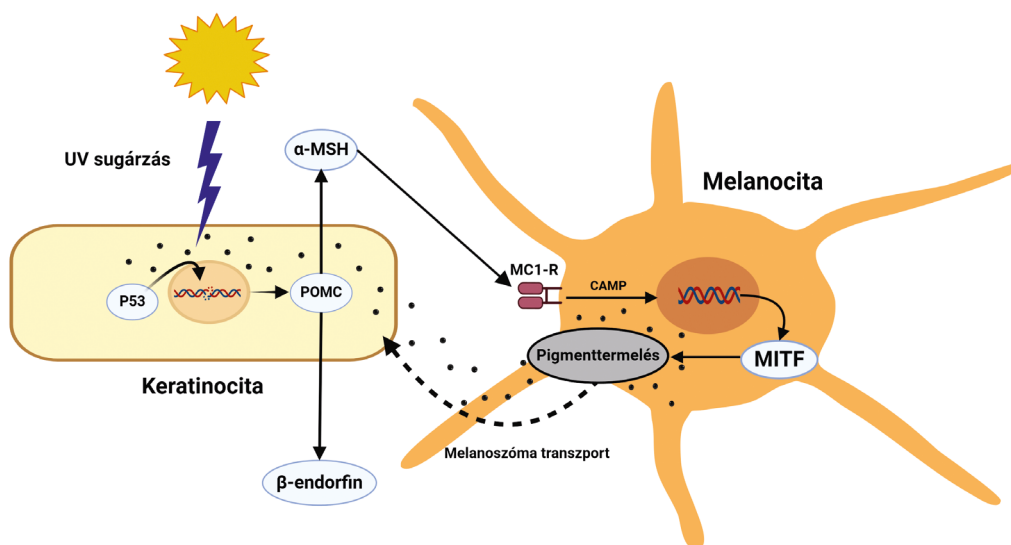


1. ábra

UV sugárzás és különböző populációk pigmentációjának kapcsolata



2. ábra

UV sugárzás hatása a pigmentációra

NAGY BENEDEK, PÉTER PETRA NIKOLETT, CSÁBI ZSÓFIA ERZSÉBET,
ASCSILLÁN ANNA A., KEMÉNY LAJOS VINCE DR.

A bőrpigmentáció, UV addikció és a D-vitamin kapcsolatának vizsgálata

BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOROLOGY

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke / President of editorial board

Kemény Lajos

Főszerkesztő / Editor – in – chief

Temesvári Erzsébet

Főszerkesztő helyettes / Deputy editor – in – chief

Marschalkó Márta

Szerkesztő / Editor

Pónyai Györgyi

A szerkesztőbizottság tagjai / Editorial board

Baltás Eszter
Bata-Csörgő Zsuzsanna
Csoma Zsanett
Daróczy Judit
Emri Gabriella
Friedman Cserhalmi Péter
Gaál Magdolna
Gáspár Krisztián
Gyulai Rolland
Hanyecz Anita
Hidvégi Bernadett
Holló Péter
Hunyadi János
Kárpáti Sarolta
Kinyó Ágnes
Lengyel Zsuzsanna
Liszky Gabriella
Medvecz Márta

Nagy Gabriella
Németh István
Oláh Judit
Papp Ildikó
Remenyik Éva
Szabó Éva
Szakonyi József
Szalai Zsuzsanna
Szegedi Andrea
Széll Márta
Szlávicz Eszter
Szolnoky Győző
Tisza Tímea
Tóth Béla
Töröcsik Dániel
Varga Erika
Varjú Gábor
Vasas Livia
Wikonkál Norbert

Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

1923–1948 Lehner Imre és Egyed Dávid
1948–1950 Rajka Ödön
1951–1965 Venkei Tibor
1966–1967 Nékám Lajos
1967–1979 Fülöp Éva
1980–1989 Török Ibolya és Korossy Sándor
1989–1993 Várkonyi Viktória

Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:

WellCom Grafikai Stúdió • www.wellcom.hu

ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

TARTALOM
100. évf. 2024. 3. szám

Németh Krisztián dr., Kemény Lajos Vince dr.:
Az Amerikai-Magyar Szekció bemutatkozása 109

Nagy Benedek, Péter Petra Nikolett, Csábi Zsófia Erzsébet, Ascsillán Anna A., Kemény Lajos Vince dr.:
A bőrpigmentáció, UV addikció és a D-vitamin kapcsolatának vizsgálata 110

Ferenczi Katalin dr., Németh Krisztián dr.:
Bőr mikrobiom, diszbiózis és bőrbetegségek 119

Boostani Mehdi dr., Hamilton-Meikle Phyllida Kerstin, Bozsányi Szabolcs dr., Farkas Klára dr., Szabó Boglárka, Bánvölgyi András dr., Lőrincz Kende dr., Holló Péter dr., Wikonkál Norbert dr., Wendy Huss dr., Paragh György dr., Kiss Norbert dr.:
Új képalkotó modalitások bemutatása a bazálsejtes karcinóma tumorszéleinek meghatározására 126

TERÁPIA

Németh Krisztián dr., Jókai Hajnalka dr.:
Kis molekulájú inhibitorok – új távlati lehetőségek a hidradenitisz szuppurativa (HS) kezelésében 132

Friedman-Cserhalmi Péter dr., Németh Krisztián dr.:
Hol tartunk a hajhullás kezelésében? 145

Koszorú Kamilla dr., Hidvégi Bernadett dr., Sárdy Miklós dr., Róbert Lili dr., Kemény Lajos Vince dr., Hársing Judit dr., Makó Sarolta dr., Czintner Dóra dr., Blága Kincső dr., Holló Péter dr.:
Kombinált kortikoszteroid és etanercept terápia toxikus epidermális nekrolízisben 150

CONTENTS
Vol. 100. No.3. 2024.

Krisztián Németh, Lajos Vince Kemény:
The introduction of the American-Hungarian section 109

Benedek Nagy, Petra Nikolett Péter, Zsófia Erzsébet Csábi, Anna A. Ascsillán, Lajos Vince Kemény:
Examination of the relationship between pigmentation, UV addiction and vitamin D 110

Katalin Ferenczi, Krisztián Németh:
The skin microbiome, dysbiosis and skin diseases 119

Mehdi Boostani, Phyllida Kerstin Hamilton-Meikle, Szabolcs Bozsányi, Klára Farkas, Boglárka Szabó, András Bánvölgyi, Kende Lőrincz, Péter Holló, Norbert Wikonkál, Wendy Huss, György Paragh, Norbert Kiss:
New imaging modalities for determining the tumor margins of basal cell carcinoma 126

THERAPY

Krisztián Németh, Hajnalka Jókai:
Small molecule inhibitors – future perspectives in the treatment of hidradenitis suppurativa (HS) 132

Péter Friedman-Cserhalmi, Krisztián Németh:
What's new in the treatment of hair loss? 145

Kamilla Koszorú, Bernadett Hidvégi, Miklós Sárdy, Lili Róbert, Lajos Vince Kemény, Judit Hársing, Sarolta Makó, Dóra Czintner, Kincső Blága, Péter Holló:
Combined corticosteroid and etanercept therapy in toxic epidermal necrolysis 150

Az Amerikai-Magyar Szekció bemutatkozása

Az elmúlt évtizedekben számos magyar bőrgyógyász kutatónak volt lehetősége az itthon megkezdett kutatásait, illetve klinikai képzését az Egyesült Államokban folytatni: néhány példát említve: *Kárpáti Sarolta professzor asszony* és *Sárdy Miklós professzor úr* az Egyesült Államok Nemzeti Kutató intézetében (az NIH-ben), *Remenyik Éva professzor asszony* és *Wikonkál Norbert professzor úr* a Yale Egyetemen, *Bata-Csörgő Zsuzsanna professzor asszony* a Michigani Egyetemen kutattak több évet. Míg a legtöbb, az USA-ban tapasztalatot szerzett bőrgyógyász hazatért és Magyarországon folytatta pályafutását, néhányan az USA-ban maradtak, és a szakvizsga megszerzése után külföldön kezdtek el bőrgyógyászként praktizálni, illetve kutatómunkát végezni. Bár nincs két egyforma életút, de véleményünk szerint minden jelenleg Amerikában dolgozó magyar származású bőrgyógyászlól elmondható, hogy külföldi tartózkodása alatt szoros kapcsolatot ápolt a magyarországi Alma Materével, és igyekezett minél több szakmai együttműködést életben tartani.

Az USA-ban dolgozó magyar bőrgyógyászok ezirányú törekvéseinek szeretnénk volna egy hivatalosabb keretet adni, így végül 2021-ben, az akkori MDT elnök, *Gyulai Rolland professzor úr* és az MDT vezetőségének támogatásával lehetőséget kaptunk, hogy megalakítsuk az Amerikai-Magyar Szekciót az MDT égisze alatt. A Szekció célkitűzése az Amerikában és Magyarországon praktizáló bőrgyógyászok kapcsolatának szorosabbra fűzése, elősegítve a magyar és amerikai szakorvosok tapasztalatcseréjét, valamint a szakorvosképzésben résztvevő rezidensek és szakorvosjelöltek oktatását online platformokon, illetve cseregyakorlatok keretében. A Szekció másik fontos célja, hogy facilitálja a kutatási kollaborációk kialakítását, hazai és külföldi kutatólaborok között.

A Szekció eddig két alkalommal képviselte magát az MDT éves Nagygyűlésén, először 2022-ben, majd 2023-ban. Mindkét alkalommal izgalmas előadásokat hallgathattunk a Szekció magyar származású tagjaitól, illetve olyan nemzetközileg elismert külföldi szakértőktől is, mint *Dr. Jiade Yu*, aki az Amerikai Kontakt Dermatitis Társaság elnökjelöltje, a Harvard Egyetem bőrgyógyásza, valamint *Jennifer A. Lo*, aki a Massachusetts General Hospital bőrgyógyászati klinikájának szakorvosa, a Harvard Egyetem kutatóorvosa. Az előadások után sor került egy nyitott beszélgetésre is, ahol Magyarországon és az USA-ban praktizáló kollégák vitattak meg kezelési trükköket, pl. a szoláris keratózisos és krónikus viszketés kezelésében.

A Nagygyűlésen kívül a Szekció minden évben szervez online oktatási alkalmakat is. *Dr. Olasz Edit* a Medical College of Wisconsin bőrgyógyásza a botulinum toxin és a különböző fillerek biológiájáról és felhasználásáról, *Dr. Friedman-Cserhalmi Péter* a New York állam-beli Skin Center Dermatology Group vezetője a szemölcskezelés legmodernebb stratégiáiról tanította a hallgatóságot. *Dr. Németh Krisztián*, a Szekció elnöke, évente több alkalommal, online eset diszkussziós fórumot tartott, amin kodakrómok segítségével differenciáldiagnosztikai problémákat megvitatása történt. Ezen alkalmak célközönsége elsősorban a magyar bőrgyógyász rezidensek és szakorvosjelöltek voltak, azonban a diszkussziók alkalmával időszakosan szakorvosok és egyetemi tanárok részvételéből is profitált a hallgatóság.

A Szekció közeljövőbeli tervei között szerepel a már megkezdett munka folytatása, népszerűsítése. Konferenciák vonatkozásában a Szekció támogatja további, Amerikában praktizáló, nemzetközileg jegyzett orvosok meghívását magyar konferenciákra. Az MDT 2024. május 23–25. között tervezett Kozmetológiai Kongresszusára az Amerikai-Magyar Szekció közreműködésével sikerült a rochesteri Mayo Klinika tanszékvezető egyetemi tanárát, *Dr. Mark Denis Davist* meghívni, aki erythromelalgia témában tartott előadást. A konferencián továbbá a Szekció egyik alapító tagja, *Dr. Olasz Edit* a bőrgyógyászok szerepéről beszélt a bőrápolásban és a szépségiparban.

A Szekció 2024. második felétől félévenként 2-3 alkalommal tervez online eszmegbeszéléseket. Itt egyrészt folytatjuk a már korábban említett differenciáldiagnosztikai diskurzusokat, illetve ezen alkalmak során amerikai és magyar betegek bemutatása is tervezett. Előzetes egyeztetést követően lehetőséget szeretnénk biztosítani az MDT tagok részére, hogy prezentálhassák saját tanulságos, vagy nehéz, kihívást jelentő eseteiket. Az eseményre rezidens és szakorvos kollégákat egyaránt várunk.

A Szekcióhoz csatlakozás nyitott bárki számára és bátorítunk mindenkit, hogy keressen minket, amennyiben kérdése merülne fel a Szekció működésével kapcsolatban, vagy ha részt szeretne venni különböző eseményeinken. A Szekció nyitott új ötletek, javaslatok felé is, örömmel tekintünk a Szekció további működése, fejlődése felé.

Dr. Németh Krisztián
Szekció elnök

Dr. Kemény Lajos Vince
Szekció titkár

A bőrpigmentáció, UV addikció és a D-vitamin kapcsolatának vizsgálata

Examination of the relationship between pigmentation, UV addiction and vitamin D

NAGY BENEDEK^{1,2,3}, PÉTER PETRA NIKOLETT^{1,2,3}, CSÁBI ZSÓFIA ERZSÉBET¹,
ASCSILLÁN ANNA A.^{2,3}, KEMÉNY LAJOS VINCE DR.^{1,2,3}

Semmelweis Egyetem, Bőr-, és Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹,
HCEMM-SE Transzlációs Dermatológiai Kutatócsoport, Budapest²,
Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A Szerzők a pigmentáció, UV-függőség és D-vitamin közötti kapcsolatot és azok evolúciós összefüggéseit mutatják be a közelmúltban megjelent új kutatásokra alapozva. Ismeretes, hogy a tartós UV expozíció egyesekben függőséghez hasonló állapotot képes kiváltani, melynek mechanizmusában a keratinocitákból UV hatására felszabaduló β -endorfin felelős. Az UV addikció evolúciós haszna az UV-sugárzást követő D-vitamin szintézis lehet. A D-vitamin szintézis evolúciós hajtóereje volt az északi féltekén megjelenő világosabb bőrnek is, így feltehetőleg az UV okozta kellemes érzés is hasonlóan segíthette egykor a hormon szintézisének maximalizálását a napon töltött idő növelésével. Azonban a túlzott UV expozíció számos bőrrák rizikóját emeli, ezért fontos a D-vitamin, pigmentáció és UV sugárzást követő kellemes érzések pontosabb megértése.

Kulcsszavak:

D-vitamin – UV addikció – opioid addikció – melanoma – pigmentáció

SUMMARY

In the following paper, the Authors aim to describe the complex relationship between pigmentation, UV addiction and vitamin D and their evolutionary connections based on recent advances in research.

It has been long suggested that prolonged UV exposure can induce addiction and a dependence-like state in some individuals, with β -endorphin released from keratinocytes in response to UV. An evolutionary benefit of UV addiction may be the promotion of vitamin D synthesis following chronic UV exposure. Vitamin D synthesis was also an evolutionary driver of the lighter skin in the Northern Hemisphere, so presumably the UV-induced addictive pleasant sensation may have once similarly facilitated the maximisation of vitamin D synthesis by increasing time spent under the sun. However, excessive UV exposure increases the risk of many skin cancers, so it is important to better understand vitamin D, pigmentation and the pleasurable effects that follow UV radiation.

Key words:

Vitamin D – UV addiction – opioid addiction – melanoma – pigmentation

Összefoglalónk célja ismertetni a bőr pigmentációja, a D-vitamin szintézis és az UV sugárzás addikciót okozó hatásainak összefüggéseit. Ezért első lépésben, az emberi bőr színének evolúcióját ismertetjük, majd az UV sugárzás okozta pigmentáció lépéseit mutatjuk be, végül az UV sugárzás okozta addikcióról megszerzett ismereteket foglaljuk össze. Ezen mechanizmusok megértése segíthet a napozással szembeni védelem fontosságának hangsúlyozásában, valamint segíthet annak kommunikációjában, hogy az egyén számára nem minden jó, ami természetes

(pl. UV sugárzás), még ha evolúciósan egykor hasznos is volt populáció szinten.

A bőr pigmentációjának evolúciója

A bőrszín az egyik legszembetűnőbb emberi fenotípus, mely rendkívül széles diverzitást mutat (1). A bőr pigmentációjának evolúciója számos evolúcióbíológus és antropológus központi érdeklődési témáját képezi, így ma már tudjuk, hogy a bőrszín változásainak kulcsfontosságú sze-

repe van az emberi faj különböző éghajlatokhoz való alkalmazkodásában és a faj fennmaradásában. Kb 10-30 000 évvel ezelőtt, az őskorban a környezet és az emberi szervezet közötti kapcsolatot csak a kültakaró jelentette, így a bőr, mint barrier, kitüntetett szerepet játszott az egyének túlélésének szempontjából. Még ezt megelőzően, az emberszabásúak evolúciója során a testszövet nagy részének elvesztése is környezeti ártalmaknak tette ki az előembert. Bár még aktív kutatások tárgyát képezi, de a szövet elvesztése valószínűleg a hőleadás regulációjában játszott fontos szerepet (2). Az erre válaszképp kialakuló fokozottan pigmentált bőr hosszabb időt átölélő és számos genetikai, genomikai változás eredménye, mely a fokozott UV sugárzástól védett.

A teljes genom szintű gén-asszociációs vizsgálatok (GWAS) lehetőséget biztosítottak arra, hogy meghatározható legyen melyik gének felelősek a pigmentációban történt változásokért, valamint a szelekciós mechanizmusok modellezését is lehetővé tette (2). Ezen vizsgálatok szerint a világosabb bőr kialakításáért felelős génvariánsok pozitív szelekciónak voltak kitéve, (3) míg az UV-indukálta pigmentációért felelős MC1R gén funkcióvesztéses variánsaira pedig negatív szelekciós nyomás állnak a magas UV sugárzásnak kitett régiókban (4). Ezen vizsgálatok szerint a magas UV sugárzás alatti területeken (pl. Afrika), szelekciós előnnyel a fokozottabb pigmentáltság járt, míg északi területeken a világosabb bőr bizonyult előnyösnek.

A bőrszín legnagyobb mértékben az UV sugárzásnak való kitétséggel, annak szintjével korrelál. Azonban környezeti tényezők, a kulturális aspektusok, továbbá az étkezési szokások is befolyásolták egyes populációk bőrszínének kialakítását (1, 5). Az UV sugárzás bőrre gyakorolt három hatásának együttes megértése szükséges a bőr evolúciójának megértéséhez: 1, az UV sugárzás következtében kialakult pigment véd a további káros UV sugárzás ellen, azonban a pigment UV abszorbeáló hatásra révén 2, csökkenti a bőrben szintetizálódó D-vitamin szintézisét, illetve 3, a fokozott bőr pigment védi a folsav bőrben történő lebontását.

Az UV indukálta pigmentációt összefoglalónkban később részletezzük. Azonban evolúciós szempontból itt kiemelendő, hogy az UV okozta pigmentáció egy evolúciósan konzervált jelűt, ami számos gerinces fajban azonosan történik. Az epidermisz bazális rétegében elhelyezkedő melanocitákban termelődő melanin a keratinocitákba kerülve, védelmet biztosít az alatta található sejtek számára az UVB DNS-károsító hatásával szemben, ezzel csökkentve annak karcinogenitását (2, 6, 7).

A bőr színének változása azonban nem csak a további UV sugárzás elleni védelemben játszik szerepet, hanem indirekt a D-vitamin szintézisében is meghatározó szerepe van. A D-vitamin sebesség-meghatározó lépését az UV sugárzás katalizálja a bőrben. A D-vitamin egy rendkívül fontos hormon, mely nem csupán az osteoporosis, valamint a korábban letális angolkór elleni védelemben játszik szerepet, hanem a modern korban az immunrendszer és kardiovaszkuláris rendszerben betöltött szerepük miatt is

kiemelkedő szereppel bír (8). Ezeket figyelembe véve a D-vitamin szintjének normalizálása szelekciós előnnyel járhat populáció szinten (9).

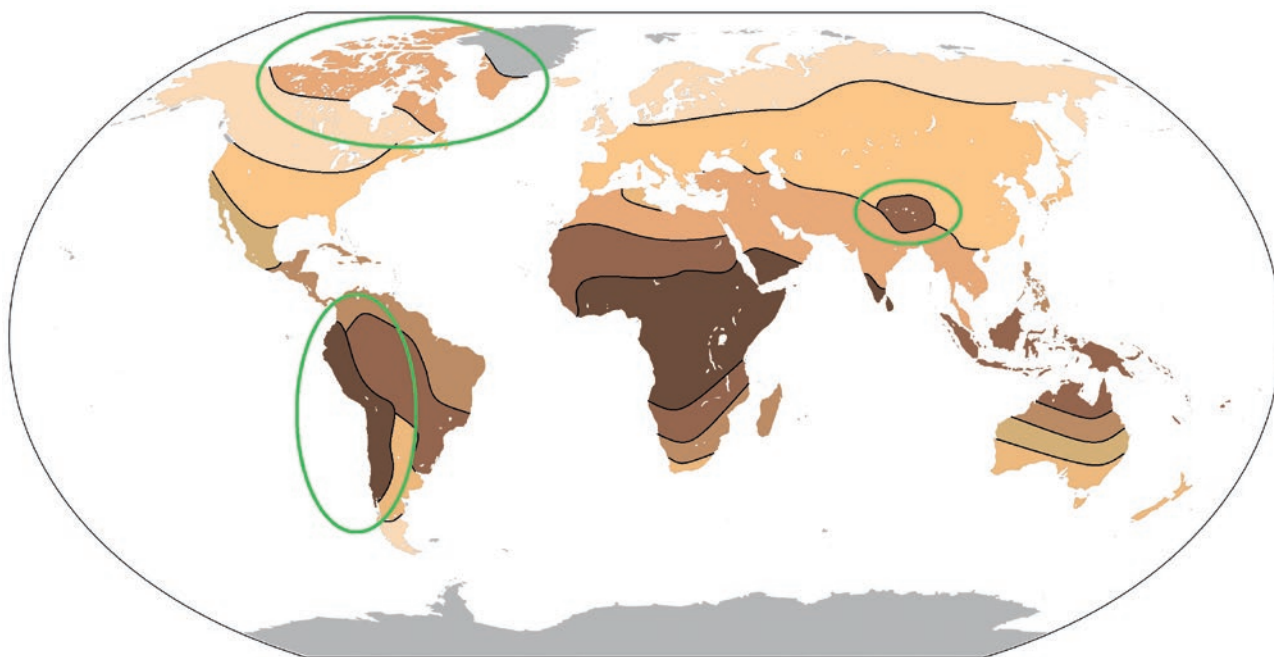
Az eumelanin, mint fiziológiás fényvédő anyag, az UV sugárzás abszorbeálásán keresztül csökkenti a bőrbe jutó D-vitamin szintéziséhez szükséges UV sugárzást (10). Ezen mechanisztikus összefüggések vezettek először arra a hipotézisre, hogy a D-vitamin lehet a bőrszín változásának egyik evolúciós motora: Az egyenlítőről távolodva, magasabb szélességi körökben az ultraibolya sugárzás mértéke jelentősen kisebb, ezeken a területeken a világosabb bőr evolúciós előnyt jelenthetett, mivel az jelentősebb D-vitamin termeléshez vezetett (1. ábra) (11).

A bőrszín földrajzi megoszlásának kapcsán azt is megfigyelték, hogy a magas hegyvidéki területeken élő populációk is sötétebb bőrszínnel rendelkeznek. Például, Tibet környékén élők pigmentáltabb bőrrrel rendelkeznek, mint az azonos szélességi körön élő, nem hegyvidéki terület lakói (12). A magyarázat itt is az UV sugárzással szembeni védelemben keresendő: a tengerszint feletti magasabb területeken a fokozott UV sugárzás miatt nem volt evolúciós nyomás a D-vitamin szintézisének növelése céljából, ezért a sötétebb tónus megtartása bizonyult hasznosabbnak.

Elsőként ellentmondásos megfigyelésnek tűnik, hogy az Észak-Amerika északi részén élő inuit népcsoportok bőrszíne sötétebb, mint hasonló magassági körökben lakó északi populációk (pl. Skandináviában élők). Hagyományos étrendjük azonban halban gazdag, melynek ismert magas a D-vitamin tartalma, így étrendjük vélhetően kompenzálja az alacsony intenzitású UVB-sugárzás D-vitamin termelését. Ezt alátámasztja, hogy a modern életmódot folytató inuitok, akik a nyugati táplálkozásra tértek át (alacsony D-vitamin tartalom), D-vitamin hiányban szenvednek (13, 14). Ezen populációk bőrszínére így feltehetőleg azért nem hatott a D-vitamin evolúciós hajtóereje, mivel D-vitamin szintje dominálónan nem az UV sugárzástól, hanem az népcsoport étrendjétől függött, így a bőr színének változtatására nem volt szükség (15).

Az emberi bőrpigmentáció evolúciójának egyik feltáratlan aspektusa a nemek közötti pigmentációs megoszlás. Valamennyi őslakos csoportban mérhető különbség van a nemek bőrszíne között, a nők bőre gyakrabban kevésbé pigmentált. Egy elmélet szerint a reprodukív korban lévő nők bőrében a D-vitamin szintézise elengedhetetlen a magzat megfelelő fejlődéséhez, és ezt vélhetően a hypopigmentáltabb bőr könnyebben teszi lehetővé (6).

UV sugárzás D-vitamint fokozó hatása mellett azonban a bőrben található folsav lebontásáért is felelős. Így, a pigmentáció fokozásának protektív funkciója is lehet a folsav fotodegradációval szemben. Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint a folsav és annak aktív metabolitja, az 5-metil-tetrahidrofolát, javítja a nitrogén-monoxid (NO) biohasznosulását azáltal, hogy növeli az endothelialis NO-termelést, valamint megköti a szuperoxid-gyököt (16). Ezáltal a folsav feltehetőleg képes javítani az endothel funkciót, így csökkentve a szív és érrendszeri be-



1. ábra

A különböző földrészek populációinak eltér a pigmentációja; a sarkkörök felé haladva depigmentációs tendencia figyelhető meg. Kiemelendő, hogy a magas tengerszint feletti magasságokban élők erőteljesebb bőrpigmentációval rendelkeznek, mint az azonos szélességi körön található nem hegyvidéki terület lakói, illetve Észak-Amerika északi részén élő inuitok D vitaminban gazdag diétájuk miatt szintén nem voltak kitéve a D vitamin evolúciós hajtóerejének

tegségek kockázatát, valamint a megfelelő hőszabályozást biztosítani (16). Ezen mechanizmus áll feltételezhetően amögött, hogy magas UV sugárzás alatti területeken miért éri meg evolúciósan fenntartani a magas pigmentálttságot, hiszen így a thermoreguláció befolyásolása révén szelekciós előnyben részesülhetnek azon egyedek, melyekben UV sugárzás hatására nem degradálódik a bőrben található folsav, azonban ezen irányban további vizsgálatok szükségesek.

Mindezek alapján felállítható a D-vitamin-folat hipotézis, mely megmagyarázza a különböző UV sugárzásnak kitett területeken észlelt eltérő pigmentáció okait (17). A magas UV expozíció alatti területeken a bőr fokozott pigmentációja védi a bőrt a folsav lebontásától és maximalizálja a magas UV sugárzáshoz-asszociált területeken fontos thermoreguláció optimális működését. Ezen szélességi körökben a D-vitamin hiány nem fordul elő gyakran, mivel még a sötétebb bőr is enged elégséges D-vitamin szintézist ezeken a területeken. Ezzel szemben északi populációkban a szignifikánsan gyengébb UV sugárzás nem elégséges a D-vitamin szintéziséhez, amennyiben a bőr pigment termelése jelentős, így a világosabb bőr szelekciós előnyt nyújtott ezen területeken a D-vitamin szintézisre gyakorolt permisszív hatásának köszönhetően. Ezen szelekciós nyomást mérsékeltek az életmódi, étrendi sajátosságok a halfélék és egyéb D-vitaminban dús táplálékok elérhetősége által.

Pigmentáció és melanogenezis

Az emberi bőrpigmentáció kialakulása kulcsfontosságú evolúciós lépés volt az emberi faj fejlődésében, mint azt fent ismertettük. A pigmentáció egyik legfőbb feladata az UV sugárzással szembeni védelem, valamint fontos szerepet játszik a szervezet D-vitamin háztartásának szabályozásában és a thermoregulációban is (18).

Az UV sugárzás indukálta melanogenezis kiindulási pontja az UV sugárzás által okozott keratinocita DNS károsodás (2. ábra). A DNS károsodás hatására aktiválódik a 17-es kromoszómán a TP53 DNS hibajavító gén. Az általa kódolt fehérje a p53 tumorszupresszor, mely sejtciklus szabályozóként is funkcionál. DNS károsodást követően keratinocitákban a DNS hibák helyreállítása mellett a p53 hatására fokozódik a keratinocita sejtekben a proopiomelanocortin (POMC) transzkripciója is. A POMC transzkripciója keratinocitákra specifikus, egyéb sejtípusokban csak minimális hatása van a p53 fehérjének a POMC transzkripciójára. A POMC poszttranszlációsán kisebb al egységekre hasítódik, melyek közül kiemelendő az α -melanocita stimuláló hormon (α -MSH) és a β -endorfin (19).

