

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE



101. ÉVFOLYAM • 2025. 2. SZÁM



3. a, b ábra

12 hónap baricitinib kezelést követő eredmény
a) kezelés előtt, b) 12 hónap JAK gátló kezelés után

VÁRVÖLGYI TÜNDE DR., SZEGEDI ANDREA DR., TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.

JAK gátlás alopecia areataban

FÓKUSZBAN A JAK GÁTLÓK

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

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
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
Liszkay 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
Törőcsik 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

101. évf. 2025. 2. szám

<i>Szegedi Andrea dr.:</i> Ajánló	57
--	----

TERÁPIA

<i>Steuer-Hajdu Krisztina dr., Tószaki Ágnes dr., Hagymási László, Ökrös Fanni, Szegedi Andrea dr.:</i> JAK gátlás immunológiai és farmakológiai jellemzői	58
<i>Gellén Emese dr., Korponai Judit dr., Tári Vanessza dr., Sajtos László, Szegedi Andrea dr.:</i> JAK gátlás atópiás dermatitisben	65
<i>Kovács Alíz dr., Kinyó Ágnes dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:</i> JAK gátlás hidradenitis suppurativában és vitiligóban	75
<i>Piros Éva Anna dr., Hon-Balla Bernadett dr., Lukács Andrea dr., Galajda Noémi Ágnes dr., Holló Péter dr.:</i> Kis molekulásúlyú gyógyszerek pikkelysömör kezelésében	82
<i>Piros Éva Anna dr., Lukács Andrea dr., Kovács Anikó dr., Hon-Balla Bernadett dr., Hidvégi Bernadett dr., Holló Péter dr.:</i> Új támadáspont: Bruton kináz gátlás az urticaria és pemphigus kezelésében	91
<i>Várvolgyi Tünde dr., Szegedi Andrea dr., Törőcsik Dániel dr.:</i> JAK gátlás alopecia areataban	98
<i>Belső Nóra dr.:</i> A JAK gátlás biztonságossága, gyakorlati kivitelezése	107

CONTENTS

Vol. 101. No.2. 2025.

<i>Andrea Szegedi:</i> Recommendation	57
--	----

THERAPY

<i>Krisztina Steuer-Hajdu, Ágnes Tótsaki, László Hagymási, Fanni Ökrös, Andrea Szegedi:</i> Immunological and pharmacological features of JAK inhibitors	58
---	----

<i>Emese Gellén, Judit Korponai, Vanessza Tári, László Sajtos, Andrea Szegedi:</i> JAK inhibitors in atopic dermatitis	65
---	----

<i>Alíz Kovács, Ágnes Kinyó Zsuzsanna Lengyel:</i> JAK inhibition in hidradenitis suppurativa and vitiligo	75
---	----

<i>Éva Anna Piros, Bernadett Hon-Balla, Andrea Lukács, Noémi Ágnes Galajda, Péter Holló:</i> Small-molecule therapies in the treatment of psoriasis	82
--	----

<i>Éva Anna Piros, Andrea Lukács, Anikó Kovács, Bernadett Hon-Balla, Bernadett Hidvégi, Péter Holló:</i> A New Therapeutic Target: Bruton Tyrosine Kinase Inhibition in the treatment of urticaria and pemphigus	91
---	----

<i>Tünde Várvolgyi, Andrea Szegedi, Dániel Törőcsik:</i> JAK inhibitors in alopecia areata	98
---	----

<i>Nóra Belső:</i> Practical management of JAK inhibitors: safety considerations	107
---	-----

Köszöntő

Kedves Olvasó!

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2025 évi 2. számában a szerzők a kis molekulású, modern gyógyszeres terápiák gyulladásos bőrgyógyászati kórképekben történő alkalmazásának lehetőségeit és eredményeit ismertetik. A bőrgyógyász kollégák már két évtizede ismerik és alkalmazzák a biológiai terápiákat, melyek mellett az elmúlt években megjelentek a szájon át adható, kis molekulású gyulladáscsökkentők is, mint új hatóanyag csoportok. A legismertebbek és jelenleg legelterjedtebben alkalmazottak a kináz gátlók csoportjába tartozó JAK gátló készítmények, melyek citokinek által elindított gyulladásos útvonalakat gátolnak. Használatuk fontos gyakorlati előírásait, hatékonysági, biztonsági adataikat, valamint immunológiai és farmakológiai jellemzőiket ismerteti a közlemények egy része, külön fókuszálva az atópiás dermatitis, az alopecia areata, a hidradenitis suppurativa és a vitiligo betegségekre. Ugyancsak találunk közleményt a mostani számban a pikkelysömörben alkalmazott JAK gátló csoportba tartozó TYK2 gátlásról, valamint egyéb kinázok gátlásán, mint a Bruton tirozin kináz (BTK) gátlásán alapuló új terápiás lehetőségről krónikus urticariában és pemphigus vulgarisban. A kináz gátlás mellett teljesen más mechanizmusú gyulladáscsökkentők is említésre kerülnek a közleményekben. Ilyen a foszfodiészteráz-4 (PDE4) enzim gátlása, mely elsősorban psoriasisban nyert teret, de ebben a betegségben tárgyalják a szerzők a lokálisan alkalmazható aril-hidrokarbon receptor modulátorokat is, melyek pedig egy transzkripció faktor modulálásán keresztül fejtik ki hatásukat.

Összefoglalva elmondható, hogy a bőrgyógyászati kezelések legújabb, orálisan vagy bizonyos esetben, akár topikálisan is alkalmazható gyulladásgátló formáit, csoportjait ismerheti meg az olvasó, melyek a következő évtizedekben bizonyosan meghatározó helyet fognak elfoglalni a bőrgyógyászok terápiás készletében, így ismeretük mindenki számára hasznos és fontos. Örömmel ajánlom tehát a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle jelen számát minden bőrgyógyász szakorvos és szakvizsgára készülő rezidens figyelmébe.

Prof. Dr. Szegedi Andrea
Debreceni Egyetem, ÁOK és KK
Bőrgyógyászati Tanszék és Bőrgyógyászati Klinika

JAK gátlás immunológiai és farmakológiai jellemzői

Immunological and pharmacological features of JAK inhibitors

STEUER-HAJDU KRISZTINA DR.¹, TÓSAKI ÁGNES DR.¹, HAGYMÁSI LÁSZLÓ¹,
ÖKRÖS FANNI¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika és ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport²

ÖSSZEFOGLALÁS

A JAK/STAT útvonal egy jelátviteli útvonal, mely számos gyulladásos, valamint vér- és szövetképző folyamatban vesz részt. Az utóbbi években egyre több, az útvonalat gátló gyógyszer került forgalomba, hiszen az útvonal gátlása számos gyulladásos és hematológiai betegségben javulást hozott. A JAK gátlók szelektivitása elmarad a biológiai terápiáktól, hatásuk sokszor szélesebb körű, mellékhatás profiljuk is különböző. Az első JAK gátlókat hematológiai betegségekből és reumatoid arthritisben engedélyezték, majd bőrgyógyászati alkalmazásuk is elérhetővé vált hazánkban is (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, ritlecitinib). Jelen összefoglaló célja a JAK gátlók immunológiai és farmakológiai tulajdonságainak jellemzése, mellyel jobban érthetővé válik egyrészt bőrgyógyászati immunológiai betegségekből való alkalmazásuk, másrészt a szerekre jellemző mellékhatás profiljuk is, mellyel a szerzők a gyakorlati használatuk során várható adverz reakciók megelőzését, monitorozását és kezelését szeretnék elősegíteni.

Kulcsszavak:

**JAK-gátlók – immunológia – farmakológia –
citokinek – jelátvitel**

SUMMARY

The JAK/STAT signal transducer pathway is responsible for the regulation of numerous inflammatory, hemopoietic and other cell growth and differentiation. Inhibition of the JAK signalling resulted in improvement of immune mediated diseases and haematologic disorders, leading to the approval of more jakinibs in recent years. As selectivity of jakinibs does not reach that of biological therapies, their effect and spectrum of adverse effects are broader. First JAK inhibitors were approved in haematologic disorders and rheumatoid arthritis, then baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, ritlecitinib became available in dermatological conditions, also in Hungary. The purpose of this review is to overview the immunological and pharmacological effect of jakinibs in order to better understand their action and adverse effects in dermatological immune-mediated disorders. The summary wants to help in preventing, monitoring and managing the adverse reactions of JAK inhibitors.

Key words:

**JAK inhibitors – immunology – pharmacology
– cytokines – signal transduction**

A JAK/STAT útvonal

A citokinek olyan sejtek által termelt glikoproteinek, melyek intercelluláris üzenetként szabályozzák a vérképző-, az immunrendszer és a gyulladások folyamatait. A citokinek öt csoportra oszthatóak receptoraik alapján: I-es és II-es típusú citokinek (melyek a Janus activator kinase (JAK)/Signal Transducer and Activators of Transcription (STAT) jelátviteli útvonalat használják), a TNF család, az interleukin (IL)-1 család, IL-17 citokinek, az összejt faktor/receptor tirozinkináz (STF/RTK) citokinek, a transforming growth factor beta (TGF- β) család, és a kemokinek (1).

Az I-es és II-es citokinek a legnagyobb csoport, hiszen immunmodulátoros, gyulladásos citokinek és hemopoietikus növekedési faktorok is beletartoznak (1. táblázat) (2).

A JAK/STAT jelátviteli útvonal nagyon egyszerű, mivel csak egy citokin (1. táblázat), annak receptora, kináz (JAK) enzim, és transzkripciósfaktor (STAT) szükséges hozzá (3). A citokinek sejtfelszíni receptorukhoz kötődnek. A receptor intracelluláris doménjéhez mindig társulnak a JAK tirozináz családból tirozin kináz párok. A JAK-ok citokin kötődés nélkül inaktív állapotban vannak, azonban a citokin bekötődésekor transzfoszforilálódnak és aktiválódnak (4). Miután megtörtént az aktivációjuk a JAK-ok foszforilálják a receptoruk intracelluláris farkát,

Név	Fő funkció
I-es osztályú citokinek	
<i>IL-2 család (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)</i>	Immunválasz, T-sejt differenciáció, T-, B-, NK sejt stimuláció
<i>IL-3 család (IL-3, IL-5, GM-CSF)</i>	Hematopoietikus növekedési faktor, B-sejt érés, eosinophil sejt aktiváció
<i>IL-6 család (IL-6, LIF, CNTF, CT1, CLC, OSM, IL-31, NP)</i>	hematopoiesis, akut fázis válasz, limfoid differenciáció, blastocysta beágyazódás, neuronális, szívizomsejt növekedési faktor, csontképződés, gyulladás, sejt-mediált immunitás
<i>Homodimer (G-CSF, EPO, TPO, GH, PRL, LEP)</i>	Granulocyta, erythrocyta, megakariocyta képződés stimulálása, őssejtek mobilizálása, növekedés, tejképződés, étvágy fokozása
<i>Egyéb (IL-12, IL-13, IL-23, TSLP)</i>	T- és NK-sejt stimulálása, allergiás válasz, gyulladás, T- és B-sejt stimulálás
II-es osztályú citokinek	
<i>I-es típusú interferon (IFN) (IFN-alfa, IFN-béta, IFN-epszilon, IFN-kappa, IFN-omega)</i>	Vírus ellenes
<i>II-es típusú interferon (IFN-gamma)</i>	Proinflammatorikus, T- és NK-sejtek termelik, makrofágokat/monocitákat aktivál
<i>III-as típusú interferon (IFN-lambda1, 2, 3)</i>	Vírus ellenesek, hasonlóak az I-es típusú IFN-khoz, de kevesebb sejttípuson hatnak
<i>IL-10 család (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26)</i>	Gyulladásgátló, makrofág aktiváció gátló, gyulladásos, antimikrobiális

1. táblázat

A JAK/STAT útvonal által szabályozott citokinek listája és fő funkcióik
(IL: interleukin, NK-sejt: természetes ölü sejt, Th: T helper sejt)

melyek tirozinokat tartalmaznak. A foszforilált tirozinok dokkolóként szolgálnak a STAT család transzkripciósfaktorai számára. A STAT-ok a receptor foszforilált tirozinjaihoz kötődnek és ezután a JAK-ok foszforilálják őket. A foszforilált STAT-ok dimerizálódnak és a sejtmagba vándorolnak, ahol különböző gének expresszióját idézik elő (1. ábra). A jelátviteli útvonalnak vannak szabályozó elemei is, melyek gátolják a folyamatos jelátvitelt. Ezek a SOCS (Suppressor of Cytokine Signaling) család tagjai (5). Ezen kívül számos foszfatáz (SHP1, SHP2, CD45, PTPRD, PTPRT, TCPTP, PTP1B and DUSP2) is részt vesz a negatív szabályozásban, melyek a JAK-okon és STAT molekulákon, valamint az aktivált receptorokon hidrolizálják a foszforilált tirozinokat, ezzel leállítva a jelátviteli útvonalat (6). A STAT-ok által elindított transzkripciót a PIAS (protein inhibitor of activated STAT) család tagjai állítják le (6).

A JAK-ok 4 típusát ismerjük (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), melyek mindegyike specifikusan lép interakcióba a citokin receptorával és csak bizonyos STAT-okkal reagál aktiválásuk után (3). Egy receptor két JAK-kal lép kapcsolatba aktiválódásukkor, a JAK-ok típusa szintén a receptorra specifikus. A STAT család tagjai a STAT1,

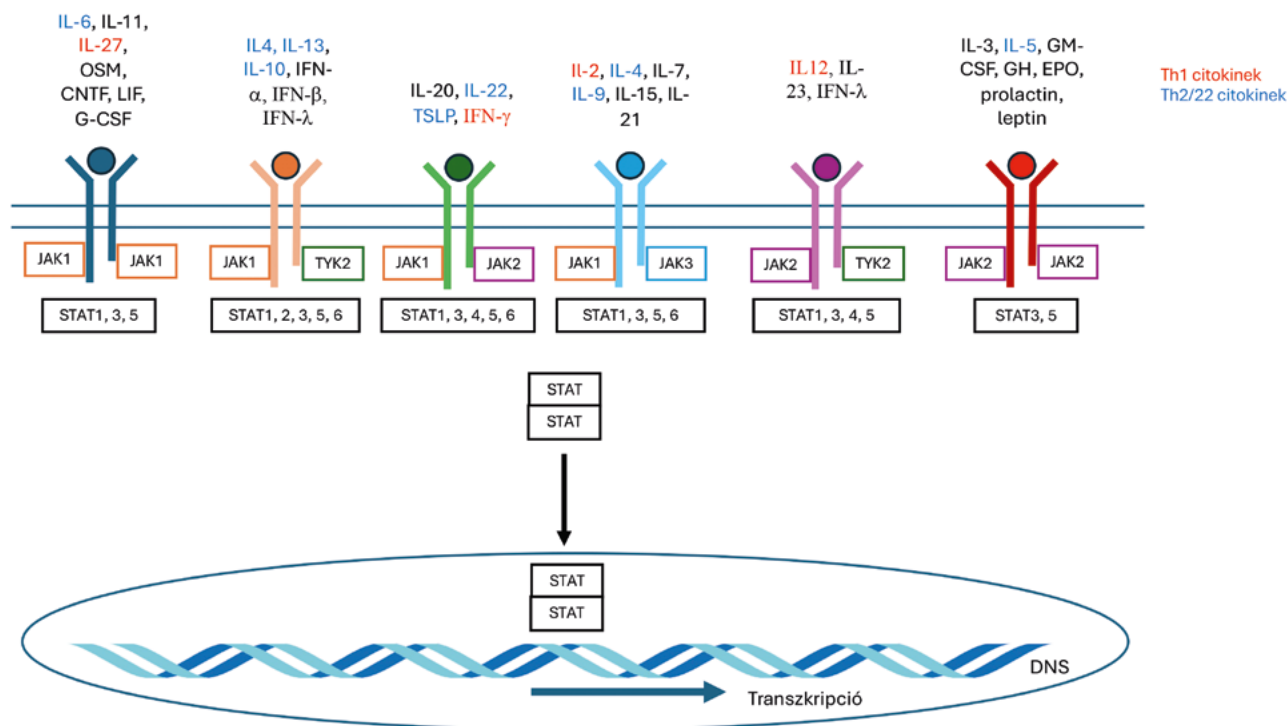
STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, és STAT6 (1. ábra) (7).

A JAK1, JAK3 és TYK2 elsősorban az immunrendszer fejlődéséért és immunszabályozásért felelősek, míg a JAK2 a hematopoiesisben vesz részt (10). A JAK1, 2, és TYK2 minden sejtvonalon expresszálódik, a JAK3 csak a hematopoietikus sejteken (11). A JAK/STAT útvonal polimorfizmusai és mutációi összefüggésbe hozhatóak autoimmun betegségekkel, veleszületett immundeficienciákkal, és lymphoproliferatív daganatokkal (12, 13).

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a JAK-ok foszforilációjának gátlása csökkenti a citokinek által kiváltott abnormális immunfolyamatokat, gyulladásos válaszokat, így a gátlásuk hatékony terápiát jelenthet immunológiai és daganatos betegségekben is (3).

A JAK gátlók immunológiai jellemzői

A JAK gátlók esetében megkülönböztetünk szelektív és ún. panJAK gátlókat. A szelektív JAK gátlók egy-egy JAK gátlásával speciálisan tudnak citokin receptorokat blokkolni, de az előzőleg említett JAK párok miatt különböző JAK-ok gátlása akár hasonló útvonalakat is érinthet.



1. ábra

A JAK/STAT útvonal egyszerűsített sémás rajza, az egyes citokinek és receptoraikhoz kapcsolódó JAK-ok és STAT-ok, valamint az útvonal fő funkciói (8, 9) (az ábra Kiu és mtsai, valamint Sarapultsev és mtsai közleménye alapján készült) (IL: interleukin, OSM: oncostatin M, CNTF: Ciliary NeuroTrophic growth Factor, LIF: Leukemia Inhibitory Factor, G-CSF: Granulocytá kolónia stimuláló faktor, IFN: interferon, TSLP: thymic stromal lymphopoietin, GM-CSF: Granulocytá macrophag kolónia stimuláló faktor, GH: növekedési hormon, EPO: erythropoietin, Th: T helper sejt)

PanJAK gátlás

Immunológiai kórképekben az első JAK gátló a tofacitinib volt, mely egy panJAK gátló, vagyis képes gátolni mind a négy típusú JAK-ot. Rheumatoid arthritisben (RA), arthritis psoriaticában (PsA), spondylitis ankylopoeticában (AS) és colitis ulcerosában (UC) engedélyezett gyógyszer. A tofacitinibet, mint szelektív JAK3 inhibitor fejlesztettek ki eredetileg, csak később derült ki, hogy nagyobb koncentrációban JAK1 és JAK2 gátló hatása is van.

A peficitinib szintén panJAK gátló, RA-ban engedélyezett Japánban és Dél-Koreában (14). Az egyetlen lokális panJAK gátló, a delgocitinib, melyet atópiás dermatitisben (AD) engedélyeztek Japánban (15). A panJAK gátlók esetében, mivel mindegyik JAK-ot képesek különböző hatásokkal gátolni, a mellékhatások előfordulása is gyakrabban előfordulhat használatukkor.

JAK1 gátlás

A JAK1 és a JAK3 kináz párban szabályozza az IL-2 család citokinjeit, így a JAK1 gátlásakor is érvényesül az adaptív immunitás gátlása. Ezenkívül a JAK1 JAK2-vel és TYK2-vel is alkothat párt. JAK2-vel párban proinflammatorikus citokinek hatásait szabályozzák, mint az IL-22, TSLP, IFN- γ , míg TYK2-vel együtt is gyulladásos folya-

matokat gátolnak, elsősorban Th2 (IL-4, IL-13, IL-10) citokineket, valamint I-es és III-as típusú interferonokat (IFN α , β , és λ), melyek a vírusok elleni védekezésben játszanak szerepet. A JAK1 ezen kívül az IL-6 citokin család receptorához is kapcsolódik, mellyel proinflammatorikus, neuronális és szívizomsejt növekedési, csontképződési folyamatokban vesz részt (1-es táblázat, 1. ábra). A baricitinib, egy JAK1,2 gátló, nem teljesen szelektív szer, melyet AD-ben, alopecia areatában (AA), és RA-ban engedélyeztek (16-18). Szelektív JAK1 gátlók is engedélyeztek AD-ben és egyéb gyulladásos betegségekben (RA, UC, AS). Szelektív JAK1 gátló az abrocitinib, mely AD-ben elérhető, valamint az upadacitinib, mely engedélyezett RA-ban, PsA-ban, AS-ben, UC-ban, AD-ben. A szintén szelektív JAK1 gátló filgotinibnek bőrgyógyászati indikációja nincs, egyelőre RA-ban és UC-ban engedélyezett (2. táblázat).

JAK2 gátlás

A JAK2 által szignalizáló receptorok főleg a vérképzésben vesznek részt (1. ábra). Myelofibrosisban, polycythaemia verában, valamint esszenciális thrombocytaemiában ismert a JAK2 génjében történő aktiváló mutáció (19-22), melyet hatékonyan tud gátolni a ruxolitinib, a fedratinib, és a pacritinib is. A JAK2 a vérképzésben betöltött

szerepe mellett proinflammatorikus (Th1, Th2, Th17 mediált) folyamatokban is részt vesz I-es, III-as típusú interferonok, IL-12, IL-20, IL-22, IL-23, TSLP szabályozásával (1. ábra). Az első FDA által engedélyezett JAK-gátló a ruxolitinib volt (23), mely egy polycythaemia verában és myelofibrosisban alkalmazott szelektív JAK1-2 gátló (2. táblázat) (23). Szelektív JAK2 gátló a fedratinib és pacritinib, melyeket szintén myelofibrosisban engedélyeztek (2. táblázat) (24, 25).

JAK3 gátlás

Immunológiai kórképekben a JAK3 gátlása kiemelt szereppel bír, hiszen a JAK3 specifikusan csak az IL-2 receptor gamma láncához kapcsolódik és az IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 citokinek jelátvitelét szabályozza (1. táblázat, 1. ábra) (8, 9). Az IL-2 citokinnek szerepe van a naiv T sejtek Th1 és Th2 sejté váló differenciációjában. A Th1 sejtek a sejt-mediált immunitás kulcsszereplői, így krónikus gyulladásos betegségekben, mint a RA, gyulladásos bélbetegségek (IBD), graft kilökődésben van szerepük. Az IL-4 citokin inkább a Th2 sejt érését segíti elő, melynek az allergiás, atópiás betegségekben van szerepe. Ezen kívül a JAK3 a T-sejt receptor CD3 komplexszel is képes kapcsolódni, így fontos szerepet játszik a T sejt aktivációban és a T-sejt receptor jelátvitelben is (26). Jól látható, hogy a JAK3 gátlása így mind a Th1, mind a Th2 mediált gyulladásos kórképek esetében alkalmazható. Szelektív JAK3 gátló a ritlecitinib, melyet alopecia areataban (AA) engedélyeztek, hazánkban is elérhető terápiás szer

(2. táblázat) (27). A JAK3 gátláson kívül a TEC tirozin kináz is gátolja, mely egy nem receptor típusú protein tirozin kináz (28). A ritlecitinib képes gátolni a B sejt receptor, T sejt receptor jelátvitelt, valamint a természetes öltő sejtek (NK sejtek) és CD8+ T sejtek citolitikus aktivitását és interferon gamma (IFN- γ) termelését a TEC gátláson keresztül (29).

TYK2 gátlás

A TYK2 a JAK2-vel együttesen szabályozza az IL-12, IL-23 citokinek, melyeknek kulcsszerepe van a psoriasis pathogenezisében. Az első TYK2 gátló, melyet az FDA és EMA is engedélyezett plakkos psoriasisban a deucravacitinib (hazánkban egyelőre nem elérhető) (2. táblázat) (30, 31). A TYK2 szelektív gátlása a JAK2 által szabályozott útvonalakat nem érinti, így hematopoietikus és thromboemboliás mellékhatásokkal nem kell számolni a használatkor. Az IL-12 szükséges a Th1 sejt differenciációhoz, így hozzájárul olyan proinflammatorikus citokinek képződéséhez, mint a tumornekrózis faktor alfa (TNF- α), IFN- γ . A Th17 sejtek érésének és túlélésének szabályozója az IL-23. A TYK2 a JAK1 kinázzal párban I-es típusú interferon receptorok működését is szabályozza, melyek a vírusfertőzések elleni védelemben játszanak szerepet (1. táblázat, 1. ábra). A főképp plasmocytoid dendritikus sejtek által termelt IFN- α és IFN- β gyorsan és nagy mennyiségben szabadul fel vírus fertőzések alatt, ugyanakkor psoriasisban hozzájárulnak a dendritikus sejtek éréséhez, aktivációjához, a Th1 és Th17 sejtek polarizációjához is (30).

JAK gátló	JAK gátlók szelektivitása	Indikáció
Tofacitinib	JAK1, 2, 3>TYK2	RA, UC, AS, PsA
Peficitinib	JAK3>JAK1, 2, TYK2	RA
Delgocitinib (lokális)	JAK1, 2>JAK3, TYK2	AD
Ruxolitinib	JAK1, 2	MF, PV
Baricitinib	JAK1, 2	AD, AA, RA
Upadacitinib	JAK1	RA, AS, PsA, UC, AD
Abrocitinib	JAK1	AD
Ritlecitinib	JAK3/TEC	AA
Deucravacitinib	TYK2	PS
Filgotinib	JAK1	RA, UC
Fedratinib	JAK2	MF, PV
Pacritinib	JAK2	MF

2. táblázat

Jelenleg engedéllyel rendelkező JAK-gátló készítmények, szelektivitásuk és indikációik.

Sötétkézzel kiemelve a panJAK gátlók, világoskézzel a szelektív JAK gátlók. Félkövérrel kiemelve a bőrgyógyászati indikációban használt szerek. (RA: rheumatoid arthritis, UC: colitis ulcerosa, AD: atópiás dermatitis, MF: myelofibrosis, PV: polycythaemia vera, ET: esszenciális thrombocytaemia, AA: alopecia areata, AS: spondylitis ankylopoetica, PS: psoriasis, PsA: arthritis psoriatica)

A JAK gátlók farmakológiai jellemzői

A JAK gátlóknak két generációja ismert. Az I. generációt, amely magában foglalja például a ruxolitinibet vagy a baricitinibet, alacsonyabb specifitás jellemzi, ami a viszonylag nagyobb mellékhatások kockázatával jár. Második generációs JAK gátlókat, például az upadacitinib, abrocitinib, deucravacitinib, nagyobb szelektivitás és specifitás jellemzi. Emiatt használatuk kevesebb mellékhatással jár (32).

A JAK gátlók nagy előnye, hogy orális vagy lokális formában alkalmazhatók, ami kényelmes a betegek számára. A helyi alkalmazás a mellékhatások csökkenését is eredményezi. A helyileg alkalmazott kortikoszteroidokkal ellentétben a lokális JAK gátlók nem okoznak telangiectasiát vagy bőrrófiát (33).

A legtöbb JAK-inhibitor metabolizálódása hepatocitákban (szisztémás alkalmazás esetén) vagy keratinocitákban (helyileg alkalmazva) megy végbe. A baricitinib és a delgocitinib kivételével a releváns JAK-gátlók túlnyomórészt a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. Az együtt alkalmazott gyógyszerekre oda kell figyelni a betegnek metabolikus kompetíción keresztül befolyásolhatják a farmakokinetikát és dózismódosítást igényelhetnek (34).

A JAK gátlók mellékhatásai közé tartozhatnak a fertőzések, thrombózisok, emelkedett lipid- és májenzimszintek, illetve csontvelő szuppresszió. A betegek rendszeres monitorozása szükséges. 2019-ben az FDA a vérrögződés és a halálozás megnövekedett kockázatára figyelemztetést adott ki 10 mg tofacitinib napi kétszeri orális alkalmazása során fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő betegeknél (35). Egy másik vizsgálatban a rák és a súlyos szív- és érrendszeri betegségek előfordulási gyakoriságát hasonlították össze a naponta kétszer 5 mg tofacitinibet naponta kétszer 10 mg tofacitinibet és egy tumor nekrosis faktor inhibitorot kapó betegcsoportok között. Minden betegnek aktív RA betegsége volt és legalább egy további kardiovaszkuláris kockázati tényezővel rendelkeztek, és legalább 50 éves betegek voltak. Az eredmények azt mutatták, hogy a súlyos szív- és érrendszeri betegségek és a rák kockázata viszonylag magasabb volt a tofacitinib emelt dózisainál (3,4%, illetve 4,2%), mint a TNF-inhibitornál (2,5% és 2,9%) (36). Kockázati tényezők, mint dohányzás, 65 év feletti életkor, orális kontraceptív szerek, hormonpótló terápia, vénás thromboembólia, koszorúér artériás betegség vagy magas vérnyomás a vénás thromboembólia vagy súlyos szív- és érrendszeri betegségek fokozott kockázatát eredményezte JAK gátló terápiában részesülő betegek körében (37). Fontos kiemelni, hogy a bőrgyógyászati betegségben szenvedők nagy része fiatalabb a RA betegekhez képest. Egy 158123 beteg bevonásával készült nagy kohorsz vizsgálat kimutatta, hogy a krónikus gyulladásos bőrbetegségek, köztük a pikkelysömör, az AA, a vitiligo és az AD nem jártak együtt a vénás thromboembólia megnövekedett előfordulásával a releváns vénás thromboemboliás kockázati tényezők ellenőrzése után (38).

A bőrgyógyásznak nagyon fontos, hogy alapos vizsgálatot végezzen a betegnél, figyelembe vegye a be-

teg társbetegségeit, aktuális állapotát és az általa szedett gyógyszereket, mert így lehet megbecsülni, hogy a JAK gátló terápia az adott betegnél milyen kockázattal jár (39). A JAK gátlók bőrgyógyászati betegségekben történő alkalmazása során ritkán fordulnak elő súlyos mellékhatások és a gyakori mellékhatások, mint például a nasopharyngitis, hányinger, fejfájás könnyen kezelhetők, és nem jelenthetnek kockázatot a páciensre (32).

Összefoglalás

A JAK gátlók modern specifikus, biztonságos készítmények, de a biológiai terápiák szelektivitását nem érik el. Ez főként a kevert sejtes immunológiai betegségekben, mint az AD, vagy AA akár előnyt is jelenthet a biológiai terápiákkal szemben, ahol egy citokin gátlása nem hoz kellő javulást. Bőrgyógyászati betegségekben (AD, AA, PS) már elfogadott és sikerrel alkalmazott terápiák, de a most is zajló klinikai vizsgálatoknak köszönhetően várható, hogy más gyulladásos vagy autoimmun betegségekben is alkalmazható szerekké válhatnak.

Köszönetnyilvánítás:

A publikáció elvégzéséhez az OTKA (K-142348, FK-146144) nyújtott segítséget. A publikációt támogatta a HUN-REN Magyar Kutatási Hálózat.

IRODALOM

1. 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, 25-36. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167.
2. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ.: The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci* (2018) 27, 1984-2009. DOI: 10.1002/pro.3519.
3. Xue C, Yao Q, Gu X és mtsai.: Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther* (2023) 8, 204. DOI: 10.1038/s41392-023-01468-7.
4. Feng J, Witthuhn BA, Matsuda T és mtsai.: Activation of Jak2 catalytic activity requires phosphorylation of Y1007 in the kinase activation loop. *Mol Cell Biol* (1997) 17, 2497-501. DOI: 10.1128/MCB.17.5.2497.
5. Yoshimura A, Naka T, Kubo M.: SOCS proteins, cytokine signaling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* (2007) 7, 454-65. DOI: 10.1038/nri2093.
6. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ.: Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* (2017) 18, 374-84. DOI: 10.1038/ni.3691.
7. Puigdevall L, Michiels C, Stewardson C és mtsai.: JAK/STAT: Why choose a classical or an alternative pathway when you can have both? *J Cell Mol Med* (2022) 26, 1865-75. DOI: 10.1111/jcmm.17168.
8. Kiu H, Nicholson SE.: Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* (2012) 30, 88-106. DOI: 10.3109/08977194.2012.660936.
9. Sarapultsev A, Gusev E, Komelkova M és mtsai.: JAK-STAT signaling in inflammation and stress-related diseases: implications for therapeutic interventions. *Mol Biomed* (2023) 4, 40. DOI: 10.1186/s43556-023-00151-1.
10. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M és mtsai.: The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* (2004) 5, 253. DOI: 10.1186/gb-2004-5-12-253.

