



3. ábra

Második beteg a tályog megnyitását követően
(2022. 08. 31.)



4. ábra

Második beteg NPWT kezelést követően 1 hónapos
kontroll során (2022. 10. 14.)

VINCZE TÍMEA DR., FÁBOS BEÁTA DR.

**A negatívnyomás-terápia alkalmazása krónikus lábszárfekélyek
esetében és egyéb bőrgyógyászati indikációban**

BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOROLOGY

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

Szerkesztőbizottság elnöke / President of editorial board

Kemény Lajos

Főszerkesztő / Editor – in – chief

Temesvári Erzsébet

Főszerkesztő helyettes / Deputy editor – in – chief

Marschalkó Márta

Szerkesztő / Editor

Pónyai Györgyi

A szerkesztőbizottság tagjai / Editorial board

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

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

Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

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

Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

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

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:

WellCom Grafikai Stúdió • www.wellcom.hu

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

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

TARTALOM
100. évf. 2024. 2. szám

Fábos Beáta dr.:
Köszöntő 61

Fábos Beáta dr.:
A bőrgyógyászati osztály utolsó 20 évének változása a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház történetének tükrében ... 63

TERÁPIA

Fáncsi Andrea dr., Fábos Beáta dr.:
Biológiai terápiás tevékenységünk a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati osztályán 68

Fábos Beáta dr.:
Immunterápiás lehetőségek jelene, jövője 78

Barta Barbara Alexandra dr., Nagy Linda dr., Battyáni Zita dr., Fábos Beáta dr.:
Fotodinámiás terápia kezelés formái, kezelés során szerzett tapasztalataink 86

KAZUISZTIKA

Bajtel Nóra dr., Battyáni Zita dr., Fáncsi Andrea dr., Fábos Beáta dr.:
Erythrodermia képében jelentkező pemphigus foliaceus esetünk 95

Vincze Tímea dr., Fábos Beáta dr.:
A negatívnyomás-terápia alkalmazása krónikus lábszárfekélyek esetében és egyéb bőrgyógyászati indikációban 99

CONTENTS
Vol. 100. No.2. 2024.

Beáta Fábos:
Greeting 61

Beáta Fábos:
Changes of the dermatology department in the last 20 years in the light of the history
of the Kaposi Mór Teaching Hospital in Somogy County 63

THERAPY

Andrea Fáncsi, Beáta Fábos:
Our work on the field of biological therapy in the dermatology department
of Somogy Vármegyei Kaposi Mór Teaching Hospital 68

Beáta Fábos:
Present and future possibilities of immunotherapy 78

Barbara Alexandra Barta, Linda Nagy, Zita Battyáni, Beáta Fábos.:
Forms of photodynamic therapy treatment, our experiences during treatment 86

CASE REPORT

Nóra Bajtel, Zita Battyáni, Andrea Fáncsi, Beáta Fábos:
Our case of pemphigus foliaceus appearing in the form of erythrodermia 95

Tímea Vincze, Beáta Fábos:
The use of negative pressure wound therapy for chronic leg ulcer and for other dermatological indications 99

Köszöntő

A Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztályának dolgozói köszöntik *Battyáni Zita* Professzor Asszonyt az intézményben eltöltött 20 éves munkássága alkalmából. Kiváló ok ez az ünneplésre, hogy ne csak a mindennapi betegellátásra koncentráljunk, ami sokszor nagy erőfeszítést igényel a gyógyítás terén, hanem megálljunk egy lélegzetvételenyi időre. Visszatekintsünk az elmúlt 20 évre, honnan indultunk, hol is tartunk most a bőrgyógyászati ellátás területén, ill. milyen igényeknek kell majd megfelelnünk a további betegellátás során. Ebből szeretnénk egy kis ízelítőt nyújtani a BVSZ ezen számában, milyen gyógyulási lehetőségeket tudunk kórházi szinten biztosítani betegeinknek.

Ha számba vesszük ezt a 20 évet, mely mögött 19 év osztályvezetői munka áll, nagyon sok változást hozott osztályunk életébe. Ösztönzött bennünket szakmai ismereteink bővítésére az onkológia, allergológia-immunológia, fényterápiás lehetőségek, gyermekbőrgyógyászat területén. Három év múlva már el is kezdődhetett az erre irányuló szakmai munka, melyet egy COVID sem tudott kizökkenteni. Hat évvel később robbantak be a kezelési arzenálba a biológiai terápiák, melyeket biológiai centrumként tudunk alkalmazni betegeink megelégedésére, s ma már a pikkelysömör mellett számos egyéb kórképben használjuk a folyamatosan bővülő szereket. Eszközparkunk bővülése: CO2 laser, fényterápiás eszközök, az új tömbbe való költözésünkhöz köthető, mely 2014-ben következett be. Ehhez a kórházi management támogatása is szükséges volt, hiszen a bőrgyógyászat alapvetően nem egy stratégiai fontosságú osztály, mégsem éreztünk mellőzöttséget, s ehhez Zita személyisége is nagyban hozzájárult. A prevenció, illetve az oktatás, nevelés tekintetében fontosnak tartotta a betegek onkológiai szűrővizsgálatait, a kezdetektől támogatta a lakossági rendezvényeken való részvételünket, felvilágosító, ismeretterjesztő előadások tartását. Később a kórházban megalakult prevenció irodával együttműködve végeztünk ilyen jellegű tevékenységet, intézményünk dolgozóinak is több alkalommal lehetőséget kínáltunk a naevus szűrésekre.

A bőrgyógyász kollégák egymás közti szakmai és kollegiális kapcsolatának ápolása is fontos volt számára, több Dunántúli Bőrgyógyász regionális ülésnek voltunk házigazdái. Utoljára 2016. szeptember 23-24. között került kórházunkban megrendezésre a IV. Dunántúli Bőrgyógyász Találkozó, mely akkreditált továbbképzés volt orvosok és szakdolgozók számára. Ekkor ünnepeltük a kaposvári kórház Bőrgyógyászati Osztálya megalakulásának 140. évfordulóját, mely egyben az intézmény egyik legrégebbi osztálya. A szakmai ismereteken túl arra is lehetőség nyílt, hogy a bőrgyógyász kollégákat is jobban megismerhessük, egymás munkahelyébe, az ott zajló tevékenységbe bepillantást nyerhessünk, tapasztalatot cserélhessünk. Munkássága 20 éve alatt nagyon sok fiatalnak sikerült szakképesítést szereznie. A különböző szakmai munkacsoportokban végzett tevékenység, szakmai előadások tartása orvosi szinten, de szakápolói szinten is fontos szempont volt számára.