A melanociták felszínén található a G-fehérjék családjába tartozó melanocortin 1 receptor (MC1-R), melynek fő agonista ligandja az α -MSH. Ezen a receptoron keresztül hasonló hatást fejt ki az adrenokortikotrop hormon (ACTH) is, azonban ennek fiziológiás hatása UV sugárzást

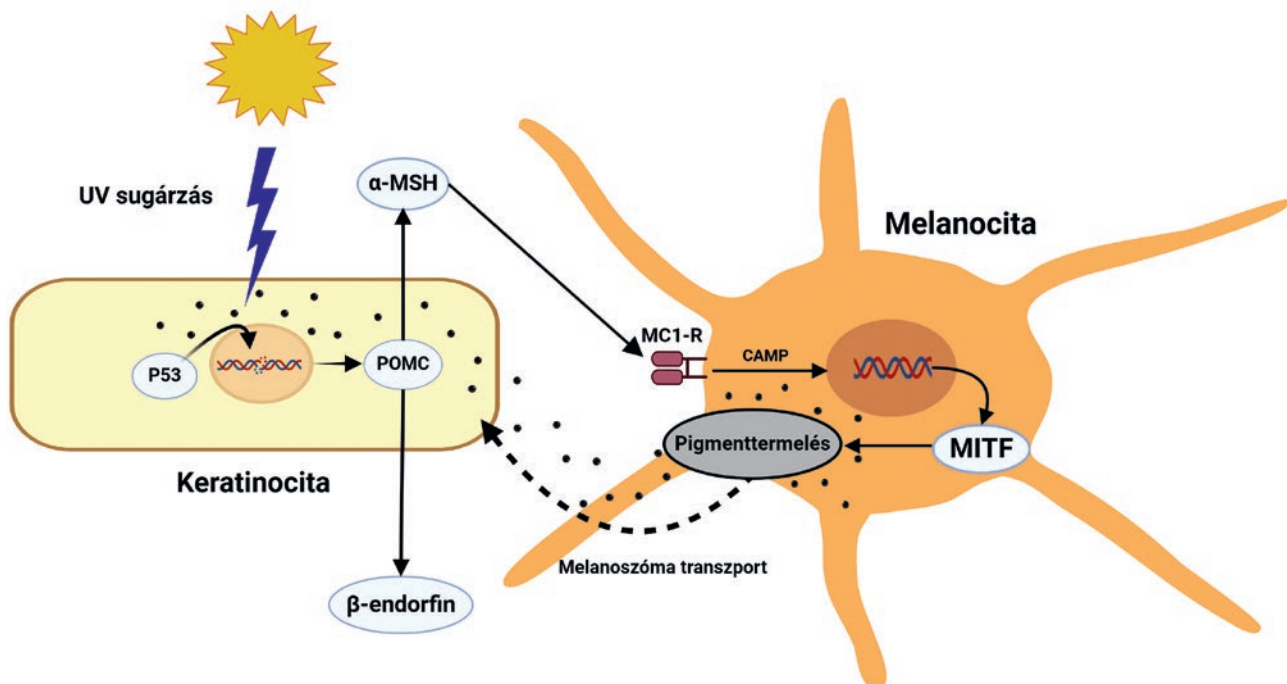
követően a bőrben nem jelentős. Az ACTH kórelletani jelentőségét pigmentációban jól szemlélteti az Addison-kórban vagy a hosszútávú ACTH pótlás következtében kialakuló bőr hiperpigmentáció (20). Nem csak MC1-R mediált cAMP útvonal működik a melanocitákban, ugyanis a melanocyták olyan muszkarin és α - valamint β -ösztrogén receptorokkal is rendelkeznek, amelyek szintén aktiválják az adenilát-cikláz (21). Érdekességként kiemelendő egy új tanulmány, mely szerint kísérletes körülmények alatt a stressz-indukált öszülés mechanizmusa mögött a melanocytá összejteken található β 2-adrenerg receptorok túlzott aktivációját követő aberráns cAMP a felelős, melyet a stressz alatt a szimpatikus idegrendszer aktiválódása miatt felszabaduló noradrenalin aktivál (22).

Fiziológiásan, az MC1-R megfelelő ligandum kötése után aktiválja a melanocitákban található adenilát-cikláz enzimet, mely aktivitása során adenosin-5-trifoszfátból (ATP) ciklikus adenosin-3',5'-monofoszfát (cAMP) keletkezik. A cAMP útvonal serkentésére fokozódik a microphthalmia-asszociált transzkripciós faktor (MITF) transzkripciója, továbbá a pigmentációban fontos szerepet játszó gének expressziója is emelkedik (23). Kiemelendő az MITF szerepe a melanoszómák képzésében, az érésük serkentésében, valamint a melanoszómák transzportjának szabályozásában a Rab27a transzportfehérje transzkripciós szintű befolyásolása révén. Az MITF gén hibájának következtében alakulnak ki a kettes típusú Waardenburg és Tietz szindrómák, melyek a bőr hipopigmentációját eredményezik (24).

A cAMP szignál és az MITF hatására fokozódik a melanocitákban a tirozináz, valamint a tirozináz asszociált

protein 1 es 2 (TRP-1 és TRP-2) transzkripciója. Az enzimek a melanoszómák membránjában kezdik meg a melanogenezist. A melanociták L-tirozint vesznek fel, melyet az emberi szervezet fenil-alaninból szintetizál fenilalanin-hidroxiláz segítségével. Átalakításának első lépéseit a tirozináz végzi, először levodopa (L-DOPA) majd DOPA-quinon fog keletkezni. A tirozináz kulcsfontosságú enzim, melynek örökletes funkcióvesztése mellett albinizmus alakul ki. A TRP-1 mindeközben katalizálja a tirozináz aktivitását és részt vesz a melanoszómák szerkezetének stabilizálásában is. Klinikai jelentőségét mutatja, hogy a TRP-1 gén roncsolódása esetén hármast típusú okulokután albinizmus (OCA3) lép fel, míg melanómás betegek esetén a fokozott működése jelentősen ronthatja a prognózist (25) (26).

A melanogenezis következő lépésében a DOPA-quinon átalakítása három fő útvonalon keresztül mehet végbe. Klasszikus esetben a DOPA-quinonból egy TRP-1 által katalizált folyamaton keresztül eumelanin keletkezik, azonban ez az útvonal tiol-csoportot tartalmazó vegyületek jelenlétét igényli. Amennyiben a sejt nem rendelkezik megfelelő mennyiségű tiol-csoportot tartalmazó vegyülettel, a DOPA-quinon ciklizálódik és DOPA-krómmá alakul. A DOPA-krómból egy TRP-2 által katalizált átalakuláson keresztül, – bár időigényesebben – szintén eumelanin keletkezik (23). A feketés-barna eumelaninon kívül más pigment szintézise is lehetséges. Ekkor cisztein-dependens módon először cisztein-DOPA, majd egy vöröses-sárga pigment, pheomelanin keletkezik. Az eumelaninhoz képest nagyobb arányban előforduló pheomelanin felelős az ember vörös hajszínnel járó fenotípusáért, mely mögött



2. ábra

UV-sugárzás indukálta pigment szintézis folyamata
(készült BioRender alkalmazás segítségével)

leggyakrabban az MC1R gén funkcióvesztéses variánsai állnak (4).

A melaninnal telített melanoszómák különböző fehérje transzporterek által a keratinociták citoplazmájába (perinukleáris rész) jutnak. Az érett melanoszómák elsősorban a keratinociták sejtmagja felett helyezkednek el, mintegy „sapkát” alkotva. Ezáltal védőpajzsot hoznak létre a sejt örökítőanyaga felett a káros UV-sugárzással szemben (4).

UV kereső magatartás, mint addikció

A primer kután melanoma a bőr daganatos betegségei közül a legveszélyesebb, évi előfordulása növekvő tendenciát mutat az aktív tájékoztató kampányok ellenére is (27). A melanoma kialakulásának legfőbb rizikófaktora az magas UV expozíció. Annak ellenére, hogy bizonyított az UV-sugárzás rákkeltő hatása, a társadalom számottevő része továbbra is gyakran él szolárium használatával, valamint aktív napozással törekszik barnulásra. Ennek a közismerten rendkívül káros szokásnak a hajtóerejére nemrégiben derült fény: az UV-sugárzás függőséget okozhat β -endorfin felszabadításán keresztül (28).

A függőséget kialakító magatartás első lépése az epidermális keratinocitákat érő UV expozíció. Ennek hatására károsodik a sejtek DNS-e és a helyreállításához aktiválódik a p53 fehérje, mely fokozza a POMC transzkripciót és a pigment szintézisét promótálja. Azonban a POMC a melanocita-stimuláló hormon mellett a β -endorfin peptid szintjét is emelni képes. A β -endorfin egy endogén opioid a szervezetünkben, mely nagy affinitással képes kötődni a μ -opioid receptorokhoz. Mivel az exogén opioidok szisztémásan adagolva erős analgetikus hatásúak és súlyos addikciót okoznak, felmerült, hogy az UV-sugárzás hatására termelődő β -endorphin hasonló tulajdonságokkal rendelkezhet (18).

Fell és munkatársai egy kutatásuk során azt vizsgálták, hogy kísérletes körülmények között preklinikai modellekben „fiziológiás” mértékű UV-sugárzás képes-e a plazma β -endorfin szintjének olyan mértékű emelésére, hogy az viselkedésváltozást, elvonási tüneteket és addikciót váltson ki. Kutatási modelljükben hátukon szőrtelen egereket 6 héten keresztül, heti 5 napon át 50mJ/cm² UVB dózisnak tették ki. Ez emberre vonatkoztatva Fitzpatrick II-III bőrtípusú egyéneknél megegyezik körülbelül 10 perc déli napozással, nyáron Floridában. Egy hét elteltével a plazma β -endorfin szintjük jelentősen emelkedett és a kísérlet végéig így is maradt, a kezelés után azonban 7 nap alatt visszatért a kiindulási értékre. Az UV sugárzással kezelt egereknél mind a mechanikus, mind a termikus fájdalom küszöbértékekben szignifikáns emelkedést tapasztaltak a plazma β -endorfin szintjének növekedésével párhuzamosan, mint az várható egy endogén fájdalomcsillapító opioid szintjének emelkedése mellett. Ezen fájdalomküszöb emelkedése azonban egy opioid receptor antagonistákkal szemben nem volt észlelhető, alátámasztva az endogén opioid specifikus hatását (28). Továbbá azt találták, hogy a krónikus UV-expozíció opioid toleranciát, valamint opioidszerű fizikai függőséget is létrehoz. Ezen hatások

azonban β -endorfin knockout egereknél nem voltak megfigyelhetőek.

Az eredmények azt mutatják, hogy a krónikus UV-expozíció hatása elegendő endogén opioid felszabadulást és opioid receptor aktivitást indukál és tart fenn ahhoz, hogy UV-függőséghez hasonló tüneteket okozzon egerekben. (28). Azonban fontos megjegyezni, hogy emberekben is készültek hasonló vizsgálatok, melyek egybevágó eredményeket találtak, miszerint egy opioid-szerű függőség észlelhető a gyakran szoláriumot használó emberekben (29) (30) (31). UV-sugárzást követően endorfin szintjének meghatározására számos kísérlet történt, (32), azonban konzisztens eredményeket ezidáig nem sikerült észlelni. A mérések multifaktoriális természeténél fogva, többek között a β -endorfin diurnális változása és különböző stresszorok jelenléte okozhatja az inkonzisztens eredményeket (28).

Azonban UV sugárzás jutalmazó és opioid hatásait számos tanulmány is észlelte. A mesostriatális dopamin útvonal kulcsfontosságú a jutalmazásban (33), így egy emberekben végzett kutatás során ezen útvonal változását vizsgálták UV-sugárzást követően. Az agyban tapasztalható dopaminerg efflux intenzitása erős összefüggést mutatott a barnulás mértékével a szoláriumot gyakran látogatók körében. (34). Ezek az eredmények összhangban vannak más kutatások eredményeivel (35) és az UV sugárzás direkt jutalmazó szerepét támasztják alá.

Az UV toxicitás mérséklésére ösztönző kampányok ellenére a szolárium használat továbbra is jelentős problémát jelent. Észak-Amerikában évente közel 30 millió ember vesz igénybe szoláriumot és ennek a populációnak megközelítőleg a felét a 20-as éveikben járó fiatalok teszik ki (36). Ebben a korosztályban elszorított bőrkárosodás és leégések száma kiemelt rizikót képez a daganatos bőrbetegségekre. Megelőzőképpen fontos a kockázatok ismertetése és a fényvédők használatának széleskörű propagálása, mert ez a bőrrák megelőzésén kívül akár az addikció kialakulásával szemben is védelmet jelenthet. A gyakran napozók közel 40%-a számol be addikcióval asszociált viselkedési mintázatokról (37). Ilyen például a szoláriumba járás gyakoriságának csökkentésére tett kísérletek sikertelensége. Mindezek megerősítik a feltevést miszerint az UV-sugárzás neurobiológiai módosításokat képes létrehozni az agyban a jutalmazási központ működését befolyásolva (37).

Felmerül tehát a kérdés, hogy az evolúciós szempontból ennyire káros, daganatos elváltozásokat okozó UV-sugárzás miért válthat ki függőséget? Feltehetően részt vesz benne a D-vitamin UV hatásra történő termelődése.

A D-vitamin, mint az UV kereső magatartás mozgatórugója

Napfény hatására a bőr epidermiszében 7-dehidrokoleszterolból kolekalciferol képződik. Az emberi szervezet számára a fő D-vitamin forrás a táplálkozási D2- (ergokalciferol) és az UV-B sugárzás révén keletkező D3- (kolekalciferol) vitaminból (hormon jellegű előanyagok)

eredeztethető, melyek a májban a 25-hidroxiáz révén hidroxilálódnak, majd a vesében érik el végső, legaktívabb formájukat az 1-alfa hidroxiláz enzimnek köszönhetően (19). Ez az aktív forma fokozza a bélből való kalcium-felszívódást, a csontok reszorpcióját, illetve a vesében a kalcium és a foszfát visszaszívását. D-vitamin hiányos állapot egyaránt kialakulhat étrendi, környezeti és endogén okokból.

A D-vitamin hiány oka a helytelen táplálkozás mellett a csökkent napsugárzásnak való expozíció (38). Ugyanakkor a D-vitamin hiányos állapot globális egészségügyi problémát jelent, a világ népességének körülbelül 50%-a érintett (39). Az életkorral, illetve az északi szélességi körök mentén csökken a D-vitamin bőrben való termelődése, illetve az elhízás is alacsonyabb szérumban D-vitamin szinttel jár, mivel a D-vitamin egy zsírsavban oldódó vitamin.

Számos létfontosságú folyamatban központi szerepe van ezen vitaminnak, szinte minden sejt rendelkezik D-vitamin receptorral (VDR). A D-vitamin hiány fokozott rizikót jelent az osteoporosis, számos daganatos megbetegedés, autoimmun és egyéb betegségek, például cardiovascularis valamint neurodegeneratív betegségek tekintetében is (40).

Ahogy azt említettük, az UV kereső magatartás, a napfényben való túlzott tartózkodás illetve a szoláriumozás is hasonló addikcióként tartandó számon, akár a dohányzás (28). Azonban ezen addiktív magatartásforma evolúciós hasznára csak manapság derült fény. Felmerült, hogy a D-vitamin hiány megelőzése céljából fejlődhetett ki, vagy maradhatott fent ez az addiktív jelút, mely UV hatására endorfin felszabadulást követően az UV kereső magatartás elősegítésével a D-vitamin szintézise növelhető (41). Ez a jelút populáció szinten akkor is előnyös lehet, ha majd poszt-reproduktív kor felett (50-60 év felett) szignifikánsan megnöveli a bőr daganatos betegségeinek esélyét. Amennyiben ez volt az evolúciós célja az UV iránti addikciónak, akkor feltételezhetően egy negatív visszacsatolásnak is léteznie kell, melyben elégséges D-vitamin szint mellett az UV addikció gátlódik (3. ábra).

Arra vonatkozóan, hogy a D-vitamin hiányos állapot egy UV kereső magatartást eredményezhet-e annak érdekében, hogy maximalizálódjon a D-vitamin szintézise, több kutatócsoport is végzett állatmodelleken kutatásokat. Egy zoológiai kísérletben párduckaméleonokat vizsgálva figyelték meg, hogy azok a D-vitamin ellátottságuk függvényében „döntenek” arról, hogy mennyi időt töltsenek a napon: az étrendben alacsony D-vitamint fogyasztó állatok jelentősen több időt töltöttek el természetes napfényben, szemben a magas D-vitamin bevitellel rendelkező állatokkal (42). Ez a kísérlet egybevág az evolúciós hipotézissel, miszerint D-vitamin hiány esetén fokozott jutalom érzés a D-vitamin korrekcióját eredményezheti, a hormonszintek normalizálását követően azonban csökkenhet az UV sugárzás jutalmazó ereje.

Egy ettől független preklinikai vizsgálatban, D-vitamin hiányos, illetve D-vitamin receptora hiányos egerek fokozott UV-kereső magatartást tanúsítottak (41). Tovább-

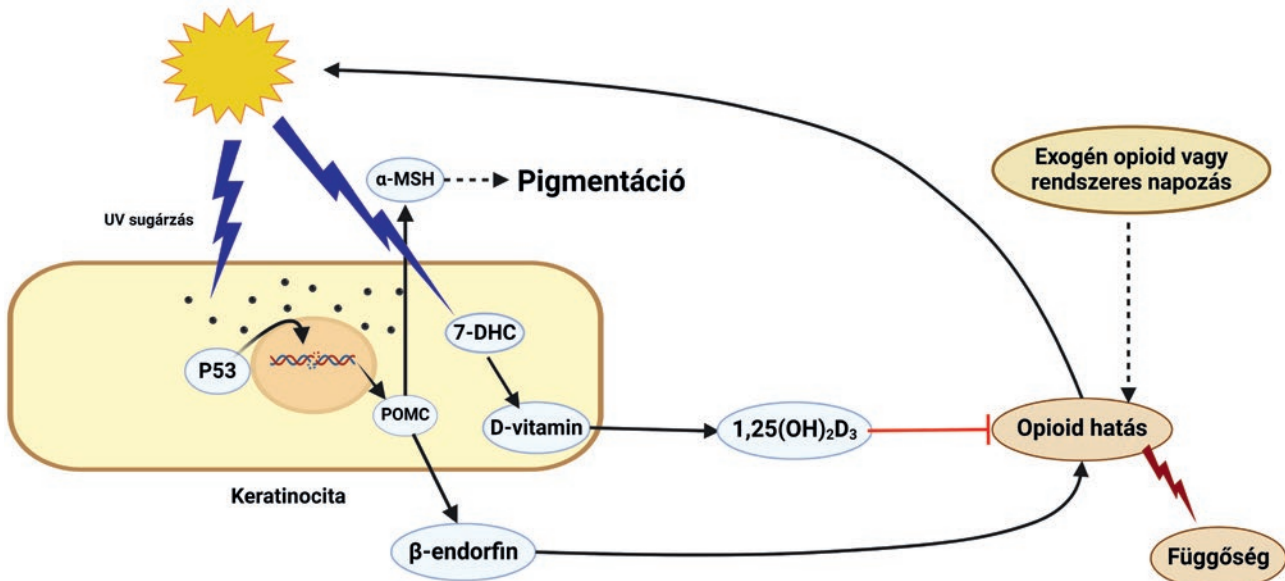
bá, a D-vitamin hiány nem csupán az UV sugárzást követő endorfin addikciót fokozta, hanem fokozta az egerek érzékenységet farmakológiai opiátokra (morfium) is, valamint súlyosabb opioid függőséget észleltek D-vitamin hiánya esetén, mint annak jelenlétében. Továbbá, D-vitamin hiány esetén az opioidok által kiváltott neurális aktiváció is fokozódott a jutalmazásért felelős nucleus accumbens agyi magban. Ezen hatások D-vitamin szupplementációval reverzibilisek voltak, a D-vitamin gátolja az opioidok addiktív hatását (3. ábra), azt sugallva, hogy a D-vitaminnak terápiás haszna is lehet opiát függőség kezelésében, vagy megelőzésében. Napjainkban az Amerikai Egyesült Államokban jelentős megoldatlan probléma az opioidhasználati zavar (OUD). Míképp az UV-B addikció mechanizmusa hasonló az opioid addikció mechanizmusához, feltehető, hogy a D-vitamin hiányos állapot nemcsak az UV addikció kialakulásához járul hozzá, hanem szenitizálhatja is az egyéneket az exogén opioidokra. Ennek bizonyítására különböző vizsgálatokat végeztek emberekben is (18), amelyek egybevágóan a preklinikai modellel azt mutatják, hogy a D-vitamin hiánya összefüggést mutat OUD betegséggel, illetve opiátok használatának mértékével (41).

Összességében elmondható, hogy a D-vitamin hiányos állapot egy fokozottabb érzékenységgel jár az UV sugárzás hatására termelődő β -endorfinnel szemben, fokozza annak jutalmazó hatását, a D-vitamin szintézis maximalizálása érdekében. Azonban elégséges D-vitamin szint esetén ezen jelutak egy negatív visszacsatolás során gátlásra kerülnek, így az UV kereső magatartás (ill. opioid-kereső magatartás) megfelelő D-vitamin szint mellett gátlódik (3. ábra), (18). Következésképp a megfelelő betegpopulációban történő D-vitamin szupplementáció preventív hatással bírhat az UV-sugárzás iránti addikció és az opioidhasználati zavar kialakulásával szemben.

Evolúciósan az UV-kereső magatartás segíthette a populációk fennmaradását, mert védelmet nyújtott a D-vitamin hiánnyal, ill. az emiatt kialakuló rachitissel szemben. Ugyanakkor jelenlegi tudásunk szerint a D-vitamin hiányos állapot fokozott kockázatot jelent az UV sugárzás iránti, ezzel együtt a napozás és szoláriumozás iránti addikció tekintetében, melynek káros következményei a bőr egészsége szempontjából kiemelt figyelmet igényelnek, mind esztétikai, mind bőronkológiai szempontjából. Így hipotetikusan a D-vitamin hiányos páciensek D-vitamin szupplementációja kiemelt fontossággal bírhat a bőr egészsége szempontjából is, azonban ilyen irányú vizsgálatok eddig nem készültek.

A bőrből felszabaduló β -endorfin szerepe a posztirradiációs fáradtságérzésben

Érdekességként kiemelendő, hogy a β -endorfin szerepet játszhat a posztirradiációs fáradtság kialakulásában is (43). Az onkológiai betegek kezelésének egyik fő modalitása a sugárkezelés, amely napjainkban alkalmazható mind kuratív, mind pedig palliatív célból. A kezelésnek számos mellékhatása lehet a betegeken, a posztirradiációs fáradtságnak azonban kiemelkedő szerepe van, tekintettel



3. ábra

UV sugárzás, D-vitamin és β -endorfin kapcsolata, negatív szabályozási kör (készült BioRender alkalmazás segítségével)

arra, hogy negatív prognózissal jár jelenléte. A sugárzást követően megjelenő fáradtság érzet általában radioterápia megkezdése után 3-4 héttel később jelentkezik először, majd a kezelést követően 6-8 héten belül szűnik meg (44). Bár a jelenség jól megfigyelt, pontos kialakulása nem teljesen tisztázott. Újabb kutatások eredményeként kapcsolat igazolódott a bőr β -endorfin termelő funkciója, illetve a kialakuló fáradtság között (43).

A bőr keratinocitáit érő UV hatására, a sejtekben fokozódó p53 aktivációt követően POMC transzkripció fokozódik. Azonban ezen hatások nem specifikusak UV sugárzásra, mivel a p53 aktivációját egyéb DNS károsító ágensekkel is ki lehet váltani. Preklinikai állatmodelleket használva, helyi ionizáló sugárzást követően ugyanezen jelút aktiválódik, melynek eredményeként keratinocytákból p53 aktivációt követően POMC-ból β -endorfin, illetve pigmentációt fokozó α -MSH termelése is fokozódik. Többek között ezzel magyarázható az irradiációt követő helyi hiperpigmentáció is (43). A β -endorfin emelkedésének következtében opioidok szisztémás hatása is megjelenik, mint például a szedáció. Ezen enyhe szedáció lehet felelős egy hosszabb nyári napozást követő anekdotális fáradtság-érzésért is.

Összefoglalás

Napjainkban továbbra is nagy problémát jelent a szoláriumozás, fényvédelem nélküli mértéktelen napozás, melyeket követő leégések később megjelenő egészségügyi károsodásokkal járnak együtt. A bőrgyógyászati ellátásban gyakran találkozni azzal a problémával, hogy egy napkárosodott bőrrel rendelkező beteg, rosszabb esetben már bőrdaganattal diagnosztizált beteg, továbbra is gyakran jár szoláriumba, illetve továbbra sem használ megfelelő fény-

védelmet többszöri tájékoztatást követően sem. Mivel tudjuk, hogy ultraibolya sugárzás obligát, exogén karcinogén tényező, amely egyértelműen felelőssé tehető a bőrdaganatok túlnyomó többségének kialakulásáért, felmerülhet bennünk a kérdés, hogy mi állhat annak a hátterében, hogy az orvosi intések és edukációk ellenére sok beteg továbbra is hódol káros szenvedélyének.

Az evolúció során az emberi bőr pigmentációja jelentős változásokon ment keresztül, az egyenlítőről távolodva jellemző a bőr pigmentáció csökkenése, melynek egyik magyarázata a napsugárzás és a D-vitamin ellátottság hiányában keresendő. Az UV sugárzás hatására a bőrben a pigmenttermelés mellett D-vitamin, 7-dehidrokoleszterin képződik, mely az emberi szervezetben jelen lévő aktív D-vitamin előanyagaként szolgál a táplálékból megszerezhető D-vitamin forráson túl. Így azon földrajzi területen élő népcsoportok esetén, ahol a napsugárzás és az általa termelő D-vitamin szintek alacsonyabbak voltak, a populáció bőrszíne kevésbé pigmentálttá vált annak érdekében, hogy maximalizálni tudja a D-vitamin termelést és ezáltal segítse az egyedek túlélését és a faj fenntartását. Ennek bizonyítékául szolgál, hogy a D-vitamin létfontosságú a növekedés és fejlődés szempontjából egészen a magzati kortól, már számos daganatos betegség illetve autoimmun, neurodegeneratív betegség patomechanizmusában felelőssé tették. A pigmentáció evolúciós változását genetikai szinten tudjuk leginkább magyarázni, a pigmenttermelésben részvevő fehérjék génjeinek negatív vagy pozitív szelekciója történhetett.

Arra a kérdésre, hogy a közismerten káros UV sugárzásnak miért nem tudnak ellenállni egyes emberek, adódik egy valószínűsíthető válasz: az UV sugárzás kellemes érzést, időnként függőséget okoz, hasonló mechanizmussal, mint ahogyan az exogén, erős analgetikus és szedatív ha-

tással rendelkező opioid vegyületek, mint például a morfin. Ugyanis az UV sugárzás hatására beinduló pigmenttermelés és D-vitamin termelés mellett, β -endorfin termelés is történik, amely nagy affinitással kötődve a μ -opioid receptorokhoz, dependenciát és toleranciát alakít ki. A D-vitamin, nem csupán a halványabb bőrnek lehetett evolúciós mozgatóereje, hanem az UV kereső magatartást fennmaradásáért is felelős lehet.

Jelenlegi kutatások egyértelmű oksági kapcsolatot azonosítottak az UV függőség és D-vitamin szintek között, melyek középpontjában a β -endorfin áll. Ezért megfontolandó a D-vitamin szupplementációja az érintett betegpopulációkban, azt remélve, hogy a megfelelő betegedukáció és a bőrakkal, illetve fényvédelemmel kapcsolatos kampány sorozatok mellett ezzel is hozzájárulhatunk az egészségtelen napozási szokásuk változtatásához.

IRODALOM

1. *Lucock MD.*: The evolution of human skin pigmentation: A changing medley of vitamins, genetic variability, and UV radiation during human expansion. *Am J Biol Anthropol.* (2023) február 180(2), 252–71. DOI: 10.1002/ajpa.24564
2. *Jablonski NG.*: The evolution of human skin pigmentation involved the interactions of genetic, environmental, and cultural variables. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2021) július 34(4), 707–29. DOI: 10.1111/pcmr.12976
3. *Feng Y, McQuillan MA, Tishkoff SA.*: Evolutionary genetics of skin pigmentation in African populations. *Hum Mol Genet.* (2021) április 26.; 30(R1), R88–97. DOI: 10.1093/hmg/ddab007
4. *D’Orazio JA, Nobuhisa T, Cui R, és mtsai.*: Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning. *Nature.* (2006) szeptember 21. 443(7109), 340–4. DOI: 10.1038/nature05098
5. *Quillen EE, Norton HL, Parra EJ, és mtsai.*: Shades of complexity: New perspectives on the evolution and genetic architecture of human skin. *Am J Phys Anthropol.* (2019) január 168(S67), 4–26. DOI: 10.1002/ajpa.23737
6. *Jablonski NG, Chaplin G.*: The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol.* (2000) július 1. 39(1), 57–106. DOI: 10.1006/jhev.2000.0403
7. *Benito-Martínez S, Salavessa L, Raposo G, és mtsai.*: Melanin Transfer and Fate within Keratinocytes in Human Skin Pigmentation. *Integr Comp Biol.* (2021) május 21. 61(4), 1546–55. DOI: 10.1093/icb/icab094
8. *de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, és mtsai.*: Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr Edinb Scotl.* (2021) május 40(5), 2946–57. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.025
9. *Jablonski NG, Chaplin G.*: Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* (2012) március 19. 367(1590), 785–92. DOI: 10.1098/rstb.2011.0308
10. *Young AR, Morgan KA, Ho TW, és mtsai.*: Melanin has a Small Inhibitory Effect on Cutaneous Vitamin D Synthesis: A Comparison of Extreme Phenotypes. *J Invest Dermatol.* (2020) július 140(7), 1418–1426.e1. DOI: 10.1016/j.jid.2019.11.019
11. *Beleza S, Santos AM, McEvoy B, és mtsai.*: The Timing of Pigmentation Lightening in Europeans. *Mol Biol Evol.* (2013) január; 30(1), 24–35. DOI: 10.1093/molbev/mss207
12. *Yang Z, Bai C, Pu Y, és mtsai.*: Genetic adaptation of skin pigmentation in highland Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2022) október 4. 119(40), 2200421119. DOI: 10.1073/pnas.2200421119
13. *Juzeniene A, Setlow R, Porojnicu A, és mtsai.*: Development of different human skin colors: A review highlighting photobiological and photobiophysical aspects. *J Photochem Photobiol B.* (2009) augusztus 96(2), 93–100. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2009.04.009
14. *Pedersen MB, Hansen JC, Rejnmark L, és mtsai.*: Vitamin D Insufficiency in Greenlanders on a Westernized Fare: Ethnic Differences in Calcitropic Hormones Between Greenlanders and Danes. *Calcif Tissue Int.* (2004) március 1. 74(3), 255–63. DOI: 10.1007/s00223-003-0110-9
15. *Deng L, Xu S.*: Adaptation of human skin color in various populations. *Hereditas.* (2017) június 15. (155), 1. DOI: 10.1186/s41065-017-0036-2
16. *Stanhewicz AE, Kenney WL.*: Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev.* (2017) január 75(1), 61–70. DOI: 10.1093/nutrit/nuw053
17. *Jones P, Lucock M, Veysey M, és mtsai.*: The Vitamin D-Folate Hypothesis as an Evolutionary Model for Skin Pigmentation: An Update and Integration of Current Ideas. *Nutrients.* (2018) április 30. 10(5), 554. 10.3390/nu10050554
18. *Kemény LV, Robinson KC, Hermann AL, és mtsai.*: Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction. *Sci Adv.* (2021) június 7(24), 4577. DOI: 10.1126/sciadv.abe4577
19. *Kemény LV, Fisher DE.*: Chapter 23 – Hormones and Hormone Precursors of the Skin. In: Litwack G, szerkesztő. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine* [Internet]. Academic Press; (2020) (idézi 2024. március 18.) o. 531–56. Elérhető: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/B978012813813814400023710.1016/B978-0-12-813814-4.00023-7>
20. *Lin JY, Fisher DE.*: Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* (2007) február 22. 445(7130), 843–50. DOI: 10.1038/nature05660
21. *Yamaguchi Y, Hearing VJ.*: Physiological factors that regulate skin pigmentation. *BioFactors Oxf Engl.* (2009) 35(2), 193–9. 10.1002/biof.29
22. *Zhang B, Ma S, Rachmin I, és mtsai.*: Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. *Nature.* (2020) január 577 (7792), 676–81. DOI: 10.1038/s41586-020-1935-3
23. *Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S.*: Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* (2013) 88(1), 76–83. DOI: 10.1590/S0365-05962013000100009
24. *Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, és mtsai.*: A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol.* (2009) szeptember 18(9), 741–9. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00896.x
25. *Sarangarajan R, Boissy RE.*: Tyrp1 and Oculocutaneous Albinism Type 3. *Pigment Cell Res.* 2001;14(6):437–44. 10.1034/j.1600-0749.2001.140603.x
26. *Gilot D, Migault M, Bachelot L, és mtsai.*: A non-coding function of TYRP1 mRNA promotes melanoma growth. *Nat Cell Biol.* (2017) november 19(11), 1348–57. DOI: 10.1038/ncb3623
27. *Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, és mtsai.*: The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *Int J Mol Sci.* (2022) június 7. 23(12), 6388. DOI: 10.3390/ijms23126388
28. *Fell GL, Robinson KC, Mao J, és mtsai.*: Skin β -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell.* (2014) június 19. 157(7), 1527–34. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.032
29. *Keen SBW, Yelverton CB, Rapp SR, és mtsai.*: UV light abuse as a substance-related disorder: clinical implications. *Arch Dermatol.* (2008) 144(8), 1047–8. 10.1001/archderm. DOI: 144.8.1047
30. *Harrington CR, Beswick TC, Leitenberger J, és mtsai.*: Addictive-like behaviours to ultraviolet light among frequent indoor tanners. *Clin Exp Dermatol.* (2011) 36(1), 33–8. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03882.x
31. *van Steensel MAM.*: UV addiction: a form of opiate dependency. *Arch Dermatol.* (2009) február 145(2), 211; author reply 211. DOI: 10.1001/archdermatol.2008.564
32. *Gambichler T, Altmeyer P, Hoffmann K.* Role of clothes in sun protection. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* (2002) 160, 15–25. DOI: 10.1007/978-3-642-59410-6_3

33. *Adinoff B.* Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry.* (2004) 12(6), 305–20. DOI: 10.1080/10673220490910844
34. *Aubert PM, Seibyl JP, Price JL, és mtsai.*: Dopamine efflux in response to ultraviolet radiation in addicted sunbed users. *Psychiatry Res.* (2016) május 30 251, 7–14. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.001
35. *Boileau I, Payer D, Chugani B, és mtsai.*: In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [(11)C]-(+)-PHNO. *Mol Psychiatry.* (2014) 19(12), 1305–13. DOI: 10.1038/mp.2013.163
36. *Schneider S, Krämer H.*: Who uses sunbeds? A systematic literature review of risk groups in developed countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) 24(6), 639–48. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03509.x
37. *Mosher CE, Danoff-Burg S.*: Addiction to Indoor Tanning: Relations to Anxiety, Depression, and Substance Use. *Arch Dermatol.* (2010) április 146(4), 412–7. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.385
38. *Sizar O, Khare S, Goyal A, és mtsai.*: Vitamin D Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 (idézi 2024. március 27.). Elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
39. *Nair R, Maseeh A.*: Vitamin D: The „sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* (2012) április 3(2), 118–26. DOI: 10.4103/0976-500X.95506
40. *Mostafa WZ, Hegazy RA.*: Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res.* (2015) november 6(6), 793–804. DOI: 10.1016/j.jare.2014.01.011
41. *Kemény LV, Robinson KC, Hermann AL, és mtsai.*: Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction. *Sci Adv.* (2021) június 7 (24), eabe4577. DOI: 10.1126/sciadv.abe4577
42. *Karsten KB, Ferguson GW, Chen TC, és mtsai.*: Panther Chameleons, *Furcifer pardalis* Behaviorally Regulate Optimal Exposure to UV Depending on Dietary Vitamin D₃ Status. *Physiol Biochem Zool.* (2009) május 82(3), 218–25. DOI: 10.1086/597525
43. *Hermann AL, Fell GL, Kemény LV, és mtsai.*: β -Endorphin mediates radiation therapy fatigue. *Sci Adv.* (2022) 8(50), eabn6025. DOI: 10.1126/sciadv.abn6025
44. *Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, és mtsai.*: Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer.* (2003) 98(9), 1786–801. DOI: 10.1002/cncr.11742

Érkezett: 2024.05.03.

