

Biológiai terápiás tevékenységünk a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati osztályán

Our work on the field of biological therapy in the dermatology department of Somogy Vármegyei Kaposi Mór Teaching Hospital

FÁNCSI ANDREA DR., FÁBOS BEÁTA DR.

Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

A rendezvény megszervezése során egyik célunk az osztályunkon folyó munka sokszínűségének bemutatása is volt. Ennek a sokszínűségnek a kialakításában Prof. Dr. Battyáni Zitának különösen fontos szerepe volt, hiszen klinikai tapasztalatainak és magas szintű, naprakész tudásának osztályunk is élvezhette gyümölcseit. Ezen munka egyik területe a biológia terápiák alkalmazása, mivel osztályunk 2009 óta országos biológia centrumként is működik. Cikkünkkel szeretnénk bemutatni az osztályunkon alkalmazott terápiás lehetőségeket az egyes kórképeknek megfelelően, általános összefoglalással és statisztikai eredményekkel kiegészítve.

Kulcsszavak:

biológia terápia – JAK-inhibitorok – psoriasis – atópiás dermatitis – alopecia areata

SUMMARY

We aimed to demonstrate the diversity of our ward's activity. In establishing this diversity, the role of Prof. Dr. Zita Battyáni is outstanding, on the base of her clinical experience and high level of up-to-date knowledge. One of the areas of this work is the introduction of biological therapies, and our ward has become one of the national biological centers in Hungary since 2009. This publication presents the therapeutic options of biological therapies used in our ward in different diseases, with a general summary and results with statistical analysis.

Key words:

biological therapy – JAK- inhibitors – psoriasis – atopic dermatitis – alopecia areata

Az orvostudományban, az utóbbi két évtizedben, a biológiai és célzott terápiás gyógyszerek megjelenése mérföldkönek számít, valódi áttörést hozott a gyógyításban. Biológia terápia alatt az élő szervezetekből származó anyagokkal történő gyógykezelést értjük. Ezen anyagok fehérjetermészetű, nagy molsúlyú molekulák, hatásukat az aktív immunsejtek, illetve az általuk termelt különböző gyulladásos vagy daganatos sejtermékek gátlásán keresztül fejtik ki. (1). Bevitelük szubkután injekció vagy iv. infúzió formájában lehetséges. Biológia terápiás szereket alkalmazhatunk számos immunmediált gyulladásos bőrbetegségben, például plakkos psoriasisban, atópiás dermatitisben, hydradenitis suppurativaban, krónikus spontán urticariában, pemphigus vulgarisban, SLE-ben. A dermatoonkológiában is elterjedt a biológia terápiák alkalmazása az immun-ellenőrzőpont-gátló szerek (ICI) megjelenésével (CTLA-4 gátló ipilimumab, PD-1 gátló nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, PD-L1 gátló avelumab) (2, 3).

A célzott terápiás szerek közé tartoznak az egyre szélesebb körben, tumoros és gyulladásos betegségekben egy-

aránt alkalmazott JAK-gátlók. Szintetikus, kis molekulájú gyógyszerek. Hatásmechanizmusukra jellemző, hogy a JAK-enzimek foszforilációs aktivitását gátolják, ezáltal az intracellularis JAK-STAT jelátviteli útvonal is gátlódik, így a receptorhoz kötődött citokin nem képes a sejtmagban a target gén transzkripcióját előidézni. A JAK-kinázok csoportjába négy enzim tartozik: JAK1, JAK2, JAK3 és tyrosine kinase 2 (Tyk2). Mivel csak négy féle típusuk van, ezért mindegyikük többféle receptorhoz is kötődik. A JAK-gátló szerek így egyidejűleg több proinflammatorikus citokin hatását képesek gátolni. Számos gyulladásos bőrbetegségben bizonyultak terápiás lehetőségnek (alopecia areata, psoriasis, arthritis psoriatica, atópiás dermatitis, dermatomyositis, vitiligo)(4). A dermatoonkológiában melanoma malignum esetén alkalmazzák a MAPK-gátlók közé tartozó BRAF-inhibitorokat (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) és a MEK-inhibitorokat (trametinib, cobimetinib, binimetinib), valamint a basalioma terápiájában adható Hedgehog-útvonal gátló vismodegibet (2, 5).

Cikkünkben szeretnénk azon biológiai és célzott terápiás kezeléseket áttekinteni, melyeket osztályunkon alkalmazunk, az egyes kórképek szerint. Ennek megfelelően a malignus bőrdaganatok biológiai és célzott terápiás kezelésére nem térünk ki, mivel osztályunkon ezen kezeléseket nem alkalmazzuk, mivel nem vagyunk dermatoonkológiai centrum.