2003-tól a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztályának vezetése mellett egyidejűleg 2007 és 2012 között a pécsi Bőrgyógyászati Klinika intézetvezető egyetemi docense, majd 2012 és 2014 között az Onkodermatológiai Osztály és Ambulancia vezetője.

Tudományos kutatásai a Bőrtumorerkezelés modern kezelése, epidemiológiája; A melanoma malignum immunhisztológiai, molekuláris biológiai vizsgálata, prognosztikai faktorok; Cutan lymphomák terápiás lehetőségei területekre terjednek ki elsődlegesen. Összesen 6 szakmai díj birtokosa. 10 szakmai társaság tagja, melyből 6 hazai és 4 nemzetközi. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztő Bizottságának tagja.

A 20 év alatt felvázolt változások intézményünk eredményei, a szerteágazó, sokrétű munka a benne részt vevő emberek sikeres tevékenységét jelentik. Ezt az eredményt csak erőskezü vezetéssel, nagy szakmai tudással, és mindenekelőtt emberséggel lehetett elérni. Számunka nagy megtiszteltetés, hogy *Dr. Battyáni Zitát* ezen az úton kísérhettük, tőle tanulhattunk.



Dr. Fábos Beáta

A bőrgyógyászati osztály utolsó 20 évének változása a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház történetének tükrében

Changes of the dermatology department in the last 20 years in the light of the history of the Kaposi Mór Teaching Hospital in Somogy County

FÁBOS BEÁTA DR.

Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

Bőrgyógyászati osztályunk, mely a Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház alapításához szervesen kapcsolódik. Komoly, pontosan dokumentált múlttal rendelkezik, melyet neves bőrgyógyászok neve fémjelzett, mint Kaposi Mór; kórházunk névadója, akinek gyökerei Kaposvárhoz köthetők. Kórházunk, és vele osztályunk fejlődését, s ezzel együtt szakmánk fejlődését is jól követhetjük, melyet befolyásoltak az évszázadok vérzivataros eseményei is. Mindez hatással volt a betegellátásra, nyomot hagyva kórházunk szerkezetén is. A cikk összefoglalja azokat a körülményeket, melyek megalapozták az elmúlt 20 év előre haladását, tisztelegve, és megköszönve elődeink munkáját, erőfeszítéseit.

A múlt, elődeink ismerete mindig fontos volt, hiszen fejlődni, építkezni csak akkor tudunk, ha egy biztos pilléren támaszkodunk. Ebből erőt tudunk meríteni mindennapi munkánk során, arra gondolva, hogy a régmúlt egészségügyi ellátása sem volt problémamentes, az elmúlt koroknak is megvoltak a maga nehézségei.

Kulcsszavak:

Bőrgyógyászati Osztály története –
Somogy Vármegyei Kaposi Mór
Oktató Kórház

SUMMARY

The history of the Department of Dermatology of Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital is well-documented and is closely connected to the foundation of the Kaposi Mór Teaching Hospital in Somogy County.

The Hospital was named for the memorable dermatologist Mór Kaposi who was born here and attached deeply to Kaposvár.

Our hospital, and our department too have witnessed severe bloody events during the centuries, which have left their traces on the structure of the hospital and the patient care. The article summarizes the conditions that had created the grounding for the progression of the consecutive years. We have to pay tribute and acknowledge the efforts and hard work of our predecessors.

Difficulties endured by the hospital throughout the decades provide us with a strong sense of belonging, strength, inspiration and endurance during our daily work. We want to draw inspiration and strength from all of those.

Key words:

History of Department of Dermatology
– Kaposi Mór Teaching Hospital in
Somogy County

Bőrgyógyászati osztályunk alapjainak lerakása

A kezdet 1846-ra datálódik, ekkor nyitotta meg a Kaposvári Kórház a kapuit a „szenvedő emberiség”-nek. A kórház építését Czindery László akkori alispán és Dr. Csorba József megyei tisztifőorvos, az MTA levelező tagjának fáradozása előzte meg. Tíz évi adakozás, megyei táncvigadalmak bevételeivel gyűlt össze az az anyagi for-

rás, ami lehetővé tette a 36 ágyas alapítványi kórház építésének elkezdését 1840 tavaszán. Az anyaépület emeletes, téglalap alakú, klasszicista stílusban épült. 1870 újabb fordulópontra volt a kórház fejlődésében, Dr. Szigeti-Gyula János kórházigazgató kinevezésével. Ő a 36 ágyas rossz állapotú kórházból egy 377 ágyas mintakórházat létesített. A kórház létrehozásának szükségességét a bujakórosok és az elmebeteg nagy száma tette indokolttá, majd 1876-ban az anyaépület keleti szárnyának földszintjén létrehoz-



1. a, b, c ábra

Czindery László, Dr. Szigeti-Gyula János, Dr. Csorba József

ták a Kaposvári Kórház első osztályát, a 36 ágyas női Bujakóros Osztályt. A férfiak az emeleten 2 kisebb szobában kaptak helyet. A 19. század végén komoly népegészségügyi problémát okozott e betegség, izolálták és kezelték a szifilisz beteget. *Szigeti-Gyula János* az osztály megszervezésével megteremtette a későbbi Bőrgyógyászati Osztály alapjait (1. a, b, c ábra) (3).

