

Kiss Dorottya dr., Németh Ilona, Abádi Eszter dr., Pónyai Györgyi dr.,
Temesvári Erzsébet dr.

Bufexamák kontakt szenzibilizáció



1a.



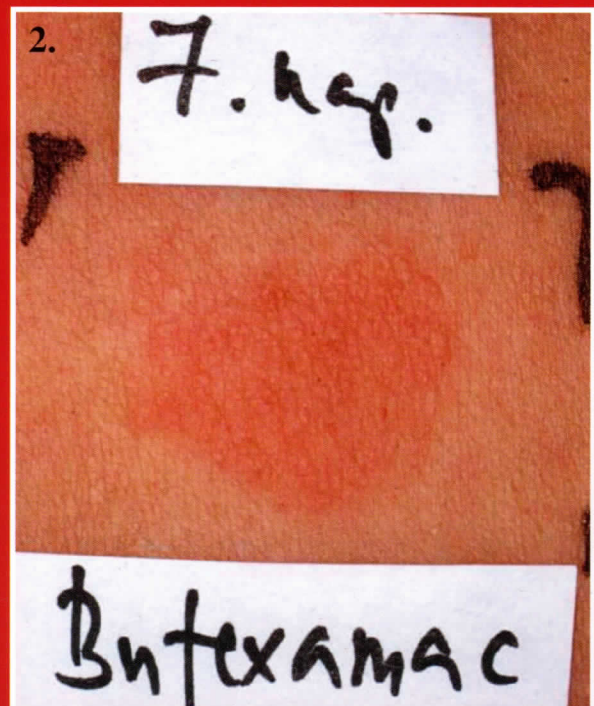
1b.

1a-b. ábra

Bufexamák ec. teszt 96 órában
és a derékvonalban
előzőleg kézzel felvitt
kenőcs helyén a teszt 7. napjára
aktivizálódott dermatitis

2. ábra

Bufexamák 7. napos reakciója



BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Szerkesztő:

Ablonczy Éva dr.

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr. Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr. Marschalkó Márta dr.
Battyáni Zita dr. Nagy Endre dr.
Black Anikó dr. Nagy Károly dr.
Daróczy Judit dr. Nebenführer László dr.
Farkas Beatrix dr. Podányi Beáta dr.
Gyulai Roland dr. Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr. Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr. Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr. Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr. Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr. Török László dr.
Kemény Lajos dr. Vasas Lívია dr.
Várkonyi Viktória dr.

TARTALOM

87. évf. 2011. 4. szám

Kiss Judit dr., Somlai Beáta dr.:
Immunterápiás lehetőségek melanómában115

Halmy Klára dr., Juhász Ágnes dr., Bálint Ágnes dr.:
Gyermekkori bőrgombás fertőzések 2000-2009-ig Debrecenben és környékén120

KAZUISZTIKA

Kiss Dorottya dr., Németh Ilona, Abádi Eszter dr., Pónyai Györgyi dr., Temesvári Erzsébet dr.:
Bufexamák kontakt szenzibilizáció124

TERÁPIA

Gál Mónika dr.:
A niacinamid bőrgyógyászati hatásai129

Holló Péter dr., Szakonyi József dr., Jókai Hajnalka dr., Kárpáti Sarolta dr.:
Veseelégtelenségben szenvedő súlyos psoriasisos beteg sikeres kezelése infliximabbal134

Könyvismertetés137

Kongresszusi naptár139

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló MD I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD M. Marschalkó MD
Z. Battyáni MD E. Nagy MD
A. Black MD K. Nagy MD
J. Daróczy MD L. Nebenführer MD
B. Farkas MD B. Podányi MD
R. Gyulai MD É. Remenyik MD
I. Horkay MD I. Schneider MD
A. Horváth MD M. Simon Jr. MD
J. Hunyadi MD B. Somlai MD
S. Husz MD A. Szegedi MD
S. Kárpáti MD L. Török MD
L. Kemény MD L. Vasas PhD
V. Várkonyi MD

CONTENTS

Vol. 87. N° 4. 2011.

Judit Kiss, Beáta Somlai:

Immunotherapy of melanoma115

Klára Halmy, Ágnes Juhász, Ágnes Bálint:

Childhood dermatomycoses in Debrecen and its vicinity between 2000-2009120

CASE REPORTS

Dorottya Kiss, Ilona Németh, Eszter Abádi, Györgyi Pónyai, Erzsébet Temesvári:

Bufexamac contact hypersensitivity124

THERAPY

Mónika Gál:

Dermatological effects of niacinamide129

Péter Holló, József Szakonyi, Hajnalka Jókai, Sarolta Kárpáti:

Successful administration of infliximab in case of a severe psoriatic patient with renal insufficiency134

Book Reviews137

Congress calendar139

**Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai,
I-XII. Bőrgyógyászati Szakrendelő***

(főorvos: Kerkay Györgyi dr.)

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

(igazgató: Prof. Dr. Kárpáti Sarolta, egyetemi tanár)

Immunterápiás lehetőségek melanomában Immunotherapy of melanoma

KISS JUDIT DR.*, SOMLAI BEÁTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a melanoma-ellenes immunválasz lehetséges mechanizmusait, valamint áttekintést adnak az utóbbi években kifejlesztett immunterápiás lehetőségekről és azok klinikai hatékonyságáról.

Bár a felsorolt kezelések többsége csupán az esetek kis hányadában hatásos, bizonyos esetekben komplett remissziót vagy a hagyományos kezelésekhöz képest viszonylag hosszú túlélést eredményez. A különböző immunterápiás kezelések egymással, illetve más támadáspontú daganatellenes szerekkel történő kombinációja további vizsgálatokat igényel.

Kulcsszavak:
melanoma - immunterápia

SUMMARY

The authors summarize the possible mechanisms of immune response against melanoma. They also give a review about the recently developed immunotherapeutic modalities, and about the clinical efficacy of these therapies.

Although most of the mentioned therapies are effective only in a small proportion of cases, sometimes they result in relatively long survival compared to generally used therapies. The combination of various immunotherapeutic possibilities with each other or with other anti-cancer treatments requires further investigations.

Key words:
melanoma - immunotherapy

A tumorimmunológiával kapcsolatos ismereteink többsége a melanoma- kutatásokból származik, mivel ez az egyik legimmunogénebb daganattípus. Az elmúlt 30 évben jelentős ismeretanyag gyűlt össze a daganatellenes immunválaszról, melyek segítségével számos immunterápiás módszert dolgoztak ki a melanoma kezelésére. Ez a kutatómunka napjainkban is intenzíven folyik, melynek eredményeként egyre újabb készítmények jelennek meg.

A melanoma-ellenes immunválasz

Számos olyan melanoma-asszociált antigént írtak le, melyek fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC) I ill. II molekulákon történő prezentálás után CD8+ ill. CD4+ tumorinfiltráló limfocitákat stimulálva citolízist vagy tumorspecifikus citokintermelést idéznek elő. Az eddig megismert antigének három fő csoportba sorolhatók (1):

1. Tumorspecifikus antigének: MAGE-1, 2, 3; BAGE, GAGE-1, PRAME, NY-ESO-1
2. Melanocita-differenciációs antigének: gp100, MelanA/MART-1, tirozináz, TRP-1/gp75, TRP-2
3. Mutáns vagy kórosan expresszáldó antigének: MUM-1, β -katenin, p15, CDK 4, gp100-in4, N-acetilglükózaminiltranszferáz V

A tumorantigéneket hivatásos antigénprezentáló sejtek, elsősorban dendritikus sejtek dolgozzák fel, majd a tumor-közeli nyirokcsomókban T-sejteknek mutatják be az azokból származó peptideket. Az antigén prezentáló sejt és a T-sejtek közötti kapcsolatot az MHC-peptid komplexet felismerő T sejt receptor mellett a dendritikus sejtek felszínén lévő CD40 molekula és a T helper-sejteken megjelenő CD40 ligand kötődése, valamint az antigén prezentáló sejtek B7 molekulája és a T-sejtek CD28 molekulája közötti kölcsönhatások is elősegítik. Az aktivált CD4-pozitív T-sejtek citokinek segítségével makrofágokat és eozinofil granulocitákat stimulálnak. A CD8-pozitív T-limfociták közvetlenül lépnek kölcsönhatásba a tumorsejtekkel.

A citotoxikus T-sejtek mellett a természetes ölksejteknek (NK-sejtek) is fontos szerep jut a tumorsejtek elleni küzdelemben. Ezek a sejtek közvetlenül valamint ellenanyagfüggő celluláris citotoxicitási reakció (ADCC) révén pusztítják el a daganatsejteket.

Bizonyos tumorantigének humorális immunválaszt is indukálhatnak. Az ellenanyagok révén kialakuló ADCC-reakció is gátolhatja a daganatok növekedését (2).

1 Aktív immunterápiák

1.1 Nem specifikus immunterápiák

1.1.1 Interleukin-2

Az interleukin-2 (IL-2) a T-lymphocyták proliferációját indukálja. A Th1 helper sejtek termelik antigén vagy IL-12 hatására. A magas dózisu (600.000-720.000 IU/kg 8 óránként 14x havonta vagy folyamatos infúzióban: 18mIU/m²/nap 3 napig) IL-2 alkalmazásával a remissziós ráta 16%, melyből 4% a teljes remisszió (3). Az IL-2 leggyakoribb mellékhatása a hypotensio, az érfal permeabilitás fokozódása (vascular leak szindróma) és a légzési elégtelenség. További mellékhatások: zavartság, vese- és májműködési zavar, hányinger, hányás, hasmenés, izom és ízületi fájdalmak, bőr erythema, viszketés.

1.1.2 Interferon- α 2a, Interferon- α 2b, pegylált IFN- α 2b, valamint humán leukocytá interferon- α

Az interferon- α (IFN- α) gátolja a proliferációt, növeli az MHC I és a tumor-asszociált antigének expresszióját a melanomasejteken, differenciációt és apoptózist indukál, az angiogenezist gátolja. Magas és alacsony dózisu interferon kezelést különböztetünk meg:

- Magas dózisu IFN:
 - indukációs fázis: 20 ME/m²/nap iv. 5x/hét 4 hétig
 - fenntartó szakasz: 10 ME/m² sc. 3x/hét 48 hétig
- Alacsony dózisu IFN: 3 ME sc. 3x/hét 2 évig

Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) vezette az E1684-es vizsgálatot, melynek során 52 hétig magas dózisu IFN-al kezelték 287 beteget, és összehasonlították az adatokat a kezeletlen kontrollcsoporttal. A Kirkwood és mtsai. által közölt tanulmány szerint a magas dózisu IFN-al kezelt betegek 5 éves ösztúlélése és relapszusmentes túlélése 1-1 évvel meghaladta a kontrollcsoportét (4).

Az Intergroup Trial során (E1690) 608 IIB vagy III stádiumú betegen vizsgálták az interferon- α 2b hatását. Az 5 éves relapszus mentes túlélést az IFN- α 2b kezelés megemelte a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (magas dózisu IFN: 44%, alacsony dózisu IFN: 40%, kontroll: 35%), azonban az ösztúlélést nem (4).

Egy 2010-ben megjelent meta-analízis szerint, mely 8122 beteget vizsgált, az IFN- α 18%-al csökkentette a relapszus esélyét, és 11%-al növelte az ösztúlélést a kontroll csoportéhoz viszonyítva. Az alacsony csoport analízis szerint a magas dózisu IFN kezelés nem javította szignifikánsan az ösztúlélést. A meta-analízisbe bevontak olyan betegeket is, akik magas dózisu IFN kezelést kaptak, valamint a kezelés időtartama 4 hónap és 5 év között változott (4).

Az EORTC 18991-es fázis III vizsgálat során a pegylált IFN- α 2b hatékonyságát vizsgálták 1256 III. stádiumú betegen. A pegylált IFN egy polyethylén glikol molekulát tartalmaz, mely megnöveli az IFN molekula méretét, és ezáltal lassítja az IFN lebontását. A vizsgálat során 8 hét indukációs fázist (6 μ g/kg/hét) követően 4 évig fenntartó kezelést adtak 3 μ g/kg/hét dózisban. A 4 éves relapszus-mentes túlélés 46% volt a pegylált IFN- α 2b-vel kezelt csoportban és 39% volt a kontroll csoportban (5).

A humán leukocytá interferon- α egy természetes interferon- α készítmény, melyet az emberi vér leuko-

cyta frakciójából vonnak ki, miután stimulálták a fehérvérsejteket Sendai vírussal. A humán leukocytá interferon IFN- α 1-et, - α 2-t, - α 8-at, - α 10-et, - α 14-et és - α 21-et tartalmaz, melynek az az előnye, hogy ritkábban alakul ki a készítménnyel szemben rezisztencia az IFN- α 2b-hez viszonyítva. Egy 252, II és III stádiumú melanomás páciens vizsgálat, multicentrikus tanulmány szerint a 2 adag dacarbazinnal, majd 6 hónapig 3x3 ME humán leukocytá interferon- α -val kezelt csoport túlélése 8,5 évvel később 50%-al jobb volt a nem kezelt csoportéhoz képest (6).

Az IFN kezelés mellékhatásai: fáradékonyság, láz, étvágytalanság, hepatotoxicitás, csontvelő szuppresszió, depresszió, álmatlanság, autoimmun betegségek exacerbációja (thyroiditis, vitiligo, rheumatoid arthritis), szemészeti szövödmények (retina bevézés), cardialis mellékhatások.

Gogas és mtsai. korrelációt mutattak ki a magas dózisu IFN kezelésre adott válasz és az autoimmun mellékhatások (vitiligo, pajzsmirigy ellenes antitestek, antinukleáris antitestek, DNS-elleni antitestek) megjelenése között. Tanulmányuk során 200 beteget vizsgáltak, ebből 52 páciensnél találtak autoantitesteket és autoimmunitásra utaló klinikai tüneteket. A 46 hónapos követési idő során a 148 betegből 108-nál relapszus alakult ki, mely lényegesen több volt, az autoimmunitást mutató csoportéhoz képest, ahol 52-ből 7 betegnél újult ki a melanoma. Az autoimmunitás kialakulása független prognosztikai faktorként szerepelt mind a tünetmentes, mind pedig az ösztúlélésben (7).

1.1.3 Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) vakcina

A BCG-t önállóan és adjuvánsként, más terápiákat kiegészítve, adják az immunrendszer nem specifikus stimulálására. Az Eastern Oncology Group E1673-as fázis III vizsgálata szerint, mely során 734 I-III stádiumú betegen értékelték a BCG vakcináció hatékonyságát, nem volt szignifikáns különbség az ösztúlélésben és a tünetmentes túlélésben a BCG-vel kezelt és a kontroll csoport között (8).

1.2 Specifikus immunterápiák

1.2.1 Autológ vagy allogén melanomasejtek szuszpenziója vagy kivonata

Irradiációval inaktivált autológ vagy allogén melanomasejtekből szuszpenzió készíthető. Az allogén melanomasejtekből készített vakcinát III. és IV. stádiumú melanomás betegeken tesztelték fázis III vizsgálat során, de sajnos nem befolyásolta sem a tünetmentes-, sem pedig az ösztúlélést. (9).

1.2.2 Peptid-vakcinák

A melanoma-asszociált antigének fehérjéi, pl. a MAGE, a gp100 és a MART-1, valamint a módosított peptidok felhasználhatók a T-sejtek stimulálására. Ezt a kezelést kombinálhatjuk adjuvánsokkal, lipidekhez, peptidekhez, liposzómákhoz köthetjük, valamint antigénprezentáló sejtekbe juttathatjuk.

