizmus

A továbbiakban a krónikus spontán urticaria pathomechanizmusát ismertetjük. Polietiológiás kórkép, melynek hátterében számos trigger: ételintolerancia,

gyógyszerintolerancia, infekció és autoimmun folyamat áll.

A krónikus spontán urticaria alapvetően hízósejt eredetű betegségnek tekinthető, de a hízósejtek mellett kóros a basophyl sejt működés is. Számos adat szól a hízósejtek és basophylek intracelluláris szignál transzdukciós útvonalának dysregulációjáról. A hízósejt és basophyl aktiváció negatív regulátoraként ismert SHIP protein alacsonyabb szintjét mutatták ki krónikus urticariás betegekben (3).

A hízósejtek aktivációja létrejöhet immunológiai és nem immunológiai mechanizmussal; IgE- és Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -specifikus IgG antitestek antitestek, anti TPO elleni IgE antitestek, cytokinek, arachidonsav metabolizmusba való beavatkozás (acetyl salicylsav), C5a vagy P-anyag hatására is. A felszabaduló mediátorok (hisztamin, triptáz, thrombocytá aktiváló faktor, leukotriének, cytokinek) aktiválják a szenzoros idegvégződéseket, vasodilatációt, plazma extravasációt és a gyulladós sejtek bőrbe áramlását eredményezik. A bőr kis venulái mentén perivascularis infiltrátum alakul ki, melyet T lymphocyták, neutrophylek, eosinophylek alkotnak, de az aktivált endothel sejtek is szerepet kapnak. Az infiltrátumot főként

Levelező szerző: Hidvégi Bernadett dr., Mihályi Lilla dr.

e-mail cím: hidvegi.bernadett@gmail.com, mihalyililla@hotmail.com

Formák	Alosztályok	Rutin diagnosztikus tesztek (javasolt)	Kibővített kivizsgálás anamnesis alapján Kiváltó stimulusok meghatározása
Spontán urticaria	Akut spontán urticaria	Nem javasolt	Nem javasolt
	Krónikus spontán urticaria	Vérkép, We, CRP, Gyanús gyógyszer elhagyása (pl. NSAID)	(i) Infekció ( pl. <i>Helicobacter pylori</i> ) (ii) Allergia (iii) Funkcionális autoantitestek (iv) Pajzsmirigy hormonok és autoantitestek (v) Bőrtesztek (vi) Pszeudoallergen mentes diéta 3 hétig (vii) Triptáz (viii) Autológ szérumszűrés (ix) Lézionális bőr biopszia
Indukálható urticaria	Hideg urticaria	Hideg provokáció, küszöbtesztelés	Vérkép, WE, CRP, krioproteinek, infekciók kizárása
	Késői nyomási urticaria	Nyomási teszt	Nem
	Meleg urticaria	Meleg provokáció, küszöbtesztelés	Nem
	Solaris urticaria	Különböző hosszúságú látható és UV fény	Egyéb fotodermatozisosok kizárása
	Szimptomás dermographismus	Dermographismus	Vérkép, We, CRP
	Aquagén urticaria	Testhőmérsékletű nedves ruha használata 20 percig	Nem
	Cholinerg urticaria	Testmozgás és forró fürdő provokáció	Nem
	Contact urticaria	Bőrtesztek (p.l. prick test, prick-by-prick teszt)	Nem

1. táblázat

Az urticaria klasszifikációja, diagnózisa és kivizsgálása az EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-irányelv szerint

CD4 pozitív lymphocyták alkotják, döntően Th2 típusúak, de Th1 is megjelenik és a Th17 sejtek termelte citokinek szintje emelkedett a plazmában (4). Az eosinophyleknek a hemostasis szempontjából is fontos szerepe van. Szabályozzák a thrombocyták aktivációt és a koagulációs kaskádokat és profibrinolitikus molekulákat szabadítanak fel, a fő bázikus protein (MBP) felszabadítással hízósejtet képesek aktiválni. A helyi gyulladáshoz válaszként hatására a fibrin képződés és fibrinolízis fokozódik, valamint a fibrinolízis és az antikoaguláció bizonyos markerei egyaránt emelkednek. A koagulációs kaskád egyes elemei részt vesznek az urticaria kialakulásában. A thrombin képződés markerei és a szöveti faktor emelkedett, az extrinsic koagulációs útvonal aktiváció markerei is emelkedettek; a fibrinolízis upregulált krónikus urticariában különböző vizsgálatok szerint. A szöveti faktor, prothrombin fragment 1+2 és a fibrinolízis/anti-koagulációs markerek közül a D-dimer emelkedésre számos vizsgálat rámutat. A koagulációs kaskád aktiválódása a komplement rendszer aktiválódásához is vezet, ugyanakkor a másik oldalról a C5a az endothel sejtek szöveti faktor expresszióját is indukálja, így a koagulációs kaskád aktivációjára visszahat. A C5a végül a hízósejteken lévő receptorokon képes hisztamin felszabadítani (5).

A krónikus spontán urticaria autoimmun hipotézise

széles körben elfogadott. Az elmúlt 40 év krónikus urticaria kutatásának egyik fő vonalát képviseli a basophyl sejteken és mastocytákon expresszálandó  $Fc\epsilon RI$  elleni antitestek patogenetikai szerepének vizsgálata. 1986-ban Grattan és munkatársai mutattak rá egy hisztamin felszabadító szérumszűrés jelentőségére (6). Krónikus urticariás betegek saját szérumszűrését intrakután beadva a betegek egy csoportjában lokálisan csalánképződést észleltek, vagyis in vivo igazolták a szérumszűrés hisztamin felszabadító hatását. Később igazolódtott, hogy ez a faktor IgG típusú, a bőr hízósejtjein és a perifériás basophylok jelenlévő  $Fc\epsilon RI \alpha$  láncá ellen termelődő autoantitest. Ezek az antitestek döntően IgG<sub>1</sub> és IgG<sub>3</sub> alosztályba tartoznak és a komplement rendszert klasszikus módon aktiválják. Az  $Fc\epsilon RI$ -specifikus autoantitest, a Graves-Basedow kórban leírt thyreoida-stimuláló antitesthez hasonlóan működik, sejtfunkciót stimuláló hatású, urticariásokban fokozott hisztamin felszabaduláshoz vezet, krónikus urticariában patogén autoantitesteknek tekinthető. Az  $Fc\epsilon RI \alpha$ -specifikus autoantitest diagnosztika a saját szérumszűrés intrakután beadásából, az autológ szérumszűrés vizsgálatból indult ki. Különböző módszerekkel (in vitro basophyl hisztamin liberáció, Western blot ill. ELISA) vizsgálva az  $Fc\epsilon RI \alpha$ -specifikus autoantitestek előfordulását 29-46 %-osnak találták krónikus urticariás betegekben. Az autoimmun

csoportban az  $Fc\epsilon RI_{\alpha}$ -specifikus autoantitestek mellett az IgE ellen képződő IgG autoantitesteknek is patogenetikai szerepet tulajdonítanak. Az autoimmun koncepciót alátámasztja alá a kórkép HLA-DR asszociációja, női dominanciája, az autoimmun pajzsmirigy betegséggel és vitiligoval való társulása is.

Az ún. autoallergiás formában saját struktúrák elleni IgE autoantitestek mutathatók ki. Ilyen ismert autoallergén a thyreoidea peroxidáz (TPO), a DNS, és az IL-24, de más autoallergén is feltételezhető. A thyreoidea peroxidáz ellen képződő IgE típusú antitesteknek direkt pathogenetikai szerepe van (7).

A biomarkerek meghatározása nagyon fontos a betegség súlyosságának és aktivitásának meghatározása és a terápiás válasz jóslása céljából, így a jövő terápiás irányelveinek kialakításában alapvető jelentőségű. A total szérum IgE, CRP, autológ szérum teszt, IgG anti TPO antitest biomarkernek tekinthető. Az omalizumab non-respondereknek alacsonyabb az IgE szintje. Az emelkedett CRP nagyobb betegségaktivitást, súlyosságot mutat, ezen betegcsoportot az autológ szérum teszt pozitivitás, D-dimer emelkedés és a rövidebb betegségtartam jellemzi. Ugyanakkor az IgG anti-TPO antitesttel rendelkező krónikus urticariások betegsége hosszabb ideig áll fenn, mint az antitest hiányában (3).

### Krónikus urticaria kezelése

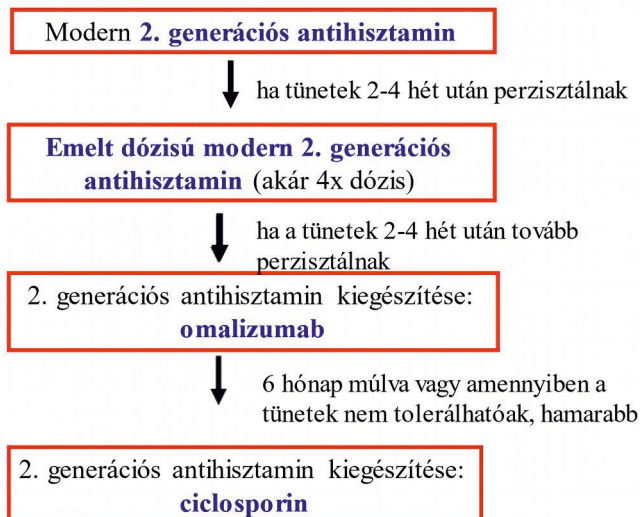
A krónikus urticaria esetében nincs gyógyító kezelés, és az összes jelenleg ajánlott terápiás lehetőség a tünetek kezelésére és megelőzésére szolgál csupán. A modern második generációs H1-antihisztaminok képezik a kezelés első vonalát a standard, a második vonalat pedig emelt dózisban (8). Egy széleskörű meta- analízis során arra derült fény, hogy a krónikus urticariás betegek csupán 39% -a reagál standard dózisú második generációs antihisztamin terápiára, és ezen beteg 63%-a válik tünetmentessé az emelt dózis mellett (9). A harmadik vonalbeli terápiát képező omalizumab az alappillére az antihisztamin rezisztens eseteknek, de vannak nem reagáló, lassan reagáló és intoleráns betegek is. Ennek megfelelően további biztonságos és hatékony alternatív kezelési lehetőségekre van szükség.