Bőrgyógyászati Osztályunk a múlt századforduló idején

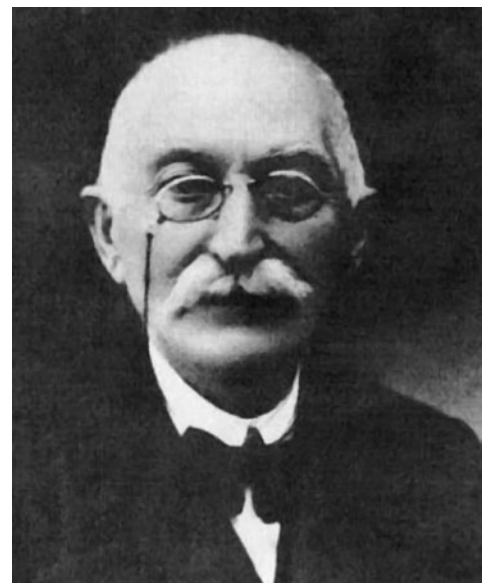
Az első bőrgyógyász főorvos *Dr. Ulmann Antal* (1900–1927) volt, akinek *Dr. Kaposi Mór*, eredeti nevén *Kohn Mór* volt a nagybátyja. Fiaként támogatta, nála tanulta ki a bőrgyógyászat mesterségét a Bécsi Börklinikán 1883–1893 között. 1900-ban bízták meg Kaposvári Kórház Bőrgyógyászati és Bujakóros osztály vezetésével. A nemi betegségek nagy száma miatt a bőrbetegeket a Belosztályon

látták el, pedig az osztály akkor 60 ágygal működött. Az akkori legmodernebb kezelés az autovaccináció volt, a sy kezelésére megfelelő kombinációban a higany, jód, bismuth és a Salvarsan volt használatos. *Ehrlich* 1909-ben fedezte fel az arzént, mint hatékony kezelési módot a syp-hilis kezelésére és a Salvarsant 1910 óta már nálunk is alkalmazták, kezdetben a hátbőr alá, depot képezve, majd vénás formában (1). A gyógyszer „varázsgolyóként” is ismert volt, a modern orvoslás ígéretét jelentette – mely alapjául szolgált a hatékony szintetikus gyógyszerek kidolgozásának a betegségek kezelésére (2), egészen a 40-es évekig, amikor is *Fleming* felfedezte a pencillint. Érdekes az a történet, hogyan jutottak a betegek a Salvarsanhoz. *Dr. Szigethy-Gyula Sándor* maga kereste fel Frankfurtban *Ehrlich tanárt*, hogy Ehrlich-Hata 606-os gyógyszeréből bocsásson kísérlet céljából a kórház rendelkezésére. Ennek feltétele volt a pontos kórrajz vezetése, a szövettani, bakteriológiai dokumentáció.



2. ábra

Az anyaépület keleti oldala



3. ábra

Dr. Ulmann Antal



a



b

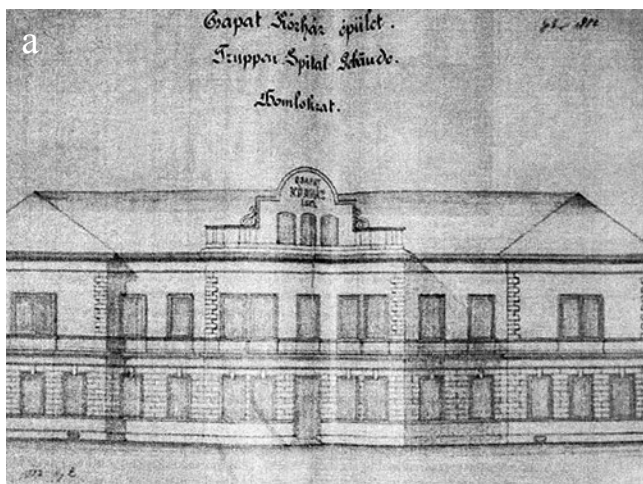
4. a, b ábra

Dr. Melczer Miklós, Dr. Lang Mihály

Ulmann főorvos utóda *Dr. Melczer Miklós* (1928–1936), majd *Dr. Lang Mihály* (1936–1949) voltak, a Bőrgyógyászati osztályvezető főorvosai, akik mindketten intenzív tudományos munkát folytattak (4. a, b ábra). 1943-ban, *Lang főorvos* vezetése alatt kényszerült elhagyni az anyaépületet osztályunk. Részben egy patkányinvázió miatt, másrészt a II. világháború sérültjei, fagyott betegek számára kellett felszabadítani az osztályt, mely a Tüdőbeteg pavilonban kapott helyet. 1941-ben határozat született egy új Bőrgyógyászati Pavilon felépítésre, és az ehhez szükséges telek vásárlására. Az elhúzódo építkezés eredményeként 1948. március 20-án került átadásra, viszont az új helyet az osz-

tály nem sokáig élvezhette, mivel az Ortopéd-Baleseti és Sebészeti osztály kapta meg az épületet, az osztály pedig folyamatos helyváltoztatásra kényszerült (5. a, b ábra) (3).

Mérföldkő volt az osztály életében az 1956. októberi beköltözés a *Lazarett épületébe*, erre már *Dr. Frankl József* (1949–1979) osztályvezetői tevékenysége alatt került sor. Elévülhetetlen érdemei vannak Kaposi Mór életének és munkásságának feltárásában, hiteles születési adatait is ő kutatta fel, orvosi és orvostörténeti munkái szerteágazóak voltak. Orvosi munkássága mellett verseket, drámai költeményeket és felnőtteknek szánt meséket írt. Ez az ő meséje a szépségről (6. ábra).



a



b

5. a, b ábra

A csapatkórház (Lazarett) homlokzata és kórterme 1887-ben a Lazarett épületében



Az igazi szépség

A városi park tavának ragyogó tükrében naphosszat nézegette magát a páva. Nem győzött betelni szépségével és büszkén mutogatta magát.

A gyerekek meglesték és amikor gondolatainak szárnyán talán éppen a páva-mennyországba szállva sétált, rárohantak, lefogták és kitépték az összes farktollát.

Nyomorultsága szinte élőhalottá dermesztette. Nem mert sem sétálni, sem a tóhoz menni; meztelen koldusnak érezte magát. Megszökött és hazatért falusi szüleihez. Apja így szólt hozzá: – Örülök, hogy ismét itthon vagy, majd én tovább oktatlak. – Anyja zokogva ölelte át.

Teltek a hetek, a hónapok, az évek. A kis páva gyönyörűen haladt tanulmányaival. Apja egyre fűtötte fejlődési vágyát, anyja az otthon melegét biztosította számára. Észre sem vették, hogy a farktollak újra kinőttek, színük pedig idővel megfakult.

A test szépsége bizonytalan tartamú és biztosan múlandó, a szellemé viszont életünk végéig elkísér bennünket, sőt még utódainknak is átadható.