Közlésre elfogadva: 2024.05.27.

Bőr mikrobiom, diszbiózis és bőrbetegségek

The skin microbiome, dysbiosis and skin diseases

FERENCZI KATALIN DR.¹, NÉMETH KRISZTIÁN DR.^{2,3}
University of Connecticut Health Center, Farmington CT, USA¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-,
Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest²
ProHealth Medical Group, New Berlin, Wisconsin, USA³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az emberi bőr rendkívül változatos mikrobiomot rejt magában, amely számtalan mikrobából, köztük baktériumokból, gombákból, vírusokból és atkákból áll. Ezek a mikroorganizmusok együttesen fontos szerepet játszanak a bőr fiziológiájában, immunválaszok elindításában és egy antimikrobiális védőháló kialakításában. Számos tényező befolyásolja a bőr mikrobiom diverzitását. A kommenzális és szimbióta mikroorganizmusok összetételének megváltozása a mikrobiom egyensúlyának felborulásához vezethet, és az így kialakult diszbiózis szerepet játszhat különböző gyulladásos bőrbetegségek patogenezisében. Ebben az áttekintésben egy rövid összefoglalót adunk a mikrobiális diszbiózis és a gyulladásos bőrbetegségek kapcsolatáról.

Kulcsszavak:

**bőr mikrobiom – diszbiózis –
bél-bőr tengely – gyulladásos bőrbetegségek**

SUMMARY

The human skin harbors an extremely diverse microbiome, made up of countless microbes, including bacteria, fungi, viruses and mites. Collectively, these microorganisms play an important role in skin physiology, various immune responses and the formation of an antimicrobial safety net. Many factors influence the diversity of the skin microbiome. Alterations in the composition of commensal and symbiotic microorganisms can lead to imbalances in the microbiome and the resulting dysbiosis may play a role in the pathogenesis of various inflammatory skin diseases. In this review, we provide a brief summary of the relationship between microbial dysbiosis and inflammatory skin diseases.

Key words:

**skin microbiome – dysbiosis –
gut-skin axis – inflammatory skin diseases**

Mi a bőrmikrobiom feladata?

A bőrben egy komplex mikrobiom található, amely kritikus szerepet játszik a bőr homeosztázisában, immunításában, a patogén mikrobák elleni védekezésben és a bőr barrier funkciójában. A bőr mikrobiom és a gazdaszervezet közötti abnormális kommunikáció diszbiózishoz vezethet, és ez szerepet játszhat a különböző gyulladásos bőrbetegségek patogenezisében. A mikrobiom kifejezés egy adott környezetben található komenzális és szimbióta mikroorganizmusokra utal, beleértve a baktériumokat, gombákat, vírusokat és atkákat (1).

A leggyakoribb bőrbaktériumok, amelyek a bőrt kolonizálják, a *Cutibacterium* (korábbi nevén *Propionibacterium*), *Staphylococcus*, *Corynebacterium* és *Streptococcus* nemzetségekbe tartoznak. A leggyakoribb gombák és atkák közé tartozik a *Malassezia*, illetve a *Demodex*. A bőr viroma bakteriofágokat (baktériumokat fertőző vírusokat),

például *Staphylococcus*-fágokat és *Cutibacterium*-fágokat, valamint humán papillomavírusokat és humán poliovírusokat tartalmaz (2).

A mikrobiom és a gazdaszervezet között számos kölcsönhatás létezik, és a bőr homeosztázisának fenntartása a bőrflóra és az immunrendszer közötti megfelelő kommunikáción múlik. A bőrt kolonizáló mikroorganizmusok szerepet játszanak az immunmodulációban, befolyásolják mind az adaptív, mind a veleszületett bőrimmunválaszt, és védő szerepet töltenek be a patogén mikrobák inváziójával szemben (3).

A kommenzális baktériumok képesek antimikrobiális peptideket (AMP-k) előállítani melyek részt vesznek a bőr antimikrobiális aktivitásában, és fontos szerepet játszanak a patogén baktériumok kolonizációjának gátlásában, valamint segítenek a kórokozók elpusztításában. Egyes *Staphylococcus* fajok például képesek bizonyos AMP-eket kiválasztani, amelyek gátolni tudják a patogén *Staphylo-*

coccus aureus (*S. aureus*), az A csoportú *Streptococcus* és az *Escherichia coli* növekedését (3).

A *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) a bőrlipideket rövid szénláncú zsírsavak előállítására használja fel, amelyek gyulladáscsökkentő hatásúak, és esszenciális hatással rendelkeznek a bőr homeosztázisában (4). A bőr mikrobiomja olyan metabolitokat is képes létrehozni, amelyek szerepet játszanak a bőr barrier funkciójának fenntartásában (4).

Míg a bőrben található baktériumtörzsek többsége hasznos, és a gazdaszervezetet segítő hatásokkal rendelkezik, egyes törzsek egyértelműen patogének. Például, a *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) és a *Streptococcus spp.* jóindulatú, a bőrfelületen bőségesen jelen lévő kommenzális baktériumok, míg a *S. aureus* és a *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) törzsek patogének, bőrfertőzéseket okoznak, és szerepet játszhatnak más bőrbetegségek patogenezisében is (3). Ritkán ugyan, de a kommenzális baktériumok is válhatnak patogénné, és hozzájárulhatnak a különböző bőrbetegségek kialakulásához. Erre egy jó példa a tályogokból, vagy körömgyökér gyulladásából gyakran kitenyésztett coaguláz negatív *Staphylococcusok* (5).

Milyen faktorok befolyásolják a bőr mikrobiomját?

A mikrobiomot befolyásoló belső tényezők közé tartoznak: az életkor, szexuális érettség, egészségi állapot és a genetikai adottságok, külső tényezők pedig a környezeti

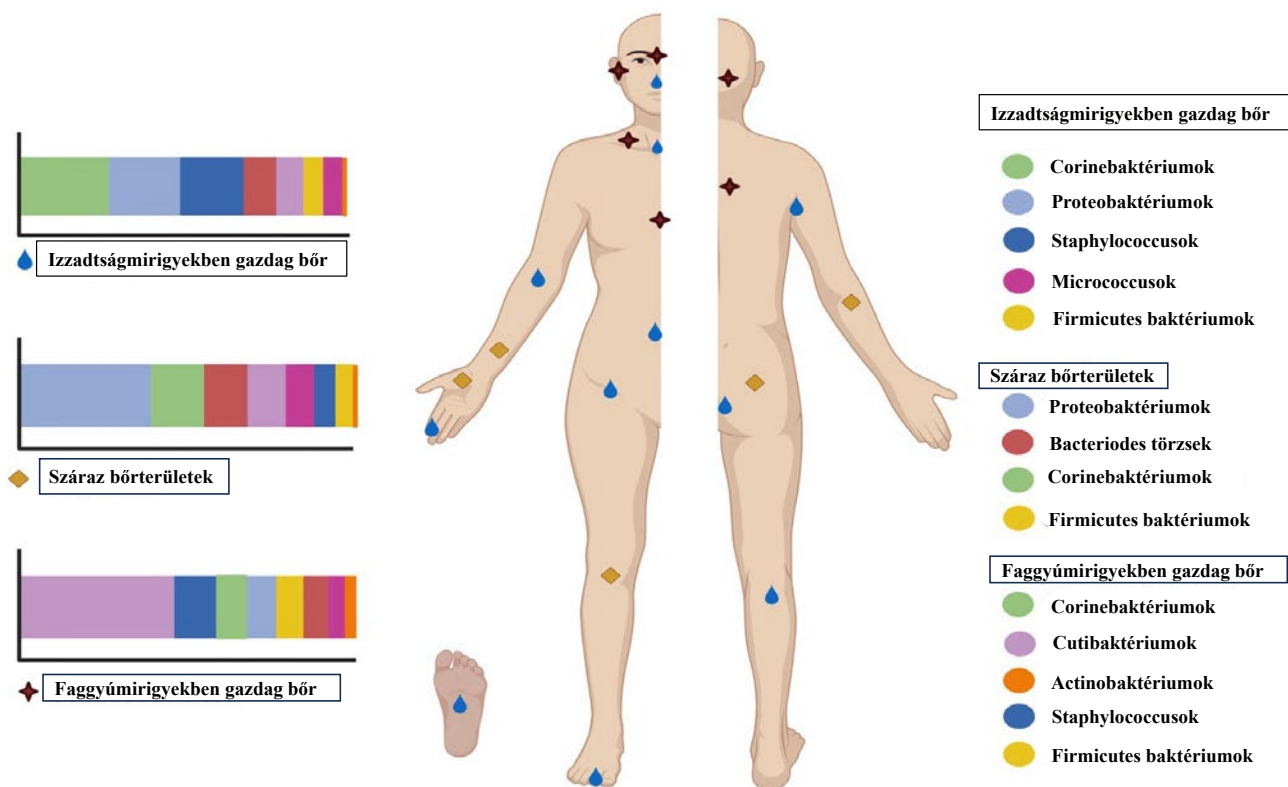
expozíciók, a higiéniai, valamint a helyileg adott és szájon át szedett gyógyszerek (1).

A bőr mikrobiomjának összetétele anatómiai elhelyezkedéstől függően jelentősen eltér. A különböző bőrrégióknak eltérő baktérium és gomba flórája van, amely alkalmazkodhat a specifikus mikrokörnyezethez, például a hőmérséklethez és a nedvességtartalomhoz, a faggyútermeléshez és a szőrtüszők jelenlétéhez vagy hiányához (6). A faggyúmirigyekben gazdag bőrterületeken például a lipofil *C. acnes* és olyan *Malassezia* fajok mint a *Malassezia restricta* (*M. restricta*) és a *Malassezia globosa* (*M. globosa*) dominálnak. Ezzel szemben az izzadságmirigyekben gazdag területeken, például a hónaljban és a lábujjak között a *Staphylococcus* és a *Corynebacterium* fajok a leggyakoribbak (7, 8). A száraz bőrterületeken igen változatos mikrobiális közösség található, és több kutatás szerint a *Proteobaktériumok* a legdominánsabb baktériumfaj (1. ábra) (9).

A bőr mikrobiomja egészséges felnőtteknél viszonylag stabil, és a faggyúterületek mutatják a legnagyobb stabilitást mind a baktérium-, mind a gombaközösségek tekintetében (10).

A bőr mikrobiomját befolyásoló egyéb belső tényezők közé tartozik a nemi érés, amely a pubertáskor és a kronológiai életkor során bekövetkező átmenetet jelenti (11).

A bőr mikrobiomját befolyásoló külső tényezők közé sorolhatóak a környezeti behatások, az étrend és az egyén által szedett gyógyszerek. A környezeti szennyező anyagoknak és háztartási vegyi anyagoknak való fokozott ki-



1. ábra
Domináns baktériumfajok a különböző testtájakon (9)

tettséggel járó urbanizáció például összefüggésbe hozható a gombák megnövekedett diverzitásával. Más expozíciók, például bizonyos ruházati anyagok és bőrtisztítószeres esetében szintén arról számoltak be, hogy ezek potenciálisan képesek megváltoztatni a bőr mikrobiomját (12, 13).

A gyógyszerek, például az antibiotikumok képesek megváltoztatni a bélben lévő mikrobiális közösséget, ami viszont az úgynevezett bél-bőr tengelyen keresztül a bőr mikrobiomjának eltolódásához vezethet. Az orális antibiotikum-használat az antibiotikum-rezisztens baktériumok elszaporodásához vezet a bőrön, ami legalább egy évig fennmaradhat (4).

Diszbiózis a bőrbetegségekben

A bőr mikrobiom összetételének megváltozása, valamint a bőr opportunistá patogén baktériumok általi kolonizációja, az úgynevezett diszbiózis összefüggésbe hozható különböző gyulladásos bőrbetegségekkel, mint például az atópiás dermatitissel, a pikkelysömörrel, a hidradenitisz szuppuratívával, aknéval, rosaceával és a seborrhoeás dermatitisszel (1).

Atópiás dermatitis (AD)

Régóta tudunk az AD és a kután diszbiózis kapcsolatáról. AD-ben a beteg bőrben csökken a mikrobiális diverzitás, például a *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Dermacoccus* és *Corynebacterium* aránya, és fokozott a *S. aureus* kolonizáció (14,15). A *S. aureus* kolonizáció és az AD közötti összefüggés jól ismert, és AD-ben a betegség akut gyalásait a *Staphylococcus* fajok túlsúlyával hozzák összefüggésbe. A *S. aureus* a súlyos AD-s plakkokban gyakori, míg a kevésbé súlyos bőrléziókban a *S. epidermidis* dominál (16). A *S. aureus* kolonizáció mértéke a betegség súlyosságával is korrelálhat (14, 17). A *S. aureus* elősegíti a gyulladást az AD fellángolásai során proteázok és virulenciafaktorok termelésénél és a bőr barrierfunkciójának megzavarásán keresztül (17). Újabb kutatások például kimutatták, hogy az AD-ben leírt lúgos bőr pH összefüggésben van a megváltozott mikrobiommal (18). Egy másik érdekesség, hogy egészséges bőrben a gammaproteobaktériumok mint például egyes *Acinetobacter* fajok Th1 helper sejtes túlsúlyt és megnövekedett IL-10 termelést váltanak ki, amik együttesen képesek megakadályozni egy Th2 helper sejtmediált allergiás reakciót. Egy kutatás szerint AD-s betegekben ezen baktériumok diverzitása jelentősen lecsökken, elősegítve egy atópiás immun milieut kialakulását (19, 20).

A gombák közül a *Malassezia spp.* különösen a fej és nyak érintettségű AD-s betegeknél játszik szerepet (21). A *Malassezia* a gyulladásos citokinek termelésének serkentésén keresztül hozzájárulhat a gyulladásos válaszok fennmaradásához (22). Ezek a megfigyelések magyarázatot adhatnak arra, hogy a dominánsan a fej és nyak területét érintő AD-betegyek miért nem reagálnak a dupilumabra (IL-4R alfa alegység illetve IL-4 és IL-13 funkció gátló), míg a helyi és szisztémás gombaellenes szerek hatására javulást mutatnak (21).

Seborrhoeás dermatitis (SD)

SD-ben szenvedő betegeknél a *Malassezia* kolonizáció kulcsszerepet játszik a betegség patogenezisében. A gyulladt bőrben a *Malassezia spp.* dominál, a normál bőrhöz képest megnövekedett *M. restricta/M. globosa* aránnyal (23, 24). A *Malasseziát* szintén összefüggésbe hozzák a viszketéssel és a betegség súlyosságával seborrhoeás dermatitisben (25). Több kutatás a *Cutibacterium/Staphylococcus* arány csökkenéséről is beszámolt. A *S. aureus* megnövekedett mennyisége szerepet játszhat az epidermalis barrier károsodásában az elváltozott bőrben (25).

Psoriasis

A psoriasisban szenvedő betegeknél a bőr mikrobiomja szintén megváltozik a normál bőrhöz képest. A psoriasisos plakkban csökken az alfa diverzitás (az individuális baktérium törzsek/fajok száma) és több kutatás egybehangzó eredménye szerint a lézionális bőrben kevesebb az *Acinetobacter* törzsbe tartozó és több a *Firmicute* baktériumtörzsbe sorolható baktérium (26). Az AD-el összehasonlítva azonban a pikkelysömörös bőrön kevésbé mutatható ki egy domináns, a betegség fenntartásában kulcsszerepet játszó baktériumfaj.

Az alacsonyabb taxonomiai besorolású fajokat összehasonlító vizsgálatok viszont a *C. acnes* és a *S. epidermidis* jelentős csökkenését, valamint a *S. aureus* és a *S. pyogenes* megnövekedett gyakoriságát mutatták ki a psoriasisos elváltozásokban az egészséges kontrollokhoz képest (27, 28). Az A csoportú *Streptococcus* a psoriasis guttata kiváltásában is szerepet játszhat (29). A gombás mikroorganizmusok közül a *Malassezia* fajok és a *C. albicans* szintén nagyobb mennyiségben fordul elő a psoriasisos bőrelváltozásokban (28, 30).

Acne vulgaris

A *C. acnes*, (korábbi nevén *Propionibacterium acnes* vagy *P. acnes*) megtalálható a szőrtüszőkben mind az acnés betegeknél, mind az egészséges kontrollcsoportokban. Míg a *C. acnes* elsődlegesen a bőr homeosztázisában részt vevő kommenzális baktérium, az acne vulgarisban opportunistá kórokozóként kell rá tekintenünk. Az acnés betegeknél a *C. acnes* törzstípusa különbözik, és a különböző *C. acnes* filotípusok közötti egyensúly felborul. Bár az acnés betegek szőrtüszőiben nem található több *C. acnes*, a mikrobiális diverzitás, különösen a *C. acne* filotípusok elvesztése a bőr immunválaszainak aktiválásával együtt részt vesz az acne patogenezisében. Az acnés betegek pilosebaceous egységében több *S. epidermidis* is kimutatható, amely kölcsönhatásba lép a *C. acnes*-szel, és szintén szerepet játszik az acne patogenezisében (31).

Rosacea

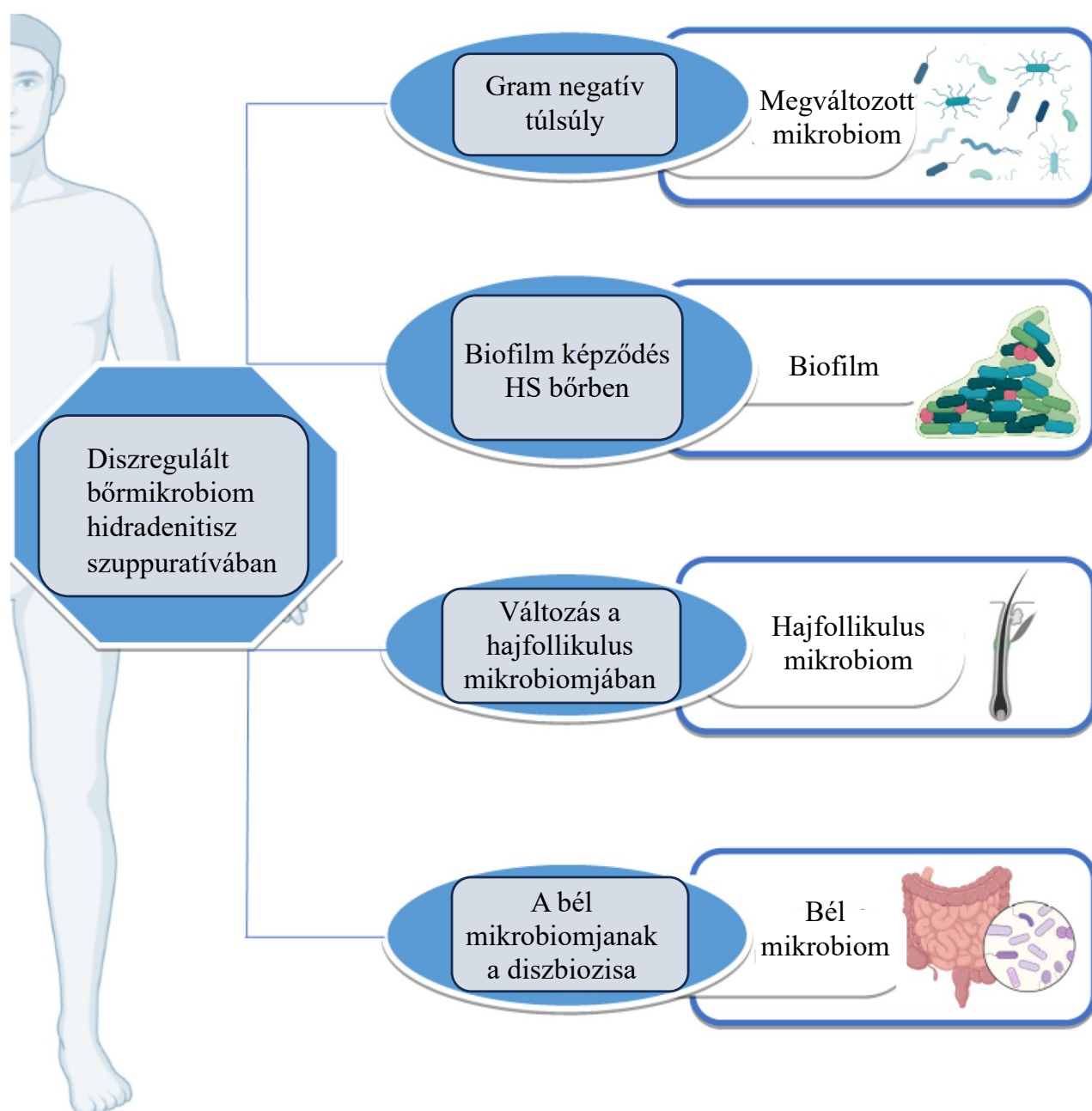
A rosacea esetében szintén ismert a mikrobiom diszbiózis betegségben betöltött szerepe. Bizonyos mikroba-

törzsek, mint például a *Demodex atkák* és a *S. epidermidis*, fokozottan jelen vannak a rosaceás bőrben, és nagy valószínűséggel hozzájárulnak a betegség patogenezéséhez (32).

A *Demodex atkák* stimulálhatják a gyulladásos citokinok szekrécióját, ami a veleszületett immunrendszer túlműködéséhez vezet, és ezt jelenleg a rosacea gyulladásos kaszkádjának egyik kiváltójaként tartják számon (33). A baktériumok közül súlyos rosaceában a *C. acnes* csökkent jelenlétét és a *Snodgrassella alvi* relatív felszaporodását mutatták ki. Érdekes még, hogy antibiotikus kezelés után a léziókban egyértelműen megnövekszik *Weissella confusa*, egy Gram pozitív coccus jelenléte (34).

Hidradenitis suppurativa (HS)

HS-ban a komenzális baktériumflóra megváltozása jól ismert (2. ábra) (35). Számos tanulmány az anaerobok és opportunisták kórokozók, például a *Bacteroides*, a *Corynebacterium*, a *Prevotella* és a *Porphyromonas* számának növekedéséről, valamint a komenzális baktériumok, például a *Cutibacterium* számának csökkenéséről számol be (36). Ezek a változások, különösen az anaerobok relatív gyakorisága pozitívan korrelál a betegség súlyosságával (12). Más kutatások a *Prevotella* és a *Porphyromonas* túlszaporodását mutatták ki a a HS-ből izolált intracutan/subcutan



2. ábra

A diszbiózis különböző szintjei HS-ben. Gram negatív túlsúly, biofilm képződés, a hajfollikulusok mikrobiomjának megváltozása és a bél mikrobiomjának diszbiózisa (35)

alagutakból. Ezek a baktériumok együttesen elősegítik a T helper sejtek Th17 differenciálódását, így végül a HS patogenezisében szerepet játszó IL-23 és IL-1 citokinek fokozott termeléséhez vezetnek (37, 38).

A „bőr-bél tengely”

A bél mikrobiom kétirányú kapcsolatban áll a bőr mikrobiomjával, és a bélben kialakuló diszbiózis vagy gyulladás közvetlenül befolyásolhatja a bőr fiziológiáját és immunválaszait. A gasztrointesztinális (GI) diszbiózis és a bőr-bél keresztkapcsolat szerepet játszhat bizonyos bőrbetegségekben. A bél-bőr tengely kölcsönhatásával járó GI-rendellenességekre példa a dermatitisz herpetiformisz, másnéven Dühring betegség, ahol a betegek csaknem kivétel nélkül tünetszegény gluténszenzitiv enteropátiában is szenvednek (39). A bélmikrobiom változásai és a psoriasis között is kapcsolat áll fenn. A psoriasisban szenvedő betegeknél a bélmikrobiom diverzitása csökkent az egészséges kontrollokhoz képest (40), a *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* és a *Ruminococcus* fajok intesztinális jelenléte pedig több kutatás szerint is protektív hatással rendelkezik psoriasisban (41). Ezen kívül a legújabb kutatások azt mutatják, hogy mind a psoriasis, mind a HS esetében a bélrendszeri diszbiózis és az elhízás között kapcsolat van (40).

Mikrobiom-alapú kezelések

A mikrobiom-alapú terápiák közé tartoznak a prebiotikumok (komplex szénhidrátok amelyeket a bélbaktériumok lebontanak), a probiotikumok (élő baktériumok), a mikrobiomból származó AMP-k, a mesterségesen előállított baktériumok és a széklet mikrobióta transzplantáció. Számos tanulmány jelent meg, amelyek a probiotikum-kiegészítés kedvező hatásáról számoltak be különböző gyulladásos dermatózisokban, beleértve az AD-t, az acnét, a psoriasist és a SD-t (40, 42, 43). Az AD-ben szenvedő betegeknél csökkent az AMP-k expressziója, ami hajlamosítja az AD-betegeket a patogén mikroorganizmusok általi kolonizációra (44). A bakteriális AMP-terápia ezért potenciális lehetőség lehet az atópiás dermatitisz jövőbeli kezelésében. Noha a mikrobiom alapú kezelések izgalmas terápiás lehetőséget rejtenek magukban, széles körű klinikai vizsgálatokra egyelőre még várni kell.

Összefoglalás

A bőr mikrobiomjának kulcsfontosságú szerepe van a bőr egészséges működésében. Egyre több bizonyíték van arra, hogy a mikrobiom egyensúlyának diszregulációja és a bőr mikrobiomjának változásai szerepet játszanak számos bőrbetegség patogenezisében. A mikrobiális diszbiózis és a gyulladásos bőrbetegségek közötti kapcsolat megértése folyamatosan fejlődik, és mindez lehetőséget biztosít új, a mikrobiom egyensúlyát helyreállító kezelési módszerek kifejlesztésére.

IRODALOM

1. *Sinha S, Lin G, Ferenczi K.*: The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol.* (2021) Sep 39(5), 829–39. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.021
2. *Belkaid Y, Segre JA.*: Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* (2014) Nov 21 346(6212), 954–9. DOI: 10.1126/science.1260144
3. *Chen Y, Knight R, Gallo RL.*: Evolving approaches to profiling the microbiome in skin disease. *Front Immunol.* (2023) Apr 4 14, 1151527. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1151527
4. *Schommer NN, Gallo RL.*: Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* (2013) Dec 21(12), 660–8. DOI: 10.1016/j.tim.2013.10.001
5. *Natsis NE, Cohen PR.*: Coagulase-Negative Staphylococcus Skin and Soft Tissue Infections. *Am J Clin Dermatol.* (2018) Oct 19(5), 671–7. DOI: 10.1007/s40257-018-0362-9
6. *Costello EK, Lauber CL, Hamady M és mtsai.*: Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science.* (2009) Dec 18 326(5960), 1694–7. DOI: 10.1126/science.1177486
7. *Mukherjee S, Mitra R, Maitra A és mtsai.*: Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Sci Rep.* (2016) Oct 27 6(1), 36062. DOI: 10.1038/srep36062
8. *NIH Intramural Sequencing Center Comparative Sequencing Program, Findley K, Oh J és mtsai.*: Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* (2013) Jun 498(7454), 367–70. DOI: 10.1038/nature12171
9. *Carmona-Cruz S, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M.*: The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* (2022) Mar 7 12, 834135. DOI: 10.3389/fcimb.2022.834135
10. *Oh J, Byrd AL, Park M és mtsai.*: Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell.* (2016) May 165(4), 854–66. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.008
11. *Hillebrand GG, Dimitriu P, Malik K, Park Y és mtsai.*: Temporal Variation of the Facial Skin Microbiome: A 2-Year Longitudinal Study in Healthy Adults. *Plast Reconstr Surg.* (2021) Jan 147(1S-2), 50S-61S. DOI: 10.1097/PRS.00000000000007621
12. *Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA.*: The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* (2018) Mar 16(3), 143–55. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157
13. *Grice EA, Kong HH, Conlan S és mtsai.*: Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science.* (2009) May 29 324(5931), 1190–2. DOI: 10.1126/science.1171700
14. *Kong HH, Oh J, Deming C és mtsai.*: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* (2012) May 22(5), 850–9. DOI: 10.1101/gr.131029.111
15. *Shi B, Bangayan NJ, Curd E és mtsai.*: The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2016) Oct 138(4), 1233–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.053
16. *Paller AS, Kong HH, Seed P és mtsai.*: The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2019) Jan 143(1), 26–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.015
17. *Tauber M, Balica S, Hsu CY és mtsai.*: Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2016) Apr 137(4), 1272-1274.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.052
18. *Chng KR, Tay ASL, Li C és mtsai.*: Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol.* (2016) Jul 11 1(9), 16106. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.106
19. *Hanski I, Von Hertzen L, Fyhrquist N és mtsai.*: Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated.