### Krónikus spontán urticaria kezelése

A legfrissebb, 2018-as EAACI/WAO szakmai irányelv lépéseit használjuk a mindennapi klinikai gyakorlatban a krónikus spontán urticaria kezelésében (1. ábra) (8).

#### Antihisztaminok

A terápiát standard adagban folyamatosan adott második generációs antihisztammal kezdjük, mely dózisa akár négyszeresére is emelhető, amennyiben a tünetek 2-4 héten belül is perzisztálnak. A hazánkban elérhető modern második generációs antihisztaminok közé az alábbi hatóanyagtartalmú készítmények



1. ábra

EAACI/WAO szakmai irányelv lépései a krónikus spontán urticaria kezelésében

tartoznak: loratadine, cetirizine, bilastine, rupatadine, desloratadine, levocetirizine, fexofenadine. Terhesség során, főleg az első trimeszterben kerülni kell lehetőség szerint a szisztémás terápiát. Az FDA besorolása szerint B kategóriába tartozó loratadine valamint cetirizine adható a várandósság alatt standard dózisban a várható előny/kockázat mérlegelésével, ugyanakkor a dózis emelésével kapcsolatban nagyon körültekintően kell eljárni, tekintettel arra, hogy nem állnak rendelkezésre erre vonatkozóan tapasztalatok (10,11). A gyermekek számára adható antihisztaminokat ill. ezek adagolási formáját az 2. táblázatban tüntettük fel.

#### Omalizumab

Az antihisztamin négyszeres dózissal emelése mellett kéthetes kezelést követően is jelentkező terápiazisztencia esetén a következő lépés az antihisztamin omalizumabbal való kiegészítése. A krónikus spontán urticaria kezelésében igazi áttörést jelentett az omalizumab megjelenése, mely kezdetben az asztma, majd 2014-ben a krónikus spontán urticaria terápiájában is elérhetővé vált. 300 mg, azaz 2x150 mg omalizumab adása javasolt havi rendszerességgel subcutan injekció formájában, amelyet lehet a kar, a has vagy a comb bőrére is adni. Hűtőszekrényben szükséges tárolni a készítményt 2-8 C°- on, nem fagyasztható. Kiemelt támogatásra kijelölt centrumokban bőrgyógyász szakorvos által felírható szer. A készítmény hatékonysága a felnőtt populációban 80 % feletti tehető; megjegyzendő ugyan, hogy az autoimmun urticariában szenvedő páciensek esetében a tünetmentesség nehezebben érhető el, és gyakoribb a részleges remisszió előfordulása is (12).

Az omalizumab nagyon megbízható, ritkán vannak mellékhatásai. Anafilaxia előfordulása csekély, 0,2%-ra tehető, ezt is inkább az első-második kezelésnél figyelték meg az injekció beadása után 2 órán belül. Felső légúti hurut, fejfájás, nyugtalanság előfordulási

Hatóanyag	Életkor	Kiszerezés	Adagolás
desloratadine	1 éves kortól	oldat	1-5 év: 1x2,5 ml 6-12 év: 1x5 ml
cetirizine	2 éves kortól	cseppek	2-6 év: 2x5 csepp 6-12 év: 2x10 csepp
rupatadine	2 éves kortól	oldat	10 -25 tskg: 1x2,5 ml 25 tskg felett: 1x5 ml
levocetirizin	2 éves kortól	oldat	2-6 év: 2x2,5 ml 6-12 év: 1x10 ml
Loratadine	2 éves kortól	cseppek	30 tskg alatt: 1x5 ml 30 tskg felett: 1x10 ml
bilastine	6 éves kortól	oldat	1x4 ml
fexofenadine	12 év felett	tabletta	1 tbl

### 2.táblázat

A gyermekek számára adható antihisztaminok és ezek adagolási formái

gyakorisága 5-6%, emellett szérumbetegség, izom-és ízületi fájdalom jelenhet meg ritkán. Néhány esetriportot lehet az irodalomban találni SLE megjelenésére, valamint gyakoribb parazita fertőzésekre (13).

A terápia indítása előtt valamint a kezelés során nem szükséges laboratóriumi vizsgálat. Általában 6 hónapig tartó kezelés javasolt, de nincsen pontos szakmai irányelv arra vonatkozóan, hogy meddig adható valamint arra, hogy hogyan hagyható el. Saját tapasztalataink alapján a fokozatos elhagyás, az injekció beadásának fokozatos nyújtásával ritkábban jár kiújulással. Az elhagyást követően kialakuló recidíva esetén a gyógyszer hatásvesztés nélkül visszaállítható (14).

Az alkalmazási előiratban foglaltak szerint 12 év feletti krónikus spontán urticariában szenvedő pácienseknek adható, ugyanakkor 12 év alattiak esetében is áll rendelkezésre néhány irodalmi hivatkozás. 150-300 mg havonta adott omalizumab hatásait vizsgálták 14, 6-11 éves kor közötti gyermek esetében. A gyermekek 81% -a vált tünetmentessé, részleges javulás pedig a betegek 19%-ánál volt észlelhető. A megfigyelések szerint a 6 év alatti betegeknél alacsonyabb dózis is elégséges volt a tünetmentesség eléréséhez. Súlyos mellékhatás gyermeknél sem fordult elő (15,16).

Mérsékelt mennyiségű (300 – 1000 terhesség), terhességi regiszterből és a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származó adatok arra utalnak, hogy malformatív vagy föto-, illetve neonatalis toxicitás nem

fordul elő. Átjut ugyan a placentán, de állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Mindezek alapján, ha klinikailag indokolt, a Xolair alkalmazása terhesség alatt megfontolható. A rendelkezésre álló vizsgálatok az omalizumab kiválasztódását írták le az anyatejbe, de szoptatott újszülöttre és csecsemőre kifejtett hatást nem tudták igazolni. Így akárcsak a terhesség esetében, úgy szoptatás alatt is, amennyiben klinikailag indokolt, a Xolair alkalmazása felmerülhet (17).

A betegek neme, a társuló angiodéma megléte, a kiindulási UAS7 score vagy az atópiás betegségek társulása nem volt összefüggésbe hozható az omalizumab kezelésre adott terápiás válasszal (18-22). Azt viszont több közlemény is kiemeli, hogy az alacsonyabb össz IgE szinttel (<15,2 U/l) rendelkező betegek voltak azok, akik nem reagáltak ezen terápiára (19,23).

### Ciklosporin

Az omalizumab kezelés kudarca esetén 6 hónap múlva vagy amennyiben a tünetek nem tolerálhatóak a beteg számára, akkor akár hamarabb is szükség lehet ciklosporin beállítására. Ezen terápia mellett a vérnyomás, a vesefunkciók és vérkép időszakos ellenőrzése szükséges. A gyógyszer a krónikus urticaria terápiajában off label alkalmazható, mellékhatás profilja az omalizumabhoz képest kedvezőtlenebb, mérsékelt hatékonyágú. Az irodalmi adatok szerint a betegek közel 65%-ánál várható



megfelelő terápiás válasz 5 mg/tskg/nap dózisú ciklosporin adásával (24). A ciklosporin terápia leállítását követően a betegek 50%-ánál fordulhat elő kiújulás 9 hónapon belül. Ilyen esetekben az 1,5-2 mg/tskg/nap dózisú fenntartó kezelés választható maximum 2 évig (25).

Egyéb rendelkezésre álló terápiák

A fent említett terápiák hatástalansága vagy nem kielégítő javulás előfordulásakor néhány egyéb lehetőség is felmerülhet. Az omalizumab terápiára részlegesen javuló betegeknél megfontolható a gyógyszer dózisának 450-600 mg -ig való emelése, vagy az alkalmazás gyakoriságának növelése 2-3 hetente való adagolással (23,26,27). A megfigyelések szerint magasabb BMI indexszel rendelkező betegek esetében gyakrabban volt szükség a dózis növelésére, illetve ezen betegeknél gyakoribb volt az emelt dózissal elért terápiás siker is. Az idősebb (57 év feletti) valamint korábban ciklosporinnal kezelt betegek körében is kifejezettebb terápiás hatást észleltek az omalizumab dózisának megemelésével (21,22). A dózis emelése biztonságos és hatékony volt.

Szelektált esetekben az omalizumab alacsony dózisú ciklosporinnal vagy tacrolimmussal való kombinálása megpróbálható (23).

A leukotrién antagonisták hatékonyságának evidencia szintje krónikus urticariában alacsony; ebből a csoportból a montelukast alkalmazásával volt a legjobb eredmény elérhető.

Dapson, sulfasalazine, methotrexat, H<sub>2</sub> antihisztaminok, antikoagulánsok, intravénás immunoglobulin, TNF-alfa gátlók hatékonysága urticariás betegeknél megkérdőjelezhető, 1-1 esetismertetés olvasható ezekkel kapcsolatban (8).