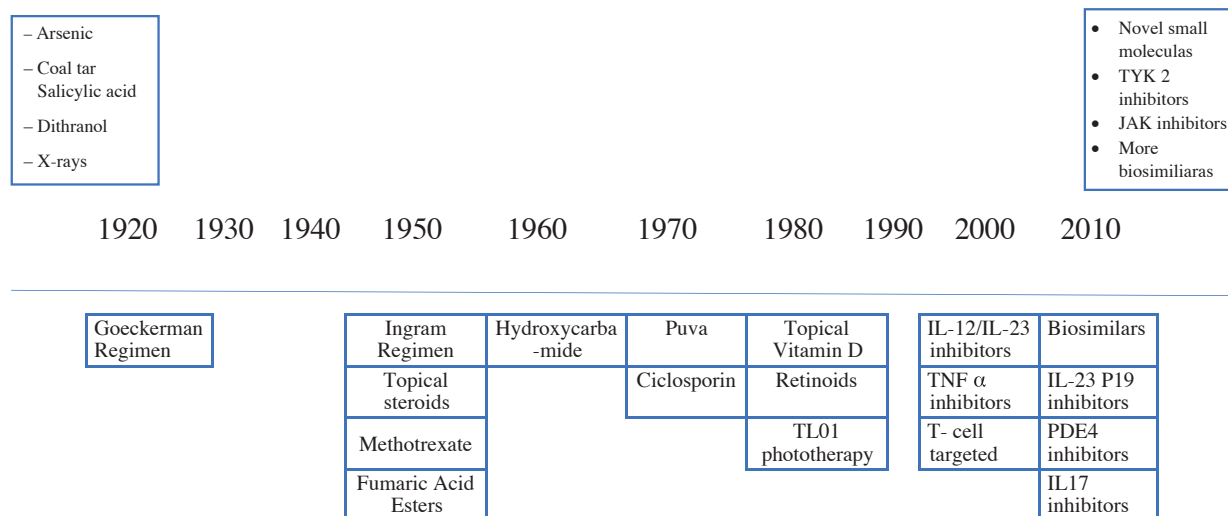
Plakkos psoriasis

A pikkelysömör kezelése az elmúlt 20 évben ugrászerű fejlődésen ment keresztül, melynek hátterében a patogenezis megértésében elért áttörések állnak. A psoriasis alapját döntően az IL-23/Th17 tengelyű krónikus gyulladás képezi. Célzott és rendkívül hatékony terápiák állnak már rendelkezésünkre, melyek akár teljes tünetmentességet, az életminőség javulását, a betegség progresszió megelőzését eredményezik (6, 7). Ha a pikkelysömör kezelésének történetét kicsit felelevenítjük (1. ábra), a 19. században még a legnépszerűbb gyógymód az arzén volt, melyet még a 20. század elején is alkalmaztak ismert toxicitásának ellenére. Véletlenül került felfedezésre a Goapor (chrysarobin), melynek szintetikus változata a ditranol (antralin), melyet 1916-ban sikerült előállítani, mivel a növényi hatóanyagot az I. világháború miatt nehéz volt beszerezni és végül hatékonyabbnak bizonyult, mint a természetes változat (8). Az 50-es években az első áttörést a pikkelysömör kezelésében a kortikoszteroidok felfedezése jelentette, melyet napjainkban is első vonalban javaslunk helyi terápiára akár önmagában, akár D-vitamin analógokkal kombinálva, immunszuppresszív és antiproliferatív hatásmechanizmussal rendelkeznek (9). Szintén az 50-es években kezdődött a fénykezelés, amely Ingram nevéhez fűződik, valamint a szisztémás kezelések közül a metotrexát bevezetése is, melynek hatékonyságára reumatoid arthritis kezelése mellett véletlenszerűen derült fény (8). Ma már a szisztémás kezelésben első vonalbeli terápiaként

javasolt. Napjainkban jelentős bizonyítékok állnak rendelkezésre a ciklosporin hatékonyságára vonatkozóan, mivel kimutatták a T-helper sejtek aktív szelektív gátlását a pikkelysömörös plakkokban (9). Szorosan monitorizálni kell a vesefunkciót és a betegek vérnyomását a terápia során. A szer alkalmazása intermittálóan ajánlott, hosszan tartó alkalmazás növeli a nefrotoxikus hatás kialakulásának lehetőségét. Hatásos azoknál a betegeknél, akiknek gyors vagy rövid távú betegségkezelésre van szükségük, fellángolás esetén, palmoplantaris pustulosus psoriasisban, valamint terhesség tervezése esetén, ha szükséges a szisztémás terápia (9) (1. ábra).

Az utóbbi 20 évben jelentek meg a biológiai terápiás szerek, melyek monoklonális antitestek vagy receptor elleni fúziós fehérjék. Jelenleg két olyan útvonalat céloznak meg, amelyek kulcsfontosságúak a pszoriázisos plakk kialakulásában és krónikussá válásában: az IL-23/Th17 tengelyt és a TNF- α -jelátvitelt (1. táblázat) (9). A kezelés indikációja felnőttek esetén az olyan közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis (PASI \geq 15 vagy BSA \geq 10% és DLQI \geq 10), ahol a szisztémás kezelés (MTX, ciklosporin, acitretin vagy nbUVB/PUVA) nem volt kellően hatásos, illetve kontraindikáció, intolerancia áll fenn. 4 év feletti súlyos plakkos psoriasisos gyermekek esetén szintén van lehetőség biológiai szer adására, amennyiben nem megfelelően reagáltak a helyi kezelésre, fényterápiára.

A kezelés hazánkban a biológiai centrumokban érhető el és a NEAK által 2023. október 6-án kiadott finanszírozási eljárásrend szabályozása alapján alkalmazhatók. A krónikus betegség hatékony kezelése holisztikus és proaktív megközelítést igényel. A kezelésnek magában kell foglalnia a betegek oktatását, a komorbiditások szűrését és a terápia módosítását a klinikai megjelenés változásaitól függően. Ez különösen fontos a pszoriázisos ízületi gyulladás esetén, mivel a korai diagnózis és a megfelelő kezelés megkezdése bizonyos mértékben megakadályozza



1. ábra

A pikkelysömör kezelésének változása az elmúlt 100 évben

a visszafordíthatatlan ízületi károsodást. Fontos a szív- és érrendszeri betegségek, valamint a pszichés rendellenességek kockázati tényezőinek kimutatása szempontjából is, mivel mindkettő nagyon elterjedt ebben a csoportban (6).

TNF- α -gátlók

A TNF- α inhibitorok az első generációs biológiai gyógyszerek, melyek hatásosak a plakkos pikkelysömör és az ízületi gyulladás tekintetében is. Jelenleg négy gyógyszer érhető el ebben a kategóriában: etanercept, infliximab, adalimumab és certolizumab. Az etanercept egyedülálló a biológiai szerek között, mivel nem monoklonális antitest, hanem rekombináns humán fúziós fehérje, és 2004-ben hagyta jóvá az FDA psoriasis kezelésére. Az infliximab egy kiméra monoklonális IgG1 antitest, az adalimumab pedig egy teljesen humán monoklonális IgG1 antitest, melyek semlegesítik a TNF- α aktivitást az oldható és membránhoz kötött formájához kötődve. A pikkelysömör bőrtüneteinek kezelésében eltérő a PASI 75 válaszarány: etanercept esetében 52%, adalimumabnál 59%, infliximabnál 80%. Az infliximab a hatékonyság tekintetében felülmúlja a többi TNF- α gátlót, és az ustekinumabbal összehasonlítva hasonló hatékonyságot mutatott, de kiméra természete magasabb immunogén potenciált hordoz és ez befolyásolja a gyógyszer hosszútávú hatékonyságát (27). A certolizumab-pegol egy TNF- α elleni humanizált monoklonális antitest konjugálva polietilénlikollal (PEG), melynek számos biofarmakon javulást tulajdonítanak, beleértve a megnövekedett felezési időt és a csökkent immunogenitást. A certolizumab 83%-os PASI 75 választ mutatott, és mivel nincs Fc doménje, ezért nem transzportálódik aktívan a placentán, így terhesség és szoptatás ideje alatt is használható (28).