11. *Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ.*: Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* (2009) 228, 273-87. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
12. *Sigurdsson S, Nordmark G, Göring HH és mtsai.*: Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* (2005) 76, 528-37. DOI: 10.1086/428480.
13. *Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P és mtsai.*: Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* (2012) 366, 1905-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1114885.
14. *Kaneko Y.*: Efficacy and safety of peficitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (2020) 30, 773-8. DOI: 10.1080/14397595.2020.1794103.
15. *Dhillon S.*: Delgocitinib: First Approval. *Drugs* (2020) 80, 609-15. DOI: 10.1007/s40265-020-01291-2.
16. *Hoy SM.*: Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* (2022) 23, 409-20. DOI: 10.1007/s40257-022-00684-1.
17. *Al-Salama ZT, Scott LJ.*: Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* (2018) 78, 761-72. DOI: 10.1007/s40265-018-0908-4.
18. *Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T.*: Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drugs* (2023) 83, 761-70. DOI: 10.1007/s40265-023-01873-w.
19. *James C, Ugo V, Le Couëdic JP és mtsai.*: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* (2005) 434, 1144-8. DOI: 10.1038/nature03546.
20. *Kralovics R, Passamonti F, Buser AS és mtsai.*: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* (2005) 352, 1779-90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
21. *Levine RL, Wadleigh M, Cools J és mtsai.*: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* (2005) 7, 387-97. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.023.
22. *Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ és mtsai.*: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* (2005) 365, 1054-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71142-9.
23. *Mascarenhas J, Hoffman R.*: Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis. *Clin Cancer Res* (2012) 18, 3008-14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145.
24. *Talpaz M, Kiladjian JJ.*: Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* (2021) 35, 1-17. DOI: 10.1038/s41375-020-0954-2.
25. *Lamb YN.*: Pacritinib: First Approval. *Drugs* (2022) 82, 831-8. DOI: 10.1007/s40265-022-01718-y.
26. *Papageorgiou AC, Wikman LE.*: Is JAK3 a new drug target for immunomodulation-based therapies? *Trends Pharmacol Sci* (2004) 25, 558-62. DOI: 10.1016/j.tips.2004.09.008.
27. *Blair HA.*: Ritlecitinib: First Approval. *Drugs* (2023) 83, 1315-21. DOI: 10.1007/s40265-023-01928-y.
28. *Mano H.*: Tec family of protein-tyrosine kinases: an overview of their structure and function. *Cytokine Growth Factor Rev* (1999) 10, 267-80. DOI: 10.1016/s1359-6101(99)00019-2.
29. *Xu H, Jesson MJ, Seneviratne UI és mtsai.*: PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol* (2019) 14, 1235-42. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00188.
30. *Rusiñol L, Puig L.*: Tyk2 Targeting in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* (2023) 24. DOI: 10.3390/ijms25137093.
31. *Hoy SM.*: Deucravacitinib: First Approval. *Drugs* (2022) 82, 1671-9. DOI: 10.1007/s40265-022-01796-y.
32. *Rygula I, Pikiewicz W, Kaminiów K.*: Novel Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Dermatologic Conditions. *Molecules* (2023) 28. DOI: 10.3390/molecules28248064.
33. *Solimani F, Meier K, Ghoreschi K.*: Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol* (2019) 10, 2847. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02847.
34. *Eichner A, Wohlrab J.*: Pharmacology of inhibitors of Janus kinases – Part 1: Pharmacokinetics. *J Dtsch Dermatol Ges* (2022) 20, 1485-99. DOI: 10.1111/ddg.14921.
35. FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) [Internet]. FDA; 2019 Jul 26 Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>
36. *Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR és mtsai.*: Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* (2022) 386, 316-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927.
37. *Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R és mtsai.*: Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* (2023) 82, 182-8. DOI: 10.1136/ard-2022-222824.
38. *Schneeweiss MC, Kim SC, Wyss R és mtsai.*: Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Dermatologist-Diagnosed Chronic Inflammatory Skin Diseases. *JAMA Dermatol* (2021) 157, 805-16. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.1570.
39. *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, 729-49. DOI: 10.1007/s13555-023-00892-5.

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.10.

JAK gátlás atópiás dermatitisben

JAK inhibitors in atopic dermatitis

GELLÉN EMESE DR.¹, KORPONAI JUDIT DR.¹, TÁRI VANESSZA DR.¹,
SAJTOS LÁSZLÓ¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika és ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) krónikus, heterogén tünetekkel járó, gyulladásos, viszkető kórkép. Pathomechanizmusa összetett, melyben genetikai faktorokon át a bőr barrier károsodása és immunológiai tényezők is szerepet játszanak. Bármely életkorban elkezdődhet, azonban a leggyakoribb az első életévben. A Janus kináz [signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT)] útvonal kiemelkedő jelentőséggel bír az AD immunopathogenesisében részben fontos citokinek, mint az IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) általi jelátvitel továbbításában, részben a bőr barrier funkció és a bőrviszketés mediálásában. Ezen központi szerep révén a JAK-STAT útvonal gátlásával az AD kialakulásában és fenntartásában több, feltárt jelátviteli útvonal is blokkolható. Ezáltal a gyulladás és a bőrviszketés napokon belül csökken, a betegek életminőségének jelentős javulását eredményezve. Jelen közleményben a ma Magyarországon az AD kezelésére alkalmazható JAK gátló készítményeket mutatjuk be a betegség pathomechanizmusán keresztül.

Kulcsszavak:

atópiás dermatitis – JAK gátló –
kis molekula – citokin – viszketés

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, heterogeneous, inflammatory, pruritic skin disorder. Its pathomechanism is complex, involves the skin barrier, immunological and genetic factors. Onset can occur at any age but most common in the first year of life. The Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway is of paramount importance in mediating signalling by cytokines of major importance in the immunopathogenesis of AD, such as IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), and in mediating skin barrier function and pruritus. This central role explains why several signalling pathways being important in the development and maintenance of AD can be blocked by inhibition of the JAK-STAT pathway. As a result, inflammation and pruritus are reduced within days, leading to a significant improvement in patients' quality of life. In the present article, the currently used JAK inhibitors in Hungary for the treatment of atopic dermatitis are presented, with focus on the pathomechanism of the disease.

Key words:

atopic dermatitis – JAK inhibitor –
small molecule – cytokine – itch

Az atópiás dermatitis (AD) egy krónikus, heterogén, gyulladásos bőrbetegség, melynek prevalenciája világszerte emelkedik. A magas jövedelmű országokban a gyermekek közel 20%-át, míg a felnőttek megközelítőleg 10%-át érinti (1, 2). Az esetek 80%-ában az első életévben kezdődik, azonban bármely életkorban előfordulhat. Egyre nő a felnőttkorban, vagy akár 60 év felett megjelenő formák aránya (3, 4). Erőteljesen viszkető, vissza-visszatérő vagy krónikusan fennálló bőrtünetek jellemzik. A gyakori előfordulás, valamint a jelentős panaszok miatt kiemelt egészségügyi és gazdasági terhet jelent a társadalomnak. Az egyének szintjén a pruritussal és bőrfájdalommal összefüggő alvási nehézségek, csökkent munkabírás és isko-

lai teljesítőképesség, jelentősen csökkent életminőség és emocionális szorongás életminőséget rontó hatásait kell kiemelni a gyakori bőrfertőzéseken túl (5, 6).

Az AD klinikai megjelenése igen változatos. Befolyásolja az életkor, az etnikum, az első tünetek jelentkezésének ideje, a tünetek súlyossága és feltehetően a genetikai és szerzett faktorok egyénről egyénre történő eltérő aránya és minősége (7, 8). Ezen heterogenitás nem csupán a diagnosztikát nehezíti meg, de felhívja a figyelmet arra is, hogy egy sokszínű molekuláris profillal bíró betegség esetén, mint az AD, nem alkalmazható ugyanazon terápia ugyanazon hatékonysággal minden beteg esetén. Az AD kezelésében egészen 2017-ig az első biológiai terápia, a

dupilumab engedélyezéséig nem rendelkezünk a betegség pathomechanizmusára nézve specifikusan kifejlesztett gyulladás csökkentő terápiákkal, hiszen a korábban alkalmazott lokális szteroidok és calcineurin antagonisták vagy a szisztémás cyclosporin A, azathioprin vagy methotrexat kezelések általános immunmoduláló képességük révén, nem betegség specifikusan fejtették ki a hatásukat. Ugyancsak nem rendelkeztek EMA vagy FDA engedéllyel (kivéve a cyclosporin A) és hatékonyságuk, valamint biztonságosságuk is korlátozta alkalmazhatóságukat. Emiatt az első biológikum, mely az IL-4R gátlásán keresztül az IL-4 és az IL-13 citokineket semlegesítve, az AD pathogenezisére specifikusan kifejlesztve engedélyt kapott a gyógyszerügyi hatóságoktól, valóban forradalmat indított el a betegség kezelésében. Azóta több biológiai terápia is bevezetésre került. Ugyanakkor a biológiai típusú monoklonális antitestekkel történő rendszerint egy citokin gátlását célzó kezelések mellett, egy más típusú terápiás megközelítés, a több citokin közös szignálútvonalaának egyidejű blokkolását végző JAK gátlók is engedélyt kaptak és kimagasló sikereket értek el az AD kezelésében (9-11). Jelen közleményben a JAK-STAT útvonala AD-ban betöltött szerepét és a jelenleg engedélyezett JAK gátlók hatékonyságát, valamint alkalmazásuk gyakorlati kérdéseit tekintjük át.

Az AD pathomechanizmusu

Az AD pathofiziológiája összetett, kialakulásában genetikai faktorok, környezeti tényezők, a bőr barrier funkciójának és a mikrobiomnak a károsodása, valamint az ezek által aktivált T-sejt-mediált gyulladások játszanak jelentős szerepet (4, 12, 13).

A bőr barrier funkció károsodásának hátterében a súlyos AD-s betegek 30-50%-ánál a barrier egy fontos strukturféhrjének, a filaggrinnak (FLG) a mutációja áll, azonban enyhe betegség esetén ez jóval kisebb arányban mutatható ki. Ugyanakkor FLG mutáció nélkül is kialakulhat AD, ilyenkor gyakori a féhrje szerzett károsodása vagy a barrier más összetevőinek hiánya. (14-16) Csökkent lipid- és féhrje expresszió, tight junction dysfunkció is hozzájárulhat a barrier ellenállóképességének romlásához, a fokozott transepidermalis vízvesztéshez (TEWL) (4, 12, 13, 17). AD-s betegek esetén a bőr mikrobiom diverzitása alacsonyabb, összetétele kórosan változik meg. A bőr barrier funkciójának károsodása hajlamosít szekunder bakteriális (pl. *Staphylococcus aureus*), virális (pl. herpes simplex vírus) vagy gombás (pl. *Malassezia*) fertőzésekre (7, 13, 18). Emellett a keratinocyták antimikrobiális peptid (AMP) termelése is kóros (13), mely a fenti eltéréseket tovább súlyosbítja (19).

A barrier károsodás hatására a keratinocyta'kból kemokinek és citokinek pl. thymic stromal lymphopoetin (TSLP), IL-33, IL-25 szabadulnak fel, melyeket alarminoknak is neveznek. Ezek révén az innate immunrendszerhez tartozó inflammatorikus dendritikus sejtek, dermalis dendritikus sejtek és a 2-es típusú innate lymphoid sejtek (ILC2) aktiválódnak és elősegítik a a naív CD4⁺ T sejtek Th2 irányú polarizációját. Az allergének penetrációja is

hatékonyabb a sérült bőr barrieren keresztül és Langerhans sejtek általi antigénbemutatás révén Th2 sejt aktivációhoz vezetnek. Az aktivált Th2 sejtek döntően IL-4, IL-5, IL-13 és IL-31 citokineket szekretálnak. Emellett jelentős szerepük van az eosinophil és basophil sejtek toborzásában, és a B-sejtek általi IgE típusú ellenanyagok termelésében (4, 12, 13, 18). Az IL-5 esszenciális az eosinophil sejtek növekedéséhez és migrációjához. Az IL-4 és IL-13 citokinek elősegítik a naív CD4⁺T sejtek effektor Th2 sejtekké történő differenciációját és a B sejtek révén az IgE típusú antitestek megjelenését. Az említett Th2 citokinek továbbá a keratinocyták terminális differenciációjában részt vevő fehérjék, mint a filaggrin, loricrin és involucrin expressziójának csökkentésében is részt vesznek (13, 17). Az IL-4 és az IL-13 az érző neuronok pruritogénnel szembeni érzékenységének fokozásával segítik elő a viszketés kialakulását. Az IL-31citokinek direkt pruritogén hatása van (20, 21). A TSLP-nek és az IL-33-nak az érző neuronok stimulálása révén a viszketés kialakulásában is nagy szerepe van. A vakarózás hatására további IL-33 szabadul fel a keratinocytákából, mely a Th2 sejtek IL-31 expressziójának növelését eredményezi, ezzel hozzájárulva a viszketés/vakarózás kör kialakulásához és a bőr barrier funkciójának további romlásához (12, 22). Az aktivált eosinophil sejtek többek között IL-13 és TGF- β citokineket szekretálnak, melyeknek a szövetkárosodás kijavításában és a remodelingben is szerepük van (12).

Krónikus AD esetén a Th2 mellett a Th1, Th17 és Th22 sejtek is aktiválódnak, melyek IL-12, IFN- γ , GM-CSF, IL-17, IL-22 és TNF- α citokineket szekretálnak (4, 8, 12, 23). A Th17 és Th22 sejtek által termelt IL-17, IL-22 és TNF- α -nak az AD krónikus bőrtüneteinek létrehozásában, a sejtproliferációban, makrofágok sérült bőrbe vonzásában és az eosinofilek általi profibrotikus hatású citokinek szekréciójában van szerepe (23, 24).

Az AD fenotípusainak T sejt dominanciája

Az AD megjelenésének és a tünetek fennállásának ideje, az etnikum és az IgE szint alapján különböző fenotípusok különíthetők el, melyeknél különböző T sejt útvonalak dominálnak. Korai megjelenésű, akut AD és magas IgE szint (extrinsic AD) esetén Th2 dominancia és barrier károsodás, krónikus és felnőttkori kezdetű AD esetén a Th2 mellett fokozott Th1 aktiváció figyelhető meg. Ugyanakkor a normál IgE szinttel (intrinsic AD) járó AD esetén nagyobb Th17/Th22 útvonal aktivitás mutatható ki. Az etnikumok alapján is különböző immunfenotípusok különíthetők el: az európai és amerikai populációban Th2/Th22 és Th1, az ázsiaiaknál magasabb Th17 aktivitás, a fekete bőrű populációban Th2/Th22 és hiányzó Th1 útvonal jellemző (7, 8, 25-28). Összességében elmondható, hogy az AD esetében bár kimagaslóan fontos szerepe van a Th2 típusú gyulladásnak, de a betegség nagyfokú heterogenitása miatt nem elhanyagolható azon betegek száma, akiknél jelentős a Th1 vagy Th17 típusú gyulladás. Ez lehet az oka annak, hogy a betegség kezelésében nem mindig elegendő a Th2 típusú gyulladást gátolni.

CITOKIN	JAK	STAT
IL-4 (1. típus)	JAK1, JAK3	STAT6
IL-4 (2. típus), IL-13	JAK1, TYK2	STAT3, STAT6
IL-5	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
IL-31	JAK1, JAK2	STAT1, STAT3, STAT5
TSLP	JAK1, JAK2	STAT5
IL-22	JAK1, TYK2	STAT1, STAT3, STAT5
IL-12	JAK2, TYK2	STAT4, STAT1, STAT3, STAT5
IFN- γ	JAK1, JAK2	STAT1

1. táblázat

Az AD pathomechanizmusában szerepet játszó citokinek JAK-STAT útvonal aktivációja

A JAK-STAT útvonal szerepe AD-ben

Az AD pathomechanizmusában nagy szerepet játszó (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, TSLP és IL-22) citokinek receptoraikhoz való kötődése különböző JAK homo- és heterodimer, valamint STAT protein aktivációt eredményez (1. táblázat) (8, 11, 12, 24, 28–30).

A TSLP, IL-25, IL-33 keratinocita eredetű citokinek, melyek az IL-4, IL-5, IL-13 és IL-31 Th2 citokinek túlzott expressziójához járulnak hozzá. A TSLP-nek jelentős szerepe van a naív T sejtek Th2 sejtekké való polarizációjában. A TSLP az IL-7R α és a TSLPR-hoz kötődve JAK1/JAK2 foszforilációt, majd STAT5 aktivációt eredményez (11, 12, 24). Az IL-25 az IL-17 citokin családdhoz tartozik, mely az IL-25R-hoz kötődve JAK1/2 és STAT3/STAT5 foszforilációhoz vezet (31). Az IL-33 az IL-1 család részét képező citokin, mely az ST2 és IL-1Raccessory proteinhez (IL-1RAcP) kapcsolódva az NF- κ B és MAPK útvonalak mellett JAK2 és STAT3/5 aktivációt hoz létre (32, 33).

A Th2 citokinek közül az IL-4 az IL-4 receptorához (IL-4R) kötődve fejti ki hatását. Az IL-4 receptornak két altípusa van. Az I. típus α és γ láncból áll, melyhez az IL-4 tud kötődni JAK1/JAK3, majd STAT6 aktivációt kiváltva. Míg a II. típusú IL-4R az α lánc mellett az IL-13 receptor α -láncát is tartalmazza. Ez teszi lehetővé, hogy az IL-4 mellett az IL-13 citokin is tud a 2. típusú IL-4R-hoz kötődni, JAK1/TYK2 és STAT3/STAT6 aktivációt eredményezve. Mindezek hatására a filaggrin expressziója csökken, a bőr barrier funkciója romlik és a keratinocyták TSLP, IL-33 és IL-25 termelése fokozódik (8, 11, 12, 24). Az IL-5 az IL-5 R-hoz, az IL-31 pedig az IL-31R-hoz kapcsolódva vált ki JAK1/JAK2, majd STAT1/STAT3/STAT5 foszforilációt (11, 12, 24, 28).

A Th17 és Th22 sejtek által termelt citokinek a gyulladás mellett epidermalis hyperplasiához is vezetnek. A JAK-STAT útvonal kevésbé játszik fontos szerepet a Th17 általi szignalizációban, azonban az IL-6, IL-21 és IL-23 citokinek a STAT3-on keresztül Th17 irányú differenciációt és IL-17 termelést eredményezhetnek (11, 12, 24, 28). A Th17 és Th22 sejtek által szekretált IL-22-nek nagy szerepe van az epidermalis hyperplasia kialakulásában. Receptorához

kötődve JAK1/TYK2, majd döntően STAT3, kisebb mértékben STAT1 és STAT5 aktiváció következik be (24, 34).

Krónikus AD-ben a Th1 citokinek, mint az IFN- γ , IL-12, granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF) szintje is magasabb. Az IL-12 az IL-12R-hoz kapcsolódva JAK2/TYK2, majd STAT4, kisebb mértékben STAT1, STAT3 és STAT5 aktivációt eredményez. Az IFN- γ JAK1/JAK2 és STAT1 aktivációhoz vezet (24, 28).

Az AD pathomechanizmusában leginkább érintett citokinek tehát, az IL-5 és IL-33 kivételével, JAK1 foszforilációt, majd STAT3/6 aktivációt eredményeznek, melyek túlzott aktivációja hozzájárul a bőr barrier funkciójának további károsodásához a szerin proteázok expressziójának fokozása révén (24, 35).

JAK-gátlók atópiás dermatitisben

A szisztémás és lokális JAK gátlók új kis molekulák, melyek eredményesen alkalmazhatók számos autoimmun és gyulladásos betegség kezelésében.

Szisztémás JAK gátlók

Bőrgyógyászati vonatkozásban az abrocitinib, a bari-citinib és az upadacitinib alkalmazható az AD szisztémás kezelésére (2. táblázat) (36, 37).

Abrocitinib

Szelektív JAK1 gátló, mely 12 év feletti közepesen súlyos/súlyos AD-s betegek kezelésére engedélyezett (9, 24). 50 mg, 100 mg és 200 mg-os tabletta formájában érhető el. A javasolt kezdő dózis naponta egyszer 100 mg vagy 200 mg. Azon betegeknél, akiknél magasabb a vénás thromboembolia, cardiovascularis események és a malignitás kockázata, naponta 100 mg abrocitinib javasolt, azonban ineffektivitás esetén felemelhető a dózis napi egyszer 200 mg-ra. Azon betegeknél, akiknél nem állnak fent ezek a kockázati tényezők, napi egyszer 200 mg abrocitinib adható. A betegség kontrollja esetén a dózist csökkentik.

JAK gátlók	Tanulmányok	Beválasztott betegek	Terápiás karok
Abrocitinib (JAK1 gátló)	JADE MONO-1, fázis 3 RCT ³⁶	≥12 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib/ placebo
	JADE MONO-2, fázis 3 RCT ³⁷	≥12 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib/ placebo
	JADE TEEN, fázis 3 RCT ³⁹	12–17 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib+LK 100 mg abrocitinib+LK/ placebo+LK
	JADE COMPARE, fázis 3 RCT ³⁸	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib+LK/ 100 mg abrocitinib+LK dupilumab+LK placebo
	JADE REGIMEN, fázis 3 RCT ⁴⁰	≥12 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib/ placebo
	JADE EXTEND, fázis 3 ⁴²	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	előzetes dupilumab kezelés után 200 mg abrocitinib/ 100 mg abrocitinib
	JADE DARE, fázis 3 RCT ⁴¹	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	200 mg abrocitinib/ dupilumab
Baricitinib (JAK1/2 gátló)	BREEZE-AD1, fázis 3 RCT ⁴⁶	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib 2 mg baricitinib 1 mg baricitinib placebo
	BREEZE-AD2, fázis 3 RCT ⁴⁶	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib 2 mg baricitinib 1 mg baricitinib placebo
	BREEZE-AD3, fázis 3 RCT ⁴⁷	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib 2 mg baricitinib
	BREEZE-AD4, fázis 3 RCT ⁴⁸	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	4 mg baricitinib+LCS/ 2 mg baricitinib+LCS/ 1 mg baricitinib+LCS/ placebo+LCS
Upadacitinib (JAK1 gátló)	Measure Up1, fázis 3 RCT ⁵²	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib/ 15 mg upadacitinib/ placebo
	Measure Up 2, fázis 3 RCT ⁵²	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib/ 15 mg upadacitinib/ placebo
	AD Up, fázis 3 RCT ⁵⁴	12–75 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib+LCS/ 15 mg upadacitinib+LCS/ placebo+LCS
	Heads Up, fázis 3 RCT ⁵⁵	≥18 éves közepesen súlyos/súlyos AD	30 mg upadacitinib/ dupilumab

2. táblázat

Orális JAK gátlókkal készült tanulmányok eredményeinek összefoglalása atópiás dermatitisbe

Betegek száma	Kezelés hossza	Eredmények
154 156 77	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 63%/40%/12% EASI-90 válasz arány 12. héten: 39%/19%/5% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 44%/24%/8%
155 158 78	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 61%/44,5%/10,4% EASI-90 válasz arány 12. héten: 37,7%/23,9%/3,9% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 38,1%/28,4%/9,1%
94 95 96	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 72%/68,5%/41,5% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 46,2%/41,6%/24,5%
226 238 243 131	12 hét	EASI-75 válasz arány 12. héten: 70,3%/58,7%/58,1%/27,1% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 12. héten: 48,4%/36,6%/36,5%/14%
266 265 267	52 hét	recidiva aránya a fenntartó periódusban 16,5%/39,6%/77,5%
73 130	12 hét	EASI-75 válasz arány a dupilumabra reagálók között 12. héten: 93,5%/90,2% EASI-75 válasz arány a dupilumabra nem reagálók között 12. héten: 80,0%/67,7%
362 365	26 hét	EASI-90 válasz arány 4. héten: 29%/15% PP-NRS4 válasz arány 2. héten: 48%/26%
125 123 127 249	16 hét	IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 16,8%/11,4%/11,8%/4,8% EASI-50 válasz a 16. héten: 41,6%/30,1%/25%/15,3%
123 123 125 244	16 hét	IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 13,8%/10,6%/8,8%/4,5% EASI-50 válasz a 16. héten: 29,3%/27,6%/18,4%/12,3%
70 54	68 hét	IGA-AD ≥ 2 javulás arány 68. héten: 47,1%/59,3%
92 185 93 93	16 hét	EASI-75 válasz a 16. héten: 32%/28%/23%/17%
285 281 281	16 hét	EASI-75 válasz arány 16. héten: 79,7%/69,6%/16,3% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 52%/39%/5%
282 276 278	16 hét	EASI-75 válasz arány 16. héten: 72,9%/60,1%/13,3% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 52%/39%/5%
297 300 304	16 hét+	EASI-75 válasz arány 16. héten: 77,1%/64,6%/26,4% IGA-AD ≥ 2 javulás arány 16. héten: 58,6%/39,6%/10,9%
342 331	24 hét	EASI-75 válasz arány 16. héten: 72,4%/62,6% EASI-100 válasz arány 16. héten: 28,4%/7,9%

IGA:investigator global assessment LCS: lokális corticosteroid; LK: lokális kezelés;
RCT: randomizált kontrollált tanulmány; PP-NRS-4: Peak Pruritus Numerical Rating Scale

kenteni kell napi egyszer 100 mg-ra. Amennyiben 24 hét elteltével sincs megfelelő terápiás válasz, a kezelés abbahagyása megfontolandó (38, 39).

A JADE fázis 3. vizsgálatokban bizonyították a 100 mg és a 200 mg dózisú abrocitinib hatékonyságát 12 év feletti közepesen súlyos/súlyos AD-ben szenvedő betegek esetén. A MONO-1 és MONO-2 vizsgálatokban a 200 mg abrocitinib kezelésben részesülő betegek 61% és 63%-a, a 100 mg abrocitinibet kapók 40% és 45%-a, míg a placebo karon lévők 10% és 12%-a érte el az EASI 75 választ. A COMPARE tanulmányban a 200 mg abrocitinib esetén a betegek 70,3%-a, 100 mg abrocitinib esetén a betegek 58,7%-a és placebo esetén a betegek 27,1%-a érte el az EASI 75 választ a 12. hétre (40–42). A JADE-TEEN tanulmányban kimutatták, hogy 12 év feletti esetén is eredményesen és biztonságosan alkalmazható (43). A REGIMEN vizsgálatban igazolták, hogy az abrocitinib egy év elteltével is fenntartotta a hatékonyságát. A 200 mg-os dózis esetén a fellángolás kockázata 18,9%, 100 mg esetén 42,6%, míg placebo esetén 80,9% volt. A fellángolást követően 200 mg abrocitinib és lokális kezelésben részesültek a betegek, melyek 36,6%-a (előzőleg 200 mg abrocitinibet kapott), 58,8%-a (előzőleg 100 mg abrocitinibet kapott) és 81,6%-a (előzőleg placebo kapott) ismét elérte az IGA 0/1 választ (44). Dupilumabhoz hasonlítva, a 200 mg abrocitinib a betegek nagyobb részénél csökkentette a viszketést 2 hét elteltével (42, 45). Ezen felül a terápiás válasz gyorsabb elérésében is hatékonyabbnak bizonyult az abrocitinib a dupilumabhoz képest. A 200 mg abrocitinib kezelésben részesülő betegek 29%-a, míg a dupilumabot kapók 15%-a érte el az EASI90 értéket a 4. hétre (45). Az EXTEND fázis 3 tanulmányban értékelték, hogy dupilumab kezelést követően hogyan reagáltak a betegek a 100 mg és a 200 mg abrocitinib kezelésre (46). A dupilumab kezelésre nem reagáló betegek esetén is a 200 mg abrocitinib kezelésben részesülők 80%-a, míg a 100 mg abrocitinib kezelést kapók 67,7%-a érte el az EASI-75 választ a 12. héten (2. táblázat).

A fázis II és fázis III vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások a nausea, fejfájás, acne voltak. A 2718 betegből kettő esetén tapasztaltak dózis-függő módon átmeneti thrombocyta szám csökkenést a 4. héten (47).

Baricitinib

JAK1/2 gátló, mely Európában 2 éves kortól alkalmazható a közepesen súlyos/súlyos AD kezelésében. Egyéb indikációi a juvenilis idiopathiás arthritis, rheumatoid arthritis és bőrgyógyászati vonatkozásban az alopecia areata (9, 10, 24, 37). 2 mg és 4 mg formában érhető el. A baricitinib javasolt dózisa naponta egyszer 4 mg. A 2 mg egyszeri napi dózis javasolt azoknál a betegeknél, akik a 4 mg dózis mellett elérték a betegségaktivitás kontrollját; a 75 év feletti betegek esetén, illetve akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő fertőzés áll. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál, akik 8 hét alkalmazást követően nem értek el betegség kontrollt (48, 49).

A BREEZE-AD 1 ÉS BREEZE-AD 2 randomizált fázis III vizsgálatokban igazolták, hogy a placebohoz viszo-

nyítva, a 2 mg és a 4 mg baricitinib kezelésben részesülő betegek közül szignifikánsan többnek javult a bőr állapota a 16. hétre (50). A BREEZE-AD 3 vizsgálatban pedig bizonyították, hogy azok a betegek, akik IGA0 vagy IGA1 értéket értek el a 16. héten, 47,1%-uk (4 mg baricitinib) illetve 59,3%-uk (2 mg baricitinib) tartotta fent ezt a hatékonyságot a 68. héten (51). A BREEZE-AD4 tanulmányban lokális kortikosteroidokkal kiegészítve értékelték a 4 mg, 2 mg és 1 mg baricitinib >75%-os ekzema javulást eredményező hatását (2. táblázat) (52).

A leggyakoribb mellékhatások baricitinib esetén az LDL koleszterinszint emelkedése, felső légúti infekciók és fejfájás voltak. A herpes simplex gyakorisága 6,1% volt a 4 mg baricitinib, 3,6% a 2 mg baricitinib és 2,7% a placebo esetén (53).

Upadacitinib

Szelektív JAK1 gátló, mely 12 éves kortól alkalmazható a közepesen súlyos/súlyos AD kezelésében. További indikációi a colitis ulcerosa, Crohn betegség, rheumatoid arthritis, aktív arthritis psoriatica, axiális spondylarthritis (9, 24). 15 mg, 30 mg és 45 mg-os kiszorításban érhető el. Az FDA ajánlása alapján 12–64 év között, illetve 65 év felett is napi 15 mg kezdő dózis ajánlott, mely szükség esetén emelhető 30 mg napi dózissra. Az EMA irányelvei alapján 15 mg napi egyszeri dózis javasolt a 12–18 év közötti legalább 30 kg testsúlyú serdülőknek, a 65 év felettieknek, illetve azon betegeknél, akiknél magasabb a vénás thromboembolia, súlyos cardiovascularis esemény és a malignitások kockázata. A napi egyszeri 30 mg dózis azoknál alkalmazandó, akiknél magas a betegségteher, nem reagálnak a napi egyszeri 15 mg dózissra, illetve akiknél nem áll fenn a vénás thromboembolia, súlyos cardiovascularis esemény és malignitás kockázata. Amennyiben 12 hét elteltével nincs megfelelő terápiás válasz, az upadacitinib kezelés leállítása megfontolandó (54, 55).

A MEASURE UP 1 és 2, fázis 3 vizsgálatokban igazolták, hogy a 15 mg és a 30 mg napi dózisú upadacitinib is szignifikánsan csökkentette az EASI és IGA értékeket a placebohoz képest 16 hét elteltével (56). A 16. hétnél elért hatékonyságot pedig megtartották az 52. héten is. A MEASURE UP 1 és a MEASURE UP 2 vizsgálatban az 52. héten a 15 mg upadacitinib kezelésben részesülő betegek 82%-a és 79,1%-a érte el az EASI75-öt, míg a 30 mg-ot szedő betegek 84,9%-a és 84,3%-a (57). Az AD Up tanulmányban a 12–75 éves korosztályban igazolták az upadacitinib hatékonyságát lokálisan alkalmazott kortikosteroidokkal kiegészítve (58). A szintén fázis 3 HEADS UP randomizált kontrollált vizsgálatban dupilumabbal hasonlították össze a 30 mg-os upadacitinib hatásosságát. A 16. hétre az upadacitinibbel kezelt betegek nagyobb számban érték el az EASI75 (71,0%) és az EASI100 (27,9%) értéket, mint a dupilumabbal kezelték (EASI75 61,1%, EASI100 7,6%). Emellett az 1. hétre szignifikánsan több beteg esetén csökkent a legrosszabb viszketés skálán megjelölt érték (upadacitinib esetén résztvevők 31,4%-ánál, dupilumab esetén 8,8%-nál) (2. táblázat) (59).

A leggyakoribb mellékhatások az acne, nasopharyngitis, felső légúti infekciók és a fejfájás voltak (60).

Az atópiás dermatitis szisztémás kezelésében jelenleg elérhető JAK gátlók és a dupilumab hatékonyságát network metaanalízissel összehasonlítva, a leghatékonyabbnak a 30 mg upadacitinib bizonyult, melyet a 200 mg abrocitinib követett. A 15 mg upadacitinib és a dupilumab (600 mg kezdő dózis, majd 2 hetente 300 mg) hatékonysága közel azonos volt. A 100 mg abrocitinib, a 4 mg és 2 mg baricitinib EASI érték csökkentő hatása a dupilumabhoz viszonyítva alacsonyabb volt (61). Egy másik, Pereyra-Rodriguez és mtsai által végzett network metaanalízis is megerősítette, hogy a 30 mg upadacitinib és a 200 mg abrocitinib a leghatékonyabb, melyet a 15 mg upadacitinib, majd a 300 mg dupilumab, a 4 mg és a 2 mg baricitinib követett (62). Ezen eredményt további metaanalízisek is igazolták (63, 64).

Lokális JAK gátlók

Az AD kezelésére lokálisan alkalmazható JAK gátlók jelenleg az USA-ban és Japánban törzskönyvezettek és elérhetők.

Ruxolitinib

Szelektív JAK1/JAK2 inhibitor. Az USA-ban rendelkezik FDA engedéllyel. 1,5%-os krém formájában alkal-

mazható enyhe-közepesen súlyos AD rövid távú vagy nem folyamatos krónikus kezelésére 12 év felettiek esetén. A kezelt terület nagysága nem haladhatja meg a testfelszín 20%-át és maximum 60 gr krém alkalmazható hetente. Vizsgálatok alapján már az első 12 órában jelentősen csökkentette a viszketést és placebohoz viszonyítva szignifikánsan javultak az EASI és IGA értékek (24, 65).

Delgocitinib

Pan-JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) inhibitor. Japánban engedélyezett AD-s gyermekek (>2 éves) és felnőttek esetén. 0,5% és 0,25% koncentrációjú kenőcs formájában érhető el. Fázis III vizsgálatban naponta 2 alkalommal 4 héten át alkalmazva (maximum 5 gr alkalmazható egyszerre) a betegek 26,4%-a érte el az EASI-75 értéket (66).

JAK gátló kezelés beállítása

Bőrgyógyászati centrumokban tételes finanszírozásban indítható el a kezelés közepsúlyos/súlyos (EASI $\geq 21,1$, IGA ≥ 3 és DLQI > 10) AD esetén, miután legalább egy szisztémás terápia (pl. cyclosporin A) esetén ineffektivitás, vagy hatásvesztés, vagy tolerálhatatlan mellékhatás jelentkezett.