Szisztémás kortikoszteroid kezelés rutinszerűen nem javasolható, kivétel súlyos fellángolás vagy társuló arci ödéma esetében rövid ideig (5-10 nap) alacsony-közepes dózisban. (8, 23). Az egyéb terápiákra rezisztens esetekben autoimmun urticariában, egyedi esetekben szükség lehet elhúzódóbb szisztémás szteroid kezelésre, de szorosan figyelni kell a mellékhatásokra (28).

Klinikai vizsgálatok alatt álló készítmények a krónikus spontán urticaria kezelésében

Ligelizumab

A mindennapi betegellátás során szembesülünk azzal is, hogy sajnos az omalizumab és ciklosporin terápia nem jelent megoldást minden, emelt dózisú antihisztamin terápiára rezisztens beteg esetében, így egyre nagyobb az igény egyéb, új terápiás lehetőségekre. Ígéretes Fázis IIB vizsgálatok eredményeiről számolt be nemrégiben Maurer és munkacsoportja a ligelizumabmal kapcsolatban, mely egy új, magas-affinitású, humanizált monoklonális anti -IgE antitest. A közel 400 beteget felölelő, placebo kontrollált vizsgálatba középsúlyos és súlyos krónikus spontán urticariás beteget vontak be, akik a ligelizumab különböző dózisait (24 mg, 72 mg, 240 mg) vagy 300 mg omalizumabot kaptak 4 hetente 12 héten át subcutan

injekció formájában. A leghatékonyabbnak a 72 mg dózisú ligelizumab mutatkozott, amely 12 hetes kezelést követően ezen súlyos betegek 51% -ánál eredményezett komplett remissziót, összehasonlítva az ugyanennyi ideig adott 300 mg dózisú omalizumab által kiváltott 26% -os teljes tünetmentességgel. A szerzők a nagyobb hatékonyságot azzal magyarázzák, hogy a ligelizumab erősebben kötődik az IgE -hez, mint az omalizumab (29,30,31).

IL- 5 targeted terápiák

Az anti IL-5 monoklonális antitestek csoportjába tartozó mepolizumab és reslizumab alkalmazásáról lehet olvasni klinikai vizsgálatok kereteiben krónikus spontán urticaria és krónikus indukálható urticaria esetében is. Egy fázis 1 vizsgálat keretén belül a krónikus spontán urticariában szenvedő betegeknél 100 mg subcutan injekciót adtak mepolizumab-ból a 0., 2., 4., 6., és 8. héten, összesen 5 alkalommal. Egy másik klinikai vizsgálatban a benralizumabot, egy IL-5 receptor ellenes antitestet adtak havonta egy alkalommal 3 hónapon keresztül. Ezen klinikai vizsgálatok eredménye jelenleg kiértékelés alatt van (32,33,34).

Dupilumab

A dupilumab interleukin-4 (IL-4) alfa-receptor elleni humán monoklonális antitest, mely az IL-4/IL-13 jelátvitelt egyaránt gátolja.

Hatékonysága a középsúlyos és súlyos atópiás dermatitis, asthma, valamint a krónikus nasalis polipózissal járó rhinosinusitis kezelésében jól ismert. Lee és munkatársai 6 olyan krónikus spontán urticariás beteg dupilumab kezelés során szerzett kedvező tapasztalataikról számoltak be nemrégiben, akiket korábban 300 mg-600 mg dózisú omalizumabmal sikertelenül kezeltek. A dupilumab terápiát az atópiás dermatitis kezeléséhez hasonlóan 600 mg kezdő dózissal indították, majd kéthetente 300 mg -ot adtak 16 héten keresztül (35). A csalánkiütéses betegek esetén észlelt javulás háttérben valószínűleg az állhat, hogy az IL-4 és/vagy IL-13 szintje emelkedett a krónikus spontán urticariás betegek szérumban (36). Továbbá, ezen betegek bőrbioptizás mintájában is emelkedett azon sejtek száma, amelyek IL-4-et expresszálnak (37).

Avdoralimab

Az avdoralimab egy humán monoklonális antitest, amely specifikusan kötődik és gátolja a C5a receptort. A készítménnyel klinikai vizsgálatok folynak a krónikus spontán urticaria mellett a COVID-19 asszociált súlyos pneumonia illetve bullosus pemphigoid esetében is (38).

### **Krónikus indukálható urticaria terápiás lehetőségei**

A krónikus indukálható urticariák leggyakoribb formáját képező urticaria factitia kezelése során a trigger faktor kerülése és modern második generációs antihisztaminok akár négyszeresre is emelhető dózisa

mellett jó hatékonyságú a cinnarazin iprazochrom kombinációs terápia (39). Érdemes fokozatosan emelkedő dózisban beállítani a kezelést a 2x1 tablettá iprazochrom (Divascan) és a 3x1 tablettá cinnarazin (Stugeron) fenntartó dózis eléréséig. A betegek jól tolerálják ezen gyógyszereket, ritkán étvágy fokozódásról számolnak be. Antihisztamin rezisztens esetekben off label terápiaként a szakirodalomban omalizumab valamint ciklosporin esetében is vannak esetismertetések ebben a betegcsoportban. Engin és munkatársai narrow band UVB valamint PUVA kezelés hatékonyságáról számoltak be egyes terápia rezisztens betegeknél (40).

Egyéb indukálható krónikus urticaria formákban, mint a hideg, a meleg, a kolinerg vagy a késői nyomási urticaria esetén is több irodalmi leírás is olvasható omalizumab hatékonyságáról. Az anti-IgE terápia krónikus hideg urticariában szenvedő 20 betegből 15 esetében, azaz a betegek 75%-ánál vezetett komplett remisszióhoz (41,42). Hasonló eredményeket találtak késői nyomási és szoláris urticaria esetén is, itt 62-76% közötti volt a javulás mértéke, bár megjegyzendő, hogy alacsony esetszámban történtek a leírások (43-47).

## Összefoglalás

A krónikus urticaria heterogén, az életminőséget jelentősen rontó, nehezen karbantartható betegség. Az antihisztaminok, a ciklosporin és az omalizumab az egyedüli elérhető kezelések, de sajnos a betegek egy része ezen készítmények használata mellett sem javul kellőképpen, így kiegészítő és jobb terápiákra van szükség. A betegség patomechanizmusának fokozatos megismerésével a közeljövőben további új terápiás lehetőségek ugrásszerű növekedése várható.

### IRODALOM

- Zuberbier T., Balke M., Worm M. és mtsai.: Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* (2010) 35, 869-873.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. és mtsai.: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO. Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* (2014) 69, 868-887.
- Mario S., Ignatio J.A., Ilaria B. és mtsai.: The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life and management. *World Allergy Org Journal.* (2021) 14, 6.
- Giménez-Arnau A., DeMontojoye L., Asero R. és mtsai.: The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells. *Allergy Clin Immunol Pract.* (2021) 9, 2195-2208.
- Yuhki Y., Shunsuke T., Koichiro O. és mtsai.: The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Cells.* (2021) 10, 1759.
- Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P. és mtsai.: A serological mediators in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. (1986) 114, 583-590.
- Sonali J.B., Soman A., Amanda S.: Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* (2019) 10, 627.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. és mtsai.: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* (2018) 73, 1393-1414.
- Guillen-Aguinaga S., Jaureguipresa I., Guillen-Grima. és mtsai.: Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: systemic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* (2016) 175, 1153-1165.
- Weber-Schoendorfer C., Schaefer C.: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* (2008) 26, 19-23.
- Schwarz E., Nayak S., Koren G.: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during the pregnancy: a systemic review and meta-analysis. *Drug Saf.* (2008) 31, 775-778.
- Maurer M., Rosen H., Hsieh H. és mtsai.: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Eng J Med.* (2013) 10, 924-935.
- Zhao Z.T., Ji C.M., Yu W.J. és mtsai.: Omalizumab for treatment of CSU. *J Allerg Clin Immunol.* (2016) 137(6), 1742-1750.
- Agache I., Rocha C., Pereir A. és mtsai.: Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systemic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy.* (2021) 76, 59-70.
- Wang E., Chan K.: Chronic urticaria in children: an Update on diagnosis and treatment. *Current All Asthma.* (2020) 20, 31-38.
- Caffarelli C., Paravati F., Hachem M. és mtsai.: Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Ped.* (2019) 45(101), 2-25.
- Xolair alkalmazási előírás. [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_hu.pdf)
- Marzano A.V., Genovese G., Casazza G. és mtsai.: Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33(5), 918-924.
- Straesser M.D., Oliver E., Palacios T. és mtsai.: Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2018) 6, 1386-1388.
- Metz M., Vadasz Z., Kocatiürk E. és mtsai.: Omalizumab up-dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clinical Review in Allergy Immunol.* (2020) 39, 38-45.
- Salman A., Comert E.: The real life effectiveness and safety of omalizumab up-dosing in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Cutan Med Surg.* (2019) 23(5), 496-500.
- Curto-Barredo L., Spertino J., Figueras-Nart I. és mtsai.: Omalizumab up-dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* (2019) 179, 210-212.
- Kaplan P.: Diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* (2020) 75, 1830-1832.
- Kessel A., Toubi E.: Cyclosporine A in severe chronic spontaneous urticaria: the portion for long-term therapy. *Allergy.* (2020) 65, 1478-1482.
- Vena G.A., Cassano N., Colombo D. és mtsai.: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 55, 705-709.
- Maurer M., Kaplan A., Rosén K. és mtsai.: The XTEND -CIU study: Long term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* (2018) 141(3), 1138-1139.
- Aghdam M., van der Broek F., Rijken F. és mtsai.: High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2018) 8, 1426-1427.
- Vás K., Altmayer A., Mihályi L. és mtsai.: Successful treatment of autoimmune urticaria with low-dose prednisolone therapy administered for a few months: a case series of 42 patients. *Dermatology.* (2017) 233(6), 419-424.
- Maurer M., Giménez-Arnau A.M., Sussman G.: Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *The New England J Med.* (2019) 381, 1321-1332.
- Murat T., Yilmaz I.: High-dose omalizumab versus ligelizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* (2021) 182, 461-462.