IL12/IL-23-gátló (ustekinumab)

A pikkelysömör volt az első gyulladási betegség, amelyre az ustekinumabot 2009-ben engedélyezte az FDA. Humán IgG1 monoklonális antitest, amely az IL-12 és IL-23 közös p40 fehérje alegységét célozza meg, ezzel két különböző T-sejt aktiváló mechanizmust blokkol, a Th1 és a Th17 szelekciót. A PASI75 válasz a 12. héten a III. fázisú vizsgálatokban 66% és 76% volt, és ez a 28. héten is megmaradt (29). A gyógyszer életideje hosszabb az anti-TNF- α terápiákhoz képest, hatékonysága, testtömeg-alapú adagolása és biztonságossága miatt az első vonalbeli biológiai gyógyszerként ajánlott az ízületi gyulladás nélküli pikkelysömörben szenvedő betegek számára.

IL-17-gátlók

Három IL-17 út-vonal-antagonistát hagytak jóvá a pikkelysömör kezelésére: a secukinumabot 2015-ben engedélyezték először, azóta az ixekizumab és a bimekizumab is forgalomba került. Az ixekizumab és a secukinumab az IL-17A-t, a bimekizumab az IL-17A-t és IL-17F-t egyaránt gátolja. A secukinumab és az ixekizumab hatásosnak

bizonyult a fejbőr és a köröm pikkelysömörében is, amelyek nehezen kezelhető területeknek számítanak, valamint arthritis psoriatica kezelésében is jóváhagyásra kerültek. A bimekizumab a legújabb IL-17 elleni kezelés, amely a közepesen súlyos és súlyos psoriasis kezelésére használható, ígéretes biztonságossági és hatásossági profillal rendelkezik. A bimekizumab nálunk is 2024-től elérhető, egyedi méltányosság igénylésével.

IL-23-gátlók

A közelmúltban engedélyezett biológiai terápiás csoport, amely kifejezetten az IL23 p19 alegységét célozza. Három gyógyszert engedélyeztek ebből a csoportból psoriasis kezelésére: guselkumab, rizankizumab és tildrakizumab, azonban hazánkban a tildrakizumab nem elérhető. A guselkumab volt az első, amelyet az FDA 2017-ben jóváhagyott. Az adalimumabbal hasonlították össze a VOYAGE 1 és 2 klinikai vizsgálatok során. A PASI90 válasz a 16. héten 73% versus 50% (VOYAGE1) és 70% versus 47% (VOYAGE 2), ami megerősítette a guselkumab kiváló hatékonyságát (30). A III. fázisú vizsgálatokban, amelyekben a rizankizumabot a 16. héten hasonlították össze az ustekinumabbal, a PASI90 értéket a risankizumabot kapó betegek körülbelül 75%-a érte el (31). A szelektív IL-23 p19 inhibitorok rendkívül hatékonyak bizonyultak a klinikai vizsgálatok során, és a mai napig sem merültek fel specifikus biztonsági aggályok.

Bioszimilerek a pikkelysömör kezelésében

A biohasonló szerek bevezetése még több beteg számára elérhetővé tette ezeket a hatékony és biztonságos kezelési módokat. Ha az eredeti biológiai gyógyszer szabadalma lejár, akkor ezeknek a gyógyszereknek a biohasonló változatai kifejleszthetők, piacra hozhatók. Két követelményt kell teljesítenie: nagymértékben hasonlónak kell lennie egy jóváhagyott biológiai termékhez és klinikailag nem lehet jelentős különbség a biztonságosságban, tisztaságban vagy hatásosságban. A biohasonló szerek fejlesztésére és jóváhagyására vonatkozó irányelveket az EMA, FDA és a WHO adott ki. Jelenleg nyolc biohasonló adalimumab, négy infliximab és két biohasonló etanercept létezik Európában (32), míg hazánkban kettő biohasonló adalimumab, egy etanercept és egy infliximab alkalmazható. A biohasonló szereket felíró centrumok köre is bővült, így a betegek biológiai terápiához való hozzáférése is könnyebbé vált.

Kis molekulájú gyógyszerek

Itt kell megemlítenünk az apremilast tablettát, mely abban az esetben kerül előtérbe, ha a biológiai kezelést nem tudjuk alkalmazni, pl. rosszindulatú daganat, vagy fertőzés kockázat esetén. A gyógyszer egy foszfodiészteráz-4-gátló, és a cAMP hidrolízis gátlásán keresztül a TNF- α , IFN- γ és IL-12 pro-inflammatorikus citokinek expresszióját csökkenti, ill. az IL-10 szintjét növeli. Széleskörű gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik a keratinocitákon, a

I. vonalban adható biológiai terápiák psoriasisban		II. vonalban adható biológiai terápiák psoriasisban	
TNF alfa-gátlók	IL-12/23 gátló	IL-17 gátlók	IL-23 gátlók
adalimumab	ustekinumab	ixekizumab	guselkumab
etanercept		secukinumab	risankizumab
infliximab		bimekizumab	
certolizumab			

1. táblázat
Psoriasisban adható biológiai terápiák

fibroblasztokon és az endothelsejteken. Az apremilast esetében nincs szükség a hematológiai paraméterek rutinszerű monitorozására, ami jelentős előnyt jelent a többi kis molekulájú gyógyszerhez képest. Az apremilast 33,1%-os PASI 75 választ mutatott a 16. héten (33). Hatékony az ízületi gyulladásokon kívül tenyér-talp, fejbőr és köröm pikkelysömörre is. A leggyakoribb nemkívánatos események a GI mellékhatás, hányinger és hasmenés, a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, de ezen mellékhatások enyhék voltak, és idővel spontán megszűntek. Egyedüli kontraindikációját a terhesség és a szoptatás jelenti (10,11,12).