6. ábra

Dr. Frankl József: Az igazi szépség

A Lazarett, ahol az osztály helyet kapott, régi, ismert épülete volt Kaposvárnak, és katonakórházként funkcionált 1886-tól az anyaépülettől 2 utcányira, a gróf Apponyi utcában. A katonák mellett civileket is fogadtak, 80 ágyon 11 betegszobában kezeltek bőr- és nemibetegeket. A kórház 1956-ban vette át az épületet a honvédségtől a legszükségesebb felújítási munkálatok után. Az osztály 47 ágyal az emeleten, a Somogy Megyei Bőr- és Nemibeteg Gondozó a földszinten, Dr. Kordoványi Dezső

vezetésével nyert elhelyezést. Már 1964-ben a kórház rekonstrukciós tervének megbeszélésein szóba került a bőrgyógyászati épület romló külső-belső állapota, új osztály építésének szükségessége, a kórház területén való elhelyezése, de ez 2012-ig váratott magára (7. ábra) (3).

1979. február 16-án, Dr. Frankl József nyugállományba vonulását követően Dr. Nagy Gyulát (1979–2003) nevezték ki osztályvezető főorvosnak (8. ábra), akinek osztályépítő szakmai tevékenysége mellett kórház történeti



7. ábra

A bőr és nemibeteg osztály épülete a gróf Apponyi Albert utcában (előzőleg Marx Károly, ill. Rózsa utca)



8. ábra

Dr. Nagy Gyula



9. a, b ábra

2003-ban Battyáni Zita és Zachariás István. Bőrgyógyászati Osztály (2007)

kutatásai és közleményei is maradandóak. Foglalkozott az arzén expozíció következményeivel, genodermatosisok kutatásával, orvostörténeti cikkeiben *Kaposi Mór* életét és munkásságát tanulmányozta. Az ő nevéhez fűződik, hogy kórházunk *Kaposi Mór* nevét vette fel 1991-ben. Ebben az időben az ellátás 39 ágyon zajlott, ebből 8 ágyat az onkológiai betegek foglaltak el. 1981-ben történt az épületen egy rekonstrukció, erre az időre visszaköltözött osztályunk a kórház anyaépületébe 21 ágygal. A megpróbáltatások 1984-re értek véget, és már jobb körülmények között, 47 ágyon folytatódhatott a munka. A földszinten a gondozó mellett helyet kapott a mycológiai, STD labor, fotokemoterápiás kezelő helyiség PUVA6200 készülékkel. A bőrgyógyászati szakrendelést *Dr. Zachariás István* vezette (9. a, b ábra).

Dr. Nagy Gyula nyugállományba vonulását követően megbízottként *Dr. Biczó Zsuzsanna* vezette az osztályt, tőle vette át 2003. szeptember 1-től *Dr. Battyáni Zita* (2003–2022), aki komoly klinikai szakmai múlttal a háta mögött állt neki az osztály átszervezésének. Az első ilyen fejlődés az informatikán alapult, mellyel az adminisztráció egy-

szerűsödött, de kihívás is volt az addig írógéphez szokott személyzetnek. 2004 tavaszára elkészült a kiemelt kezelő, ahol kisbészeti beavatkozásokra nyílt lehetőség plasztikai sebész segítségével. 2005-ben beindult az STD ambulancia tevékenysége külön óraszámmal, majd a személyi feltételek teljesülését követően dermato-onkológia, allergo-immunonológiai rendelés is el tudott indulni. 2009-ben biológiai terápiás centrum lettünk, így bővültek terápiás lehetőségeink ma már számos kórképben (10. a, b ábra).

A második mérföldkő osztályunk életében a kórházi főépületbe való költözésünk, és ezt az új kórházi tömb építése tette lehetővé. Már évtizedes törekvés volt a kórház vezetése részéről, hogy a régi pavilon-rendszert felszámolva, gazdaságosabb, egy tömbben megvalósuló kórházat hozzon létre. Ezt *Dr. Repa Imre* akkori kórházigazgató váltotta valóra, s a megmaradt pavilonok is összekötésbe kerültek a főépülettel. Osztályunk az Északi tömb 1. szárny 2. emeletére, a szakrendelések pedig a földszintre költöztek. Eszközparkunk bővülése – CO2 laser, soft laser, fényterápiás eszközök, dermatoscopok, digitális fényképezőgép – az új tömbbe való költözésünkhöz köt-



10. a, b ábra

Ismét a kórházi tömbben



11. a, b ábra

Szakmai rendezvény a Bőrgyógyászati osztály 140. évfordulója alkalmából (2016)

hető. A szakmai feltételek folyamatos fejlesztése mellett tudományos munkája is kiemelendő a dermato-onkológia, melanoma malignum prognózisát meghatározó tényezők kutatása területén (11. a, b ábra).

A régi Lazarett épülete elavultsága miatt időközben lebontásra került, helyén jelenleg az Ügyészség modern épülete áll, és már csak a régi fényképek őrzik a régi bőrgyógyászat épületét az akkori Marx Károly utcában.

Ez osztályunk viszontagságos története, mely happy enddel végződik, hiszen munkakörülményeink jelentősen javultak, de beárnyékolja működésünket a privát szektor, mely elszívó erőt képvisel a munkaerőpiacon. Csökkenő orvos- és szakdolgozói létszám nehezíti a mindennapi betegellátást, a növekvő elvárások, és folyamatosan változó feladatok mellett.

IRODALOM

1. *AL Thorburn Paul Ehrlich*: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854–1915). *Br J Vener Dis.* (1983) 59(6), 404–405.
2. *Amanda Yarnell*: Salvarsan. *Chemical and engineering news.* (2005) 85(25).
3. *Szabó Gyuláné, Takácsné Karamell Alice*: A múlt falai hordozzák a jövő ígését. A Kaposvári Kórház 170 éves története-egykori épületei, tevékenysége, meghatározó egyéniségei. Kaposi Mór Megyei Kórházért Alapítvány. (2016).

Érkezett: 2024.03.01.

Közlésre elfogadva: 2023.03.25.

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.