Rosenberg és munkatársainak megfigyelése szerint annak ellenére, hogy ellenanyagtermelést indukáltak a betegekben a vakcinák, az átlagos klinikai válaszarány 2,8%-os

volt (10). A peptid-vakcinák többnyire a bőr-, és a nyirokcsomó metasztatizáció növekedését gátolták.

1.2.3 Dendritikus sejt-vakcinák

A dendritikus sejtek alkalmazása napjainkban igen népszerű az immunterápiás próbálkozások során. A dendritikus sejtek antigénprezentáló sejt-ként képesek a melanoma-antigének MHC I-hez-kötött tárolására. Másik előnyük, hogy a nyirokcsomókban viszonylag hosszú időn keresztül aktiválni tudják a T-sejteket. Az immunterápiára legalkalmasabb dendritikus sejtek a csontvelőből vagy a perifériás vérből származnak. Az érett dendritikus sejteket általában a perifériás vér monocytáiból nyerik granulocytamacrophag kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) és IL-4 hozzáadásával. Miután ezek CD83+, CD80+, CD86+, humán leukocytá antigén-DR+ (HLA-DR+) érett dendritikus sejtekké válnak, hozzáadják a betegből származó lizált tumorsejteket vagy peptideket. A dendritikus sejtekbe többféle úton bejuttathatók a daganatantigének. Például transzfekcióval, attenuált *Listeria monocytogenes* alkalmazásával vagy adenovírusokkal. Ezek után a dendritikus sejt MHC I és II-höz kötötten prezentálja a melanomaantigéneket. Ezt követően visszajuttatják a betegekbe az aktivált dendritikus sejteket intranodálisan, intralézionálisan, vagy intradermálisan. A klinikai válaszarány nem érte el az 5%-ot (11).

1.2.4 Melanomaantigéneket kódoló rekombináns vírusok és DNS-injekciók

A tumorantigén immunizálás céljából a betegekbe közvetlenül is bejuttatható. Erre az antigéneket kódoló rekombináns vírusokat alkalmaznak. A leggyakrabban használt vírusok a vaccinia, a fowlpox és az adenovírus. Ezek a vírusok a daganatantigének (gp-100, MART-1) mellett citokineket és kostimulációs molekulákat kódolhatnak.

Melanomaantigént kódoló DNS bejuttatása közvetlenül is lehetséges. A DNS bejuttatható ún. "gén-puskával", intramuszkuláris injekcióval, valamint lipidekhez kötötten. A terápiás válasz ennél a módszernél sem haladja meg az 5%-ot. Ennek egyik oka az lehet, hogy a virális vektorokkal szemben a szervezetben vírusneutralizáló antitestek keletkeznek (12, 13).

2 Passzív immunterápiák

2.1 Adoptív T-sejt transzfer

Az adoptív T-sejt transzfer során melanoma-specifikus autológ tumort-infiltráló limfocitákat izolálnak és tenyésztenek *in vitro*, majd ezeket a sejteket infúzióban visszaadják a betegeknek. A terápiát általában kiegészítik IL-2-vel. Ezzel a módszerrel 33%-os válaszarányt sikerült elérni (14).

A terápiára reagálók arányát 51%-ra tudták növelni azáltal, hogy a tumort-infiltráló limfociták beadása előtt, limfodepletáló kezelésként, 2 napig cyclophosphamidot (60mg/kg/nap) majd 5 napig fludarabint (25 mg/m²/nap) adták. Az adoptív T-sejt transzfert követően a betegek IL-2-t is kaptak (720.000 U/kg iv. 8 óránként 15x).

Myeloablatív kemoirradiációval tovább tudták növelni az adoptív T-sejt transzfer hatékonyságát. A tumort-infiltráló limfociták beadása előtt 2 napig cyclophosphamiddal

(60 mg/kg/nap) és fludarabinnal (25 mg/m²/nap), majd 3 napig fludarabinnal (25 mg/m²/nap), ezt követően pedig 2 vagy 12 Gy összdózisban teljes test besugárással kezelték a betegeket. A tumort-infiltráló limfociták beadása után iv. CD34+ autológ őssejteket és IL-2-t (720.000 U/kg iv. 8 óránként 15x) adták. A 2 Gy-el irradiált csoportban 52%-os, a 12 Gy-el besugárzott csoportban 72%-os válaszarányt sikerült elérni (14).

A kiegészítő immunszuppresszív kezelés eredményességének több oka lehet. Kimutatták, hogy limfopénias környezetben a tumor-reaktív T-sejtek aktivációs küszöbe lecsökken, valamint több interferon- γ -t, IL-2-t, granulocytamacrophag kolónia-stimuláló faktort és tumor nekrosis faktor- α -t képesek termelni. A teljes test besugárzás csökkenti a daganattal szembeni immuntoleranciában fontos szerepet betöltő CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg sejtek számát is. A myeloablatív kezelés után a T-sejt aktivációban fontos szerepet betöltő IL-7 és az IL-15 szintje emelkedik, mivel csökken azoknak a sejteknek a száma, melyek receptorukhoz kötik ezeket a citokineket. Teljes test besugárzás során a gasztrointesztinális nyálkahártya sérül, mely lehetővé teszi a bélbaktériumok transzlokációját, a Toll-like receptor 4 által pedig az antigén-prezentáló sejtek aktivációját (15).

3 Immunmoduláns terápiák

3.1 Citotoxikus T limfocita antigén-4 elleni antitest (ipilimumab, tremelimumab)

A CD152-ként is ismert citotoxikus T limfocita antigén-4 (CTLA-4) a CD4⁺ helper T sejtek, a CD8⁺ cytotoxikus T sejtek és CD4⁺CD25⁺ regulátor T sejtek felszínén expresszálódik. Ez a molekula fontos szabályozó funkciót tölt be az immunrendszerben. A CTLA-4 a T sejtek CD28 molekulájához hasonló; mindkét molekula képes az antigén prezentáló sejtek B7-1 (CD80) vagy B7-2 (CD86) kostimulációs molekulájához kötődni. A CD28 molekula aktivációs-, a CTLA-4 molekula gátló szignált közvetít a T sejtek felé, amikor a B7 molekulához kötődik.

Az ipilimumab és a tremelimumab a T-sejtek CTLA-4 molekuláját gátolják, melynek következményeként erősítik a tumorelles T-sejtes választ. Több kutatócsoport is feltételezte, hogy a CTLA-4 elleni antitest a (CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺) regulátor T sejtek számát csökkenti, azonban a kutatási eredmények ezt nem támasztották alá (16). Újabb megfigyelések szerint a tremelimumab kezelést követően a melanómás betegek szérumban megemelkedik a Th17 sejtek száma. Ez a Th17 sejtszám növekedés az autoimmun toxicitással korrelált, viszont a melanoma ellenes immunválasszal nem (17).

Bár a tremelimumab és ipilimumab terápiára reagálók aránya csupán 10-15% között mozgott, a terápiás válasz tartóssága (több év) igen biztató. A mellékhatások általában autoimmun betegségek formájában jelentkeztek: colitis, dermatitis, hypophysitis, vitiligo, diabetes, uveitis, hepatitis (17).

3.2 A regulátor T sejtek eliminálása

A daganatokban a regulátor T sejtek képesek a tumorelles immunválasz elnyomására sejt-sejt kontaktus dependens mechanizmusokkal valamint IL-10 és TGF- β

citokin termeléssel. A regulátor T sejtek immunszuppresszív hatásának eliminációja lett az alábbi terápiák célja.

A regulátor T sejtek CD4-, CD25- és Foxp3 pozitivitást mutatnak. A Foxp3 egy transzkripciós faktor, mely a regulátor T sejtek fejlődéséhez szükséges, és kizárólag a regulátor T sejtekben expresszálódik.

Előzetes vizsgálatok szerint az IL-21 képes a regulátor T sejtek számának csökkentésére a tumor mikro környezetében. Egy II. fázisú vizsgálatban IV. stádiumú melanómás betegeknek rekombináns humán IL-21-et adtak iv. vagy sc. Az intavénásan kezelt csoportban (14 beteg) 1 komplett- és egy részleges választ értek el; a szubkután adott IL-21 (23 beteg) 1 esetben teljes tünetmentességet, 2 betegnél pedig parciális javulást eredményezett (18).

Foxp3 mRNS-el transzfektált dendritikus sejtek kifejezett citotoxikus T sejt választ tudtak indukálni a regulátor T sejtekkel szemben a daganat mikro környezetében (19).

A STAT3 szignálút gátlásával közvetlenül gátolhatók a regulátor T sejtek, mely elősegíti a melanomaellenes immunválaszt (20).

A CD25-ellenes antitesttel a CD4⁺CD25⁺ regulátor T sejteket tudják eliminálni, és ezzel fokozni tudják pl. a dendritikus sejt vakcinák, allogén sejt vakcinák, CTLA-4 ellenes antitest hatékonyságát. Azonban azt is kimutatták, hogy a CD25 molekula a CD4⁺ helper és CD8⁺ cytotoxikus T sejtek felszínén is expresszálódik, így ezeknek a sejteknek a depletálása a kezelés eredményességét csökkentheti (21).

3.3 Toll-like receptor 9 agonista: CpG ODN 7909 vagy PF-3512676

A CpG ODN 7909 vagy PF-3512676 a plasmacytoid dendritikus sejteket és a B sejteket aktiválja a Toll-like receptor 9-en keresztül. Egy fázis II vizsgálat szerint, melybe inoperábilis III. és IV. stádiumú betegeket (esetszám: 20) vontak be, 2 páciensnél részleges választ, 3 betegnél progressziómentességet észleltek. A terápiára reagáló csoportjában magasabb természetes ölüsejt (NK sejt) aktivitást észleltek. A betegek 24 hétig hetente 6 mg PF-3512676-t kaptak sc. A leggyakoribb mellékhatások influenza-szerű tünetek és a tüszúrás helyén lokális reakciók voltak. Figyelemre méltó, hogy autoimmun mellékhatásokat nem észleltek. Jelenleg folyik egy fázis I vizsgálat, melyben a PF-3512676-t kombinációban adják tremelimumabbal (22).

Egy fázis I vizsgálat keretében 5 metasztatikus melanómás betegnél intra- vagy perilesionalisan alkalmazták a PF-3512676-t; egy betegnél észleltek lokális regressziót (23).

3.4 Toll-like receptor 7 agonista: imiquimod

Az 5%-os imiquimod krémet in situ melanómák, lentigo maligna és melanoma bőrmetasztázisok kezelésére próbálták felhasználni. 67 lentigo malignás betegből 45 páciensnél (67%) komplett remissziót, 5 betegnél (7%) pedig részleges választ tudtak elérni (24). Egy fázis I/II tanulmány szerint, melyben melanoma subcutan- és bőrmetasztázisait kezelték imiquimoddal és intralesionalis IL-

2-vel, az esetek 50%-ában tapasztaltak klinikai választ, ennek 74%-ában teljes regressziót (25).

Egyesek az imiquimod kezelést melphalan végtagperfúzióval vagy pulzatis festéklézerrel kombinálták (26, 27).

Megbeszélés

Az immunterápiákkal időnként figyelemreméltó terápiás válaszokat lehet elérni, ugyanakkor alkalmazásuk gyakran eredménytelen. Léteznek ugyanis olyan tényezők, melyek támogatják a tumor növekedését azáltal, hogy akadályozzák az ellenük megindult immunfolyamatok érvényre jutását. Egyfelől maguknak a tumor által indukált immunfolyamatoknak lehet angiogenezist indukáló hatása, másfelől viszont a daganatsejtekben következhetnek be olyan változások, melyek a tumor megmaradásának kedveznek.

A specifikus ellenanyagok, illetve immunsejtek csak akkor képesek elpusztítani a daganatsejteket, ha azok felszínén megfelelő mennyiségben vannak jelen a tumorspecifikus antigének. Egyes antigénekről ismert, hogy azok könnyen leválnak a tumorsejt felszínéről, melynek következtében a daganatsejtek immunogenitása jelentősen csökken. A szolubilis tumorantigének ugyanakkor elirányíthatják a tumorsejtektől az effektor folyamatokat.

A melanomasejteken csökkenhet az MHCI molekulák expressziója is. Ennek hátterében az MHCI molekulák szintézisét vagy sejt felszínre szállítását befolyásoló deléciók és mutációk állnak. Kimutatták, hogy az MHCI molekulák expressziójának a hiánya rosszabb prognózissal járt együtt melanómában.

A melanomasejtek nagy mennyiségben termelhetnek a tumorsejtek osztódását elősegítő növekedési faktorokat, vagy az immunfolyamatokat gátló citokineket (pl. IL-10, TGF β), amelyek megakadályozzák a hatékony celluláris immunválasz kialakulását. A tumorsejtek nem szabályozott citokintermelése az angiogenezist is befolyásolja, mely elősegítheti a tumor vérárammal való szóródását. A melanomasejtek által termelt vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) nemcsak a tumor érékzését segíti elő, hanem a dendritikus sejtek differenciálódását is gátolja, mely gyengíti a tumorelles immunválasz kialakulását.

A melanomasejtek membránján Fas ligand (FasL) is megjelenhet, mely a tumort infiltráló immunsejtek apoptózisát idézheti elő.

A főtomaternalis tolerancia létrejöttében fontos szerepet játszó HLA-G-molekula megjelenése a melanomasejtek felszínén gátolja a citolízist (28).

A CD4⁺, CD25⁺, foxp3⁺ regulátor T sejtek jelenléte ugyancsak fontos szerepet játszik a melanomasejtekkel szembeni immuntolerancia fenntartásában.

A fenti mechanizmusok, és más, még eddig nem ismert melanoma-indukált immunszuppresszív folyamatok jelentik az immunterápiás próbálkozások esetében a legnagyobb kihívást. Egyelőre ugyan nem áll rendelkezésünkre olyan szer, mely hatékony lenne a melanoma gyógyításá-

ban, de az utóbbi évek kutatásai változatlanul arra irányulnak, hogy jobban megértsük a melanoma kialakulásának és progressziójának immunológiai és molekuláris mechanizmusait, mely lehetővé teszi a célzott, egyénre szabott terápiák kifejlesztését. Addig is a prevencióra kell minél nagyobb hangsúlyt fektetni.