JAK gátlók indítása előtt mellkasröntgen és laboratóriumi vizsgálatok (Quantiferon, HBV/HCV, HIV szűrés, vérkép, májenzim, vesefunkció, lipid szint) elvégzése

Labor paraméterek	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib
TBC szűrés (mellkas röntgen, Quantiferon)	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt
HBV/HCV szűrés	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt
HIV szűrés	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt	• terápia kezdete előtt
Vérkép	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-8 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 12 héten belül • 3-6 havonta
Májenzimek (GOT, GPT)	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta
Lipidszint: LDL-C, HDL-C, triglicerid	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4 héttel • 12 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 12 héttel • 12 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 12 héttel • 12 havonta
Vesefunkció (GFR)	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta	• terápia kezdete előtt • terápia kezdete után 4-12 héttel • 3-6 havonta
Kreatin foszfokináz (CK)	• nincs meghatározva	• izomfájdalom esetén	• izomfájdalom esetén

3. táblázat

Ajánlás a laboratóriumi monitorozásra vonatkozóan

szükséges az ajánlások alapján. A gyógyszer beállítását követően pedig 12 héten belül, illetve 3-6 havonta szükségességek kontroll laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, májenzim, vesefunkció, lipid szint). Kreatin foszfokináz szint mérés izomfájdalom esetén szükséges (3. táblázat) (10, 36, 37, 67, 68).

Terhesség, szoptatás, aktív, súlyos szisztémás fertőzések, mint pl. TBC, súlyos májkárosodás, a készítmények hatóanyagával, illetve segédanyagával szembeni túlérzékenység abszolút ellenjavallatot képeznek a JAK gátlók indítása esetén (38, 69).

65 éves és annál idősebb betegek, akiknek az anamnézisében atherosclerotikus cardiovascularis betegség, dohányzás, malignus betegség kockázata vagy korábbi malignus betegség szerepel, JAK gátlók csak akkor alkalmazhatók, ha más kezelési alternatíva nem áll rendelkezésre a beteg számára (9, 38, 69).

Megbeszélés

A JAK-STAT útvonal kiemelkedő szerepet játszik az AD pathomechanizmusában. A Th2 mellett a Th1, Th17 és Th22 útvonalak általi jelátvitel, valamint a bőr barrier funkció romlása és pruritus is gátolható a JAK-STAT útvonal gátlásával. Mivel több citokin általi szignáltranszdukció blokkolása valósul meg egyszerre, a JAK gátlók hatása gyorsan kialakul és már egy hét elteltével csökken a bőrgyulladás és viszketés, hozzájárulva a betegek életminőségének gyors javulásához. Emellett hatásukat hosszsan, egy év elteltével is fenntartják. Előnyük a biológiai terápiákkal szemben, hogy egyszerre több citokin gátlása valósul meg, hatásuk gyorsan kialakul, ezáltal már néhány nap elteltével csökken a gyulladás és a bőrviszketés, illetve alopecia areata, arthritis, entesitis társulása esetén is hatásosak. Conjunctivitis, arc kihiposodásra való hajlam esetén is célszerű JAK gátlót választani. Továbbá tabletta formájában könnyen adagolhatók (9, 10, 12). Biológiai terápia, mint pl. a dupilumab olyan betegknél, illetve 65 év felettiek esetén ajánlott, akik súlyos komorbiditásokkal rendelkeznek vagy fennáll a malignitás, cardiovascularis betegség, mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, gastrointestinalis perforáció vagy diverticulitis rizikója. Korábbi herpes zoster vagy visszatérő bőrfertőzések, illetve társuló asthma, eosinophil oesophagitis és/vagy krónikus rhinosinusitis nasalis polypokkal fennállása esetén is biológiai terápia választandó elsősorban. Mindkét támadáspontú kezelési forma (JAK gátlás vagy biológiai terápia) esetén azonban számos kérdés vár még tisztázásra, többek között, hogy betegségmódosító hatást is ki tudnak-e fejteni és ennek eredményeként akár teljes gyógyuláshoz is vezethetnek bizonyos kezelési idő után vagy inkább szekvenciális esetleg egy állandó kezelést kell preferálni.

Köszönetnyilvánítás:

A publikáció elvégzéséhez az OTKA (K-142348, FK-146144) nyújtott segítséget. A publikációt támogatta a HUN-REN Magyar Kutatási Hálózat.

IRODALOM

1. Deckers, I.A., McLean, S., Linssen, S. és mtsai.: Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. (2012) 7(7), e39803. DOI: 10.1371/journal.pone.0039803.
2. Abuabara, K., Yu, A.M., Okhovat, J.P. és mtsai.: The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy*. (2018) 73(3), 696-704. DOI: 10.1111/all.13320.
3. Lee, H.H., Patel, K.R., Singam, V. és mtsai.: A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. (2019) 80(6), 1526-32.e7. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.1241.
4. Langan, S.M., Irvine, A.D., Weidinger, S. Atopic dermatitis. *Lancet*. (2020) 396(10247), 345-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31286-1.
5. Ismail, N., Bray, N. Atopic dermatitis: economic burden and strategies for high-quality care. *Br J Dermatol*. (2020) 182(5), 1087-8. DOI: 10.1111/bjd.18636.
6. Laughter, M.R., Maymone, M.B.C., Mashayekhi, S. és mtsai.: The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol*. (2021) 184(2), 304-9. DOI: 10.1111/bjd.19580.
7. Bieber, T., D'Erme, A.M., Akdis, C.A. és mtsai.: Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. (2017) 139(4s), S58-s64. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.
8. Rothenberg-Lausell, C., Bar, J., Del Duca, E. és mtsai.: Diversity of atopic dermatitis and selection of immune targets. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (2024) 132(2), 177-86. DOI: 10.1016/j.anai.2023.11.020.
9. Müller, S., Maintz, L., Bieber, T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. (2024) 79(6), 1501-15. DOI: 10.1111/all.16009.
10. Kim, R.W., Lam, M., Abuabara, K. és mtsai.: Targeted Systemic Therapies for Adults with Atopic Dermatitis: Selecting from Biologics and JAK Inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. (2024) 25(2), 179-93. DOI: 10.1007/s40257-023-00837-w.
11. Rothenberg-Lausell, C., Bar, J., Dahabreh, D. és mtsai.: Biologic and small-molecule therapy for treating moderate to severe atopic dermatitis: Mechanistic considerations. *J Allergy Clin Immunol*. (2024) 154(1), 20-30. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.04.009.
12. Bieber, T., Paller, A.S., Kabashima, K. és mtsai.: Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2022) 36(9), 1432-49. DOI: 10.1111/jdv.18225.
13. Çetinarslan, T., Kümpfer, L., Fölster-Holst, R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis-an update. *Front Mol Biosci*. (2023) 10, 1159404. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1159404.
14. Szegedi, A. Filaggrin mutations in early- and late-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. (2015) 172(2), 320-1. DOI: 10.1111/bjd.13534.
15. Dajnoki, Z., Béke, G., Mócsai, G. és mtsai.: Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation. *Acta Derm Venereol*. (2016) 96(5), 645-50. DOI: 10.2340/00015555-2272.
16. Mócsai, G., Gáspár, K., Nagy, G. és mtsai.: Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. (2014) 170(3), 617-24. DOI: 10.1111/bjd.12743.
17. Guttman-Yassky, E., Suárez-Fariñas, M., Chiricozzi, A. és mtsai.: Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol*. (2009) 124(6), 1235-44.e58. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.031.

18. Thyssen, J.P., Rinnov, M.R., Vestergaard, C. Disease Mechanisms in Atopic Dermatitis: A Review of Aetiological Factors. *Acta Derm Venereol.* (2020) 100(12), adv00162. DOI: 10.2340/00015555-3512.
19. Szabó, L., Kapitány, A., Somogyi, O. és mtsai.: Antimicrobial Peptide Loss, Except for LL-37, is not Characteristic of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* (2023) 103, adv9413. DOI: 10.2340/actadv.v103.9413.
20. Oetjen, L.K., Mack, M.R., Feng, J. és mtsai.: Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* (2017) 171(1), 217-28.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.006.
21. Gibbs, B.F., Patsinakidis, N., Raap, U. Role of the Pruritic Cytokine IL-31 in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* (2019) 10, 1383. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01383.
22. Mordaca, G., Greco, M., Tonacci, A. és mtsai.: IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci.* (2019) 20(23). DOI: 10.3390/ijms20235856.
23. Sugaya, M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* (2020) 21(4). DOI: 10.3390/ijms21041314.
24. Huang, I.H., Chung, W.H., Wu, P.C. és mtsai.: JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol.* (2022) 13, 1068260. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1068260.
25. Czarnewicki, T., He, H., Krueger, J.G. és mtsai.: Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* (2019) 143(1), 1-11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
26. Suzuki, T., Kondo, S., Ogura, Y. és mtsai.: How Do Classical Subtypes Correspond to Endotypes in Atopic Dermatitis? *Int J Mol Sci.* (2023) 25(1). DOI: 10.3390/ijms25010265.
27. Tokura, Y., Hayano, S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* (2022) 71(1), 14-24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
28. Facheris, P., Jeffery, J., Del Duca, E. és mtsai.: The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol.* (2023) 20(5), 448-74. DOI: 10.1038/s41423-023-00992-4.
29. Taylor, P.C., Choy, E., Baraliakos, X. és mtsai.: Differential properties of Janus kinase inhibitors in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* (2024) 63(2), 298-308. DOI: 10.1093/rheumatology/kead448.
30. Bonelli, M., Kerschbaumer, A., Kastrati, K. és mtsai.: Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis.* (2024) 83(2), 139-60. DOI: 10.1136/ard-2023-223850.
31. Jiang, W., Wang, Z., Zhang, J. és mtsai.: Interleukin 25 and its biological features and function in intestinal diseases. *Cent Eur J Immunol.* (2022) 47(4), 362-72. DOI: 10.5114/ceji.2022.124416.
32. He, P.Y., Wu, M.Y., Zheng, L.Y. és mtsai.: Interleukin-33/serum stimulation-2 pathway: Regulatory mechanisms and emerging implications in immune and inflammatory diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2024) 76, 112-26. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2023.12.001.
33. Funakoshi-Tago, M., Tago, K., Sato, Y. és mtsai.: JAK2 is an important signal transducer in IL-33-induced NF-κB activation. *Cell Signal.* (2011) 23(2), 363-70. DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.006.
34. Seth, P., Dubey, S. IL-22 as a target for therapeutic intervention: Current knowledge on its role in various diseases. *Cytokine.* (2023) 169, 156293. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156293.
35. Yasuda, T., Fukada, T., Nishida, K. és mtsai.: Hyperactivation of JAK1 tyrosine kinase induces stepwise, progressive pruritic dermatitis. *J Clin Invest.* (2016) 126(6), 2064-76. DOI: 10.1172/jci82887.
36. Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B. és mtsai.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) 36(9), 1409-31. DOI: 10.1111/jdv.18345.
37. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W. és mtsai.: S3 guideline Atopic dermatitis: Part 2 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2024) 22(2), 307-20. DOI: 10.1111/ddg.15229.
38. Gooderham, M.J., de Bruin-Weller, M., Weidinger, S. és mtsai.: Practical Management of the JAK1 Inhibitor Abrocitinib for Atopic Dermatitis in Clinical Practice: Special Safety Considerations. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2024) 14(8), 2285-96. DOI: 10.1007/s13555-024-01200-5.
39. EC. Cibinqo, INN-abrocitinib: I. MELLÉKLET: ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: European Commission; 2023 [cited 2025 Jan 10]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310157933/anx_157933_hu.pdf.
40. Simpson, E.L., Sinclair, R., Forman, S. és mtsai.: Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2020) 396(10246), 255-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30732-7.
41. Silverberg, J.I., Simpson, E.L., Thyssen, J.P. és mtsai.: Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) 156(8), 863-73. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1406.
42. Bieber, T., Simpson, E.L., Silverberg, J.I. és mtsai.: Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* (2021) 384(12), 1101-12. DOI: 10.1056/NEJMoa2019380.
43. Eichenfield, L.F., Flohr, C., Sidbury, R. és mtsai.: Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2021) 157(10), 1165-73. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.2830.
44. Blauvelt, A., Silverberg, J.I., Lynde, C.W. és mtsai.: Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* (2022) 86(1), 104-12. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.05.075.
45. Reich, K., Thyssen, J.P., Blauvelt, A. és mtsai.: Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* (2022) 400(10348), 273-82. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01199-0.
46. Shi, V.Y., Bhutani, T., Fonacier, L. és mtsai.: Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* (2022) 87(2), 351-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.04.009.
47. Simpson, E.L., Silverberg, J.I., Nosbaum, A. és mtsai.: Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol.* (2021) 22(5), 693-707. DOI: 10.1007/s40257-021-00618-3.
48. Hoy, S.M. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23(3), 409-20. DOI: 10.1007/s40257-022-00684-1.
49. EC. Olumiant, INN-baricitinib: I. MELLÉKLET ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: European Commission; 2017 [cited 2025 Jan 10]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx_136870_hu.pdf.
50. Simpson, E.L., Lacour, J.P., Spelman, L. és mtsai.: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* (2020) 183(2), 242-55. DOI: 10.1111/bjd.18898.
51. Silverberg, J.I., Simpson, E.L., Wollenberg, A. és mtsai.: Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Par-

- tial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* (2021) 157(6), 691-9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.1273.
52. Bieber, T., Reich, K., Paul, C. és mtsai.: Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* (2022) 187(3), 338-52. DOI: 10.1111/bjd.21630.
 53. Bieber, T., Thyssen, J.P., Reich, K. és mtsai.: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* (2021) 35(2), 476-85. DOI: 10.1111/jdv.16948.
 54. Mohamed, M.F., Bhatnagar, S., Parmentier, J.M. és mtsai.: Upadacitinib: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* (2024) 17(1), e13688. DOI: 10.1111/cts.13688.
 55. EC. Rinvoq, INN-Upadacitinib: I. MELLÉKLET ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS: European commission; 2019 [cited 2025 Jan 10]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146604/anx_146604_hu.pdf.
 56. Guttman-Yassky, E., Teixeira, H.D., Simpson, E.L. és mtsai.: Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2151-68. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00588-2.
 57. Simpson, E.L., Papp, K.A., Blauvelt, A. és mtsai.: Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* (2022) 158(4), 404-13. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0029.
 58. Reich, K., Teixeira, H.D., de Bruin-Weller, M. és mtsai.: Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2169-81. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00589-4.
 59. Blauvelt, A., Teixeira, H.D., Simpson, E.L. és mtsai.: Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2021) 157(9), 1047-55. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.
 60. Guttman-Yassky, E., Thaçi, D., Pangan, A.L. és mtsai.: Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 145(3), 877-84. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.025.
 61. Drucker, A.M., Morra, D.E., Prieto-Merino, D. és mtsai.: Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* (2022) 158(5), 523-32. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0455.
 62. Pereyra-Rodriguez, J.J., Alcantara-Luna, S., Domínguez-Cruz, J. és mtsai.: Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel).* (2021) 11(9). DOI: 10.3390/life11090927.
 63. Silverberg, J.I., Hong, H.C., Calimlim, B.M. és mtsai.: Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: An Updated Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2023) 13(10), 2247-64. DOI: 10.1007/s13555-023-01000-3.
 64. Sesi, J., Feldman, S.R. Comparative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis in adults. *Expert Rev Clin Immunol.* (2024) 20(3), 313-20. DOI: 10.1080/1744666x.2023.2291038.
 65. Sidbury, R., Alikhan, A., Bercovitch, L. és mtsai.: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* (2023) 89(1), e1-e20. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.12.029.
 66. Kleinman, E., Laborada, J., Metterle, L. és mtsai.: What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? *Am J Clin Dermatol.* (2022) 23(5), 595-603. DOI: 10.1007/s40257-022-00712-0.
 67. Haag, C., Alexis, A., Aoki, V. és mtsai.: A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council. *Br J Dermatol.* (2024) 192(1), 135-43. DOI: 10.1093/bjd/ljae342.
 68. Kirchhof, M.G., Prajapati, V.H., Gooderham, M. és mtsai.: Practical Recommendations on Laboratory Monitoring in Patients with Atopic Dermatitis on Oral JAK Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2024) 14(9), 2653-68. DOI: 10.1007/s13555-024-01243-8.
 69. Skaarup, L., Ingrid, E., Sepriano, A. és mtsai.: A Systematic Overview of Contraindications and Special Warnings for Biologic and Targeted Synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs: Establishing a Framework to Create a "Safety Checklist". *Drug Saf.* (2024) 47(11), 1075-93. DOI: 10.1007/s40264-024-01461-1.

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.11.

JAK gátlás hidradenitis suppuratívában és vitiligóban

JAK inhibition in hidradenitis suppurativa and vitiligo

KOVÁCS ALÍZ DR., KINYÓ ÁGNES DR., LENGYEL ZSUZSANNA DR.

PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években számos immunmediálta kórképben hatásosnak bizonyultak a Janus-kináz gátlók (JAK-gátlók). Egyes kórképek pathomechanizmusának pontosabb megismerése újabb és újabb indikációs területet nyit meg számukra. A közleményben tárgyalt két kórképben jelenleg számos klinikai vizsgálatban vizsgálják hatékonyságukat. Érdekes, hogy korai stádiumban, kis kiterjedtség esetén szisztémás alkalmazás helyett lokális formában történő használatuk is ígéretes. Vitiligo kezelésében egy lokális JAK-gátló már törzskönyvezésre került. Közleményünkben, a két kórképben ígéretesnek tűnő készítményekkel zajló klinikai vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze.

SUMMARY

In recent years, Janus kinase (JAK) inhibitors have proven to be effective in several immune-mediated diseases. A deeper understanding of the pathomechanism of certain conditions continues to open up new indications for clinical practice. In the diseases-vitiligo and hidradenitis suppurativa- discussed in this publication, numerous clinical trials have evaluated their efficacy. Interestingly, in early-stages and limited cases, topical formulation instead of systemic administration appears to be promising. In the case of vitiligo, a topical JAK inhibitor has already been approved. In this publication, we summarize the ongoing studies for vitiligo and hidradenitis suppurativa.

Kulcsszavak:

hidradenitis suppurativa – vitiligo –
IFN-gamma – JAK gátlók – lokális kezelés

Key words:

hidradenitis suppurativa – vitiligo –
IFN-gamma – JAK inhibitors – topical therapy

Hidradenitis suppurativa (HS)

A hidradenitis suppurativa egy krónikus, immunmediálta gyulladásos bőrbetegség, mely apokrin mirigyekkel ellátott, tehát elsősorban az összefekvő, ezáltal folytonos mechanikai irritációnak kitett bőrterületeken jelentkezik.

Psoriasisához hasonlóan ez a mechanikai stressz, valamint a mikrobiom megváltozott összetétele a veleszületett majd a szerzett immunrendszer kóros aktiválódásához vezet, melyhez számos további genetikai és életmódbeli tényező is hozzájárul (dohányzás, túlsúly, hormonális hatások) (1).

Azok a közepesen súlyos, súlyos betegségben szenvedők, akik a hagyományos szisztémás antibiotikus kezelésre nem reagálnak megfelelően vagy az antibiotikum intolerancia/mellékhatás miatt leállításra kerül, jelenleg a 2015-ben törzskönyvezett *adalimumab*, a 2023-ban törzskönyvezett *secukinumab*, valamint 2024-ben törzskönyvezett *bimekizumab* terápiában részesülhetnek egyedi méltányossági kérelem alapján.

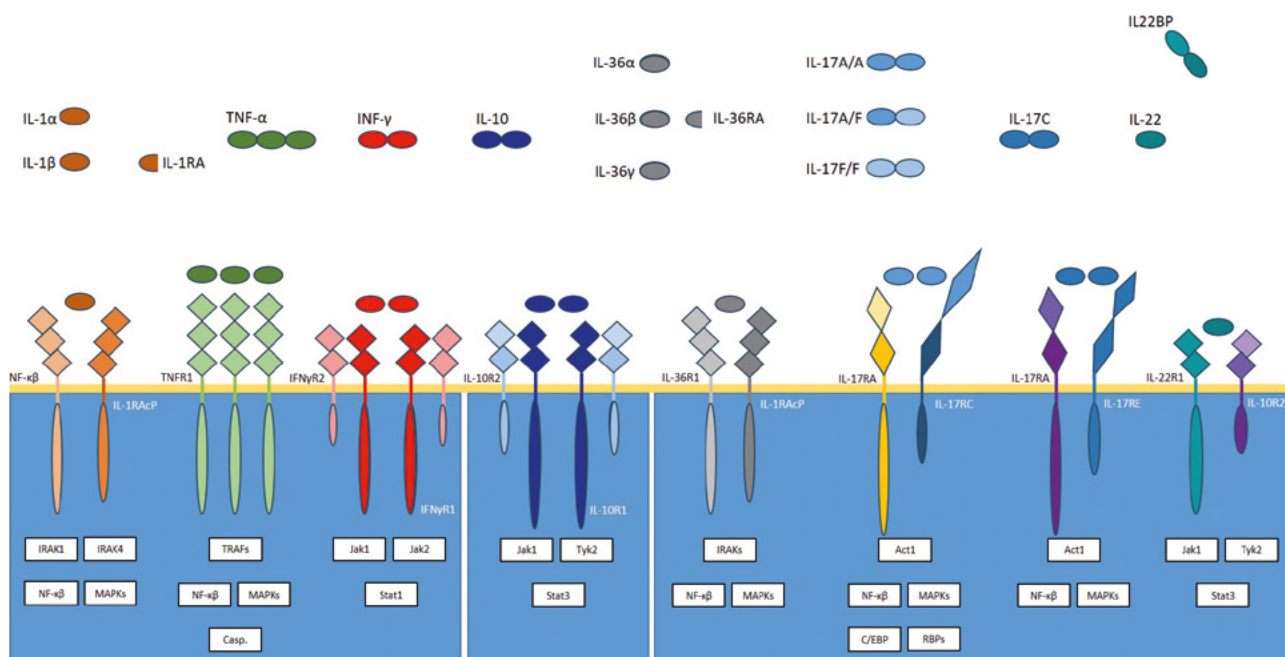
Ezen biológiai terápiás készítményekre adott nem kielégítő válaszreakció további hatásos, jól tolerálható gyógyszerek kezelésbe történő bevonását teszi szükség-

gessé. Németh Krisztián és munkatársa által nemrégiben a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében közölt cikk részletesen foglalkozik a HS-ben elérhető kis molekulájú inhibitorok ismertetésével (2). Közlemény egyik célja ezek rövid áttekintése, valamint az azóta megjelent újdonságok ismertetése.

A JAK-gátlók hatásmechanizmusa hidradenitis suppuratívában

A janus-kinázok olyan tirozin-kináz aktivitással rendelkező fehérjék/enzimek, melyek a citokin receptorok ligand-kötését követően heterodimert képezve aktiválódnak, majd szignáltranszdukciós folyamatok beindítása révén különböző proinflammatorikus és gyulladásos citokineket kódoló gének átírását teszik lehetővé, aktiválva, ezáltal az adaptív és veleszületett immunrendszer sejtjeit (3).

A hidradenitis suppurativa részletes pathomechanizmusa még nem teljesen tisztázott, ismert azonban, hogy a lézionális és perilezionális bőrben számos citokin emelkedett szintje detektálható (IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-36, TNF-alfa) (1. ábra) (4).



1. ábra

A hidradenitis suppurativa (HS) patogenezisében részt vevő citokinek és receptoraik

A JAK gátlók az IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 és IL-23, valamint IFN-gamma termelődés csökkentése, illetve másodlagosan a TNF-alfa és IL-17 képződésére gyakorolt gátló hatásuk révén a gyulladásos kaszkádban részt vevő sejtek aktiválódása csökkenthető, tehát potenciális terápiás célpontként szolgálhatnak. Alkalmazásuk számos klinikai vizsgálat tárgyát képezik.

A JAK-gátlók klinikai alkalmazása

A JAK-gátlók jelenleg több, immunmediált betegségben törzskönyvi indikáció alapján alkalmazhatók, mint például rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, atópiás dermatitis, spondylitis ankylopoetica, colitis ulcerosa és alopecia areata.

Gyógyszernév	Alkalmazás	Célmolekula	Vizsgálat száma	Fázis	Vizsgálat státusza
Upadacitinib	orális	JAK1	NCT04430855	II	lezárt
			NCT05889182	III	folyamatban
Povorocitinib	orális	JAK1	NCT03569371	II	lezárt
			NCT03607487		
			NCT04476043		
			NCT05620823	III	folyamatban
			NCT05620836		
			NCT06212999		
Ruxolitinib	lokális	JAK1/2	NCT05635838	II	lezárt
			NCT04414514	II	folyamatban
Deucravacitinib	orális	TYK2	NCT05997277	II	folyamatban
Tofacitinib	orális	JAK1/2/3	NCT04246372	II	folyamatban
PF-06700841	orális	TYK2/JAK1	NCT04092452	IIa	lezárt
PF-06826647		TYK2			

1. táblázat

JAK-gátlók klinikai vizsgálatai HS-ben

Hidradenitis suppurativában való alkalmazásukra jelenleg több folyamatban lévő illetve lezárt klinikai vizsgálat adatai állnak rendelkezésünkre (1. táblázat).

A JAK-gátlók mellett az *Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala* (Food and Drug Administration, FDA), által klinikai vizsgálatra elfogadott, HS-ben hatékonyságot mutató további ún. szelektív kis molekulájú inhibitorok (SMIs) az apremilast (PDE4-gátló), fostamatinib (lép tirozin-kináz antagonistá) és a sirolimus (mTOR gátló).

A JAK-gátlók közül jelenleg az upadacitinib, povorcitinib, deucravacitinib, tofacitinib, valamint a lokális ruxolitinib alkalmazásával folynak klinikai vizsgálatok.

Upadacitinib

A közepesen súlyos-súlyos HS-ben szenvedő betegekkel végzett fázis 2-es klinikai vizsgálatban a betegeket 2:1 arányban randomizálva (30 mg upadacitinib vs. placebo) a betegek 38%-a ért el klinikai választ a gyógyszeres karon (HiSCR, Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) a vizsgálat 12. hetére szemben a placebo csoporttal, akiknél 25%-os válaszadás volt megfigyelhető. A HiSCR válasz UPA30-nál a 40. hétig fennmaradt. A másodlagos végpontot, azaz a bőrfájdalom 30%-os csökkenését a vizsgálatban résztvevők 36%-a érte el (NRS30). A nem megfelelő anti-TNF-alfa-választ mutató betegek nagyobb arányban érték el HiSCR-t. Az upadacitinib jól tolerálható volt; 1 nemkívánatos esemény (HS rosszabbodása) vezetett az abbahagyásához. Egy rosszindulatú daganatról (prosztatrákról) számoltak be. Súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményt (MACE) vagy vénás thromboembóliás eseményt (VTE) nem jelentettek (5).

A vizsgálatban 30 mg upadacitinibet alkalmaztak, azonban egy nemrégiben megjelent esettanulmány ennél magasabb 45 mg-os dózis hatékonyságáról számol be egy obez, gluteális régióra lokalizálódó, terápia refrakter hidradenitiszes nőbeteg esetében (6).

Az upadacitinibbel jelenleg Magyarországon is zajlik fázis-3-as, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált multicentrikus klinikai vizsgálat.

Povorcitinib

A povorcitinib egy szelektív JAK1-gátló, melynek HS-ben való hatékonyságát fázis II-es randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatokban igazolták eddig. A 2024-ben 209 résztvevő bevonásával lezárt vizsgálatban 1:1:1:1 arányban randomizálták a pácienseket, akik 15 mg, 45 mg, 75 mg povorcitinibet, illetve placebot kaptak. A 16. hétre a 48-44-45%-uk érte el a klinikai választ (HiSCR) szemben a placebo csoporttal (28%). Súlyos adverz esemény a placebo csoportban 5, a povorcitinib csoportban 4 páciensnél fordult elő, mely a vizsgálat megszakításához vezetett, halálos kimenetelű esemény nem volt a vizsgálat során. Leggyakoribb mellékhatásként fertőzéseket (légtúti, gombás, húgyúti), acnet, kreatinin-kináz (CK) emelkedést tapasztaltak. Fázis III-as vizsgálat a készítménnyel jelenleg folyamatban van (7).

Ruxolitinib

A topikális 1,5%-os ruxolitinibbel zajló fázis II-es vizsgálat legújabb eredményeiről a 2024-es EADV találkozóon számoltak be. A vizsgálatban 69 enyhe, illetve közepesen súlyos (Hurley I – Hurley II) hidradenitisben szenvedő betegeket vizsgáltak, akik egy anatómiai régióban 3-10 lézióval rendelkeztek, drenáló fisztula nélkül. A krém alkalmazását a gyulladt csomók és azok 1 cm körüli területén javasolják.

Az elsődleges végpontként meghatározott AN50-et (gyulladt csomók és tályogok számának 50%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 16. hétre 79%, a 32. hétre 81% -a érte el a résztvevőknek. AN75 válasz a 32. héten 66-61% volt a két vizsgálati karon. A 32. héten a másodlagos végpontként meghatározott HiSCR-t elérők aránya 81-88 % volt (8).

Fontos hangsúlyozni, hogy a hidradenitiszes betegek jelentős része enyhe fokú betegségben szenved (Hurley I), mely biológiai terápiát még nem igényel, ugyanakkor tüneteik csökkentése a progresszió megakadályozása miatt kiemelten fontos, ezért szükséges hatékony, jól tolerálható, helyi készítmények további vizsgálata.

Mindezek alapján indokolt a ruxolitinib fázis III-as vizsgálata, mely megerősíti a helyi terápia biztonságosságát és előnyeit, mely alkalmazható a fellángolások hatékony kezelésére.

A tofacitinib és a deucravacitinib HS-ben történő alkalmazására jelenleg fázis II-es klinikai vizsgálatok zajlanak (9). A tofacitinib HS-ben való hatékonyságáról esettanulmányok állnak rendelkezésünkre; *Dunnick és mtsai.* által végzett vizsgálatban öt Down-szindrómás HS-ben szenvedő beteg klinikai tüneteinek javulásáról számolnak be (10).

Vitiligo és a JAK gátlók

Vitiligo egy szerzett, krónikus, autoimmun-mediált körkép, melyben a melanocyták ellen irányuló immun folyamatok miatt melanocytá hiány jelentkezik, átlagos prevalenciája a populációban 0,5% és 2% közötti (11). Kialakulásáról ma már egyre többet tudunk, de még nem teljesen tisztázott, multifaktoriális körkép. A genetikai hajlam és egyéb nem-immunológiai és az immunológiai faktorok komplex kölcsönhatása játszik szerepet a betegség pathogenezisében.

A melanocyták károsodásának hátterében, olyan környezeti tényezők állnak, mint az oxidatív stressz, és elpusztításukban a CD8+ T-sejtek (citotoxikus T-limfociták, CTL-ek) játszanak szerepet. A károsodott melanocytákból felszabaduló szövetkárosodással asszociált molekuláris mintázatok (damage associated molecular patterns (DAMPs), mint pl. a DNS), hő sokkfehérje 70 (HSP70), adenosin-5'-trifoszfát, kalretikulin, mikro-RNS-ek, valamint gyulladásozó faktorok elindítják a veleszületett immunválasz kaskádját, ezáltal aktiválva az adaptív immunválaszt az interferon-gamma (IFN- γ) és a C-X-C motívum kemokin ligandum 9/10-kemokin receptor 3 (CXCL9/10-CXCR3) tengelyen keresztül. Az IFN- γ kötődése receptorához – vitiligo kialakulásában központi szerepet tölt be – aktiválja a Janus-kináz jelátviteli -transzdukciós és

Hatóanyag	Vizsgálat száma	Célmolekula	Vitiligo	Fázis
Ruxolitinib	NCT05750823	JAK 1/2	nem-szegmentális genitális érintettséggel	2
Ruxolitinib és fényterápia	NCT05247489	JAK 1/2	nem-szegmentális	2
Baricitinib és fényterápia	NCT04822584	JAK 1/2	aktív, nem-szegmentális	2
Tofacitinib	NCT05293119	JAK 1/3	nem-szegmentális	1
Upadacitinib	NCT06118411	JAK 1	nem-szegmentális	3
Ritlecitinib	NCT05583526	JAK 3 és TEC	aktív és stabil, nem-szegmentális	3
Ritlecitinib és Brepocitinib	NCT03715829	JAK 3 és TEC; JAK1 és TYK2	aktív, nem-szegmentális	2
Ifidancitinib	NCT03468855	JAK 1/3	aktív, nem-szegmentális	2
Povorcitinib	NCT06113445	JAK 1	nem-szegmentális	3

2. táblázat

JAK-gátlók klinikai vizsgálatai vitiligóban

transzkripciók aktivátor (STAT) útvonalat, valamint elősegíti a CXCL9/10 szekrécióját a keratinocitákból. Ez fokozza a melanocita-specifikus CD8+ T-sejtek beáramlását a CXCR3-on keresztül, létrehozva egy pozitív visszacsatolási hurkot. Egy másik fontos és terápiásan célozható mechanizmus a vitiligos léziókban megemelkedett IL-15 szint, melynek szerepe van a szöveti rezidens memória T-sejtek (TRM) fenntartásában, valamint az IFN- γ , perforin és granzim B termelésének serkentésében (12).

A JAK jelátviteli útvonal vitiligo pathomechanizmusában betöltött szerepének megértésével a JAK-gátlók egy új terápiás lehetőséget jelentenek, egy jelenleg nehezen kezelhető kórképben. A JAK-gátlók kis molekulák, amelyek szelektíven blokkolják a JAK család egy vagy több enzimét (JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2), ezáltal gátolva számos citokin, például az interferon-gamma (IFN- γ) hatását. Vitiligóban az IFN- γ a JAK1-hez és JAK2-höz kapcsolódó sejtfelszíni receptorokhoz kötődik. Az IL-15 és annak membránreceptora a TRM sejteket a JAK1 és JAK3 útvonalon keresztül aktiválja.

A JAK inhibitorok vitiligóban történő alkalmazhatóságával kapcsolatban mind lokális, mind szisztémás készítményekkel számos klinikai vizsgálat folyik (2. táblázat).

Lokális JAK inhibitorok klinikai alkalmazása vitiligóban

A tofacitinib és a ruxolitinib a legtöbbet vizsgált lokális JAK gátlók. A tofacitinib JAK1/3, míg a ruxolitinib JAK1/2 inhibitor. Az utóbbi készítményt legelőször orális adagolásban myelofibrozis és polycythemia vera kezelésében alkalmazták.