- Proc Natl Acad Sci. (2012) May 22 109(21), 8334–9. DOI: 10.1073/pnas.1205624109
20. Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A és mtsai.: Acinetobacter species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) Dec 134(6), 1301–1309.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.059
 21. Svejgaard E, Ølholm Larsen P, Deleuran M és mtsai.: Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2004) Jul 18(4), 445–9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.00963.x
 22. Watanabe S, Kano R, Sato H és mtsai.: The Effects of Malassezia Yeasts on Cytokine Production by Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2001) May 116(5), 769–73. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01321.x
 23. Lin Q, Panchamukhi A, Li P és mtsai.: Malassezia and Staphylococcus dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis. *Bioprocess Biosyst Eng.* (2021) May 44(5), 965–75. DOI: 10.1007/s00449-020-02333-5
 24. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S és mtsai.: An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol.* (2020) May 29(5), 481–9. DOI: 10.1111/exd.14091
 25. Tao R, Li R, Wang R.: Skin microbiome alterations in seborrheic dermatitis and dandruff: A systematic review. *Exp Dermatol.* (2021) Oct 30(10), 1546–53. DOI: 10.1111/exd.14450
 26. Yerushalmi M, Elalouf O, Anderson M és mtsai.: The skin microbiome in psoriatic disease: A systematic review and critical appraisal. *J Transl Autoimmun.* (2019) Dec 2, 100009. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100009
 27. Quan C, Chen XY, Li X és mtsai.: Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between Cutibacterium and Corynebacterium. *J Am Acad Dermatol.* (2020) Apr 82(4), 955–61. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.024
 28. Lewis DJ, Chan WH, Hinojosa T és mtsai.: Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin Dermatol.* (2019) Mar 37(2), 160–6. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.011
 29. Weisenseel P.: Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet.* (2002) Oct 1 39(10), 767–8. DOI: 10.1136/jmg.39.10.767
 30. Chang HW, Yan D, Singh R és mtsai.: Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* (2018) Dec 6(1), 154. DOI: 10.1186/s40168-018-0533-1
 31. Dreno B, Dekio I, Baldwin H és mtsai.: Acne microbiome: From phyla to phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2024) Apr 38(4), 657–64. DOI: 10.1111/jdv.19540
 32. Holmes AD.: Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* (2013) Dec 69(6), 1025–32. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.08.006
 33. Casas C, Paul C, Lahfa M és mtsai.: Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol.* (2012) Dec 21(12), 906–10. DOI: 10.1111/exd.12030
 34. Woo YR, Lee SH, Cho SH és mtsai.: Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* (2020) Jan 9 9(1), 185. DOI: 10.3390/jcm9010185
 35. Mintoff D, Borg I, Pace NP.: The Clinical Relevance of the Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Vaccines.* (2021) Sep 25 9(10), 1076. DOI: 10.3390/vaccines9101076
 36. Schell SL, Schneider AM, Nelson AM.: Yin and Yang: A disrupted skin microbiome and an aberrant host immune response in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol.* (2021) Oct 30(10), 1453–70. DOI: 10.1111/exd.14398
 37. Aguwa C, Enwereji N, Santiago S és mtsai.: Targeting dysbiosis in psoriasis, atopic dermatitis, and hidradenitis suppurativa: the gut-skin axis and microbiome-directed therapy. *Clin Dermatol.* (2023) Sep 41(5), 640–9. DOI: 10.1111/exd.14398
 38. Ring HC, Sigsgaard V, Thorsen J és mtsai.: The microbiome of tunnels in hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) Sep 33(9), 1775–80. DOI: 10.1111/jdv.15597
 39. Reunala T, Hervonen K, Salmi T.: Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* (2021) May 22(3), 329–38. DOI: 10.1007/s40257-020-00584-2
 40. Polak K, Bergler-Czop B, Szczepanek M és mtsai.: Psoriasis and Gut Microbiome—Current State of Art. *Int J Mol Sci.* (2021) Apr 26 22(9), 4529. DOI: 10.3390/ijms22094529
 41. Thye AYK, Bah YR, Law JWF és mtsai.: Gut–Skin Axis: Unravelling the Connection between the Gut Microbiome and Psoriasis. *Biomedicines.* (2022) Apr 30 10(5), 1037. DOI: 10.3390/biomedicines10051037
 42. Rusu E, Enache G, Cursaru R és mtsai.: Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis (Review). *Exp Ther Med (Internet).* (2019) Jun 14 (cited 2024 Apr 24); Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7678> DOI: 10.3892/etm.2019.7678
 43. Goodarzi A, Mozafarpoor S, Bodaghabadi M és mtsai.: The potential of probiotics for treating acne vulgaris: A review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther (Internet).* (2020) May (cited 2024 Apr 24) 33(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13279> DOI: 10.1111/dth.13279
 44. Clausen ML, Slotved HC, Kroghfelt KA és mtsai.: Measurements of AMPs in stratum corneum of atopic dermatitis and healthy skin–tape stripping technique. *Sci Rep.* (2018) Jan 26 8(1), 1666. DOI: 10.1038/s41598-018-20204-8

Érkezett: 2024.05.03.

Közlésre elfogadva: 2024.05.27.

Új képalkotó modalitások bemutatása a bazálsejtes karcinóma tumorszéleinek meghatározására

New imaging modalities for determining the tumor margins of basal cell carcinoma

BOOSTANI MEHDI DR.^{1*}, HAMILTON-MEIKLE PHYLLIDA KERSTIN^{1*},
BOZSÁNYI SZABOLCS DR.², KLÁRA FARKAS¹, SZABÓ BOGLÁRKA¹,
BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.¹, LŐRINCZ KENDE DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹, WIKONKÁL
NORBERT DR.¹, WENDY HUSS DR.², PARAGH GYÖRGY DR.^{2*}, KISS NORBERT DR.^{1*}

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Department of Dermatology,
Buffalo, NY, Amerikai Egyesült Államok²

ÖSSZEFOGLALÁS

A bazálsejtes karcinóma (BCC) a leggyakoribb rosszindulatú daganat a fehér bőrű lakosság körében. A klinikai diagnózis felállítása után több kezelési alternatíva áll rendelkezésünkre, mint a sebészi kimetszés, a krioterápia vagy a Mohs mikrografikus sebészet (MMS). MMS-sel eltávolíthatók a BCC léziók és még az eljárás alatt megtörténik a fagyasztott metszetek szövettani vizsgálata, hogy megállapítsák, éppen történt-e a kimetszés. Az MMS a legnagyobb pontosságú sebészi szél kiértékelést és a legmagasabb gyógyulási arányt biztosítja az összes jelenleg rendelkezésre álló kezelési eljárások közül. A noninvaszív képalkotó technológiák, mint a magas frekvenciájú ultrahang (HFUS), az optikai koherencia tomográfia (OCT), a vonalmezős optikai koherencia tomográfia (LC-OCT) és a reflektancia konfokális mikroszkópia (RCM) ígéretes alternatívákat kínálnak a klinikai értékelés helyett a biztonsági szegélyek preoperatív meghatározására. Mind az négy bemutatott képalkotó modalitás (HFUS, OCT, LC-OCT és RCM) ígéretesnek bizonyul a BCC sebészi széleinek megállapításában, így a vizsgáló orvosok még a műtét előtt információt kaphatnak a daganat kiterjedéséről és a rekonstrukció várható módjáról. Közleményünkben összefoglaljuk a felsorolt képalkotó technikák előnyeit és hátrányait, amely segítséget nyújthat a kezelő bőrgyógyászok számára a BCC ellátása során.

Kulcsszavak:

képalkotás – magas frekvenciájú ultrahang
– optikai koherencia tomográfia –
vonalmezős optikai koherencia tomográfia –
reflektancia konfokális mikroszkópia

SUMMARY

Mohs micrographic surgery (MMS) is a highly effective treatment for basal cell carcinomas (BCC). It involves removing the tumor tissue after clinical assessment and immediately verifying the margins with frozen section histopathology. This ensures the highest level of margin evaluation and the highest cure rate of all currently available treatment procedures. Non-invasive imaging technologies, such as high-frequency ultrasound (HFUS), optical coherence tomography (OCT), line-field optical coherence tomography (LC-OCT), and reflectance confocal microscopy (RCM), offer promising alternatives to clinical assessment for defining presurgical margins. Here, we review four imaging techniques: HFUS, OCT, LC-OCT, and RCM for BCC margin determination. These modalities may streamline MMS, inform patients of expected defect size and reconstruction needs and cut procedure costs. This review aims to present the benefits and drawbacks of these techniques to help dermatologists understand how these imaging modalities may change BCC care.

Key words:

imaging – ultrasound – high-frequency
ultrasound – optical coherence tomography –
line-field optical coherence tomograph –
reflectance confocal microscopy

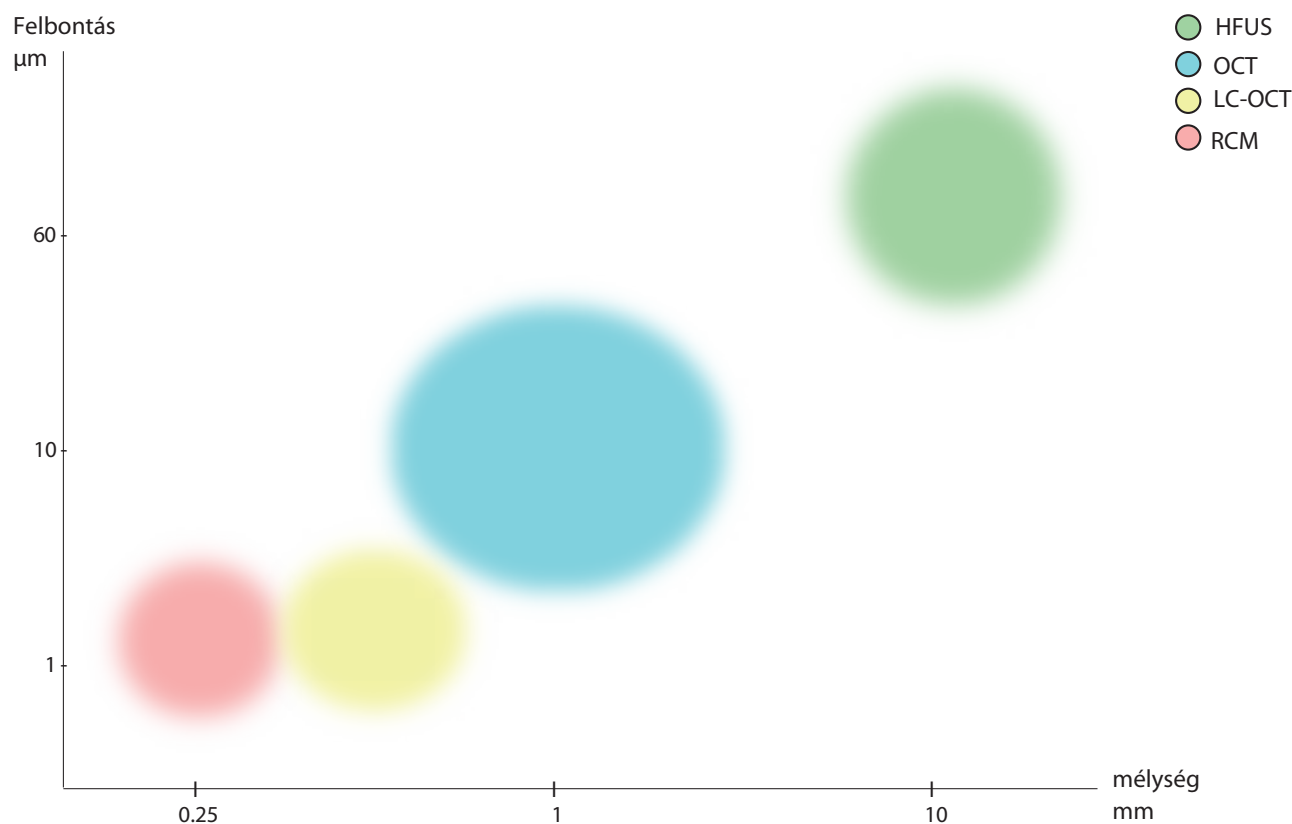
A bazálsejtes karcinóma (BCC) a leggyakoribb bőrtumor és egyben a leggyakoribb rosszindulatú daganat a fehérbőrű populáció körében (1). A BCC epidermisz eredetű, lassan növekvő daganattípus, ami ritkán ad áttétet, de lokálisan destruktív. A BCC leggyakrabban azokon a területeken fordul elő, amelyek gyakran ki vannak téve napfénynek, például az arcon, illetve a fej és a nyak területén (2). Általában könnyen kezelhető, ha korán felismerik és megfelelően látják el. A BCC kiterjedése egyes esetekben nehezen bírálható el és mutathat ún. „skip lézió” megjelenést, ami megnehezíti a tumorszélek meghatározását (3).

A Mohs mikrografikus sebészet (MMS) egy komplex, de időigényes sebészeti technika a bőrdaganatok, többek között a BCC kezelésére, mely a léziók szisztematikus eltávolítását és párhuzamos szövettani vizsgálatát foglalja magában. Az MMS során az eltávolított szövetek sebészi széleit még a műtét lezajlása közben megvizsgálják, így biztosítva, hogy éppen történjen a daganat eltávolítása, ezáltal növelve a gyógyulási arányt. Az MMS akár 99%-os gyógyulási arányt kínál az elsődleges BCC-k és 95%-os gyógyulási arányt a rekurrens BCC-k esetén (4). Mindezek ellenére a jelenlegi MMS-módszer jelentős technikai korlátokkal is rendelkezik, melyek közül a legfontosabb, hogy nem képes előre megjósolni a műtéti terület pontos kiterjedését és így a szükséges lépések és rekonstrukciók számát (5).

Az *in vivo* képalkotás a tumorok mélységének és határainak műtét előtti, valós idejű megjelenítésével és elemzésével foglalkozik, ezáltal forradalmasíthatja a bőrgyógyászati műtéteket (6-8). A képalkotás integrálása a mindennapi klinikai gyakorlatban javíthatja a pontosságot és potenciálisan a jövőben helyettesítheti a korábban említett MMS használatát. Jelen közleményünk a BCC-határok értékelésében potenciálisan hasznos nem invazív képalkotó technikák bemutatására összpontosít (1. ábra).

Magas frekvenciájú ultrahang (HFUS)

A magas frekvenciájú ultrahang (HFUS) az ultrahang egy speciális formája, amely 20 MHz-től 50 MHz-ig vagy annál is magasabb frekvenciájú hanghullámokat használ a finom struktúrák részletes feltárására (9-10), szemben a hagyományos ultrahanggal, ami 2-12 MHz közötti frekvenciát használ (11). A magasabb frekvencia által részletgazdagabb a HFUS által leképezett kép a hagyományos ultrahanghoz képest, de egyben kisebb a penetrációs képessége (≈ 10 mm) (12). Ezáltal a HFUS különösen hatékony a bőr felszíni struktúráinak leképezésében. Lehetővé teszi a bőrretek valós idejű megjelenítését, az elváltozásokhoz kapcsolódó jellemzők azonosítását, a bőrdaganatok mélységi kiterjedésének és a bőr vaszkularizációjának



1. ábra

Képalkotási módszerek összehasonlítása a maximális mélység és felbontás viszonylatában.

OCT: Optikai koherencia tomográfia; RCM: Reflexiós konfokális mikroszkópia; HFUS: Magasfrekvenciás ultrahang;

LC-OCT: Vonalmezős konfokális optikai koherencia tomográfia

vizsgálatát. Ez segíti a bőrgyógyászokat a nem invazív értékelésben, diagnózisban és a kezelés tervezésében (2. ábra) (13). A kereskedelmi forgalomban kapható HFUS-szkennerek változó árban elérhetőek, funkciójuktól és képességeiktől függően. Az árak a 20 MHz-en működő, nem valós idejű rendszer esetében 5500 EUR-tól a legfeljebb 50 MHz-es frekvencián működő, valós idejű rendszer esetében körülbelül 27 000 EUR-ig terjednek (14).

A *Desai és mtsai.*, valamint a *Jambusaria-pahlajani és mtsai.* által végzett vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása során mindkét vizsgálat középpontjában a HFUS alkalmazása állt a BCC léziók széleinek meghatározásában.

Desai és mtsai. 20 MHz-es ultrahangot használtak a BCC léziók széleinek meghatározására és 50 esetből 45 esetben (90%) szövettanilag ép biztonsági szegélyeket határoztak meg. Minden egyes BCC szélességét megmérték, és ezt követően 4 mm-es sebési széllel kimetszték őket. Azonban a 20 MHz felbontás ebben a vizsgálatban nem bizonyult megfelelőnek, mivel 50-ből 5 esetben (10%) a BCC-k a 4 mm-es műtői széleken túl terjedtek (15).

Jambusaria-pahlajani és mtsai. arról számoltak be, hogy az általuk használt 40 MHz-es HFUS eszköz 32%-os

szenzitivitást és 88%-os specificitást mutatott a szövettani vizsgálathoz képest. A 40 MHz-es ultrahang 55%-kal érzékenyebb volt a nagyobb tumorok (1,74 cm²-nél nagyobb bőrfelület), mint a kisebb tumorok esetében. Összességében ez a vizsgálat is rávilágít a HFUS korlátaira, különösen a tumor kiterjedésének kimutatásában való alacsony szenzitivitásra, amely elsősorban a magas kockázatú szövettani altípusok esetében fontos (16).

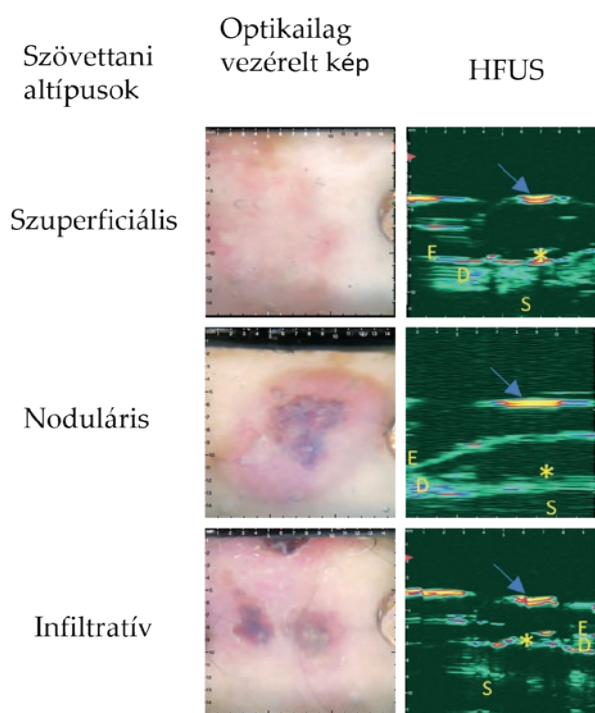
Optikai koherencia tomográfia (OCT)

Az OCT használata során az ultrahanggal szemben nem hanghullámokat alkalmaznak, hanem rövidebb hullámhosszú fényforrást (infravörös (infrared, IR) vagy közel-infravörös (near-infrared, NIR) sugárzást), mely lehetővé teszi a nagyobb felbontást (3 µm), azonban a képalkotási mélység elmarad az ultrahangéhoz képest (1,5 mm) (17). Az OCT működése az alacsony koherenciájú interferometria elvén alapul. A kibocsátott fény egy része interferál egy ismert, referencia fényvel, másik része a mintára irányul, majd a visszaverődő fénysugarak egyesülnek, melyet egy detektor érzékel és keletkező interferenciamenta alapján meghatározható a vizsgált terület mélysége (3. ábra). Újabb OCT-berendezések a keresztmetszeti kép mellett horizontális metszetek felvételére és 3D képrekonstrukcióra is alkalmasak. Egy OCT készülék 35 000 EUR és 130 000 EUR közötti költséggel jár (18-21).

De Carvalho és mtsai., *Wang és mtsai.*, valamint *Alawi és mtsai.* által végzett tanulmányok együttesen értékelték az OCT alkalmazhatóságát a BCC léziók széleinek meghatározásában. *De Carvalho és mtsai.* tanulmányában az OCT-irányított sebési szél meghatározás hatékonynak bizonyult, lehetővé téve 10 BCC-ből 8 teljes kimetszését és minimalizálva a további MMS lépések szükségességét négy betegnél (22).

Wang és mtsai. tanulmányában 52 biopsziával igazolt BCC lézió ellátását MMS technikával végezték, valamint OCT értékelés történt. Az eredmények rávilágítottak az OCT kivételes teljesítményére, amely 0%-os fals pozitív arányt mutatott az elváltozásra és a sebési szélek pontos előrejelzésére. Az 52 lézióból tizenegy esetben volt szükség második MMS lépésre a pozitív sebési szélek miatt. Az egyetlen MMS lépést igénylő esetekben az OCT következetesen egyezett a kezdeti becsléssel, és átlagosan 0,4 ± 1,1 mm-es sebési szél csökkentést mutatott ki. Ezenkívül az OCT mindig a Mohs sebési szegély határán belülre helyezte a sebési széleket, ami a MMS-hez képest 1,4 ± 1,1 mm-rel kisebb kimetszést eredményezett. Azokban az esetekben, amikor több MMS-re volt szükség, az OCT következetesen előre jelezte az elváltozás határának a tervezett Mohs határán túli kiterjedését a kimetszés előtt. Ezek az eredmények alátámasztják az OCT pontosságát és megbízhatóságát a BCC elváltozások sebészeti beavatkozásának irányításában az MMS során (23).

Alawi és mtsai. tanulmányában 18 betegnél, összesen 19 lézió végzett méréseket OCT segítségével. Ez a 18 betegből álló, 19 elváltozást tartalmazó vizsgálati csoport különböző bőrtumorokat, például BCC-t és laphámrákot



2. ábra

BCC fajták összehasonlítása HFUS-al. Különböző BCC szövettani altípusok képe látható optikailag vezérelt (optically guided) magasfrekvenciás ultrahanggal (HFUS). Az első sorban egy 55 éves férfi beteg felvétele látható egy szuperficiális BCC-vel. A második sor egy 76 éves nő beteg felvételét mutatja egy noduláris BCC-vel. A harmadik sorban egy 77 éves férfi beteg felvételét látjuk egy infiltratív BCC-vel. A (*) csillagok a daganatot, a nyilak pedig a membránt jelölik.

E: epidermis, D: dermis, S: subcutis.

HFUS: magasfrekvenciás ultrahang

is magába foglalt. Az OCT-vezérelt sebészi szél meghatározás magas pontosságot mutatott, az esetek 84%-ában biztosítva a daganat épben történő, teljes eltávolítását (24).

A vonalmező optikai koherencia tomográfia (LC-OCT)

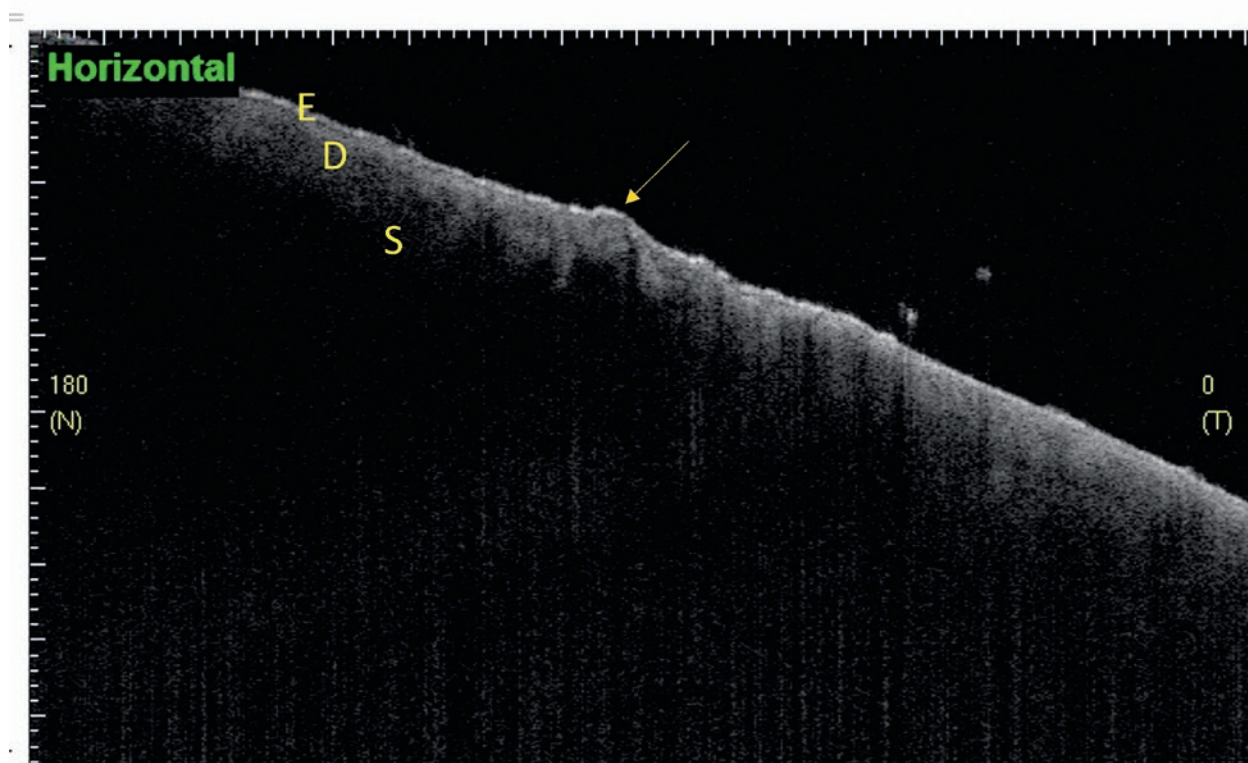
A vonalmező optikai koherencia tomográfia (LC-OCT) egy fejlett képalkotó technika, amely magas felbontású keresztmetszeti képeket biztosít biológiai szövetekről. A fentebb említett hagyományos OCT módszerekkel ellentétben, amelyek pontszkenelésen alapulnak, az LC-OCT vonal alakú megvilágító forrást és egy kétdimenziós detektormátrixot használ, hogy teljes keresztmetszeti képeket rögzítsen egyetlen felvételen. Ez az megközelítés lehetővé teszi a gyors képalkotást és csökkenti a mozgási melléktermékeket, javítva ezzel a képalkotás sebességét és pontosságát a bőrgyógyászatban. Az eszköz axiális felbontása 1,1 μm , laterális felbontása 1,3 μm , látómezeje pedig 1,2 mm \times 0,4 mm (függőleges) és 1,2 mm \times 0,5 mm (vízszintes). A szuperkontinuum fényforrásokkal és kameratechnológiákkal felszerelt, kutatási minőségű LC-OCT rendszer jellemzően sok tízezer EUR-ba kerül (19, 25-26).

Ezidáig csak egyetlen publikáció született, amelyben az LC-OCT hasznosságát vizsgálták a BCC tumorszélelinek meghatározásában. *Paradisi és mtsai.* tanulmánya nagy kockázatú, MMS-nek alávetett BCC-betegekre össz-

pontosított. A kutatásban két csoport vett részt: az egyik csoport a sebészi széleket klinikai, dermatoszkópos és LC-OCT-technikával értékelte, a kontrollcsoport pedig csak klinikai és dermatoszkópos eszközökkel vizsgálta a sebészi széleket. A bevont betegeknél demográfiai és klinikai adatokat gyűjtött és MMS-eljárásokat végzett, hogy összehasonlítsa az LC-OCT diagnózisokat a szövettani-patológiai értékeléssel, azzal a céllal, hogy értékelje az LC-OCT hatékonyságát a tumorszélek meghatározásában a műtét során. A vizsgálat célja annak meghatározása volt, hogy az LC-OCT növelni tudja-e a laterális sebészi szélek meghatározásának pontosságát a nagy kockázatú, MMS-en átesett BCC esetekben. Az LC-OCT szignifikáns előnyt mutatott az MMS lépések átlagos számában a csak dermatoszkópiával vizsgált kontrollcsoportok képest (1,23 \pm 0,43 SD és 1,89 \pm 1,05 SD). Az LC-OCT-vel a BCC léziók széleinek műtét előtti feltérképezése szignifikánsan csökkentette a betegek kockázatát arra, hogy több, mint egy MMS lépésre legyen szükség a épben való eltávolításhoz a csak dermatoszkópiával kezelt kontrollcsoporthoz képest (nyers esélyhányados: 0,3, 95% CI 0,1-0,8) (27).

Reflektancia konfokális mikroszkópia (RCM)

A reflektancia konfokális mikroszkópia (RCM) optikai képalkotó technika, amely lehetővé teszi a bőr elváltozásainak valós idejű és nem invazív értékelését. Az RCM ké-



3. ábra

Az ábrán egy horizontális irányú optikai koherencia tomográfiai (OCT) kép látható, mely egy multiplex bazálsejtes karcinóma jelenlétét mutatja az arcon. Az OCT felbontása lehetővé teszi a bőr rétegeinek vizualizációját, így részletes képet nyújtva a tumor elhelyezkedéséről és mélységéről. A legfelső, világos réteg az epidermis, az enyhén halványabb a dermis, alatta pedig a subcutis. A sárga nyíl a BCC-t mutatja

pes a bőr különböző rétegeinek és morfológiai elemeinek nagy felbontású vizualizálására. Az RCM olyan optikai elveken alapul, amelyek a sejtsztruktúrák törésmutatóinak és fényszórási tulajdonságainak különbségeire épülnek. Ez lehetővé teszi a fényvisszaverődési mintázatok elemzését és a sejtek és szövetek morfológiájának részletes leképezését (25). Azonban fontos megjegyezni, hogy az RCM technológia ára jelentős, 100.000 EUR nagyságrendű.

Lupu és mtsai., Pan és mtsai., mtsai. valamint *Venturini és mtsai.* tanulmányai az RCM hasznosságát vizsgálták a BCC bőrelváltozások széleinek meghatározásában.