IRODALOM

1. Kirkin, A.F., Dzhandzhugazyan, K., Zeuthen, J.: Melanoma-associated antigens recognized by cytotoxic T lymphocytes. *APMIS* (1998) 106, 665-679.
2. Gergely, J., Erdei, A.: Immunológia. Medicina Könyvkiadó Rt. (2000) 376-379.
3. Atkins, M.B. és mtsai.: High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: Long-term survival update. *Cancer J Sci Am* (2000) 6, 11-14.
4. Mocellin, S., Pasquali, S., Rossi, C.R., Nitti, D.: Interferon alfa adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systemic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* (2010) 102, 493-501.
5. Bottomley, A. és mtsai.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* (2009) 27, 2916-2923.
6. Viragen: Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low dose natural interferon alpha (Multiferon(R)): A controlled, randomized multicenter trial. *Acta Oncologica* (2006) 45, 389-399.
7. Gogas, H. és mtsai.: Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* (2006) 354, 709-718.
8. Agarwala, S. S. és mtsai.: Mature results of a phase III randomized trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) versus observation and BCG plus dacarbazine versus BCG in the adjuvant therapy of American Joint Committee on Cancer Stage I-III melanoma (E1673): a trial of the Eastern Oncology Group. *Cancer* (2004) 100, 1692-1698.
9. Morton, D. L. és mtsai.: An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites. *J Clin Oncol* (2007) 25, 8508.
10. Rosenberg, S. A., Yang, J. C., Restifo N. P.: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature Medicine* (2004) 10, 909 – 915.
11. Ridgway, D.: The first 1000 dendritic cell vaccines. *Cancer Investigation* (2003) 21, 873-886.
12. Rosenberg, S. A. és mtsai.: Inability to immunize patients with metastatic melanoma using plasmid DNA encoding the gp100 melanoma-melanocyte antigen. *Human Gene Therapy* (2003) 14, 709-714.
13. Triozzi, P. L. és mtsai.: Phase I study of a plasmid DNA vaccine encoding MART-1 in patients with resected melanoma at risk for relapse. *Journal of Immunotherapy* (2005) 28, 382-388.
14. Dudley, M. E. és mtsai.: Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *Journal of Clinical Oncology* (2008) 26, 5233-5239.
15. Muranski, P. és mtsai.: Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy-how far can we go? *Nat Clin Pract Oncol* (2006) 3(12), 668-681.
16. Maker, A. V., Attia, P., Rosenberg, S. A.: Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. *The Journal of Immunology* (2005) 175, 7746-7754.
17. Ew, E. és mtsai.: CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine* (2009) 7, 1-35.
18. Davis, I. D. és mtsai.: Clinical and biological efficacy of recombinant human interleukin-21 in patients with stage IV malignant melanoma without prior treatment: A phase IIa trial. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 2123.
19. Nair, S. és mtsai.: Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity. *Cancer Res* (2007) 67, 371-380.
20. Kong, L. Y. és mtsai.: A novel phosphorylated STAT3 inhibitor enhances T cell cytotoxicity against melanoma through inhibition of regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother* (2009) 58 (7), 1023-1032.
21. Suttmüller, R. P. és mtsai.: Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25+ regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med* (2001) 194, 823-832.
22. Kirkwood, J. M. és mtsai.: Next generation of immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology* (2008) 26, 3445-3455.
23. Trefzer, U. és mtsai.: Preliminary results of a phase I trial of intralésional injection of CPG 7909 in patients with basal cell carcinoma or melanoma. (2002) *Proc Am Soc Clin Oncol* 21, Abstract: 1902.
24. Rajpar, S. F., Marsden, J. R.: Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. (2006) *Br J Dermatol* 155, 653-656.
25. Green, D. S. és mtsai.: Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol* (2007) 156, 337-345.
26. Utikal, J. és mtsai.: Complete remission of multiple satellite and in-transit melanoma metastases after sequential treatment with isolated limb perfusion and topical imiquimod. *Br J Dermatol* (2006) 155, 488-491.
27. Zeitouni, N. C., Dawson, K., Cheney, R. T.: Treatment of cutaneous metastatic melanoma with imiquimod 5% cream and the pulsed dye laser. *Br J Dermatol* (2005) 152, 376-377.
28. Gergely, J., Erdei, A.: Immunológia. Medicina Könyvkiadó Rt. (2000) 379-380.

Érkezett: 2011. II. 22.

Közlésre elfogadva: 2011 VI. 1.

Laboratórium Kft. Hajdú-Bihar megyei Mikrobiológiai Laboratórium, Debrecen
 (igazgató: Juhász Ágnes dr. főorvos)¹
Egészségügyi Járóbeteg Központ, Nonprofit Kft. Bőr- és Nemibeteg gondozó, Debrecen
 (csoportvezető: Bálint Ágnes dr. főorvos)²

Gyermekkori bőrgombás fertőzések 2000-2009-ig Debrecenben és környékén

Childhood dermatomycoses in Debrecen and its vicinity between 2000-2009

HALMY KLÁRA DR.¹, JUHÁSZ ÁGNES DR.¹, BÁLINT ÁGNES DR.²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 2000-2009 között bőrgombás fertőzés gyanúja miatt 1200 gyermeknél (átlagos életkor 9 év) mikroszkópos és tenyésztéses gombavizsgálatot végeztek. A mikroszkópos vizsgálatok 55%-ban, a tenyésztések 20,8%-ban pozitívak voltak. A pozitív esetek megoszlásában sem a nemek, sem a lakóhely (város-vidék) között lényeges eltérés nem mutatkozott. A kórformák között a mycosis superficialis (50,8) és a mycosis capitis (19,5%) dominált. Onychomycosis a kézkörmökön 11,4%-ban, a lábkörmökön 17,4%-ban fordult elő. A leggyakoribb kórokozók a *Microsporum canis* (36%) és a *Trichophyton mentagrophytes varietas granulosum* (15,2%) voltak. A belső terápiában a terbinafin és az itraconazol, valamint a külsőleg alkalmazott antimycoticumok hatásosnak bizonyultak.

Kulcsszavak:
 gyermekkori bőrgombás kórképek -
 kórokozók - terápia

A gyermekkori bőrgombás fertőzések mind a kórképek előfordulásában, mind a kórokozó gombák faj spektrumában lényegesen különböznek a felnőttektől. Míg a felnőtteknél a kéz- és a lábkörmön onychomycosisai, a gyermekeknél a bőr felszínes mikózisai és a hajás fejbőr gombás fertőzései a leggyakoribbak. A gombafajok tekintetében gyermekeknél a *Microsporum canis*, felnőtteknél a *Trichophyton rubrum* a domináns kórokozó. Vizsgálatainkban 2000-2009 között 0-18 éves korú gyermekeknél felmértük az egyes mikológiai kórképek és a kórokozók előfordulásának gyakoriságát. E mellett figyelemmel kísértük az alkalmazott terápiák hatásosságát és tolerálhatóságát.

Betegek és módszerek

2000-2009 közötti vizsgálati periódusban 9904 gombavizsgálatból a 0-18 éves gyermek esetek száma 1200 (12,2%) volt. A vizsgálatokat

SUMMARY

The authors performed microscopic investigations and cultured samples of 1200 children (the mean age was 9) for suspected fungal infections of the skin in the period of 2000-2009. Microscopic investigations confirmed dermatomycosis in 55% of the cases, while cultures were positive in 20,8%. Neither gender nor the place of residence (urban or rural environment) resulted in significant differences in positivity.

Superficial mycosis (50,8%) and mycosis of the scalp (19,5%) accounted for the majority of the pathologies. Onychomycoses were detected on the fingernails and toenails in 11,4% and 17,4% respectively. *Microsporum canis* (36%) and *Trichophyton mentagrophytes varietas granulosum* (15,2%) were responsible for the majority of the infections. Oral treatment with terbinafin and itraconazol, and antimycotic preparations applied externally proved to be effective.

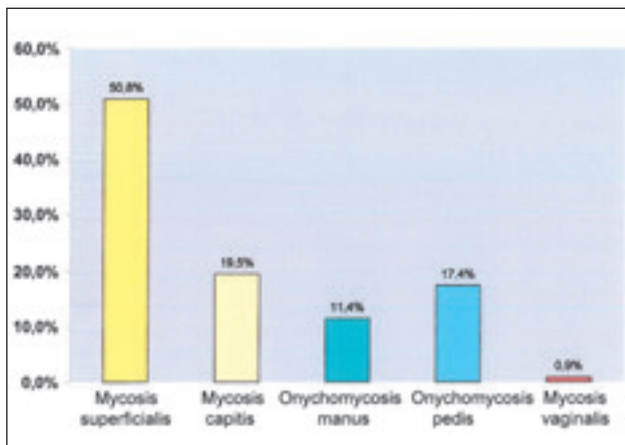
Key words:
 childhood dermatomycoses - pathogens -
 treatment

mikroszkóposan 20% KOH és Parker tinta keverékkel hám és köröm kaparékokon, valamint hajszálakon végeztük. A gomba tenyésztésre 4%-os Sabouraud glukoz és Mycosel (cycloheximid + chloramphenicol összetételű) agar táptalajokat alkalmaztunk. A dermatophytonok differenciálása morfológiai és mikromorfológiai tulajdonságok szerint történt. Az urea bontás eldifferenciálására Rebell-Taplin táptalajt alkalmaztunk. Pigment képzés elősegítésére burgonya-dextróz táptalajt használtunk, a mikrosporiás eseteknél az orsóképzés serkentésére a kitenyészített kórokozót főtt rizsszemekre oltottuk. Nem dermatophyton penészek előfordulása esetén a tenyésztéseket megismételtük. A sarjadzógombákat rizs és chrom agarra oltottuk, továbbá asszimilációs és rezisztencia vizsgálatokat is végeztünk velük.

Eredményeink statisztikai analízisére a Mann-Whitney féle „U” próbát alkalmaztuk, szignifikánsnak a $p < 0,05$ -t értékeltük.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 661 pozitív gyermek eset között 315 fiú (47,6%) és 346 leány (52,4%) volt. Átlagéletkoruk 9 év. A gyermekek 52,7%-a (349) városi, 47,3% -a



1. ábra
Mikológiai kórképek megoszlása gyermekkorban
2000-2009
n = 661

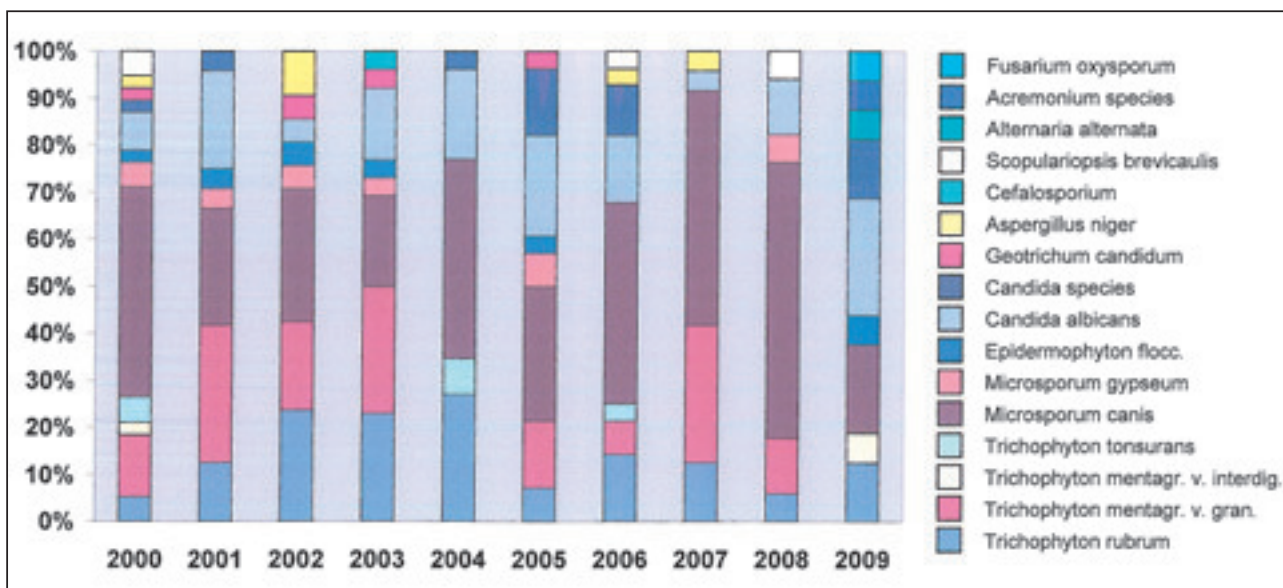
(312) vidéki. A gombás megbetegedések előfordulásában a nemek és a lakóhelyek tekintetében szignifikáns különbség nem állt fenn. Egy családban azonos időpontban 11 esetben (1,6%) több gyermeknél is előfordult az infekció. Mikroszkópos gombavizsgálattal 661 esetben (55,0%), ebből gombatenyésztéssel 250 esetben (20,8%) kaptunk pozitív eredményt. A mikológiai kórképek megoszlását az 1. ábrán tüntettük fel. A leggyakoribb kórképek a mycosis superficialis 50,8%-ban, a mycosis capitis 19,5%-ban fordult elő. Az onychomycosis manus 11,4%-os, az onychomycosis pedis 17,4%-os incidenciát mutatott. Serdülő korú lányok körében 6 esetben (0,9%) *Candida albicans* (*C. albicans*) okozta vaginalis mycosist diagnosztizáltunk.

Az egyes gombafajok előfordulási gyakoriságát az 1. táblázatban, éves megoszlásukat a 2. ábrán ábrázoltuk.

Species	n	%	Dermatophytonok	
<i>Trichophyton rubrum</i>	35	14,0	n	%
<i>Trichophyton mentagr.</i>	38	15,2	186	74,4
var. <i>granulosum</i>				
<i>Trichophyton mentagr.</i>				
var. <i>interdigitale</i>	2	0,8		
<i>Microsporum canis</i>	90	36,0	Sarjadzógombák	
<i>Microsporum gypseum</i>	8	3,2	47	18,8
<i>Trichophyton tonsurans</i>	7	2,8		
<i>Epidermophyton floccosum</i>	6	2,4	Nem dermatophyton	
<i>Candida albicans</i>	35	14,0	penészek	
<i>Candida spp.</i>	12	4,8		
<i>Geotrichum candidum</i>	4	1,6	17	6,8
<i>Aspergillus niger</i>	5	2,0		
<i>Cefalosporium spp.</i>	1	0,4		
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	4	1,6		
<i>Alternaria alternata</i>	1	0,4		
<i>Acremonium spp.</i>	1	0,4		
<i>Fusarium oxysporum</i>	1	0,4		

1. táblázat
Gombafajok megoszlása a gyermekkori bőrgombás fertőzésekben 2000 - 2009 n = 250

Dermatophytonok 186 (74,4%), sarjadzógombák 47 (18,8%) míg penészek 17 esetben (6,8%) fordultak elő. A leggyakoribb kórokozó dermatophytonok a *Microsporum canis* (*M. canis*) 90 (36%), majd a *Trichophyton mentagrophytes varietas granulosum* (*T. mentagrophytes* var. *gran.*) 38 esetben (15,2%) voltak. A *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) és a *C. albicans* előfordulási gyakorisága azonos (35-35 eset, 14,0-14,0%). Az egyes kórképekben kitenyésztett gombafajokat a 2., 3., 4., 5. táblázatban foglaltuk össze. A mycosis superficialis kór-



2. ábra
Gombafajok megoszlása gyermekkori bőrgombás fertőzésekben 2000-2009
n = 250

Species	n	%
Trichophyton rubrum	22	20,8
Trichophyton mentagr. var. granulosum	25	23,6
Trichophyton mentagr. var. interdigitale	2	1,8
Epidermophyton floccosum	6	5,6
Microsporum canis	45	42,6
Microsporum gypseum	6	5,6

2. táblázat

Dermatophytonok mycosis superficialis kórképben gyermekeknél
n = 106

Species	n	%
Trichophyton mentagr. var. granulosum	10	15,9
Trichophyton tonsurans	7	11,1
Microsporum canis	45	71,5
Microsporum gypseum	1	1,5

3. táblázat

Dermatophytonok mycosis capitis kórképben gyermekeknél
n = 63

Species	n	%
Trichophyton rubrum	1	2,7
Candida albicans	21	56,7
Candida species	10	27,1
Geotrichum candidum	4	10,8
Aspergillus niger	1	2,7

4. táblázat

Gombaflóra onychomycosis manus kórképben gyermekeknél
n = 37

Species	n	%
Trichophyton rubrum	12	31,6
Trichophyton mentagr. var. granulosum	3	7,9
Microsporum gypseum	1	2,6
Candida albicans	8	21,2
Candida species	2	5,3
Scopulariopsis brevicaulis	4	10,5
Aspergillus niger	4	10,5
Cefalosporium species	1	2,6
Alternaria alternata	1	2,6
Acremonium species	1	2,6
Fusarium oxysporum	1	2,6

5. táblázat

Gombaflóra onychomycosis pedis kórképben gyermekeknél
n = 38

képben a *M. canis* és a *T. mentagrophytes* var. *gran.* volt a leggyakoribb. Többnyire ugyanez a két dermatophyton okozta a hajás fejbőr mikózisokat is. A kézkörmökben a *C. albicans* és egyéb candida fajok, míg a lábkörmökben a *T. rubrum* és a *C. albicans* voltak a domináns kórokozók.