Egy preklinikai vizsgálatban, melyet minimalacokon végeztek, amelyek bőre hasonló az emberéhez, összehasonlították a ruxolitinib helyi alkalmazásának (1,5% w/w krém, a testfelszín 10%-ára, 4 napon át) és orális adagolásának (40 mg/kg, naponta kétszer, 4 napon át) farmakokinetikai profilját. Az eredmények alapján a helyi alkalmazás

után az epidermiszben a ruxolitinib koncentrációja közel 2000-szer magasabb volt, mint az orális alkalmazás után. Ezzel szemben a plazmakoncentráció csak egyharmcad része volt (3 nM) (13). Ez igazolta, hogy a ruxolitinib helyi kezelése hatékonyan eléri a bőrt, miközben más szervekre gyakorolt szisztémás hatása minimális, így biztonságosabb lehetőségként szolgálhat a vitiligo terápiájában.

Humán vizsgálatok keretében a 1,5%-os lokális ruxolitinib krém hatékonynak bizonyult egy fázis 2-es vizsgálatban, ahol a betegek közel fele (45%) a 24. hétre az arcbőrt érintő vitiligoval kapcsolatos standard skála 50-et (Facial Vitiligo Area Scoring Index –F-VASI; 50%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest) elérte (14). Két randomizált, hármass fázisú klinikai vizsgálat (NCT04052425, TRuE-V1 (n = 330) és NCT04057573, TRuE-V2 (n = 334); 11% 12–17 év közötti és 7% > 65 éves) zajlott lokális ruxolitinibbel nem-szegmentális vitiligóban szenvedő betegek körében, akiknél a depigmentáció a testfelület legfeljebb 10%-át érte el (15). A hatásosság elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az arc pigmentációja 6 hónap elteltével legalább 75%-os javulást mutatott az arcbőrt érintő vitiligoval kapcsolatos standard skála (F-VASI75) alapján. A JAK-gátlót kapott betegek átlagosan körülbelül 31%-nál javult legalább 75%-kal az arc pigmentációja 24 hetes kezelést követően, szemben a placebót kapott betegek körülbelül 10%-ával. A teljes testfelület pigmentációját értékelő standard skála (Total vitiligo area score index- T-VASI50) alkalmazásával a vizsgálatok továbbá azt mutatták, hogy 6 hónap elteltével a teljes testfelület pigmentációja legalább 50%-kal javult a ruxolitinibet kapott betegek 22%-ánál, míg ez az arány a placebót kapott betegek esetében 6% volt. Az arci repigmentáció mértéke szignifikánsan javult a kezelés 32. hetére. A vizsgálati eredmények alapján a ruxolitinibet (OPZELURA®) 1,5 %-os krém formájában naponta kétszer alkalmazva 12 évesnél idősebb páciensnél a FDA 2022-ben, az EMA (Európai Gyógyszerügynökség) 2023-ban törzskönyvezte az arcot is érintő nem –szegmentális

vitiligo kezelésére. Az Opzelura®-t nem szabad egyidejűleg a test felületének több mint 10%-án alkalmazni. 6 hónapnál hosszabb ideig tartó kezelésre lehet szükség a bőr megfelelő repigmentációjához, azonban ha egy év után sem tapasztalható kielégítő javulás, a kezelés leállítása megfontolandó. A leggyakoribb mellékhatások a vizsgálatokban: acne, az alkalmazás területén viszketés, nasopharyngitis, fejfájás és uroinfekció volt.

A TRue-V1 és TRue-V2 vizsgálatban bevont betegek egy részénél -akiknél a 24.héten nem volt válasz vagy minimális <25%- a kezelést a maximum 52 hét helyett 104 hétig végezték, és ekkor jól látható eredményt értek el a betegek közel felénél (16). Az utánkövetés vizsgálat egy másik részében az 52. hétre az arci pigmentációban 90%-os javulást elért (F-VASI 90) betegek egy részénél folytatják a ruxolitinib terápiát, míg a csoport másik részénél leállítják, az eredmény értékelése a 108. héten történik, ennek eredménye folyamatban.

A lokális ruxolitinib hatásosságának fokozására egy fázis 2-es vizsgálatban (NCT05247489) a ruxolitinib krém használatát a 12.-48. hét között nB-UVB (narrowband, ultraviolet B) kezeléssel egészítik ki (heti 3x), azoknál, akiknél a javulás kevesebb, mint 25%. Az eredmények közlése a későbbiekben várható (17).

Egyéb lokális JAK inhibitorokkal is végeztek klinikai vizsgálatokat. A helyileg alkalmazott tofacitinib repigmentációt fototerápiával kombinálva mutatott leginkább hatást (18). Az egyik vizsgálatban 2%-os tofacitinibet napi kétszer alkalmaztak, kiegészítve nBUVB kezeléssel heti 3 alkalommal 8-16 hétig, jó repigmentációs eredményt értek el (VASI javulás 70%-os). Ruxolitinibbel összehasonlítva a tofacitinibbel erősebb JAK3 gátlás várható (IL 15) (19).

Próbálkoztak lokális szelektív JAK1-gátlókkal, mint az ARQ-252 és az SHR0302, azonban a fázis 2-es vizsgálatokat megszakították. Ennek hátterében inkább az externa nem megfelelő formulája állt, mintsem a hatásmechanizmus problémája (20).

Annak ellenére, hogy a ruxolitinib törzskönyvezésre került még mindig nagy a bizonytalanság azzal kapcsolatban, hogy meddig kell/ajánlott alkalmazni a krémet és mi történik azután ha abba hagyjuk, újból depigmentáció alakul-e ki. Meg kell említeni azt is, hogy a klinikai vizsgálatokban a vitiligos területek viszonylag kis kiterjedésűek voltak, valamint a betegek 70%-a Fitzpatrick I-III bőrtípusba tartozott. Ezen kérdések egy részére a kiterjesztett hosszútávú utánkövetés vizsgálat majd választ adhat a jövőben (TRue-V1 és TRue-V2). Érdemes figyelembe venni azt, hogy jelenleg a mindennapokban alkalmazott lokális szteroid és calcineurin-inhibitorokkal eddig összehasonlító vizsgálat nem történt, pedig egy tisztább képet kaphatnánk a lokális JAK inhibitorok hatékonyságáról és gazdaságosságáról.

Orális JAK gátlók készítmények vitiligo kezelésében

A helyileg alkalmazott JAK-inhibitorokkal ellentétben az orális JAK gátlók szisztémás hatást fejtenek ki, így mellékhatás profiljuk kedvezőtlenebb, valamint szelektivitá-

sukban is eltérőek (2. ábra). Ruxolitinib és tofacitinib orális alkalmazása vitiligo esetében leginkább esetközlésekhez kapcsolódik, amikor más körképben indították a kezelést és az együttesen fennálló vitiligos foltokban repigmentációt észleltek (18). Ruxolitinib és tofacitinib esetében, főleg a már említett lokális alkalmazásuk került előtérben mellékhatásprofiljukra való tekintettel (súlyos fertőzések, kardiovaszkuláris események, non-melanoma bőrtumor) (20).

Baricitinib elsősorban JAK 1/JAK 2-öt gátolja, valamint az általuk szabályozott útvonalakat (INF-gamma). Törzskönyvezett atópiás dermatitis és alopecia areata kezelésében (20). Egy fázis 2-es vizsgálatban súlyos, aktív, nem -szegmentális vitiligóban szenvedő pácienseknél napi 4 mg baricitinibet nBUVB kezeléssel kombinálva alkalmaztak. A vizsgálat első 12 hetében gyógyszert vagy placebo kaptak a betegek, majd ezt követően a 36. hétig heti 2x nBUVB terápiával kombinálták. A 36. héten a teljes VASI értékben az aktív karon szignifikáns eltérés volt a placebo karral összehasonlítva (-44,8% vs. -9,2%). A baricitinib karon a betegség aktivitásban és az életminőségben jelentős javulás volt, míg a mellékhatás tekintetében a két karon nem volt szignifikáns különbség (21).

Az upadacitinib, egy szelektív JAK1 inhibitor, mely törzskönyvezett rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és atópiás dermatitis kezelésére. A készítményt egy fázis 2-es vizsgálatban nem-szegmentális vitiligóban alkalmazták, ahol placebóval szemben mindhárom alkalmazott dózisban (6 mg, 11 mg, 22 mg) hatékonynak bizonyult. A legmagasabb dózis esetében észlelték a legjobb eredményeket (11,6% vs 0%-placebo kar), de mindegyik gyógyszeres karon javult a betegek betegség megítélése (Patient's Global Impression of Change-Vitiligo; 6mg-34,7%, 11 mg-55,3%, 22 mg 60,5%, placebo: 19,5%) (22). Jelenleg is fut egy 3-as fázisú vizsgálat a gyógyszerrel (NCT06118411) (23).

A *ritilecitinib* egy szelektív JAK3 gátló, ezen felül gátolja a TEC (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) családhoz tartozó nem-receptor kinázokat, (20).

Vitiligóban az IL-2 és IL-15 hatására a TRM sejtek perforin, granzim B és IFN- γ kiválasztását eredményezi, ami citotoxikus hatást gyakorol a melanocytákra. Emellett ezek a sejtek CXCL9-et és CXCL10-et is termelnek, amelyek elősegítik a bőrbe való toborzásukat a keringő TRM sejteknek. Ezért a ritilecitinib ígéretes lehetőséget kínál az IL-2 és IL-15 által közvetített jelátviteli folyamatok, valamint a CD8+ T-sejtek és NK-sejtek citolitikus funkciójának gátlására a TEC kinázok blokkolásán keresztül (20).

A ritilecitinib hatékonyságát és biztonságosságát egy 2.b fázisú vizsgálatban (NCT03715829) értékelték, amelybe összesen 364 aktív, nem-szegmentális vitiligóban szenvedő beteget vontak be (24).

A vizsgálat első négy hetében két csoportban a páciensek telítő dózisban kapták a JAK inhibitor (napi 100 vagy 200 mg), majd ezt követően a fenntartó adag napi 50 mg volt 20 hétig. Azon betegcsoportok, amelyek nem részesültek telítő dózisú kezelésben napi 50 mg, 30 mg vagy 10 mg dózisban kapták a gyógyszert a 24. hétig. A primer végpont a F-VASI pontszám változása a kiindulási állapothoz képest a 24. hé-

ten. Az F-VASI jelentősen javult az 50 mg-os és 30 mg-os dózisonál, valamint a telítő dózist kapó betegeknél (-18,5%, 14,6%, -21,2%). Az F-VASI 75 elérése a 24. héten szintén kiemelkedő volt az 50 mg-os adagolás és a telítő dózist kapó betegeknél. A 24. hét után a kezelést folytatták és további jelentős javulást észleltek (F-VASI, T-VASI), mely a hosszabb alkalmazási periódus jelentőségét támasztja alá. Érdekesség, hogy a 48. héten a 30 mg-ot szedő betegeknél T-VASI javulása volt látható, ill. a betegség elégedettség is nőtt, mely felveti, hogy esetlegesen ez a dózis is elégséges lehet. A fázis 2-es vizsgálat eredménye alapján a ritilecitinib, hatékony és jól tolerálható kezelésnek bizonyult aktív vitiligo esetében és az eredmények hosszabb kezelési időszak szükségességére utalnak az optimális repigmentáció elérése érdekében. Jelenleg fázis 3-as multicentrikus vizsgálat fut *ritilecitinib*vel, mind aktív és stabil nem-szegmentális vitiligo napi 50 mg dózissal (NCT 05583526). A vizsgálat Magyarországon több centrumban is elérhető (25).

Brepocitinib egy TYK2/JAK1 inhibitor, melyet pl. colitis ulcerosaban, Crohn betegségben alkalmaznak. Fázis 2b vizsgálatban *ritilecitinib*vel és/vagy fénykezeléssel (NCT03715829) kombinálva alkalmazták aktív, nem-szegmentális vitiligoiban. A vizsgálatban a betegek egy csoportja a *ritilecitinib* adását követően kapták a *brepocitinib*-et. A kezelést jól tolerálták, azonban a hatékonyságának megítéléséhez még további eredmények szükségesek (26).

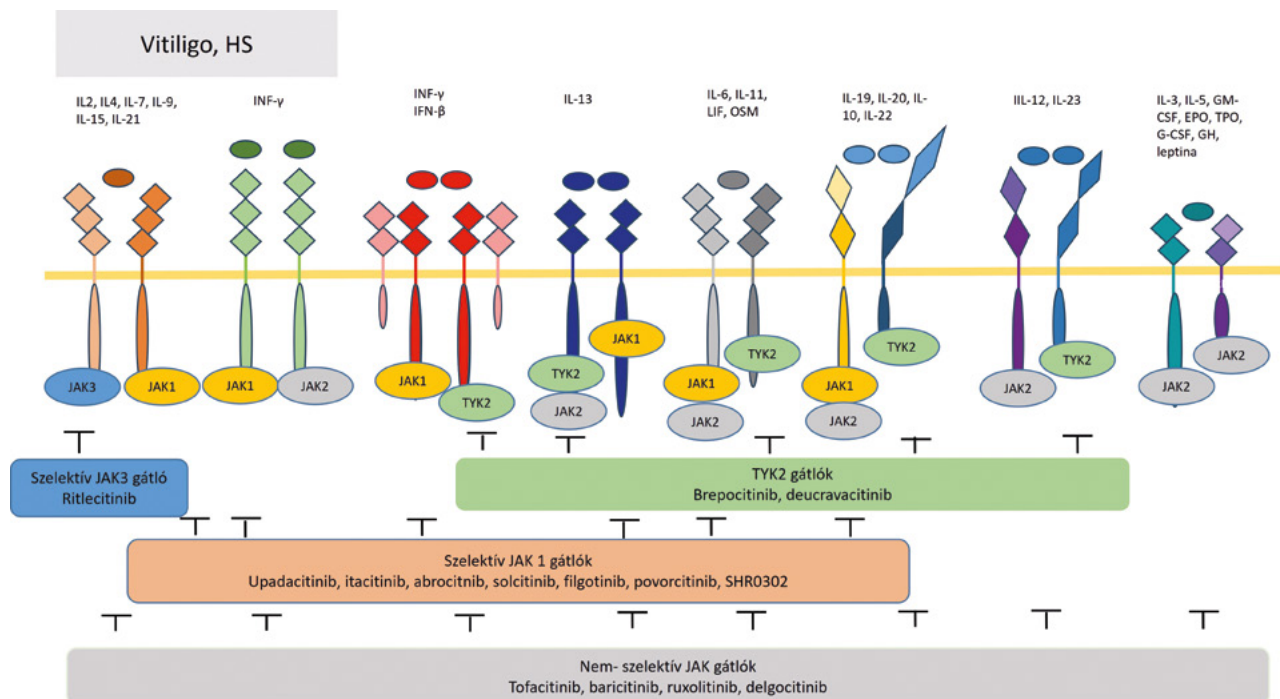
Povorcitinib nem csak HS-ben, de nem-szegmentális vitiligoiban is elérhető egy jelenleg futó fázis 3-as klinikai vizsgálat. Ezt megelőző fázis 2-es vizsgálatban 171 beteg 15 mg, 45 mg és 75 mg *povorcitinib* vagy placebo

adásában részesült 24 hétig, majd ezt követően 45 mg vagy 75 mg-os dózisban alkalmazták még 28 hétig. Elsődleges végpontja a 24. hétre a T-VASI-ban elért százalékos csökkenés volt, mely a terápiát kapó csoportokban megtörtént (NCT04818346) (27).

Egyre több adat bizonyítja a JAK inhibitorok hatékonyságát vitiligoiban. Egy közelmúltban megjelent metaanalízis, mely hat randomizált vizsgálatot, összesen 1550 beteg adatait dolgozta fel, azt találta, hogy mind a F-VASI és T-VASI javulást mutatott a vizsgálatok aktív karjain, az arci régióban a repigmentáció nagyobb mértékű volt. Fertőzéses mellékhatások mértékében a JAK inhibitorok és placebo között nem volt különbség, valamint az eltérő szelektivitású JAK inhibitorok tekintetében sem. Bőrmellékhatás gyakrabban fordult elő (acne, pruritus) a JAK inhibitorot kapó betegeknél a placebohoz képest, ill. a lokális JAK inhibitoroknál. Alcsoport analízis alapján az eltérő szelektivitású JAK gátlók között a JAK 1 és JAK1/2 gátlóknál a teljes test repigmentáció jobb eredményt mutatott a JAK3 inhibitorokkal szemben, azonban arci repigmentáció tekintetében nem volt különbség. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy eredményeiket fenntartással kell értékelni, tekintettel, hogy hosszútávú utánkövetés a hatékonyság és biztonságosság megítéléséhez nem állt rendelkezésre (28).

Összefoglalás

Mindkét kórképben a pathomechanizmus pontosabb megismerése a JAK inhibitorok alkalmazásának lehetőségét vetette fel. Jelenleg számos klinikai vizsgálat zajlik



2. ábra

Citokinek, annak receptorai és JAK-gátlók szelektivitása. A nem-szelektív JAK-inhibitorok egyszerre több citokint gátolnak, míg a szelektívebb JAK-gátlók egy specifikus biológiai funkciót gátolnak, de lehetővé teszik más citokinek jelzését más JAK-függő útvonalakon

HS-ben és vitiligóban orális, ill. lokális JAK-gátlókkal. Vitiligo esetében a lokális 1,5%-os ruxolitinib krém már törzskönyvezésre került. A vizsgálatok eredményei biztatóak, de számos nyitott kérdés van még az alkalmazásukkal kapcsolatban, mint, hogy meddig adjuk a kezelést, mi az optimális adagolás, biztonságosság megítélése, az eredmény tartóssága, valamint az eltérő szelektivitást figyelembe véve, melyik/melyek lesznek a leghatékonyabbak. A JAK- gátlók lokális használata, mindkét körképben egy jól tolerálható, kevés mellékhatással járó terápiás lehetőség önmagában, valamint egyéb terápiával történő kiegészítése (vitiligo esetében pl. fényterápia) eddig rendelkezésre álló adatok alapján emelheti hatékonyságát ill. tartósságát. A jövőben számos új molekula kerülhet törzskönyvezésre ezekben az indikációkban, azonban a kezelési protokollokba történő beépítésükhöz még várnunk kell a klinikai vizsgálatokból és valós életből származó hatékonysági és biztonságossági adatokra.

IRODALOM

1. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I.: Prevalence, risk factors, and comorbidities of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* (2016) 34(1), 7-16 DOI:10.1016/j.det.2015.08.002
2. Németh K, Jókai H.: Kis molekulájú inhibitorok – új látvati lehetőségek a hidradenitis szuppurativa (HS) kezelésében. *BVSZ* (2024) 100(3), 131–142. DOI 10.7188/bvsz.2024.100.3.4
3. Szeberényi József: Molekuláris sejtbőlógia (407-412). Dialog Campus (2011).
4. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG.: A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res.* (2018) 7, 1930. Published online 2018 Dec 13. DOI: 10.12688/f1000research.17267.1
5. Kimball AB, Ackerman L, Schlosser BJ és mtsai.: Efficacy and Safety of Upadacitinib in Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Dermatol.* September (2023) 89(3), AB42. DOI:10.1016/j.jaad.2023.07.172
6. Zahidul I, Peter Ch, Solbie Ch és mtsai.: The utility of upadacitinib to treat refractory hidradenitis suppurativa in an obese patient. *JAAD Case Reports* (2024) 2352-5126. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2024.08.002>
7. Joslyn S K, Martin M O, Afsaneh 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.
8. Brunk, D.: Ruxolitinib cream shows promise for hidradenitis suppurativa. *Medscape Dermatology.* AAD2024.conference-news <https://www.medscape.com/viewarticle/ruxolitinib-cream-shows-promise-hidradenitis-suppurativa-2024a100069e> Date accessed: June 14, 2024
9. Daniella J, Nguyen K T, Goldfarb N.: Selective small molecule inhibitors for hidradenitis suppurativa: Today and tomorrow. *J Am Acad Dermatol.* (2024) 91(6S), S31-S36. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.09.014
10. Dunnick, CA, Rachubinski A, Enriquez-Estrada B, és mtsai.: LB943 Tofacitinib treatment of inflammatory skin conditions in patients with Down Syndrome. *J Invest Dermatol.* (2022) 142(8), Supplement B16 DOI: 10.1016/j.jid.2022.05.962
11. Manoj R, Singh, Kothari R és mtsai.: Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* (2024) 90(5), 1106-1114. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.12.040
12. Várvolgyi T, Szegedi A.: Vitiligo. *BVSZ.* (2021) 97(3), 158-166. DOI 10.7188/bvsz.2021.97.3.5
13. Persaud I, Diamond S, Pan R, és mtsai.: Plasma pharmacokinetics and distribution of ruxolitinib into skin following oral and topical administration in minipigs. *Int J Pharm.* (2020) 30(590), 119889. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119889.
14. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, és mtsai.: Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* (2020) 396(10244), 110-120. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30609-7
15. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, és mtsai.: Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med* (2022) 387(16), 1445-1455. DOI: 10.1056/NEJMoa2118828
16. Wolkerstorfer A, Gooderham MJ, Sebastian M, és mtsai.: Efficacy of prolonged ruxolitinib cream treatment for vitiligo among patients with limited or no initial response at 6 months. *Br J Dermatol.* (2024) 190 (Supplement 2):ii66-ii68. DOI: 10.1093/bjd/ljad498.067
17. Pandya AG, Harris JE, Lebwohl M, és mtsai.: Addition of narrow-band UVB phototherapy to ruxolitinib cream in patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* (2022) 142(12), 3352-3355.e4. DOI: 10.1016/j.jid.2022.05.1093
18. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol.* (2015) 151, 1110-1112. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.1520.
19. McKesey J, Pandya AG. A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 81(2), 646-648. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.032
20. Seol HS, Sang HO. Up-and-Coming Drugs for the Treatment of Vitiligo. *Ann Dermatol.* (2024) 36(4), 197-208. DOI: 10.5021/ad.24.038
21. Guyon SJ, MD; Merhi R, Mazereeuw-Hautier J, és mtsai.: Combination of Baricitinib and Phototherapy in Adults With Active Vitiligo A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* Published online January 22, (2025). DOI:10.1001/jamadermatol.2024.5737
22. Ezzedine K, Soliman AM, Rosmarin D, és mtsai.: Patient-reported outcomes following 24 weeks of treatment with upadacitinib in adults with non-segmental vitiligo: results from a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Br J Dermatol.* (2024) 190 Supplement 2:ii64-ii65.
23. AbbVie. A study to assess adverse events and effectiveness of upadacitinib oral tablets in adult and adolescent participants with vitiligo [Internet]. 2023 [cited 2025 February 10]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06118411>.
24. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, és mtsai.: Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol* (2023) 88(2) 395-403. doi: 10.1016/j.jaad.2022.11.005
25. Pfizer. A 52-week study of ritlecitinib oral capsules in adults and adolescents with nonsegmental vitiligo (active and stable) tranquillo [Internet]. 2022 [cited 2025 February 10]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05583526>.
26. Pfizer. A phase 2b study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-06651600 and PF-06700841 in active non-segmental vitiligo subjects [Internet]. 2018 [cited 2025 February 10]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03715829>.
27. Pandya AG, Ezzedine K, Passeron T, és mtsai.: Efficacy and safety of povorcitinib for extensive vitiligo: 52-week results from a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. *British J Dermatol.* (2024) 191(Supplement 2), ljae266.094. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae266.094>
28. Huang F, Hu D, Fan H, és mtsai.: Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* (2025) 117(3), 659-669. DOI: 10.1002/cpt.3538

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.13.

Kis molekulású gyógyszerek pikkelysömör kezelésében

Small-molecule therapies in the treatment of psoriasis

PIROS ÉVA ANNA DR.^{*}, HON-BALLA BERNADETT DR.^{*},
LUKÁCS ANDREA DR., GALAJDA NOÉMI ÁGNES DR., HOLLÓ PÉTER DR.
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A 2000-es évek eleje óta a biológiai terápiák a közép- és súlyos pikkelysömör kezelésében drámai javulást eredményeznek. A legújabb biológiai terápiák hatékonyságát és biztonságosságát nehéz felülmúlni, ugyanakkor sok páciens számára fontos előnynek számít az öninjekciózás elkerülése, az orális adagolás lehetősége. A legújabb kutatások célja olyan orális terápiák kifejlesztése, amelyek hatékonyságukban és biztonságosságukban elérik, vagy akár felülmúlják a jelenleg elérhető biológiai terápiákat. A pikkelysömör patogenezisének legújabb ismeretei még célzottabb, szisztémásan és helyileg alkalmazható molekulák kifejlesztéséhez vezettek. A kis molekulású terápiák főként az intracelluláris jelátviteli útvonalakat célozzák, mint például a JAK/STAT, a PDE-4 és az AhR útvonalakat. Példaként említhető a deucravacitinib, az első orális, alloszterikus Tyk2 gátló, amelyet 2022-ben engedélyeztek közép- és súlyos pikkelysömör kezelésére. 2022-ben engedélyezték a PDE-4 gátló roflumilast és az AhR modulátor tapinarof helyi alkalmazását enyhe, közép- és súlyos plakkos pikkelysömörben. Jelen közleményben a szerzők ismertetik a pikkelysömör kezelésére alkalmazható engedélyezett, illetve fejlesztés alatt álló kis molekulású orális és helyi terápiákat.

Kulcsszavak:

pikkelysömör – kis molekulású terápiák – Janus kináz – foszfodiészteráz-4 – interleukin

SUMMARY

Biological therapies have led to dramatic improvements in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. The efficacy and safety of the biological therapies are difficult to surpass, the possibility of avoiding self-injection and opting for oral administration is considered as an important advantage. Research aims to develop oral therapies that exceed the effectiveness and safety of available biological treatments. The latest understanding of psoriasis pathogenesis has led to the development of targeted molecules, both for systemic and topical application. The novel small-molecule therapies primarily target intracellular signaling pathways, like the JAK/STAT, PDE-4, and AhR pathways. Deucravacitinib, the first oral allosteric Tyk2 inhibitor, was approved for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. The topical application of the PDE-4 inhibitor roflumilast and the AhR modulator tapinarof was approved for mild, moderate, and severe plaque psoriasis. This article presents the latest approved and under-development small-molecule oral and topical therapies for the treatment of psoriasis.

Key words:

psoriasis – small-molecule therapies – Janus kinase – phosphodiesterase-4 – interleukin

Az extracelluláris citokinekre ható biológiai terápiák sikere a közép- és súlyos pikkelysömör kezelésében számos jelenleg elérhető alternatíva kifejlesztéséhez vezetett, azonban a szubkután adagolás egyes páciensek számára kényelmetlen lehet. A pikkelysömör kezelésében egyre inkább az orális terápiák kifejlesztése kerül előtérbe. Különösen a kis molekulású terápiák állnak a legújabb kutatások középpontjában; ezek az alacsony molekulatömegű (<1 kDa) vegyületek képesek áthaladni a sejtmembránon, és közvetlenül gátolják a sejten belüli

jelátviteli folyamatokat. Biológiai terápiákkal összehasonlítva ezek a készítmények könnyebben és olcsóbban előállíthatók, továbbá orális vagy helyi alkalmazásukkal növelhető a páciensek kényelme és életminősége (1). A foszfodiészteráz (PDE)-4 gátló kis molekulású apremilastot 2014-ben engedélyezte az FDA közép- és súlyos pikkelysömör kezelésére (2). Az új kis molekulású terápiák kifejlesztése kiváló példája az alkalmazott transzlációs medicinának, amely a pikkelysömör immunpatomechanizmusának pontosabb megismerésével széles

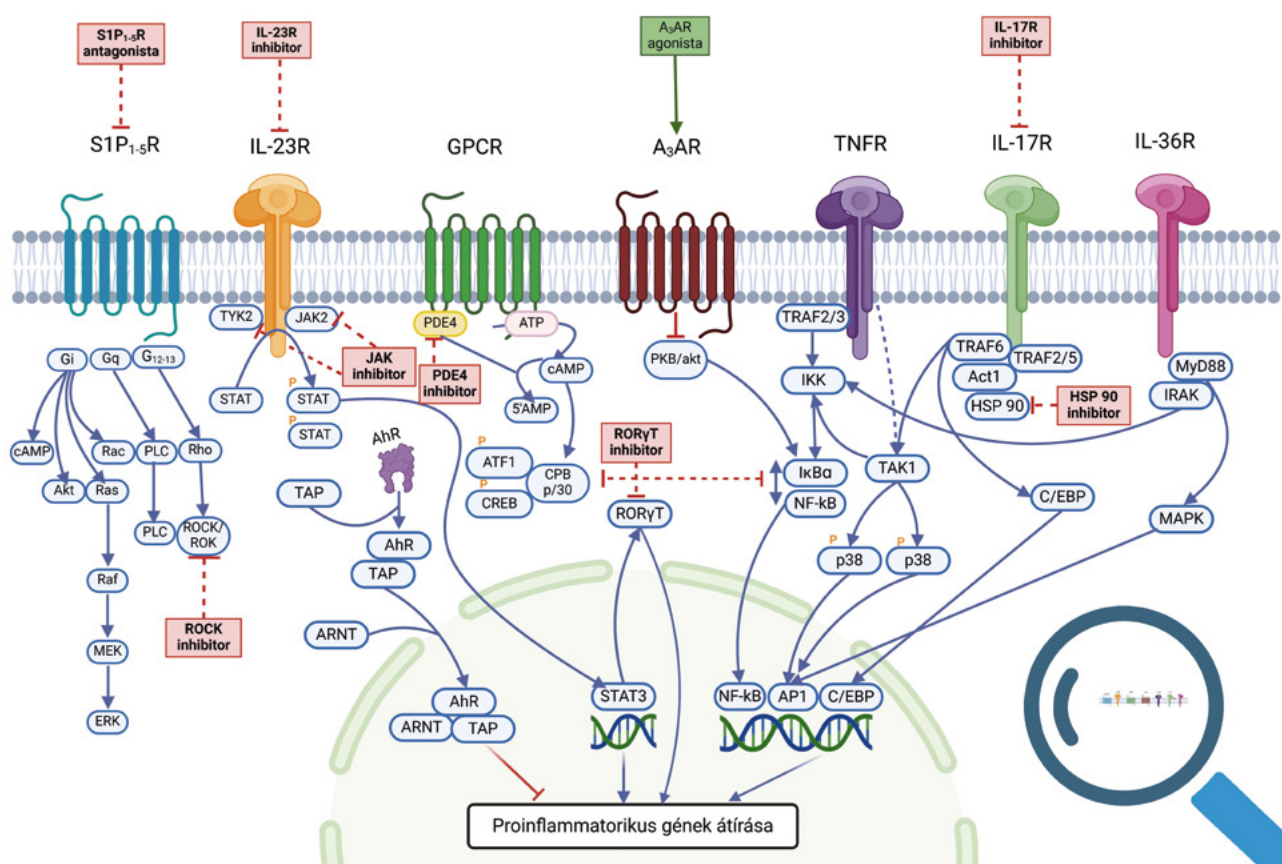
terápiás fegyvertárat eredményezhet különböző hatásmechanizmusokkal.

Jelen közlemény célja, hogy a nemzetközi szakirodalmat áttanulmányozva összefoglaljuk a pikkelysömör kezelésére szolgáló engedélyezett, illetve fejlesztés alatt álló legújabb kis molekulású orális és helyi terápiákat (1. és 2. táblázat). Ide tartoznak többek között a Janus kináz (JAK) gátlók, az orális TNF α (tumor nekrozis faktor alfa) gátlók, az interleukin (IL)-17 és IL-23 gátlók, a retinsavval kapcsolatos árva receptor (ROR) γ T gátlók, a szfingozin-1-foszfát receptor 1 (S1PR1) gátlók, az A3 adenosin receptor (A3AR) agonisták, a hőszok fehérje (HSP) 90 gátlók, a Rho-asszociált protein kináz (ROCK) 2 gátlók és a PDE-4 gátlók (1. ábra).

Orális kis molekulású terápiák pikkelysömör kezelésében

JAK-gátlók

A Janus kináz–jelátvivő és aktivátor transzkripció (JAK-STAT) útvonal egy sejten belüli jelátviteli mechanizmus, amely számos gyulladásos citokin és egyéb effektor molekula jelátvitelében játszik szerepet. A JAK kinázok családjába tartozik a JAK1, JAK2, JAK3, valamint a tirozin-kináz 2 (TYK2). A JAK/STAT útvonal jelentős szerepet tölt be az immun-mediált betegségek patomechanizmusában, így az utóbbi években számos, terápiás potenciállal rendelkező molekulát fejlesztettek ki, melyek



1. ábra:

A pikkelysömör patogenezisében érintett fő inflammatorikus útvonalak, valamint a jelenlegi és potenciális terápiás célpontok. (Az ábra Carmona-Rocha és mtsai. által 2024-ben publikált cikk 1. ábrája nyomán készült (3))

Rövidítések: JAK: Janus kináz; PDE4: foszfodiészteráz-4; TNF α : tumor nekrozis faktor alfa; IL-17: interleukin-17; IL-23: interleukin-23; ROR γ T: retinsavval kapcsolatos árva receptor receptor; S1P1-5R: szfingozin-1-foszfát receptor 1-5; A3AR: A3 adenosin receptor; HSP90: Hőszok fehérje 90; ROCK-2: Rho-asszociált protein kináz 2; AhR: aril-hidrokarbon receptor; PKB: Protein kináz B; ARNT: AhR nukleáris transzlokátor; AP1: aktivátor protein 1; ATP, adenosin trifoszfát; cAMP: ciklikus adenosin-monofoszfát; CBP: CREB-kötő fehérje; C/EBPs: CCAAT/enhancer-régió kötő fehérje; CREB: cAMP-válaszelem kötő fehérje; ERK: extracelluláris szignál-regulált kináz; GPCR: G-protein-kapcsolt receptor; GTP: guanozin trifoszfát; IKK: κ B inhibitor (I κ B) kináz komplex; JNK: c-JUN N-terminális kináz; MAPK: mitogén-aktivált protein kináz; MEK: mitogén-aktivált protein kináz kináz; MyD88: veleszületett immunitás jelátviteli adapter fehérje; NF-kB: az aktivált B-sejtek nukleáris faktor kappa-könnyűlánc-fokozója; PKA: protein kináz A; PKC: protein kináz C; RAS: Rat-szarkóma vírus; Raf: gyorsan gyorsuló fibroszarkóma; TAK1: transzformáló növekedési faktor-beta (TGF β)-aktivált kináz 1; TNFR: tumor nekrozis faktor receptor; TRAF: TNF-receptorhoz asszociált faktor; TYK2: tirozin kináz 2; STAT: jelátviteli és transzkripció aktivátor

Család	Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Mellékhatás
JAK-gátló	Deucravacitinib	Tyk2 gátló	Nasopharyngitis
PDE4 gátló	Mufemilast (Hemay 005)	PDE4 gátló	Nem jelentettek komolyabb mellékhatást
	Apremilast		
TNFα gátló	SAR441566	TNF α gátló	Nincs még adat
IL-17 gátló	DC-806	IL-17 gátló	Nincs még adat
IL-23 gátló	JNJ-77242113	receptor antagonista	Nem jelentettek
RORγT gátló	AUR1 γ 01	ROR γ T gátló	Nem jelentettek
S1P₁R gátló	Ponesimod	S1P ₁ R modulátor	Dyspnoe, májenzim eltérések és zavartság
A3AR gátló	Piclidenoson	A3AR agonista	Nem jelentettek komolyabb mellékhatást
HSP90 gátló	RGRN-305	HSP90 gátlás	Bőrexanthémák
ROCK-2 gátló	Belumosudil (KD025)	ROCK2>ROCK1 gátló	Hasmenés

1. táblázat

Orális kis molekulású terápia pikkelysömör kezelésében (3)

Rövidítések: JAK: Janus kináz; Tyk2: tirozin kináz 2; PDE4: foszfodiészteráz-4, TNF α ; tumor nekrosis faktor alfa; IL-17: interleukin-17; IL-23: interleukin-23; ROR γ T: retinsavval kapcsolatos árva receptor receptor; S1P₁R: szfingozin-1-foszfát receptor; A3AR: A3 adenosin receptor; HSP90: hősokk fehérje 90; ROCK-2: Rho-asszociált protein kináz 2

kis molekulásújuknak köszönhetően orálisan és helyileg alkalmazhatók (1. táblázat) (4).