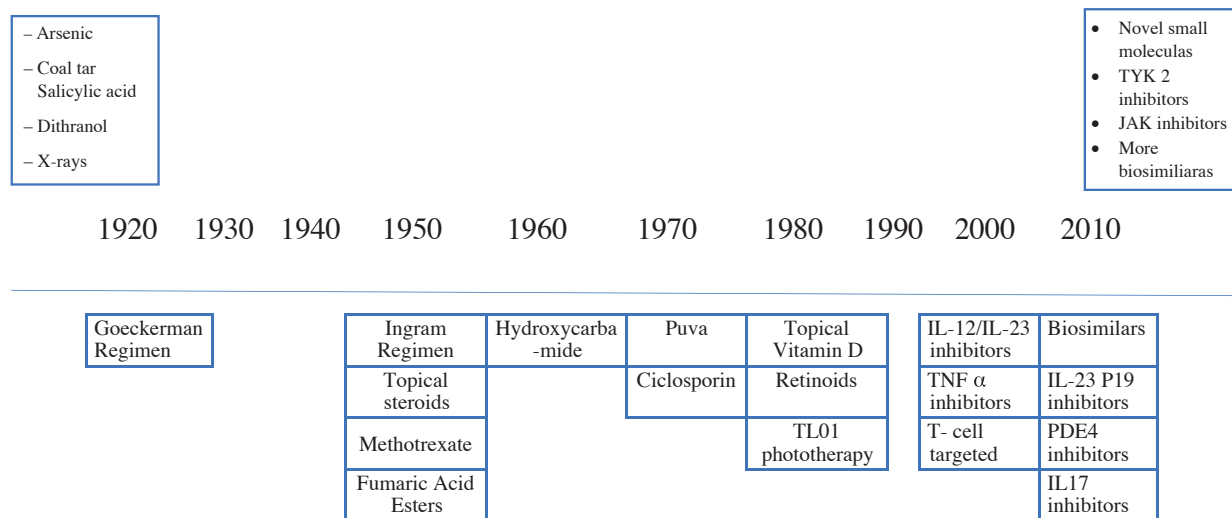
Plakkos psoriasis

A pikkelysömör kezelése az elmúlt 20 évben ugrás-szerű 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 (chrysoarobin), melynek szintetikus változata a dithranol (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 gyulladásoz 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).

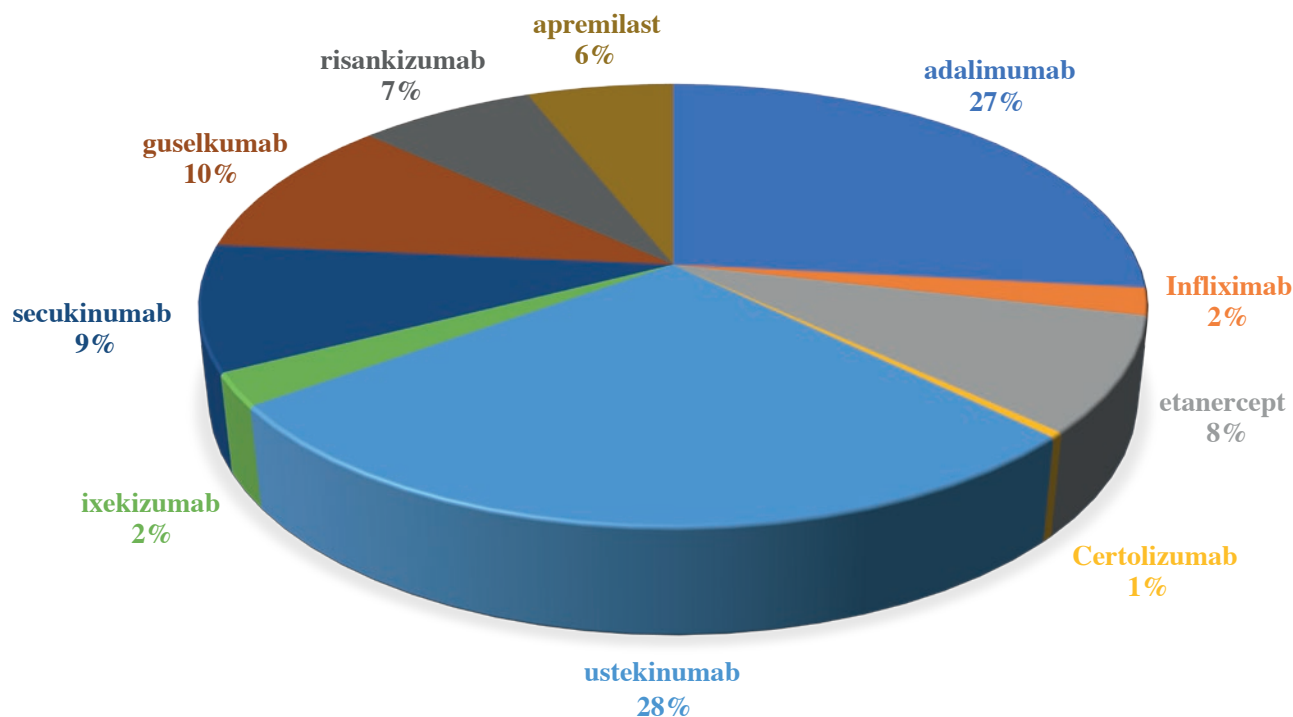
A tofacitinib egy Janus-kináz (JAK) inhibitor, amely a JAK1-et és a JAK3-at célozza meg, így szabályozza az immunválaszt a pikkelysömör patogenezisében szerepet játszó intracelluláris jelátviteli útvonalak megszakításán keresztül. Jelenleg a rheumatoid arthritis és az arthritis

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 szenzitizációjáért (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).

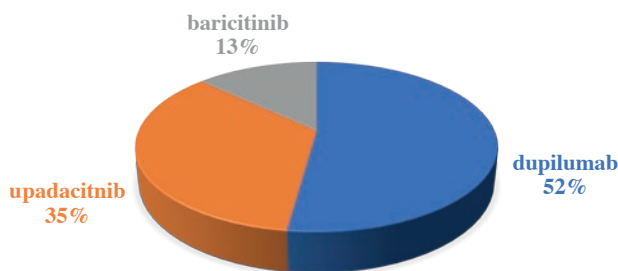
Gyakori mellékhatás a fejfájás, tünetmentes kreatin kináz szint, lipid szint emelkedése, valamint herpes simplex fertőzés. A baricitinib dózisa AD-ben napi 4mg, melyet a betegség kontrolljának elérésekor 2mg-ra lehet csökkenteni. A mellékhatás profilt figyelembe véve a kontrollok alkalmával érdemes a 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 szérum 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 antihisztamint 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 betegeknek. 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, szensibilizáló 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 gyulladásos, immunmediált kórképek esetén a pathomechanizmus részletes feltárása, a gyulladásos útvonalak 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 sikeressé 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.

Immunterápiás lehetőségek jelene, jövője

Present and future possibilities of immunotherapy

FÁBOS BEÁTA DR.

Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

Az allergén-specifikus immunterápia vagy deszenzitizáció ma már nem vitatott terápia az allergiás betegek ellátásában. A klinikai hatékonyság egy jól definiált immunológiai mechanizmuson alapul, amely elősegíti a szabályozó Treg-sejtek aktiválódását és csökkenti az allergének által kiváltott immunválaszt. A klinikai javallatok jól dokumentáltak, ma már abszolút indikációja van a darázs- és méhméreg injekciós immunterápiának, mely rendkívül hatékony, és azoknál a betegeknél érdemes megfontolni, akiknél súlyos, szisztémás tünetek jelentkeznek csípést követően. A légúti allergiák esetén (allergiás rhinoconjunctivitis és/vagy allergiás asztma) pollen és poratka szenzibilizáció esetén orális és subcután immunterápia ajánlható súlyos allergiás tünetek jelentkezésekor, amennyiben az allergén nem elkerülhető, ill. a gyógyszeres terápia nem tudja kontrolálni az allergiás tüneteket. Osztályunkon 2007-től vannak meg az allergológiai tevékenységhez szükséges személyi, és tárgyi feltételek, melyek lehetővé tették az immunterápia gyakorlását. A szerzők ismertetik a mindennapi allergológiai gyakorlatban alkalmazott deszenzibilizációs módokat, valamint áttekintik a még kutatási fázisban lévő immunterápiás lehetőségeket is.

Kulcsszavak:

**allergén specifikus immunterápia –
deszenzitizáció – deszenzibilizáció – venom
– immunterápia – orális immunterápia –
anaphylaxis**

SUMMARY

Our department has had the personal and substantial conditions necessary for allergological activity since 2007. Allergen-specific immunotherapy or desensitization as an extremely effective therapy is accepted for the treatment of patients with allergic diseases. Clinical efficacy is based on well-defined immunological mechanism that promotes the activation of regulatory Treg cells and reduces the immune response induced by allergens. The clinical indications are well documented. Wasp and bee venom injection immunotherapy in case of severe, systemic symptoms after exposure is absolutely indicated.

In case of respiratory allergies (allergic rhinoconjunctivitis and/or allergic asthma), pollen and dust mite sensitization, oral and subcutaneous immunotherapy is recommended if clinical symptoms are severe or the allergen can not be avoided or drug therapy is not able to control allergy's symptoms. The authors describe the desensitization methods used in their everyday practice, as well as review on the immunotherapies that are still in research phase.

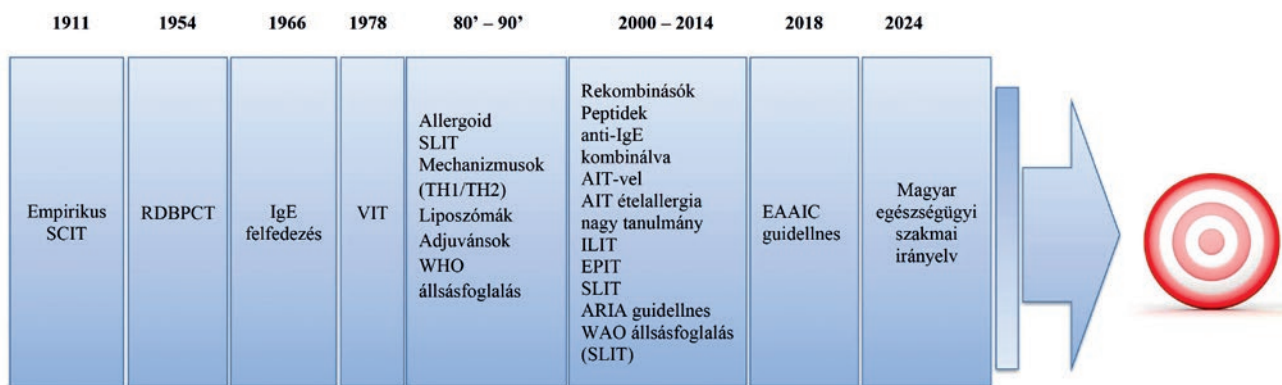
Key words:

**allergen-specific immunotherapy –
desensitization – desensitization – venom
– immunotherapy – oral immunotherapy –
anaphylaxis**

Rövidítések jegyzéke:

AIT Allergén specifikus immunterápia
SCIT Subcután immunterápia
RDPBCT Random, kettős vak, placebo-kontrollos próba
VIT Venom immunterápia
SLIT Sublinguális immunterápia
ILIT Intralymphaticus immunterápia
EPIT Epikután immunterápia
HDM Házipor atka
FA-AIT Ételallergia allergén immunterápiája
OIT Orális immunterápia

A WHO szerint az allergia jelenleg a harmadik helyen áll a leggyakoribb krónikus betegségek listáján, és a civilizáció egyik súlyos fenyegetését jelenti (1, 2). Ez a betegségek heterogén csoportja, beleértve a bronchiális asztmát, az allergiás rhinitist, az ételallergiát és az atópiás dermatitist. Az IgE-függő atópiás betegségek a legkritikusabb csoportba tartoznak, amelyek nem megfelelő immunválaszt eredményeznek az ismert és potenciálisan ártalmatlan allergénekre.



1. ábra

Mérföldkövek az allergén immunterápia történetében. AIT, allergén immunterápia; EPIT, Epicutan ImmunoTherapy; FDA, Élelmiszer- és gyógyszeradminisztráció; IgE, immunglobulin E; ILIT, intralimfatikus immunterápia; RDBPCT, véletlenszerű, kettős vak, placebo-kontrollos próba; SCIT, Subcutaneous ImmunoTherapy; SLIT, Szublingvális Immunterápia; Th, T-sejtek segítő; VIT, Venom Allergen ImmunoTherapy; WAO, Allergia Világszervezet; WHO, Egészségügyi Világszervezet

Allergén specifikus immunterápia (AIT):

Az AIT az I.-es típusú allergiás betegségek oki kezelése szolgál, mint az allergiás rhinoconjunctivitis, athma bronchiale, gyerekek étel allergiája, hymenoptera csípés anafilaxia. A kezelés során a releváns allergéneket fokozatosan növekvő mennyiségben, vagy monodózis formájában visszaadjuk a szervezetbe. A kezelés célja az allergének által kiváltott tünetek csökkentése, hosszú távú kiújulás megelőzése. Jelenleg ez az egyetlen azonosított, bizonyítottan hatékony betegség módosító beavatkozás (3). Az allergén beadása jelenleg többnyire subcutan injekcióval vagy szublingvális beadással történik, mindkét módszer már alaposan tanulmányozott, és széles körben elterjedt módszer az allergológiai gyakorlatban, hiszen az AIT tényleges születési éve 1911, amikor Leonhard Noon a *Lancet* folyóiratban bemutatott egy tanulmányt a hígított pollen kivonat szubkután alkalmazásáról az allergiás rhinoconjunctivitis kezelésére. Figyelemre méltó, hogy az eljárást magán tesztelte (4).