A Lupu és mtsai. által végzett kutatásba 18 beteget vontak be 20 BCC gyanús lézióval és egy átfogó vizsgálatot végeztek dermatoszkópia és RCM segítségével. Összesen 29 sebészi szélt határoztak meg és jelölték meg dermatoszkóp segítségével. Ezek közül 21 nem mutatta tumor jelenlétet a szövettani vizsgálat szerint, míg a fennmaradó 8-ban daganatos sejteket mutattak ki. Ugyanennek a 29 elváltozásnak a felületes metszéstől számított 2 mm-en belüli RCM-értékelése 4 pozitív sebészi szélt mutatott ki, amelyek közül 3 egyezett a szövettannal a tumor jelenlétének megerősítésére, 1 sebészi szélt szövettana pedig azt jelezte, hogy a tumor távolabb volt. Így az RCM 3 valódi pozitív, 1 hamis pozitív, 5 hamis negatív és 21 valódi negatív eredményt ért el, ami az RCM szenzitivitását és specificitását a primer BCC teljes eltávolítására vonatkozóan 0,375 (95% CI 0,08-0,75), illetve 0,952 (95% CI 0,76-0,99) értékre tette (28).

Pan és mtsai. 13, biopsziával igazolt BCC-t vizsgáltak. A 13 esetből 12 esetben (92,3%) a fagyasztott biopszia eredménye az RCM által meghatározott sebészi szélekre vonatkozóan negatív volt. Egy noduláris típusú BCC esetében az RCM sebészi szél pozitív volt (29).

Venturini és mtsai. tanulmányukban azzal a céllal, hogy új megközelítést javasoljanak a dermatoszkópia és az RCM kombinációja révén a BCC laterális sebészi szélek kimutatására, olyan betegekre összpontosítottak, akiknél a nem pigmentált BCC-t bizonytalan határok jellemezték. A sebészi eltávolítás előtt dermatoszkópos vizsgálatot alkalmaztak az elváltozások értékelésére. A dermatoszkópos értékeléssel megjósolt sebészi szélekhez képest az RCM az elváltozások 30%-ánál kimutatta a széleken túl történő daganatterjedést, a szövettani vizsgálat pedig az esetek 70%-ában megerősítette a daganatmentességet a műtéti széltől számított 2 mm-en belül (30).

Összefoglalás

A bőrgyógyászatban a képalkotó eljárások egyre gyorsabb fejlődést mutatnak. Az olyan noninvazív képalkotó technikák, mint a dermatoszkópia, a HFUS, az OCT, az LC-OCT és az RCM ígéretesek lehetnek jövőben az MMS helyettesítésében, csökkentve a műtéti időt és a költségeket. Mindegyik modalitás különböző előnyökkel rendelkezik, ami jelentősen hozzájárulhat a BCC átfogó értékeléséhez és kezeléséhez, segítséget nyújtva a sebészi szélek meghatározásában. Ezeknek a technológiáknak az elterjedése a megfizethetőségüktől és a bőrgyógyászok számá-

ra való egyszerű használatuktól függ. Megfelelő további vizsgálatok után a BCC sebészi szélek képalkotásában elért fejlesztések a közeljövőben az MMS-t helyettesíthetik. Az öregedő népesség, az ebből következő emelkedő bőrdaganatgyakoriság és a növekvő kezelési költségek az új képalkotó technikák elterjedését vetítik előre.

IRODALOM

1. *Deepadarshan, K., Mallikarjun, M., Abdu, N.N. és mtsai.*: Pigmented basal cell carcinoma: a clinical variant, report of two cases. *J. Clin. Diagn. Res.* (2013) 7(12), p. 3010. DOI: 10.7860/JCDR/2013/7568.3831
2. *Nakayama, M., Tabuchi, K., Nakamura, Y., Hara, A. és mtsai.*: Basal cell carcinoma of the head and neck. *J. Skin Cancer.*(2011) DOI: 10.1155/2011/496910
3. *Greywal, T., Goldenberg, A., Eimpunth, A. és mtsai.*: Key characteristics of basal cell carcinoma with large subclinical extension. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(3), p. 485-490. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.15884>
4. *Muller, F.M., Dawe, R.S., Moseley, H. és mtsai.*: Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol. Surg.* (2009) 35(9), p. 1349-1354. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01240.x
5. *Bialy, T.L., Whalen, J., Veledar, E. és mtsai.*: Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: a cost comparison analysis. *Arch. Dermatol.* (2004) 140(6), p. 736-742. DOI:10.1001/archderm.140.6.736
6. *Bozsányi, S., Boostani, M., Farkas, K. és mtsai.*: Optically Guided High-Frequency Ultrasound to Differentiate High-Risk Basal Cell Carcinoma Subtypes: A Single-Centre Prospective Study *J. Clin. Med.* (2023) 12(21), 6910 DOI: 10.3390/jcm12216910
7. *Varga, N.N., Boostani, M., Farkas, K. és mtsai.*: Optically Guided High-Frequency Ultrasound Shows Superior Efficacy for Preoperative Estimation of Breslow Thickness in Comparison with Multispectral Imaging: A Single-Center Prospective Validation Study *Cancers* (2023) 16(1), 157. DOI: 10.3390/cancers16010157
8. *Cantisani, C., Baja, A.V., Gargano, L. és mtsai.*: Optical Coherence Tomography as a Valuable Tool for the Evaluation of Cutaneous Kaposi Sarcoma Treated with Imiquimod 5% Cream *Diagnostics* (2023) 13(18), 2901. DOI: 10.3390/diagnostics13182901
9. *Berson, M., Gregoire, J. M., Gens, F. és mtsai.*: High frequency (20 MHz) ultrasonic devices: advantages and applications. *Ultraschall Med.* (1999) 10(1), 53-63. DOI: 10.1016/S0929-8266(99)00043-9
10. *Ermert, H., Vogt, M., Passmann, C. és mtsai.*: High-Frequency Ultrasound (50–150 MHz) in Dermatology. In *Skin cancer and UV radiation* (1997) pp. 1023-1051. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-60771-4_120
11. *Lucas, V.S., Burk, R.S., Creehan, S. és mtsai.*: Utility of high-frequency ultrasound: moving beyond the surface to detect changes in skin integrity. *Plast Surg Nurs.* (2014) Jan-Mar 34(1), 34-8. DOI: 10.1097/PSN.0000000000000031.
12. *Hinz, T., Ehler, L. K., Voth, H. és mtsai.*: Assessment of tumor thickness in melanocytic skin lesions: comparison of optical coherence tomography, 20-MHz ultrasound and histopathology. *Dermatol.* (2014) 223(2), 161-168. DOI: 10.1159/000332845
13. *Chen, W., Liu, Z., Zhou, Y. és mtsai.*: The effect of dermoscopy in assisting on defining surgical margins of basal cell carcinoma. *Dermatol. Ther.* (2022) 35(10), p. e15711. DOI: 10.1111/dth.15711
14. *Caresana, G., Giardini, R.*: Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) 24(12), p. 1395-1399. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03652.x

15. *Desai, T.D., Desai, A.D., Horowitz, D.C. és mtsai.*: The use of high-frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinomas. *Dermatol. Surg.* (2007) 33(10): p. 1220-1227. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33257.x
16. *Jambusaria-Pahlajani, A., Schmults, C.D., Miller, C.J. és mtsai.*: Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery. *Dermatol. Surg.* (2009) 35(1), p. 9-16. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34376.x
17. *Levy, J., Barrett, D.L., Harris, N. és mtsai.*: High-frequency ultrasound in clinical dermatology: A review. *J. Ultrasound.* (2021) 13(1), p. 1-12. DOI: 10.1186/s13089-021-00222-w
18. *Welzel, J.*: Optical coherence tomography in dermatology: a review. *Skin Res Technol.: Review article* (2001) 7(1), 1-9. DOI: 10.1034/j.1600-0846.2001.007001001.x
19. *Adabi, S.*: Processing and Quantitative Characterization of Skin Tissues Using Optical Coherence Tomography and on Diagnostic Applications of Electromagnetic Scattering. Coherence Tomography and on Diagnostic Applications of Electromagnetic Scattering. 2017. URI: <http://hdl.handle.net/2307/40722>
20. *Pomadakis, C.E., Marghoob, N., Bleicher, B. és mtsai.*: Optical coherence tomography. *Dermatol Clin.* (2021) 39(4), p. 624-634. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.03.008
21. *Fuchs, C.S.K., Ortner, V.K., Mogensen, M. és mtsai.*: 2021 international consensus statement on optical coherence tomography for basal cell carcinoma: image characteristics, terminology and educational needs. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) 36(6), p. 772-778. DOI: 10.1111/jdv.17969
22. *De Carvalho, N., Schuh, S., Kindermann, N. és mtsai.*: Optical coherence tomography for margin definition of basal cell carcinoma before micrographic surgery—recommendations regarding the marking and scanning technique *Skin Res Technol.* (2017) 24(1), 145-151. DOI: 10.1111/srt.12407
23. *Wang, K.X., Meekings, A., Fluhr, J.W. és mtsai.*: Optical coherence tomography–based optimization of Mohs micrographic surgery of basal cell carcinoma: a pilot study. *Dermatol. Surg.* (2013) 39(4), p. 627-633. DOI: 10.1111/dsu.12093
24. *Alawi, S.A., Kuck, M., Wahrlich, C. és mtsai.*: Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of non-melanoma skin cancer—a practical approach. *Exp. Dermatol.* (2013) 22(8), p. 547-551. DOI: 10.1111/exd.12196
25. *Dubois, A., Levecq, O., Azimani, H. és mtsai.*: Line-field confocal time-domain optical coherence tomography with dynamic focusing. *Opt. Express.* (2018) 26(26), p. 33534-33542. DOI: 10.1364/OE.26.033534
26. *Lu, Q., Jiang, G.*: Progress in the application of reflectance confocal microscopy in dermatology. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* (2021) 38(5), 709-715. DOI: 10.5114/ada.2021.110077
27. *Paradisi, A., Cornacchia, L., Cappilli, S. és mtsai.*: Preoperative evaluation of high-risk basal cell carcinoma with line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT) reduces Mohs micrographic surgery stage number: A case-control study. *EJC Skin Cancer* (2024) 2, p. 100015.
28. *Lupu, M., Voiculescu, V.M., Caruntu, A. és mtsai.*: Preoperative evaluation through dermoscopy and reflectance confocal microscopy of the lateral excision margins for primary basal cell carcinoma. *Diagn.* (2021) 11(1), p. 120. DOI: 10.3390/diagnostics11010120
29. *Pan, Z.Y., Lin, J.R., Cheng, T.T. és mtsai.*: In vivo reflectance confocal microscopy of basal cell carcinoma: feasibility of preoperative mapping of cancer margins. *Dermatol. Surg.* (2012) 38(12), p. 1945-1950. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02587.x
30. *Venturini, M., Gualdi, G., Zanca, A. és mtsai.*: A new approach for presurgical margin assessment by reflectance confocal microscopy of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* (2016) 174(2), p. 380-385. DOI: 10.1111/bjd.14244

Érkezett: 2024.05.03.

Közlésre elfogadva: 2024.05.16.

Kis molekulájú inhibitorok – új távlati lehetőségek a hidradenitisz szuppurativa (HS) kezelésében

Small molecule inhibitors – future perspectives in the treatment of hidradenitis suppurativa (HS)

NÉMETH KRISZTIÁN DR.^{1,2}, JÓKAI HAJNALKA DR.³

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

ProHealth Medical Group, New Berlin, Wisconsin, USA²

Dr. Harnos Bőrgyógyászati és Lézeresztétikai Centrum, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtizedekben az orvostudomány fejlődése új távlatokat nyitott megannyi kórkép, köztük daganatok, autoimmun megbetegedések és immunmediálta krónikus gyulladások kezelésében. Közös ezekben, hogy a pathogenezis molekuláris szintű megismerésével egyre nagyobb hangsúly helyeződik a célzott terápiás lehetőségek kutatására és gyakorlatba történő bevezetésére. A folliculáris okklúziós tetrad tagjaként ismert HS kezelésében ennek bizonyítéka az európai és amerikai hatóságok által is engedélyezett monoklonális antitestek, a TNF- α gátló adalimumab és az IL-17 ellenes secukinumab sikerrel történő alkalmazása. A jelentős életminőség romlással, fokozott fizikai és pszichoszociális teherviseléssel jellemzett közép- és súlyos formákban azonban továbbra is óriási az igény a célzott terápiák bővítésére. Közleményünkben áttekintjük azokat a legújabb terápiás célpontokat, melyek számos korábbi, illetve jelenleg is folyamatban lévő klinikai vizsgálat tárgyát képezik. Szót ejtünk az HS kezelésében használt kis molekulású inhibitorokról és néhány kevésbé ismert, innovatív terápiás megoldás potenciális szerepéről is.

Kulcsszavak:

hidradenitisz szuppurativa –
célzott terápiák – kis molekula inhibitorok –
Janus-kináz gátlók – BTK inhibitorok

SUMMARY

In the recent decades, advances in medicine have opened up new horizons in the treatment of a wide range of conditions, including cancers, autoimmune diseases and immune-mediated chronic inflammatory conditions. Common to all of these is the increasing emphasis on researching and implementing targeted therapeutic options as pathogenesis is understood at the molecular level. In the treatment of HS, also known as a member of the follicular occlusive tetrad, this is evidenced by the successful use of monoclonal antibodies, such as the TNF- α inhibitor adalimumab and the anti-IL-17 agent secukinumab, both of which are approved by European and US authorities. However, in moderate and severe HS forms, characterised by a significant deterioration in quality of life and increased physical and psychosocial burden, there remains a tremendous need to expand the number of targeted therapies. In this publication, we review the latest therapeutic targets that are the subject of a number of completed or ongoing clinical trials. We also discuss the role of small molecule inhibitors in HS therapy along with a few lesser known innovative therapeutic options.

Key words:

hidradenitis suppurativa – targeted
therapies – small molecule inhibitors –
Janus kinase inhibitors – BTK inhibitors

A HS egy krónikus, immunmediálta gyulladással járó bőrbetegség, mely elsősorban az apokrin verejtékmirigyben gazdag területeket (axillaris, inguinalis, glutealis, perianalis, inframammaris régió) érinti. Súlyossága egyénenként változhat; enyhébb esetben a fenti régiókban gyulladt papulákat, kiterjedtebb és súlyosabb formákban jellegzetese-

sen szuppuráló, gyakorta conglobált nodusokat, közlekedő fistulajáratokat, trabekuláris hegeket látunk. Ez utóbbi stádiumok a betegek életminőségét mind testi, mind lelki vonatkozásban szignifikáns mértékben rontják.

A kórkép megjelenése pubertáskortól 40 éves korig jellemző, legtipusosabb a 20-as, 30-as életévekben. Pre-

valenciája földrajzi régióként és etnikumként változik, általában a lakosság 1-4%-a érintett.

Nevével ellentétben nem primeren a verejtékmirigyek szuppuráló gyulladása, hanem az acne vulgaris-szal rokonságban a folliculo-pilosebaceus egység okklúziós megbetegedése. A szőrtüszők kivezetőcsövében a kóros ductalis keratinocita proliferáció a ductus elzáródását, majd következményes kitágulását eredményezi. Ennek kapcsán kezdetben egy diszkrétebb perifollikuláris gyulladás alakul ki, ami végső soron a ductus megrepedéséhez vezet. A ductus sérülésével a környezetbe ürülő follikuláris tartalom további immunsejteket vonz a területre, elhatalmasítva a beinduló komplex gyulladást. A gyulladás kiterjedésével a verejtékmirigyek érintettsége csupán másodlagos jelenség.

Bár az eddigi vizsgálati eredmények több tényező járulékos szerepét valószínűsítik az összetett pathomechanizmus hátterében (hormonális hatások, nikotin, genetikai tényezők, túlsúly, bakteriális szuperinfekció), a krónikus inflammatorikus állapot kialakulásában meghatározó komponens a veleszületett és szerzett immunitás diszregulált válaszreakciója (1, 2). Jóllehet, az immunpathogenezis pontos molekuláris hátterét illetően sok még a megválaszolatlan kérdés. Jelen ismereteink alapján ennek a kórosan fokozott immunreakciónak a fő közvetítői a szervezet megannyi sejtje által előállított, hírvivő citokin molekulák – ahogy arra számos más immunmediált és autoimmun kórkép esetében is fény derült. Éppen ezért nem véletlen, hogy napjainkban ezekben a betegcsoportokban az immunrendszer átfogóan, non-szelektív módon blokkoló készítmények helyett egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a célzottan és szelektíven ható terápiás szerek, amelyek jelentős része valamely citokint, receptorát vagy annak jelátviteli útvonalát befolyásolja (2, 3). HS-ban jelenleg mindössze két biológiai válaszmódosító szer engedélyezett a hagyományos kezelésmódokra rezisztens, súlyos formáknál: a TNF- α ellenes humán monoklonális antitest adalimumab és az IL-17 gátló, szintén humán eredetű secukinumab. Tekintettel a sok elemű, összetett kórfolyamatra, ezek az egy-egy terápiás célpontra ható monoklonális antitestek a terápiarefrakter eseteknek csupán egy részében képesek tartós megoldást nyújtani. A primer hatástalanság mellett probléma lehet a szekunder hatásvesztés kialakulása is, melyért -elsősorban a TNF- α gátlás esetében- immunogenitásuk, és ennek következményeként az ellenük termelődő neutralizáló antitestek tehetők felelőssé. Az intravénás/subcutan adagolásmódjuk sok betegnek gondot okozhat, mindemellett pedig előállításuk rendkívül magas költségeket igényel. Ez magyarázza, hogy mind a betegek, mind kezelőorvosaik részéről változatlanul kimagasló igény van új készítmények bevezetésére (4, 5). Egy a közelmúltban, 2023-ban készült összefoglaló közleményben 36 aktív klinikai vizsgálatról számoltak be, amelyeknél összesen 17 különböző terápiás célpontra fókuszálva kutatnak új megoldások és kezelésmódok után HS-ban. A hagyományos sebkezelési eljárások, lézeres és gyógyszeres terápiák mellett 10 citokin inhibitoros molekula is ezen tanulmányok tárgyát képezi (6).

Az alábbiakban ismertetjük a legújabb molekuláris célpontokat korábban lezárult, valamint a fenti, jelenleg is zajló vizsgálatok eddigi eredményeire támaszkodva.

Kis molekulájú inhibitorok

Körülbelül két évtizeddel ezelőtt, a monoklonális antitestek után megjelent a target terápiák új csoportja, a kis molekula inhibitorok. Ide olyan szerves vegyületek tartoznak, melyek molekulásúlya általában nem haladja meg az 500 dalton (Da). Ennek következtében könnyen penetrálnak a sejtfalon keresztül is, így gyakorlatilag bármely intracelluláris és extracelluláris target molekulával képesek komplexet alkotni, ezáltal befolyásolva annak működését (7, 8). Mind a dagantterápiában, mind az autoimmun és immunmediálta kórfolyamatok kezelésében kivívták helyüket, ugyanis olyan celluláris válaszokat képesek befolyásolni, amik szabályozzák a sejtproliferációt, differenciációt, sejttérést és túlélés folyamatait (9).

Költséghatékonyságuk mellett orális alkalmazhatóságuk kényelmesebb a betegek számára, szemben a monoklonális antitestek szubkután vagy intravénás adagolásával. Topikális készítmény formájában pedig a mellékhatások rizikójának csökkentése is kifejezett előnyük lehet (5, 10).

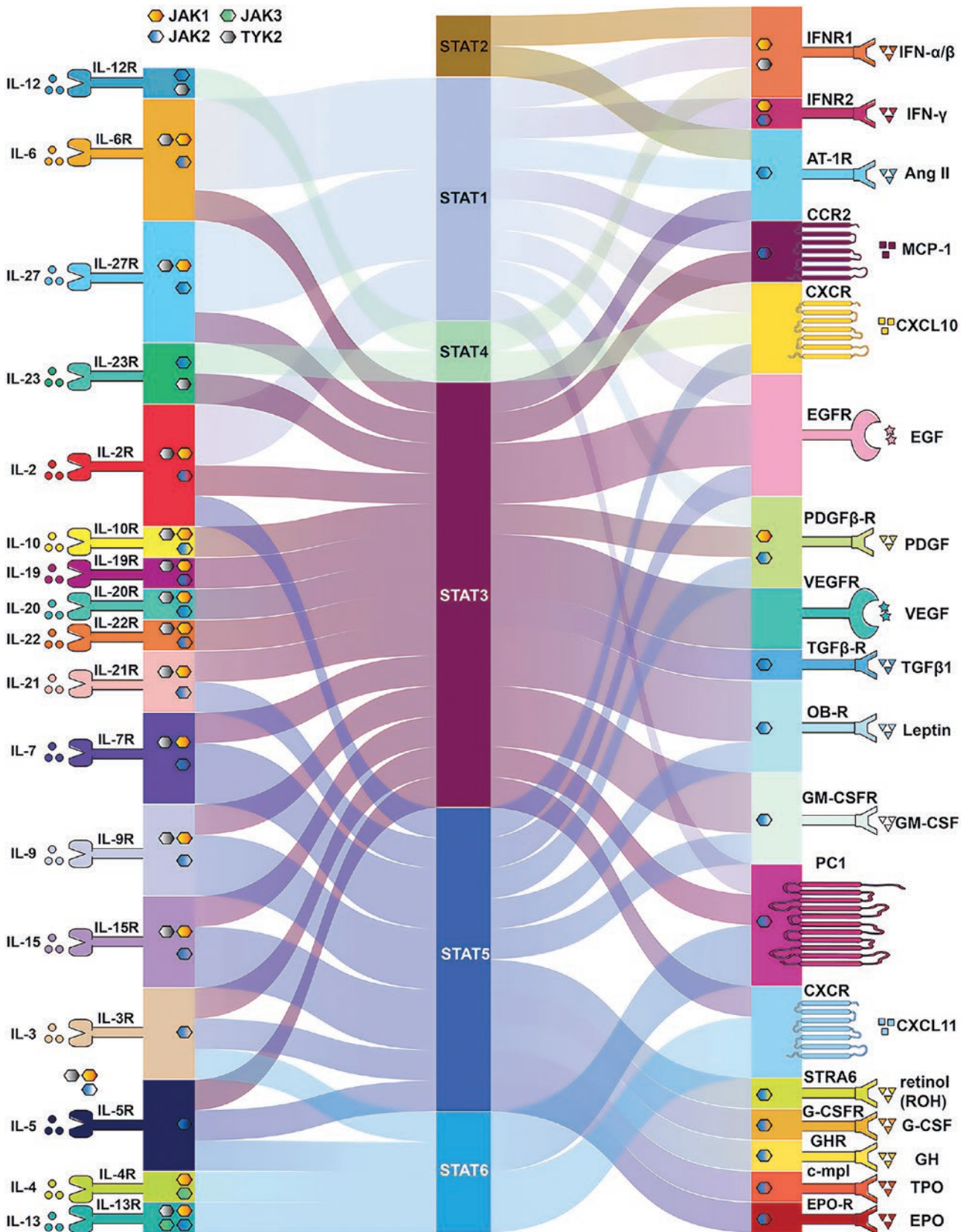
Napjainkban a célzott terápiákat forradalmasító kis molekulák kutatásának intenzitása töretlen, egyre több és egyre újabb készítmények látnak napvilágot.

Janus-kináz gátlók

A JAK-STAT útvonal

A szervezet immunfolyamatainak szabályozásában kulcsszerepet játszó citokin molekulák családja több mint 200 tagot számlál. Csoportosításuk elsősorban szerkezeti felépítésük, valamint a hatásukat közvetítő receptoraik strukturális sajátosságai alapján történik (3). Az ún. I-es és II-es osztályú citokin receptorok olyan citokinek hatását továbbítják a célsejt felé, amelyek ismert fontos szereplők lehetnek a tumorigenezisben, valamint az autoimmun és immunmediálta gyulladást okozó megbetegedések kialakulásában (11, 12). E receptorok sajátossága, hogy nem rendelkeznek intrinszcik enzimaktivitással. Ez azt jelenti, hogy miután a citokin molekula a sejtmembránban jelen lévő receptorához bekötődik, annak szüksége van egy aktiváló molekulára, ami a transzmembrán receptor intracelluláris oldalán megkezdi azt az enzimaktivációs folyamatot, amelynek eredményeként a citokin mediálta hatás végül érvényesülni tud.

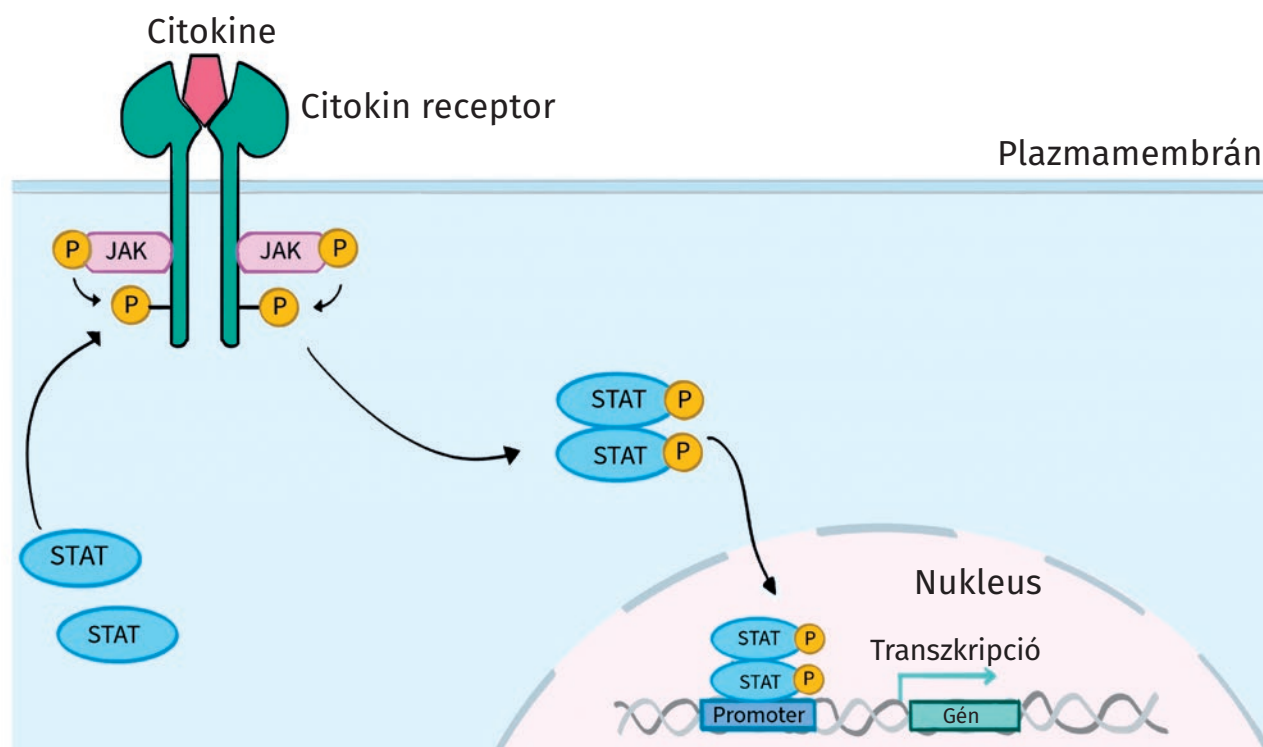
Az említett I-es és II-es típusú citokin receptorok jellegzetes intracelluláris aktiváló enzim molekulái a nonreceptor tirozin kináz enzimek csoportjába tartozó Janus-kinázok (JAK) (3). A tirozin kináz enzimek közös sajátossága, hogy aktív formájukban egy ATP molekulából származó foszfát csoportot kapcsolnak célfehérjéjük tirozin oldalláncához (foszforiláció) (13). A humán szervezetben 4 féle JAK enzim létezik: JAK1, JAK2, JAK3



1. ábra

A citokin molekulák jelátvitelét szabályozó JAK enzimek.

A citokin molekulák sejtmembrán receptorukhoz kötődve a JAK enzimek aktiválódását váltják ki, ami szignáltranszdukciós folyamatsoruk iniciális lépése. Minden citokin esetében jellemző sajátosság, hogy az intracelluláris jelátvitelt mely JAK enzimek végzik (16)



2. ábra

A JAK-STAT útvonal sematikus ábrázolása

A citokin bekötődése a sejtmembrán receptorban konformációs változást idéz elő, így a JAK enzimpár egymáshoz közel kerülve beindítja a foszforilációs aktivációs folyamatsort, melynek eredményeként az aktiválódott STAT fehérjék a sejtmagba jutnak, és a transzkripciót szabályozva befolyásolják számos további citokin molekula expresszióját (17)

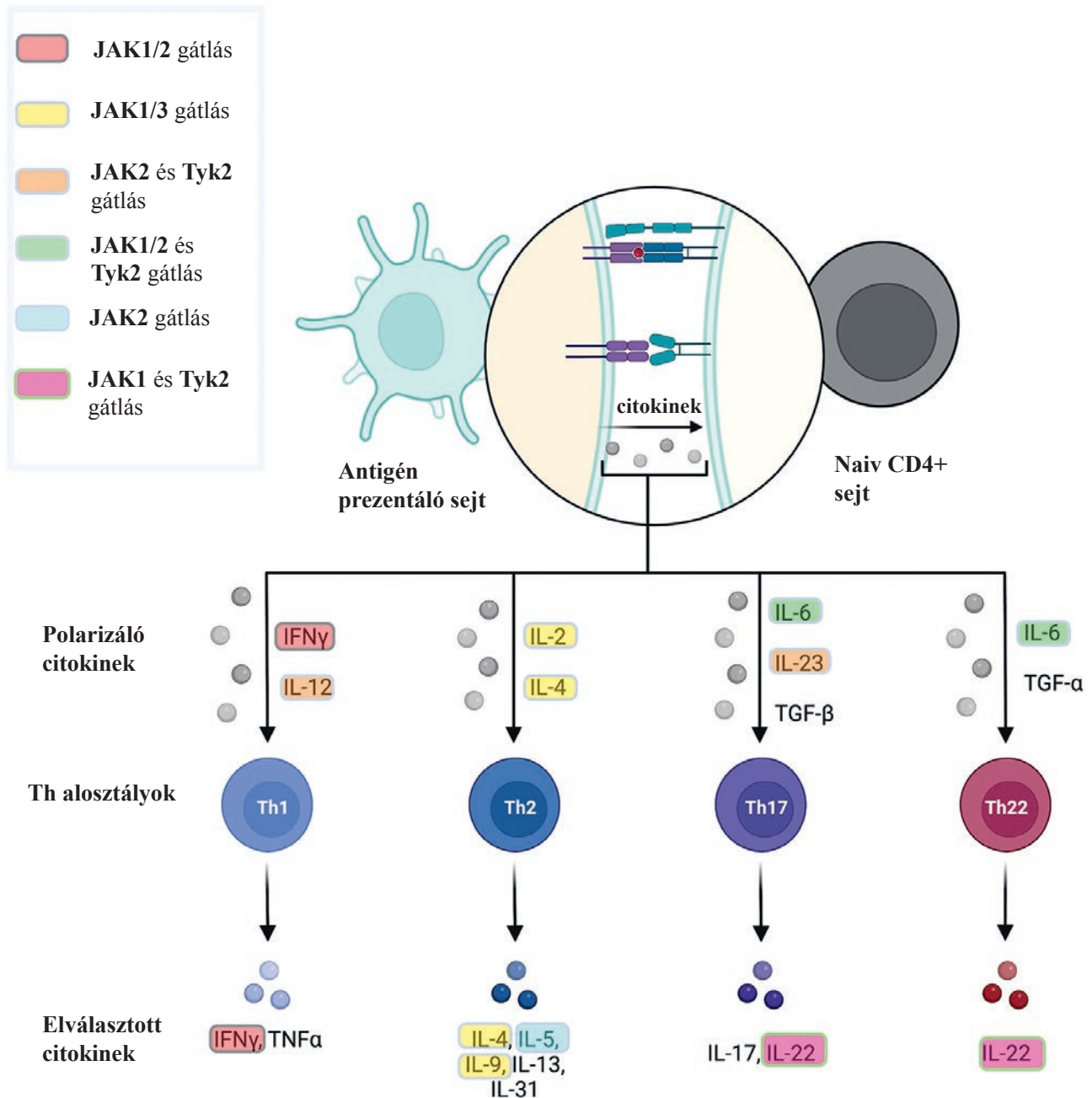
és a tirozin-kináz 2 (TYK2). A JAK3 szinte kizárólag immunsejtekben expresszálódik, míg a többi a szervezet számos sejtjében megtalálható. A citokin receptor sejten belüli oldalához inaktív állapotban egy JAK enzimpár, egy ún. JAK heterodimer kapcsolódik. Minden citokin esetében a rá jellemző mintázat alakul ki a JAK enzimpárokat illetően (pl. JAK1-JAK2, JAK1-JAK3...) (1. ábra) (14). A citokin bekötődése a receptorban egy konformációs változást idéz elő, aminek következtében a JAK heterodimer két tagja közelebb kerül, és egymást foszforilálva aktiválódik. Ezt követően foszforilálják a citokin receptor intracelluláris részét is, ahol így kötőhelyek alakulnak ki speciális transzkripciós faktorok, az ún. STAT (signal transducer and activator of transcription) fehérjék számára. Ez utóbbiak bekötődnek a citokin receptor-JAK komplexhez, szintén dimer formában. (Előfeltétel a JAK heterodimerrel, a 7 féle STAT fehérje általában homodimerként vesz részt a jelátviteli folyamatban.) A komplexhez csatlakozó STAT homodimer is foszforilálódik a Janus-kinázok által, és így nyeri el aktív formáját, ami a sejtmagba transzlokálódik. A sejtmagban a DNS-hez kötődik, majd meghatározott génszakaszok átiródásának irányításával további citokin molekulák expresszióját szabályozza, ezáltal több ponton beavatkozva a citokin kaszkádrendszer működésébe. Ez magyarázza, hogy egy adott citokin molekula hogyan képes számos további citokin expressziójára hatást gyakorolni (2. ábra) (3, 15).