Szisztémás antimycoticumot csak mycosis capitisben (120 eset, 18,2%) és onychomycosis pedis egyes esetében (6 eset, 0,9%) alkalmaztunk. Terbinafin tablettát 86 beteg, itraconazol kapszulát 40 beteg kapott. Lokális antimycoticus terápiában csaknem minden beteg (613 eset, 97,2%) részesült. A hajás fejbőr mikózisok átlagosan 4-6

hetes, az onychomycosisok 2-3 hónapos kezelésre gyógyultak. Mellékhatások sem a belső, sem a lokális kezelésekre nem jelentkeztek.

Megbeszélés

A retrospektív, kilencéves periódusban végzett felmérésünk alapján bőrgombásodás miatt vizsgálatra jelentkező gyermek esetek incidenciája 12,2%-os volt. A kétezres években végzett vizsgálatok a kórképek 14-20%-os előfordulási gyakoriságáról adtak számot (1, 2, 3). A gyermekek átlagos életkora 6-10 év közötti (4, 5, 6), a vizsgálati csoportunkban 9 év volt. A megbetegedéseket lánygyermekek körében találtuk gyakoribbnak, az ezzel kapcsolatos irodalmi adatok a nemek – közötti arányt azonosnak (2, 7, 8), vagy fiúgyermekeknél gyakoribbnak találták (5, 9, 10). A városi gyermekeknél a fertőzések kismértékben fordultak elő gyakrabban, mint a vidékieknél, amelyet az USA-ban végzett felmérések megerősítettek (11). Az antropophyl gombák egyidejűleg a család több tagját is megfertőzhetik, ugyanakkor az állatokkal közelségben élőkénél a zoophyl – így a mikospórás fertőzések is – magas százalékban (56%) a családban több egyént is megbetegíthetnek (12). Tizenegy olyan családot találtunk, ahol a *M. canis* több gyermeket is megfertőzött.

A mikológiai kórképek diagnosztizálására végzett mikroszkópos vizsgálatokkal 55,0%-os pozitivitást kaptunk, gyermekkorban – feltehetően a vizsgálati anyagvétel nehézségei miatt – ez az arány még alacsonyabb (34,0%, 4). A gomba tenyésztési vizsgálataink aránya 20,8%, hasonlóan alakult más szerzők ezzel kapcsolatban tett megfigyeléseikhez: 19,3%, 4).

A kórképek közül a mycosis superficialist 50,8%-ban diagnosztizáltuk, a kórkép 6 esetben mycosis capitis-sel társult. A kórforma hasonló arányú 55,8%-os előfordulásáról számoltak be (13). Gyermekkorban a hajás fejbőr mikózisok incidenciája igen gyakori. A megbetegedés főleg az afrikai államokban fordul elő. Európába és az USA-ba emigráció útján kerül be. Európában a felszínes mikózisok 1%-át tesz ki (15), Afrikában 10-30%-os incidenciával számolnak (16), felmérésünk alapján 19,5%-os volt. A fertőzési láncolat létrehozásához nagymértékben az egészséges hordozók is hozzájárulnak, akik aránya 0,2-0,3% (17, 18). A serdülőkor után az infekció ritkább, vagy megszűnik. A jelenség a faggyúmirigyekben keletkező főként telített, hosszú láncú zsírsavakkal hozható kapcsolatba, amelyeknek antimycoticus hatásuk van. Az onychomycosis a gyermekkorban, ellentétben a felnőttekkel, ritkábban fordul elő. Az okok között tartjuk számon, hogy a kórképre hajlamosító tényező száma és a fertőződés lehetősége csekélyebb, továbbá a köröm növekedése gyorsabb. A kórkép gyermekkori prevalenciája 0,2-2,6% (6, 19, 20, 21, 22). Az életkor előrehaladtával a prevalencia és az incidencia egyaránt növekszik (2). Vizsgálatunkban az onychomycosis előfordulási gyakorisága a kézkörmökön 11,4%, a lábkörmökön 17,4%-os volt. Hasonló eredményeket Lange és munkatársai (2) közöltek akik a kézkörmökön 9,4 míg lábkörmön 10,4%-os fertőzöttséget állapítottak meg.

A kórokozó dermatofytonok előfordulási gyakorisága 74,4%-os volt. Sarjadzógombák 18,8%-ban, penészek 6,8%-ban fordultak elő. A gyermekkori bőrgombás kórképekből a dermatofytonok általában 60-70%-ban, sarjadzók 35%-ban, penészek 4%-ban tenyésznek ki (2, 12, 23). Az egyes dermatofyton fajok földrészek szerinti megoszlása különbségeket mutat. Európában a *M. canis* dominál 50-60%-os gyakorisággal (15). Ez a kórokozó felelős leginkább a hajás fejbőr és a lanugóval fedett bőrtület felszínes mikózisaiért, de esetenként mély fertőzést is okozhat. A betegséget főként háziállatok (kutya, macska) terjesztik. A *M. canis*-t követően a *T. metagrophytes* granuláris formája, a *T. rubrum* és a *C. albicans* gyakoriak. Ezek a kórokozók a felnőttekhez hasonlóan a gyermekeknél is az onychomycosisokból tenyésznek ki leggyakrabban (2). Az utóbbi évek irodalmi adatai szerint (4, 8, 9, 12, 13, 24, 25, 26). Ázsiában és Afrikában az antropofyl gombák, így a *Microsporum audouinii* és a *Trichophyton violaceum* által okozott járványszerű megbetegedések léptek fel. Az USA-ban és Angliában az antropofyl *Trichophyton tonsurans* okozta hajás fejbőr és felszínes gombás fertőzések kiemelkedően magas (84%-os) előfordulását írták le (11, 27). Afrika és Ázsia szociálisan elmaradott régióiban a *Trichophyton schönleini* okoz járványszerű megbetegedéseket (5). Az európai államokba ezek a ritkábban előforduló dermatofytonok emigráció útján kerülnek be.

A gyermekek belső antimycoticus kezelést elsősorban hajás fejbőr mikózisban, kiterjedt, több gócu mycosis superficialisban és 12 éven felüli gyermekeknél több körömrre lokalizált onychomycosisban kapnak. Az USA-ban és több afrikai államban jó gyógyeredményeket érnek el griseofulvinnal (12, 28, 29). Európában a terbinafin és az itraconazol alkalmazása áll a kezelések előtérben. Az itraconazol a gyermekkori solutio formában adagolják. A fluconazol is hatásos a hajás fejbőr mikózisokban (30, 31). Betegeinknél a mycosis capitis kezelésére elsősorban terbinafin tablettát adtunk, csak néhány esetben alkalmaztunk itraconazol kapszulát. 12 éven felüli gyermekek több körömrre lokalizált onychomycosisban terbinafin tablettát kaptak. A lokális terápiára terbinafin, ciclopiroxolamint, omoconazol nitrátot, ketocozolt, clotrimazolt tartalmazó készítményeket alkalmaztunk. Mellékhatásokat sem a belső, sem a külső kezelések során egy esetben sem figyeltünk meg. A kezelési eredmények a belső és külső terápiák kombinálásával tovább javíthatók.

IRODALOM

1. Lange, M. és mtsai.: Dermatophytosis in children and adolescents in Gdansk, Poland. *Mycoses* (2004) 47, 326-329.
2. Lange, M. és mtsai.: Onychomycosis is no longer a rare finding in children. *Mycoses* (2006) 49, 55-59.
3. Rastegar Lari, A., Akhlaghi, L., Falahati, M.: Characteristics of dermatophytoses among children in an area south of Teheran, Iran. *Mycoses* (2005) 48, 32-37.
4. Profic, A.: An epidemiological survey of Tinea capitis in Sarajevo Bosnia and Herzegovina. *Mycoses* (2008) 51, 161-164.

5. Ayanbimpe, G. M. és mtsai.: Tinea capitis among primary school children in some parts of central Nigeria. *Mycoses* (2008) 51, 336-340.
6. Inamir, I. és mtsai.: Case report Tinea pedis and onychomycosis in primary school children in Turkey. *Mycoses* (2002) 45, 198-201.
7. Altinidis, M. és mtsai.: Prevalence of tinea capitis in primary schools in Turkey. *Mycoses*(2003) 46, 218-221.
8. Emele, F. E. Oyeka, C. A.: Tinea capitis among primary school children in Anambra state of Nigeria. *Mycoses* (2008) 51, 536-541.
9. Popoola, T. O. S., Ojo, D. A., Alabi, R. O.: Prevalence of dermatophytosis in junior secondary school children in Ogun state, Nigeria. *Mycoses* (2006) 49, 499-503.
10. Metin, A. és mtsai.: Tinea capitis in Van Turkey. *Mycoses* (2002) 45, 492-495.
11. Coloe, J. R. és mtsai.: Tinea capitis among children in the Columbus area Ohio, USA. *Mycoses* (2010) 53, 158-162.
12. Al-Fouzan, A. S., Nanda, A., Kubec, K.: Dermatophytosis of children in Kuwait: a prospective survey. *Intern. J. Dermatol.* (2007) 32, 11;..798-801.
13. Koussidou-Eremondi, T. és mtsai.: Epidemiology of dermatomycoses in children living in Northern Greece 1996-2000. *Mycoses* (2005) 48, 11-16.
14. Ameh, I. G. and Okolo, R. U.: Dermatophytosis among school-children: domestic animals as predisposing factor in Sokoto, Nigeria. *Pakistan J. Biol. Sciences* 7.
15. Ginter-Hanselmayer, G. és mtsai.: Epidemiology of tinea capitis in Europe: current state and changing patterns. *Mycoses* (2007) 50 (Suppl.2) 6-13.
16. Sidat, M. M., Correia, D. and Buene, T. P.: Tinea capitis among rural school children of the district of Magude in Maputo province Mozambique. *Mycoses* (2006) 49, 480-483.
17. Ali-Shtayen, M. S. és mtsai.: Prevalence of tinea capitis as well as of asymptomatic carriers in school children in Nablus area Palestine. *Mycoses* (2002) 45, 188-194.
18. Ilkit, M. és mtsai.: Asymptomatic dermatophyte scalp carriage in school children in Adana, Turkey. *Mycoses* (2007) 50, 130-134.
19. Philpot, C. M., Shuttleworth, D.: Dermatophyte onychomycosis in children. *Clin. Exp. Dermatol.* (1989) 14, 203-205.
20. Romano, C. és mtsai.: Onychomycosis in children: a survey of 46 cases. *Mycoses* (2005) 48, 430-437.
21. Gunduz, T. és mtsai.: Onychomycosis in primary school children association with socio-economic conditions. *Mycoses* (2006) 49, 431-433.
22. Jain, S. and Sehgal, V. N.: Onychomycosis: an epidemiologic perspective. *Int. J. Dermatol.* (2000) 39, 100-103.
23. Waldeamanuel, Y. és mtsai.: Prevalence of tinea capitis in Ethiopian school-children. *Mycoses* (2005) 48, 137-141.
24. Frangoulis, E., Athanasopoulou, B. and Katsambas, A.: Etiology of tinea capitis in Athens Greece- a 6 year (1996-2001) retrospective study. *Mycoses* (2004) 47, 208-212.
25. Brajac, I. és mtsai.: The epidemiology of *Microsporum canis* infections in Rijeka area Croatia. *Mycoses* (2004) 47, 222-226.
26. Razzaq, A. A. és mtsai.: Prevalence of tinea capitis in southern Kuwait. *Mycoses* (2007) 50, 317-320.
27. Twersky, J. M. and Sheth, A. P.: Tinea capitis mimicking dissecting cellulitis: a distinct variant. *Int. J. Dermatol.* (2005) 44, 412-414.
28. Churl, D. és mtsai.: Tinea capitis in the United States: Diagnosis, treatment and costs. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2006) 55, 1111-1112.
29. Seebacher, C. és mtsai.: Tinea capitis: ringworm of the scalp. *Mycoses* (2007) 50, 218-226.
30. Haedersdal, M. and Svejgaard E. L.: Once-weekly Fluconazole in children with tinea capitis due to *Microsporum canis*. *Arch. Derm. Ven.* (2004) 85, 177-179.
31. Gupta, A. K. és mtsai.: Once weekly fluconazole is effective in children in the treatment of tinea capitis: a prospective multicentre study. *Br. J. Dermatol.* (2000) 142, 965-968.

Érkezett: 2011. IV. 8.

Közlésre elfogadva: 2011. V. 26.

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

Bufexamák kontakt szenzibilizáció

Bufexamac contact hypersensitivity

KISS DOROTTYA DR., NÉMETH ILONA, ABÁDI ESZTER DR.,
PÓNYAI GYÖRGYI DR., TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A *bufexamák* (2-(4-butoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide) az 1970-es évektől Európa- szerte alkalmazott helyi nonsteroid gyulladásgátló. Fokozott allergénitása a széleskörű felhasználással párhuzamosan vált ismertté.

A szenzibilizáló hatás helyi kezelés során elsősorban hajlati lokalizációban várható.

A szerzők három *bufexamák* kontakt szenzibilizált beteg esetét ismertetik a típusos klinikai tünetek, valamint a bizonyítás metodikájának bemutatásával. A gyógyszerforgalomból az elmúlt évben kivont készítmény keresztreakciós lehetőségei a szenzibilizáció további expozíciós lehetőségeire hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
**bufexamák - kontakt szenzibilizáció -
keresztreakciók**

SUMMARY

Bufexamac (2-(4-butoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide) is a topical non-steroid, anti-inflammatory agent applied everywhere in Europe since the 1970s. Parallel to its widespread use, its enhanced allergenicity has been proved.

Hypersensitive reactions are to be expected especially due to application localised to the flexures.

The authors report the cases of three patients with contact hypersensitivity to *bufexamac*. The possible cross-reactions with the particular preparation, withdrawn from pharmacies last year, draws the attention to further expositional possibilities of sensitization.

Key words:
**bufexamac - contact hypersensitivity -
cross-reactions**

A *bufexamák* egy *aril-ecetsav*-származék [(2-(4-butoxyphenyl)-N-hydroxyacetamide)]. Lokálisan alkalmazva gyulladáscsökkentő hatást fejt ki. Terápiás javallatai: lidokainnal, bizmut-galláttal és titán-dioxiddal kombinálva I. és II. fokú aranyér, végbélrepedések, akut és krónikus végbél körüli ekzema, valamint a végbélnyílás és a végbél területén jelentkező gyulladós folyamatok kezelése (5). A szer 1970-es évektől Európa különböző országaiban Duradelmal, Ekzemase, Jomax, Malipuran, Parfenac, Bufal, Calmaderm, Fansamac, Proctosan, Windol (12, 13, 16) néven került forgalomba. A gyógyszer helyi kezelésre Magyarországon 2000 szeptember 20-tól vált elérhetővé a *Mastu S kenőcs* és *Mastu S Forte* végbélkúp hatóanyagaként (5, 31).

Szenzibilizációs tulajdonsága 1973-tól ismert (12, 13, 16), a szer használatának elterjedésével számos országból közzéttek. Túlérzékenyítő hatása miatt a 2010. évben Európában és Japánban a gyógyszer forgalmazását megszüntették.

A kontakt szenzibilizációs mellékhatásról a forgalmazás elmúlt 10 évében hazai közlés nem történt.