Ezen módszereknek megvannak az előnyei, hátrányai, így folyamatos az igény újabb módszerek fejlesztésére, biomarkerek ismeretére, mellyel a kezelés hatékonyságát lehet lemérni. Az immunterápia fejlődése várhatóan az allergén bejuttatási módok, az allergén származékok, módosított allergének, valamint a biológiai szerekekkel történő kiegészítése tekintetében következik be (1. ábra).

Az AIT hatásmechanizmusa, prediktív biomarkerek

Az AIT több immunológiai úton működik (5). A hatásmechanizmusok közé tartozik a hízósejtek és a bazofilek nagyon korai deszenzitizációjának kiváltása (6); specifikus szabályozó T és szabályozó B sejt válaszok generálása (7); az allergénspecifikus IgE, IgG4 és IgA szabályozása (8); az effektor sejtek számának és aktivitásának csökkenése a célszervek nyálkahártyájában, beleértve a hízósej-

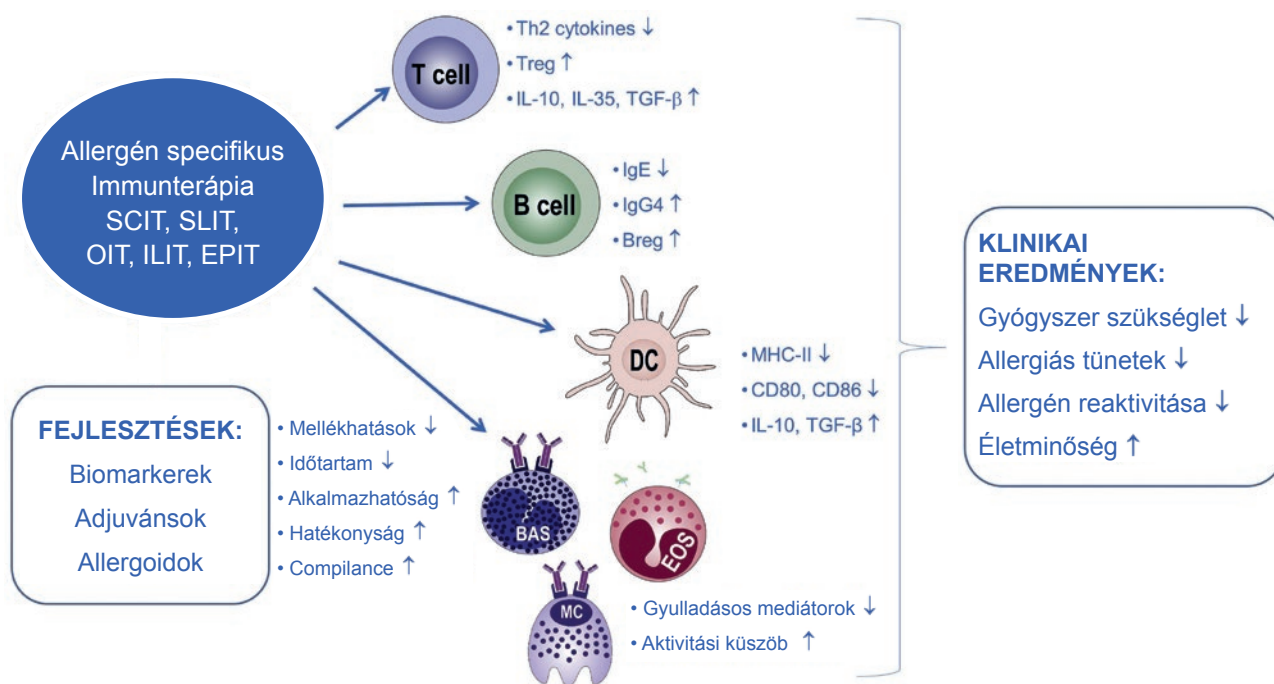
teket, a bazofileket, az eozinofileket és a 2-es típusú veszületett limfoid sejteket és csökken a keringésben lévő bazofilek aktivitása (9) (2. ábra).

A hatékony AIT mechanizmusának részletes ismerete azonban még mindig hiányzik. Továbbá nem világos, hogy a megváltozott hosszú távú memória a T-sejt vagy a B-sejtben található-e. A tolerancia indukciójának és perszisztenciájának hátterében álló mechanizmusok megértése kulcsfontosságú az egyénre szabott új és hatékonyabb stratégiák azonosítása, valamint a klinikai válasz prediktív biomarkereinek megállapítása szempontjából. Eddig számos biomarkert vizsgáltak: IgE [total IgE, specifikus IgE (sIgE) és sIgE/Total IgE arány]; IgG-alosztályok (sIgG1, sIgG4, sIgE/IgG4 arány); szérum inhibitor aktivitás az IgE-re (IgE-FAB és IgE-BF); bazofil aktiválás; citokinek és kemokinek; sejtes markerek (T reg., B reg., dendritikus sejtek) és in vivo tesztek. Különösen a specifikus IgE-aktivitást (sIgE/total IgE arány) és a szérum IgE-FAB-t tekintik jelenleg potenciális biomarkereknek, és az allergén-specifikus IgG4 biomarkerként való alkalmazása javasolt a hatékonyság leéréséhez, de a gyakorlatban a mai napig nincs olyan validált és általánosan elfogadott biomarker, amely előre jelezné AIT-re adott klinikai választ (10).