A JAK-STAT útvonal meghibásodása és a JAK inhibitorok

Az immunrendszer fiziológias működéséhez elengedhetetlen komplex jelátviteli rendszer meghibásodása komoly következményeket vonhat maga után. A citokin-JAK-STAT útvonal génszinten gátolt működése elsősorban súlyos immunhiányos állapotokat, míg túlzott aktivációja daganatok és autoimmun folyamatokat indukálhat. Tekintettel a túlműködésből adódó következményes megbetegedések széles spektrumára, a citokin-JAK-STAT útvonal gátlása számtalan neoplasztikus, autoimmun és immunmediálta kórkép esetében merült fel potenciális kezelési lehetőségként (3). A JAK-gátlás alapvető mechanizmusa, hogy az inhibitoros kis molekula a Janus-kináz enzim ATP-kötő „zsebébe” illeszkedik, megakadályozva ezzel a foszforiláció folyamatának kezdő lépését (15). A legelső, amerikai hatóság (Food and Drug Administration, FDA) által elfogadott JAK gátló, a JAK1-JAK2 enzimeket blokkoló ruxolitnib 2011-ben kapott törzskönyvet myelofibrosis indikációban, melyet később kiterjesztettek polycythemia vera-ban és akut graft-versus-host betegségben való alkalmazásra is. Az európai gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) nem sokkal később, 2012-ben engedélyezte, megnyitva az utat a JAK gátlók európai klinikai gyakorlatba történő bevezetése előtt. Autoimmunitás terén ugyanakkor az első mérföldkövet a JAK1-JAK3, kisebb mértékben a JAK2-TYK2 enzimeket

is gátló tofacitinib bevezetése (2012. FDA, 2017. EMA) jelentette, melynek alap indikációja rheumatoid arthritis volt, később jónéhány kórképpel (arthritis psoriatica, colitis ulcerosa, juvenilis idiopathias arthritis, spondylitis ankylopoetica) kiegészülve (18, 19). Szemben a célzott terápiák addig kizárólagos képviselőivel, a monoklonális antitestekkel, a JAK gátlók novumként már nem egyetlen citokin blokkolásával fejtették ki hatásukat, hanem az adott citokin sejten belüli komplett jelátviteli folyamatso-

rát gátolták, ezáltal nagy számú további hírvivő molekula termelését befolyásolva (3. ábra) (14). Néhány évvel később a szintén JAK1-JAK2 gátló baricitinib, majd a szelektíven JAK1 útvonalat blokkoló upadacitinib megjelenésével és elfogadásával tovább gyarapodott a sikerrel alkalmazott JAK gátlók sora. Ezzel párhuzamosan az indikációs kör is fokozatosan bővült, helyenként az európai és amerikai gyakorlatban kisebb eltéréseket mutatva. Összességében elmondható, hogy JAK gátló kis molekula



3. ábra

A JAK gátlók hatása az egyes T helper sejt (Th) alosztályok differenciációjára és citokin termelésére. Az antigén prezentáló sejtek által termelt citokinek a naiv CD4+ T-lymphocyták meghatározott irányú polarizációját indukálják, majd a különböző Th-sejt alosztályok a rájuk jellemző citokineket expresszálják. Az egyes JAK enzimek és azok kombinációinak gátlása más-más ponton avatkozik bele ebbe a folyamatba, más-más citokinek elválasztását befolyásolva (14)

inhibitorok engedélyezett alkalmazásával, illetve klinikai vizsgálatokban történő előrehaladott kutatásával ma már megannyi szakterületen találkozunk. Bőrgyógyászati vonatkozásban az elfogadott, orálisan adható szerek (baricitinib – atopiás dermatitis EMA, alopecia areata FDA, EMA; upadacitinib – atopiás dermatitis, arthritis psoriatica FDA, EMA; tofacitinib – arthritis psoriatica FDA, EMA; abrocitinib – atopiás dermatitis FDA, EMA; ritlecitinib – alopecia areata FDA, EMA; deucravacitinib – plakkos psoriasis FDA, EMA) mellett napjainkra topikális készítmény (ruxolitinib – vitiligo FDA, EMA, atopiás dermatitis FDA) is elérhetővé vált (18, 19, 20).

A JAK gátlók biztonságossága bőrgyógyászati kórképek kezelésében

A JAK inhibitorok biztonságosságát a TNF- α gátlókéval közel megegyező szintre teszik. Más gyógyszercsoportokhoz hasonlóan itt is elmondható, hogy a korábbi, több enzimet is potens gátlás alá vonó molekulák nevéhez nagyobb számú potenciális adverz reakció köthető, míg a szelektíven egy-egy enzimet blokkoló, újabb generációs JAK gátlók (pl. upadacitinib (JAK1), abrocitinib (JAK1), deucravacitinib (TYK2)) mellékhatásprofilja lényegesen kedvezőbb (17). Bőrbetegségek kezelésében alkalmazott készítményeknél a leggyakrabban előforduló mellékhatásként felsőlégtúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hányinger és novum acnes tünetek fellépésével találkozhatunk, kifejezetten helyi kezelés mellett pedig elsősorban bőrpír, viszketés, ritkábban lokális bőrfertőzések jelentkezhetnek. Súlyosabb mellékhatások, mint például malignus daganak megjelenése, thromboembóliás szövődmények, major kardiovaszkuláris adverz eseményként myocardialis infarktus, stroke, halál dermatológiai kezelések mellett nem jellemzők; több vizsgálatban a placebo csoportokhoz képest nem, vagy nem szignifikánsan volt emelkedett az előfordulásuk. Ez azért is kiemelkedően fontos, mert a tofacitinib rheumatoid arthritisben történő alkalmazásának post-marketing vizsgálatai súlyos thromboembóliás szövődmények emelkedett előfordulási rátáját igazolták, amit későbbi vizsgálatok TNF- α inhibitorokkal történő összehasonlításban is megerősítettek. Ennek kapcsán ún. „black box” figyelmeztetést adtak ki először tofacitinibre, majd az új TYK2 gátlók kivételével valamennyi JAK inhibitorra. Jóllehet később bebizonyosodott, hogy a kockázati tényezőkkel rendelkező páciensek (anamnesztikus vénás thromboembólia, hipertonia, coronaria betegség, 65 év feletti életkor, dohányzás, hormonpótló kezelések-orális fogamzásgátlás) esetében volt szignifikánsan nagyobb rizikója ezen súlyos szív-érrendszeri komplikációknak. Bőrgyógyászati vonatkozásban a relatíve határozottabb biztonságosságra lehetséges magyarázatként szolgál, hogy az érintett betegcsoport (pl. alopecia areataban, vitiligóban, atopiás dermatitisben) általában fiatalabb korosztályból kerül ki, kevesebb társbetegséggel, rizikótényezővel rendelkezik, összevetve például a rheumatoid arthritises betegpopulációval. Minden esetben a terápia bevezetése előtt részletes kivizsgálás (laborvizsgálat: teljes vérkép, máj-,

vesefunkció, lipid panel, hepatitis B és C szerológia, latens tuberkulózis és HIV szűrés; neoplasztikus és kardiovaszkuláris rizikófaktorok felmérése), illetve a kezelés alatt folyamatos monitorozás, rendszeres laborkontroll szükséges. A beteg egyéni preferenciái, rizikótényezői, a kockázat és a haszon gondos mérlegelése alapvető szempontok a JAK gátlók alkalmazhatóságának elbírálásában (14).

JAK inhibitorok Hidradenitis Suppurativában

Az említett néhány kórkép mellett, amik bőrgyógyászati vonalon több JAK gátló törzskönyvezett indikációjaként szerepelnek, sok más bőrbetegség, így pl. granuloma annulare, lichen planus, morphea, szisztémás és cutan lupus erythematosus, sarcoidosis, necrobiosis lipoidica, pyoderma gangrenosum vagy épp HS kapcsán is készültek tanulmányok, illetve jelenleg is zajlanak vizsgálatok, rámutatva a JAK gátlókban rejlő széleskörű terápiás lehetőségre (21).

HS esetében mára ismertté vált, hogy a pathogenezis meghatározó lépéseként bizonyos citokinek túlermelődnek (pl. IL-17A, IL-26, IFN- γ , IL-27, IL-1 β , TNF- α), miatt pl. az IL-22 citokinmolekulának jelentősen csökkent mennyisége mutatható ki a tünetes bőrben. Ebből adódóan kezdtek vizsgálni a JAK gátlók potenciális hatékonyságát ezen a területen is, általuk a fenti citokinek jelátviteli folyamatába beavatkozva (22).

Janus-kináz 1 inhibitor INCB054707 (povorocitinib)

Alavi és mtsai. 2022-ben közzölték egy fázis II vizsgálat tapasztalati eredményeit, melynek keretében egy kutatás alatt álló JAK1 gátló, az INCB054707 molekula (povorocitinib) hatékonyságát vizsgálták közepesúlyos-súlyos HS-ban. Az első vizsgálati karon a bevont páciensek (összesen 10) valamennyien 8 héten át a gyógyszerből napi 15mg-ot kaptak, majd a második karon randomizáció alapján a résztvevők (összesen 35) napi 30, 60 vagy 90mg adagolásával folytatták a kezelést szintén nyolc héttig, illetve itt már a betegek egy része placebo csoportba került. A hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozó megfigyeléseket a kezelés végén, illetve egy egy hónapos utánkövetési vizit alkalmával rögzítették. A vizsgálatban Hurley II-III betegségstádiumú, 18 és 75 év közötti felnőttek vehettek részt, akiknél a gyulladt léziók legalább két anatómiai régióban jelen voltak, és akiknél az abscessusok, inflamált nodusok száma (abscessus és nodus szám, AN szám) min. 3 vagy annál több volt. A hatékonyság megítéléséhez paraméterként a néhány éve általánosságban elfogadott és alkalmazott klinikai hatékonysági végpont, a hidradenitis suppurativa clinical response 50 (HiSCR50) értéket választották. (Ez azt az időtávot mutatja, mely ahhoz szükséges, hogy egy betegnél a kiindulási abscessus és nodus szám minimum 50%-kal csökkenjen, miközben új abscessus és fistulajarat nem jelenik meg.) Az első vizsgálati karon a betegek 43%-a érte el a HiSCR50 értéket a 8 hetes kezelési idő végére. Azon páciensek aránya, akik a kezelés végén és az egy hónapos kontroll vizitnél

mindössze 0-2 AN számmal rendelkeztek, 43% (kezelés vége), valamint 57% (kontroll vizit) volt. A második karon 17 beteg, azaz összesen 65% (30mg-os csoportban: 56%, 60mg-osban: 56%, 90mg-osban: 88%) érte el a HiSCR50-et a 8 hetes kezelés végeztével, szemben a placebo csoport 4 betegevel (57%). A 8. hét végére a kezelt betegek felénél (30mg-nál és 60mg-nál 44-44%, 90mg-nál 63%) rögzítettek 0-2 AN számot. Mindezek alapján a hatékonyság dózisfüggőnek mutatkozott, a legkedvezőbb hatékonysági ráta a legmagasabb dózist szedőknél volt igazolható. Biztonságosságot illetően az első karon a résztvevők 70%-ánál, míg a második karon 81%-ánál jelentettek kezeléshez köthető adverz reakciót. Ezek összességében véve nem vezettek a terápia felfüggesztésének szükségességéhez. Leggyakoribb panaszként a felsorolásban fejfájás és fáradtság szerepelt, laboreltérésként thrombocytopenia, míg a placebo csoportban fejfájás és diarrhoea volt a leghangúlyosabb mellékhatás. A thrombocytopeniát dózisfüggőnek találták, mindössze 4 esetben (valamennyi a 90mg-ot kapók körében) jelentkezett, és ezek a páciensek 2 hetes megszakitást követően újrakezdheték a terápiát (23).

Povorcitinib kapcsán néhány évvel később, 2024 elején jelent meg a következő, lényegesen nagyobb betegszámmal dolgozó, placebo-kontrollált fázis II vizsgálatról közlemény. Itt már 209 beteget randomizáltak (placebo csoportban 52, valamint povorcitinib kezelésnél 15mg-os csoportban 52, 45mg-os csoportban 52, 75mg-os csoportban 53). A bevont betegek 83.3%-a komplettálta a 16 hetes kezelést. A beválasztási kritériumok megegyeztek a két évvel korábbiakkal, kiegészülve a betegség min. 3 hónapos fennállásának szükségességével. Párhuzamosan a vizsgálattal lokális antiszeptikumok használata, valamint topikális vagy orális antibiotikum kezelés nem volt engedélyezett. Kizárásra kerültek azon betegek, akiknek a beválasztáskor/a kezdetkor több mint 20 aktív fistulajárata volt; akik a screening vizsgálatok során abnormalis laborparaméterekkel rendelkeztek; akiknél korábbi JAK gátló kezelés sikertelennek bizonyult; akik a megelőző 12 hétben biológiai terápiában részesültek; illetve mindazok, akik bármi olyan jellegű gyógyszert szedtek a beválasztáskor, ami a HS súlyosságát, lefolyását befolyásolhatta. A hatékonysági mutatókat illetően megfigyelték, hogy a 16 hetes kezelési periódus végére az aktív AN szám értéke mindhárom povorcitinib csoportban, függetlenül az alkalmazott dózistól, szignifikáns mértékben csökkent a placebo csoporthoz képest (15mg-nál $p=0.0277$, 45mg-nál $p=0.0006$, 75mg-nál $p=0.0021$). A kiindulási AN érték csökkenése már kéthetes povorcitinib kezelést követően megkezdődött. Szintén a 16. hét végi összehasonlításban azt találták, hogy a HiSCR50 elérése a JAK gátló kezelésben részesülő betegeknél nagyobb arányban sikerült a placebo csoport betegeihez képest (15mg: a betegek 48.1%-a, 45mg: 44.2%, 75mg: 45.3%, placebo: 28.8%). A HiSCR50 alakulásának ütemét külön vizsgálták a 2. és 16. hét között az egyes povorcitinib dóziscsoportokban, összevetve minden esetben a placebo csoporttal is. Itt egyértelműen igazolódott a nagyobb dózisok klinikai előnye

(2. hét végén HiSCR50 aránya --> 16. hét végén HiSCR50 aránya: 15mg mellett a betegek 7.7%-a --> 19.2%-a; 45mg mellett 15.4% --> 30.8%; 75mg mellett 16.4% --> 35.5%). Ebben a tanulmányban a betegek életminőség felmérését célzó további paraméterekkel is alátámasztották a JAK gátlás hatékonyságát. Például a psoriasis területéről jól ismert életminőség skála, a Dermatology Life Quality Index (DLQI) rögzítésekor a kezdeti ≥ 4 értékkel bíró betegeknél a povorcitinib csoportokban – a dózis növelésével arányosan – a betegek nagyobb hányada ért el min. 4 vagy annál nagyobb pontszám csökkenést a 16. hét végére, szemben a placebo csoport szerényebb életminőség javulásával. (povorcitinib és placebo csoportokban a 16 hét alatt min. 4 DLQI pontérték javulást mutatók aránya: 15mg mellett 35%, 45mg mellett 51.3%, 75mg mellett 63.2%, placebo csoportban 34.2%) Összességében elmondható volt, hogy a vezető panasz, a fájdalom tekintetében még a legrosszabb életminőségű pácienseknél is rapidan lépett fel pozitív irányú változás. A biztonságosságra, tolerálhatóságra vonatkozó adatgyűjtés eredményeként a teljes vizsgálati periódusban az adverz reakciók gyakoriságát a povorcitinib csoportban összesen 60.0%-ban állapították meg (15mg: 59.6%, 45mg: 60.0%, 75mg: 60.4%), a placebo csoportban pedig 65.4%-os előfordulási gyakoriságot észleltek. A bevezetett kezeléshez köthető adverz események aránya kisebb volt, 21.3% a povorcitinib terápián lévők körében (15mg: 17.3%, 45mg: 24.0%, 75mg: 22.6%) és 23.1% a placebo kezelés mellett. Az adverz esemény következtében történő terápia felfüggesztésre placebo csoportban 5 betegnél volt példa, a povorcitinibvel kezeltéknél pedig összesen 4 esetben (15mg: 2, 45mg: 2, 75mg: 0). Halálos kimenetelű adverz reakció semelyik vizsgálati csoportban nem történt. Bár a JAK gátlás mellett legsűrűbben észlelt laboreltérésként a kreatin-kináz emelkedését jelölték meg (összesen 5.6%; 15mg: 2.6%, 45mg: 9.4%, 75mg: 5.3%), tünetes myositis, valamint rhabdomyolysis nem fordult elő. Újkeletű acne a placebo csoportban nem jelentkezett. Ezzel szemben povorcitinib mellett a páciensek 4.5%-ánál regisztrálták maximum grade I-II súlyosságú formáját (15mg: 1.9%, 45mg: 6%, 75mg: 5.7%), jöllehet ennél lényegesen nagyobb arányban, összesen 13.4%-uknál szerepelt acne diagnózis a korábbi anamnézisben. A povorcitinib kezelés mellett 3 betegnél jelentették súlyos adverz reakció előfordulását (15mg: esés és bordatörés; 15mg: tüdőembólia és pneumonia; 45mg: discus hernia), és szintén 3 esetet észleltek a placebo csoportban is (cholecystitis; végtagi tályog és bakteriális fertőzés; pitvarfibrilláció). Ezek közül összesen csupán egy volt, amit a kezeléshez potenciálisan kapcsolódó eseményként regisztráltak: a thromboembóliás szövődményekre alaprizikó faktorokkal rendelkező betegnél kialakult grade 3 pneumonia és tüdőembólia.

A szelektív JAK1 gátló povorcitinib mellett általánosan megfigyelt gyors klinikai állapot és szubjektív életminőség javulás, a nagyobb dózisok mellett is megmaradó jó tolerálhatóság és biztonságosság ígéretes eredményeire alapozva jelenleg már fázis III vizsgálatok folynak a készítménnyel középsúlyos-súlyos HS-ban (4).

Upadacitinib

Az upadacitinib szintén egy orálisan alkalmazott szelektív JAK1 inhibitor, bőrgyógyászati vonatkozásban egyelőre csak atópiás dermatitis súlyos formáiban engedélyezett. Az első tanulmány HS-ban *Kozera és mtsai.* nevéhez köthető. 2022-ben megjelent közleményük egy kisebb beteglétszámmal dolgozó, retrospektív kohorsz vizsgálat eredményeit foglalja össze. 20 beválasztott páciens 4 héten keresztül napi 15mg upadacitinib terápiában részesült. Amennyiben nem volt érdemi javulás a 4. hét végére, a dózist 30mg-ra emelték, majd a 12. és 24. hét végén rögzítették a további státusz változást. A kezelt betegek 75%-a már a 4. hét végére elérte a terápiás hatékonyság megítélésére alkalmazott HiSCR50 értéket, majd ez az arány gyakorlatilag 100%-ra emelkedett a 12. hét végére, és a 24. hét végére is megmaradt. A szubjektív életminőség javulás szignifikáns mértékű volt, bár erre vonatkozó részletes eredményeket nem közöltek. Mellékhatások tekintetében egy páciensnél varicella zoster vírus reaktivációt, két betegnél átmeneti, spontán javuló transzamináz enzim emelkedést, valamint 16 esetben emelkedett kreatin-kináz szintet jelentettek. Egyetlen adverz reakció sem vezetett a terápia befejezésének szükségességéhez. A 20 bevont páciensből 12 kapta meg a COVID-19 ellenes vakcinát a kezelés felfüggesztése nélkül, összhangban a biológiai válaszmódosító és kis molekula inhibitor kezelés alatti, érvényben lévő vakcinázási ajánlásokkal (24).

2023-ban zárult le egy 68 beteget bevonó fázis II, multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, kettős vak vizsgálat, ami középsúlyos-súlyos HS-ban upadacitinib hatékonyságának és biztonságosságának felmérését tűzte ki célul. Az amerikai bőrgyógyászati társulat (American Academy of Dermatology, AAD) éves ülésén 2023-ban prezentálták a vizsgálat eredményeit, de hivatalos folyóirat közlemény még nem jelent meg. A vizsgálat keretében a betegek egy része a placebo csoportba került, míg másik részüknél napi 30mg upadacitinib kezelést indítottak. 12 hét után a placebo csoport is a JAK gátló terápiával folytatta részvételét (napi 15mg), egészen a 48. hétig. A 12. hét végére, a placebo csoporttal összehasonlítva, a JAK gátlóval kezelték nagyobb hányada érte el a HiSCR50 értéket. (upadacitinib 30mg csoport: 38.3% vs. placebo csoport: 33.3%). A különbség markánsabb volt, ha csak azokat a pácienseket vették figyelembe, akik korábban TNF- α gátló kezelésre nem megfelelő válaszkészséget mutattak (upadacitinib 30mg csoport: 41.7% vs. placebo csoport: 16.7%). Az upadacitinib adását fenti dózisokban a résztvevők jól tolerálták, egyetlen esetben kellett a terápiát adverz reakció (a HS mint alapbetegség rosszabbodása) következtében felfüggeszteni. Egy betegnél diagnosztizáltak a study periódusban malignus daganatot (prosztaták), míg major kardiovaszkuláris esemény vagy vénás thromboembóliás szövődmény egy páciensnél sem következett be. A pozitív eredmények alapján jelenleg már fázis III vizsgálat zajlik upadacitinib és HS együttesének vonatkozásában (25).

Tofacitinib

Az első generációs, nem szelektív JAK gátló tofacitinib HS-ban történő alkalmazhatóságával kapcsolatosan fázis vizsgálatok ezideig nem indultak, azonban több, kis betegszámmal dolgozó esettanulmány számolt be potenciális hasznáról e téren.

Savage és mtsai. 2020-ban jelentettek meg közleményt két páciens eredményes tofacitinib kezeléséről. Az első egy több mint 10 éves betegség anamnézissel bíró, 26 éves férfi esete, akinél megelőzően nem sok sikerrel alkalmaztak többféle szisztémás antibiotikumot, valamint biológiai válaszmódosító infliximabot. Nála a beállított cyclosporin terápiát napi 2x5mg tofacitinib adásával egészítették ki. A 8. hónaptól a cyclosporint folyamatosan leépítve elhagyták, a tofacitinib dozírozást pedig felfüggesztették a 12. hónap végén, tekintettel a kiemelkedő klinikai állapot és életminőség javulásra. Adverz esemény a kezelés alatt nem történt. A másik esetről egy 24 éves, több mint 6 éve HS-val gondozott nőbeteg történetét ismertették. Infliximab mellett paradox állapotromlást tapasztalt, több körben kapott szisztémás antibiotikumot és a vizsgálatot megelőzően mycophenolate mofetil, ami önállóan csak mérsékelt javulást hozott. Ezt követően indítottak kiegészítésként napi 2x5mg dózisban tofacitinib terápiát, és ezt a kombinált kezelést több mint 3 évig kapta, szignifikáns objektív és szubjektív állapotjavulást mutatva. Adverz reakcióként mindössze övsömör jelentkezett egy alkalommal, ami nem indokolta a terápia felfüggesztését (26).

Brepocitinib

2024 elején *Kimball és mtsai.* egy fázis II, kettős vak, parallel csoportos, 194 középsúlyos-súlyos HS-ban szenvedő beteg bevonásával készült klinikai vizsgálat eredményeit közölték le. A beválasztás alapvető kritériumai közé tartozott a 18-75 év közötti életkor, középsúlyos-súlyos HS fennállása legalább 1 éve, 2 vagy több anatómiai régió érintettsége, legalább 4 hetes antibiotikum kezelésre adott inadekvát terápiás válasz, 4 vagy több AN szám, 20 vagy kevesebb fistulajarat kiinduláskor, megelőző TNF- α gátló naivitás vagy elégtelen válaszreakció TNF- α inhibitor mellett. A pácienseket véletlenszerűen 4, közel azonos betegszámot magába foglaló csoportba sorolták: Az első csoportban napi 1x45mg brepocitinib, egy szelektív JAK1-TYK2 inhibitor került bevezetésre; a másodikban napi 400mg zimlovisertib, egy IRAK4 gátló (IL-1 receptor asszociált kináz 4 gátló), a harmadikban napi 400mg ropsacitinib (szelektív TYK2 inhibitor); míg a negyedik pedig a placebo csoport volt. A 16 hetes kezelési periódust 4 hetes utánkövetéssel folytatták. A kezelési periódusban 61, míg az utánkövetési időszakban 54 résztvevő távozott a vizsgálatból, az esetek döntő többségében korábbi beleegezésük szabad akarátú visszavonása miatt. Az eredmények tekintetében azt találták, hogy a 16. hét végére a szelektív JAK1-TYK2 gátló brepocitinib mellett a betegek 51.9%-a, a zimlovisertib csoportban 34%-a, ropsacitinib

mellett 37%-a, a placebo csoportban pedig 33.3%-a érte el a terápiás végpontként kitűzött HiSCR50 értéket. Míg a klinikai állapotjavulás mértéke brepocitinib esetében szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebo csoportban, addig ugyanez az IRAK4-gátlás és a szelektív TYK2 inhibíció mellett nem volt elmondható. Leggyakoribb adverz eseményként (résztevők >10%-a) bőrbetegségeket, fertőzéseket, gastrointestinalis panaszokat jelentettek. Többségében enyhe mellékhatásokról számoltak be, mindössze 4 páciensnél jelentkezett súlyosabb reakció: a zimlovisertib csoportban egy betegnél öngyilkossági gondolat, egyénél súlyosabb lefolyású cellulitis (ez utóbbit azonban nem tekintették a kezeléshez köthetőnek), a ropsacitinibet kapók között egy páciensnél (nem a kezeléssel összefüggő mellékhatásnak nyilvánított) COVID-19 fertőzés, egyénél pedig az alapbetegség exacerbatioja az utánkövetési időszakban. Halálestet nem történt. A vizsgálatban szereplő valamennyi készítmény széleskörű hatással bír a gyulladáshoz vezető citokinek expressziójára és szignáltranszdukciójára: A JAK1-TYK2 gátló brepocitinib számos proinflammatorikus citokin (pl. I-es típusú interferon (IFN) család, IL-6, IL-12, IL-23, IL-27) jelátvitelét befolyásolja; az IRAK4 inhibitoraként a zimlovisertib olyan citokinek termelődését gátolja, mint pl. az IL-6 vagy a TNF- α ; a szelektív TYK2 gátló ropsacitinib pedig blokkolja az IL-12, IL-23 és az IFN- α szignalizációját. Mégis a fenti tanulmány összefoglalásaként elmondható, hogy a JAK1-TYK2 enzimek kombinált gátlását szignifikánsan eredményesebbnek találták a szelektív IRAK4 vagy TYK2 gátlással összehasonlítva. A csekélyebb betegszám és a viszonylag rövid utánkövetési időszak azonban megalapozza további, megerősítő vizsgálatok szükségességét (27).

Ruxolitinib

A szelektív JAK1-JAK2 inhibitor ruxolitinib az első JAK gátló hatóanyag, melynek hatékonyságát HS-ban lokális készítmény formájában vizsgálták. Az AAD 2024-es éves találkozásán érkeztek az első adatok egy randomizált, kettős-vak, vivőanyaggal kontrollált fázis II klinikai vizsgálatról, ami 1.5%-os ruxolitinib krém hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozta enyhe-középsúlyos betegségstádiumú pácienseknél. A vizsgálatban 69, 18 év feletti felnőtt vett részt, 3-10 AN számmal, aktív fistulajaratok nélkül. A 16 hetes kezelési idő végére a JAK gátlóval kezelt szignifikánsan nagyobb AN szám csökkenést mutattak, szemben a vivőanyagot alkalmazó betegekkel. A ruxolitinib csoportban az AN szám 50%-os csökkenése a résztvevők 79.2%-ánál volt megfigyelhető, 75%-os csökkenést 54.2%-uk ért el, 90%-os javulást 20.8%, míg komplett feltisztulást, azaz 100%-os AN szám csökkenést szintén 20.8% – szemben a vivőanyag csoport százalékos értékeivel (AN50: 56.3%, AN75: 25%, AN90: 12.5%, AN100: 12.5%). Az objektív állapotjavulást az életminőség mutatók kedvező alakulása is alátámasztotta a ruxolitinib csoportban. A biztonságosság tekintetében úgy találták, hogy a betegek jól tolerálták a készítményt, 38.2%-a a JAK gátlóval kezelt pácienseknek, illetve 42.9%-a a

vivőanyaggal kezeltnek tapasztalt adverz reakciót. Ruxolitinib mellett elsősorban infekciók jelentkeztek mellékhatásként (COVID-19, nasopharyngitis) (28).