Deucravacitinib

A deucravacitinib egy orális alloszterikus TYK2-gátló, amely a pszeudokináz vagy a regulátoros (JH2) doménhez kötődve konformációs változást okoz, megakadályozva a kináz (JH1) domén katalitikus aktivitását. A deucravacitinib kiváló szelektivitást mutat a TYK2 iránt, összehasonlítva a JAK1/3-mal (1000-szeres) és a JAK2-vel (2000-szeres) (5).

A POETIK-PSO-1 fázis III kettős-vak 52 hétig tartó vizsgálatban a deucravacitinib hatékonyságát vizsgálták placeboval és apremilasttal szemben. A 16. héten a deucravacitinib szignifikánsan magasabb PASI75 válaszarányt mutatott (58,4%), mint a placebo (12,7%) és az apremilast (35,1%). Mindezek felül a deucravacitinib hatékonysága a 16. héten túl is tovább javult, és az 52. hétig megmaradt (68,3%) (6).

Egy másik tanulmányban *Armstrong és mtsai.* a deucravacitinibet közvetetten hasonlították össze más szisztémás biológiai és nem biológiai terápiákkal (7). A deucravacitinib PASI75 válaszaránya a rövid távú (10–16 hetes) kezelés során 54,1% (46,5–61,6) volt. Ezek az eredmények hasonlóak voltak az első generációs biológiai terápia eredményeihez: etanercept 39,7% (31,6–48,3) és infliximab 79,0% (74,0–83,5). A hosszú távú követés során (44–60 hét) a deucravacitinib PASI75 válaszaránya 65,9% (58,0–73,4) volt, ami szintén közel állt az első generációs biológiai terápia, például az adalimumab 62,8% (55,3–69,6) és az ustekinumab 68,0% (64,6–71,5) által elért PASI75 arányokhoz. Továbbá, nemrégiben publikáltak egy összehangolt, illesztett

indirekt összehasonlítást (matching-adjusted indirect comparison-MAIC) a deucravacitinib és az adalimumab hosszú távú hatékonyságáról közép- és súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő betegeknél. Ez a MAIC arra a következtetésre jutott, hogy a deucravacitinibvel kezelt betegek magasabb hosszú távú válaszarányt mutattak 2 évnél, mint az adalimumabbal kezelték. Az adalimumab válaszarányai a második évre csökkentek, míg a deucravacitinib válaszarányai stabilak maradtak (8).

Jelenleg világszerte több fázis III és IV vizsgálat zajlik a deucravacitinib hatékonyságának és biztonságosságának pontosítására közép- és súlyos pikkelysömörös felnőtt pácienseknél (NCT04036435), fejbőr (NCT05478499), köröm (NCT05124080) érintettségben való effektivitást is meghatározzák. Közép- és súlyos pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél (NCT04772079) is vizsgálják.

A deucravacitinibet közép- és súlyos pikkelysömör kezelésére 2022-ben engedélyezte az FDA, 2023-ban pedig az EMA. (9) Fejlesztés alatt álló orális JAK-gátlók közé tartozik még a Zasocitinib (TAK-279), a BMS-986202 és a SAR-20347.

Orális PDE4 gátlók

Az immunsejtek és a keratinociták által termelt PDE4 mediálja a gyulladásos válaszokat azáltal, hogy hidrolizálja a 3'-5'-ciklusos adenosin-monofoszfátot (cAMP), amely egy fontos másodlagos hírvivő molekula, adenosin-monofoszfáttá (AMP). A PDE4 enzim inhibitorai terápiai előnye, hogy növelik a sejteken belül cAMP szintet, és aktiválják azokat az utakat, amelyek támogatják a gyul-

ladáscsökkentő választ, gátolják a proinflammatorikus citokinek termelődését, és elősegítik a gyulladáscsökkentő mediátorok termelését (10).

Az *apremilast* volt az első PDE4 inhibitor, amelyet 2014-ben engedélyeztek pikkelysömör kezelésére. (2) Jelenleg számos új PDE4 inhibitor áll fejlesztés alatt (1. táblázat).

Hemay 005 (Mufemilast)

A Hemay 005 (mufemilast) egy rendkívül potens PDE4 inhibitor, amely fázis III fejlesztés alatt áll. Középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő páciensek körében vizsgálták 60 mg-os napi kétszeri adagban. A résztvevők PASI75-ös válaszarányát 16 hét elteltével a vizsgálat elsődleges végpontjaként határozták meg. A mufemilasttal végzett, már komplettált fázis I és II vizsgálatok eredményei még nem kerültek publikálásra (11). Fejlesztés alatt álló orális PDE4 gátló még az Orismislat és a ME3183.

Orális TNF α gátló

A TNF α egy pleiotropikus citokin, amely számos autoimmun és gyulladásos betegség patogenezisében játszik szerepet. Két biológiailag aktív formában létezik: egy membránhoz kötött formában (mTNF) és egy oldható fehérje (szolubilis) formában (sTNF). Az utóbbi a TNF konvertáló enzim által végzett proteolitikus hasítás révén keletkezik. Az mTNF és az sTNF is trimerikus formájukban aktív, a TNFR1 és a TNFR2 receptorokon fejtik ki hatásukat. A TNFR1 mindenhol kifejeződik, és a TNF α biológiai hatásainak nagy részéért felelős, aktiválva a nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) és a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli utakat, ezáltal elősegítve a proinflammatorikus választ. (12) A TNFR2 az immunsejteken, az endothel sejteken és a glia sejteken expresszálódik, és csak az mTNF-re reagál. Aktiválása elősegíti a sejtek proliferációját, túlélését és stabilitását (13).

A pikkelysömör patomechanizmusában jelentős szerepet játszik TNF α overexpressziója. A TNF α aktiválja a dermális dendritikus sejteket és makrofágokat, valamint az IL-17 citokinnel együtt elősegíti a keratinociták differenciálódását és proliferációját, ezzel serkentve a pikkelysömörös plakkok kialakulását. A jelenleg alkalmazott biológiai terápiák gátolják mind az mTNF-t, mind az sTNF-t, és továbbra is fontos szerepet töltenek be a betegség kezelésében. (14) Jelenleg orális kis molekulák állnak fejlesztés alatt, amelyek hasonló hatásmechanizmussal rendelkeznek (1. táblázat).

SAR441566

A SAR441566 (Sanofi) egy kis molekulájú TNF α inhibitor, amely korai fázisú fejlesztés alatt áll a pikkelysömör kezelésére. A gyógyszer azzal fejt ki hatást, hogy stabilizálja a szolubilis TNF trimerek aszimmetrikus formáját, megakadályozva ezzel a TNFR1-gyel való kölcsönhatását, és gátolja a proinflammatorikus citokinek ter-

lődését (15). Harmincnégy fő részvételével 4 hétig tartó fázis I vizsgálatban a SAR441566 készítménnyel kezelt páciensek a placebo csoporthoz képest javulást mutattak. A kezelési csoport résztvevőinek 58%-a elérte az Investigator Global Assessment (IGA) pontszám egy ponttal való csökkenését a placebo csoporthoz képest (0%, $p = 0,003$). A gyógyszer jól tolerálható volt, komoly nemkívánatos eseményeket nem jelentettek. A SAR441566 készítménnyel jelenleg egy fázis II vizsgálat zajlik, ahol a vizsgálat elsődleges végpontja a PASI75 válasz elérése a 12. héten (16).

Orális IL-17 gátlók

Az IL-17 egy kulcsfontosságú citokin a pikkelysömör patomechanizmusában. A Th17 sejtek termelik elősegítve keratinociták proliferációját, valamint az antimikrobiális peptidek, citokinek és kemokinek termelődését, amelyek hozzájárulnak a pikkelysömörös plakkok kialakulásához (17). Szerkezetileg az IL-17 család hat alegységből áll (IL-17A–IL-17F). Az IL-17A és IL-17F különösen érintettek a pikkelysömörös jelátviteli folyamatokban, két homodimer és az IL-17A/F heterodimer képezve (17). Ezen alegységek gátlására szolgáló antitestek terápiás hatékonysága jól ismert, az orális formulák jelenleg vizsgálat alatt állnak (1. táblázat) (18).

DC-806

A DC-806 (Eli Lilly and Company) egy kis molekulájú IL-17A alegység gátló. Negyven fő részvételével 4 hétig tartó fázis I vizsgálatban a DC-806 készítménnyel napi kétszer 800 mg dózissal kezelt páciensek a placebo csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb PASI javulást mutattak (–43,7% vs. –13,3%; exploratív $p = 0,0008$). A leggyakoribb mellékhatások közé tartoztak a fejfájás, hasi diszkomfort érzés és COVID-19 fertőzés. Nem számoltak be mellékhatásokhoz köthető vizsgálat leállításokról vagy klinikailag jelentős laboratóriumi eltérésekről. A DC-806 készítménnyel jelenleg egy fázis IIb dóziskereső vizsgálat folyik, amelynek elsődleges végpontját a PASI75 válasz elérése jelenti a kezelés 12. hetén. Korai fázisú fejlesztés alatt álló orális IL-17 gátlók közé tartozik a LEO 153339.

Orális IL-23 gátlók

Az IL-23 a Th17 jelátviteli útvonal fő szabályozója. Myeloid dendritikus sejtek és makrofágok termelik elősegítve a naív T helper sejtek Th17 limfocitákká való differenciálódását, stimulálva e sejteket proinflammatorikus citokinek például IL-12, IL-23, IL-17 és TNF termelésére. Hagyományosan azok az ágensek, amelyek gátolják ezt az útvonalat, a citokin egyik alegységére (p19 vagy p40) hatnak, intravénás vagy szubkután alkalmazást igényelnek. (19) Jelenleg olyan orális kis molekulák vizsgálata folyik, amelyek hasonló hatásmechanizmussal rendelkeznek (1. táblázat).

JNJ-77242113

A Protagonist Therapeutics, a Janssen Biotech, Inc.-kel együttműködve, a JNJ-77242113 nevű orális IL-23 receptor gátló peptid fejlesztésén dolgozik. A fázis I vizsgálat eredményei ígéretesek voltak, és két fázis II vizsgálatot indítottak.

A FRONTIER 1 egy multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált, dóziskereső fázis IIb vizsgálat volt, amely 255 résztvevőt vont be, és a JNJ-77242113 hatékonyságát és biztonságosságát értékelte középsúlyos-súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő betegeknél. A 16. héten a PASI75 válaszarányok (elsődleges végpont) a következőképpen alakultak: 37,2% 25 mg naponta egyszer (QD), 51,2% 25 mg naponta kétszer (BID), 58,1% 50 mg QD, 65,1% 100 mg QD, 78,6% 100 mg BID, és placebo csoportban 9,3% (nominal $p \leq 0,002$ minden összehasonlítás esetén); a megfelelő PASI90 válaszarányok 25,6%, 26,8%, 51,2%, 46,5%, 59,5% és 2,3% voltak, míg a PASI100 válaszarányok 11,6%, 9,8%, 25,6%, 23,3%, 40,5% és 0% voltak. A mellékhatások között nem volt lényeges különbség a placebo és az öt kezelési csoport között. Amennyiben a fázis III vizsgálatokban megerősítést nyernek, ezek a válaszártékek új hatékonysági standardot állíthatnak fel a középsúlyos-súlyos pikkelysömör orális kezelése számára (16).

ROR γ T gátlók

A retinsavval kapcsolatos árva receptorok (ROR, beleértve a ROR α -t, ROR β -t és ROR γ -t) ligánsaikkal való kötődéskor transzkripció faktorokként működnek. Az IL-23 citokin receptorához való kötődése során aktiválja a STAT3-at, és indukálja a ROR γ T, a ROR γ izoformájának expresszióját, amely Th17 választ generál az IL-17A, IL-17F, IL-22 és IL-23R transzkripciójával. A Th17 differenciálódásának gátlása elősegíti a funkcionális reguláló T sejtek expanzióját, gyulladáscsökkentő citokineket, például IL-10-et szabadítanak fel, ezáltal csökkentve az immunválaszt. (20) Ennek következtében a ROR γ potenciális célpont a Th17 válasz modulálásához (1. táblázat).

Az AUR1701 készítménnyel végzett placebo kontrollált fázis IIb vizsgálat csalódást keltő eredményekkel zárult, így további fejlesztését az Aurigene Oncology leállította.

Szfingozin-1-foszfát receptor 1 antagonisták

A szfingozin-1-foszfát (S1P) egy bioaktív lipid, amely öt G-fehérje-kapcsolt receptorhoz kötődik, és alapvető sejt-funkciókat szabályoz, beleértve a proliferációt, a túlélést, a migrációt és a kitapadást. Az S1P1 receptor (S1P1R) főleg a bőrben, a nyirokszövetekben és a szív- és érrendszerben expresszálódik (21). A pikkelysömör kezelésére kifejlesztett orális S1P1R gátlót az 1. táblázat tartalmazza.

Ponesimod

Egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban 326 beteget osztottak három kezelési csoportba: 20 mg napi egyszeri (QD), 40 mg napi

kétszeri (BID) vagy placebo. A 16 hétig tartó kezelés során a PASI75-ös válaszarányt (elsődleges végpont) az egyes csoportokban a betegek 46%, 48,1% és 13,4%-a érte el, ami szignifikáns volt a placebo csoporthoz képest ($p < 0,0001$ mindkét aktív kezelési csoport esetében). Ezt követően a betegek a fenntartási időszakban újra randomizálásra kerültek, és 20 mg, 40 mg vagy placebo kezelést kaptak. A nyomonkövetési időszak 28. hetére a 20 mg-os adagot fenntartó betegek 71,4%-a, míg a 40 mg-os adagot folytató betegek 77,4%-a ért el PASI75-ös választ. Ezzel szemben azok a betegek, akik a 20 mg és 40 mg csoportból placebo kezelésre lettek újrarandomizálva, gyors csökkenést mutattak a hatékonyságban, a PASI75 elérését 42,2%-os és 40,4%-os arányban regisztrálták a 20 mg-os és 40 mg-os ponesimod kezelést korábban kapott betegek esetében. A leggyakrabban jelentett mellékhatások között szerepelt a légszomj, májenzim eltérések, és szédülés (22). Plakk-típusú pikkelysömör indikációban jelenleg fázis II vizsgálatok zajlanak, a jelzett mellékhatások miatt fázis 3 vizsgálatok még nem kezdődtek el (23). Fejlesztés alatt álló orális S1P1R modulátor az SCD-044.

A3 adenosin receptor agonista

Az A3 adenosin receptor (A3AR) egy Gi-fehérjéhez kapcsolt receptor, amely a perifériás vér mononukleáris sejtjeinek felszínén található. Ez a receptor túlexpresszálódik a pikkelysömörben szenvedő betegeknél, és aktivációja révén olyan útvonalakat közvetít, amelyek csökkentik az NF- κ B jelátvitelt, csökkentve a TNF α expresszióját, és elősegítve egy gyulladáscsökkentő válasz kialakulását. (24) A pikkelysömör kezelésére kifejlesztett orális A3AR gátlót az 1. táblázat tartalmazza.

Piclidenoson

A Piclidenoson (korábban CF101 néven ismert) egy orális, vízben nem oldódó A3 adenosin receptor (A3AR) agonista. Az A3AR aktiválása révén csökkenti az NF- κ B jelátviteli útvonal aktivitását, ami gyulladásos citokinek, például TNF, IL-12, IL-17 és IL-23 expressziójának csökkenéséhez vezet. Ennek következtében a piclidenoson gyulladáscsökkentő hatást vált ki, és gátolja a keratinociták proliferációját (25). Valójában az A3AR aktiválása az egyik fő hatásmechanizmus a methotrexát esetében is az immun-mediált gyulladásos betegségek (IMIDs) kezelésénél. A piclidenosont már értékelték fázis II és III klinikai vizsgálatokban is, ahol kielégítő eredményeket mutatott (26).

Heat shock protein 90 (Hősokk fehérje 90)

A Heat shock protein 90 (HSP90) az egyik leggyakrabban chaperon fehérje, amely részt vesz az alábbi folyamatokban: fehérjék stabilizálása, valamint olyan szubsztát fehérjék aktiválása, mint például a transzkripció faktorok és az intracelluláris jelátviteli molekulák, amelyek a gyulladás közvetítésében játszanak szerepet (27). A pikkelysö-

mör kezelésére kifejlesztett orális HSP90 gátlót az 1. táblázat tartalmazza.

RGRN-305

Egy nyílt, egykarú, dózis-választásos, egyközpontú fázis Ib vizsgálatban 11 pikkelysömörös beteget kezeltek RGRN-305-tel 250 mg vagy 500 mg napi dózisban. A kezelés 12 hete után a tizenegy beteg közül hat $\geq 50\%$ -os javulást mutatott a PASI értékben a kiindulási értékhez képest. Noha az 500 mg dózissal kezelt hét betegből négy esetében bőrexanthemák jelentek meg, nem jelentettek súlyos mellékhatásokat (28).

ROCK-2 inhibitor

A Rho-asszociált protein kinázok (ROCK) 1 és 2 a GTP-kötő fehérjék családjába tartozó Rho fehérjék downstream mediátorai. Ezek a kinázok számos sejtes folyamatban kulcsszerepet játszanak, beleértve a sejtváándorlást, adhézíót, proliferációt és apoptózist. A ROCK2 inhibitorok gyulladáscsökkentő hatását a T-sejt válasz gátlása közvetíti. Ennek révén a ROCK2-gátlók csökkentik a gyulladásos citokinek termelését és a gyulladásos válasz intenzitását, ami különösen releváns az autoimmun és gyulladásos betegségek, például a pikkelysömör kezelésében (1. táblázat) (29).

KD025 (belumosudil)

A Belumosudil (KD025, Rezurock®) egy szelektív ROCK-2 inhibitor, amelyet a Kadmon Pharmaceuticals fejlesztett ki. (30) Kiemelkedő tulajdonsága, hogy 100-szoros specificitással rendelkezik a ROCK-2 fehérje iránt a ROCK-1-hez képest, ami célzottabb hatásmechanizmust biztosít. A kettős ROCK-gátlókkal összehasonlítva a belumosudil jelentős biztonságossági profilt kínál, csökkentve a nemkívánatos mellékhatások kockázatát, mely ígéretes jelölté teszi pikkelysömör kezelésére (29).

Szisztémás nanotest terápiák

Az antitest-alapú terápiákat széles körben alkalmazzák a klinikai ellátásban, ugyanakkor hatékonyságuk jelentős

fejlesztést igényel. Az antitestek korlátai elsősorban nagy méretükből és a szilárd szövetekben való gyenge penetrációjukból erednek. A nanotestek egy új és egyedi antigén-kötő fragmentum osztályt képviselnek, amelyek természetes módon előforduló, csak nehézláncból álló antitestekből származnak. Kiváló tulajdonságaik – például kis méret, nagy stabilitás, erős antigén-kötő affinitás, vízdékonyság és természetes eredet – alkalmassá teszik őket arra, hogy a következő generációs 'biogógyszerek' fejlődjenek (31). A sonelokimab (M1095) a psoriasis és arthritis psoriatica patomechanizmusában kulcsfontosságú IL-17A és IL-17 F ellen hat, fázis II vizsgálatokban kedvező eredményeket mutatott. A nanotest-alapú IL-17 gátlás képes lehet felvenni a versenyt, sőt akár felül is múlhatja a pikkelysömör kezelésében alkalmazott hagyományos antitest-terápiákat. A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy a sonelokimab 30-szor erősebben gátolja az IL-17A kötődését az IL-17 receptor A láncához, mint a secukinumab (32).

Helyi kis molekulású terápiai pikkelysömör kezelésében

Helyi Aril Hidrokarbon Receptor (AhR) Modulátorok

Az aril-hidrokarbon receptor (AhR) egy ligandum-függő transzkripciós faktor, amely szabályozza a génexpressziót az immun- és epithel sejtekben, beleértve a keratinocitákat is (33). Az AhR részt vesz számos sejtfunkcióban az egészséges bőrben, mint például a keratinociták differenciálódása, a bőr barrier funkciója és pigmentációja, az oxidatív stresszre adott válaszok, valamint a bőr immunhálózatának működése, segítve a Th17 és Th22 limfociták terminális differenciálódását (34). A pikkelysömör kezelésére kifejlesztett helyi AhR modulátor terápiákat a 2. táblázat tartalmazza.

Helyi Tapinarof/Benvitimod

A Tapinarof, más néven WBI-1001/benvitimod, illetve GSK-2894512 néven is említene, egy non-szteroid gyulladáscsökkentő lokális készítmény, amely gátolja a Th17 sejtek differenciálódását, valamint csökkenti az IL-17,

Család	Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Mellékhatás
Aril Hidrokarbon Receptor (AhR) Modulátorok	Tapinarof 1% krém QD	Th17 és Th22 differenciáció gátlása az AhR aktiváción keresztül	Folliculitis, kontakt dermatitisz, felső légúti infekció
	Benvitimod 1% krém BID		Pruritus, folliculitis, kontakt dermatitisz
PDE4 gátló	Roflumilast 0,3 %-os krém QD	PDE4 gátláson keresztül növeli a cAMP szintet	Hasmenés, hipertensio, fejfájás, nasopharyngitis

2. táblázat

Helyi kis molekulású terápiai pikkelysömör kezelésében (3)

Rövidítések: Th: T helper; QD: naponta 1 alkalommal (quaque die); BID: naponta két alkalommal (bis in die); PDE4: foszfodiészteráz-4; cAMP: ciklikus adenosin-monofoszfát; JAK: Janus kináz; Tyk2: tirozin kináz 2

IL-22 és IL-23 citokinek kifejeződését az AhR aktiválása révén. Emellett szabályozza a fehérjék expresszióját a bőrbarrier normalizálása érdekében (35). A Tapinarof hatását fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban értékelték. Egy fázis IIa vizsgálatban, a kezelt betegek majdnem 80%-a érte el a teljesen tünetmentes bőrt a kezelés 12. hetére (36). Az 1%-os tapinarof krémmel kezelt egyének nagyobb mértékű javulást mutattak, mint 0,5%-os tapinarof krémmel kezelték. A napi kétszeri alkalmazás csak kismértékben növelte a hatékonyságot, ebből kifolyólag a napi egyszeri alkalmazás is ugyanolyan hatékony lehet, ami javíthatja a betegek terápiához való adherenciáját. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a folliculitis és a kontakt dermatitisz voltak. Az 1%-os tapinarof krémet 2022 májusában engedélyezte az FDA pikkelysömör indikációban (37).

Helyi PDE-4 gátlók

Helyi Roflumilast

A roflumilast 0,3%-os krém napi egyszeri alkalmazása hatékonyan és jól tolerálhatónak bizonyult pikkelysömörös páciensek körében végzett fázis IIb klinikai vizsgálatban (2. táblázat). (38) Egy 52 hetes vizsgálat során tartós hatékonyságot figyeltek meg krónikus plakkos pikkelysömör kezelésében, miközben nem merültek fel új biztonságossági aggályok a hosszú távú kezeléssel kapcsolatban (39). Az FDA 2022 júliusában engedélyezte 12 éves és idősebb betegek számára a 0,3%-os roflumilast krém (Zoryve®) alkalmazását a plakkos pikkelysömörben, beleértve az intertriginózus területeket is. Nemrégiben, 2023 októberében engedélyezte az FDA a roflumilast krémet 6 és 11 év közötti gyermekek számára is (40).

Helyi JAK-gátlók

A tofacitinib és a ruxolitinib helyi formuláit több fázis II klinikai vizsgálatban is tesztelték, ugyanakkor mindez idáig nem történt meg a készítmények törzskönyvezése pikkelysömör indikációban (41).

Egyéb fejlesztés alatt álló helyi kis molekulású gátlók

Preklinikai vizsgálatokban ígéretes eredményeket mutatott a helyileg alkalmazott ROR γ inverz agonista (GSK2981278, S18-000003), az IL-2 inhibitor (BMS-509744), és az RNS modulációval előállított mikro-RNS-210 antiszensz tartalmú gél (42, 43).

Összefoglalás

A pikkelysömör patomechanizmusának pontosabb megismerésével megjelent egy új gyógyszercsoport, a szintetikus úton előállított kis molekulású gyulladáscsökkentő szerek. Per os és helyben alkalmazható for-

mában mára már több támadásponton ható formájuk törzskönyvezéssel rendelkezik számos bőrgyógyászati körképben.

További nagy elemszámú és hosszú távú prospektív vizsgálatokra van szükség, hogy értékelni lehessen ezeknek az új kis molekulású készítményeknek a hosszú távú hatékonyságát, tolerálhatóságát és biztonságosságát. Ugyanakkor fontos megvizsgálni a költség/haszon arányukat és a valós alkalmazhatóságukat is. A jövőbeli kutatásoknak prioritást kell adniuk ezen kezeléseknek a már meglévő, és széles körben alkalmazott alternatívákkal való közvetlen összehasonlításának, hogy meghatározzák az új terápiák helyét a pikkelysömör helyi kezelésében.

IRODALOM

1. Chen, WJ., Peng, C., Lu JJ. és mtsai.: Advances in small molecule inhibitors for treatment of psoriasis. Chin Med J (Engl). (2021) 134(11), 1364-1366. DOI: 10.1097/cm9.0000000000001351
2. Fala, L.: Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. Am Health Drug Benefits. (2015) 8(Spec Feature), 105-110.
3. Carmona-Rocha, E., Rusiñol, L., Puig, L.: New and Emerging Oral/Topical Small-Molecule Treatments for Psoriasis. Pharmaceutics. (2024) 16(2), 239. DOI: 10.3390/pharmaceutics16020239
4. Garcia-Melendo, C., Cubiró, X., Puig L.: Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 2: Applications in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Other Dermatoses. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). (2021) 112(7), 586-600. DOI: 10.1016/j.adengl.2021.05.008
5. Chimalakonda, A., Burke, J., Cheng, L. és mtsai.: Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. Dermatol Ther (Heidelb). (2021) 11(5), 1763-1776. DOI: 10.1007/s13555-021-00596-8
6. Armstrong, AW., Gooderham, M., Warren, RB. és mtsai.: Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. (2023) 88(1), 29-39. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.002
7. Armstrong, AW., Warren, RB., Zhong, Y. és mtsai.: Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. Dermatol Ther (Heidelb). (2023) 13(11), 2839-2857. DOI: 10.1007/s13555-023-01034-7
8. Armstrong, AW., Park, SH., Patel, V. és mtsai.: Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Adalimumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). (2023) 13(11), 2589-2603. DOI: 10.1007/s13555-023-00977-1
9. Hoy, SM.: Deucravacitinib: First Approval. Drugs. (2022) 82(17), 1671-1679. DOI: 10.1007/s40265-022-01796-y
10. Milakovic, M., Gooderham, MJ.: Phosphodiesterase-4 Inhibition in Psoriasis. Psoriasis (Auckl). (2021) 11, 21-29. DOI: 10.2147/ptt.S303634
11. Liu, X., Chen, R., Zeng, G. és mtsai.: Determination of a PDE4 inhibitor Hemay005 in human plasma and urine by UPLC-MS/MS and its application to a PK study. Bioanalysis. (2018) 10(11), 863-875. DOI: 10.4155/bio-2018-0004
12. Chédotal, H., Narayanan, D., Povlsen, K. és mtsai.: Small-molecule modulators of tumor necrosis factor signaling. Drug Discov Today. (2023) 28(6), 103575. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103575

13. Medler, J., Wajant, H.: Tumor necrosis factor receptor-2 (TNFR2): an overview of an emerging drug target. *Expert Opin Ther Targets.* (2019) 23(4), 295-307. DOI: 10.1080/14728222.2019.1586886
14. Campanati, A., Paolinelli, M., Diotallevi, F. és mtsai.: Pharmacodynamics OF TNF α inhibitors for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* (2019) 15(11), 913-925. DOI: 10.1080/17425255.2019.1681969
15. Vugler, A., O'Connell, J., Nguyen, MA. és mtsai.: An orally available small molecule that targets soluble TNF to deliver anti-TNF biologic-like efficacy in rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol.* (2022) 13, 1037983. DOI: 10.3389/fphar.2022.1037983
16. 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
17. Ghoreschi, K., Balato, A., Enerbäck, C. és mtsai.: Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* (2021) 397(10275), 754-766. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00184-7
18. Ly, K., Smith, MP., Thibodeaux, Q. és mtsai.: Anti IL-17 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* (2019) 15(11), 1185-1194. DOI: 10.1080/1744666x.2020.1679625
19. Papp, K., Gordon, K., Thaçi, D. és mtsai.: Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med.* (2018) 379(14), 1313-1321. DOI: 10.1056/NEJMoa1806382
20. Lee, GR.: The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* (2018) 19(3), 730. DOI: 10.3390/ijms19030730
21. Herzinger, T., Kleuser, B., Schäfer-Korting, M. és mtsai.: Sphingosine-1-phosphate signaling and the skin. *Am J Clin Dermatol.* (2007) 8(6), 329-336. DOI: 10.2165/00128071-200708060-00002
22. Vachlavkova, A., Chimenti, S., Arenberger, P. és mtsai.: Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet.* (2014) 384(9959), 2036-2045. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60803-5
23. Tokuyama, M., Mabuchi, T.: New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences.* (2020) 21(20), 7488. DOI: 10.3390/ijms21207488
24. Bellinato, F., Gisondi, P., Girolomoni, G.: Latest Advances for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis with Biologics and Oral Small Molecules. *Biologics.* (2021) 15, 247-253. DOI: 10.2147/btt.S290309
25. Cohen, S., Barer, F., Itzhak, I. és mtsai.: Inhibition of IL-17 and IL-23 in Human Keratinocytes by the A(3) Adenosine Receptor Agonist Piclidenoson. *J Immunol Res.* (2018) 2018, 2310970. DOI: 10.1155/2018/2310970
26. David, M., Gospodinov, DK., Gheorghe, N. és mtsai.: Treatment of Plaque-Type Psoriasis With Oral CF101: Data from a Phase II/III Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Drugs Dermatol.* (2016) 15(8), 931-938.
27. Ben Abdallah, H., Johansen, C., Iversen, L.: Key Signaling Pathways in Psoriasis: Recent Insights from Antipsoriatic Therapeutics. *Psoriasis (Auckl).* (2021) 11, 83-97. DOI: 10.2147/ptt.S294173
28. Bregnhøj, A., Thuesen, KKH., Emmanuel, T. és mtsai.: HSP90 inhibitor RGRN-305 for oral treatment of plaque-type psoriasis: efficacy, safety and biomarker results in an open-label proof-of-concept study. *Br J Dermatol.* (2022) 186(5), 861-874. DOI: 10.1111/bjd.20880
29. Yoon, JH., Nguyen, TT., Duong, VA. és mtsai.: Determination of KD025 (SLx-2119), a Selective ROCK2 Inhibitor, in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and its Pharmacokinetic Application. *Molecules.* (2020) 25(6), 1369. DOI: 10.3390/molecules25061369
30. Blair, HA.: Belumosudil: First Approval. *Drugs.* (2021) 81(14), 1677-1682. DOI: 10.1007/s40265-021-01593-z
31. Jovčevska, I., Muyldermans, S.: The Therapeutic Potential of Nanobodies. *BioDrugs.* (2020) 34(1), 11-26. DOI: 10.1007/s40259-019-00392-z
32. Rubel, D.: Nanobody cytokine blockers in psoriasis. *The Lancet.* (2021) 397(10284), 1523-1524. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00873-4
33. Esser, C., Rannug, A.: The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol Rev.* (2015) 67(2), 259-279. DOI: 10.1124/pr.114.009001
34. Furue, M., Hashimoto-Hachiya, A., Tsuji, G.: Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci.* (2019) 20(21), 5424. DOI: 10.3390/ijms20215424
35. Bissonnette, R., Stein Gold, L., Rubenstein, DS. és mtsai.: Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(4), 1059-1067. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.085
36. Bissonnette, R., Bolduc, C., Maari, C. és mtsai.: Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to moderate psoriasis: results from a randomized double-blind placebo-controlled, phase II trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26(12), 1516-1521. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04332.x
37. Keam, SJ.: Tapinarof Cream 1%: First Approval. *Drugs.* (2022) 82(11), 1221-1228. DOI: 10.1007/s40265-022-01748-6
38. Lebwohl, MG., Papp, KA., Stein Gold, L. és mtsai.: Trial of Roflumilast Cream for Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* (2020) 383(3), 229-239. DOI: 10.1056/NEJMoa2000073
39. Lebwohl, MG., Kircik, LH., Moore, AY. és mtsai.: Effect of Roflumilast Cream vs Vehicle Cream on Chronic Plaque Psoriasis: The DERMIS-1 and DERMIS-2 Randomized Clinical Trials. *Jama.* (2022) 328(11), 1073-1084. DOI: 10.1001/jama.2022.15632
40. Nicolas, SE., Bear, MD., Kanaan, AO. és mtsai.: Roflumilast 0.3% Cream: a Phosphodiesterase 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. *Am J Ther.* (2023) 30 (6), e535-e542. DOI: 10.1097/mjt.0000000000001678
41. Kvist-Hansen, A., Hansen, PR., Skov, L.: Systemic Treatment of Psoriasis with JAK Inhibitors: A Review. *Dermatology and Therapy.* (2020) 10(1), 29-42. DOI: 10.1007/s13555-019-00347-w
42. Wu, R., Zeng, J., Yuan, J. és mtsai.: MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation. *J Clin Invest.* (2018) 128(6), 2551-2568. DOI: 10.1172/jci97426
43. Smith, SH., Peredo, CE., Takeda, Y. és mtsai.: Development of a Topical Treatment for Psoriasis Targeting ROR γ : From Bench to Skin. *PLoS One.* (2016) 11(2), e0147979. DOI: 10.1371/journal.pone.0147979

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.10.