31. *Muntyanu A., Ouchene L. és mtsai.*: Ligelizumab is superior to omalizumab for chronic spontaneous urticaria. *J Cutan Med.* (2020) *24(2)*, 201-202.
32. *Magerl M., Terhorst D., Metz M. és mtsai.*: Benefit of mepolizumab treatment in chronic spontaneous urticaria. *J Deutsch Dermatol Ges.* (2018) *16*, 477-478.
33. *Maurer M., Zuberbier T., Metz M., és mtsai.*: Benefit from reslizumab treatment in chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) *32*, 112-113.
34. *Bergman K.C., Altrichter S., Maurer M.*: Benefit of benralizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) online May 29.
35. *Lee J.K., Simpson S.K.*: Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2019) *7*, 1659-1661.
36. *Caproni M., Cardinali C., Giomi B. és mtsai.*: Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci.* (2004) *36*, 57-59.
37. *Ying S., Kikuchi Y., Meng Q. és mtsai.*: TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol.* (2002) *109*, 694-700.
38. *Maurer M., Khan D., Kormi D. és mtsai.*: Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. *Am Acad Allergy Asthma Immunol.* (2020) *11*, 1067-1078.
39. *Husz S., Tóth-Kása I.*: Combined pizotiphen and cinnarizine treatment in urticaria factitia. *Hautarzt.* (1987) *62(4)*, 325-329.
40. *Engin B., Ozdemir M., Balevi A. és mtsai.*: Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol.* (2008) *88(3)*, 247-251.
41. *Chicharo P., Rodriguez P., Argila D.*: Omalizumab in the treatment of chronic inducible urticaria. *Actas Dermosifiliorg.* (2017) *108*, 423-431.
42. *Metz M., Altrichter S., Ardelan E. és mtsai.*: Anti-immunglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* (2011) *154*, 177-180.
42. *Brodská P., Schimid P.*: Treatment of severe cold urticaria with omalizumab. *Case Rep Dermatol.* (2012) *4*, 275-280.
44. *Baliu-Piqué C., Aguilera P.*: Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) *30*, 704-706.
45. *De-Dios Velazques A., Gonzales -de Arriba M. és mtsai.*: Effectiveness of omalizumab in severe solar urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2016) *116*, 256-264.
56. *Müller S., Rafei-Shamsabadi D., Renzel S. és mtsai.*: Bullosus delayed pressure urticaria responding to omalizumab. *Acta Derm Venerol.* (2016) *96*, 416-417.
47. *Bindselev-Jensen C., Skov P.S.*: Efficacy of omlizumab in delayed pressure urticaria. *Allergy.* (2010) *65*, 138-139.

Érkezett: 2021.09.06.

Közlésre elfogadva: 2021.09.12.

## Prurigo nodularis, prurigo chronica új terápiai lehetőségei

### Prurigo nodularis, prurigo chronica, new therapeutic options

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A prurigo nodularis (PN) krónikus viszketés talaján kialakuló bőrbetegség. A krónikus viszketés hátterében számos ok állhat. Az utóbbi évek kutatásai egyre jobban feltárják a viszketés kialakulásának különböző mechanizmusait, így teremtve lehetőséget újabb, hatékonyabb terápiai célpontok felismerésére. A dolgozatban összefoglaljuk a krónikus viszketés, a prurigo kialakulásának különböző eddig ismert lehetséges útvonalait és az újabb terápiai lehetőségeket.*

#### Kulcsszavak:

pruritus – prurigo – viszketés

#### SUMMARY

*Prurigo nodularis (PN) is a skin disease that develops on chronically itchy skin. There are various causes behind the chronic itch. Due to intensive research in recent years different mechanisms that can participate in the development of chronic pruritus have been discovered, opening up new therapeutic targets for treatment. Here we review the various mechanisms behind chronic pruritus and discuss the novel therapies for PN.*

#### Key words:

pruritus – prurigo - itch

A prurigo nodularis (PN) erősen viszkető barnásvörös papula főleg a bőrfelszín azon területein, melyet a beteg kezével elér és ezáltal képes a területet vakarni (1. ábra). Az elváltozás kialakulása különböző, erős viszketéssel járó kórképek talaján, a beteg által mechanikus behatásnak, vakarásnak kitett területeken jön létre. A PN az atópiás dermatitis tünete is lehet, a krónikus viszketés és vakarás hatására kialakulhatnak a jellegzetes viszkető göbcsék az atópiás dermatitises bőrön is.

A prurigos göbcsé szövettanára az epidermisben hyperplasia, hyperkeratosis és hypergranulosis jellemző, a papillaris dermis kis erei körül pedig masszív mononucleáris sejtes, lymphocytás beszűrődés (2. ábra).

A betegség hátterében a bőr csillapíthatatlan, krónikus viszketése áll. A viszketés kialakulásának klasszikus útja az epidermisz papillaris rétegében elhelyezkedő szabad érzőideg végződésének aktiválásához kötődik. Az inger a gerincvelői hátsó gyökökön keresztül vagy a Gasser dúcon keresztül jut el a spinothalamicus vagy a trigeminothalamicus pályákon a szomatoszenzoros kéregbe. A felszálló aktiváló inger mellett leszálló pályán gátló ingerek is érkeznek az agyból a gerincvelői gyökhöz. A viszketésre külön érzékelő apparatusunk van, a C rostok egy kis csoportja kizárólag a viszketés érzékeléséért felelős. Ezen rostok egy kis hányada hisztamin függő, de nagyobb részük hisztamin independens. A C rostok mellett myelin hüvellyel rendelkező afferens idegek is képesek a viszketés közvetítésére (1).

Levelező szerző: Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.

e-mail cím: bata.zsuzsa@med.u-szeged.hu

A viszketéssel járó bőrbetegségek mellett számos környezeti faktor (rovarcsípés, növények, a bőr kiszáradása) bőr eredetű (pruritoceptív) viszketést okoz. Jól ismert a különböző szisztémás betegségek kapcsán kialakuló viszketés, ilyen betegségek a cholestasis, veselégtelenség, myeloproliferatív betegségek és hyperthyreoidizmus, de daganatos betegségek. HIV, hepatitis C fertőzés, diabetes mellitus is járhatnak erős viszketéssel és ennek következtében prurigo kialakulásával. Gyógyszerek is indukálhatnak viszketést valódi túlérzékenység kialakulása nélkül is. Neuropathiás viszketés centrális vagy perifériás idegsérülés kapcsán jelentkezik, viszketés gyakran kíséri a postherpeses neuralgiát, ismert a brachioradial pruritus és a notalgia paresthetica. Psychogén eredetű viszketés obszesszív-kompulzív személyiség zavarban, depresszióban, psychosisban jellemző (2). Különösen idősebb korban általános a bőr szárazsága miatt kialakuló viszketés, aminek következménye prurigo kialakulása lehet. Ilyenkor elsősorban lokális készítmények alkalmazásával, a bőr zsírozásával lehet a viszketést csökkenteni és a prurigo kialakulását megelőzni.

Mind a prurigo kialakulásában, mind a krónikus viszketés fenntartásában a bőr gyulladása szerepet játszik. Alimfociták, a masztociták és az eozinofil sejtek által kibocsátott különböző anyagok, melyek az idegrostok működését is befolyásolják feltehetően hozzájárulnak a kialakuló krónikus viszketéshez és így



1. ábra

Jellegzetes excoriált prurigos göbcsék láthatók egy beteg végtagján.  
SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika anyagából, Belső Nóra jóvoltából.

a prurigo kialakulásához. A masztociták kimázt, triptázt és karboxypeptidázt termelnek, ezek közeli kapcsolatban vannak a calcitonin gén kapcsolt peptid (CGRP) pozitív és substance P (SP) pozitív idegekkel. A masztociták aktiválása számos preformált (hisztamin, triptáz) és de novo kialakuló anyag-CGRP, SP, endothelin1 (ET-1), vazóaktív intesztinális peptid (VIP), lipid mediátorok (leukotriének, prosztaglandin D2), különböző citokinek (tumor nekrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukinek, IL-4, IL-13, 31), növekedési faktorok, kemokinek (granulocita-makrofág kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF), és CC kemokin ligand 5 (CCL5)-felszabadulásához vezet. A thromboxane A2 szerepét polycythaemia vera viszketésében valószínűsítik. A TNF- $\alpha$ , a leukotriének, a substance P, a neurokinin-1 receptoron keresztül, az endothelin 1, az idegnövekedési faktor (nerve growth factor, NGF) mind szerepet játszanak a viszketés kialakulásában.