Közleményünkben, az intézetünkben vizsgált három beteg epicutan próbákkal igazolt, anamnézis alapján rele-

vánsnak minősíthető *bufexamák* túlérzékenységről számolunk be.

Esetismertetés

64 éves nő

Anamnézisében számos alkalommal urticaria szerepel. Gyógyszer túlérzékenység miatt végzett lymphocytá transzformációs teszt 2009-ben artikain, lidokain pozitív, bupivakain és prokain negatív eredményű.

Kivizsgálására recidíváló perianális dermatitis, ill. kapcsolódó szóródó kontakt dermatitis miatt került sor.

Epicutan próbák rutin- és gyógyszer alap- és kiegészítő (*Brial Allergen GmbH, Germany*) standard sorral történtek, melynek eredményeként propilénlikol 72. órától-7. napig ++, TMTD (tetrametil-tiurám-diszulfid) 96. órától-7. napig ++ és *bufexamák* 48. órától-7. napig ++++. Gastroenterális panaszai miatt rendszeres perianális kezelést alkalmazott *Mastu S kenőccsel*.

33 éves férfi

Anamnézisben atópiás dermatitis, nodus haemorrhoidalis, gyakori perianális fissurák szerepelnek, panaszaira az elmúlt évek során több externát alkalmazott.

Megjelenésekor perianális területről scrotumra, combok felső harmadára szóródó kontakt ekzema, testszerte urtica látható. Tünetmentesítés után végzett *Brial* rutin- és gyógyszer alap- és kiegészítő sorok teszteléskor *bufexamák* 48-72 órában ++, 5. és 7. nap +++ pozitív reakciót mutatott. Tesztelés során derékvonalban korábbi bőrtünete aktivizálódott (1. a-b ábra). Korábbi kezeléseit részletezve, *Mastu S kenőcs* és kúp rendszeres használatát említi.



1a-b. ábra

Bufexamák ec. teszt 96 órában és a derékvonalban előzőleg kézzel felvitt kenőcs helyén a teszt 7. napjára aktivizálódott dermatitis

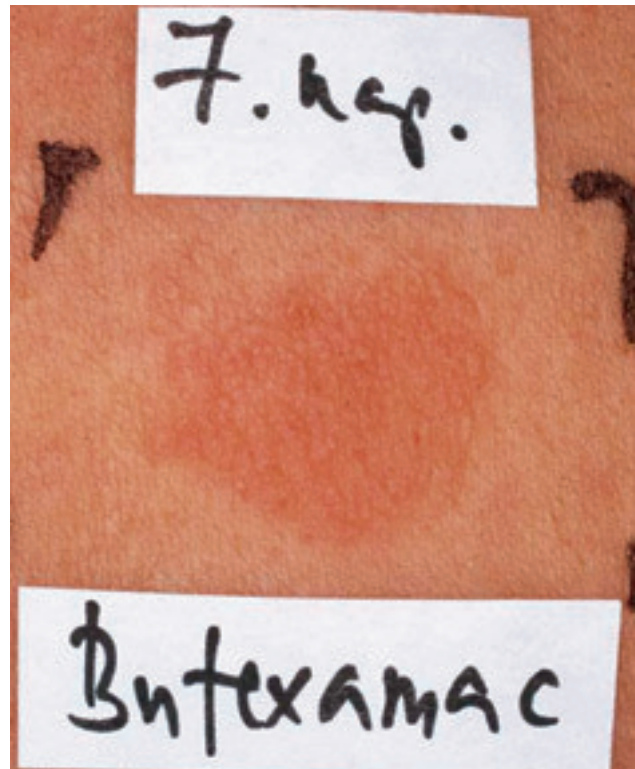
30 éves nő

Kórtörténetében *Mastu kenőcs* alkalmazását követő néhány nappal heves szubjektív viszketéssel jelentkező perianális dermatitis szerepel. Tünetmentesítést követő epicutan tesztelés Brial rutin- és gyógyszer alap- és kiegészítő sorral szorbitán szeszkviolet 72. óra-7. nap +++ , bufexamák 72. óra-7. nap +++ pozitív (2. ábra).

A betegek lidokainnal (melyet a Brial gyógyszer sor tartalmazott) történő tesztelése kontakt szenzibilizációt egyetlen esetben sem igazolt. A bufexamák szenzibilizáció relevanciája az anamnézis adataival egyeztethetően igazolható volt.

Megbeszélés

A bufexamák, mint helyi nonsteroid gyulladásgátló (22) az 1970-es évektől alkalmazott készítményként, a kortizon kezelés alternatívájaként terjedt el Európában (12, 13, 22). A betegek körében jelentkező „kortizonfóbia” miatt elsősorban gyermekkorban – atópiás dermatitisben – al-



2. ábra

Bufexamák 7. napos reakciója

kalmazták, de az elmúlt évtizedekben az ekzémás kórképek kezelésére is rutin terápiává vált. Gyulladásgátló hatását egyéb bőrtünetek kezelésére is felhasználták (molluscum contagiosum, pityriasis versicolor, perianális dermatitis, seborrhoeás dermatitis, pruritusok, insect csípés, erythema chronicum migrans, folliculitis, acne vulgaris, lichen simplex, napégés, superficialis phlebitis, mycosisok) (8, 12, 13, 16, 22).

A bufexamák túlérzékenyítő hatásának kifejlődését elősegíti a percutan abszorpciót fokozó károsodott barrier és a gyulladt bőrfelületeken történő alkalmazás (pl. atópiás dermatitis), továbbá egyes lokalizációk occlusió hatása (pl. inguinalis hajlatok, perianális régió, crenani, stb.).

A szer kontakt szenzibilizációs tüneteiről beszámoló első közlemények 1973-ban jelentek meg (23, 24). Ezt követően a klinikai gyakorlatban a kontakt túlérzékenység számos klinikai tünetét észlelték, a klasszikus kontakt ekzémától az exsudatív papulosus, -bullosus formáig, továbbá szisztémás tüneteket (urticaria, erythema exsudativum multiforme, Baboon syndrome és AGEP (akut generalizált exanthematicus pustulosis) is (2, 4, 6, 10, 11, 12, 13, 18, 19, 20). Bufexamák szenzibilizáció kiváltotta krónikus pigmentált purpura esetét *Waltermann K.* és *mtsai* 2009-ben közölték (25).

A bufexamák viszonylag korán felismert kontakt szenzibilizáló hatása miatt számos felmérés készült, melyek változó szenzibilizációs gyakoriságot igazoltak. A gyermekek vizsgálatokor – elsősorban atópiás dermatitis esetében – 2,5%-2,7%-os gyakoriságot mutattak ki (9, 12,

hatóanyag	lokális	orális	parenterális	rektális
diklofenák	Voltaren <i>Emulgel</i> , Diclofenac-ratiopharm-, Diclac-, Flector <i>gél</i> Flector <i>tapasz</i> , Voltaren Ophta CD, Diclofenac-PP <i>szemcsepp</i>	Cataflam <i>csepp, draszté</i> , Cataflam-V <i>tabletta</i> , Diclac-, Diclofenac AL-, Diclofenac STADA-, Diclofenac-ratiopharm-, Diclomel-, Fortedol-, Voltaren-, Voltaren Dolo <i>tabletta</i> Diclofenac DUO Pharmavit <i>kapszula</i> , Flector Rapid <i>granulátum</i>	Voltaren-, Diclofenac AL <i>injekció</i> , Neodolpass <i>infúzió</i>	Voltaren-, Diclofenac-B végbélkúp
aceklofenák	Aflamin <i>krém</i>	Aflamin <i>tabl.</i> , Aflamin Rapid <i>por</i> , Acecgen-, Flemac <i>tabletta</i>		

1. táblázat
Diklofenák, aceklofenák tartalmú gyógyszerkészítmények

13, 17) és egy 2004-ben végzett felmérés adatai alapján a bufexamák a gyermekkor leggyakoribb kontakt allergén „top tízébe” került 4,6%-os gyakorisággal (8).

Felnőtteknél bőrgyógyászati beteganyagot vizsgálva változó, 1,9-3,9%-os szenzibilizációs gyakoriságot igazoltak (1, 8, 9). Anogenitális dermatosisokban 3,5% (15), arca lokalizálódó ekzémák eseteiben 1,8-1,1%-szenzibilizáció volt kimutatható (22).

Tekintettel a magas szenzibilizációs gyakoriságra, német klinikusok a bufexamák rutin tesztsorba történő beemelését már az ezredforduló előtt is javasolták (1, 13), de ez azóta sem történt meg. A bufexamák tesztelése továbbra is célzottan volt megoldható, mely a mindennapi tesztek során a szenzibilizáció igazolását nagyban korlátozta.

A kialakult túlérzékenység diagnózisának felállítását több tényező is nehezíti:

1. a klinikai tünet az alapbetegség gyulladáshoz vezető bőrtünetétől nem látványosan eltérő kontakt dermatitis,
2. a beteg szubjektív érzését csökkentő egyéb összetevők (pl. a hazai Mastu készítmény lidokain tartalma) farmakológiai hatása,
3. a szenzibilizáció kialakulásához szükséges viszonylag rövid alkalmazási idő (2 hét is elegendő) (6).

A diagnózis felállításának továbbra is a legnagyobb akadálya az a tény, hogy a szer a rutin tesztsorokban nem található, az allergén bizonyításához az ún. „gyógyszerek alapsor” tesztelése szükséges, melyet csak gyógyszer allergének vizsgálatára, célzottan és nem rutin- szerűen alkalmaznak. Ennek megfelelően a hazai 10 éves forgalmazás során jelentkező szenzibilizációs gyakoriság adataival sem rendelkezhetünk. Ugyanakkor, a rutin tesztek kiegészítő „gyógyszer alapsorral” végzett epicutan tesztelés fényt deríthet egyéb, a készítményben megtalálható szerek társult szenzibilizációjára is. Eseteinkben a bőrteszt így a lidokain vizsgálatára is kiterjedt.

A bufexamák kontakt szenzibilizáció 1973-tól bővülő köre miatt az EMA-hoz (European Medicines Agency) tartozó CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) a szer EU-ban való felhasználásának limitálását, majd leállítását javasolta. Ez alapján az European Commission (EC) a 2010. 07. 27-én kiadott döntésében

minden bufexamák tartalmú készítmény forgalomba hozatali engedélyének visszavonását kérte (26, 27, 28, 29, 30).

2010-ben a bufexamák forgalmazását Európában több ország is leállította, így áprilisban Portugália, májusban Németország, szeptemberben Franciaország (32, 33, 34, 35). Japán az európai direktívákat megelőzve ezt 2010. április 1-jén már megtette (36). Magyarországon a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa, a STADA Arzneimittel AG kérte a Mastu készítmények törzskönyvi törlését, melyet az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) 2010. szeptember 29-ével végrehajtott.

Az FDA (Food and Drug Administration) szervezete, a CDER (Center for Drug Evaluation and Research) (e-mail megkeresésünkre) közölte, hogy az Egyesült Államok területén a bufexamák forgalmazásáról adatot nem tart nyilván.

A szer visszavonása, valamint a forgalmazás megszüntetése a bufexamák szenzibilizáció történetét nem zárja le. A kialakult túlérzékenység további fennmaradása és provokációja az ismert diklofenák 2-{2-[(2,6-dichloro-4-hydroxyphenyl)amino]phenyl}acetic acid keresztreakció (3), valamint a diklofenákkal keresztreaktív aceklofenák tartalmú helyi készítmények alkalmazása miatt a továbbiakban is várható (3, 7). Ezek között is nagy számban található helyi (kenőcs, krém, kúp, szemcsepp) és parenterális expozícióra lehetőséget adó, jelenleg is forgalomba levő gyógyszer (1. táblázat).

Fenti adatok birtokában várható, hogy az egyébként is változatos szenzibilizációs klinikai tünetek az eddig csak ritkán bizonyított fotoszenzibilizáló hatás megjelenésével is kiegészülnek (14).

IRODALOM

1. Aberer W., Komericki P., Uter W., Hausen B. M., Lessmann H., Kränke B., Geier J., Schnuch A.: Epidemiologische Überwachung von Kontaktallergenen. Der „Monitorblock” des IVDK. *Hautartz* (2003) 54, 741-749.
2. Bauer A., Greif C., Gebhardt M., Elsner P.: Schwere Epicutantestreaktion auf Bufexamac in einem Hämorrhoidal-Therapeutikum. *Dtsch Med Wochenschr.* (1999.) 124, 1168-1170.
3. Barbaud A., Tréchet P., Aublet-Cuvelier A., Reichert-Penetrat S., Schmutz J. L.: Bufexamac and diclofenac: frequency of contact sensitization and absence of cross-reactions. *Contact Dermatitis* (1998) 39, 272-273.

4. *Belhadjali H., Ghannouchi N., Njim L., Mohamed M., Moussa A., Bayouf F., Chakroun M., Zakhama A., Zili J.*: Acute generalized exanthematous pustulosis induced by bufexamac in atopic girl. *Contact Dermatitis* (2008) *58*, 247-248.
5. *Eggenhofer J.*: Az aranyér kezelésre alkalmazott készítmények. *Gyógyszereink* (2010) *6*, 229- 233.
6. *Frosch P.J., Raulin C.*: Kontaktallergie auf Bufexamac. *Hautarzt* (1987) *38*, 331-334.
7. *Goday Buján J. J., García Alvarez-Eire G. M., Martínez W., Del Pozo J., Fonseca E.*: Photoallergic contact dermatitis from aceclofenac. *Contact Dermatitis* (2001) *45*, 170.
8. *Heine G., Schnuch A., Uter W., Worm M.*: Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* (2004) *51*, 111-117.
9. *Heine G., Schnuch A., Uter W., Worm M.*: Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology /IVDK/ and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy* (2006) *61*, 611-616.
10. *Koch P., Bahmer F. A.*: Erythema-multiforme-like, urticarial papular and plaque eruptions from bufexamac: report of 4 cases. *Contact Dermatitis* (1994) *31*, 97-101.
11. *Koch P., Bahmer F. A.*: Akute atypische Kontaktdermatitis durch Bufexamac. *Dermatosen* (1996) *44*, 72-76
12. *Kränke B., Derhasching J., Komericki P., Aberer W.*: Bufexamac is a frequent contact sensitizer. *Contact Dermatitis* (1996) *34*, 63-64.
13. *Kränke B., Szolar-Platzer C., Komericki P., Komericki P., Aberer W.*: Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* (1997) *36*, 212-215.
14. *Kurumaji Y.*: Photo Koebner phenomenon in erythema-multiforme-like eruption induced by contact dermatitis due to bufexamac. *Dermatology* (1998) *197*, 183-186.
15. *Kügler K., Brinkmeier T., Frosch P. J., Uter W.*: Anogenitaldermatosen I allergische und irritative Auslösefaktoren Analyse von Daten des IVDK und Literaturübersicht. Anogenital dermatoses I allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2005) *12*, 979-986.
16. *Lachapelle J. M.*: Contact sensitivity to bufexamac. *Contact Dermatitis* (1975) *1*, 261.
17. *Mailhol C., Lauwers-Cances V., Rancé F., Paul C., Giordano-Labadie F.*: Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* (2009) *64*, 801-806.
18. *Perret C. M., Happle R.*: Contact allergy to bufexamac. *Contact Dermatitis* (1989) *20*, 307-308.
19. *Poli F., Pouget F., Revuz J.*: Erytheme polymorphe après application de bufexamac: 3 cas. *Ann Dermatol Venerol.* (1991) *118*, 901-902.
20. *Proske S., Uter W., Schnuch A., Hartschuh W.*: Schwere allergische Kontaktdermatitis mit generalisierter Streuung auf Bufexamac unter dem Bild eines „Baboon“-Syndroms. *Dtsch Med Wochenschr.* (2003) *128*, 545-547.
21. *Schnuch A., Gefeller O., Uter W.*: Eine heimtückische und häufige Nebenwirkung-Kontakt allergien durch das Ekzemtherapeutikum Bufexamac. *Ergebnisse des IVDK. Dtsch Med Wochenschr.* 2005. *130*, 2881-2886. *Ergebnisse des IVDK. Dtsch Med Wochenschr.* 2005. *130*, 2881-2886.
22. *Schnuch A., Szliska C., Uter W.*: Allergisches Gesichtsekzem. *Auswertungen des IVDK und Literaturübersicht. Hautarzt* (2009) *60*, 13-21.
23. *Smeenk G.*: Contact allergy to bufexamac. *Dermatologica* (1973) *147*, 334-337.
24. *Van Hecke E.*: Allergy to bufexamac. *Arch. Belg. Dermatol.* (1973) *29*, 301-303.
25. *Waltermann K., Marsch W.Ch., Kreft B.*: Kontaktallergie durch Bufexamac unter dem Bild einer chronischen Pigmentpurpura. *Hautarzt* (2009) *60*, 424- 427.
26. *European Medicines Agency*: European medicines Agency recommends revocation of marketing authorisations for bufexamac. 2010. April 22. EMA /246395/ 2010. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.
27. *European Medicines Agency*: Questions and answers on the revocation of the marketing authorisations for medicines containing bufexamac. EMA/CHMP/239923/2010/
28. *Summary of European Union decisions on marketing authorisations in respect of medicinal products from 1 July 2010 to 31 August 2010, Annex XVII.* Official Journal of the European Union 2010; 53:18, 253.
29. *Europäische Kommission*: Beschluss der Kommission vom 27.7.2010 betreffend die Zulassungen der Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Bufexamac“ gemäss Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. 27.7.2010 C/2010/5334 .
30. *European Commission*: *Commission Decision.* 27.7.2010 C(2010)5334 /visszavonás
31. *Országos Gyógyszerészeti Intézet*: Aktuális törzskönyvezési listák. *Gyógyszereink OGYI-Közlemények* 2010; 5:224.
32. *L'AFSSAPS (L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)*: Bufexamac: retrait des autorisations de mise sur le marché. 2010.09.14. MED 10/A24/B12
33. *INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde)*: Circular Informativa. 2010.04.27: N.º 073/CD
34. *BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)*: Bufexamac-haltige Arzneimittel zur topischen Anwendung: Widerruf der Zulassungen in der EU wegen ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. 2010.04.27.
35. *STADA Arzneimittel AG* - Interim Report on the First Six Months of 2010:3. http://www.stada.de/english/about/financial_reports/q2_2010/pdfs/q22010.pdf
36. *Takeda Pharmaceutical Company Ltd.* - Pharmaceutical Business 2010: 13. http://www.takeda.com/pdf/usr/default/ar2010de_05_38201_11.pdf