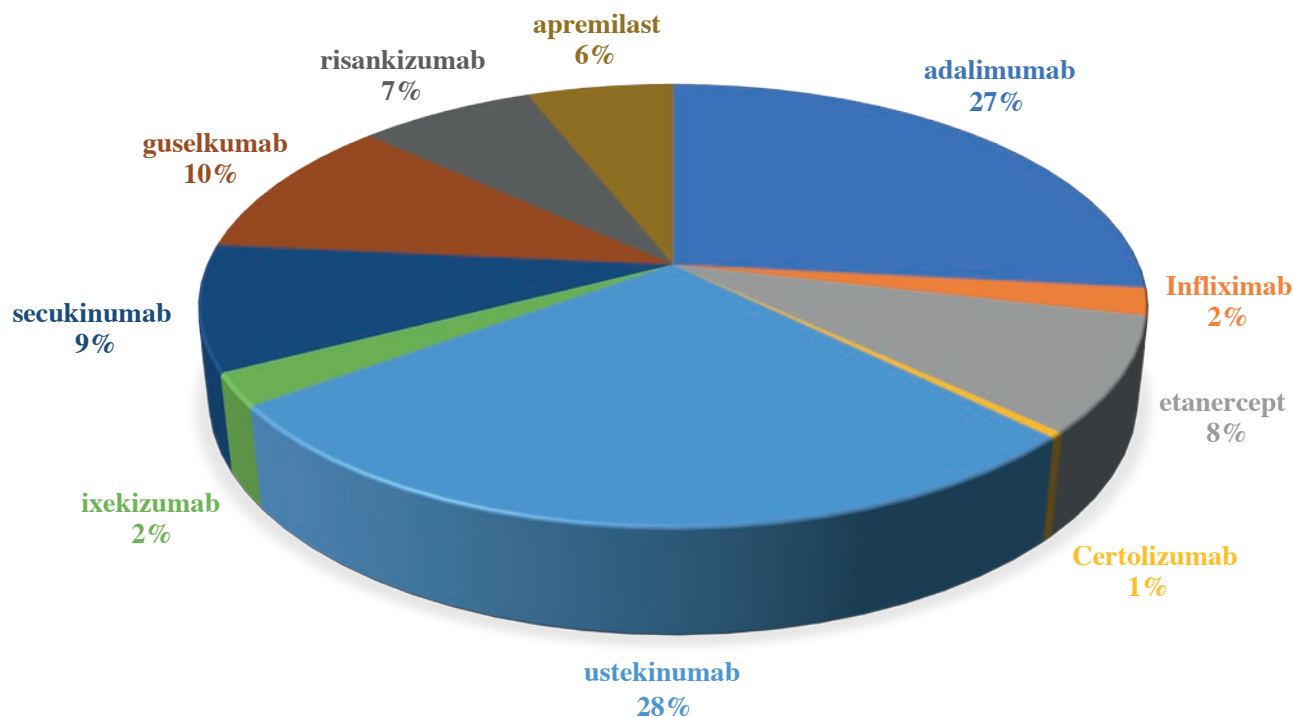
A tofacitinib egy Janus-kináz (JAK) inhibitor, amely a JAK1-et és a JAK3-at célozza meg, így szabályozza az immunválaszt a pikkelysömör patogenezisében szerepet játszó intracelluláris jelátviteli útvonalak megszakításán keresztül. Jelenleg a rheumatoid arthritis és az arthritis

psoriatica kezelésére lett jóváhagyva. A tofacitinib 59%-os PASI 75 és 39%-os PASI 90 válaszarányt mutatott a 16. héten, és hatásos volt a köröm pikkelysömörében is. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a pikkelysömör kezelésében általában jól tolerálható, bár szerény hatékonyságú (34).

A helyi kezelésben alkalmazható JAK gátlók fejlesztés alatt állnak pikkelysömör és atópiás dermatitisz esetében is (1. táblázat).

A tirozin-kináz-2-gátló deucravacitinib ígéretes lehetőség a pikkelysömör kezelésére. A közelmúltban végzett III. fázisú vizsgálatban (POETIK PSO) PASI75-öt a 12. héten a betegek 75%-a érte el (35).

Pikkelysömör kezelésében a mai lehetőségeink nagyon kedvezőek, bizonyítja az eddig felvázolt és alkalmazott szerek széles választéka, a bioszimilerek megjelené-



2. ábra

Osztályunkon 2023-ban alkalmazott biológiai és célzott terápiás kezelések megoszlása hatóanyag szerint psoriasisban

sével a terápia költségének csökkenése, egyre szélesebb körben való elérése. Továbbra is vannak nyitott kérdések, mint a pikkelysömör bizonyos altípusai (fejbőr-, köröm-, genitália-érintettség, palmoplantaris psoriasis (PPP) és a generalizált pustuláris psoriasis (GPP)), melyek egyedi kihívásokat jelentenek. Ezeknek a speciális altípusoknak a jelenlegi kezelési lehetőségei gyakran nem nyújtanak kielégítő eredményeket. További kutatásra és fejlesztésre van szükség annak érdekében, hogy még hatékonyabb és személyre szabottabb legyen a kezelés a speciális igények kielégítésére.

Atópiás dermatitis (AD)

Az atópiás dermatitis veleszületett atópiás hajlam alapján kifejlődő, multifaktoriális úton öröklődő, gyakori, viszketéssel, száraz bőrrel járó, recidiváló, idült bőrgyulladás, amely esetenként és időnként magas IgE szinttel, illetve más allergiás betegségekkel (asztna, szénanátha, ételallergia, urticaria) kombinálva jelentkezik (13).

Patomechanizmusa igen összetett, mai tudásunk szerint genetikai és környezeti faktorok által befolyásolt immunológiai eltérések és barrier károsodások vezetnek elsősorban a betegség kialakulásához. A bőr barrier elsődleges feladata a szervezet védelme a külső hatásokkal szemben, valamint a túlzott vízvesztés megakadályozása. A barrier felépítő elemek (keratinociták, sejtkapcsolatok, lipid mátrix) mind veleszületett, mind pedig szerzett úton kialakult károsodása ismert az AD-ben, melynek következtében jellemző a fokozott transepidermális vízvesztés és az allergének fokozott bejutása a külvilág felől. Ugyanakkor a veleszületett és a szerzett immunválasz kóros működése is fontos a betegség manifesztálódása és progressziója során. Az AD-re általában jellemző a veleszületett immunitás gyenge működése, mely elősegíti a bakteriális és vírusinfekciók gyakori kialakulását, valamint a fokozottan működő T-helper (Th)-2 és Th-22 típusú szerzett immunválasz, mely felelős a betegek gyakori allergiás szenzitivizációjáért (14). Kisebb mértékben Th1 és Th17 sejtek is részt vesznek a gyulladás kialakításában (16).

Hazánkban a klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott szisztémás kezelés atópiás dermatitisben a corticosteroid és a ciklosporin terápia. Emellett a methotrexate, a mycophenolát-mofetil és az azathioprine kezelés „off-label” alkalmazott szisztémás kezelések voltak (15).