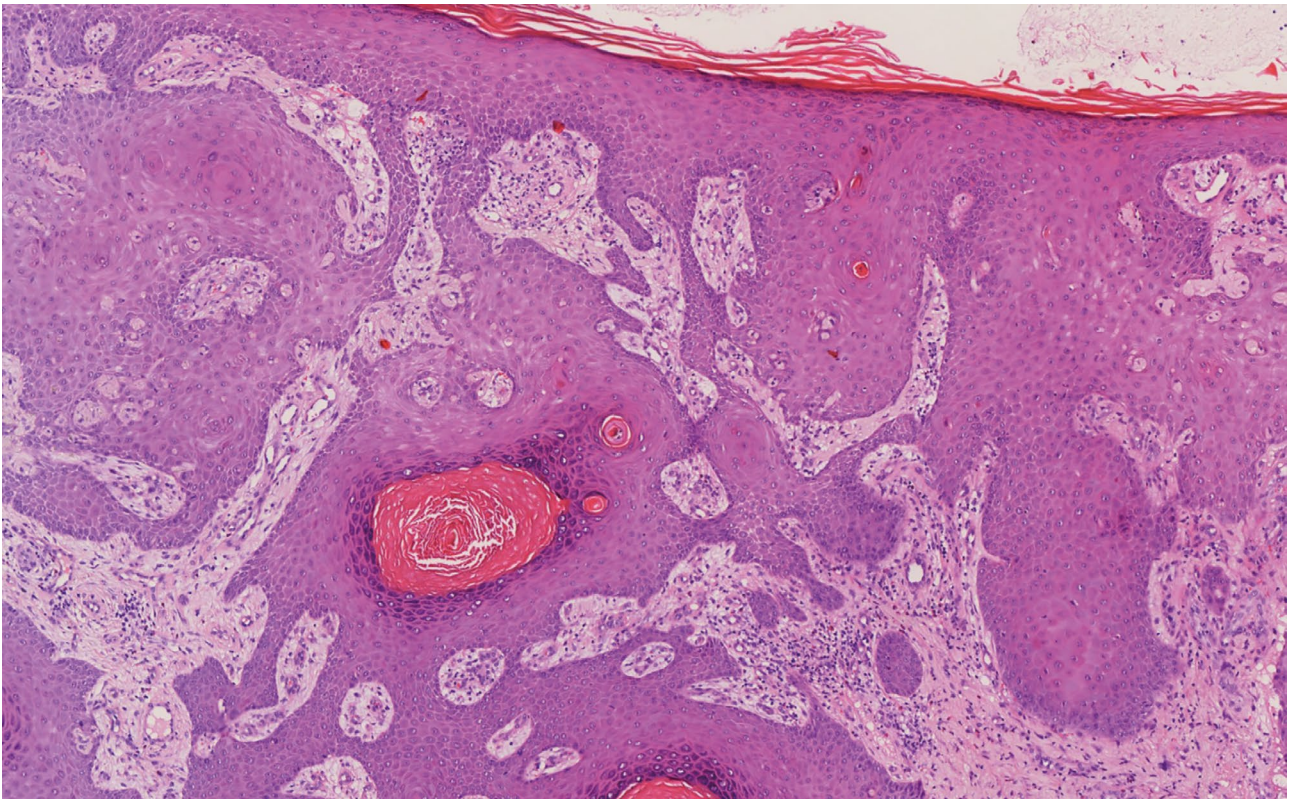
Az érző idegek a sejtek aktiválását neuropeptidek, neurotransmitterek kibocsátásával szabályozzák. Jellemzően a sejtek és az idegvégződések is rendelkeznek azokkal a receptorokkal, melyek a termelő anyagok ligandjai. Ezek a kapcsolatok a sejtek és az idegrostok között igen változatos kommunikációt eredményeznek (3). Az utóbbi években az IL-31, melyet a masztocitákon kívül a keratinociták, a Th2-es típusú limfociták és az eozinofil sejtek is termelnek szintén intenzív figyelmet kapott mind a kutatás, mind a gyógyítás területén (4,5). Nemolizumab

az IL-31 receptort gátló humanizált antitest 0,5 mg/kg dózisban subcutan alkalmazva igen hatékonyan bizonyul prurigo nodularisban a viszketés csökkentésére (6). Az oncostatin m (OSM) béta receptort blokkoló monoklonális antitest klinikai vizsgálatai is folynak prurigo nodularisban. Az oncostatin M receptor  $\beta$  (OSMR $\beta$ ) és az IL-31 receptor  $\alpha$  (IL-31RA) komplexet képezve az IL-31 receptora. PN léziójában az OSMR $\beta$  receptor fokozott kifejeződését írták le (7). A neurokinin receptor 1 (NK-1) antagonistá serlopitant ígéretesnek hatott PN-ben, utóbb azonban a klinikai vizsgálatokban nem bizonyult hatása szignifikánsan jobbnak a placebóénál (8).

Az eozinofil sejtek által termelt neuropeptidek, az eozinofil kationos protein, neurotoxinok, a major bázikus protein és az eozinophil protein X szerepét szintén feltételezik a prurigo kialakulásában, prurigóban az eozinophil kationos protein és eozinofil neurotoxin emelkedett szintjét is kimutatták (9).

Az utóbbi időben megismert és intenzíven kutatott terület a Mas-kötődő G protein kapcsolt receptorok (Mrgpr) szerepe a masztocita aktiválásban (10). Ezek a receptorok elsősorban a masztocitákon és az érző neuronokon található, jellemzően többféle ligandot kötnek, legjobb affinitással a pruritogén hatásukat. Cloroquin, epesavak, bilirubin, BAM8-22 peptid (a proenkefalin A protein proteolitikus produktuma) ezeken a receptorokon keresztül okoz viszketést. Gyógyszer





2. ábra

A prurigo noduláris jellegzetes szövettani képe. Hyperkeratosis, a hám kiszélesedése, hypergranulosis, az ér körül mononucleáris sejtes beszűrődés. Varga Erika jóvoltából.

indukálta reakciókban is szerepet játszanak, vancomycin, fluorokinolonok, izomrelaxánsok megelőző szenzitizáció nélkül, első alkalmazáskor képesek allergiás tüneteket indukálni az MrgprX2 receptort aktiválva (11). Az Mrgpr receptorok viszketést okozó hatása független a hisztamintól. Egy másik jobban ismert hisztamin független viszketést kialakító út a proteázok által aktivált receptor 2-ön (PAR-2) keresztül valósul meg. A PAR-2 aktivációja a TRPV-1 csatornákon keresztül közvetíti a viszketést. Ezek a TRP csatornák Ca függő tranziens receptor potenciállal rendelkező csatornák. A TRPV-1 (tranziens receptor potenciál vallinoid-1) csatornák szerepét a hisztamin mediálta viszketésben is leírták, szerepük van a cholestasis mellett kialakuló viszketésben is. Rövid aktivációjuk viszketéshez vezet, krónikus aktiválásuk során azonban deszenzitizálódnak, ami antipruritikus hatású. A capsaicin alkalmazása során ez utóbbi jelenség vezethet a viszketés csillapításához.

Az endokannabinoid rendszer szerepét is kutatják, elsősorban a viszketés terápiájában lehet fontos a szerepe. Az érzőidegvégződéseken a CB-1 endokannabinoid receptor kolokalizált a TRPV-1 csatornával és CB-1 agonisták a hisztamin mediált viszketést csökkentik. Masztociták, keratinociták, fibroblasztok is kifejezik a CB-1 és CB-2 receptorokat, melyek aktivációja a viszketés csökkentéséhez vezet.

A hisztamin közvetített viszketés főleg a H1 receptorokon keresztül valósul meg, a H1 receptor a TRPV-1 csatorna aktiválásához vezet. A H2 receptornak

nincs szerepe a viszketésben, a H3 receptor aktiváció a viszketést inkább csökkenti. A hisztamint legnagyobb affinitással a H4 receptorok kötik. Ezek a receptorok túlnyomóan az immunsejteken, T sejteken, dendritikus sejteken, masztocitákon és eozinofil sejteken fejeződnek ki, így a hisztamin közvetített gyulladásban jelentős szerepük van (12). Szelektív blokkolásuk atópiás dermatitisben csökkenti a viszketést és a bőrgyulladást (13).

Prurigo kezelésében a lokális kezelésnek sok esetben csekély az eredményessége. A lokális kezelés lehetőségeiről részletes összefoglaló található a BVSZ 86. évfolyam 5. számában (14). Fénykezelés segíthet, UVA, psoralennel kombinálva PUVA, UVA1, széles és szűk spektrumú UVB alkalmazható. A fény immunmoduláló hatása mellett az idegvégződésekre is hat, így a krónikus viszketésben jó hatású lehet.

Prurigóban a viszketés csillapítására a nem-szedáló, újabb generációs antihisztaminok nem alkalmasak, ezek kizárólag hisztamin mediált reakciókban hatásosak. Kiterjedt bőrgyulladással járó, főleg éjszakai viszketést okozó panaszok esetén a szedatív hatású első generációs antihisztaminok hatékonyabban csökkentik a viszketést és segítik a beteg éjszakai pihenését. Opioid  $\mu$  receptor antagonisták (naloxone) csökkentik a viszketést, a  $\mu$  opioid receptor agonisták a központi idegrendszeren hatva elsősorban az opiátok által indukált viszketést csökkentik, de hatékonyak az urémiás pruritus csökkentésében is. A szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI) paroxetin, sertralín malígnus betegségekhez társuló, urémiás és

cholestatishoz társuló viszketés és következményes prurigo csillapításában segíthetnek. Terhességi intrahepatikus cholestatásban ursodeoxycholsav csökkentheti a viszketést. A triciklikus antidepresszáns doxepin potens antihisztamin hatással is rendelkezik, krém formájában egyes országokban lokális kezelésként is elérhető a viszketés csillapítására. Gabapentin és pregabalin az urémiás, neuropathiás viszketés csökkentésében hatékony szerek.