Egy másik, folyamatban lévő vizsgálatban topikális 1.5%-os ruxolitinib alkalmazása mellett azt követik nyomon, hogy a betegek mekkora hányada éri el a HiSCR50 értéket a 16 hetes kezelési periódus végére (29).

A Bruton-féle tirozin kináz gátlószerei

A Bruton-féle tirozin kináz (BTK) egy non-receptor kináz enzim. A tirozin kináz enzimek úgynevezett Tec családjába tartozik, a humán genomban a BTK gén kódolja. Esszenciális szerepet játszik számos sejtszintű folyamatban, így a B-lymphocyták intracelluláris jelátvitelében, elsősorban azok képződése és aktiválódása során. Hasonlóképpen jelen van a nagy affinitású IgE receptorok szignáltranszdukciós folyamatsorában, a hízósejtek aktiválódását szabályozva. A BTK génben bekövetkező mutációk vagy a gén diszregulált működése számos különböző immunhiányos állapothoz vezethetnek (többek között X-hez kötött agammaglobulinaemia (XLA) – az érett B-sejtek és immunglobulinok hiányával jellemezhető, ritka, örökletes kórkép; szelektív IgM hiány; stb.). Mára több száz, meghatározott betegségek kialakulásával összefüggésbe hozható BTK génmutációt ismerünk. Míg a csökkent funkció immunhiányos tünetegyüttest, a gén túlzott aktivációja malignus daganatokat idézhet elő. A mutációt hordozó sejtekben az abnormális jelátviteli kaszkádot célzó első készítményeket hematológiai daganatok kezelésére tervezték (pl. krónikus lymphocytás leukaemia (CLL), kis lymphocytás lymphoma (SLL), köpenysejtes lymphoma, Waldenström macroglobulinaemia (WM)). (30) Az ibrutinibbal, mint elsőként alkalmazott BTK inhibitorral szerzett tapasztalatok arra engednek következtetni, hogy a BTK enzim gátlásának szerepe lehet nem csupán a csontvelői eredetű malignitások, hanem a velük gyakran együtt előforduló autoimmun folyamatok (pl. autoimmun hemolitikus anaemia, idiopathias thrombocytopenias purpura) kezelésében is. (31). Mivel egyre több molekuláris jelátviteli folyamatban megfigyelték a BTK gátlás addicionális befolyásoló hatását, így fokozatosan szélesedik azoknak a betegségcsoportoknak a köre, ahol ezen készítmények potenciális terápiás eszközök lehetnek. Jelenleg már folyamatban vannak klinikai vizsgálatok, amik az újabb BTK inhibitorok hatékonyságát tanulmányozzák autoimmun kórképekben (pl. sclerosis multiplex, szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis). Ennek alapja, hogy a BTK gátlószerekre reagáló új molekuláris targetek között olyan, a Tec családba tartozó kinázokat találunk, mint pl. a T-lymphocyták növekedésében és proliferációjában kulcsfontosságú interleukin-2 által indukált T-sejt kináz (ITK) (32). Jóllehet ezek a járulékos kölcsönhatások számos intracelluláris molekulával nemkívánatos mellékhatások okozói lehetnek, de ugyanakkor segíthetnek új, elsősorban gyulladáshoz vezető betegségcsoportok felderítésében, amiknél a BTK gátlás ily módon terápiás jelentőséggel bírhat (1. táblázat).

Inhibitor	Szelektivitás	Alkalmazási terület
Ibrutinib	mérsékelt	CLL/SLL, MCL, GVHD, WM, MZL
Acalabrutinib	magas	CLL/SLL, R/R MCL
Zanubrutinib	magas	R/R MCL, WM, R/R MZL, CLL/SLL
Orelabrutinib	magas	R/R MCL, R/R CLL (Kína)
Tirabrutinib	magas	R/R PCNSL (Japán)
Pirtobrutinib	magas	R/R CLL/SLL
<i>Klinikai vizsgálat alatt:</i>		
Spebrutinib	magas	RA, DLBCL, FL
Branebrutinib	magas	AD, RA, SLE, SS
Edralbrutinib	magas	R/R B-sejtes NHL
DTRMWXHS-12	magas	R/R CLL, R/R NHL, MCL
Tolebrutinib	magas	MS, myasthenia gravis
Evobrutinib	mérsékelt	MS, SLE, RA
Elsubrutinib	magas	SLE, RA
AC0058TA	magas	SLE
TG-1701	magas	CLL, NHL
M7583	magas	B-sejtes malignitások
Nemtabrutinib	mérsékelt	CLL/SLL, RS, MZL, MCL, FL, WM
Fenebrutinib	magas	MS, CSU, SLE, RA, CLL, DLBCL
Vecabrutinib	magas	B-sejtes malignitások
HMPL-760	magas	CLL/SLL, NHL
BMS-986142	magas	RA, SS
BIIB091	magas	fázis I: egészséges önkéntesek
Rilzabrutinib	magas	ITP, wAIHA, asthma, AD, CSU, pemphigus
PRN473	magas	AD
SN-1011	magas	fázis I: egészséges önkéntesek
Remibrutinib	magas	MS, CSU, asthma, SS, hidradenitis suppurativa
NX-2127	-	B-sejtes malignitások

1. táblázat

BTK inhibitorok és alkalmazási területük

CLL: krónikus lymphocytás leukaemia, SLL: kis lymphocytás lymphoma, MCL: köpenysejtes lymphoma, GVHD: graft versus host betegség, WM: Waldenström macroglobulinaemia, MZL: marginális zóna lymphoma, R/R: relabáló vagy refrakter, PCNSL: primer központi idegrendszeri lymphoma, RA: rheumatoid arthritis, DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, FL: folliculáris lymphoma, AD: atópiás dermatitis, SLE: szisztémás lupus erythematosus, SS: Sjögren szindróma, NHL: non-Hodgkin lymphoma, MS: sclerosis multiplex, RS: Richter szindróma, CSU: krónikus spontán urticaria, ITP: immun thrombocytopenia, wAIHA: meleg autoimmun hemolitikus anaemia (33)

HS-ban a lézionális bőr széleskörű molekuláris szintű vizsgálata bizonyítja, hogy a B-lymphocyták és a plazma-sejtek központi szerepelők a kórkép pathomechanizmusá-

ban (34). Tekintettel arra, hogy ezen sejttípusok fejlődésének és funkcionálásának egyik fő mediátora a BTK enzim, a BTK útvonal gátlása megalapozott kezelési lehetőségnek

tűnik. Az AAD San Diego-ban rendezett éves találkozásán a Harvard Egyetem bőrgyógyász professzora, Dr. Alexa Kimball egy sikerrel zárult klinikai vizsgálat eredményeit ismertette, melyben 77 közepsúlyos-súlyos HS-ban szenvedő beteget remibrutinibbel, egy szelektív orális BTK inhibitorral kezeltek. A 16 hetes vizsgálati periódus végére, napi 2x25mg dózis mellett a remibrutinibet kapó páciensek 72.3%-a érte el a HiSCR50 értéket, szemben a placebo csoport 34.7%-os arányával. Ugyanezen csoportok összehasonlításakor a HiSCR75, a HiSCR90, valamint a szubjektív állapot felmérését célzó skála érték, a Patient's Global Assessment of Skin Pain Numeric Rating Scale 30 (NRS30) is lényegesen kedvezőbben alakult a BTK gátlóval kezelték között. Összességében véve a betegek jól tolerálták a készítményt, súlyosabb adverz reakció elvéve fordult csak elő, leggyakoribb mellékhatásként pedig a felső légúti infekciók magasabb incidenciáját jelentették. További, fázis III megerősítő vizsgálatok szükségesek a fenti klinikai adatok validálására. Ugyanakkor ezek az eredmények már határozottan rávilágítanak arra, hogy a jövőben a sejszintű pathogenezis megismerésén alapuló klinikai vizsgálatok miként képesek egy teljesen új perspektívát nyitni HS terápiájában (35).

Orális citokin inhibitorok

Noha ezek inkább rövid peptid molekulák (makrociklusos peptidok), mint a szó szoros értelmében vett kis molekulák, végül, de nem utolsó sorban megemlítenénk a gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyik legújabb generációját, a jelenleg kutatási fázisban lévő orális citokin inhibitorokat. Az immunmediálta gyulladásos kórképek klasszikus képviselője, a psoriasis kapcsán már rendelkezésre állnak vizsgálati eredmények az inflammatorikus kaskád meghatározó képviselőinek – mint pl. a TNF- α , IL-17, IL-23 – orális úton alkalmazható gátlószereiről. A jól ismert és mind a sikeresség, mind a biztonságosság terén bizonyított monoklonális antitestek esetleges hátrányait (pl. immunogenicitás, előállítás magas költsége és nehezebb hozzáférhetőség, intravénás/szubkután adagolásmód) kiküszöbölendő, a kis molekulású peptid gátlószerek egy költségkímélőbb és egyben kényelmesebb, szélesebb körben elérhető terápiás alternatívát jelenthetnek. Psoriasis vonatkozásában az élvonalban egy jelenleg még csak JNJ-2113 néven ismert, szájon át adható peptid molekulát találunk. Ez a készítmény az IL-23 receptornak kompetitív gátlószere, így hatásában az IL-23 ellenes monoklonális antitestekkel egyezik. Két fázis III vizsgálat zajlik, a korábban lezárult tanulmányok a szer kimagasló hatékonyságát és tolerálhatóságát vetítik előre. Tekintettel a molekuláris háttér megannyi pontján igazolt egyezésre, a pikkelysömörben jól teljesítő orális citokin inhibitorok kijelölhetik a következő irányt HS jövőbeli kezelésében is (5).

IRODALOM

1. *Anduquia-Garay, F., Rodríguez-Gutiérrez, MM., Poveda-Castillo, IT. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: Basic considerations for its approach: A narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. (2021) *68(6)*, 102679. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102679
2. *Krueger, JG., Frew, J., Jemec, GBE. és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: new insights into disease mechanisms and an evolving treatment landscape. *Br J Dermatol*. (2024) *190(2)*, 149-162. DOI: 10.1093/bjd/ljad345
3. *Damsky, W., Peterson, D., Ramseier, J. és mtsai.*: The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. (2021) *147(3)*, 814-826. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.022
4. *Kirby, JS., Okun, MM., Alavi, A. és mtsai.*: Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib (INCB054707) in patients with hidradenitis suppurativa in a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. (2024) *90(3)*, 521-529. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.10.034
5. *Drakos, A., Torres, T., Vender, R.*: Emerging Oral Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Review of Pipeline Agents. *Pharmaceutics*. (2024) *16(1)*, 111. DOI: 10.3390/pharmaceutics16010111
6. *Hunt, A., Qian, V., Olds, H. és mtsai.*: The Current Clinical Trial Landscape for Hidradenitis Suppurativa: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2023) *13(7)*, 1391-1407. DOI: 10.1007/s13555-023-00935-x
7. *Megino-Luque, C., Moiola, CP., Molins-Escuder, C. és mtsai.*: Small-Molecule Inhibitors (SMIs) as an Effective Therapeutic Strategy for Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. (2020) *12(10)*, 2751. DOI: 10.3390/cancers12102751
8. *Li, Q., Kang, C.*: Mechanisms of Action for Small Molecules Revealed by Structural Biology in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. (2020) *21(15)*, 5262. DOI: 10.3390/ijms21155262
9. *Wang, X., Lupardus, P., Laporte, SL. és mtsai.*: Structural biology of shared cytokine receptors. *Annu Rev Immunol*. (2009) *27*, 29-60. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090616
10. *Caporali, R., Germinario, S., Kacsándi, D. és mtsai.*: Start RA treatment – Biologics or JAK-inhibitors?. *Autoimmun Rev*. (2024) *23(1)*, 103429. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103429
11. *Schwartz, DM., Bonelli, M., Gadina, M. és mtsai.*: Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. (2016) *12(1)*, 25-36. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167
12. *Jou, E.*: Type 1 and type 2 cytokine-mediated immune orchestration in the tumour microenvironment and their therapeutic potential. *Explor Target Antitumor Ther*. (2023) *4(3)*, 474-497. DOI: 10.37349/etat.2023.00146
13. *Siveen, KS., Prabhu, KS., Achkar, IW. és mtsai.*: Role of Non Receptor Tyrosine Kinases in Hematological Malignancies and its Targeting by Natural Products. *Mol Cancer*. (2018) *17(1)*, 31. DOI: 10.1186/s12943-018-0788-y
14. *Samuel, C., Cornman, H., Kambala, A. és mtsai.*: A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2023) *13(3)*, 729-749. DOI: 10.1007/s13555-023-00892-5
15. *Lin, CM., Cooles, FA., Isaacs, JD.*: Basic Mechanisms of JAK Inhibition. *Mediterr J Rheumatol*. (2020) *31(Suppl 1)*, 100-104. DOI: 10.31138/mjr.31.1.100
16. *Hu, Q., Bian, Q., Rong, D. és mtsai.*: JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens. *Front Bioeng Biotechnol*. (2023) *11*, 1110765. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1110765
17. *Ryguła, I., Pikiiewicz, W., Kaminiów, K.*: Novel Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Dermatologic Conditions. *Molecules*. (2023) *28(24)*, 8064. DOI: 10.3390/molecules28248064
18. *Drugs. Which JAK inhibitors are approved in the U.S?* [Internet]. *Drugs.com*; 2023 Dec 6. Available from: <https://www.drugs.com/medical-answers/jak-inhibitors-approved-3575793/>
19. *European Medicines Agency*. Available from: <https://www.ema.europa.eu>
20. *Hoy, SM.*: Deucravacitinib: First Approval. *Drugs*. (2022) *82(17)*, 1671-1679. DOI: 10.1007/s40265-022-01796-y

21. Nussbaum, D., McCormick, E., Desai, S. és mtsai.: Off-Label Uses of JAK Inhibitors in Dermatology. *J Drugs Dermatol.* (2022) *21(10)*, 1143.
22. Martora, F., Scalvenzi, M., Ruggiero, A. és mtsai.: Hidradenitis Suppurativa and JAK Inhibitors: A Review of the Published Literature. *Medicina (Kaunas).* (2023) *59(4)*, 801. DOI: 10.3390/medicina59040801
23. Alavi, A., Hamzavi, I., Brown, K. és mtsai.: Janus kinase 1 inhibitor INCB054707 for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from two phase II studies. *Br J Dermatol.* (2022) *186(5)*, 803-813. DOI: 10.1111/bjd.20969
24. Kozera, E., Flora, A., Frew, JW.: Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* (2022) *87(6)*, 1440-1442. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.047
25. Kimball, AB., Ackerman, L., Schlosser, BJ. és mtsai.: 43799 Efficacy and Safety of Upadacitinib in Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Dermatol.* (2023) *89(3)*, Supplement, AB42. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.07.172
26. Savage, KT., Santillan, MR., Flood, KS. és mtsai.: Tofacitinib shows benefit in conjunction with other therapies in recalcitrant hidradenitis suppurativa patients. *JAAD Case Rep.* (2020) *6(2)*, 99-102. DOI: 10.1016/j.jdc.2019.10.010
27. Kimball, AB., Peeva, E., Forman, S. és mtsai.: Breprocitinib, Zimlovisertib, and Ropsacitinib in Hidradenitis Suppurativa. *NEJM Evid.* (2024) *3(3)*, EVIDoA2300155. DOI: 10.1056/EVI-Doa2300155
28. Incyte. *Incyte Announces New Data From Phase 2 Study Evaluating Ruxolitinib Cream (Opzelura®) In Patients With Mild-To-Moderate Hidradenitis Suppurativa* [Internet]. investor.incyte.com; 2024 Márc 10. Available from: <https://investor.incyte.com/news-releases/news-release-details/incyte-announces-new-data-phase-2-study-evaluating-ruxolitinib>
29. *ClinicalTrials. Topical Ruxolitinib 1.5% for Hidradenitis Suppurativa Treatment* [Internet]. classic.clinicaltrials.gov; 2023 Dec 18. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414514>
30. Singh, SP.: Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer.* (2018) *17(1)*, 57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z
31. Daniel, A., Ghez, D., Ravaiau, C. és mtsai.: Ibrutinib as a treatment of hematologic autoimmune disorders in patients with indolent B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* (2022) *109(6)*, 719-727. DOI: 10.1111/ejh.13858
32. Rozkiewicz, D., Hermanowicz, M., Kwiatkowska, I. és mtsai.: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Pre-clinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. *Molecules.* (2023) *28(5)*, 2400. DOI: 10.3390/molecules28052400
33. Alu, A., Lei, H., Han, X. és mtsai.: BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol.* (2022) *15(1)*, 138. DOI: 10.1186/s13045-022-01353-w
34. Gudjonsson, JE., Tsoi, LC., Ma, F. és mtsai.: Contribution of plasma cells and B cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis. *JCI Insight.* (2020) *5(19)*, e139930. DOI: 10.1172/jci.insight.139930
35. *Medpagetoday. Hidradenitis Suppurativa Responds Quickly to Novel BTK Inhibitor* (Internet). medpagetoday.com; 2024 Márc 11. Available from: <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aad/109105>

Érkezett: 2024.05.03.

Közlésre elfogadva: 2024.05.17.

Hol tartunk a hajhullás kezelésében?

What's new in the treatment of hair loss?

FRIEDMAN-CSERHALMI PÉTER DR.¹, NÉMETH KRISZTIÁN DR.^{2,3}

The Skin Center Dermatology Group, New City, New York, USA¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest²

ProHealth Medical Group, New Berlin, Wisconsin, USA³

ÖSSZEFOGLALÁS

Világszerte egyre több beteget diagnosztizálnak hajhullással kapcsolatos problémákkal. Egészen a közelmúltig az alopecia terápiás lehetőségei korlátozottak voltak, de az utóbbi években egyre több új terápiás modalitás látott napvilágot, ami reményt ad a hajhullás hatékonyabb kezelésére. Ebben az összefoglalóban áttekintjük a jelenleg használt leghatékonyabb helyi és szisztémás kezelési módszereket, kezdve a Janus kináz inhibitoroktól (JAKi), a vérlemezkékben gazdag plazma (Platelet Rich Plasma vagy PRP) kezelésein át, az antiandrogén (finaszterid, spironolakton stb) és minoxidil terápiáig, valamint említést teszünk a digitális trichoszkópiáról.

Kulcsszavak:

hajhullás kezelése – JAK inhibitorok – PRP, finaszterid – spironolakton – minoxidil – digitális trichoszkópia

SUMMARY

More and more patients worldwide are being diagnosed with hair loss problems. Until recently, the therapeutic options for alopecia were limited, but in recent years a growing number of new therapeutic modalities have emerged, offering hope for more effective treatment of hair loss. In this article, we review the most effective topical and systemic treatment modalities currently in use, ranging from Janus Kinase Inhibitors (JAKi), Platelet Rich Plasma (PRP) treatment, to anti-androgen and minoxidil treatment.

Key words:

hair loss therapies – JAK inhibitors – PRP – finasteride – spironolactone – minoxidil – digital trichoscopy

Számtalan hajhullástípus létezik, melyeket aszerint csoportosíthatunk, hogy mely részét érintik a hajás fejbőrnek, mi a pathogenezisük, és hogy reverzibilis e az adott folyamat. A leggyakoribb alopecia fajta az androgén hajhullás, ami genetikai és hormonális tényezőktől függ elsősorban, és férfiakat és nőket egyaránt érinti (1). Az úgynevezett telogen effluvium egy szisztémás stresszorok (magas láz, trauma, krónikus szisztémás gyulladásos betegségek, pajzsmirigy betegségek stb.) által kiváltott, az anagén effluvium egy például kemoterápiás kezelés után jelentkező sokkal diffúzabb, de általában visszafordítható hajhullástípus (1). A gyulladásos, (autoimmun) és potenciálisan reverzibilis (tehát nem hegesedő) hajhullások közé soroljuk az alopecia areatát (AA) (2), míg a lichen planopilaris, frontalis fibrotizáló alopecia vagy a diszkoid lupusz irreverzibilis, hegesedő hajhullásra klinikai példa (3). Az elmúlt évtizedben a

hajhullás kezelése forradalmi változásokon esett át. Régen ismert gyógyszerek kiterjedtebb felhasználása, új gyógyszerek bevezetése, és ezek kombinációja reményt ígér elsősorban androgén alopeciában, és alopecia areatában szenvedő betegeknek, de több új kutatás arra enged következtetni, hogy akár hegesedő hajhullásban szenvedők is profitálhatnak egyes kezelésekből, vagy ezek együtteséből (4). A következő néhány oldalon összefoglaljuk a jelenleg elérhető leggyakrabban használt alopecia kezelési módokat.

JAKi

Az AA, különösen annak hirtelen jelentkező, súlyos formája, jelentős lelki terhet ró a betegekre és sok esetben pszichés problémákhoz vezet. A bőrgyógyászatban a közelmúlt talán egyik legnagyobb áttörése a JAKi alkal-

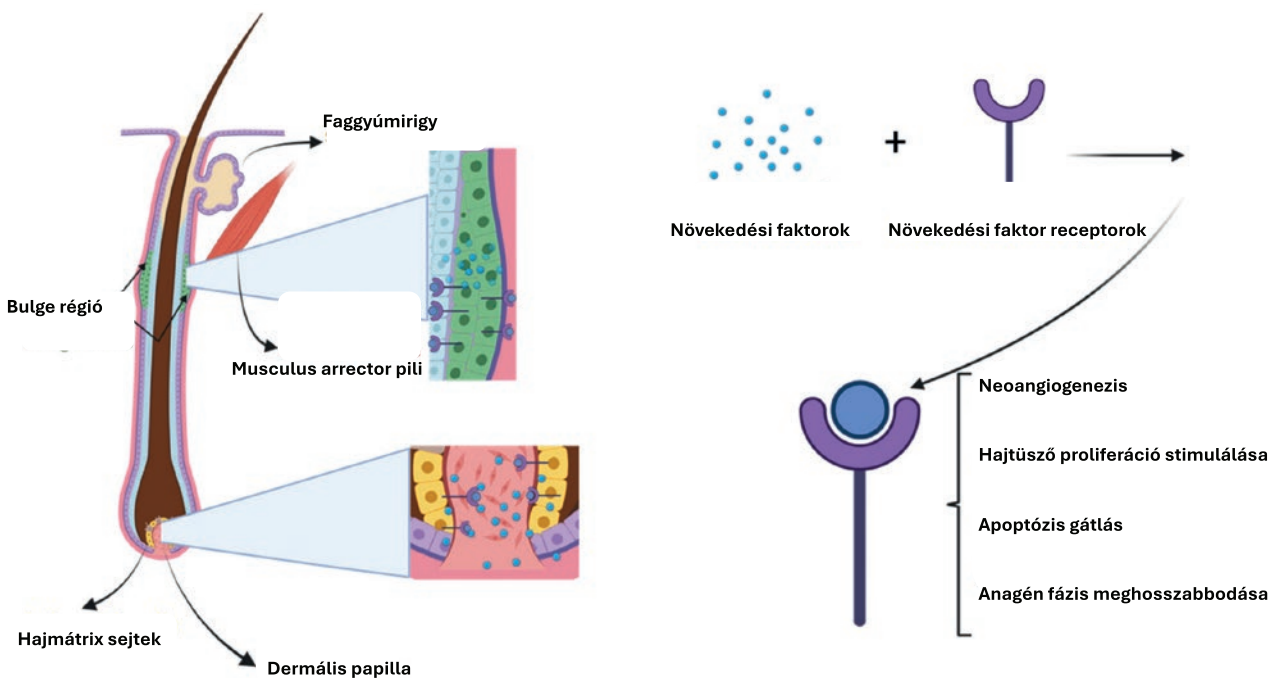
mazása ennek az autoimmun kórképnek a kezelésére(5). Évekig, a reumatológiában is használt JAKi-ok, mint a tofacitinib, indikáción túli használata jelentette az egyetlen lehetőséget a JAK jelátviteli út gátlására az AA-s betegekben(6). A kezdeti áttörő sikereket követően több más szisztémás JAKi került kifejlesztésre, amik közül a baricitinibet 2022 júniusában(7), a ritlicitinibet egy évvel később, 2023 júniusában engedélyezte az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) súlyos, a fejbőr legalább 50%-át érintő AA kezelésére (8). Noha a tofacitinibbel szerzett kezdeti tapasztalatok miatt a JAKi-ok ún. kiemelt figyelmeztetést – más néven keretes vagy „fekete doboz” figyelmeztetést – kaptak az esetleges súlyos mellékhatások, mint a vérrögképződés, citopéniák stb. miatt, egyre több új adat támasztja alá a JAKi-k, különösen a bőrgyógyászatban használt új generációs gyógyszerek közepes-hosszútávú biztonságosságát(9). Összességében tehát elmondható, hogy a lehetséges kockázatokról szóló megfelelő tanácsadást követően és szoros nyomon követéssel a szisztémás JAKi-k forradalmi megoldást jelentenek az AA kezelésében.

Vérlemezekben gazdag plazma (Platelet Rich Plasma vagy PRP)

Az intralézionális injekciók szerves részét képezik a bőrgyógyászok terápiás arsenáljának. Nincs ez másképp a hajhullás kezelésében sem. Noha az intralézionális szteroid injekciót már régóta alkalmazzák az AA kezelésére, a beteg saját véréből nyert vérlemezkében gazdag plaz-

ma terápiás felhasználása hajhullásban viszonylag újnak számít. Az ortopédsebészek által előszeretettel használt módszer először izületi sérülések és degeneratív izületi betegségek kezelésében lett kipróbálva (10). Mivel a módszer hatékony, biztonságos és viszonylag egyszerű, más szakterületek, így például a bőrgyógyászat is elkezdte alkalmazni a PRP terápiát. A legelterjedtebb bőrgyógyászati felhasználása a PRP-nek a hajhullás kezelése (11). Miután a PRP-t a hajas fejbőr dermiszibe illetve a bőr alá fecskendezik, a vérlemezkék citokineket és növekedési faktorokat juttatnak a bulge régió és a hajhagymák közelébe, amik együttesen stimulálólólag hatnak a hajfollikulusok növekedésére (1. ábra) (12,13). Az eljárás egyszerű laboratóriumi eszközök, mint például egy asztali centrifuga és a vérlemezkédús plazma frakcióinak szeparálást elősegítő vérvételi csövek szükségesek. A legtöbb egyszerűhasználatos fogyóeszköz már előre összeállított készletek formájában is elérhető (11,12). A technika további előnye, hogy különböző hajhullástípusok (androgén alopecia, gyulladással járó alopeciák stb.) etiológiától függetlenül kezelhetőek ezzel a módszerrel (12). Mivel az eljárás könnyen elsajátítható, és minimális beruházást igényel, a legtöbb bőrgyógyász könnyen bevezetheti ezt a praxisában.

A PRP kezelés mellett vannak más újabb, vagy régebb óta elérhető, de folyamatosan fejlődő bőrszöveti beavatkozások is. A mezoterápia, azaz a gyógyszerkeverékek nagyon kis dózisu fejbőrbe injekciózása, több klinikai vizsgálatban is hajnövekedést stimuláló hatással bírt (14), míg az össejteket felhasználó és az exoszóma



1. ábra

Thrombociták hatása a hajnövekedésre (13). A thrombociták által szekretált növekedési faktorok a bulge régióban és a hajmátrixban és a dermális papillában serkentőleg hatnak az angiogenezisre, a hajfollikulusban található sejtek proliferációjára, elnyújtják a follikulus anagén növekedési fázisát, és gátolják a sejtek apoptózisát

alapú kezelések szintén kezdenek elterjedni (15). Ezek az utóbbi kezelési módok még a korai klinikai kipróbálás stádiumában vannak, ezért nagyszabású vizsgálati eredmények, és konszenzusos kezelési protokollok egyelőre nem állnak rendelkezésre. Végül, de nem utolsósorban, a hajátültetés semmiképpen sem újszerű eljárás, de folyamatosan fejlődik, beleértve a hajátültető robotok megjelenését is (16). A mai modern hajátültetés sokkal kedvezőbb eredményekkel jár, mint az első próbálkozások, és a legújabb eljárások széles körben elérhetőek a betegek számára.

Alacsony dózisú minoxidil (low-dose oral minoxidil vagy LDOM)

Egy másik kezelés, amely a különböző típusú hajhullások, többek között az AA és az androgén alopecia gyógyításának részét képezheti, az LDOM. Míg a lokális minoxidilt évtizedek óta alkalmazzák androgén alopecia kezelésére (17), az eredeti, szisztémás antihipertenzív gyógyszert – a lehetséges súlyos mellékhatások miatt – eddig elvétve használtuk a bőrgyógyászatban. Ez a gyakorlat a közelmúltban változott meg, miután több klinikai próba is azt bizonyítja, hogy az alacsony dózisú (szubantihipertenzív adagolású) minoxidil terápiás hatással rendelkezik hajhullásos kórképekben (18). Az LDOM fiatal és egészséges betegeknél, valamint szív- és érrendszeri betegségben szenvedőknél is biztonságosnak tűnt (19,20). A ritka mellékhatásokról (alsó végtagi ödéma, perikardiális folyadékgyülem stb.) természetesen tájékoztatni kell a beteget, de az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy általánosságban a LDOM-t jól tolerálják a betegek (19). A leggyakoribb (és talán legzavaróbb) mellékhatás a női betegek túlzott arcszőrzet növekedése (19). Ezt azonban lehet kezelni, és ennek a mellékhatásnak előfordulása jelentősen csökkenthető, ha a LDOM-t olyan anti-androgénnel, mint például a szisztémás spironolakton kombináljuk (21). Mivel most már egyre több tanulmány támasztja alá az LDOM hatékonyságát és biztonságosságát, és a sajtó is egyre többet foglalkozik ezzel a témával, napjainkban a szisztémás minoxidil az egyik leggyakrabban felírt hajnövesztő kezeléssé vált az Egyesült Államokban (22).

Spironolakton

A spironolakton az androgénreceptorok kompetitív blokkoló hatása miatt nőkben androgén hormonok által mediált hajhullás kezelésére használható (23). Sokáig a spironolakton kezelés ideje alatt rendszeres laboratóriumi ellenőrzés volt ajánlott (különösen a szérum káliumszint monitorozása), ami megnehezítette a gyógyszer rutinszerű elterjedését, és azt a látszatot keltette, hogy a spironolakton alapvetően egy veszélyes gyógyszer. A legújabb vizsgálatok azt mutatják, hogy különösen fiatalabb, egészséges nők esetében nincs szükség rendszeresen laboratóriumi vizsgálatokra (24). A leggyakoribb mellékhatások a menorrhagia/metrorrhagia és a mastodynia (25). Ezek a

mellékhatások általában jól kezelhetőek a spironolakton dózisának csökkentésével, illetve orális fogamzásgátló felírásával. A spironolakton alkalmazásának újabb módja az LDOM-mal való kombináció. Mint az előző bekezdésben említettük, ez a terápiás kombináció nemcsak hatékonyabb hajhullás elleni kezelést jelent, hanem a spironolakton hirsutizmus elleni hatása, – ami a policisztás ovárium szindróma kezelésében is bevált (26) – and the use of this drug as a single agent in the long-term therapy of hirsute patients with either polycystic ovary syndrome (PCOS – jól jöhet az LDOM-hoz társuló túlzott arcszőrzetnövekedés csökkentésében is (21).