A biológiai és a JAK-gátló kezelések indikációja az olyan közepesen súlyos és súlyos atópiás dermatitis (EASI score ≥ 16 , SCORAD > 40 , vIGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$), amely az alkalmazott szisztémás kezelésekre nem reagált kielégítően, vagy kontraindikált az adott beteg esetén.

Az első, FDA által AD-ben elfogadott biológiai terápia a dupilumab volt. Hazánkban napjainkban már egyedi méltányossági kérelemmel a 6 hónaposnál idősebb közepesúlyos vagy súlyos AD betegeknek adható. A dupilumab az IL4 receptor alfa (IL4R α) alegységéhez kötődve gátolja az IL-4 és az IL-13 által kiváltott gyulladásos jelátviteli útvonalat (16). Placebo kontrollált, III-as fázis vizsgálatban (LIBERTY AD CHRONOS) 16 hét kezelést követően a 2 hetente 300mg dupilumabot és lokális kortikoszteroidot kapó betegek 39%-a érte el az IGA (Investigation Global Assessment) 0/1 (tünetmentes/alig tünetes) állapotot, szemben a placebo csoport 12%-val. Az EASI (Eczema Area and Severity Index) 75%-os javulást a 2 hetente dupilumabot kapó betegek 69%-a érte el, szemben a placebo csoport 23%-os javulásával (16, 20). A leggyakoribb mellékhatás a conjunctivitis, valamint az injekció beadás helyén keletkezett bőrreakció volt (2. táblázat) (13, 14).

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2020. szeptemberétől közepesúlyos, súlyos AD-ben is engedélyezte a baricitinib használatát. A baricitinib egy JAK 1/2 inhibitor, mely a JAK1 gátláson keresztül csökkenti a 2-es típusú immunmediált gyulladást. Egy fázis 3-as vizsgálatban (BREEZE-AD7), ahol egyidejűleg lokális kortikoszteroidot is használhattak a betegek az EASI75 javulás a napi 4mg baricitinib terápiaiban részesülők 48%-ánál, míg a placebo csoportban 23%-nál volt észlelhető (16,21).

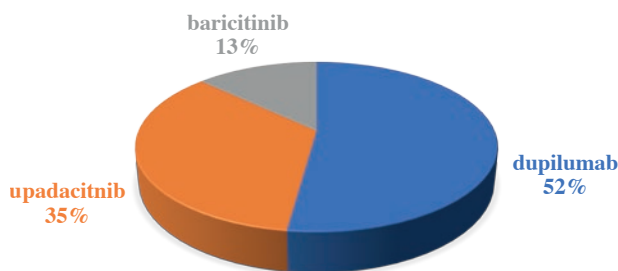
Gyakori mellékhatás a fejfájás, tünetmentes kreatin kináz szint, lipid szint emelkedése, valamint herpes simplex fertőzés. A baricitinib dózisa AD-ben napi 4mg, melyet a betegség kontrolljának elérésekor 2mg-ra lehet csökkenteni. A mellékhatás profilt figyelembe véve a kontrollok alkalmával érdemes a lipid paramétereket, az abszolút neutrophil- és lymphocytaszámot, a hemoglobin szintet és a májenzim szinteket monitorozni (16).

Az abrocitinibet 2021. decemberben engedélyezték Európában AD kezelésére. Ez egy szelektív JAK1 inhibitor, mely szelektivitásából adódóan kevésbé van hatással a hemopoiesisre, így mellékhatás profilja is kedvezőbb, mint a nem-szelektív gátlóknak. A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik a hányinger, fejfájás, pattanások,

hatóanyag	gyári név	forma hatás-mechanizmus	hatásmechanizmus	korosztály	betegszám
dupilumab	Dupixent	sc. inj.	IL 4/IL 13 gátló	6 hónapos kortól	12 fő
upadacitinib	Rinvoq	tabl.	JAK1 gátló	12 éves kortól	8 fő
baricitinib	Olumiant	tabl.	JAK1/2 gátló	18 éves kortól	3 fő
abrocitinib	Cibinqo	tabl.	JAK 1 gátló	18 éves kortól	0

2. táblázat

Atópiás dermatitisben adható biológiai és JAK-gátló kezelések



3. ábra

Atópiás dermatitiszben 2023-ban osztályunkon alkalmazott biológiai terápiás és JAK-gátló kezelések megoszlása a hatóanyagok szerint

herpes simplex fertőzések, kreatin-foszfokináz emelkedett szintje a vérben, hányás, szédülés és hasi fájdalom (16).

Az upadacitinib szintén szelektív JAK1 gátló. Mellékhatásként leggyakrabban acne jelentkezett, laboratóriumi eltérések közül aszimptomatikus májenzim és kreatin kináz emelkedés fordult elő (3. ábra) (16).

Hydradenitis suppurativa (HS)

A hydradenitis suppurativa a szőrtüszők krónikus gyulladásos betegsége, mely általában a pubertást követően jelentkezik az apokrin mirigyekkel borított régiókban, az axilláris, inguinális és perineális régiók összefekvő bőr területein (17). Kialakulását tekintve a kórkép multifaktoriális eredetű, és hátterében központi esemény a follikuláris infundibulum elzáródása cisztaképződéssel és ruptúrával, valamint a következményes perifollikuláris gyulladás, mely klinikailag rekuráló, fájdalmas gyulladásos nodusok, tályogok, nedvező fisztulák, szinusz járatok, és hegesedés kialakulásához vezet (18). A betegség pathomechanizmusában fontos szerepet játszik a Notch jelátviteli út deficienciája, amely miatt a makrofág és dendritikus sejt funkciók elégtelen gátlása alakul ki. Ez egyrészt Th17 által vezérelt autoinflammatorikus immunreakcióhoz vezet, kifejezetten emelkedett IL-17 szintekkel (22); másrészt a makrofágok által termelt proinflammatorikus citokinek (IL-1-béta, TNF-

alfa) szekréciója is növekedést mutat (18,23). Biológiai terápiás kezelésként a TNF-alfa-gátló adalimumab vagy az IL-17-gátló secukinumab adható aktív, közepesen súlyos vagy súlyos hydradenitis suppurativa esetén (Hurley II–III. stádium) felnőtteknek és 12 év feletti serdülőknek, ha nem megfelelően reagáltak az antibiotikumos kezelésre. Egyedi méltányossági kérelem szükséges hozzá (3. táblázat).