Új támadáspont: Bruton kináz gátlás az urticaria és pemphigus kezelésében

A New Therapeutic Target: Bruton Tyrosine Kinase Inhibition in the treatment of urticaria and pemphigus

PIROS ÉVA ANNA DR., LUKÁCS ANDREA DR., KOVÁCS ANIKÓ DR.,
HON-BALLA BERNADETT DR., HIDVÉGI BERNADETT DR., HOLLÓ PÉTER DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A tirozin protein kináz Tec családjába tartozó Bruton tirozin kináz (BTK) egy citoplazmatikus, nem-receptor típusú kináz, amely számos immunológiai útvonalban kulcsfontosságú szerepet játszik. A BTK aktivitása különösen a B-sejtek fejlődésében, migrációjában és aktivációjában játszik alapvető szerepet a B-sejt receptor aktivációján keresztül. Mindezekén túl a BTK kritikus szerepet tölt be az Fc receptorok, a Toll-like receptorok és a kemokin receptorok által közvetített jelátvitelben is. A veleszületett és szerzett immunitásban betöltött kettős szerepe miatt a BTK gátlása ígéretes terápiás célpontot jelent az immunológiai eredetű bőrgyógyászati kórképek kezelésében. A BTK-gátló gyógyszerek dermatológiai alkalmazási lehetőségei egyre inkább előtérbe kerülnek, különös tekintettel a krónikus spontán urticaria és a pemphigus vulgaris kezelésére.

Kulcsszavak:

krónikus spontán urticaria – pemphigus vulgaris – Bruton-kináz – tirozin kináz – B-sejt

SUMMARY

Bruton tyrosine kinase (BTK), a member of the tyrosine-protein kinase Tec family, is a cytoplasmic, non-receptor kinase that plays a key role in numerous immunological pathways. BTK activity is particularly crucial in B-cell development, migration, and activation through B-cell receptor activation. Additionally, BTK is critical for receptor-mediated signal transduction involving Fc receptors, Toll-like receptors, and chemokine receptors. Due to its dual role in innate and adaptive immunity, BTK inhibition represents a promising therapeutic target for immune-mediated dermatological disorders. The potential applications of BTK inhibitors in dermatology have gained increasing attention, with a particular focus on the treatment of chronic spontaneous urticaria and pemphigus vulgaris.

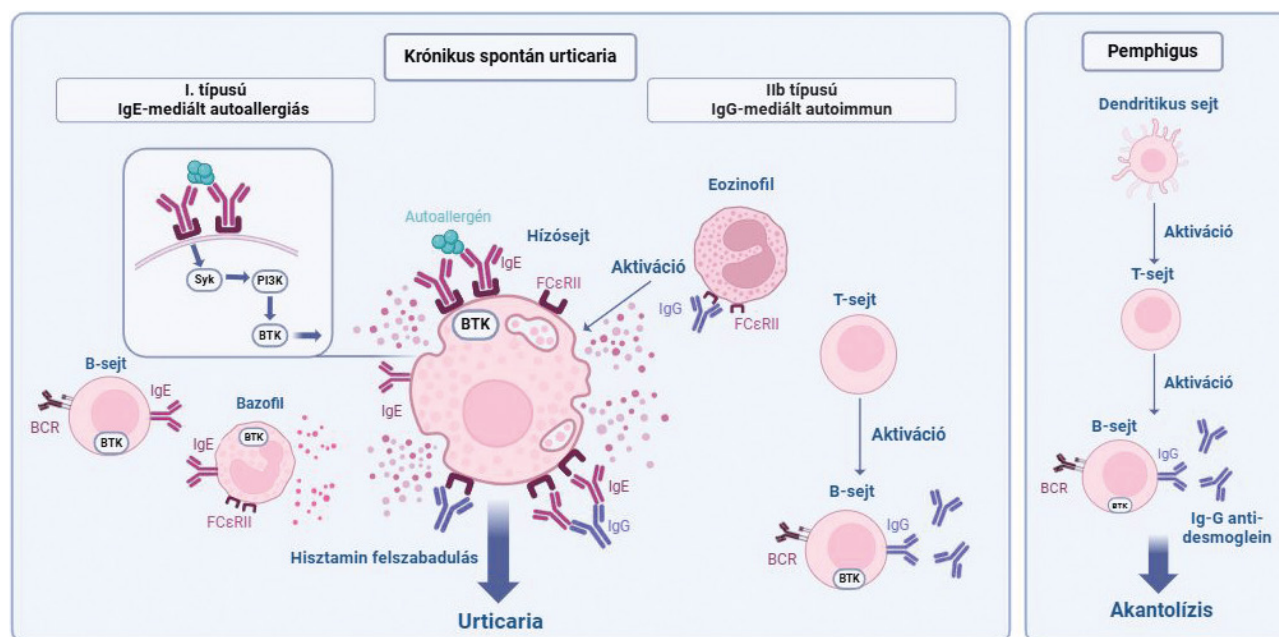
Key words:

chronic spontaneous urticaria – pemphigus vulgaris – Bruton kinase – tyrosine kinase – B-cell

Ogden C. Bruton 1952-ben írta le az első agammaglobulinémiás esetet egy 8 éves fiúnál, aki súlyos, visszatérő szepszisben szenvedett (1). Az immunhiány alapvető oka egészen az 1990-es évek elejéig ismeretlen maradt, amikor is felfedeztek egy citoplazmatikus protein tirozin kinázt, amely a B-sejtek fejlődésében játszik szerepet (2). Ezen enzim – amelyet később tiszteletből Bruton tirozin kináznak (BTK) neveztek el – X-kromoszómához kötött mutációiról megállapították, hogy közvetlen kapcsolatban állnak az X-kromoszómához kötött agammaglobulinémiával (3).

A tirozin protein kináz Tec családjának egyik tagja, a BTK, egy citoplazmatikus, nem-receptor típusú kináz,

amely számos immunológiai útvonalban alapvető szerepet játszik. A BTK aktivitása különösen fontos a B-sejtek érésében, migrációjában és aktivációjában a B-sejt receptor (BCR) aktivációján keresztül. Emellett a BTK kulcsfontosságú az Fc receptorok, a Toll-like receptorok, a kemokin receptorok és a CD40 által közvetített jelátvitelben is. (4) További vizsgálatok kimutatták a BTK expresszióját hízósejtekben, természetes ölüsejtekben, T-sejtekben, makrofágokban, neutrofil granulocitákban, monocitákban és bazofil granulocitákban (5-7). A veleszületett és a szerzett immunitásban betöltött kettős szerepe miatt a BTK gátlása potenciális terápiás célpont az



1. ábra

A Bruton tirozin kináz szerepének áttekintése a (A) krónikus spontán urticaria (CSU) és (B) pemphigus patogenezisében (Az ábra Mendes-Bastos és mtsai. által 2022-ben publikált cikk 2. ábrája nyomán készült (8))

Rövidítések: BCR: B-sejt receptor; BTK: Bruton tirozin kináz; CSU: krónikus spontán urticaria; IgE: immunglobulin E; IgG: immunglobulin G.

Magyarázat: (A) A krónikus spontán urticariában a B-sejtek által termelt IgE (I. típusú autoallergiás) és IgG (IIb típusú autoimmun) révén aktiválódnak a hízósejtek és a bazofilok. Az autoallergiás CSU-ban az FcεRI kereszt kötése autoreaktív IgE-molekulák által a hízósejtek és bazofilok degranulációjához vezet. Az autoimmun CSU-ban az IgE Fc-része vagy az FcεRI ellen irányuló IgG molekula spontán degranulációt okoz. Az eozinofilek pontos szerepe még nem teljesen ismert, bizonyos fehérjéik hozzájárulhatnak a hízósejtek aktiválásához. A BTK kiemelt szerepet játszik az FcεRI-indukált hízósejt és IgE-mediált bazofil aktivációban. (B) Pemphigusban a T-sejtek aktivációját a desmoglein antigéneket prezentáló dendritikus sejtek idézik elő, ezt követően a BTK által a B-sejtek anti-desmoglein ellenanyagokat termelnek

immunológiai eredetű bőrgyógyászati kórképek kezelésében (1. ábra) (8).

Jelen közlemény célja, hogy a nemzetközi szakirodalmat áttanulmányozva összefoglaljuk az immun-mediálta kórképekben a már engedélyezett, illetve fejlesztés alatt álló a BTK-gátló készítményeket, különös tekintettel a krónikus spontán urticariára és a pemphigus csoportra.

BTK gátlás hatásmechanizmusa

Az elsőként kifejlesztett BTK-inhibitor, az ibrutinib, a BTK enzimatis aktivitását a kináz domén C481 cisztein maradékához való irreverzibilis kovalens kötással gátolja. Ilyen módon megakadályozza a BCR útvonalak downstream aktivációját, leállítva a B-sejtek növekedését, proliferációját és túlélését. Bár hatékony több limfoproliferatív rendellenesség kezelésében, az ibrutinib más kinázokat is gátol, ami kedvezőtlen mellékhatás profilhoz vezethet; emellett egyre több probléma merül fel az ibrutinib-rezisztenciát okozó mutációk kialakulásával kapcsolatban is (4).

A második generációs BTK-inhibitorok, mint például az acalabrutinib és a tirabrutinib, szintén irreverzibilis kovalens módon, de nagyobb szelektivitással kötődnek a

C481 cisztein maradékhoz, így kevesebb célzott hatáson kívüli toxicitást mutatnak, mint az ibrutinib. A nem kívánt toxicitások és a rezisztencia további mérséklése érdekében az új generációs BTK-inhibitorok innovatív mechanizmusokat alkalmaznak, például reverzibilis gátlást és alternatív kötődési helyek célzását, ezáltal bővítve klinikai potenciáljukat az onkológiai, illetve krónikus, nem onkológiai kórképek kezelésére (4, 9). Ilyen nagy szelektivitású, nem kovalens módon kötődő reverzibilis BTK-inhibitor a pirtobrutinib, melyet 2023. januárban engedélyezett az FDA köpenysejtes limfóma kezelésére (10).

Krónikus spontán urticaria

Az urticaria klinikailag csalánkiütések (urtica) megjelenésével jellemezhető, amelyek akár életet veszélyeztető angioödémával is társulhatnak. Krónikus spontán urticariáról (CSU) akkor beszélünk, amennyiben a bőrtünetek spontán megjelenése-angioödémával vagy anélkül több mint 6 hétig fennállnak (11). A CSU előfordulási gyakorisága körülbelül 0,5–1% közötti, és nőknél gyakrabban fordul elő (nő/férfi arány: 2/1) (12). A CSU tünetei jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét. A CSU-ban szen-

Család	Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Adagolás	Fázis vizsgálatok
BTK-gátlók	Fenebrutinib	BTK gátlása, amely a hízósejtek és bazofil granulociták FcεRI jelátvitelének kulcsfontosságú eleme, ezáltal csökkenti a hisztaminhoz hasonló gyulladásos mediátorok felszabadulását.	Orális	Leállították
	Remibrutinib		Orális	Fázis III
	Rilzabrutinib		Orális	Fázis III
	TAS5315		Orális	Fázis II

1. táblázat

Orális Bruton tirozin kináz gátlók krónikus spontán urticaria kezelésében (25) *Rövidítések:* BTK: Bruton tirozin kináz

vedő páciensek életminőségi pontszámai összehasonlíthatók a kozorúér-betegségben szenvedőkével, különösen a munkateljesítmény, az alvászavarok, az érzelmi reakciók és a társas kapcsolatok terén (13).

A nemzetközi irányelvek azt javasolják, hogy a betegeket a teljes klinikai válasz eléréséig szükséges kezelni. A jelenlegi algoritmus (a négyszeres dózisú második generációs H1 blokkoló antihisztaminon felül) első hozzáadott terápiaként javasolja az anti-IgE monoklonális antitesttel, az omalizumabbal történő kezelést. Bár a legtöbb CSU-s betegnél teljes vagy részleges regresszió érhető el ezzel a lépcsőzetes kezeléssel, néhányan továbbra is tünetesek maradnak. Ezekben az esetekben cyclosporin javasolt. Akut fellángolás esetén az irányelvek rövid távú szisztémás glükokortikoszteroidok alkalmazását javasolják (11).

A legújabb terápiák döntően a hízósejteket célozzák, amelyek aktiválódása urtica képződéshez vezet a hisztaminhoz hasonló vasoaktív anyagok felszabadítása révén (14). A hízósejtek aktiválódásáért felelős pathomechanizmus összetett, magában foglalja az autoimmunitást és az autoallergiát. A komplement-, és a véralvadási rendszer, és egyéb sejtek, például eozinofilek, endothelsejtek, basofil granulociták, B-limfociták, T-limfociták és monociták is közreműködnek (15–19). Az I-es típusú (autoallergiás) krónikus spontán urticaria esetében a tünetek kialakulását autoallergének elleni IgE antitestek okozzák (pl. tireoperoxidáz, tireoglobulin, szöveti faktor, interleukin-24 és két-szálú DNS ellen). A IIb típusú (autoimmun) CSU viszont hízósejteket célzó IgG autoantitestek jelenlétéből ered, amelyek az IgE vagy az FcεRI receptorokhoz kötődnek. A IIb típusú CSU kevésbé gyakori endotípus, de jellemző rá a magas betegségaktivitás, továbbá a gyenge terápiás válasz antihisztaminokra és omalizumabra (20).

A CSU patomechanizmusának pontosabb megértése lehetővé tette új terápiás lehetőségek kifejlesztését. Egyes szerzők felvetik a BTK-inhibitorok betegség módosító szerepét krónikus spontán urticariában (21).

A BTK központi szerepet játszik a CSU patogenezisében azáltal, hogy kulcsfontosságú szerepet tölt be az FcεRI-mediált jelátvitelben, amely elengedhetetlen a hízósejtek és bazofil granulociták aktivációjához. A BTK elősegíti ezen sejtek aktivációjához és degranulációjához szükséges downstream jelátvitelt, amely gyulladásos mediátorok, például hisztamin felszabadulásához vezet, hozzájárulva a CSU tüneteinek (22, 23). A BTK továbbá szerepet játszik a BCR jelátvitelben, amely alapvető

fontosságú a B-sejtek általi autoantitestek termelésében. A BTK gátlásával blokkolható mind az FcεRI, mind a BCR jelátviteli útvonal, ezáltal célzottan kezelve a CSU két kulcsfontosságú útvonalát (22). Ez a felfedezés ígéretes terápiás lehetőséget kínál az antihisztamin-rezisztens CSU-ban szenvedő páciensek számára.

A BTK-gátlók (Bruton tirozin kináz inhibitor=BTKi) alkalmazása számos gyulladásos és autoimmun betegség, valamint daganatos megbetegedés kezelésében is előtérbe került. (24) Jelenleg 4 négy orális BTKi—fenebrutinib, remibrutinib, rilzabrutinib és TAS5315—áll a kutatások fókuszában krónikus spontán urticaria kezelésére (1. táblázat) (22).

Fenebrutinib

A fenebrutinib egy potens és nagy szelektivitású, reverzibilis BTK-gátló, mely in vitro körülmények között blokkolta a hízósejtekből az IgE-mediált hisztamin felszabadulást (23). Egy közelmúltban végzett, kettős vak, placebo-kontrollált fázis II klinikai vizsgálat során a fenebrutinib hatékonynak bizonyult a súlyos antihisztamin-rezisztens krónikus spontán urticariában szenvedő páciensek betegségaktivitásának csökkentésében (26). A készítmény általában jól tolerálhatónak bizonyult, bár néhány betegnél aszimptomatikus, reverzibilis, Grade II–III-as fokozatú szérums glutamát-oxalacetát-transzamináz/glutamát-piruvát-transzamináz (GOT/GPT) emelkedések voltak megfigyelhetők, különösen magasabb dózisok esetén. Ezek az eredmények összhangban voltak rheumatoid arthritisben és lupusban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokkal is (27, 28). Mellékhatás profil miatt végül fenebrutinibbal végzett NCT03693625 számú vizsgálat leállításra került (29).

Remibrutinib

A remibrutinib (LOU064), egy új, irreverzibilis, rendkívül hatékony és nagy szelektivitású BTK-gátló. (22) Fázis II vizsgálatokban a remibrutinib jó klinikai hatékonyságot és kedvező biztonságossági profilt mutatott súlyos antihisztamin-rezisztens krónikus spontán urticariában szenvedő pácienseknél, napi 10 és 200 mg közötti dózisokban (30). Különösen a napi kétszeri 25 mg-os dózis bizonyult hatékonynak a placebóval szemben, már az első héten csökkentve a viszketést és a bőrtüneteket, mely ha-

Család	Hatóanyag	Mellékhatás	Fázis vizsgálatok
BTK-gátlók	Atuzabrutinib	Korábban eltávolított hízósejtes daganat kiújulása, lymphadenopathia, immun-mediálta polyarthrititis	Pre-klinikai állatkísérlet
	Ibrutinib	Kiterjedt ecchymosis és purpura	Esettanulmányok
	Rilzabrutinib	Hányinger, felhási fájdalom, fejfájás, cellulitis	Fázis III
	Tirabrutinib	Nasopharyngitis, magasvérnyomás, folliculitis, oralis candidiasis, májenzim eltérések	Fázis II

2. táblázat

Orális Bruton tirozin kináz gátlók a pemphigus csoport kezelésében (41)

Rövidítések: BTK: Bruton tirozin kináz

tások a kezelés 12. hetéig fennmaradtak. Fázis III vizsgálatok (REMIX-1 és REMIX-2) megerősítették ezeket az eredményeket, teljesítve az összes elsődleges és másodlagos végpontot, gyors betegségkontrollt és kedvező biztonságossági profilt igazolva (31). A remibrutinib ígéretes új kezelési lehetőségnek tűnik a súlyos antihisztamin-rezisztens krónikus spontán urticariában szenvedő betegek számára.

Rilzabrutinib

A rilzabrutinib, egy reverzibilis, szelektív BTK-gátló, mely kedvező hatékonyságot és jó tolerálhatóságot mutatott több autoimmun betegség, köztük a krónikus immunthrombocytopeniával végzett klinikai vizsgálatokban (22, 32). A fázis II RILECSU vizsgálatban kedvező hatékonyságot mutatott a krónikus spontán urticaria tüneteinek mérséklésében, jelenleg fázis III vizsgálatok zajlanak (33).

TAS5315

A TAS5315 készítménnyel végzett tizenkét hétig tartó fázis II klinikai vizsgálat befejezése után, a 8 hetes utánkövetési időszakban is a CSU tüneteinek javulását mutatja. A TAS5315 kedvező lehet a H1-antihisztaminokra nem megfelelően reagáló CSU hosszabb távú javítására (34).

Pemphigus csoport

A pemphigus csoport egy autoantitest-mediált (anti-DSG 1,3), bőrt és nyálkahártyákat érintő hólyagos betegségcsoport, melynek számos formája ismeretes, köztük a pemphigus vulgaris a leggyakoribb változat (35, 36). Prevalenciája világszerte alacsony, ugyanakkor magas morbiditási és mortalitási arány jellemzi (37).

A pemphigus kezelésének alapját az immunszuppresszió képi; nagy dózisu szisztémás kortikoszteroidok, valamint azathioprin és mikofenolát-mofetil. Az elmúlt évtizedben a rituximab (humanizált anti-CD20 monoklonális antitest) áttörést jelentett a pemphigusos páciensek kezelésében. Kontraindikáció hiányában az elsőként választandó kezelésnek minősül. Ugyanakkor ismert, hogy rituximab elleni antitestek képződhetnek, melyek paradox

állapotromlást, hatékonyságvesztést vagy infúziós reakciókat okozhatnak. A kezelés jelentős gátja, az általa okozott immunszuppresszió (38, 39). Ebből kifolyólag továbbra is jelentős igény mutatkozik olyan szteroid-szóroló szerek iránt, amelyek gyors hatáskezdetűek, a betegek számára kényelmesen adagolhatóak és elfogadható biztonságossági profillal rendelkeznek (40). A BTK-gátlók ígéretes terápiás stratégiát jelentenek a pemphigus csoport kezelésében (2. táblázat).

Atuzabrutinib

Atuzabrutinibbal jelenleg pre-klinikai állatkísérletek zajlanak. BTK-hoz való kötődése, mind kovalensen, mind nem kovalensen, akadályozza a veleszületett és az adaptív immunválaszokat (42). Goodale és mtsai. kutyákon demonstrálta az atuzabrutinib hatását pemphigus foliaceus esetében (43). A kezelést napi egyszeri 15 mg/kg adaggal kezdték, majd napi kétszeri dózissra emelték, legfeljebb 20 hétig tartó időszakra. A következő paramétereket értékelték: kutyák pemphigus betegség aktivitási indexe (cPDAI), valamint az anti-desmocollin (Dsc)-1, az anti-DSG-1 és az IgG titerek. A negyedik hét végére négy kutya mutatott folyamatos javulást, három pedig közel teljes remissziót ért el a vizsgálat végére. A jövőben az atuzabrutinib adjuváns kezelésként szolgálhat pemphigus foliaceus kezelésére.

Ibrutinib

Az ibrutinib, egy FDA által jóváhagyott irreverzibilis BTK-inhibitor B-sejtes malignitások kezelésére (44). Lee és mtsai. egy 51 éves, krónikus limfoid leukémiában (CLL) és másodlagos paraneoplasztikus pemphigusban (PNP) szenvedő férfi páciens esetét írták le. A beteget kortikoszteroidokkal és rituximabbal kezelték, majd a terápiát a progresszív CLL kezelése céljából ibrutinibbal egészítették ki, amely hatására a PNP tünetek javulását is tapasztalták (45). Ito és mtsai. az ibrutinib és rituximab kombinációjának hatását értékelték PNP kezelésében. A kombinált kezelés jelentős javulást mutatott egy 62 éves, B-sejtes krónikus limfoid leukémiával/kis limfocitás limfomával (B-CLL/SLL) társult PNP-ben szenvedő férfi esetében (46).

Rilzabrutinib

Rilzabrutinib kedvező hatásmechanizmussal rendelkezik, mivel mindkét útvonalat blokkolja anélkül, hogy közvetlenül befolyásolná a T-sejteket vagy kimerítene a B-sejteket. A fázis II BELIEVE vizsgálatban, amelyben 27 frissen diagnosztizált vagy visszaeső, enyhe-közepes súlyosságú PV-s beteg vett részt, a 400-600 mg rilzabrutinib monoterápia vagy alacsony dózisú kortikoszteroidok együttes alkalmazása mellett 12 hét után a betegek 52%-ánál sikerült a betegség aktivitását kontrollálni. A 24 hetes követés során a betegek 22%-a teljes remissziót ért el, amely a rilzabrutinib gyors klinikai hatékonyságát igazolja. Megjegyzendő, hogy a kezeléshez kapcsolódó mellékhatások többnyire enyhe-közepes súlyosságúak voltak – azonban 3 beteg, akinek számos komorbiditás társult – súlyos mellékhatásokat tapasztaltak, beleértve a pneumonitist (47). A vizsgálat B része megerősítette és kibővítette a korábbi eredményeket, a 24 hetes kezelési időszakot és több adagolási opciót bevezetve. A negyedik hétre a betegek 60%-a betegségkontrollt mutatott. A teljes gyógyulást – az összes elváltozás hámosodását és új elváltozások hiányát – a betegek 40%-ánál figyelték meg, akik alacsony dózisú kortikoszteroidokat is kaptak a kezelés mellett legalább egy időpontban. Tizenhárom beteg átmeneti enyhe-közepes, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat tapasztalt. Egy beteg esetében terápiás kudarcot dokumentáltak, aki emiatt kilépett a vizsgálatból (44). A PEGASUS fázis III klinikai vizsgálatban azonban nem érte el az elsődleges és a másodlagos végpontokat (8).

Tirabrutinib

A tirabrutinib egy rendkívül szelektív BTK-inhibitor, amelyet már törzskönyveztek primer központi idegrendszeri limfoma kezelésére, és jelenleg klinikai vizsgálat alatt áll Waldenström-makroglobulinémia (WM), limfoplasmacitás limfoma és pemphigus kezelésére Japánban (38). A tirabrutinib irreverzibilis kovalens kötést hoz létre a BTK-val, ezzel megakadályozva az IgG autoantitestek által közvetített jelátviteli útvonalak aktiválódását. Egy fázis II klinikai vizsgálatban 16 refrakter pemphigusban szenvedő beteg kapott napi 80 mg orális tirabrutinibet 52 héten keresztül (38). Az 52 hetes kezelés végén teljes remissziót a páciensek 50%-a, részleges remissziót pedig 14,3%-a ért el. Az összesített remissziós arány 64,3% volt. A pemphigus különböző formáit vizsgálva az 52. hét végén a teljes remissziós arány PV esetén 57,1%, PF esetén 33,3%, pemphigus vegetans esetén 100% volt. Fontos megjegyezni, hogy a DSG-1 és DSG-3 antitestek titerei csökkentek a kiindulási értékhez képest, továbbá jelentősen lehetett csökkenteni a betegség kontrollálására alkalmazott szisztémás kortikoszteroidok dózisát. Bár a mellékhatások és a nemkívánatos gyógyszerreakciók előfordulási aránya 87,5%, illetve 43,8% volt, a tirabrutinib és a súlyos mellékhatások között nem találtak összefüggéseket. Mellékhatások között megemlíthetjük a

nasopharyngitist, a folliculitist, az orális candidiasist, az angiopathiát, a magasvérnyomást és a májenzim eltéréseket. Az eredmények azt sugallják, hogy a tirabrutinib ígéretes terápiás lehetőségként alkalmazható pemphigus kezelésére (38).

Összefoglalás

A BTK gátlás széleskörű klinikai potenciálja a BTK különböző gyulladásos mechanizmusokban és számos immunológiai rendellenesség patogenezisében betöltött szerepén alapul. Paradox módon a BTK-gátlók nagyfokú specificitást és kedvezőbb tolerálhatóságot kínálhatnak a meglévő terápiás lehetőségekhez képest, köszönhetően csökkentett off-target aktivitásuknak.

Jelenleg ezeknek a készítményeknek a fejlesztése elsősorban krónikus spontán urticaria (CSU) és pemphigus kezelésére irányul, de jelentősek szisztémás lupus erythematosus (SLE) és más autoimmun kórképek kezelésében is. Az FcεRI jelátvitel gátlásán túl a hízósejtekben és bazofil granulocitákban, más hatások – például a BCR-jelátvitel blokkolása és az autoantitest-termelés megzavarása – szintén hozzájárulhatnak ezen készítmények hatékonyságához.

További nagy elemszámú és hosszú távú prospektív vizsgálatokra van szükség, hogy értékelni lehessen a BTK-gátló terápiák hosszú távú hatékonyságát, tolerálhatóságát és biztonságosságát, illetve, hogy meghatározzák az új terápiák helyét krónikus spontán urticaria és pemphigus kezelésében.

IRODALOM

1. Bruton, OC.: Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. (1952) 9(6), 722-728.
2. Vetrie, D., Vorechovsky, I., Sideras, P. és mtsai.: The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. (1993) 361(6409), 226-233. DOI: 10.1038/361226a0
3. Thomas, JD., Sideras, P., Smith, CI. és mtsai.: Colocalization of X-linked agammaglobulinemia and X-linked immunodeficiency genes. *Science*. (1993) 261(5119), 355-358. DOI: 10.1126/science.8332900
4. McDonald, C., Xanthopoulos, C., Kostareli, E.: The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology*. (2021) 164(4), 722-736. DOI: 10.1111/imm.13416
5. Brunner, C., Müller, B., Wirth, T.: Bruton's Tyrosine Kinase is involved in innate and adaptive immunity. *Histol Histopathol*. (2005) 20(3), 945-955. DOI: 10.14670/hh-20.945
6. Bao, Y., Zheng, J., Han, C. és mtsai.: Tyrosine kinase Btk is required for NK cell activation. *J Biol Chem*. (2012) 287(28), 23769-23778. DOI: 10.1074/jbc.M112.372425
7. Koprulu, AD., Ellmeier, W.: The role of Tec family kinases in mononuclear phagocytes. *Crit Rev Immunol*. (2009) 29(4), 317-333. DOI: 10.1615/critrevimmunol.v29.i4.30
8. Mendes-Bastos, P., Brasileiro, A., Kolkhir, P. és mtsai.: Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. (2022) 77(8), 2355-2366. DOI: 10.1111/all.15261
9. Estupiñán, HY., Berglöff, A., Zain, R. és mtsai.: Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Front Cell Dev Biol*. (2021) 9, 630942. DOI: 10.3389/fcell.2021.630942

10. Davis, DD., Ohana, Z., Pham, HM.: Pirtobrutinib: A novel non-covalent BTK inhibitor for the treatment of adults with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Oncol Pharm Pract.* (2024) 30(1), 182-188. DOI: 10.1177/10781552231216886
11. Zuberbier, T., Abdul Latiff, AH., Abuzakouk, M. és mtsai.: The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* (2022) 77(3), 734-766. DOI: 10.1111/all.15090.
12. Maurer, M., Weller, K., Bindslev-Jensen, C. és mtsai.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report 1. *Allergy.* (2011) 66(3), 317-330. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
13. O'donnell, B., Lawlor, F., Simpson, J. és mtsai.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *British Journal of Dermatology.* (1997) 136(2), 197-201.
14. Church, MK., Kolkhir, P., Metz, M. és mtsai.: The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunological reviews.* (2018) 282(1), 232-247. DOI: 10.1111/imr.12632.
15. Grattan, C., Francis, D., Hide, M. és mtsai.: Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clinical & Experimental Allergy.* (1991) 21(6), 695-704. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb03198.x.
16. Asero, R., Marzano, A., Ferrucci, S. és mtsai.: Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Immunology.* (2020) 200(3), 242-249. DOI: 10.1111/cei.13428.
17. Schmetzer, O., Lakin, E., Topal, FA. és mtsai.: IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2018) 142(3), 876-882. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.035.
18. Yanase, Y., Matsuo, Y., Takahagi, S. és mtsai.: Coagulation factors induce human skin mast cell and basophil degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2021) 147(3), 1101-1104. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.018.
19. Giménez-Arnau, AM., de Montjoye, L., Asero, R. és mtsai.: The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* (2021) 9(6), 2195-2208. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.033.
20. Maurer, M., Eyerich, K., Eyerich, S. és mtsai.: Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* (2020) 181(5), 321-333. DOI: 10.1159/000507218
21. Maurer, M., Kolkhir, P., Pereira, MP. és mtsai.: Disease modification in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* (2024) 79(9), 2396-2413. DOI: 10.1111/all.16243
22. Bernstein, JA., Maurer, M., Saini, SS.: BTK signaling—a crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2024) 153(5), 1229-1240. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.12.008
23. Hata, D., Kawakami, Y., Inagaki, N. és mtsai.: Involvement of Bruton's Tyrosine Kinase in FcεRI-dependent Mast Cell Degranulation and Cytokine Production. *Journal of Experimental Medicine.* (1998) 187(8), 1235-1247. DOI: 10.1084/jem.187.8.1235
24. Shen, P., Wang, Y., Jia, X. és mtsai.: Dual-target Janus kinase (JAK) inhibitors: Comprehensive review on the JAK-based strategies for treating solid or hematological malignancies and immune-related diseases. *Eur J Med Chem.* (2022) 239, 114551. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114551
25. Asero, R., Calzari, P., Valentini, S. és mtsai.: Therapies for Chronic Spontaneous Urticaria: Present and Future Developments. *Pharmaceuticals.* (2024) 17(11), 1499. DOI: 10.3390/ph17111499.
26. Metz, M., Sussman, G., Gagnon, R. és mtsai.: Fenebrutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nature Medicine.* (2021) 27(11), 1961-1969. DOI: 10.1038/s41591-021-01537-w.
27. Cohen, S., Tuckwell, K., Katsumoto, TR. és mtsai.: Fenebrutinib versus placebo or Adalimumab in rheumatoid arthritis: A randomized, Double-Blind, phase II trial. *Arthritis & Rheumatology.* (2020) 72(9), 1435-1446. DOI: 10.1002/art.41275.
28. Isenberg, D., Furie, R., Jones, NS. és mtsai.: Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology.* (2021) 73(10), 1835-1846. DOI: 10.1002/art.41811.
29. Metz, M., Sussman, G., Gagnon, R. és mtsai.: Fenebrutinib in H(1) antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* (2021) 27(11), 1961-1969. DOI: 10.1038/s41591-021-01537-w
30. Maurer, M., Berger, W., Giménez-Arnau, A. és mtsai.: Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2022) 150(6), 1498-1506. e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.027.
31. Jain, V., Giménez-Arnau, A., Hayama, K. és mtsai.: Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2024) 153(2), 479-486. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.10.007.
32. Murakami, J., Senoo, Y., Tanimoto, T.: Rilzabrutinib in Immune Thrombocytopenia. *The New England journal of medicine.* (2022) 386(26), 2537-2538. DOI: 10.1056/NEJMc2206285.
33. Maurer, M., Gimenez-Arnau, A., Ferrucci, S. és mtsai.: Efficacy and Safety of Rilzabrutinib in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: 12-Week Results From the RILECSU Phase 2 Dose-Ranging Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* (2024) 153(2), AB373. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.11.893
34. Hide, M., Fukunaga, A., Yagami A.: BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR TAS5315 SHOWED LONG-LASTING HIVE-FREE CONDITION IN PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* (2024) 133(6), S7. DOI: 10.1016/j.anai.2024.08.049
35. Didona, D., Maglie, R., Eming, R. és mtsai.: Pemphigus: current and future therapeutic strategies. *Frontiers in immunology.* (2019) 10, 1418. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01418.
36. Kárpáti, S., Gyulai, R., Kemény, L., Remenyik, É., Sárdy, M. Bőrgyógyászat és venerológia. *Medicina Könyvkiadó Zrt.* (2020).
37. Drucker, A., Shear, N.: Bruton tyrosine kinase inhibition warrants further study for pemphigus. *British Journal of Dermatology.* (2021) 185(4), 691-692. DOI: 10.1111/bjd.20623.
38. Yamagami, J., Ujiie, H., Aoyama, Y. és mtsai.: A multicenter, open-label, uncontrolled, single-arm phase 2 study of tirabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in pemphigus. *Journal of Dermatological Science.* (2021) 103(3), 135-142. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2021.07.002.
39. Tavakolpour, S.: Tofacitinib as the potent treatment for refractory pemphigus: a possible alternative treatment for pemphigus. *Dermatologic Therapy.* (2018) 31(5), e12696. DOI: 10.1111/dth.12696.
40. Roth-Walter, F., Adcock, IM., Benito-Villalvilla, C. és mtsai.: Immune modulation via T regulatory cell enhancement: Disease-modifying therapies for autoimmunity and their potential for chronic allergic and inflammatory diseases-An EAACI position paper of the Task Force on Immunopharmacology (TIPCO). *Allergy.* (2021) 76(1), 90-113. DOI: 10.1111/all.14478
41. Ghane, Y., Heidari, N., Heidari, A. és mtsai.: Efficacy and safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pemphigus: A comprehensive literature review and future perspective. *Heliyon.* (2023) 9(12), e22912. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22912
42. Naik, PP.: Translational autoimmunity in pemphigus and the role of novel Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Translational Autoimmunity.* (2022) 5, 100156. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100156

43. Goodale, EC., Varjonen, KE., Outerbridge, CA. és mtsai.: Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (PRN-473) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Veterinary Dermatology*. (2020) 31(4), 291-e71. DOI: 10.1111/vde.12841.
44. Murrell, DF., Patsatsi, A., Stavropoulos, P. és mtsai.: Phase 2 BELIEVE study part B: Efficacy and safety of rilzabrutinib for patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. (2022) DOI: 10.1111/jdv.18318
45. Lee, A., Sandhu, S., Imlay-Gillespie, L. és mtsai.: Successful use of Bruton's kinase inhibitor, ibrutinib, to control paraneoplastic pemphigus in a patient with paraneoplastic autoimmune multior-gan syndrome and chronic lymphocytic leukaemia. *Australasian Journal of Dermatology*. (2017) 58(4), e240-e242. DOI: 10.1111/ajd.12615.
46. Ito, Y., Makita, S., Maeshima, AM. és mtsai.: Paraneoplastic pemphigus associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib and rituximab. *Internal Medicine*. (2018) 57(16), 2395-2398. DOI: 10.2169/internalmedicine.0578-17.
47. Murrell, DF., Patsatsi, A., Stavropoulos, P. és mtsai.: Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study. *Br J Dermatol*. (2021) 185(4), 745-755. DOI: 10.1111/bjd.20431

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.11.