A kifejezett viszketéssel együttjáró gyulladós eredetű bőrgyógyászati kórképekben, mint az atópiás dermatitis, krónikus spontán urticaria, psoriasis a jól ismert mellékhatásokkal rendelkező immunszuppresszív terápiákat (steroid - cyclosporin - mycophenolate mofetil - methotrexate) a jóval hatékonyabb és kevesebb mellékhatással rendelkező biológiai terápiák váltják fel, melyek a sokszor elviselhetetlen viszketés csillapításában is igen hatékonyak. A közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis kezelésében alkalmazható dupilumab, mely az IL-4 receptor  $\alpha$  blokkolásán keresztül az IL-4/IL-13 jelátvitelt gátolja, hatékony terápia az atópiás dermatitishez kapcsolódó prurigo kezelésében (15).

#### IRODALOM

1. Brennan F.: The pathophysiology of pruritus - a review for clinicians. *Prog Palliat Care.*(2016) 24, 133-146.
2. Nowak D., Yeung J.: Diagnosis and treatment of pruritus. *Can Fam Physician.*(2017) 63, 918-924.
3. Steinhoff M., Buddenkotte J., Lerner E.A.: Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev.*(2018) 282, 248-264.
4. Gibbs B.F., Patsinakidis N., Raap U.: Role of the pruritic cytokine IL-31 in autoimmune skin diseases. *Front Immunol.* (2019) 10, 1383.
5. Ruzicka T., Hanifin J.M., Furue M. és mtsai.: Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *New Engl J Med.* (2017) 376, 826–835.
6. Stander S., Yosipovitch G., Legat F.J. és mtsai.: Trial of nemolizumab in moderate to severe prurigo nodularis. *New Engl J Med.* (2020) 382, 706-716.
7. Hashimoto T., Nattkemper L.A., Kim H.S. és mtsai.: Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta. *Exp Dermatol.* (2021) 30, 804-810.
8. Mark T.: Menlo's serlopitant for prurigo nodularis itching flunks two phase III trials. *BioSpace* [Internet]. 2020 Apr 6. Available from: <https://www.biospace.com/article/menlo-s-serlopitant-for-prurigo-nodularis-itching-flunked-2-phase-iii-trials>
9. Johansson O., Liang Y., Marcusson J.A. és mtsai.: Eosinophil cationic protein- and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. *Arch Dermatol Res.* (2000) 292, 371-378.
10. Bader M., Alenina N., Andrade-Navarro M. és mtsai.: Mas and its related G protein coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacol Rev.* (2014) 66, 1080-1105.
11. Porebski G., Kwiecien K., Pawica M. és mtsai.: Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol.* (2018) 9, 3027.
12. Schaper-Gerhardt K., Rossbach K., Nikolouli E. és mtsai.: The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *British J Pharmacol.* (2020) 177, 490-502.
13. Werfel T., Layton G., Yeadon M. és mtsai.: Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2018) 143, 1830–1837.
14. Zahorcsek Zs.: Prurigo nodularis. *BVSZ* (2010) 86, 152-154.
15. Napolitano M., Fabbracini G., Scalvenzi M. és mtsai.: Effectiveness of dupilumab for the treatment of generalized prurigo nodularis phenotype of adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* (2020) 31, 81-84.

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.09.



# Lichen ruber planus új terápiás lehetőségei

## New therapeutic strategies of lichen ruber planus

BELSŐ NÓRA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert  
Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A lichen ruber planus vagy lichen planus (LP), egy krónikus immunmediált gyulladási betegség, mely leggyakrabban a bőrt, az orális és genitális mukózát, a skalpot és a körmöket érinti. A könyök, alkar és láb hajlító felszínén apró, lapos, fényes felületű, livid pruriginózus papulák és plakkok, a nyálkahártyán a fehér Wickham-rajzolat jellemzi. Enyhébb esetben helyi vagy intralézionális szteroid terápia javasolt, súlyos, kiterjedt tünetek esetén szisztémás kortikoszteroidot, acitretint vagy szisztémás immunoszuppresszív szereket, illetve szűk spektrumú UV-B kezelést alkalmazunk. A bőrtünetek egy-két éven belül spontán is remisszióba kerülhetnek, ezzel szemben a nyálkahártya tünetek sokkal nehezebben gyógyulnak és terápia rezisztensebbek is.*

#### Kulcsszavak:

**lichen – gyulladás – papula – pruritus –  
steroid – acitretin**

### SUMMARY

*Lichen ruber planus/lichen planus (LP), is a chronic immune-mediated inflammatory disease that affects the skin, oral mucosa, genital mucosa, scalp and nails. Planar, purple, polygonal, pruritic, papules and plaques appear on the flexor surfaces of the wrists, forearms and legs. Mucosal lesions are often lacy, reticular, white lines known as Wickham striae. Topical corticosteroids are the first-line therapy for all forms of LP, for severe, widespread LP systemic corticosteroids, acitretine, oral immunosuppressants or narrowband UVB therapy should be considered. Cutaneous LP may resolve spontaneously within one or two years, while mucosal LP may be more persistent and resistant to treatment.*

#### Key words:

**lichen – inflammation – papule – pruritic –  
steroid – acitretin**

A cutan LP a lakosság 1%-ában jelentkezik (1). Főként a 30-60 év közötti populációt érinti, a gyermekkori bőrre lokalizálódó lichen ritka (2). A betegség krónikus lefolyású, a recidívák gyakoriak. Pontos etiológiája a mai napig nem tisztázott. Patomechanizmusa T sejt mediált, a dermisben mind a CD4+, mind a CD8+ sejtpopulációk akkumulálódnak, míg a léziókban az epidermisz bazális rétegét az aktivált CD8+ sejtek infiltrálják. Ezek többsége CD8+ és CD45RO+ sejt, magas  $\alpha$ - $\beta$  T-sejt receptor (TCR) expressziós mintázattal (3). A tünetes bőrben az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1) és a Th1 immunválaszban részt vevő interferon (IFN)-gamma, tumor nekrosis faktor (TNF)- $\alpha$ , IL6, és IL8 kifejeződése magas, ezek alapján feltételezhető, hogy ezek a faktorok részt vesznek az LP patomechanizmusában (4). A Hepatitis C vírus patoetiológiai szerepe nem tisztázott, esettanulmányok alapján készült metaanalízisben a HCV fertőzés és az LP megjelenése között szignifikáns asszociációt mutattak ki (5). Az LP bizonyos variánsai HLA- A3, A5, A28, B8, B16, Bw35, B7, B18, Aw19, Cw8 asszociáltak (6). Bizonyos gyógyszerek ugyancsak indukálhatják a LP kialakulását (7).

### Klinikai tünetek

A betegség leggyakrabban a bőrt, az orális és genitális mukózát, a hajas fejbőrt és a körmöket érinti. A bőrtüneteket az angolszász irodalomban használt „6P” segítségével karakterizáljuk: lapos (planar), livid (purple), polygonális, pruriginosus papulák és plakkok jellemzik megjelenését. A papulák 1-3 mm nagyságúak, felszínük viaszosan fénylik, tömött tapintatúak, csoportosan helyezkednek el, de nem olvadnak össze (1. ábra). Predilekciós helyek a könyök, alkar és láb hajlító felszínei, mechanikai stressz, trauma hatására a Köbner-jelenség miatt az érintett területek tünetessé válnak. A nyálkahártyán a szarvasagancs-szerűen elágazódó, fehér rajzolatot adó Wickham-striákat láthatjuk (2. ábra). Kínzóan erős viszketéssel járhat, a léziók gyakran posztinflammatorikus hiperpigmentációval gyógyulnak (8). Megjelenési formái alapján megkülönböztetjük a hipertrófiás, az anuláris, a bullosus, az aktinikus, az inverz, az atrófiás LP-t, a lichen planus pigmentosust és a lichen planopilarist (follikuláris lichen planus). Lineáris lichenben a végtagokon vonalas

Levelező szerző: Belső Nóra dr.

e-mail cím: belso.nora@med.u-szeged.hu



1. ábra

Lichen planus bőrtünetei („6 P”)



2. ábra

Lichen nyálkahártya tünetei, Wickham rajzolat

elrendeződésben láthatók a papulák, gyakori a Köbner-jelenség. Az anuláris lichen az esetek 10%-ában látható, itt a papulák kör alakban csoportosulnak, a centrális rész intakt (3. ábra). Ez a forma leggyakrabban a genitáliákon



3. ábra

Anuláris lichen

és a bukkális mukózán látható (4. ábra). Az atrófiás lichen ritka, jól demarkált, fehér, rózsaszínes vagy kékes szuperficiálisan atrófiás papulák, plakkok jellemzik. A hipertrófiás lichen általában a végtagokon jelentkezik, ennél a formánál a legkifejezettebb a viszketés (9). A nyálkahártyán jelentkezik az erozív vagy ulceratív lichen, az orális érintettség mellett a nőknél 25%-ban érintett a vulva és a vagina is (5. ábra), az orális lichen