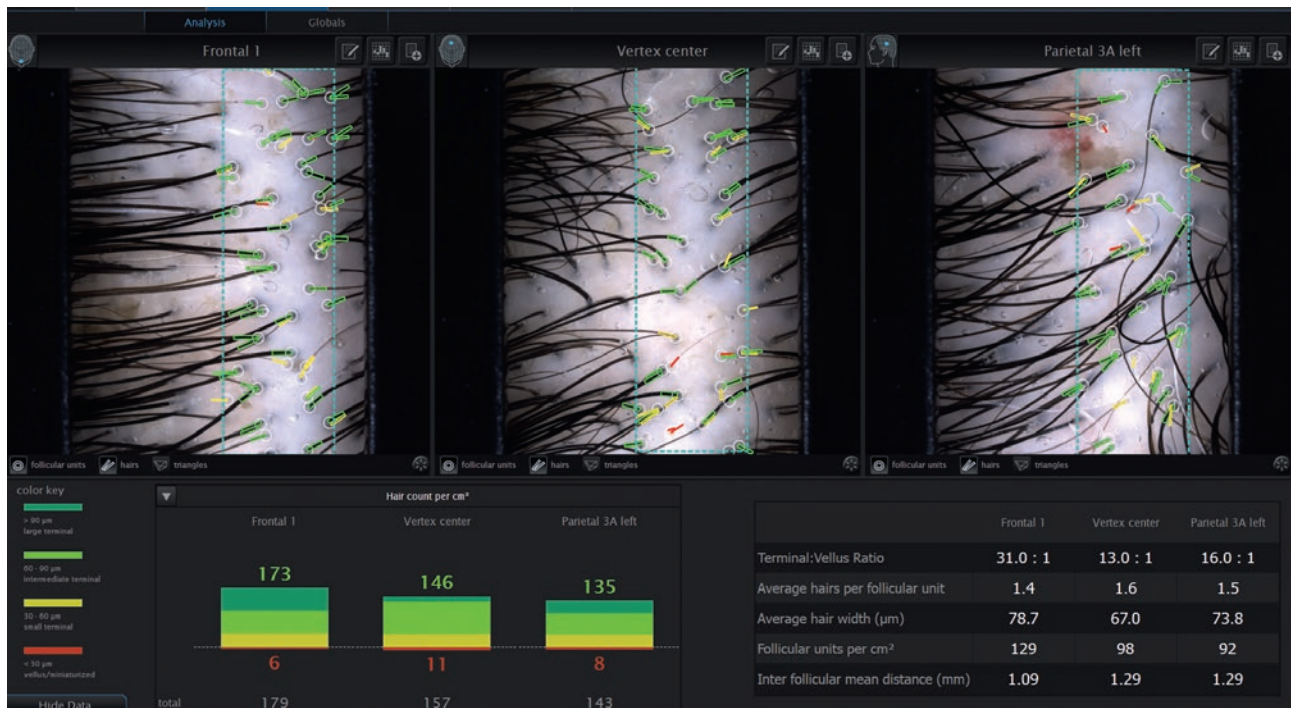
Helyi kezelés finaszteriddel

A szájon át szedhető finaszterid egy az FDA által engedélyezett szisztémás terápia a férfiak androgén alopeciájának kezelésére. A gyógyszer a dihidrotesztoszteron szintjét csökkenti a hajfollikulusokban, azáltal, hogy blokkolja az 5-alfa redukáz enzimet, és ezáltal megakadályozza a tesztoszteron konverzióját dihidrotesztoszteronná (27). Noha a finaszterid tableta régóta az egyik leghatékonyabb kezelési módszernek számít androgén alopeciában, egyre nagyobb aggodalomra adnak okot a súlyos és potenciálisan tartós mellékhatások, például a szexuális diszfunkció, a depresszió, és az öngyilkossági gondolatok. E hatások kombinációját ma poszt-finaszterid szindrómának nevezik (28). Egy betegjogi csoport petíciójára reagálva az FDA most már kötelezővé teszi az “öngyilkossági gondolatok és viselkedés” feltüntetését a betegtájékoztató szereplő mellékhatások listáján. Míg számtalan beteg profitál a hosszútávú, mellékhatásmentes szájon át szedett finaszteridkezelés előnyeiből, azok számára, akiknél ezek a tünetek jelentkeztek, vagy akik alacsonyabb kockázatú kezelési lehetőséget szeretnének, a helyi finaszterid készítmények egy potenciális alternatívát jelentenek. Egyre több tanulmány bizonyítja, hogy a helyi alkalmazás a finaszterid használatának egy nagyon hatékony módja. Helyileg alkalmazva a gyógyszer mellékhatásprofilja lényegében megegyezik a placebóéval, miközben hatékonysága a szájon át alkalmazott változatéval vetekedik (29).

A finaszterid egy továbbfejlesztett változata a dutaszterid, ami adható szájon át, de a legújabb kutatások szerint helyi kezelésben (mezoterápia formájában) is hatékony az androgen alopecia kezelésében (30).

Digitális trichoszkópia

A trichoszkópia – a fejbőr és a haj dermoszkópiája – egy régóta ismert módszer, amely segítheti a hajhullás diagnózisát (31). A digitális trichoszkópia során nyert képek felhasználhatók a hajhullás elleni kezelések hatékonyságának ellenőrzésére. Az egyik ilyen mesterséges intelligencián alapuló rendszer a Canfield által készített HairMetrix, amely a hajszálfejről készült digitális trichoszkópiás képeket használja. A szoftver a hajsűrűséget és a hajvastagságot kvantitálja, így a kezelések sikerének objektív értékelése lehetővé válik (2. ábra).



2. ábra

A hajás fejbőr mesterséges intelligencián alapuló alapú elemzése. A hajhullás kezelésének hatékonysága objektíven értékelhető a fejbőr különböző területeiről készült digitális trikoszkópiás képek elemzésével. A szoftver azonosítja a tüszőnyílásokat és a hajszálakat, valamint megméri a hajszálak vastagságát, lehetővé téve olyan mérőszámok kiszámítását, mint például a terminális-vellus (velőnélküli) haj aránya, vagy a hajszálak száma tüszőegységenként. Ezenkívül számszerűsíteni tudjuk az egységnyi felületre eső hajfollikulusok számát, és ezek egymástól mért távolságát

Összefoglalás

A hajhullás kezelése egy gyorsan fejlődő terület a bőrgyógyászatban. Az elmúlt 10 év során megduplázódott az évente megjelenő, a hajhullással foglalkozó cikkek száma. Számos új kezelési móddal és a régi kezelési módok továbbfejlesztett változataival találkozhatunk. Egyre inkább egyetértünk abban is, hogy a hajhullás különböző típusainak kezelési módjai között átfedés van, és az optimális megoldás valószínűleg egy kombinált megközelítés, amely a beteg és az adott betegség sajátosságait is figyelembe veszi (32). Tekintettel arra, hogy az alopecia kezelése egy gyorsan fejlődő ága a bőrgyógyászatnak, kritikus fontosságú, hogy szorosan kövessük az új fejleményeket a hajhullás területén, hogy mindig a legjobb kezelést kínálhassuk betegeinknek.

IRODALOM

1. Phillips TG, Slomiany WP, Allison R.: Hair Loss: Common Causes and Treatment. *Am Fam Physician*. (2017) Sep 15 96(6), 371–8. DOI: None
2. Singh R, Kumar P, Kumar D és mtsai.: Alopecia areata: review of epidemiology, pathophysiology, current treatments and nanoparticulate delivery system. *Ther Deliv*. (2024) Mar 15(3), 193–210. DOI: 10.4155/tde-2023-0071
3. Cummins DM, Chaudhry IH, Harries M. Scarring Alopecias: Pathology and an Update on Digital Developments. *Biomedicine*. (2021) Nov 24 9(12), 1755. DOI: 10.3390/biomedicine9121755
4. Ly N, McClure EM, Hordinsky MK és mtsai.: Safety and Efficacy of Minoxidil Treatment in Scarring Alopecia: A Scoping Review. *J Drugs Dermatol JDD*. (2024) Mar 1 23(3), 146–51. DOI: 10.36849/jdd.7743
5. Liu M, Gao Y, Yuan Y és mtsai.: Janus Kinase Inhibitors for Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. (2023) Jun 27 6(6), e2320351. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20351
6. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S és mtsai.: Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. *JAMA Dermatol*. (2017) Jun 1 153(6), 600. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0001
7. Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T.: Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drugs*. (2023) Jun 83(9), 761–70. DOI: 10.1007/s40265-023-01873-w
8. Blair HA.: Ritlecitinib: First Approval. *Drugs*. (2023) Sep 83(14), 1315–21. DOI: 10.1007/s40265-023-01928-y
9. Mateos-Haro M, Novoa-Candia M, Sánchez Vanegas G és mtsai.: Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis. *Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database Syst Rev (Internet)*. (2023) Oct 23 (cited 2024 Apr 17), 2023(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013719.pub2> DOI: 10.1002/14651858.CD013719.pub2
10. Pretorius J, Habash M, Ghobrial B és mtsai.: Current Status and Advancements in Platelet-Rich Plasma Therapy. *Cureus [Internet]*. (2023) Oct 17 (cited 2024 Apr 17), Available from: <https://www.cureus.com/articles/182211-current-status-and-advancements-in-platelet-rich-plasma-therapy> DOI: 10.7759/cureus.47176
11. Dubin DP, Lin MJ, Leight HM és mtsai.: The effect of platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: A randomized

- controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* (2020) Nov 83(5), 1294–7. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1021
12. *Badran KW, Sand JP.*: Platelet-Rich Plasma for Hair Loss. *Facial Plast Surg Clin N Am.* (2018) Nov 26(4), 469–85. DOI: 10.1016/j.fsc.2018.06.008
 13. *Vladulescu D, Scurtu LG, Simionescu AA és mtsai.*: Platelet-Rich Plasma (PRP) in Dermatology: Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Biomedicines.* (2023) Dec 19 12(1), 7. DOI: 10.3390/biomedicines12010007
 14. *Rodríguez-Cuadrado FJ, Pinto-Pulido EL, Fernández-Parra M.* Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: a concise review of the literature. *Eur J Dermatol.* (2023) Feb 33(1), 72–72. DOI: 10.1684/ejd.2023.4443
 15. *Park B, Choi H, Huh G és mtsai.*: Effects of exosome from adipose-derived stem cell on hair loss: A retrospective analysis of 39 patients. *J Cosmet Dermatol.* (2022) May 21(5), 2282–4. DOI: 10.1111/jocd.14846
 16. *Jimenez F, Alam M, Vogel JE és mtsai.*: Hair transplantation: Basic overview. *J Am Acad Dermatol.* (2021) Oct 85(4), 803–14. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.03.124
 17. *Olsen EA, Dunlap FE, Funicella T és mtsai.*: A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* (2002) Sep 47(3), 377–85. DOI: 10.1067/mjd.2002.124088
 18. *Beach RA, McDonald KA, Muylaert Barrett B.* Low-dose oral minoxidil for treating alopecia: A 3-year North American retrospective case series. *J Am Acad Dermatol.* (2021) Mar 84(3), 761–3. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.032
 19. *Vañó-Galván S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A és mtsai.*: Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol.* (2021) Jun 84(6), 1644–51. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.02.054
 20. *Jimenez-Cauhe J, Pirmez R, Müller-Ramos P és mtsai.*: [Artículo traducido] Seguridad de minoxidil oral a dosis bajas en pacientes con hipertensión o arritmias: estudio multicéntrico de 264 pacientes. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* (2024) Jan 115(1), T28–35. DOI: 10.1016/j.ad.2023.10.033
 21. *Olamiju B, Craiglow BG.*: Combination oral minoxidil and spironolactone for the treatment of androgenetic alopecia in adolescent girls. *J Am Acad Dermatol.* (2021) Jun 84(6), 1689–91. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.097
 22. *Goodwin Cartwright BM, Wang M, Rodriguez P és mtsai.*: Changes in Minoxidil Prescribing After Media Attention About Oral Use for Hair Loss. *JAMA Netw Open.* (2023) May 9 6(5), e2312477. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.12477
 23. *Burns LJ, De Souza B, Flynn E és mtsai.*: Spironolactone for treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* (2020) Jul 83(1), 276–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.087
 24. *Plante J, Robinson I, Elston D.*: The need for potassium monitoring in women on spironolactone for dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol.* (2022) Nov 87(5), 1097–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.01.010
 25. *Wang Y, Lipner SR.*: Retrospective analysis of adverse events with spironolactone in females reported to the United States Food and Drug Administration. *Int J Womens Dermatol.* (2020) Sep 6(4), 272–6. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.05.002
 26. *Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S és mtsai.*: Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* (2000) May 19 52(5), 587–94. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.00982.x
 27. *Varothai S, Bergfeld WF.*: Androgenetic Alopecia: An Evidence-Based Treatment Update. *Am J Clin Dermatol.* (2014) Jul 15(3), 217–30. DOI: 10.1007/s40257-014-0077-5
 28. *Liefeld HHJ, Debruyne FMJ, Reisman Y.*: The post-finasteride syndrome: possible etiological mechanisms and symptoms. *Int J Impot Res (Internet).* (2023) Sep 11 (cited 2024 Apr 17); Available from: <https://www.nature.com/articles/s41443-023-00759-5> DOI: 10.1038/s41443-023-00759-5
 29. *Gupta AK, Talukder M.*: Topical finasteride for male and female pattern hair loss: Is it a safe and effective alternative? *J Cosmet Dermatol.* (2022) May 21(5), 1841–8. DOI: 10.1111/jocd.14895
 30. *Estill MC, Ford A, Omeira R és mtsai.*: Finasteride and Dutasteride for the Treatment of Male Androgenetic Alopecia: A Review of Efficacy and Reproductive Adverse Effects. *Georget Med Rev (Internet).* (2023) Oct 27 (cited 2024 Apr 28) 7(1). Available from: <https://gmr.scholasticahq.com/article/88531-finasteride-and-dutasteride-for-the-treatment-of-male-androgenetic-alopecia-a-review-of-efficacy-and-reproductive-adverse-effects> DOI: 10.52504/001c.88531
 31. *Rudnicka L, Rakowska A, Olszewska M.*: Trichoscopy. *Dermatol Clin.* (2013) Jan 31(1), 29–41. DOI: 10.1016/j.det.2012.08.011
 32. *Deoghare S, Sadick NS.*: Combination therapy in female pattern hair loss. *J Cosmet Laser Ther.* (2023) May 19 25(1–4), 1–6. DOI: 10.1080/14764172.2023.2222942

Érkezett: 2024.05.03.

Közlésre elfogadva: 2024.05.27.

Kombinált kortikoszteroid és etanercept terápia toxikus epidermális nekrolízisben

Combined corticosteroid and etanercept therapy in toxic epidermal necrolysis

KOSZORÚ KAMILLA DR.¹, HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹,
RÓBERT LILI DR.¹, KEMÉNY LAJOS VINCE DR.^{1,2}, HÁRSING JUDIT DR.¹,
MAKÓ SAROLTA DR.^{1,3}, CZINTNER DÓRA DR.¹, BLÁGA KINCŐS DR.¹, HOLLÓ PÉTER DR.¹
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Semmelweis Egyetem, HCEMM-SE Transzlációs Dermatológiai Kutatócsoport, Budapest²,
Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy lamotrigin által indukált toxikus epidermális nekrolízis (TEN) miatt hospitalizált 34 éves nőbeteg esetét mutatják be. A beteg hospitalizációjakor észlelt kezdeti klinikai kép alapján bőr-, valamint száj- és genitális nyálkahártya érintettséggel járó TEN diagnózisa merült fel, melyet a szövettani vizsgálat később alátámasztott. A megkezdett magas dózisú szisztémás kortikoszteroid kezelés mellett észlelt progresszió miatt, a hospitalizáció második napján a terápia etanercepttel való kiegészítése mellett döntöttünk. A beteg összesen 2x50 mg etanercept kezelésben részesült, három nap különbséggel, indikáción túli gyógyszerrendelési engedély birtokában. A kortikoszteroid dózisának fokozatos csökkentése mellett a betegség progressziója megállt, az alkalmazott kombinált terápia mellett adverz esemény nem lépett fel. Tekintettel a betegség ritkaságára, kevés evidencia áll rendelkezésre a TEN esetén alkalmazható terápiás lehetőségekről. Esetünkben az etanercept kezelés indikáción túli gyógyszerrendelési engedély birtokában történt. Tudomásunk szerint Magyarországon elsőként alkalmaztunk TNF- α gátló etanerceptet TEN-ben és eredményeink megerősítik azon irodalmi adatokat, melyek szerint a kortikoszteroidok etanercepttel való kombinációja biztonságos és valószínűleg hatékony kezelés TEN-ben, csökkenti a kortikoszteroid igényt és lerövidíti a felépülési időt.

Kulcsszavak:

Toxikus epidermális nekrolízis –
Lyell-szindróma – TNF- α gátló, etanercept

SUMMARY

The authors present the case of a 34-year-old female patient hospitalized for lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). The initial clinical presentation suggested TEN with cutaneous, oral, and genital mucosal involvement, which was later confirmed by histopathological examination. Because of the progression observed with the high-dose systemic corticosteroid treatment, etanercept was added to the therapy on the second day of hospitalization. The patient received a total of 2x50 mg etanercept subcutaneously, three days apart. The corticosteroid dose could be gradually reduced, the progression of disease stopped, and no adverse effects were observed. Due to the rarity of the disease, there is little evidence on therapeutic options for TEN. To our knowledge, the treatment was provisioned by licensing of Health Authorities our case was the first in Hungary to apply the TNF- α inhibitor etanercept in TEN and our results support the available data in the literature that the combination of corticosteroids with etanercept may be a safe and effective treatment in TEN and may reduce the dose of corticosteroids and recovery time.

Key words:

Toxic epidermal necrolysis – Lyell syndrome –
TNF- α inhibitor – etanercept

A toxikus epidermális nekrolízis (TEN, más néven Lyell-szindróma) egy ritka, általában gyógyszer által kiváltott, potenciálisan életveszélyes betegség, melyet keratino-

cita necrosis következtében kiterjedt bőr- és nyálkahártya eróziók jellemeznek. A gyógyszereszedés kezdetét követően általában 4-28 nappal indulnak a tünetek, a leggyakrabban

	Pontszám	
	0	1
Életkor	40 év alatt	40 év fölött
Malignus alapbetegség	nem	igen
Szívfrekvencia	< 120/perc	≥ 120/perc
Szérum karbamid szint	≤ 10 mmol/l	> 10 mmol/l
Hámszáj által érintett testfelszín	< 10%	≥ 10%
Szérum bikarbonát szint	≥ 20 mmol/l	< 20 mmol/l
Szérum glukóz szint	≤ 13,88 mmol/l	> 13,88 mmol/l

1. táblázat

A SCORTEN pontszám számítása (5)

jelentett kiváltó gyógyszerek többek között az allopurinol, antiepileptikumok, szulfonamidok és penicillin származékok (1). A patomechanizmus középpontjában a CD8+ citotoxikus T-limfociták és NK-sejtek, valamint az általuk termelt citolitikus mediátorok (FasL, granulizin, perforin, granzim B) állnak, továbbá több citokin (pl. IL-15, TNF- α , IFN- γ) is hozzájárul a folyamat fenntartásához (2, 3). A TNF- α pl. szerepet játszik a keratinocita apoptózisban és jelenléte kimutatható a TEN betegek szérumában, illetve hólyag bennéjében (4). A súlyosság és prognózis megítélésére nemzetközileg egységes pontrendszerek léteznek, ilyen pl. a SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrolysis), mely az alábbi paraméterek figyelembe vételével adja meg a mortalitás rizikóját: életkor, malignus alap-

betegség megléte, szívfrekvencia, hámszáj által érintett testfelszín %-a, szérum karbamid-, glukóz-, és bikarbonát-szint (1. táblázat) (5). A skálán 0-1 pontszám esetén a mortalitás 3,2%, míg 5, vagy afölötti pontszám esetén 90%<.

A kezelés a kiváltó gyógyszer azonnali elhagyásán és szupportív terápián (sebkezelés, elektrolit- és cukorháztartás stabilizálása, volumenpótlás, fájdalom- és lázcsillapítás, trombózis profilaxis, infekció kontroll, stb.) alapul (6). Az aktív kezeléssel jelenleg nincs egyértelmű konszenzus; tekintettel a súlyos betegség ritka mivoltára, nem áll rendelkezésre elegendő nagy elemszámú, randomizált kontrollált vizsgálat, mely megfelelően magas szintű evidenciát biztosítana. Mindazonáltal az irodalomban elérhető adatok alapján az intravénás immunglobulin (IVIG),



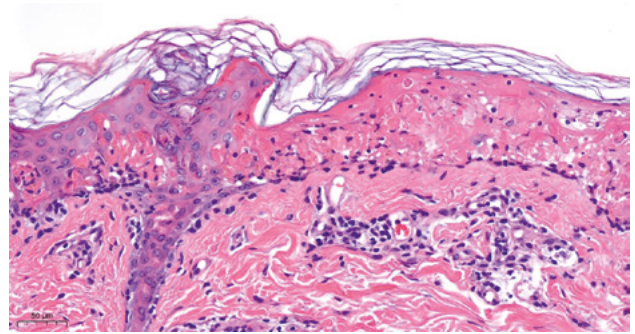
1. a, b, c ábra

Kezelés előtti állapot, a tünetek indulása utáni 5. napon

a szisztémás kortikoszteroid és a ciklosporin kezelés széleskörben elfogadott terápiák, továbbá az utóbbi években egyre több megfigyelés született TNF- α gátlók sikeres alkalmazásáról is (6-11).

Esetismertetés

Cikkünkben egy 34 éves nő esetét mutatjuk be. Klinikánkon öt napja tartó panaszokkal jelentkezett, melyek lázzal kezdődtek, majd másnapra viszkető exanthea és nyelési nehezítettség alakult ki. Fizikális vizsgálat során testszerte kiterjedten, részben konfluáló, lividvörös papulák, plakkok látszódtak (1. a, b, c ábra). Az ajkakon, szájnyalkahártyán és anogenitalisan eróziók, a tenyereken és talpakon bullák voltak láthatók, a Nikolszkij-tűnet pozitív volt. Közvetlen anamnézisést explorálva kiderült, hogy két héttel a tünetek kezdete előtt bipoláris affektív zavar miatt lamotrigin és vortioxetin került beállításra, majd egy héttel később a beteg kérésére a vortioxetint venlafaxinra váltották. A láz és bőrtünetek ezután egy héttel indultak, ekkor a beteg a fenti gyógyszerek szedését abbahagyta. Távolabbi kórtörténetében obesitas miatt liraglutid kezelés mellett testsúly normalizálódás, valamint Hashimoto-betegség szerepelt, aktuálisan szedett gyógyszerei (alprazolam, cinolazepam, diosmin/hesperidin, liraglutid) közül mind-egyiket legalább egy éve szedte. Az előzmények és a klinikai kép alapján a beteget TEN iránydiagnózissal sürgősen hospitalizáltuk, SCORTEN pontszáma ekkor 0 volt. Laborjában érdemi eltérés nem volt és később sem alakult ki, szemészeti panaszok háttérben szemészeti vizsgálat conjunctivitist és blepharitis posteriorit véleményezett. Szövettani és direkt immunfluoreszcens vizsgálat a TEN diagnózist később alátámasztotta (2. ábra). Szisztémás kortikoszteroid (metilprednizolon) kezelést indítottunk 2 mg/ttkg dózisban, mely mellett azonban gyors progressziót észleltünk: másnapra a bőrtünetek és hámszövetek terjedése miatt a beteg



2. ábra

Szövettani kép. A hám részben egycsejtű nekrozist mutat, részben csaknem teljesen elhalt. A bazális hámsor alatt limfociták sorakoznak

SCORTEN pontszáma 1-re emelkedett. Figyelembe véve a szakirodalomban fellelhető adatokat, a beteggel egyetértésben TNF- α gátló (etanercept) adása mellett döntöttünk. Az indikáción túli alkalmazásra sürgősséggel megkérve engedélyt néhány órán belül megkaptuk, így hospitalizációjának másnapján és három nappal később (tehát a bőrtünetek indulása utáni 6., majd 9. napon) a beteg 50-50 mg subcutan etanercept kezelésben részesült. A szteroid dózisa emellett gyorsan csökkenthetővé vált, már az első adag etanercept után megállt a progresszió, a nyelési nehezítettség csökkent, a második adagot követően néhány nappal a lízis teljesen megszűnt, a második adagot követően néhány nappal a lízis teljesen megszűnt, a bőr és a nyálkahártyák hámosodása megindult. Az alkalmazott terápia mellett mellékhatást nem észleltünk.

Az etanercept kezelés indikáción túli gyógyszerrendelési engedély birtokában történt. A kezelés megválasztása során fontos szempont volt az is, hogy a hospitalizáció első néhány napjában a leállított pszichiátriai gyógyszerek és egy váratlan magánéleti krízis kapcsán a beteg bipoláris tünetei nagymértékben rosz-



3. a, b, c ábra

Kezelés utáni állapot, a tünetek indulása utáni 14. napon, 2x50 mg etanercept megadását követően

szabodtak. Tekintettel az ismert pszichiátriai mellékhatásokra, a szisztémás kortikoszteroid dózisának mielőbbi csökkentésére törekedtünk, szem előtt tartva a TEN tüneteinek változását. Több alkalommal történt pszichiátriai konzílium, ennek javaslatára a TEN akut szakaszában benzodiazepin monoterápiát alkalmaztunk, melyet később quetiapinnal tudtunk kiegészíteni. A bőrtünetek javulásával, a kortikoszteroid dózis csökkentésével és többszörös pszichológiai konzultációval párhuzamosan a beteg hangulata is stabilizálódott. Végül összesen 10 nap hospitalizációt követően a beteget maradványtünetekkel, hámosodó eróziókkal, jó általános állapotban bocsátottuk otthonába (3. a, b, c ábra).

Megbeszélés

A mai napig vita tárgyát képezi a kérdés, hogy TEN esetében a szupportív terápiát indokolt-e kiegészíteni aktív kezeléssel – és ha igen, milyennel. Az aktív kezelés ellen szóló érvek között szerepel, hogy az immunsuppresszió elnyújthatja a sebgyógyulást, növelheti az infekciók, egyéb szövödmények (pl. szepszis, gasztrointesztinális vérzés) kockázatát, illetve, hogy nem áll rendelkezésre megfelelően magas evidenciájú bizonyíték, mely alátámasztaná előnyét a csak szupportív terápia alkalmazásával szemben (6, 12). Az aktív kezelés mellett szól azonban, hogy a betegség első szakaszában megkezdett (amikor többek között a CD8+ T-limfociták aktiválódása zajlik), megfelelő dózisú immunsuppresszió lassíthatja a gyulladást, megállíthatja a keratinocita nekrozis progresszióját és növelheti a túlélést (6). Az Egyesült Királyságban jelenleg érvényes 2016-os irányelvekben nincs egyértelmű állásfoglalás a szupportív terápia szisztémás kortikoszteroiddal, IVIG-gal, vagy ciklosporinnal való kiegészítéséről; az ajánlás szerint ezek elfogadható kezelések, alkalmazásukról minden esetben egy multidiszciplináris csapatnak kell döntenie (6). Az irodalmat áttekintve egyre több megfigyelés szól továbbá a TNF- α gátlók sikeres alkalmazásáról, melyek hatásmechanizmusában a citotoxikus útvonal gátlásán túl feltehetően a regulátoros T-limfociták stimulációja is szerepet játszik (7-9, 11, 13). Alkalmazásuk csökkentheti a mortalitást, a sebgyógyulási időt és a kortikoszteroidok mellékhatásait, azonban hatékonyságuk és biztonságosságuk pontosabb megítélésére a jövőben további randomizált, kontrollált, nagy elemszámú vizsgálatokra van szükség.

Tekintettel a TEN szisztémás terápiájával kapcsolatos, magas szintű evidenciát biztosító adatok hiányára és a betegség ritkaságára, fontos megemlíteni az International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (IRTEN) csoportot, mely a betegség és kezelésének pontosabb megértése céljából jött létre és célja, hogy egy globális adatbázist építsen ki, melyhez a világon bármely, TEN beteget kezelő centrum hozzájárulhat (14).

Összegzőként elmondható, hogy Magyarországon tudomásunk szerint elsőként és sikeresen alkalmaztunk szisztémás kortikoszteroiddal kombinált etanerceptet egy fiatal TEN-es nőbetegnél. A terápia mellett a tünetek gyors javulása volt megfigyelhető, mellékhatások nélkül. Fontosnak tartjuk az esetünkhöz hasonló tapasztalatok megosztását, ugyanis ezek hozzájárulnak a leghatékonyabb és

legkedvezőbb mellékhatás profilú terápiák megtalálásához és alkalmazásuk széleskörben való elterjedéséhez.

IRODALOM

1. Bettuzzi T, Ingen-Housz-Oro S, Purtillo CC és mtsai.: Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis: A World Health Organization pharmacovigilance database analysis from 1997-2020. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 85(6), 1581-1584. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.091
2. Downey A, Jackson C, Harun N és mtsai.: Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66(6), 995-1003. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.09.029
3. Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N és mtsai.: NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy.* (2011) 66(11), 1469-1476. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02677.x
4. Paul C, Wolkenstein P, Adle H és mtsai.: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* (1996) 134(4), 710-714. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb06976.x
5. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M és mtsai.: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* (2000) 115(2), 149-153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
6. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P és mtsai.: UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2016) 69(6), e119-e153. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.01.034
7. Jacobsen A, Olabi B, Langley A és mtsai.: Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* (2022) 3(3), Cd013130. DOI: 10.1002/14651858.CD013130.pub2
8. Chang HC, Wang TJ, Lin MH és mtsai.: A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines.* (2022) 10(9). DOI: 10.3390/biomedicines10092105
9. Zhang S, Tang S, Li S és mtsai.: Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat.* (2020) 31(1), 66-73. DOI: 10.1080/09546634.2019.1577548
10. Nikitina EA, Fomina DS, Markina UA és mtsai.: Positive experience with TNF- α inhibitor in toxic epidermal necrolysis resistant to high-dose systemic corticosteroids. *Front Med (Lausanne).* (2023) 10, 1210026. DOI: 10.3389/fmed.2023.1210026
11. Zhang J, Lu CW, Chen CB és mtsai.: Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2022) 10(5), 1295-1304.e1296. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.038
12. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M és mtsai.: Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* (2013) 133(5), 1197-1204. DOI: 10.1038/jid.2012.510
13. Wang CW, Yang LY, Chen CB és mtsai.: Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* (2018) 128(3), 985-996. DOI: 10.1172/jci93349
14. International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (IRTEN) (Internet). (cited 2024. March 29.). Available from: <https://www.irten.org/en/>.

Érkezett: 2024.05.01.

Közlésre elfogadva: 2024.05.22.