Érkezett: 2011. III. 30.

Közlésre elfogadva: 2011. IV. 27.

„Fekete Zoltán” tudományos kutatási pályázat, 2011.

Az Alapítvány ez évi kutatási pályázatára 2011. október 12-én éjfélig postára adott, vagy október 17-én 15.00 óráig egyéb módon (pl. személyesen, küldőnccel) eljuttatott, a 2010-2011. évek folyamán már megjelent, vagy igazoltan publikálásra elfogadott dolgozatokkal (egy, vagy több művel) lehet pályázni. A pályázat a bőr- és nemi gyógyászat, kozmetológia, továbbá e szakmák határterületeinek (pl. dermatoallergológia, phlebológia, onkológia, hajgyógyászat mikológia, bőrsébeszet, sebgyógyulás stb.) témáiban, lektorált szaklapokban megjelenő angol, német, francia, vagy magyar nyelvű publikációk 5 példányban történő benyújtásával történik. Könyvet, monográfiát nem fogadunk el. (Cím: *ÁEK Bőrgyógyászati Osztály 1062 Budapest, Podmaniczky u. 109-111; Tel.: 1-475-2628.*) A faxon, diszken, email-en érkezett anyagokkal nem áll módunkban foglalkozni. A többszerzős dolgozatok esetében a társszerzők nyilatkozata szükséges, amelyben egyetértenek a pályázati szándékkal, támogatva a pályázatot benyújtó személyt.

A pályadíjat, melynek összege 700.- Euro a Bíráló Bizottság által titkos szavazással a legjobbnak ítélt pályamű fogja elnyerni. A Bizottság (mely a tanszékvezetőkől, és a Kuratórium elnökéből áll) döntését november elején a Kuratórium elé terjeszti, amely a pályázat eredményét a MDT 2010. évi Nagygyűlésen hirdeti ki.

A győztes e Fórumon eredményeiről előadás formájában számol majd be.

Prof. Dr. Baló-Banga J. Mátvás
főorvos, a Kuratórium elnöke
Honvédkórház - ÁEK
Budapest

Kenézy Kórház Nonprofit Kft., Klinikai Farmakológiai, Infektológiai és Allergológiai Intézet, Bőrgyógyászati Részleg, Debrecen
(intézetvezető: Várkonyi István dr.)

A niacinamid bőrgyógyászati hatásai*

Dermatological effects of niacinamide

GÁL MÓNIKA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A helyileg alkalmazott niacinamid igen széleskörű bőrgyógyászati hatásokkal bír. Ezek közül a bőr öregedését gátló hatásai, az acne ellenes és a bőr pigmentációjára kifejtett kedvező hatás a legjelentősebb. Anti-inflammatorikus, az epidermális barrier funkciót stabilizálja, javítja, növeli a bőr felső rétegeinek hidratáltságát és gátolja az UV károsodást. Ezek a hatások, valamint biztonságossága, stabilitása teszi alkalmassá a niacinamidot a különböző bőrbetegségekben való hosszú távú alkalmazásra. A szerző a széleskörű hatásokkal kapcsolatos kutatásokról kíván irodalmi áttekintést adni.

Kulcsszavak:
niacinamid - B3-vitamin - acne -
öregedésgátlás - epidermális barrier -
hyperpigmentáció

SUMMARY

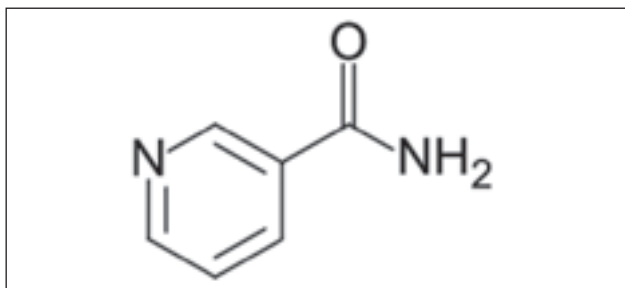
Topical niacinamide has a broad band dermatological effect. Most important are anti-aging effect, anti-acne properties, beneficial effects on skin pigmentation. Niacinamide would be an ideal choice for variable disorders, because it has anti-inflammatory effect, stabilizing effect on epidermal barrier function, it leads an improvement in the moisture content of the horny layer, inhibits photocarcinogenesis and it is well tolerated and chemically stable. The author give a short overview on the studies of broad band effects.

Key words:
niacinamide - vitamin- B3 - acne -
anti-aging - epidermal barrier -
hyperpigmentation

A helyileg alkalmazott niacinamidnak számos bőrgyógyászati hatást tulajdonítanak. Az utóbbi években egyre több klinikai vizsgálat foglalkozik az acne ellenes hatásaival, a bőr pigmentációjára kifejtett kedvező hatásaival, öregedésgátló tulajdonságaival, ezek háttérének elemzésével.

Történeti áttekintés

A niacinamid a B3- vitamin (niacin), élettanilag hatékony, aktív formája (1. ábra). Egyéb nevei: nikotinamid



1. ábra

A nikotinamid a B3-vitamin (niacin) amidja
Képlete: C₆H₆N₂O

(3-piridin-karboxamid) vagy niacid, de PP-vitaminként is szokták emlegetni. Utóbbi elnevezése a „pellagra preventio” elnevezésből adódik (1). A XX. század elején járványos méreteket öltött pellagra háttérében igazolták a B3-vitamint, mint oki tényezőt. A pellagra számos bőrtünete a niacin hiányában kialakuló kóros fényérzékenységen alapul (2).

A humán szervezet triptofánból képes niacint szintetizálni, ezért elméletileg nem minősül vitaminnak. Mivel hiányállapota fényérzékenységet okoz, kipróbálták- csekély eredménnyel- csaknem az összes fényérzékeny dermatózisban.

Nukleotid koenzimek szintjére kifejtett hatás

A niacin amidjának bőrre kifejtett hatásai feltehetően az intracelluláris nikotinamid- koenzimek szintjének növekedésén alapul. A niacinamid a NAD (nikotinamid- dinukleotid) és a NADP (nikotinamid- dinukleotid- foszfát) és ezek redukált formáinak prekursora, melyek számos metabolikus útvonal esszenciális koenzimeit.

A korral ezen koenzimek szisztémás és intracelluláris szintje is csökken (3,4,5). A helyileg alkalmazott niacinamid feltehetően ezek homeosztatiszikus egyensúlyát koori-

* Szponzorált közlemény

gálja. Az idősödő fibroblasztok képesek felvenni a lokálisan alkalmazott niacinamidot (6). Úgy tűnik, hogy a kor előrehaladtával kialakuló NADH/NADPH csökkenést vissza tudja fordítani. A niacinamid szuppletáció stimulálja a humán dermális fibroblasztok a korral és a bőr fénykárosodásával csökkenő kollagén termelését (7).

Az epidermális szfingolipidek up-regulációja, a barrierfunkció javítása

A nikotinamid dózisfüggő módon befolyásolja az epidermális szfingolipidek szintjét, fokozza azok szintézisét, különösen a ceramidokét (8). Oblong humán epidermális keratinocita kultúrán akár ötszörös növekedést is detektálni tudott a helyi alkalmazás hatására. Ugyanez a munkacsoport egyéb szfingolipidek – úgymint glucosylceramid, szfingomyelin –, valamint szabad zsírsavak és koleszterin szintézisfokozódását is igazolta (9). Emellett a stratum corneum turnover gyorsult, melyet a transzepidermális vízvesztés szignifikáns csökkenése kísért. Az epidermális lipidszintézis általános prekuzora az acetyl-CoA. A fenti változások háttérben feltételezhető ennek intracelluláris szint-növekedése (10).

Az epidermális szfingolipidek up-regulációja mellett a helyi niacinamid alkalmazása során, szintén a barrier funkciót javító hatás az epidermális differenciáció serkentése is. A niacinamid stimulálja a bazális epidermális keratinocytákat, ezáltal elősegíti a dermális proliferációt (11, 12).

A lokális nikotinamid a transzepidermális vízvesztés csökkentése által fokozza a bőr hidratáltsági állapotát. Növeli az involucrin mennyiségét, ami a stratum corneum keratinocytáit körülölelő „szaru tok” esszenciális prekuzura. A filaggrin szintje is megnő. A filaggrinnak a keratin tonofilamentumok aggregációjában van szerepe, emellett az ún. természetes hidratáló faktorok prekuzora. Mennyiségének növekedése hozzájárul a szaruréteg fokozott vízmegkötő képességéhez (13).

A fotocarcinogenezis csökkentése

A niacinamid helyi alkalmazása kimutatottan véd az UV-C sugárzás károsító hatásával szemben (14,15). Szignifikánsan csökkenti a fotocarcinogenezist és a fotoimmunoszuppressziót egyaránt. Több tanulmány is igazolta a csökkent p53 indukciót és a mérsékelt DNS károsodást, szignifikáns dózisfüggő javulást az apoptotikus morfológiai változások terén. Mindezek hatásmechanizmus azonban még nem tisztázott.

A melanosoma transzport gátlása

Boissyék sejt kultúrán igazolták, hogy a nicotinamid applikáció gátolja a melanosomák melanocita keratinocita irányú transzportját (6). Ugyanakkor úgy csökkent a hyperpigmentáltságot, hogy a melanocyták tirozináz aktivitását nem gátolja.

A hyperpigmentált léziók dózisfüggő redukcióját további tanulmányok is alátámasztják (16,17,18). A kezelés felüggesztésével minden esetben a melanosoma transzport gátlása megszűnik és a hyperpigmentáció visszaáll.

Rejuvenációs, anti-aging hatás

Bisset és munkatársai igazolták, hogy 8-12 hetes helyi niacinamid kezelés szignifikánsan javította a bőr textúráját, halványította az apró pigmentfoltokat a 12. héttől kezdve, az apró ráncokra pedig már a 8. héttől kedvező hatást gyakorolt (19). Solenick reflektív spektrofotometria segítségével határozta meg a bőr fényvisszaverésének ún. diffúz komponensét (20). Ez a 10 hetes kezelést követően szignifikánsan nőtt az 5%-os niacinammal kezelt területen. A fiatalabb bőrre jellemző finomabb, fokozott anisotropiájú állapot felé mozdult el.

Antioxidáns hatásánál fogva befolyásolja a bőrben a glikolizált molekulák képződését és lerakódását. Ez a folyamat oxidációval jár és az öregedő bőrre jellegzetes sárgás színt kölcsönöz annak. A lokális niacinamid szignifikánsan gátolja ezt a folyamatot, már néhány hetes kezelést követően.

Az anti-aging hatásokat számos munkacsoport vizsgálata támasztja alá. Az idősödő bőrben a fibroblasztok kollagénszintézise fokozatosan csökken. A niacinamid helyileg fokozza a kollagénfehérjék szintézisét és szekrécióját, kedvező hatást gyakorolva ezáltal a kötőszöveti összetételre (21, 22, 23, 24).

Az idősödő bőrre kifejtett kedvező hatásokhoz hozzájárul, hogy a helyileg alkalmazott niacinamid csökkenti a bőr vízvesztését, ezáltal javítja a bőr hidratáltsági állapotát (13), a ceramidok szintjének növelése javítja a csökkent barrier funkciót. Emellett a microcirkulációra kifejtett kedvező hatása is az anti-aging hatások közé tartozik (25).

Acne ellenes hatás

A nicotinamide hatékonyan csökkenti a gyulladást, miközben rezisztens *Propionibacterium acnes* törzsek elszaporodását nem idézi elő (26, 27).

1995-ben a 4%-os nicotinamid tartalommal bíró gél jelentős anti-inflammatorikus hatását igazolta Griffiths. A készítményt naponta kétszer alkalmazva az acnés bőrfelületen kettős vak placebo-kontroll vizsgálatban a vivőanyaghoz viszonyítva effektívebbnek ítélték (28).

Shalita munkacsoportjának vizsgálatában az acnés betegek esetében a papulák és a pustulák száma már 8 hetes használatot követően szignifikánsan csökkent (29). Az anti-acne effektust antihisztamin és szabadgyökfogó hatásának tulajdonították, melyek 3'5-cAMP foszfodiészteráz gátló hatásán alapulhat. Vizsgálatukban a helyi nicotinamid és a clindamycin antiacne hatását hasonították össze kettős vak vizsgálatban. Hatékonyabbnak és biztonságosabbnak találták közepes súlyos acnésokon a helyi clindamycinénél. Fő erényeként azt említették ki, hogy a helyi antibiotikumokkal ellentétben nem eredményez alkalmazása rezisztens *P. acnes* törzsek elszaporodását (30).

Több munkacsoport vizsgálta a niacinamid faggyútermelésre kifejtett hatását. Biedermann bőrbioptizás anyagból készített sejtenészetten igazolta, hogy szignifikánsan és dózisfüggően csökkenti a teljes faggyútermelést (31). Beszámolt róla, hogy a niacinamid a triglicerid és szabadzsírsav szintézist visszaszorította a human bőr sejtekben.