4. ábra  
Péniszre lokalizált lichen



5. ábra  
Vulvovaginális lichen

és a köröm, hajas fejbőr, nyelőső vagy szem LP együttes előfordulása jelentősen ritkább (9). Az orális lichen gyakran tünetszegény, ugyanakkor a léziók fájdalmasak és az életminőséget jelentősen rontják. Az erozív nyálkahártya lichen esetében gyakori a szekunder Candida infekció. Férfiaknál több esetben számoltak be az erozív orális lichen planus malignus transzformációjáról (10). Az anuláris forma a glansz péniszben gyakori, a fehér, vonalas léziók ritkábban fordulnak elő, főként a vulván, vaginán, péniszben és a herezacskón. A vulván jelentkező retikuláris papulák és súlyos eróziók uretrális sztenózis kialakulását eredményezhetik. A vizelés fájdalmas, a viszketés igen kifejezett lehet. Több tanulmány szerint az orális lichen planusban szenvedő nők több, mint 50%-ában a vulváris

lichen planus nem kerül diagnosztizálásra (11). A betegek 10%-ában jelentkezik köröm vagy hajas fejbőr érintettség. A skalpon (lichen planopilaris) megjelenő hámló, viszkető papulák kezelés nélkül hegesedéssel gyógyulnak (12). A körömön szabálytalan, longitudinális vonalak láthatók, a körömlemez elvékonyodhat, a körömágy atrofizálhat, subungvális keratosis jelentkezhethet (6. ábra). Az „Overlap” szindrómák közül a leggyakrabban a Lichen planus pemphigoides és a lichen planus-lupus erythematosus overlap szindróma fordul elő. A lichen planus pemphigoides esetében a tünetmentes és a már meglévő lichenoid papulák területén is hólyagok jelentkezhetnek, ezzel szemben a bullosus lichen planusban a bullák megjelenése kizárólag a hosszú ideje meglévő lichenoid tünetekre korlátozódik. Direkt immunfluoreszcenciás vizsgálattal a dermo-epidermális junctionában IgG és C3 depozíciót láthatunk (13). Lichen planus-lupus erythematosus overlap szindrómában a beteg mindkét betegség tüneteit egyidejűleg mutatja, ebben az esetben a felső végtagokon verrukózus papulák és nodulusok, illetve kékes atrófiás plakkok jelentkeznek (14).



6. ábra  
Körömre lokalizált lichen

Szövetteni jellemzői a parakeratózis nélkül járó hiperkeratózis, a bazális sejtsor vakuoláris degenerációja, a Civette testek (apoptotikus keratinociták) jelenléte az epidermisz alsó rétegében, szakaszos hipergranulózis, a dermo-epidermális junctionában övszerű limfocitás infiltráció, az eozinofil kolloid testek (apoptotikus keratinociták) jelenléte a papilláris dermiszben és a pigment inkontinencia (15).

## Diagnózis

A klinikai tünetek alapján az esetek többsége diagnosztizálható, de a szövettan sokszor segít a diagnózis felállításában. Rutinszerűen nem végzünk immunfluoreszcenciás vizsgálatot. A direkt immunfluoreszcenciás (DIF) vizsgálat a bullosus lichen és az autoimmun hólyagos betegségek differenciál diagnosztikájában segít, lichenben a papilláris dermiszben kolloid testeket látunk, melyek komplementre és IgM-re festődnek, illetve a dermo-epidermális junctionál

szabálytalan fibrin depozitum látható (15). Dermoszkóppal a Wickham rajzolat jól látható (16). Lichen planus gyanúja esetén a beteget rutinszerűen vizsgáljuk HCV fertőzésre.

## Kezelés

### Cutan lichen planus

Enyhe, bőrre lokalizált lichen planus esetében első vonalban topikális kortikoszteroidokat használunk. A törzsre és végtagokra lokalizált LP esetén napi 2 alkalommal potens vagy szuperpotens kortikoszteroid (pl. betametazon dipropionát vagy clobetazol propionát) krémet, kenőcsöt alkalmazunk. 2-3 hét után kell értékelnünk a terápia hatékonyságát. Tömött, hipertrófiás papulák megjelenése esetén intralézionális kortikoszteroid kezelést adunk, 5-20 mg/ml koncentrációjú triamcinolon acetamid oldattal infiltráljuk a léziót. Kezelésenként a maximális beadható dózis 40 mg. A kezelést 2-4 hét múlva meg kell ismételni.

A szisztémás glükokortikoid kezelést per os vagy intramuszkulárisan alkalmazzuk. Tablettában a kezdő dózis 30-80 mg prednizolon ekvivalens dózis naponta 4-6 hétig, vagy intramuszkulárisan 40-80 mg triamcinolon 6-8 hetente ismételve.

A szisztémás retinoid kezelés az első választandó szerek csoportjába tartozik. Az acitretin vagy izotretinoin tablettát 20-35 mg /nap dózisban adjuk (7). Egy placebo-kontrollált randomizált vizsgálatban 65 cutan lichen planusban szenvedő betegnél 8 hetes kezelést követően az acitretint napi 30mg dózisban kapó csoportban szignifikánsan magasabb volt (64%) a remissziót elérő betegek száma a placebo csoportéhoz viszonyítva (13%) (17). Az acitretin számos mellékhatása ismert, xerózist, hajhullást, hipertrigliceridémiát okozhat, valamint teratogén hatású, ezért bevezetése előtt a beteget minden lehetséges mellékhatásról tájékoztatni kell.

Immunszuppresszív szerek közül a szisztémás ciklosporint alkalmazzuk 3-5 mg/ttkg/nap dózisban. Egyéb immunszuppresszív terápiákról kevés adat áll rendelkezésre.

## Tüneti terápiák

Az erős viszketés csillapítására az első generációs antihisztaminok hatékonyabbak. Aközponti idegrendszerre gyakorolt mellékhatásuk miatt egyéni mérlegelés alapján adjuk.

Lokális viszketéscsillapító hatású mentol vagy kámfor tartalmú oldatokat adjuvánsként használhatunk.

### Második vonalbeli terápiák

A fényterápia hatékonyságáról korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Leggyakrabban a szűk spektrumú UV-B kezelést alkalmazzák. Egy kis esetszámú, nyílt, randomizált vizsgálatban 23 beteg heti 3 alkalommal kapott szűk spektrumú UV-B kezelést 6 hétig, 23 beteg pedig szisztémás prednizolon terápiát napi 0.3 mg/ttkg dózisban 6 hétig. A fényterápiára adott válasz szignifikánsan jobbnak

bizonyult, 23 betegből 12 betegnél a tünetek teljesen remisszióba kerültek (52%), a prednizolon csoportban ez az arány 13 % volt (18). Az UVB jótékony hatását számos más tanulmány is említi. Egy prospektív nem kontrollált vizsgálatban generalizált cutan lichen planusban 16 betegből 11 betegnél több, mint 90%-ban csökkent a papulák száma szűk spektrumú UV-B kezelést követően (heti 3 alkalommal, összesen 40 kezelés), valamint a viszketés is jelentősen mérséklődött 2-3 kezelés után (19). Az UV kezelést acitretinnel kombinálhatjuk.

Helyi kezelésként kalcineurin inhibitorok (tacrolimus vagy pimecrolimus) alkalmazását javasolják naponta 2 alkalommal 1-2 hónapig.

A sulphasalazint 1.5 g/nap dózisban célszerű indítani, ezt heti 0.5 g-mal emelhetjük 3 g/nap dózissig, amit 4-16 hétig adunk.

Egy alacsony esetszámú nem-kontrollált vizsgálatban az apremilast hatásosságáról közöltek adatokat, napi 20 mg dózisban 12 héten keresztül alkalmazva az összes betegnél a bőrtünetek jelentős javulásáról számolnak be (20).

### Orális lichen planus

Orális lichen planusban első választás a topikális ultrapotens kortikoszteroid terápia (clobetazol propionát 0.05 %, triamcinolon, betametazon, flutikazon, dexametazon és prednizolon) (21). Naponta kétszer Orabázis, oldat, aeroszol, spray vagy öblögető formájában 1-2 hónapig alkalmazzuk. Ulceratív orális lichenben intralézionálisan injektáljuk be a kortikoszteroidot. Súlyos esetben, vagy ha egyéb mukocutan érintettség is egyidejűleg jelen van, szisztémás kortikoszteroid adása javasolt. A szisztémás retinoidokat régóta alkalmazzuk az orális lichen kezelésében, az acitretint 25-50 mg/nap, az izotretinoint 0.5-1 mg/ttkg/nap dózisban. Második választásként topikális kalcineurin inhibitorok, a tacrolimus és pimecrolimus alkalmazhatók. Klinikai vizsgálatok szerint a topikális tacrolimus hatékonysága orális lichenben a szuperpotens clobetazollal megegyezik (22). Ezek hatástalansága esetén CO<sub>2</sub> lézerkezelés javasolt, mely a tünetek hosszú távú remisszióját eredményezi. A lézerkezelés kifejezett fájdalommal járó orális lichen terápiájában első választás is lehet (23).

### Genitáliára lokalizált lichen

Általánosságban az orális lichen planus kezeléséhez hasonlóan járunk el. Genitális lichen planusban topikális clobetazolt vagy tacrolimust alkalmazzuk, ezek vulvovaginális erózió lichenben rendkívül jó hatásfokúak. Fájdalomcsillapításra topikális lidokain oldat javasolt. A vaginális adhéziókat és a fitymaszkületet sebészi úton korrigáljuk (7).

### Lichen planopilaris

A hajas fejbőr hegesedő alopeciája irreverzibilis, itt szuperpotens kortikoszteroidot vagy intralézionális szteroidot alkalmazzuk. Rapid progresszió esetén szisztémás szteroidokat, vagy ciklosporint adunk.