Krónikus spontán urticaria (CSU)

Az urticaria egy gyakori, hízósejtek által vezérelt betegség, amely csalánkiütésekkel vagy angioödémával, vagy mindkettővel jelentkezik. Az akut urticaria előfordulási gyakorisága körülbelül 20%. A krónikus urticaria 6 hétnél hosszabb ideig fennáll, szinte napi szinten jelentkeznek a tünetek vagy időszakos, visszatérő lefolyású. A CSU hónapok vagy évek teljes remissziója után is kiújulhat. Etiológia lehet ismert, vagy ismeretlen. Az urticaria nemzetközi irányelveinek frissített változata 2020-ban jelent meg, mely lefedi az urticaria diagnózisát,

osztályozását, és a terápiás megközelítéseket az urticaria különböző altípusaira. Valamennyi CSU-beteg esetében a diagnosztikai munka magában foglalja az alapos anamnézist, a fizikális vizsgálatot, laborvizsgálatot, az alapvető teszteseteket, valamint a betegség aktivitásának (UAS skála), hatásának és kontrolljának felmérését. Az aktivitás felmérésére az UAS7 szolgál, mely esetén az egyes napokra vonatkozó pontszámok összege (0-3 a duzzanatoknál + 0-3 a viszketésnél) egy hét alatt, maximálisan 42 lehet. Angio-neurotikus oedema esetén az angioödéma aktivitási pontszám (AAS) meghatározása történik.

A krónikus urticaria kezelése a hízósejtekből felszabaduló mediátorokat, mint pl. a hisztamin vagy a hízósejt aktivátorokat, pl. autoantitesteket célozzák. Elsődleges kezelés a nem szedáló hatású, 2. generációs H1-antihisztaminokkal történik, melynek folyamatos, akár több évig tartó szedése esetén már számos biztonságossági adat áll rendelkezésre. Amennyiben a szokásos dózis nem javít a beteg állapotán, 4-szeres adagot kell alkalmazni, majd 2-4 hét szedés utáni hatástalanság esetén a 2. vonalbeli biológiai terápiás szer, az omalizumab adható. Ennek ered-

hatóanyag	gyári név	hatásmechanizmus	adagolás	betegszám osztályunkon 2023-ban
adalimumab	Hyrimoz inj.	TNF alfa gátló	heti 1x 40 mg	14 fő
secukinumab	Cosentyx inj.	IL-17 gátló	4 hetente 1x300 mg	

3. táblázat

Hydradenitis suppuratívában adható biológiai terápiák

hatóanyag	gyári név	hatásmechanizmus	adagolás	betegszám
omalizumab	Xolair inj. sc	IgE-gátló monoklonális antitest	4 hetente 300 mg	7 fő

4. táblázat

Krónikus spontán urticariában adható biológiai terápia

hatóanyag	gyári név	hatásmechanizmus	adagolás	betegszám
baricitinib	Olumiant tabl.	JAK1/2 gátló	napi 4 mg	2 fő

5. táblázat

Alopecia areataban adható JAK-gátló kezelés

hatóanyag	gyári név	hatásmechanizmus	adagolás	betegszám
rituximab	MabThera/Rituxan inj. iv.	B- lymphocyták CD20 antigén gátló monoklonális antitest	RA protokoll	3 fő

6. táblázat

Pemphigus vulgaris esetén osztályunkon alkalmazott biológiai terápia

ménytelensége esetén a 3. vonalbeli szert, a cyclosporint lehet alkalmazni.

A biológiai terápia megjelenése ezen kórkép esetén is forradalmi változást jelentett. Az omalizumab (anti-IgE) nagyon hatékonynak és biztonságosnak bizonyult a CSU kezelésében, de hatásosnak bizonyult a krónikus indukálható csalánkiütésben is (kolinerg, hideg, meleg, szoláris, dermatografiás, nyomási urticaria). Az omalizumab kötődik az IgE-hez, és csökkenti a szabad IgE-szintet. Ezt követően a sejteken lévő IgE-receptorok (FcεRI) down-regulálódnak. Az nem teljesen tisztázott, hogy ez miként eredményezi a krónikus spontán urticaria tüneteinek javulását. Jelentősen javítja az életminőséget, hosszú távú kezelésre alkalmas, és hatékonyan kezeli a recidív eseteket is. Az ajánlott kezdő adag CSU-ban 300 mg 4 hetente. Az adagolás független a total szérumban IgE szinttől. Hazánkban 2017. januártól adható krónikus spontán urticariában az omalizumab azon súlyos, 12 év feletti betegek esetén, akik legalább 6 hónapja szenvednek az egyéb terápiákra rezisztens betegségben. Az injekció beállítása előtti 6 hónapban ki kell zárni a pseudoallergia, gyógyszer-, és egyéb allergiák, valamint a fertőző góccok szerepét a betegségben. A terápia hatástalansága akkor ítéltető meg, ha a betegek legalább kétféle második generációs antihisztamin kaptak legalább 1 hónapig, közülük az egyik a maximálisan tolerálható dózisban (maximum 4x emelt dózis), illetve kaptak harmadik vonalbeli terápiát is, ami hatástalan volt vagy nem tolerálták a betegek a mellékhatások miatt. Betegeinknél általában a szisztémás corticosteroid szokott lenni a harmadik vonalbeli kezelés, súlyosabb fellángolások, angiooedema kialakulása kapcsán szinte minden beteg kap hosszabb-rövidebb ideig steroid kezelést. Ha a beteg a fent felsorolt kezelések ellenére súlyos (UAS7 \geq 16 és DLQI \geq 10) tünetekkel bír, megkaphatja az injekciót. A terápia a 12. hét után is folytatható, ha az UAS7 pontszámok legalább 10 ponttal javulnak (4. táblázat).

Alopecia areata (AA)

Az alopecia areata egy krónikus, relapszusokkal járó, immunmediált betegség, amely a hajfolliculusokat érinti és nem hegesedő hajhullást eredményez. A hajhullás mértéke kiszámíthatatlan, a kopasz foltoktól a teljes haj-

hiányig vezethet és óriási pszichoszociális terhet ró a betegekre. Az AA kialakulásának hátterében a genetikai predispozíció mellett immunológiai és környezeti faktorok együttes hatása állhat. Patomechanizmusában a hajciklus anagén fázisában levő hajfolliculusok immunprivilegiumának sérülése kulcsfontosságú szerepet játszik, valamint IL-2, IL-7, IL-15, IL-21, IFN gamma aktiváló citokinek szerepét írták le (19).