Következtetése szerint a niacinamid teljes lipogenezisre gyakorolt hatását valószínűleg a trigliceridek termelésének csökkentésének lehet tulajdonítani. Mind az össz-faggyú, mind a triglicerid frakció csökkenése az acnés bőr állapotának javulásának irányába mutat.

A faggyú produkció visszaszorítása csökkenti a folliculáris dugó képződését, a microcomedók számát. Ezzel párhuzamosan mérsékli a folliculáris hyperkeratosist, sőt minimális keratolitikus hatása is van, emellett fokozza a bőr hidratáltságát, gátolja a vízvesztést. Draelos vizsgálatában 2-4 hét után észlelte a sebum excretiós ráta szignifikáns csökkenését (32).

A niacinamid egyéb kedvező bőrgyógyászati hatásai

Draelos és munkatársai a státusz kifejezett javulásáról számoltak be papulopustulosus rosaceás betegek 96%-án a niacinamid gél 4 hetes alkalmazását követően (33). Egy másik vizsgálat a niacinamid egy metabolitjának, az 1-methylnicotinamiddal való kezelés hatékonyságát mutatta be (34), míg más vizsgálatok a barrier funkció javulását igazolták rosaceában és atópiás dermatitisben is (35, 36).

Niacinamid készítmények

A niacinamid vizes oldataiban hő, fény és oxigén hatása mellett is stabil, hozzáadott stabilizáló anyagok nélkül is. Biztonságos, még relative magas koncentrációban is jól tolerálható. Általában oldat vagy gél formátumban alkalmazzák 2-5%-os töménységben. Hazánkban rendelkezésre álló niacinamid tartalmú kombinációs készítmény a **Niacid®**, mely vény nélkül kapható dermokozmetikumként került forgalomba. A 4%-os niacinamid tartalom mellett 1%-os glikolsav és 0,5%-os szalicilsav hatóanyagokat is tartalmaz. A szalicil szinergista hatást eredményes az acne kezelésekor, mivel a szalicilátok lokálisan csökkentik a perifollicularis keratinizációs zavart, ami a comedogenesis egyik fontos patogenetikai faktora. Emellett a szalicilátok is gyulladáscsökkentőek. Glicolsav tartalmánál fogva pedig még kifejezettebben érvényesül a niacinamid hidratációt javító hatása.

Összefoglalás

A niacinamid hatásai feltételezhetően a nukleotid koenzimek homeosztázisának helyreállításán alapul. Up-regulálja az epidermális szfingolipidek szintézisét, javítja a stratum corneum barrierfunkcióját, növeli annak vízmegkötő képességét.

Elősegíti a dermális proliferációt, az epidermális differenciálódást valamint serkenti a fibroblasztok kollagén termelését. Utóbbi tulajdonság kedvező az idősödő bőrre nézve. Emellett az anti-aging hatáshoz hozzájárul a fotocarcinogenezis kimutatott mérséklése, a melanosomák intercelluláris transzportjának gátlása, azaz a hyperpigmentáltság csökkentése.

A niacinamid anti- inflammatorikus tulajdonsága, a faggyú mennyiségére és minőségi összetételére kifejtett

hatása, a folliculáris hyperkeratosis mérséklése képezi acne ellenes hatásának hátterét.

A kifejezetten előnyös terápiás hatások, stabilitása, jó tolerálhatósága, biztonságossága teszi kompatibilissá más acne ellenes szerekkel és öregedés gátló módszerekkel (37). Ideális hatóanyag lehet a különböző dermokozmetikumokban elhúzódó kezelések igénye esetén.

IRODALOM

1. Burgdorf, W. H. C., Plewig, G., Wolf H. H. és mtsai.: Braun-Falco's Dermatology, 3rd edition, Springer (2009).
2. Rajakumar K.: Pellagra in the United States: a historical perspectives. Southern Med J (2000) 93(3), 272-277.
3. Jongkind J. F. Verkerk A., Poot M.: Glucose flux through the hexose monophosphate shunt and NADP(H) levels during in vitro ageing of human skin fibroblasts Gerontology (1987), 33 (5), 281-286.
4. Gilchrist B. A., Yaa M.: Aging and photoaging of the skin: observations at the cellular and molecular level Br J Dermatol, (1992) 127 Suppl 41, 25-30.
5. Seitz H. K., Xu Y., Simanowski U. A. és mtsai.: Effect of age and gender on in vivo elimination, hepatic dehydrogenase activity and NAD+ availability in F344 rats Res Exp Med, (1992) 192 (3), 205-212.
6. Boissy R. E., Minwalla L., Bissett D. L. és mtsai.: Niacinamide inhibits transfer of melanosomes from melanocytes to keratinocytes 59th Annual Meeting American Academy of Dermatology, Washington (2001).
7. Oblong J. E., Bissett D. L., Ritter S. L. és mtsai.: Niacinamide stimulates collagen synthesis from human dermal fibroblasts and differentiation marker in normal human epidermal keratinocytes: potential of niacinamide to normalize aged skin cells to correct homeostatic balance. Clinics in Dermatol (2001) 28(4), 440-451.
8. Tanno O., Yukiko O., Kitamura N. és mtsai.: Effects of niacinamide on ceramide biosynthesis and differentiation of cultured human keratinocytes. 3rd ASCS Conference, Taipei, Taiwan (1997).
9. Tanno O., Yukiko O., Kitamura N. és mtsai.: Nikotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. Br J Dermatol (2000) 143(3), 525-531.
10. Loden M.: Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders. J Clin Dermatol (2003) 32, S9-S18.
11. Draelos T. D., Ertel E., Berge C. és mtsai.: A facial moisturising product as an adjunct in the treatment of rosacea. 59th Annual Meeting American Academy of Dermatology, Washington (2001).
12. Bissett D.: Topical niacinamide and barrier enhancement. Cutis (2000) 70 (6), 8-12.
13. Soma Y., Kashima M., Imaizumi A. és mtsai.: Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. International Journal of Dermatology. (2005) 44(3), 197-202.
14. Shen S. C., Yoshii T., Chen Y. C. és mtsai.: Niacinamide reduces DNA damage caused by reactive oxygen species. (2002) 60th Annual Meeting American Academy of Dermatology, New Orleans.
15. Gensler H.: Prevention of photoimmune suppression and photocarcinogenesis by topical niacinamide. Nutr Cancer (1997) 29(2), 157-162.
16. Greatens A., Hakozi T., Koshoffer A. és mtsai.: Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. Exp Dermatol (2005) 14(7), 498-508.
17. Hakozi T., Matsubara A., Miyamoto K. és mtsai.: Topical niacinamide reduces human skin hyperpigmentation. Br J Dermatol (2002) 147 (1), 20-31.
18. Greatens A., Hillebrand G. G., Bissett D. L. és mtsai.: The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. Br J Dermatol. (2002) 147(1), 20-31.

19. Bissett D. L., Miyamoto K., Sun P. és mtsai.: Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spot sin aging facial skin. *Int J Cosmet Sci* (2004) 26, 231-238.
20. Matts P. J., Solechnick N. P.: Predicting visual perception of human skin surface texture using multiple- angle reflectance spectrophotometry. 59th Annual Meeting American Academy of Dermatology, Washington (2001).
21. Kawada A., Konishi N., Oiso N. és mtsai.: Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide *J of Dermatol* (2008) 35, 637-642.
22. *Japan Cosmetic Industry Assotiation*. Guidelines for evaluation of anti-wrinkle products. *J Jpn Cosmet Sci Soci* (2007) 31(4), 411-431.
23. Bissett D. L., Oblong J. E., Saud A.: Topical niacinamide provides skin aging appearance benefits while enhancing barrier function. *J Clin Dermatol* (2003) 32, 9-18.
24. Chiu P. C., Chan C. C., Lin H. M. és mtsai.: The clinical antiaging effects of topical kinetin and niacinamide in Asians: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split face compatarive trial. *J Cosmet Dermatol* (2007) 6, 243-249.
25. Gehring W.: Nicotinic acid/niacinamide and the skin *Journal of Cosmetic Dermatology* (2004) 3 (2), 88-93.
26. Verschoore M., Langner A., Wolska H. és mtsai.: Efficacy and safety of CD271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris. *Br. J. Dermatol* (1991) 124, 368-371.
27. Bernstein J. E., Lorincz A. L.: The effects of topical nicotinamide, tetracycline and dapsone and potassium-iodide induced inflammation. *J. Invest Dermatol* (1988) 74, 257-258.
28. Griffiths C. E. M.: Nicotinamide 4% gel for the treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Dermatol* (1995) 6 (Suppl), 8-10.
29. Shalita A. R., Smith J. G., Parish L. C. és mtsai.: Topical Nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of infammatory acne vulgaris. *Int J Dermatology* (1995) 34(6), 434-437.
30. Matsuoka K., Chen K.Y., Takenawa T.: Rapid reversion of aging phenotypes by nicotinamide through possible modulation of histone acetylation. *Cell Mol Life Sci* (2001) 58, 2108-2116.
31. Biedermann K., Lammers K., Mrowczynski E. és mtsai.: Regulation of sebum production by niacinamide. 60th Annual Meeting American Academy of Dermatology, New Orleans (2002).
32. Draelos Z. D., Matsubara A., Smiles K.: The effect of 2% niacinamide on facial sebum production, *Jour of Cosmet and Laser Ther* (2006) 8(2), 96-101.
33. Draelos Z. D., Ertel K., Berge C.: Niacinamide-containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis* (2005) 76, 135-141.
34. Wozniacka A., Wieczorkowska M., Gebicki J., Sysa-Jedrzejowska A.: Topical application of 1-methylnicotinamide in the treatment of rosacea: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* (2005) 30(6), 632-635.
35. Matts P. J., Oblong J. E., Bissett D. L.: A review of the range of effects of niacinamide in human skin. *Int Fed Soc Cosmet Chem Mag* (2002) 5, 285-289.
36. Imokawa G., Abe A., Jin K. és mtsai.: Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: a factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* (1991) 96, 523-526.
37. Kimball A. B., Kaczvinsky J. R., Li J. és mtsai.: Reduction int he appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamide: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* (2010) 162(2), 435-441.

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

Veseelégtelenségben szenvedő súlyos psoriasisos beteg sikeres kezelése infliximabbal*

Successful administration of infliximab in case of a severe psoriatic patient with renal insufficiency

HOLLÓ PÉTER DR., SZAKONYI JÓZSEF DR., JÓKAI HAJNALKA DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők egy 63 éves, psoriasis vulgarisban szenvedő, nem inzulin-dependens diabetes mellitusos férfibeteg esetét ismertetik. Diclophenac provokálta akut veseelégtelenség sikeres szteroid terápiáját követően a psoriasisos bőrtünetek és ízületi panaszok kifejezett exacerbatiója lépett fel. A páciensnél alkalmazott hagyományos antipszoriaticus kezelési módszerek eredménytelennek bizonyultak. Infliximab infúziós terápiára rapid állapotjavulás következett be, a beteg jelenleg is tünet- és panaszmentes. Szerzők az eset bemutatásán keresztül utalnak a súlyos belszervi kísérelő betegségben szenvedő psoriasisos betegek sikeres és biztonságos TNF-alpha gátló kezelésének lehetőségére.

Kulcsszavak:
súlyos psoriasis - veseelégtelenség -
infliximab

SUMMARY

Authors present the case of a 63-years-old, non insulin-dependent diabetic male patient suffering from severe plaque psoriasis. After discontinuation of successfully administered steroid treatment to diclophenac provoked acute renal failure skin symptoms and joint complaints showed a marked relapse. Applied therapy strategies proved to be inefficient, after starting infliximab infusion therapy a rapid clinical improvement was noticed, the patient is still symptomfree. Kidney parameters were not unfavourably influenced by the treatment. Authors refer to the possibility of successful and safe use of TNF-alpha inhibitors in psoriatic patients with severe internal organ failure.

Key words:
severe psoriasis - renal insufficiency -
infliximab

A TNF-alpha gátló biológiai válaszmódosító szerek megjelenése a mindennapi gyakorlatban alapvetően módosította a szisztémás antipszoriaticus kezelésről alkotott elképzelésünket. Tekintettel arra, hogy mellékhatás spektrumuk a hagyományos szerektől lényegesen különbözik, jól alkalmazhatók olyan betegek kezelésére, akiknél a psoriasishoz egyéb súlyos belszervi – máj, vese, anyagcsere – kísérelő betegség társul. Ezen betegek kezelése ezidáig nehézkes, vagy egyáltalán nem megoldott volt a hagyományos szisztémás szerek elsősorban toxikus jellegű mellékhatásai miatt.

Viszonylag kevés az információ az irodalomban arról, hogy egyéb fennálló komorbiditások – kiemelten a gyógyszer metabolizmusban és kiválasztásban fontos szervek károsodása – miként befolyásolják a biológiai terapeutikumok alkalmazhatóságát, ugyanis a súlyos máj- és veseelégtelenség a legtöbb átfogó klinikai vizsgálatban

abszolút kizáró tényezőként szerepel. Az alábbi eset bemutatásán keresztül kívánunk utalni a TNF-alpha gátlók szervi károsással szövődött psoriasisban történő sikeres és biztonságos használatának lehetőségére.

Esetismertetés

63 éves férfibetegünk 2006 októberében jelentkezett először a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának psoriasis szakrendelésén. A kórelőzményből kiemelendő volt nem inzulin-dependens diabetes mellitus (NIDDM), valamint korábban lezajlott tranzitorikus ischaemiás attack (TIA) és vascularis encephalopathia fennállása. Gyógyszeres anamnézisében antipszoriaticus kezelésként methotrexat, acitretin és narrow band UVB (nbUVB) terápia szerepelt. Methotrexat-ot heti 1x10 mg dózisban, fél éven keresztül kapott. A tünetek kezdetben jelentős javulásnak indultak, ám a későbbiekben terápiai hatásvesztés alakult ki. Az acitretin (napi 35 mg) rövid idejű adását hatástalanság és mellékhatások megjelenése miatt függesztették fel. A 311 nm nbUVB kezelés csak átmeneti remissziót eredményezett. A páciensnél a bőrtünetekhez társuló ízületi panaszok enyhítésére alkalmazott diclophenac tablettá erythema exsudativum multiformét és akut renalis insuffitienttiát váltott ki. Szisztémás szteroid adására a beteg állapota rendeződött, azonban a

* Szponzorált közlemény



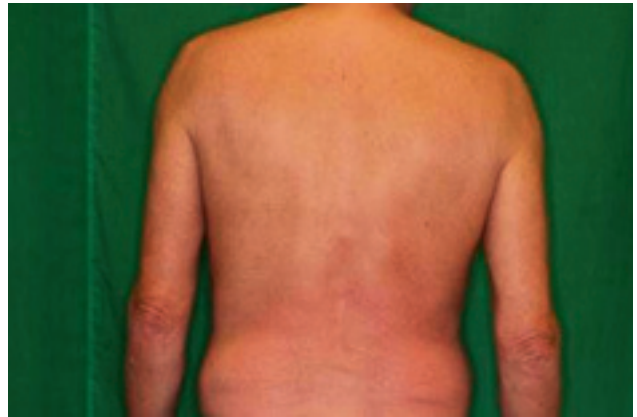
1. ábra

Kiterjedt, konfluáló tünetek a törzsön kezelés előtt



2. ábra

Kiterjedt, konfluáló tünetek a lábakon kezelés előtt



3. ábra

Tünetmentes állapot infliximab kezelés hatodik hetében



4. ábra

Tünetmentes állapot infliximab kezelés hatodik hetében

psoriasisos bőrtünetek és az ízületi fájdalmak kifejezetten fellángoltak a szteroid fokozatos leépítését követően. Az első vizit alkalmával igen súlyos klinikai képet, testszerte jelentkező, a törzsön konfluáló erythemás, infiltrált, parakeratotikus plakkokat és súlyos ízületi manifesztációt észleltünk. Klinikai vizsgálat során 21,6-os PASI értéket, valamint 26-os DLQI értéket regisztráltunk. A tünetek kiterjedtsége és az anamnesztikus adatok alapján TNF-alpha gátló biológiai válaszmodosító kezelés elkezdése indokolt volt. Az ehhez szükséges klinikai vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak: tuberkulózis, hepatitis B és C fertőzés, cardialis insuffitientia, egyéb infekciós és malignus góceredet, autoimmun megbetegedés kizáró tényező-

ként nem igazolódott. 2007 novemberében infliximab infúziós terápiát indítottunk, 300 mg dózisban. A beteg állapota rohamos javulást mutatott, bőre a második infúzió után gyakorlatilag tünetmentessé vált. 2008 májusában cataracta sebészi megoldására került sor. Az infliximab adását a szemészeti műtétekre vonatkozó szakmai ajánlásnak megfelelően átmenetileg sem szüneteltettük: az infúziós periódus közepidejében a műtét komplikáció nélkül zajlott le. Fenntartó kezelés mellett a beteg továbbra is tünet- és panaszmentes, ízületi fájdalmai megszűntek (PASI:0, DLQI:0-1). A kezelés során nemkívánatos mellékhatás, szövődmény nem lépett fel. A veseparaméterek a perzisztáló renalis károsodás eredményeként emelkedett tartományban maradtak, de a terápia alatt érdemben nem változtak.