Randomizált klinikai vizsgálatban igazolták a metotrexát hatékonyságát ebben az indikációban (24). Javasolt még lokális kalcineurin inhibitor, tacrolimus alkalmazása napi 2 alkalommal legalább 1 hónapig.

#### Körömrre lokalizált lichen planus

A köröm LP kezelése nagy kihívás. A prognózis gyenge és a relapszusok száma igen magas. A kezelést a diagnózis felállítása után azonnal meg kell kezdeni a köröm elvesztésének elkerülése érdekében. Első vonalban triamcinolon acetamid injekció adása javasolt intramuszkulárisan 0.5 mg/ttkg dózisban 30 napig, melyet a klinikai tünetek javulásának függvényében kell leépíteni. Az intralézionális kezelés ugyancsak hatásos, bár rendkívül fájdalmas. Ezt 0.5-0.1 mg/köröm triamcinolon acetamid oldattal javasolt elvégezni, a kezelést 2 havonta ismételni. Amennyiben több köröm érintett, 3 hetes szisztémás prednizolon kúrát alkalmazzunk 0.5 mg/ttkg dózisban (25).

### Összefoglalás

A lichen planus egy mukocutan betegség, ami leggyakrabban a középkorú populációt érinti. Az anamnézis felvétele során mindig ki kell térni a gyógyszeres eredet tisztázására, illetve a HCV szerológiát is el kell végezni. A lichen planus a bőrt, körmöket és a nyálkahártyákat érinti. A cutan lichent a 6P-vel tudjuk klinikailag karakterizálni, a nyálkahártyán a Wickham rajzolatot kell keressük. Típusos a postinflammatorikus hiperpigmentáció. A betegség lefolyása változatos, 1-2 éven belül spontán gyógyulhat, a szájnyálkahártya, nemi szerv és körömrérintettség esetén ez a folyamat több időt vesz igénybe. Gyakori a recidiva. Első vonalban potens vagy szuperpotens kortikoszteroid alkalmazását javasoljuk. Az intralézionális szteroid fő indikációs területe a hipertófiás lichen planus. Kiterjedt, súlyos esetben rövid ideig tartó szisztémás glükokortikoid terápia, acitretin vagy ciklosporin kezelés szükséges.

#### IRODALOM

- Giuliani M, Troiano G, Cordaro M és mtsai.: Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis* (2019) 25, 693–709.
- Le Cleach L, Chosidow O.: Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* (2012) 366, 723–32.
- Wenzel J, Tütting T.: An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in “interface dermatitis”. *J Invest Dermatol* (2008) 128, 2392–402.
- Roopashree MR, Gondhalekar R V, Shashikanth MC és mtsai.: Pathogenesis of oral lichen planus-a review. *J Oral Pathol Med* (2010) 39, 729–34.
- Shengyuan L, Songpo Y, Wen W és mtsai.: Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol* (2009) 145, 1040–7.
- Popovska M, Atanasovska-Stojanovska A, Todoroska S és mtsai.: Oral Lichen Planus - Related Connection with HLA-System Antigens. *Pril (Makedonska Akad na Nauk i Umet Oddelenie za Med Nauk)* (2020) 41, 65–77.
- Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L és mtsai.: European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) 34, 1403–14.
- Usatine RP, Tinitigan M.: Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician* (2011) 84, 53–60.
- Eisen D.: The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (1999) 88, 431–6.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M és mtsai.: Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (2005) 100, 164–78.
- Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D és mtsai.: Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* (2006) 86, 433–8.
- Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK és mtsai.: A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* (2007) 57, 47–53.
- Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK és mtsai.: Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* (2013) 52, 406–12.
- Kim H, Pomeranz MK.: Lupus erythematosus and lichen planus overlap syndrome. *J Drugs Dermatol* (2004) 3, 311–2.
- Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S és mtsai.: Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol* (2007) 46, 1237–41.
- Friedman P, Sabban EC, Marcucci C és mtsai.: Dermoscopic findings in different clinical variants of lichen planus. Is dermoscopy useful? *Dermatol Pract Concept* (2015) 5, 51–5.
- Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N és mtsai.: Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* (1991) 24, 434–7.
- Iraji F, Faghghi G, Asilian A és mtsai.: Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* (2011) 16, 1578–82.
- Gamil H, Nassar A, Saadawi A és mtsai.: Narrow-band ultraviolet B phototherapy in lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) 23, 589–90.
- Paul J, Foss CE, Hirano SA és mtsai.: An open-label pilot study of apremilast for the treatment of moderate to severe lichen planus: a case series. *J Am Acad Dermatol* (2013) 68, 255–61.
- Carbone M, Goss E, Carrozzo M és mtsai.: Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* (2003) 32, 323–9.
- Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N és mtsai.: Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* (2008) 35, 244–9.
- van der Hem PS, Egges M, van der Wal JE és mtsai.: CO2 laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* (2008) 37, 630–3.
- Naieini FF, Saber M, Asilian A és mtsai.: Clinical Efficacy and Safety of Methotrexate versus Hydroxychloroquine in Preventing Lichen Planopilaris Progress: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med* (2017) 8, 37.
- Iorizzo M, Tosti A, Starace M és mtsai.: Isolated nail lichen planus: An expert consensus on treatment of the classical form. *J Am Acad Dermatol* (2020) 83, 1717–23.

Érkezett: 2021.09.07.

Közlésre elfogadva: 2021.09.12.

## IN MEMORIAM DR. BOÉR ILDIKÓ



1962-ben Cum Laude eredménnyel diplomázott a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. Először szemészetből és szemészeti műtéttanból, majd bőrgyógyászat-kozmetológiából szakvizsgázott.

Szemorvosként a Keszthelyi Városi Kórházban, a Hévízi Gyógyfürdő Kórházban és a II. számú Szemészeti Klinikán töltött néhány évet. Ez utóbbival egyidőben a Bőrgyógyászati Klinika szemész konziliáriusa volt. 1970-ben Prof. Dr. Király Kálmán felkérésére az OBNI adjunktusaként a Kozmetológiai részleg vezetője lett. Nevéhez fűződik a Bőrclinika VI. emeletén létrehozott műtő és fekvőbeteg osztály tervezése, építtetése és üzemeltetése, ahol 20 éven át végzett bőrsebészeti műtéteket és képezte a fiatal szakvizsgázókat.

2007-ben Prof. Dr. Kárpáti Sarolta felkérésére a Bőrclinikán egy új, modern kozmetológiai részleget hozott létre, kisműtővel, lézeres kezelőhelyiségekkel, az intézet első emeletén.

Munkássága során új kezelési módszereket vezetett be. Kiszélesítette a krioterápiás eljárásokat, a kemoterápiás tumor kezelések indikációit. Az AIDS betegek arc lipoatrófiáját feltöltéses módszerrel esztétikailag jó eredménnyel végezte. Az általa kidolgozott BOÉR-féle, kémiai eljárással eredményesen végzett benőttköröm műtét leírója. Szemészeti és bőrgyógyászati tudományos munkái mellett 1988-ban a Medicina kiadásában “Bőrsebészet és orvosi kozmetológia” címmel, nívódíjjal kitüntetett monográfiája jelent meg. Tudományos dolgozatain kívül kétszáznál is több felvilágosító cikk írója, szakmai kongresszusok rendszeres előadója és TV műsorok szereplője. Szakfolyóiratok szerkesztőbizottságának tagja, valamint 25 éven át a Magyar Újságírók Országos Szövetségének bőrgyógyásza volt.

Oktatóként és vizsgabizottsági elnökként 10 éven át a méltán világhírű magyar kozmetikusképzést vezette. 2019-ben a Prof. Dr. Kárpáti Sarolta által írt és szerkesztett tankönyv “Manuális bőrgyógyászat” című fejezetét írta. Kellemes légkört biztosító vezető volt. Munkatársai és tanítványai jó szívvel búcsúznak tőle.

*Nora Henrietta Hermann Boer*

## Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap

**2020. évi Nívódíját**

az alábbi közleményeknek ítélte:

### Legjobb kísérletes munka

*Kui Róbert dr., Vasas Judit, Szolnoky Győző dr., Kemény Lajos dr.:*

Vénás lábszárfekély sikeres kezelése vérlemezkében gazdag fibrin segítségével

(2020 • 96. évf. 6. szám 303-306. o.)

### Legjobb összefoglaló munka

*Anker Pálma dr., Medvecz Márta dr.:*

Ichthyosisok patogenezise: a terminális differenciáció zavarai

(2020 • 96. évf. 1. szám 3-10. o.)

### Legjobb kazuisztika

*Kinyó Ágnes dr., Hanyecz Anita dr., Lengyel Zsuzsanna dr., Várszegi Dalma dr.,*

*Gyömörei Csaba dr., Berki Tímea dr., Gyulai Rolland dr.:*

A pemphigusos és pemphigoidos betegek diagnosztikája a pécsi Bőr-, Nemikórtani és

Onkodermatológiai Klinikán 2013-2019. között

(2020 • 96. évf. 2.szám 86–91.o.)

### Legjobb terápiás közlemény

*Lengyel Zsuzsanna dr., Pozsgai Melánia dr., Kádár Zsolt dr., Durkot Patrícia dr.,*

*Horváth Zsuzsanna dr., Gyömörei Csaba dr., Gyulai Rolland dr.:*

Újdonságok a ritka bőrtumorok ellátásában

(2020 • 96. évf. 2. szám 64–72. o.)