A helyi kezelések során alkalmazható potens kortikoszteroid krém, intralézionális corticosteroid infiltráció, calcineurin inhibitorok, kontakt immunterápia irritáló, szenzibilizáló ágensek alkalmazásával (dibutylester (SADBE), diphenylcyclopropone (DPCP)), valamint fényterápia (PUVA, narrow-band UVB, 308 nm UVB excimer laser) (19). A leggyakoribb szisztémás kezelés a kortikoszteroid lökésterápia, valamint néhány „off label” kezelés alkalmazható (ciklosporin-, azathioprin-, methotrexat-, dapson-, hydroxychloroquine-,

sulphasalazine) (24), de ezek adása mellékhatásaik miatt hosszú távon nem jön szóba, illetve elhagyásuk után a legtöbb esetben relapsus lép fel (19).

A 2022-ben FDA által engedélyezett JAK-gátló baricitinib kezelés súlyos alopecia areata esetén már hazánkban is elérhető, egyedi méltányossági kérelem alapján. A kezelés indikációja a súlyos (SALT score \geq 50%) alopecia areata olyan felnőtteknél, ahol a lokális és szisztémás kezelések hatástalannak bizonyultak (5. táblázat).

Pemphigus vulgaris

A pemphigus vulgaris egy autoimmun bullosus betegség, melyet a bőr és a nyálkahártya hólyagjai, valamint intraepidermális hólyagképződés jellemez, melyet az adhéziós fehérjék, a desmoglein 1 (Dsg1) és a desmoglein 3 (Dsg3) elleni IgG autoantitestek okoznak. Közepes vagy súlyos pemphigusban szenvedő betegek számára az irányelvek nagy dózisu szisztémás kortikoszteroidokat, például prednizolont (1 mg/ttkg/nap) ajánlanak első vonalbeli kezelésként. A kezelés célja a remisszió elérése, ill. fenntartása alacsony dózisu steroid vagy adjuváns terápia mellett (pl. immunszuppresszív szerek). A pemphigus kezelésében azonban még mindig a betegek közel 10%-ánál nem sikerül remissziót elérni, ill. a kezeléssel kapcsolatosan

hatóanyag	gyári név	hatásmechanizmus	adagolás	betegszám
anifrolumab	Saphnelo inj. iv.	I.típusú IFN-receptor gátló antitest	300 mg adása 4 hetente iv. infúzióban	1 fő

7. táblázat

Cutan lupus erythematosus esetén osztályunkon alkalmazott biológiai terápia

gyakran súlyos mellékhatások lépnek fel, pl. cukorbetegség, csonttritkulás és súlyos fertőzések. Ezért a pemphigus kezelésének javítása érdekében célzott terápiákra van szükség az autoantitest termelés ellen.

A rituximab egy kiméra humán egér IgG monoklonális antitest, amely a pre-B-sejt stádiumtól a preplazmasejt stádiumig expresszálandó transzmembrán CD20 antigénhez kötődik. A rituximab kötődése a CD20-hoz a B-sejtek kimerüléséhez vezet különböző mechanizmusokon keresztül, beleértve a komplement-függő citotoxicitást, az antitest-függő sejt-közvetített citotoxicitást és az apoptózist. A rituximab B-sejtes limfóma és autoimmun betegségek, köztük a rheumatoid arthritis, ANCA asszociált vasculitis kezelésére engedélyezett 2001 óta, és miután jelentős eredményeket értek el pemphigusos betegeken, 2018-ban az Egyesült Államokban és Európában az egészségbiztosító jóváhagyta a rituximabot pemphigus kezelésére (25).

Osztályunkon 2 olyan betegen alkalmaztuk, akiket régóta gondoztunk, de steroid és azatioprin szedés ellenére sem tudtuk teljes remisszióban tartani őket. A 3. betegünk pedig az azatioprin szedését nem tolerálta.

A rituximab molekula szerkezeti tulajdonsága (kimera) miatt gyakrabban tapasztalható mellékhatás, mint a többi biológiai terápiánál. Az infúzió adását megelőzően 100mg Solu-Medrolt, paracetamolt és antihisztamint alkalmazunk, majd a megfelelő sebességű, infusomattal történő beadás mellett a lehetséges mellékhatások is kivédhetők voltak. Az első alkalom után 2 héttel kapta a beteg a következő infúziót, melyet 6 havonta lehet ismételni. A rituximab alkalmazásával gyorsan tartós tünetmentességet értünk el. Összehasonlítva eddigi gyakorlatunkkal, a steroid+azatioprin kombinációval, és ezek hosszú távú mellékhatásaival, ebben a betegcsoportban is fontos lenne, hogy első vonalbeli szerként alkalmazhassuk a biológiai terápiát (6. táblázat).

Cutan lupus erythematosus

Az anifrolumabot 2021-ben engedélyezték kiegészítő terápiaként a standard kezelés ellenére közepes vagy súlyos, aktív autoantitest-pozitív szisztémás lupus erythematosusban szenvedő felnőtt betegek kezelésére. Osztályunkon egy olyan középsúlyos SLE-vel rendelkező betegnél alkalmaztuk az anifrolumab kezelést, aki refracter cutan lupus erythematosus tüneteivel rendelkezett.

A monoklonális antitestek közé tartozó anifrolumab egy szelektív immunszuppresszáns, mely az I. típusú interferon receptor 1-es alegységéhez kötődve blokkolja az I. típusú interferonok (IFN-alfa, béta, omega) biológiai aktivitását. A készítmény alkalmazása során leggyakrabban

előforduló mellékhatások a felsőlégtűti fertőzések, bronchitis, az infúzió beadási helye körül fellépő reakciók és herpes zoster voltak (26) (7. táblázat).

Összefoglalás

A krónikus gyulladáshoz, immunmediált kórképek esetén a pathomechanizmus részletes feltárása, a gyulladáshoz utvonalaik jobb megismerése segítségével egyre hatékonyabb és specifikusabb terápiák válnak elérhetővé a közeljövőben. További biológiai terápiák és kismolekulasúlyú szerek bevezetése is várhatóan néhány éven belül szélesíti a mai terápiás palettát. Ezek segítségével remélhetően ezekben, az életminőséget súlyosan károsító betegségekben is a kezelés eredményessé és sikeresé tud válni.