Megbeszélés

A psoriasis kezelésében a TNF-alpha gátlók térhódítása részben a célzott hatásmódból eredő, molekuláris szintű, kiváló progressziógátlásnak, részben a korábbi terapeutikumokhoz képest jóval kedvezőbb mellékhatásprofilnak köszönhető. Az egyéb belszervi károsodással, így a veseelégtelenséggel szövődött psoriasis gyógykezelése mind a mai napig terápiais kihívást jelent.

A TNF-alpha gátlók vese-károsodás melletti alkalmazásáról az irodalomban kevés adatot találunk. Elsősorban megfontolandónak tartják a csökkent vese-funkcióból eredő toxicitás lehetőségét, a dózisszámítás módosításának esetleges szükségességét (1, 2, 3). Ugyanakkor a szervezetből való kiürülés pontos módja nem ismert, időseknél, máj- és vesebetegeknél farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek. Esetünkben infliximab terápiais bevezetésére került sor, melynek medián terminális felezési ideje egészségesekben is viszonylag hosszú, kb. 8-10,5 nap. A közelmúltban *Saougou és mtsai* egy súlyos krónikus veseelégtelen, tartós hemodialízisre szoruló, psoriasis arthropathiában szenvedő beteg sikeres, szövődménymentes infliximab kezelését közölték (1). *Kume és mtsai* veseelégtelen Crohn-betegnél hemodialízis előtt és után változatlan széruminfliximab szintet mértek, a kezelés komplikációk nélkül, eredményesen zajlott le (2). *Singh és mtsai*, valamint *Hammoudeh* hasonló problémamentes, hatékony infliximab terápiairól számoltak be reumatoid arthritises betegcsoportban (3, 4). Egyéb TNF-alpha gátló szerek (adalimumab és etanercept) veseelégtelenségben való alkalmazásáról szórványos esetismertetések találhatók az irodalomban (5, 6, 7). Érdekes, hogy a psoriasis pathomechanizmusában kulcsfontosságú TNF-alpha citokinnek a vese ischaemia-reperfúziós károsodásában is meghatározó pathogenetikai szerepet tulajdonítanak. *Choi és mtsai* egérvizsgálatokban etanercept renalis protektív szerepét mutatták ki, mely vélhetőleg a tubulussejtek TNF-alpha mediálta apoptózisának

gátlásán keresztül valósul meg (8). Nagyon kevés eset leírását találjuk az irodalomban, ahol veseelégtelen betegek veseparamétereinek romlását az alkalmazott biológiai terápiával hozták összefüggésbe (9, 10).

Limitált adatokkal rendelkezünk a TNF-alpha inhibitorok stroke-kockázatot befolyásoló potenciális hatásáról, korábbi agyi inzultus a terápia relatív kontraindikációját képezi (11).

Betegünknel az akut lezajló renalis insuffitientia javulását követően indítottuk a kezelést, a permanens vese-károsodást tükröző emelkedett széruminfliximab – és karbamidértékek szűk tartományon belül stabilak maradtak. Mellékhatás a terápia alatt nem jelentkezett, a gyógyszerakkumulációnak és a következményes toxicitásnak semmiféle jelét nem tapasztaltuk.

Esetünk is alátámasztja azon korábbi vizsgálati eredményeket, miszerint a komorbiditásokkal szövődött psoriasis kezelésében a TNF-alpha gátló infliximab óvatos, körültekintő alkalmazása eredményes és biztonságos terápiais lehetőséget kínál.

IRODALOM

1. *Saougou I. és mtsai*: A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blocking agent and a literature review. *Clin Rheumatol* (2010) 29, 1455-1459.
2. *Kume K. és mtsai*: Infliximab treatment in a patient with Crohn's disease on haemodialysis. *Colorectal Dis* (2011) 13, 341-343.
3. *Hammoudeh M.*: Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatology* (2006) 45, 357-359.
4. *Singh R. és mtsai*: Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *J. Rheumatol* (2002) 29, 636-637.
5. *Kobak S. és mtsai*: Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int* (2010) [Epub ahead of print]
6. *Sugioka Y., Inui K., Koike T.*: Use of etanercept in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Mod Rheumatol* (2008) 18, 293-295.
7. *Don B. R. és mtsai*: The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol* (2005) 57, 1407-1413.
8. *Choi D. E. és mtsai*: Pretreatment with the tumor necrosis factor- α blocker etanercept attenuated ischemia-reperfusion renal injury. *Transplant Proc* (2009) 41, 3590-3596.
9. *Yee A. M., Pochapin M. B.*: Treatment of sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med* (2001) 135, 27-31.
10. *Ortiz-Santamaria V. és mtsai*: Anti-TNF treatment in secondary amyloidosis. *Rheumatology* (2003) 42, 1425-1426.
11. *Callen J. P.*: Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg* (2007) 26, 6-14.

KÖNYVISMERTETÉS

Peter H. Höger:

KINDERDERMATOLOGIE

Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen

3. Auflage 2011

Schattauer

ISBN 978-3-7945-2730-4

A 2005-2007 évben megjelent könyv bővített kiadása az előzőekhez hasonlóan a gyermekgyógyász és bőrgyógyász szerző mindkét szakma részére naprakészen összeállított anyagot nyújt át, nagyon pontos klinikai képek kíséretével.

A bevezető fejezetek a bőr struktúra és funkció embrionális kifejlődését, a bőrbetegségek elemi jelenségeit és a diagnosztikus valamint a korra jellemző terápiás lehetőségek összefoglalását adja.

A klinikai diagnosztikus csoportosítása elsősorban gyermekgyógyászati szempontok figyelembevételével történnek, bár a kórképek társítását a bőrtünetek színe, valamint az elemi jelenségei határozzák meg.

Az egyes kórképek demonstrálásánál az utóbbi évek kutatási eredményei nagy hangsúlyt kapnak, elsősorban a genetikai vonatkozású eredmények kiemelésével. Ugyancsak sajátos a terápiás lehetőségek részletezése, mely a kontraindikációkra is hangsúlyozottan felhívja a figyelmet.

A fejezetek demonstratív fotódokumentációi mellett tematikus, jól érthető táblázatok segítik a diagnózist, differenciáldiagnózist felállításának szakmai feladatait. A fejezetenként csatolt irodalomjegyzék az elmúlt 10 év szakirodalmát dolgozza fel.

A könyv utolsó fejezete a gyógyszer dózis kor szerinti alkalmazását, valamint a szerző magisztrális receptgyűjteményét tartalmazza.

A tankönyvnek készült kiadvány szakmai továbbképzésre is alkalmas dokumentációi bőrgyógyász szakorvos jelölteknek, – szakorvosoknak, gyermekgyógyászoknak egyaránt ajánlható.

Temesvári Erzsébet dr.

Shiohara T.:

PATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Current Problems in Dermatology

Editors: P. Itin, G. Jemec

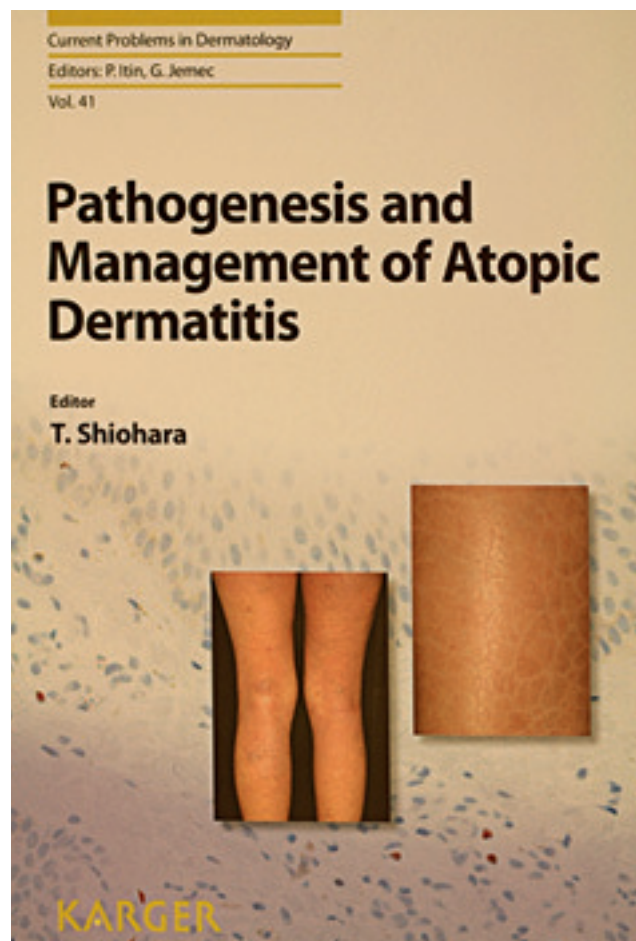
Vol 41.

KARGER 2011.

ISSN 1421-5721 ISBN 978-3-8055-9686-2

e-ISBN 978-3-8055-9687-9

Az atopias dermatitis multifaktoriális etiológiájú kórkép, melyet a genetikai hajlamosító faktorok és a környezeti behatások, számos komplikált interakciójának eredményeként értékelünk. Az elmúlt években az etiológia kutatásában a genetikai diszpozíció, a sérült bőr barrier, a fokozott környezeti (pl. allergén) penetráció, a barrier sérülékenység és a gyulladásos reakciókra való hajlam vizsgálatai kerültek előtérbe. A kórkép pathogenezisének megértésében nagy jelentőséggel bírt az epidermalis struktúra protein a filaggrin szerepének felismerése, továbbá a mikrobiális infekciók immunológiai következményeit feltételező „higiene hypothesis” korábbi jelentőségének megkérdőjelezése. Utóbb a veleszületett immunitás defektusára vonatkozó kutatási eredmények, melyek ezen mechanizmus már a magzati korban bizonyított defektusát igazolták,



melyhez a továbbiakban kapcsolódó adaptív immunitási eltérések társulnak.

A könyv összeállításában e kórkép kutatása során igazolt új etiológiai adatok kiemelése kapcsán, a pathogenezis, a terápia, valamint a betegkövetés új lehetőségei kiemelték. A könyv fejezetei ennek megfelelően a higiéné hypothesis revíziója, a filaggrin génmutáció aetiológiai szerepe, az FcεRI-Toll-Like receptorok interakciója, az antimikrobiális bőr barrier jellegzetessége, a cytokinok-chemokinok patológiai szerepe, a magzati immunitás, valamint a viszketés biomarkerei, a kórkép megítéléséhez javasolt SCORAD-ok és az új szisztémás terápia

tősségek (többek között gamma-interferon, IVIg és a monoclonalis antitestek) alapján csoportosítottak.

A fejezetekhez demonstratív ábrák naprakész irodalmi hivatkozások kapcsolódnak.

A könyvet – a szerző bevezetője alapján – bőrgyógyászok, bel- és gyermekgyógyászok, immunológusok és farmakológusok továbbképzésére tervezték, kiknek a jól összefoglalt új eredmények valóban komoly gyakorlati segítséget adhatnak.

Temesvári Erzsébet dr.

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2011

41st Annual ESDR Meeting

Rendezvény kezdete: 2011.09.07-10.
Helyszín: Spanyolország- Barcelona
www.esdr.org

Lymphoedema drainage kezelés elmélete és gyakorlata

Időpont: 2011.09.12-15.
Helyszín: Főv. Önk. Egy. Szent István és Szent László Kh.
- Lymphoedema Rehabilitációs Osztály
Tudományos információ:
Prof. Dr. Daróczy Judit
Tel.: 280-1368

II. Harkányi Psoriasis Konferencia

Időpont: 2011.09.30-2011.10.02
Helyszín: Harkány
Rendező: Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdő
Kórház
Szervező: Dr Hortobágyi Judit

Magyar Sebkezelő Társaság XIV. és a SEBINKO Szövetség XV. kongresszusa

Időpont: Budapest, 2011. október 12-13-14.
Helyszín: Novotel Budapest Congress
1123 Budapest, Alkotás u. 63-67.
Információ: Várhegyi László ügyvezető igazgató
É+L Kongresszus- és Kiállítás-szervező Kft.
Egészségügy + Üzlet tematikus portál főszerkesztője
1364 Budapest 4, Pf. 354.
<http://www.kozerdeku-hirdetmenyek.hu>
<http://www.euuzlet.hu>

III. Esztétikai Dermatológiai Továbbképzés és Workshop

Időpont: 2011.10.14-16.
Helyszín: Magyarország- Budapest
Szervező: Magyar Magánbőrgyógyászok Közhasznú
Egyesülete
Általános szervező adatai:
G-Management Zrt.
Telefon: (1) 320-4848
info@gmrt.hu

Psoriasis Világnap

Időpont: 2011.10.29.
Tudományos információ:
Prof. Dr. Kemény Lajos,
Dr. Gyulai Rolland
SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
6720 Szeged Korányi fasor 6.
Telefon: 62/ 54-59-96, 54-52-60
Fax: 62/ 54-59-54
rpg4@mail.derma.szote.u-szeged.hu

Magyar Dermatológiai Társulat 84. Nagygyűlése és X. Dermato-Pharma Szakkiállítás

Időpont: 2011.12.08-10.
Helyszín:
Magyarország- 1089, Budapest Nagyvárad tér 4. NET
(Nagyvárad téri Elméleti Tömb)
Tudományos információ
Dr. Wikonkál Norbert
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani, és
Bőronkológiai Klinika
1085, Budapest, Mária u. 41.
office@derma.hu, secretary@derma.hu
Általános szervező adatai:
Bagdi Károly ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
1461 Budapest, Pf: 11.
Telefon: 06-1-2990184, -85, -86
Fax: 06-1-2990187
kbagdi@convention.hu

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot
a hirdetések elfogadására,
de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.



NYOMDAIPARI KFT.

1145 Budapest, Bosnyák u. 20-22.
Tel.: 383-6760, 383-6922, Fax: 222-4797