JAK gátlás alopecia areataban

JAK inhibitors in alopecia areata

VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}, TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika és ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék,
MTA Kiváló Kutatóhely¹, HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport²

ÖSSZEFOGLALÁS

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2021-ben már foglalkozott az alopecia areatával Csernus Adriána Evelin és Gyulai Rolland, illetve 2024-ben a hajhullás témakörrel Friedman-Cserhalmi Péter és Németh Krisztián szerzők cikkein keresztül, így azokra építve, de fókuszálva az utóbbi 5 év tudományos és klinikai előrehaladásaira, kívánjuk az alopecia areata kialakulását és terápiás lehetőségeit bemutatni.

Kulcsszavak:

**alopecia areata – szőrtüsző –
autoimmunitás – JAK gátló**

SUMMARY

Following the review articles on alopecia published in Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle by Csernus and Gyulai in 2021 and by Friedman-Cserhalmi and Németh in 2024, we present here the latest knowledge on the development and treatment of alopecia areata.

Key words:

**alopecia areata – hair follicle –
autoimmunity – JAK inhibitor**

Az alopecia areata (AA) bármely korban jelentkezhet, 2-3%-os valószínűséggel az élettartam alatt, mellyel a 2. leggyakoribb formája a nem hegesedő alopeciáknak az androgén alopecia után. Leggyakrabban a 15-29 éves korosztályban fordul elő, de megjelenhet gyermekkorban éppúgy, mint 60 év felett, férfiakban és nőkben egyenlő arányban (1-3).

Meta-analízisek eredményei arra utalnak, hogy a betegség gyakrabban fordul elő olyanoknál, akiknél atópiás dermatitis (AD) vagy egyéb autoimmun betegségek ismertek, elsősorban pajzsmirigy problémával, D-vitamin hiánnyal vagy anaemia perniciosával társulva (4, 5).

Lefolyását tekintve 40-70%-ban 1 éven belül spontán visszánő a haj, bár kevesebb mint 10%-ban, de teljes hajvesztéshez is vezethet. Jelen tudásunk szerint sem klinikai jelek, sem mérhető biomarkerek nem ismertek mely alapján egyértelműen meg tudnánk jósolni melyik beteg melyik csoportba fog tartozni, de azoknál, akiknél ismert pozitív családi anamnézis, korai kezdet, első megjelenéskor észlelt nagy kiterjedés, a terápia elkezdése 1 éven túl történik, továbbá társuló autoimmun betegsége van, vagy körömrinitettség azoknál a prognózis nem kedvező (3, 6, 7).

Hatása az életminőségre megkérdőjelezhetetlen, melyet súlyozottan befolyásol a feji érintettség, az életkorban való korai megjelenés és annak gyorsan progrediáló formája. Bár az összehasonlítás ellenére, mely a pikkelysömörben vagy AD-ben szenvedő betegek esetében mért DLQI ér-

tékhez képest, AA esetében a vizsgált betegcsoportok átlagos DLQI értékét alacsonyabbnak találta (6,3 szemben 10,5 illetve 11,2-vel), lényeges kiemelnünk, hogy jelentős számú beteg DLQI értéke 10 feletti volt, számos esetben akár a 15-öt is meghaladva (8).

Az AA kialakulásának hátterében álló lehetséges okok

A pilosebaceous egység (PSU) körül egészséges körülmények között is jelentős számban halmozódnak fel különböző immunsejtek, melynek pontos szerepe mai napig nem ismert. Ez a megfigyelés vezetett az ún. PSU immunprivilegium fogalom bevezetéséhez, utalva arra, hogy a központi idegrendszerhez és a szemhez hasonlóan a PSU is immunológiai kitüntetett szereppel bír, mely egy fokozott védettséghez vezet (9). Feltételezések szerint ezt egy oda-vissza érvényesülő kölcsönös kommunikáció alakítja ki a PSU és az immunsejtek között: az immunsejtek megvédik a haját és biztosítják növekedését, védelmet nyújthatnak a PSU-microbiomjával szemben, míg a PSU a termelt fehérjék és a faggyúmirigy zsírszármazékain keresztül hozzájárul a hajban gazdag bőrterületek jellegzetes immunsajátosságaihoz, melynek részleteit és betegségsszintű értelmezését korábbi közleményeinkben ismertettünk (10). Az AA esetében ezen PSU és immunsejtek közötti kommunikáció válik patológiássá, az anagén fázisban levő hajfollikulusok alsó részét érintve.

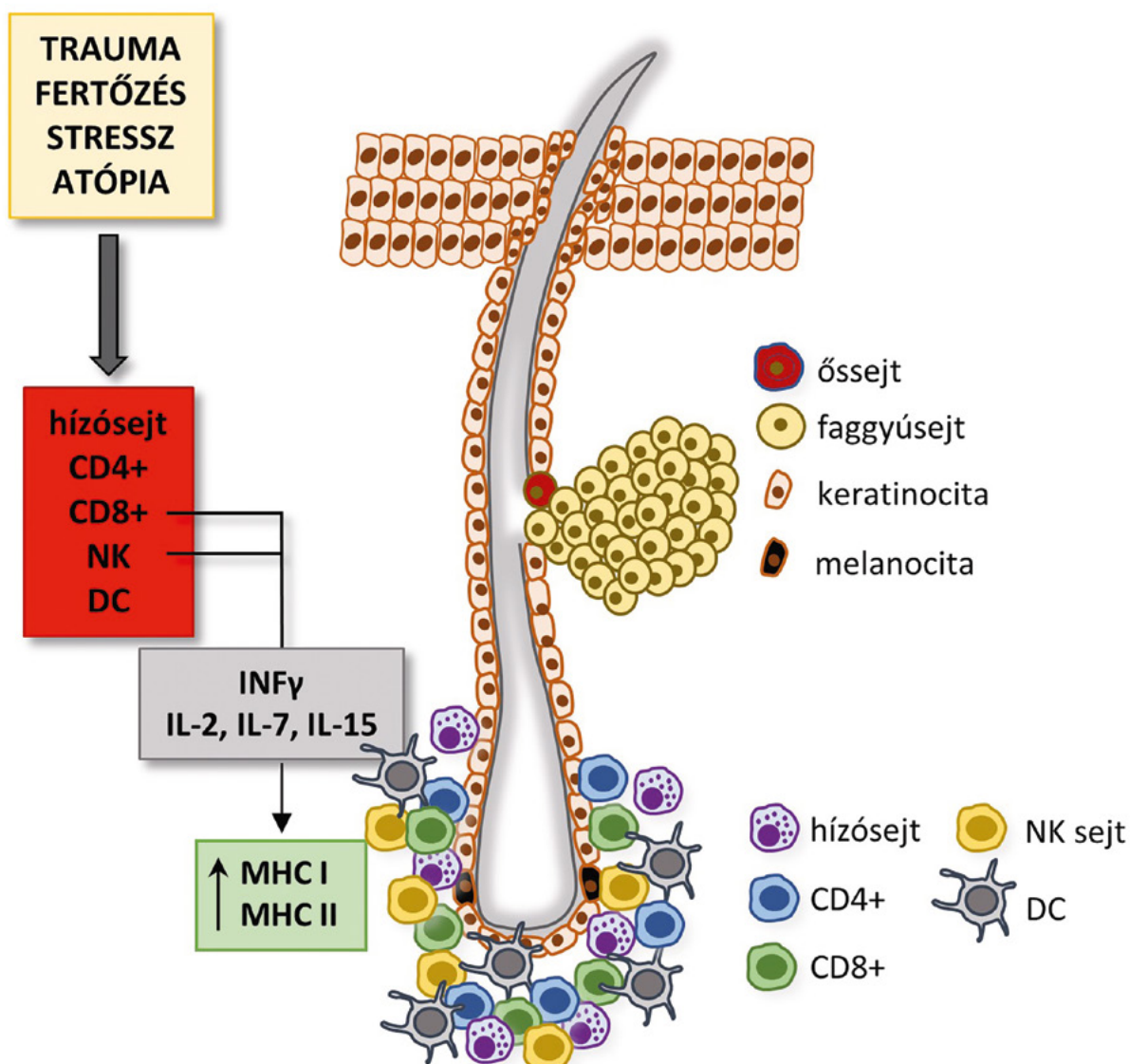
Számos elmélet született arra vonatkozóan, hogy mi vezethet a PSU alsó részén levő sejtek, különösen az ott levő melanociták, fokozott MHC expressziójához és az azal járó (auto-) antigének prezentálásához, melyek közül logikus, de nem bizonyított faktorként vírusok (pl. EBV, CMV, vagy COVID-19 fertőzés), szerepe vetődik fel leggyakrabban, hisz az antigének MHC-I -en keresztül történő bemutatása jellegzetesen a vírusok elleni, interferon-gamma (IFN- γ) mediálta immunválaszban kap szerepet (11). Egyéb tényezők, mint emocionális stressz, nyomelem-(cink, szelén), folsav-, D-vitamin hiány is szerepelhet triggerként, amely így vezethet az anagén fázisban lévő hajfollikulus immunprivilegiumának elvesztéséhez és a szőrtüsző auto-reaktív T-sejt infiltrációjához (12).

Ugyanakkor az immunsejtek sem „ártatlanok”, melyet genetikai vizsgálatok is megerősítettek, azonosítva olyan génekben való eltéréseket, ún. SNP-eket (single nucleotide

polymorphism), AA-ban szenvedő betegek esetén, melyek kapcsolatban vannak az AA kialakulásában kulcsszereplő természetes öltő sejtek aktiválódásával (13), vagy a regulatórikus T-sejtek működésével. Ugyanakkor adatok szólnak amellett is, hogy érintve vannak a Th1, a Th17 sejtek éppúgy, mint a plazmacytoid dendritikus sejtek és a hízósejtek (14-19).

Ahogy írtuk, a kulscitokinnek az IFN- γ -t tartjuk az AA kialakulásában, de különböző interleukinok, mint IL-2, IL-7, IL-15 is szerepet kaphatnak, melyek a Janus kináz (JAK) receptort és ezzel a STAT útvonalat képesek aktiválni. Ezek a molekuláris szintű változások számos gyulladásos kapcsolattal kötődnek a gének kifejeződéséhez és az általuk kódolt fehérjék szintjét képes befolyásolni, mely vezet a szőrtüsző homeosztázisának felborulásához (20, 21).

A kóros sejtszintű kapcsolatok alapos megismerése és a háttérben álló antigének és antitestek pontos azonosítása ugyanakkor még várat magára (1. ábra).



1. ábra

Alopecia areata patogeneze. Az ábra Bertolini és munkatársai közleményében megjelent ábra alapján készült, annak módosításával (11)

Klasszifikáció

Az általunk is használt nómenklatúra a foltos alopeciát, az alopecia totalist (AT) és alopecia univerzálist (AU) különbözteti meg, míg a kiterjedés százalékos mértékét a Severity of Alopecia Tool (SALT) mérőszámot kiszámolva határozzuk meg (22). Ugyanakkor a közelmúltban felvetették, hogy az AT és az AU szétválasztása szükségtelen (23). Sokkal fontosabb lehet, hogy a klasszifikációban a megjelenés klinikai leírása helyett a kialakulás gyorsasága (mint rapidan progrediáló), kiterjedése (mint diffúz), illetve lokalizációja kapjon hangsúlyt (Topography-based AA Severity Tool (TOAST)), melyet alátámaszt például az a megfigyelés is, hogy a temporalis régiót érintő AA prognózisa sokkal rosszabb (24).

Elsősorban az egyre reménytelibb kezelési lehetőségeknek köszönhetően további szempontként jelent meg az is, hogy a haj visszánövésének gyorsaságát és jellegét is megjelenítsük a klasszifikációban, mint például diffúz, irreguláris, marginális vagy targetoid (25).

A tünetek követése, illetve a különböző vizsgálatok egységesítése és összehasonlíthatósága miatt további pontozási rendszert is javasolnak, mint az AA Investigator Global Assessment (AA-IGATM) a Scalp Hair Assess-

ment (PRO), vagy az „AA Disease Severity Scale”-t is, mely utóbbiban három súlyossági fokozat és négy további klinikai jellemző kap figyelmet, mint a szemöldök, a szemhéj érintettsége, a kezelésre adott válasz, valamint a tünetek pszichés hatása (26).

Diagnózis

Ahogy a bevezetőben írtuk, a gyulladás a mélyben, a PSU alsó részét érintve zajlik, ami magyarázza, hogy miért nem látunk hyperaemiát az érintett bőrterületet vizsgálva, miért nem vezet hegesedéshez, továbbá ez megmagyarázza a hajvesztés reverzibilitását is. Mivel a hajképződéshez szükséges összejtek a PSU közepe táján, a faggyúmirigy kapcsolódása körül találhatóak, az AA-ra jellemző szöveti gyulladás felett, így jó eséllyel újra képes kialakulni egy ép PSU a gyulladás szanálódását követően. Ezen ismeretek alapján az AA a reverzibilis alopeciák közé sorolandó, mely nem jár hegesedéssel.

Klinikai vizsgálat során elengedhetetlen a dermatoszkóp használata, mellyel sárga (84%-ban) vagy fekete pontokat (48%-ban), töredezett (9,5%-ban), vellus (62%), ritkább hajszálakat láthatunk. A sárga pontok és a vellus haj leginkább AU-ban jellemző (27) (2. ábra).



2. ábra

Dermatoszkópos kép alopecia universalisban szenvedő beteg fejbőréről.
A vellus hajszálak mellett elvétve sárga pontok is láthatóak

Light-pull teszt során több régióban vizsgálva, ha egy köteg haját az I. és II. ujj között megfogva, enyhén meghúzva, több mint 6 hajszál marad az ujjak között, akkor a teszt pozitívnak értékelendő.

A szövettani vizsgálat olyan esetekben indokolt, amikor a klinikai vizsgálat eredménye nem egyértelmű. Ilyenkor, mint minden esetben, ha hajás bőrt vizsgálunk, éppúgy horizontális, mint vertikális metszési síkokban is vizsgálni kell a szövetmintát, mely során szembejövő a fentebb részletezett lokalizációja a gyulladásnak a PSU körül. Korai, progresszív (akut, illetve szubakut) szakaszban peribulbáris mononucleáris sejtinfiltráció, nagyobb számú katagén és telogén haj, nagyobb számú miniaturizált follikulus jellemzi a szövettani képet. Krónikus fázisban a hajszálak jelentős része katagén és telogén fázisban van, számos miniaturizált hajszál látható (28).

Kezelési lehetőségek

Tekintve, hogy az AA kezelésében a kiváltó okot nem ismerjük, így annak megszüntetése, egyelőre nem jelent terápiás célpontot, ugyanakkor a gyulladás szanálása és ezen keresztül a tünetek javítására vonatkozóan csaknem valamennyi ismert gyulladáscsökkentő kezeléssel történt próbálkozás több kevesebb sikerrel (29).

Helyi kezelések

Helyi kezelésekkel 50% kiterjedés alatt próbálkozhatunk, potens kortikoszteroid krém vagy intralézionális triamcinolon dermojet infiltráció (40 mg/hét) formájában. A calcineurin inhibitorok hatásossága változó. 50% kiterjedést elérő skalp érintettség esetén jó hatékonyságról számoltak be kontakt immunterápiával: irritáló, szenibilizáló ágensek alkalmazásával, mint a dibutylester (SADBE), diphenylcyclopropanone (DPCP) kezelések.

Egyes esetekben a fényterápia (fotokemoterápia: PUVA), vagy a narrow-band UVB kezelés és a 308 nm UVB excimer laser is hatékony lehet. Az 5% minoxidil krém, oldat, vagy hab formájában szintén része a terápiás lehetőségeknek kis kiterjedés esetén (30, 31).

A helyi JAK-gátlók a szemöldök és szempillák területének kezelésére lehetnek alkalmasak (2%-os tofacitinib krém,

0,6%-os ruxolitinib krém naponta kétszer), a fejbőrön, nagyobb kiterjedés esetén nem bizonyultak effektívnek (32, 33).

Szisztémás kezelések

Ahogy számos gyulladásos bőrbetegségben, AA-ban is egyre inkább előtérbe kerül a „hit early, hit hard” szemlélet a „wait and see”-vel szemben, ami nem csak a minél korábbi, de az erősebb szisztémás kezelést is jelenti, továbbá a kiterjedés mértéke is gyakran jelentős korlátját képezi a topikális készítmények alkalmazásának.

A szisztémás terápiás készítmények egy része régebb óta elérhető (1. táblázat), míg más szerekek annak a tudományos előretörésnek lettek az eredményei, melyhez a különböző gyulladásos útvonalak alaposabb megismerése, a JAK/STAT szignalizáció feltérképezése és annak szerepének megerősítése vezetett az AA-ban.

Szisztémás corticosteroid (CS)

A lökésterápiában alkalmazott szisztémás methylprednisolon kezelés, mint minden nem fertőző gyulladás esetén, AA-ban is könnyen elérhető, költséghatékony és viszonylag gyors hatású, mely mellett az ismert mellékhatásait nem szabad figyelmen kívül hagyni. Alkalmazását tekintve, talán a legfontosabb megfigyelés, hogy minél hamarabb kezdik el alkalmazni a tünetek megjelenését követően annál hatékonyabb (34).

Egyéb immunszuppresszánsok

Cyclosporin alkalmazása mellett kedvező eredményeket értek el. 344 beteg adataira építő meta-analízis a betegek 66%-ban talált javulást cyclosporin alkalmazása mellett, mely érték 78% volt a cyclosporint szisztémás szteroiddal együtt kapók körében (35).

Egy, a methotrexat kezelést vizsgáló meta-analízis, 29 tanulmányt elemezve, arra a következtetésre jutott, hogy 1 éven belül a betegek 63%-ának haja érdemben nőtt vissza, 36%-ban pedig teljesen, bár a bevont vizsgálatok sok szempontból eltértek (36).

Azathioprine alkalmazása mellett is kedvező eredményekről számoltak be – 6 hónapos kezelést követően a 20

Szisztémás gyógyszer	Adagolás
Szisztémás corticosteroid (CS)	13 éves kortól, 0.4-0.6 mg/kg/nap fokozatos csökkentéssel, több mint 12 hétig (vagy heti 2 nap heteken át)
Cyclosporin A	felnőtt, 3-5 mg/kg/nap, 2-12 (36) hónapig – legjobb CS-al kombinálva
Methotrexat	13 éves kortól, gyermek esetén 0,4 mg/kg/hét, felnőtt esetén 15-25 mg hetente – legjobb CS-al kombinálva
Azathioprine	0,5-1 mg/kg/nap dózissról felépítve 2-3 mg/kg/nap dózisa – legjobb CS-al kombinálva

1. táblázat

Szisztémás kezelések javasolt dózisa

fős vizsgált csoportban átlagosan számított 72%-os hajhiány 33%-ra csökkent (37).

Az irodalomban találni még kedvező eredményeket kis betegszámú csoportokról, ahol antihisztamin (38), illetve simvastatin/ezetimibe kezelést találták kedvezőnek (39).

Biológiai kezelések

A bőrgyógyászatban használatos biológiai kezelések közül, sem az IL-4 receptor elleni (dupilumab 10%-ban volt hatásos) sem pedig az IL-17A elleni antitestek (secukinumab) alkalmazása nem vezetett érdemi javuláshoz a placebo csoporthoz képest klinikai vizsgálatokban a reményekkel kecsegtető egy-egy sikeres esetbemutató ellenére, mint ahogy az rekombináns IL-2 aldesleukin vagy a foszfodiészteráz 4 gátló apremilast sem. Ezen hipotézis vezérelt klinikai vizsgálatok (az AA gyakrabban fordul elő AD-val együtt, illetve Th17 sejtek az AA-ban is megtalálhatóak) a sikertelenségük ellenére is fontos adatokat szolgáltatottak arra vonatkozóan, hogy az AA kezelésében sem a Th2 válasz, sem az IL-17 citokin befolyásolása nem jelent megoldást szemben az AD-val vagy a psoriasisal. Szintén rávilágított arra, hogy feltételezhetően további subklasszifikációt is igényel az AA, nem csak a tünetek megjelenését tekintve, hanem a komorbiditásokat és ezidáig fel nem ismert sejtes eltéréseket is figyelembe véve. Különösen az AD-ban is szenvedő AA-s betegek

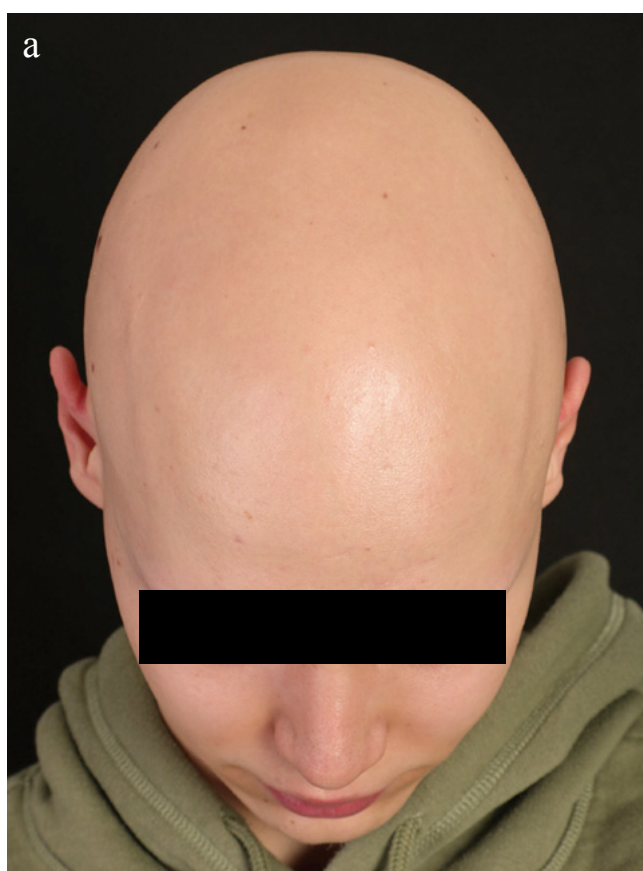
képeznek jól azonosítható csoportot további vizsgálatokhoz, akikről sikeres esetbemutatók számolnak be dupilumab alkalmazásával, szemben a más betegcsoportokban megfigyelt akár paradox aktiválódásával az AA-s tüneteknek (40).

JAK gátlók

A JAK-inhibitoroknak, mint relatív széles spektrumú, nem-specifikus, anti-inflammatorikus hatású gyógyszereknek, számos ponton lehetnek kedvező hatásai, mint például fokozódik a follikulus őssejteinek proliferációja, a vasculáris endotheliális grow faktor termelődése felszabályozódik, mellyel érzékszódás indukálódik, csökken a T-sejtek, mint a Th17 sejtek száma, Th1 – Th2 differenciáció következik be, csökken a dendritikus és NK sejtek aktivitása és száma, valamint csökken a makrofág aktiváció is (41). További hatásmechanizmusok és farmakológiai sajátosságok tekintetében ezen szám egyéb közleményeire utalunk.

JAK gátlók alkalmazása alopecia areataban

A European Medicines Agency (EMA) és a U.S. Food and Drug Administration (FDA) által engedélyezett JAK gátlók AA-ban a cikk írásakor, a baricitinib és ritlecitinib, így azok alkalmazását támogató adatokat mutatjuk be a következőkben. Tekintve, ugyanakkor az elérhető JAK



3. a, b ábra
12 hónap baricitinib kezelést követő eredmény
a) kezelés előtt, b) 12 hónap JAK gátló kezelés után

gátlók egyre növekvő számát, bizunk benne, hogy ez a lista és a sikeres kezelési rátáról szóló közlemények száma rövid időn belül bővülni fog.

Baricitinib (JAK 1/2)

Az elsőként EMA engedélyt kapott JAK-gátló AA esetében, a baricitinib volt, amely AA-s felnőttek 50% kiterjedést elérő alopeciája esetén alkalmazható. 1200, súlyosan érintett (SALT >50) AA beteg bevonásával történt vizsgálatban (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2), 36 hét elteltével 4 mg/nap dózisban alkalmazott baricitinib mellett a 20-as SALT értéket a betegek 38,8%-a érte el, míg ha azt 2 mg/nap dózisban kapták akkor 22,8%-uk, szemben a placebo csoportban mért 6,2%-kal (42).

A 3. ábrán 12 hónap baricitinib kezelést követően elért jelentős eredmény látható 16 éves betegünkön (3. a, b ábra). Fontos megjegyezni, hogy sajnos ilyen fokú siker nem minden esetben érhető el JAK inhibitorokkal sem.

Ritlecitinib (JAK3/TEC)

A ritlecitinib is EMA engedéllyel bír, 12 évet betöltött gyermekek és felnőttek súlyos AA-jának kezelése esetén. 718 súlyos AA-s ritlecitinib kezelésben részesült beteg (SALT ≥50) vizsgálata során, akiknek 14,6%-uk 12 és 18 éves kor közötti volt, 24 hét vizsgálati kezelés után a 20-as SALT értéket a betegek 23%-a érte el 50 mg/nap ritlecitinib mellett, szemben a placebo esetén elért 1,6%-kal (43).

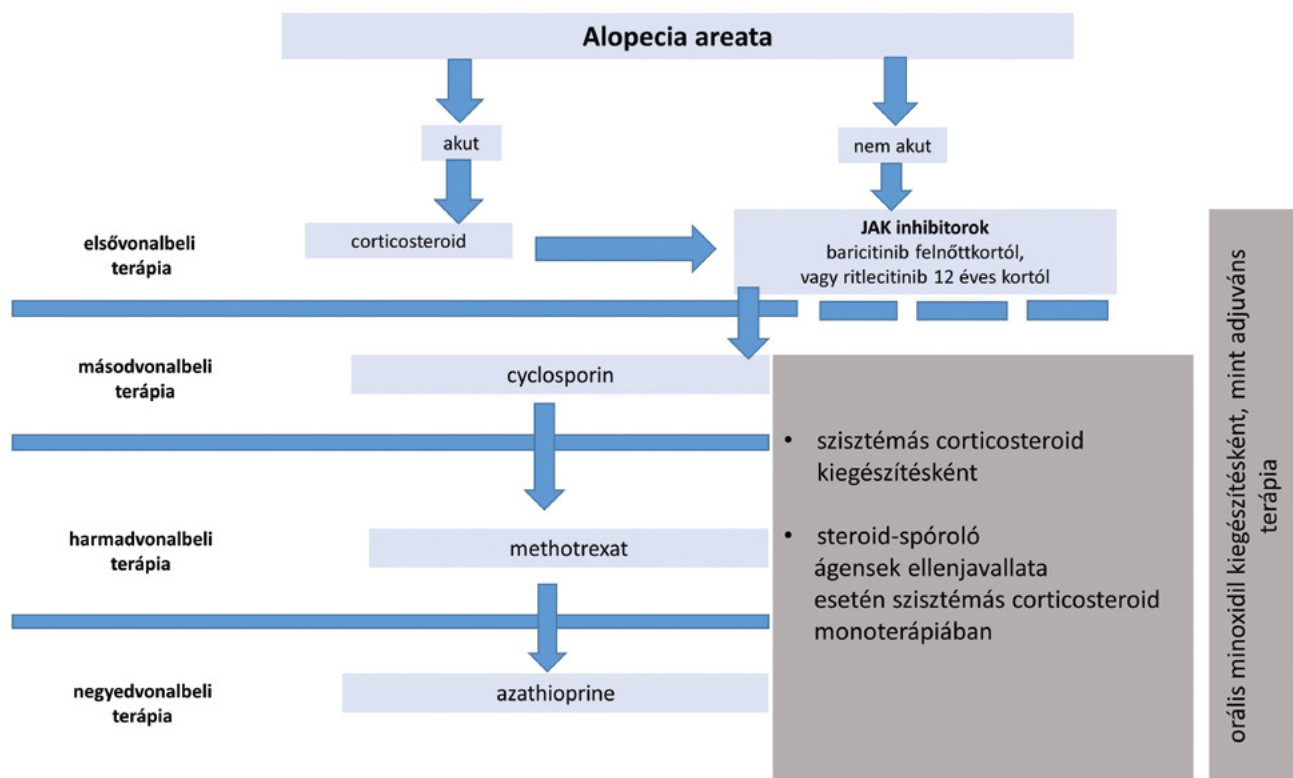
Esetleges hátrányok a JAK gátlók alkalmazásában

A JAK gátlók legfőbb hátránya, nem csak hogy a válasz készség a betegség lefolyásához hasonlóan heterogén, de a kezelés terminálásával a sikeres esetek jelentős részében is újra indulhat a hajvesztés. Nehéz meghatározni a terápia tartamát, az minden esetben egyéni.

Mellékhatások tekintetében a leggyakoribb a fejfájás és az akne, továbbá, bár JAK gátlótól függően, de a felső légúti fertőzések esélye is nagyobb. A további lehetséges mellékhatások pontos értelmezésében jelentős szerepe volt az ORAL Surveillance vizsgálatnak, mely tofacitinib és TNF- α gátló mellékhatásainak összehasonlítására irányult 50 éves kor feletti rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegek bevonásával, akinek legalább egy cardiovascularis rizikója volt. Eredményeiket összegezve RA esetén a JAK gátlókat csak azoknak nem ajánlják, akik 65 év feletti, magas cardiovascularis rizikójúak, dohányoznak (vagy dohányoztak), illetve magas daganat kockázatú csoportba tartoznak. Továbbá óvatos használatra figyelmeztetnek azoknál, akiknél megnövekedett rizikó van thrombosisra (44).

Kezelési javaslat

A kezelési algoritmus, melyet *Csernus és Gyulai* közöltek 2021-ben (3), jelenleg is megbízhatóan alkalmazható, így arra hivatkozunk a lehetőségek ismertetése mellett. A 2024-ben frissítésre került európai irányelvekből kieme-



4. ábra

Európai irányelv a súlyos alopecia areata szisztémás kezelésére vonatkozóan (6)

lendő, hogy a JAK gátlókat első vonalba helyezi, de javasolja, hogy amennyiben akutan jelentkezik az AA úgy a kezelést továbbra is szisztémás glükokortikoid kezeléssel érdemes kezdeni. 2. vonalban javasolja a cyclosporint, 3. vonalban a methotrexátot és 4. vonalban az azathioprint (4. ábra) (6).

Figyelembe véve a finanszírozási lehetőségeket, a cikk megírásakor Magyarországon a JAK gátlók közül a baricitinib adható EMA engedéllyel, a ritlecitinibnek is van EMA engedélye, de egyelőre ez még nem elérhető az országban. Olyan esetekben, amikor az előbbi két gyógyszer nem váltja be a várt hatást indikáción túli engedélyt kérhetünk upadacitinib, vagy ruxolitinib, esetleg tofacitinib alkalmazására (2025. február 10-én érvényes lehetőség).