IRODALOM

- Poór Gy: A biológiai terápia fogalma és alkalmazásának általános szempontjai. Magyar Tudomány. (2019) 180 (9), 1271-1274.
- Varga E, Horváth Zs, Németh I és mtsai.: Biológia és célzott terápiák bőrpárológiai vonatkozásai a mindennapi gyakorlatban. BVSZ (2023) 99(2), 126. DOI: 10.7188/bvsz.2023.99.2.7.
- Horváth Zs: Biológiai és célzott terápiák bőrpárológiai vonatkozásai. Szakdolgozat. (2002)
- Shalabi M, Garcia B, Coleman K és mtsai.: Janus kinase and tyrosine kinase inhibitors in dermatology: a review of their utilization, safety profile and future applications. Dermatology. (2022) 27(1), 4-9.
- Grávalos C, Sanmartín O, Gúrpide A és mtsai.: Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. (2019) 21(5), 556-571.
- Armstrong A.W., Read C.: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review JAMA. (2020) 323(19), 1945–1960. DOI: 10.1001/jama.2020.4006.
- Kaushik S.B., Lebwohl M.G.: Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. J. Am. Acad. Dermatol. (2019) 80(1), 27–40. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.057
- Baker B.S.: From Arsenic to Biologicals: A 200 Year History of Psoriasis. Garner Press. (2008).
- Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E és mtsai.: Psoriasis. Lancet. (2021) 397(10281), 1301–1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
- Schafer P.H., Parton A., Gandhi A.K és mtsai.: Apremilast, a camp phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. Br. J. Pharmacol. (2010) 159(4), 842–855. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x
- Papp K., Reich K., Leonardi C. L és mtsai.: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (efficacy and safety trial evaluating the effects

- of apremilast in psoriasis [ESTEEM] 1) *J. Am. Acad. Dermatol.* (2015) *73*(1), 37–49. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
12. *Bissonnette R., Haydey R., Rosoph L.A és mtsai.*: Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: Results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2018) *32*(3), 403–410. DOI: 10.1111/jdv.14647.
 13. *Szegedi Tudományegyetem*: Atópiás dermatitisz szakmai irányelv [Internet]. Available from: <https://u-szeged.hu/209-1-atopias-dermatitis>
 14. *Hajdu K., Szegedi A.*: Az atópiás dermatitis pathomechanizmusa. *BVSZ* (2017) *93*(5), 195–201. DOI 10.7188/bvsz.2017.93.5.1
 15. *Bata-Csörgő Zs.*: Az atópiás dermatitisz szisztémás kezelése. *BVSZ* (2017) *93*(5), 240–242. DOI 10.7188/bvsz.2017.93.5.8
 16. *Steuer-Hajdu K., Szegedi A.*: Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei. *BVSZ* (2021) *97*(5), 236–243. DOI 10.7188/bvsz.2021.97.5.1
 17. *Lőrincz K., Kiss N., Gyöngyösi N és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa, az újra felfedezett betegség. *BVSZ* (2016) *92*(5), 209–213. DOI 10.7188/bvsz.2016.92.5.1
 18. *Gáspár K., Remenyik É., Szegedi A.*: A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája. *BVSZ* (2016) *92*(5), 215–219. DOI 10.7188/bvsz.2016.92.5.2
 19. *Csernus A., Gyulai R.*: Az alopecia areata új terápiás lehetőségei. *BVSZ* (2021) *97*(5), 251–258. DOI 10.7188/bvsz.2021.97.5.3
 20. *Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M és mtsai.*: Long term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (2017) *389*(10086), 2287–2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
 21. *Reich K, Kabashima K, Peris K, és mtsai.*: Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* (2020) *156*(12), 1333–1343. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3260
 22. *Kelly G., Prens E. P.*: Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) *34*(1), 51–8. DOI: 10.1016/j.det.2015.08.004
 23. *Melnik B. C., Plewig G.*: Impaired Notch signalling: the unifying mechanisms explaining the pathogenesis of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Br J Dermatol* (2013) *168*(4), 876–8. DOI: 10.1111/bjd.12068.
 24. *Trüeb R, Reis M, Dias G*: Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2018) *54*(1), 68–87. DOI: 10.1007/s12016-017-8620-9
 25. *Yamagami Y, Kurihara K.*: Rituximab therapy for intractable pemphigus: A multicenter, open-label, single-arm, prospective study of 20 Japanese patients. *J Dermatol.* (2023) *50*(2), 175–182. DOI: 10.1111/1346-8138.16597
 26. *Loncharich M., Robertson I.*: Anifrolumab in systemic lupus erythematosus *Drugs Today (Barc).* (2023) *59*(2), 53–61. DOI: 10.1358/dot.2023.59.2.3521876
 27. *Fan T, Bennett HA, Smith N. és mtsai.*: Comparison of infliximab and ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: an indirect comparison meta-analysis. *Comparative Effectiveness Research.* (2015) *5*, 1–11. DOI:10.2147/CER.S42437
 28. *Deeks ED: Certolizumab Pegol: A Review in Inflammatory Autoimmune Diseases.* *BioDrugs.* (2016) *30*(6), 607–617. DOI: 10.1007/s40259-016-0197-y
 29. *Farhi D*: Ustekinumab for the treatment of psoriasis: review of three multicenter clinical trials. *Drugs Today (Barc).* (2010) *46*(4), 259–64. DOI: 10.1358/dot.2010.46.4.1464839
 30. *Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB és mtsai.*: Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* (2020) *82*(4), 936–945. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.11.040
 31. *Strober B, Menter A, Leonardi C és mtsai.*: Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UltiMMa-1 and UltiMMa-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34*(12), 2830–2838. DOI: 10.1111/jdv.16521
 32. *Puig L, Carrascosa JM, Notario J*: Biosimilars in the Treatment of Psoriasis: An Update. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* (2020) *111*(10), 809–814. DOI: 10.1016/j.ad.2020.03.008
 33. *Papp K, Reich K, Leonardi CL és mtsai.*: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* (2015) *73*(1), 37–49. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
 34. *Papp KA, Menter MA, Abe M és mtsai.*: OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* (2015) *173*(4), 949–61. DOI: 10.1111/bjd.14018
 35. *Strober B, Thaçi D, Sofen H és mtsai.*: Treatment of plaque psoriasis with deucravacitinib (POETYK PSO-2 study): a plain language summary. *Immunotherapy.* (2023) *15*(11), 787–797. DOI: 10.2217/imt-2023-0062

Érkezett: 2024.03.01.

Közlésre elfogadva: 2024.03.15.