Összefoglalás

Az AA egy viszonylag gyakori, nem hegesedő hajhullás, amely bármely életkorban előfordulhat, leggyakrabban 15-29 éves korban. Lefolyása változó, a betegek 40-70%-ánál egy éven belül spontán hajvisszanövés figyelhető meg, míg 10%-ban teljes kopaszsághoz vezethet. A pontos patomechanizmus még nem ismert, de a hajhagymák immunprivilegiumának elvesztése kulcsszerpet játszik. A diagnózis a klinikai képen alapul, segítségünkre van a dermatoszkópia és a szövettani vizsgálat. Kezelésében szisztémás kortikoszteroidok, cyclosporin, methotrexát és azathioprin alkalmazása mellett új terápiás lehetőséget jelentenek a JAK-gátlók, mint a baricitinib és a ritlecitinib, melyek hatékony hajvisszanövést eredményezhetnek, hatásuk azonban általában a kezelés időtartamára korlátozódik. Topikális kezelések, például kortikoszteroidok, immunterápia és UV-fényterápia kisebb kiterjedés esetén szóba jöhetnek. Az új európai irányelvek szerint a JAK-gátlók első vonalbeli kezeléssé váltak, míg gyors progressziójú esetekben a szisztémás szteroidterápia továbbra is ajánlott. A betegség komplexitása, heterogenitása miatt további kutatások szükségesek a pontos patomechanizmus és ezáltal hatékonyabb kezelési stratégiák meghatározásához.

IRODALOM

- Mirzoyev S.A., Schrum A.G., Davis M.D.P., és mtsai.: Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol.* (2014) 134 (4), 1141-2. DOI: 10.1038/jid.2013.464
- Andersen L.K., Davis M.D.: Prevalence of Skin and Skin-Related Diseases in the Rochester Epidemiology Project and a Comparison with Other Published Prevalence Studies. *Dermatology.* (2016) 232 (3), 344-52. DOI: 10.1159/000444580
- Csernus A.E., Gyulai R.P.: Az alopecia areata új terápiás lehetőségei. *BVSZ.* (2021) 97 (5), 251-8. DOI: 10.7188/bvsz.2021.97.5.3
- Chu S.Y., Chen Y.J., Tseng W.C., és mtsai.: Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 65 (5), 949-56. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.032
- Miller R., Conic R.Z., Bergfeld W., és mtsai.: Prevalence of Comorbid Conditions and Sun-Induced Skin Cancers in Patients with Alopecia Areata. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (2015) 17 (2), 61-2. DOI: 10.1038/jidsymp.2015.44
- Rudnicka L., Arenbergerova M., Grimalt R., és mtsai.: European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2024) 38 (4), 687-94. DOI: 10.1111/jdv.19768
- Dainichi T., Kabashima K.: Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *J Dermatol Sci.* (2017) 86 (1), 3-12. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.004
- Rencz F., Gulácsi L., Péntek M., és mtsai.: Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* (2016) 175 (3), 561-71. DOI: 10.1111/bjd.14497
- Christoph T., Müller-Röver S., Audring H., és mtsai.: The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* (2000) 142 (5), 862-73. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03464.x
- Kapitány A., Nagy V., Rente Á., és mtsai.: Az egészséges bőr regionális eltérései. *BVSZ.* (2023) 99 (4), 299-305. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.4.8
- Bertolini M., McElwee K., Gilhar A., és mtsai.: Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol.* (2020) 29 (8), 703-25. DOI: 10.1111/exd.14155
- Lensing M., Jabbari A.: An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. *Front Immunol.* (2022) 13, 955035. DOI: 10.3389/fimmu.2022.955035
- Betz R.C., Petukhova L., Ripke S., és mtsai.: Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun.* (2015) 6, 5966. DOI: 10.1038/ncomms6966
- Tojo G., Fujimura T., Kawano M., és mtsai.: Comparison of interleukin-17-producing cells in different clinical types of alopecia areata. *Dermatology.* (2013) 227 (1), 78-82. DOI: 10.1159/000353159
- Tanemura A., Oiso N., Nakano M., és mtsai.: Alopecia areata: infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles. *Dermatology.* (2013) 226 (4), 333-6. DOI: 10.1159/000350933
- Han Y.M., Sheng Y.Y., Xu F., és mtsai.: Imbalance of T-helper 17 and regulatory T cells in patients with alopecia areata. *J Dermatol.* (2015) 42 (10), 981-8. DOI: 10.1111/1346-8138.12978
- Abou Rahal J., Kurban M., Kibbi A.G., és mtsai.: Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) 30 (1), 119-23. DOI: 10.1111/jdv.12932
- Bertolini M., Zilio F., Rossi A., és mtsai.: Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS One.* (2014) 9 (5), e94260. DOI: 10.1371/journal.pone.0094260
- Yoshimasu T., Uede M., Kanazawa N., és mtsai.: Involvement of FcεR1α immunopositive cells in alopecia areata with atopic dermatitis and a high titer of serum immunoglobulin E. *Eur J Dermatol.* (2014) 24 (4), 500-3. DOI: 10.1684/ejd.2014.2380
- Mahmoud A.M.: Effectiveness and safety of baricitinib in patients with alopecia areata: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* (2023) 39 (2), 249-57. DOI: 10.1080/03007995.2022.2135838
- Rajabi F., Drake L.A., Senna M.M., és mtsai.: Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol.* (2018) 179 (5), 1033-48. DOI: 10.1111/bjd.16808
- Ebrahim A.A., Salem R.M., El Fallah A.A., és mtsai.: Serum Interleukin-15 is a Marker of Alopecia Areata Severity. *Int J Trichology.* (2019) 11 (1), 26-30. DOI: 10.4103/ijtr.ijt_80_18
- Peterson D.M., Craiglow B.G., Mesinkovska N.A., és mtsai.: It is all alopecia areata: It is time to abandon the terms alopecia totalis and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol.* (2022) 87 (5), e149-e51. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.09.056
- Lee S., Kim B.J., Lee C.H., és mtsai.: Topographic Phenotypes of Alopecia Areata and Development of a Prognostic Prediction Model and Grading System: A Cluster Analysis. *JAMA Dermatol.* (2019) 155 (5), 564-71. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5894

25. Lee H., Lee S., Lee W.S.: Morphological classification system of hair regrowth patterns in alopecia areata patches: DIMIT classification. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) *33* (3), e96-e7. DOI: 10.1111/jdv.15250
26. Wyrwich K.W., Kitchen H., Knight S., és mtsai.: Development of the Scalp Hair Assessment PRO™ measure for alopecia areata. *Br J Dermatol.* (2020) *183* (6), 1065-72. DOI: 10.1111/bjd.19024
27. Mahmoudi H., Salehi M., Moghadas S., és mtsai.: Dermoscopic Findings in 126 Patients with Alopecia Areata: A Cross-Sectional Study. *Int J Trichology.* (2018) *10* (3), 118-23. DOI: 10.4103/ijt.ijt_102_17
28. Palo S., Biligi D.S.: Utility of horizontal and vertical sections of scalp biopsies in various forms of primary alopecias. *J Lab Physicians.* (2018) *10* (1), 95-100. DOI: 10.4103/jlp.Jlp_4_17
29. Dainichi T., Iwata M., Kaku Y.: Alopecia areata: What's new in the diagnosis and treatment with JAK inhibitors? *J Dermatol.* (2024) *51* (2), 196-209. DOI: 10.1111/1346-8138.17064
30. Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L., és mtsai.: Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* (2018) *78* (1), 15-24. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1142
31. Meah N., Wall D., York K., és mtsai.: The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* (2020) *83* (1), 123-30. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.004
32. Liu L.Y., Craiglow B.G., King B.A.: Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol.* (2018) *78* (2), 403-4.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.043
33. Craiglow B.G., Tavares D., King B.A.: Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol.* (2016) *152* (4), 490-1. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.4445
34. Fujii H., Endo Y., Dainichi T., és mtsai.: Predictive factors of response to pulse methylprednisolone therapy in patients with alopecia areata: A follow-up study of 105 Japanese patients. *J Dermatol.* (2019) *46* (6), 522-5. DOI: 10.1111/1346-8138.14871
35. Husein-ELAhmed H., Steinhoff M.: Efficacy and predictive factors of cyclosporine A in alopecia areata: a systematic review with meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* (2022) *33* (3), 1643-51. DOI: 10.1080/09546634.2021.1886230
36. Phan K., Ramachandran V., Sebaratnam D.F.: Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* (2019) *80* (1), 120-7.e2. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.064
37. Farshi S., Mansouri P., Safar F., és mtsai.: Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int J Dermatol.* (2010) *49* (10), 1188-93. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04576.x
38. Lee Y.B., Lee W.S.: Efficacy of antihistamines in combination with topical corticosteroid and superficial cryotherapy for treatment of alopecia areata: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* (2021) *84* (4), 1152-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1026
39. Morillo-Hernandez C., Lee J.J., English J.C., 3rd: Retrospective outcome analysis of 25 alopecia areata patients treated with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol.* (2019) *81* (3), 854-7. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.047
40. Gupta A.K., Wang T., Polla Ravi S., és mtsai.: Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) *37* (4), 666-79. DOI: 10.1111/jdv.18810
41. Pery N., Rizvi N.B., Shafiq M.I.: Development of piperidinyl dipyrrolopyridine-based dual inhibitors of Janus kinase and Bruton's tyrosine kinase: a potential therapeutic probability to deal with rheumatoid arthritis. *J Mol Model.* (2020) *26* (9), 235. DOI: 10.1007/s00894-020-04512-3
42. King B., Ohyama M., Kwon O., és mtsai.: Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med.* (2022) *386* (18), 1687-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2110343
43. King B., Zhang X., Harcha W.G., és mtsai.: Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet.* (2023) *401* (10387), 1518-29. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00222-2
44. Szekanecz Z., Buch M.H., Charles-Schoeman C., és mtsai.: Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol.* (2024) *20* (2), 101-15. DOI: 10.1038/s41584-023-01062-9

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.17.

A JAK gátlás biztonságossága, gyakorlati kivitelezése

Practical management of JAK inhibitors: safety considerations

BELSŐ NÓRA DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A Janus Kinase (JAK) gátlók egyre szélesebb körben használatosak a bőrgyógyászatban, igen hatékony terápiás eszközök az atópiás dermatitisz, a pikkelysömör, a vitiligo és az alopecia areata kezelésében. A JAK-gátlók fekete háromszög jelölést kaptak, miután egy nagyméretű, kontrollált vizsgálat igazolta, hogy a magas dózisú tofacitinibbel kezelt reumatoid artritiszes betegek fokozott biztonsági kockázatnak vannak kitéve a TNF-gátlóval kezelt betegekhez képest. Ugyanakkor a bőrgyógyászati betegségekre irányuló klinikai vizsgálatokban a JAK-gátlók esetében alacsony volt a súlyos mellékhatások kockázata. A legtöbb mellékhatás (infekciók, herpes zoster fertőzés, limfopénia, neutropénia, transzaminázszint-emelkedés) vélhetően csoporthatás miatt alakul ki. A JAK-gátlók alapvetően nem fokozzák az artériás/vénás tromboembólia (ATE/VTE) események, gasztrointesztinális perforáció és a malignus elváltozások kialakulásának kockázatát. Összességében a JAK-gátlók biztonságosan alkalmazhatók, bár a forgalomba hozatalt követő farmakovigilanciái vizsgálatok kulcsfontosságúak a biztonságosság további értékelése szempontjából.

Kulcsszavak:

JAK-gátlók – biztonságosság – mellékhatások

SUMMARY

Janus Kinase (JAK) inhibitors are increasingly used in dermatology and serve as highly effective therapeutic options for the treatment of atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. JAK inhibitors received a black box warning after a large, controlled study confirmed that rheumatoid arthritis patients treated with high-dose tofacitinib are exposed to a higher safety risk compared to those receiving TNF inhibitor treatment. However, in clinical trials focusing on dermatologic conditions, the risk of serious adverse events of JAK inhibitors was low. Most adverse effects (such as infections, herpes zoster infection, lymphopenia, neutropenia, and elevated transaminase levels) are likely due to a class effect. JAK inhibitors do not inherently increase the risk of arterial/venous thromboembolic (ATE/VTE) events, gastrointestinal perforation, or malignant disorders. Overall, JAK inhibitors can be used safely; however, post-marketing pharmacovigilance studies remain crucial for further safety assessment.

Key words:

JAK inhibitors – safety – side effects

A JAK-gátlókat először 2012-ben engedélyezték a reumatoid artritisz kezelésére, és azóta számos gyulladásos, autoimmun és mieloproliferatív betegség kezelésére is alkalmazzák. Az utóbbi években egyre nagyobb szerepet kaptak egyes immunmediált bőrgyógyászati kórképek, így az atópiás dermatitisz, a pikkelysömör, az alopecia areata és a vitiligo kezelésében. A deucravacitinib, egy tirozin kináz 2 (TYK2) enzim gátló a felnőttkori plakkos pikkelysömör, az abrocitinib és az upadacitinib, két JAK1-gátló az atópiás dermatitisz (AD) indikációban törzskönyvezett. A ruxolitinib, egy topikális JAK1/2-gátló AD és vitiligo kezelésében engedélyezett. A JAK1/2-gátló baricitinib alopecia areata (AA) és AD indikációban, a JAK3-gátló ritlicitinib súlyos AA kezelésében került engedélyeztetésre.

Ezek a szerek a citokin-receptorokhoz kapcsolódó JAK-STAT jelpálya gátlásával csökkentik a gyulladásos folyamatokat, ezzel hatékony alternatívát kínálva a hagyományos immunszuppresszív kezelésekkel szemben. A JAK-STAT útvonal számos hormon, növekedési faktor, kolóniastimuláló faktor és citokin működésében vesz részt, szerepe rendkívül sokrétű. A mellékhatások összefügghetnek azzal, hogy melyik JAK-gátló melyik izoenzimeket és melyik citokint gátolja (1). A JAK2-n szignalizáló eritropoetin, trombopoetin, granulocita- és granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor révén alakulhat ki JAK-gátló indukálta hemoglobinszint csökkenés, trombocitózis vagy trombocitopénia vagy neutropénia. A JAK1-en és JAK2-n keresztül ható interleukin-6 lipid vagy transzaminázszint emelkedést okozhat. Az interferon-a/b, illetve g gátlás az

infekciók (herpes zoster, tuberkulózis) gyakoribb előfordulását eredményezheti. Standard dózisban a gátlás specifikus, nagyobb adagban a szelektivitás eltűnhet, így bizonyos mellékhatások nagyobb adagoknál kifejezettebben jelentkezhetnek (2). Mindazonáltal átfogó vizsgálatok igazolták, hogy a JAK-gátlók biztonsági profilja elfogadhatónak tekinthető (3-5).

A trombotikus mellékhatások kockázata

Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a reumatoid arthritiszes (RA) betegeknél magasabb a vénás tromboembólia (VTE) előfordulási rátája a kontrollpopulációhoz képest (4.7% vs 2.5%) (6). Ezzel szemben a felnőtt AD populációban nem találtak összefüggést az AD és a vénás tromboembólia (VTE) kockázata között, valamint az AD-ben szenvedőknél alacsony VTE előfordulási arányt észleltek (7). Az ORAL-SURVEILLANCE vizsgálatban a tofacitinib biztonságosságát elemezték. 4362 olyan mérsékelt vagy súlyos RA beteget vizsgáltak, akik korábban metotrexát (MTX) kezelésre refrakternek bizonyultak. A résztvevők 50 év felettiiek voltak, és legalább egy kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkeztek. A magasabb tofacitinib dózissal kezelt betegeknél magasabb incidenciát figyeltek meg a vénás tromboembólia (VTE) és a tüdőembólia (PE) kialakulásában (8). Egy nagy elemszámú post-hoc biztonságossági analízis alapján tofacitinibbel kezelt RA, pszoriázis (PsO) és pszoriázisos arthritis (PsA) betegeknél a VTE és PE kockázata azoknál a betegeknél volt magasabb, akik már eleve kardiovaszkuláris vagy tromboembóliás rizikófaktorokkal rendelkeztek (9). Egy több adatbázison alapuló elemzés szerint a baricitinibbel kezelt betegeknél a VTE kockázata magasabb volt a TNF-gátlókhoz képest (incidenciaráta: 1,51; 95% CI 1,10–2,08) (10).

A JAK-gátlókkal végzett vizsgálatok atópiás dermatitiszben alacsonyabb VTE előfordulási arányt mutatnak, mint a reumatoid arthritisz vizsgálatokban, és ezek a VTE esetek elsősorban a kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél és magasabb dózisok mellett jelentkeztek. A baricitinib esetében a VTE-t 2531 beteg közül 2-nél figyeltek meg 2247 betegév (PY) alatt (0,09 esemény/100 PY), mindkét esetben a magasabb, 4 mg-os dózisonál (11). Az abrocitinib vizsgálatok során a VTE előfordulási aránya 0,3 esemény/100 PY volt (1428 PY). A VTE-esetek a magasabb, 200 mg-os dózis mellett fordultak elő, főként olyan betegek körében, akiknél kockázati tényezők, például idősebb életkor, elhízás, a közelmúltban végzett műtét vagy VTE-előzmény álltak fenn (12). Az upadacitinib vizsgálatokban a VTE aránya kevesebb mint 0,1/100 PY volt. A VTE-esetek a 15 mg-os és 30 mg-os dózisoknál fordultak elő (2788 PY), olyan betegeknél, akiknek VTE-re korábbi pozitív anamnéziséjük és fokozott tromboembóliás kockázati tényezők voltak (13).

A JAK-gátló kezelés megkezdése előtt javasolt a VTE-kockázati tényezők mérlegelése: VTE a kórelőzményben, 65 év feletti életkor, trombofilia előfordulása (pl. Leiden mutáció), a közelmúltban végzett műtét, immobilizáció,

kezeletlen magasvérnyomás, elhízás, dohányzás, dagantos betegség, terhesség és egyéb immunmediált gyulladásos betegségek az anamnézisben.

Fertőzések

A JAK1/2 gátlása modulálja a sejtes citotoxicitást az interferon- γ jelátviteli útvonal blokkolása révén, ennek eredményeként csökkenhet az immunrendszer hatékonysága bizonyos fertőző ágensek, például vírusok és intracelluláris baktériumok eliminálásában, gyakori adverz reakció az orális Candidiasis is.

Az RA betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb fertőzések a következők voltak: orrgaratgyulladás, felső légúti fertőzések, gastroenteritisz és bronhitisz (14).

Herpes zoster

A tofacitinibbel kezelt betegek körében a herpes zoster (HZ) gyakorisága (IR 3,9) volt (15). A baricitinib esetében az IR 3,2 volt, minden eset bőrre lokalizált, gyakrabban jelentkezett napi 4mg esetén. Összesen 9%-ban alakult ki multidermatomás herpes zoster (16). Az upadacitinib integrált elemzése során a herpes zoster gyakorisága a napi 15mg, illetve 30mg mellett 3,5, illetve 6,2 volt (17). Ennek megfelelően az EULAR legújabb ajánlásai a HZ elleni védőoltás alkalmazását javasolják reumás betegségben szenvedő betegek számára (18-19). A HZ kialakulásának kockázatát tovább növelheti a glükokortikoidok vagy metotrexát (MTX) együttes alkalmazása (20).

Az abrocitinibbel és upadacitinibbel kezelt AD-s betegek „head-to-head” vizsgálatokban magasabb HZ incidenciát mutattak, mint a dupilumabbal kezelt betegek (21-22). A HZ fertőzések előfordulása az AD-ban szenvedőknél orális JAK-gátló kezelés alatt kevesebb mint 3%-os volt, és a legtöbb eset enyhe vagy mérsékelt lefolyású volt (23). Az ekcéma herpetikum (EH) előfordulása a baricitinib-kezelés mellett dózisfüggő volt az AD-s betegek körében (11). Magasabb EH előfordulási arányokat találtak az abrocitinib vizsgálatokban (placebóval összehasonlítva), valamint az upadacitinib vizsgálatokban (dupilumabbal összehasonlítva), ez nem mutatott dózisfüggést és az összesített előfordulási ráta alacsony volt (21, 24).

Tuberkulózis

A JAK-gátló kezelés fokozhatja a Mycobacterium tuberculosis fertőzés iránti fogékonyságot. Atópiás dermatitiszben szenvedő betegek esetében azonban a baricitinib, abrocitinib vagy upadacitinib alkalmazása mellett nem, vagy csak ritkán jelentettek TB-eseteket (24, 11, 21).

Daganatok

A JAK/STAT útvonal tartós gátlásával kapcsolatos egyik fő aggodalom a rosszindulatú daganatok kialakulásának lehetősége. Mind az I. típusú, mind a II. típusú

interferonok kulcsszerepet játszanak az immunoediting folyamatában, amely elengedhetetlen az antitumorális immunválasz szempontjából. A fázis II és III vizsgálatok autoimmun betegségek esetében nem mutattak összefüggést a tofacitinib kezelés és a daganatos betegségek fokozott kockázata között (25). Ugyanakkor az ORAL-SURVEILLANCE vizsgálat megnövekedett daganatkockázatot mutatott ki tofacitinibbel kezelt betegeknél. A leggyakrabban megfigyelt daganattípusok a tüdőrák és a limfóma voltak (8). AD vizsgálatban baricitinib esetén a rosszindulatú daganatok (NMSC kivételével) incidenciaráta (IR) 0,22/100 betegév (PY) volt, szemben a placebo-csoportban megfigyelt 0,66/100 PY értékkel (11). Abrocitinib-vizsgálatokban a rosszindulatú daganatok (NMSC kivételével) IR-je 0,1/100 PY (24), az upadacitinib esetében a 15 mg-os dózissal 0,1/100 PY, míg a 30 mg-os dózissal 0,5/100 PY volt (13).

A klinikai vizsgálatok során a JAK-gátló kezelés megkezdése után rosszindulatú daganatok előfordulási rátája magasabb volt, különösen idősebb betegek esetében. Összességében a JAK-gátlóhoz társuló malignitási kockázat alacsonynak tűnik, azonban hosszú távú követés szükséges.

Kardiovaszkuláris események kockázata

Az ORAL-SURVEILLANCE vizsgálat eredményei szerint a tofacitinib kezelés során magasabb volt a súlyos kardiovaszkuláris események, például a szívinfarktus és a stroke kockázata, különösen 65 év felettiéknél, dohányosoknál és egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél (26). A súlyos kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulási aránya az upadacitinib klinikai vizsgálataiban 15 mg-os dózis mellett 0,1/100 betegév (PY), míg 30 mg-os dózis esetén <0,1/100 PY volt (13). A baricitinib MACE előfordulási aránya 0,17/100 PY volt (11). Az abrocitinib AD-ban végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján a MACE incidenciaráta 0,18/100 PY volt (24).

Teratogén hatás és termékenység

A JAK-gátlók már a terhesség elején átjutnak a placentán. Patkányokban a tofacitinib teratogén és magzatkárosító hatásának bizonyult, amikor az emberi adagok többszörösét alkalmazták (27). A JAK-gátlók terhesség és szoptatás alatti biztonságosságát nagy betegcsoportokon még nem vizsgálták, ezért jelenleg alkalmazásuk ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Gasztrintesztinális mellékhatások

JAK-gátlóval kezelt RA betegeknél előfordult bélperforáció (28), ilyen esetet atópiás dermatitiszben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg. Hasi fájdalom, hasmenés, émelygés és hányás előfordult orális JAK-gátló kezelések során. Az émelygés és hányás leggyakrabban abrocitinib-kezelés során jelentkezett, különösen serdülőkorú betegeknél,

és dózisfüggőnek bizonyult. A hányinger a kezelés első hetében fordult elő, és átlagosan 15 nap alatt megszűnt (11).

Akne vulgaris

Az akne előfordulása atópiás dermatitisz indikációban az egyik leggyakrabban jelentett bőrgyógyászati mellékhatás. A JAK-gátlók AD klinikai vizsgálataiban során az akne előfordulási gyakorisága dózisfüggő tendenciát mutatott, az abrocitinib, upadacitinib és baricitinib kezelést követően a betegek körülbelül 5%, 3% és 9%-ánál jelentkezett. A legmagasabb, napi 30 mg-os upadacitinib dózist alkalmazó betegek akár 17%-ánál is megfigyeltek aknés elváltozásokat. Az akne enyhe vagy közepes súlyosságú és helyi kezelésekkel hatékonyan kontrollálható volt (15).

Laboratóriumi eltérések

Lipidek

Tofacitinib, baricitinib és upadacitinib alkalmazása során összkoleszterin, LDL és HDL és trigliceridek dózisfüggő emelkedését figyelték meg. A lipidszintek az első 12 hétben emelkedtek, majd stabilizálódtak (29). Bár a lipidszintek emelkedése önmagában aggodalomra adhat okot, egyes tanulmányok szerint a HDL-koleszterin emelkedése kompenzálhatja a kardiovaszkuláris kockázatot.

Hematológiai mellékhatások

Mivel számos hematopoetikus növekedési faktor, köztük az eritropoetin (EPO), trombopoetin (TPO) és granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) a JAK2 útvonalon keresztül fejti ki hatását, nem meglepő, hogy a JAK-gátlók alkalmazása a során a vérképben eltéréseket észlelünk. Ruxolitinibbel, baricitinibbel vagy upadacitinibbel kezelt betegeknél anémia kialakulását írták le (30). Tofacitinib alkalmazásakor ezzel szemben a hemoglobinszint emelkedését figyelték meg magasabb dózis esetében, alacsonyabb dózissal ezt a hatást nem észlelték (31).

A JAK1 és JAK3 kulcsszerepet játszanak a limfociták túlélésében és érésében, ezért minden JAK-gátló alacsonyabb limfocita számot eredményezhet. A limfocitaszám monitorozása ajánlott, mivel a limfopénia enyhén megnövekedett fertőzési kockázattal járhat. Ezért a JAK-gátló kezelést fel kell függeszteni, ha a limfocitaszám <1,0×10⁹ sejt/L.

A trombocitózis a betegségaktivitást tükrözi RA-s betegek esetében, és a gyulladás csökkentése általában a vérlemezkeszám csökkenésével jár. Tofacitinib-kezelés mellett a trombocita szám csökkenését, baricitinib-kezelés esetén kezdeti trombocitaszám-emelkedést figyeltek meg, azonban ez nem volt összefüggésbe hozható a VTE fokozott kockázatával (1).

Egyéb laboratóriumi eltérések

Mérsékelt kreatininszint-emelkedést minden JAK-gátló klinikai vizsgálat során észleltek, azonban ezek nem jártak

vesekárosodással vagy végstádiumú vesebetegséggel, általában tünetmentesek voltak, és nem vezettek rhabdomyolysis kialakulásához. Minden forgalomban lévő JAK-gátló esetében enyhe transzamináz-emelkedést figyeltek meg. Ezek az eltérések a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása után rendeződtek. Ajánlott a májfunkció rendszeres ellenőrzése a kezelés megkezdése után és a terápia során (1).

Összefoglalás

A JAK-gátlás hatékony és ígéretes lehetőség a bőrgyógyászati betegek kezelésében, de alkalmazásuk szigorú betegmonitorozást igényel (1. táblázat). Bevezetésük előtt elengedhetetlen a rizikótényezők felmérése, ideértve az életkort, a vénás tromboembóliás események előfordulását, a malignitás fennállását, a kardiovaszkuláris állapotot, a vesefunkciót, a májműködést, a terhességet és szoptatást, valamint az immunrendszer kompetenciáját. Bevezetés előtt javasolt átfogó laborvizsgálatok elvégzése, TBC, hepatitis B, hepatitis C vírus és HIV szűrés. A betegségkontroll elérése után a terápia a lehető legalacsonyabb hatásos dózissal folytatandó, mivel a klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások jelentős része dóziszfüggő. A lokális JAK-gátlók alkalmazása, például krémek formájában a bőrgyógyászatban vagy inhalátorokként a légzőszervi betegségek kezelésében, egy alternatív megközelítést kínál a JAK-gátlók mellékhatásainak csökkentésére.

A betegek számára kihívást jelenthet a kezeléssel kapcsolatos információk megértése, mivel gyakran találkoznak ellentmondó adatokkal, és a kockázatok megbeszélésére is korlátozott idő áll rendelkezésre. Ezen akadályok leküzdésére ajánlott megközelítések közé tartozik az egyszerű nyelvezet használata, megbízható források biztosítása, valamint oktatási anyagok nyújtása (32).

Összességében a JAK-gátlók biztonságosan alkalmazható, hatékony terápiás eszközök. Fokozott óvatossággal alkalmazhatók, különösen 65 év felettiéknél, kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezőknél, dohányosoknál és daganatra hajlamos betegeknél, VTE kockázat esetén szintén körültekintés szükséges, és lehetőség szerint a dózis csökkentése ajánlott (33).

	Kezelés előtt	4-12 héttel a kezelés után	3-6 havonta
TBC	x		
HBV/HCV	x		
HIV	x		
Teljes vérkép	x	x	x
Vesefunkció	x	x	x
Májfunkció	x	x	x
Lipidek	x	x	évente

1. táblázat

Laboratóriumi monitorozási iránymutatás

IRODALOM

- Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K és mtsai.: Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis.* (2024) 83, 139-160. DOI: 10.1136/ard-2023-223850
- Szekanecz Z., Maya H Buch, Christina Charles-Schoeman és mtsai.: Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nature reviews. Rheumatology* (2024) 20 (2), 101-115. DOI: 10.1038/s41584-023-01062-9
- Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB és mtsai.: Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* (2014) 41(5), 837-52. DOI: 10.3899/jrheum.130683
- Taylor PC, Weunblatt ME, Burmester GR és mtsai.: Cardiovascular safety during treatment with Baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* (2019) 71(7), 1042-1055. DOI: 10.1002/art.40841
- Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T és mtsai.: Safety profile of Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: an updated integrated safety analysis. *The Lancet.* (2020) 2(6), e347-e357. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30032-1
- Chung W-S, Peng C-L és mtsai.: Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* (2014) 73(10), 1774-80. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203380
- Meyers KJ, Silverberg JI, Rueda MJ és mtsai.: Risk of venous thromboembolism among patients with atopic dermatitis: a cohort study in a US administrative claims database. *Dermatol Ther.* (2021) 11(3), 1041-1052. DOI: 10.1007/s13555-021-00538-4
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Connell CA és mtsai.: Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* (2022) 386(4), 316-326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
- Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S és mtsai.: Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and Psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis.* (2020) 79(11), 1400-1413. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216761
- Salinas CA, Louder A, Polinski J és mtsai.: Evaluation of VTE, MACE, and serious infections among patients with RA treated with Baricitinib compared to Tnfi: A multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther.* (2023) 10(1), 201-223. DOI: 10.1007/s40744-022-00505-1
- Bieber T, Thyssen JP, Reich K és mtsai.: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(2), 476-485. DOI: 10.1111/jdv.16948
- Pfizer. *Prescribing information: CIBINQO.* Available from: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/USPI_Med_Guide_CIBINQO_Abrocitinib_tablet.pdf
- Abbvie. *Prescribing information: RIVOQ.* Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211675s002s0051bl.pdf
- Strand V, Ahadié S, French J és mtsai.: Systematic review and meta-analysis of serous infections with tofacitinib and biologic disease-modifying Antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* (2015) 15, 17:362. DOI: 10.1186/s13075-015-0880-2
- Guttmann-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL és mtsai.: Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): Results from two replicate double-blind, randomized controlled phase 3 trials. *Lancet.* (2021) 397(10290), 2151-2168. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2

16. *Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T és mtsai.*: Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol.* (2019) *46*(1), 7-18. DOI: 10.3899/jrheum.171361
17. *Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL és mtsai.*: Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis.* (2020) *80*(3), 304-311. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218510
18. *Furer V, Rondaan C, Heijstek MW és mtsai.*: Update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* (2020) *79*(1), 39-52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
19. *Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T és mtsai.*: Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* (2021) *80*(1), 71-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218398
20. *Burmester GR, Curtis JR, Yun h és mtsai.*: An integrated analysis of the safety of tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and long-term extension studies with comparison to real-world observational data. *Drug Saf.* (2020) *43*(4), 379-392. DOI: 10.1007/s40264-020-00904-9
21. *Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL és mtsai.*: Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* (2021) *157*(9), 1047-1055. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
22. *Adas MA, Alvey E, Cook E és mtsai.*: The infection risks of JAK inhibition. *Expert Rev Clin Immunol.* (2022) *18*(3), 253-261. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2014323
23. *Chang PH, Huang SF, Chang PS és mtsai.*: Safety considerations of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis applications. *J Dermatol.* (2021) *48*(11), 1631-1639. DOI: 10.1111/1346-8138.16116
24. *Simpson EL, Silverberg JJ, Nosbaum A és mtsai.*: Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol.* (2021) *22*(5), 693-707. DOI: 10.1007/s40257-021-00618-3
25. *Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC és mtsai.*: Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological Disease-Modifying Antirheumatic drugs: 5-year results from a United States-based rheumatoid arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol.* (2021) *3*(3), 173-184. DOI: 10.1002/acr2.11232
26. *Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ és mtsai.*: Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanism-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* (2022) *18*(3), 133-145. DOI: 10.1038/s41584-021-00726-8
27. *Gisbert JP, Chaparro M és mtsai.*: Safety of new Biologics (Vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: A review. *Drugs.* (2020) *80*(11), 1085-1100. DOI: 10.1007/s40265-020-01346-4
28. *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.* (2023) *13*(3), 729-749. DOI: 10.1007/s13555-023-00892-5
29. *Kremer JM, Genovese MC, Keystone E és mtsai.*: Effects of baricitinib on lipid, apolipoprotein, lipoprotein particle profiles in a phase 2b study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* (2017) *69*(5), 943-952. DOI: 10.1002/art.40036
30. *Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T és mtsai.*: Safety profile of Baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol.* (2019) *46*(1), 7-18. DOI: 10.3899/jrheum.171361
31. *Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C és mtsai.*: Analysis of hematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford).* (2017) *56*(1), 46-57. DOI: 10.1093/rheumatology/kew329
32. *Teixera A, Duong J, Parraga S és mtsai.*: Presenting JAK inhibitor safety information to dermatology patients. *JEADV Clin Pract.* (2024) 1-9. DOI: 10.1002/jvc2.551
33. *Haag C, Alexis A, Aoki V és mtsai.*: A practical guide to using oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis from the International Eczema Council. *Br J Dermatol.* (2025) *192*(1), 135-143. DOI: 10.1093/bjd/ljae342

Érkezett: 2025.03.10.

Közlésre elfogadva: 2025.03.17.