Az allergológiai gyakorlatban alkalmazott AIT módszerek

Hymenoptera venom szenzibilizáció (VIT)

A *Hymenoptera* méregallergia az egyik legsúlyosabb allergiás betegség, jelentős az anafilaxiás reakció előfordulási gyakorisága, ami potenciálisan halálos kimenetelű. A klinikai kép a csípés helyén fellépő nagy lokális reakcióktól, a szisztémás reakciókig változik. Nagy lokális reakció a 10 cm-nél nagyobb átmérőjű duzzanat, amely 24 óránál tovább tart. A szisztémás reakció sú-



2. ábra

Az immunoterápia hatásmechanizmusai: Treg indukció; IL-10 és TGF-β, citokinek termelése a szabályozó dendritikus sejtek (regDC) aktivációja és az immunmoduláló célsejtek, mint B-sejtek, hízósejtek/bazofilek, amelyek az IgE termelést csökkentik az IgG4 „blokkoló antitestek” termelésével

lyossága nagyon eltérő, a közepesen súlyos, generalizált bőrtünetektől álló reakcióktól a szív- és légzőrendszert érintő súlyos, életveszélyes anafilaxiás reakciókig (11). A szisztémás reakciók prevalenciája 0,3-8,9%, anafilaxia az esetek 0,3-42,8%-ában fordul elő (12). *A Hymenoptera* méreggel szembeni anafilaxiás reakciókban szenvedő betegek esetében az egyetlen betegségmódosító kezelés az allergén-specifikus méreg immunoterápia (VIT). Az immunoterápia célja az immuntolerancia helyreállítása, a rovarcsípés utáni szisztémás allergiás reakciók megszüntetése. Az első tiszta méregkivonatot alkalmazó immunoterápiát 1974-ben hajtották végre (13), s azóta számos fejlesztés történt. Az eljárás szubkután injekciók sorozatából áll, egy kétféle eljárás, amely egy felépítési és egy fenntartó szakaszból áll. A fenntartó dózis eléréséig eltelt idő az alkalmazott protokolltól függ, mely lehet hagyományos, rush, ultra-rush vagy cluster protokoll. A felépítési szakasz a hagyományos felépítés esetén több hetet vagy hónapot is igénybe vehet, vagy csak néhány napot vagy órát rush vagy ultra-rush technika esetén (14). Az ajánlott kezdő adag 0,001 és 0,1 µg között van. A fenntartó szakaszban a szubkután injekciókat a kezelés első évében általában négyhetes időközönként, a második kezelési évben hathetente, a VIT harmadik és ötödik évétől pedig nyolchetente kell alkalmazni. A betegek többsége 100 µg-os fenntartó adagot alkalmaz, bizonyos esetekben viszont szükség lehet a dózis 200 µg-ra emelése (15). Általánosságban elmondható, hogy a *Hymenoptera* VIT biztonságos, bár egyes esetekben potenciálisan életveszélyes szisztémás reakciók is előfordulhatnak, így csak olyan helyen végezhető, ahol SBO elérhető. Osz-

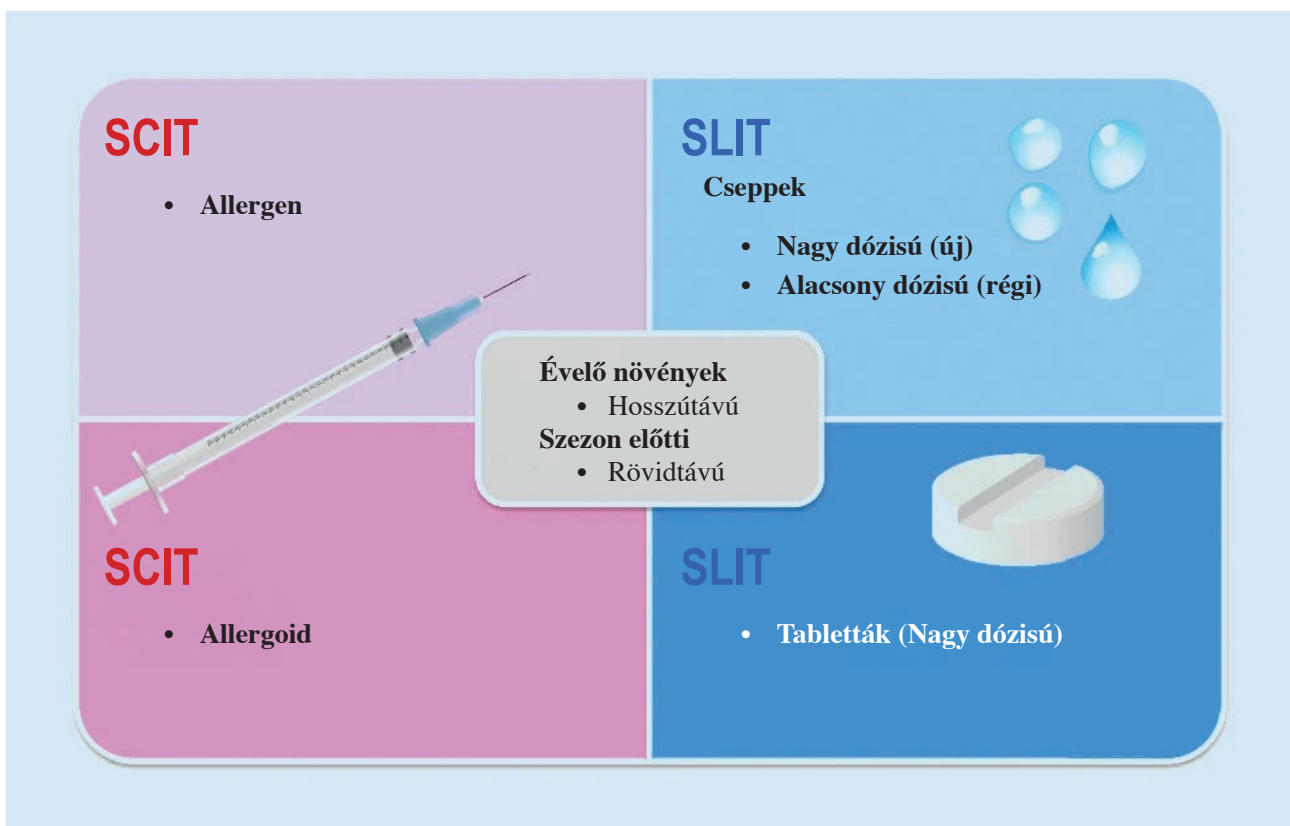
tályunkon előnybe részesítjük a rush protokollal történő felépítést, melyhez az egyénetet hospitalizáljuk, és ezzel az eljárással együtt igénylő, súlyos anaphylaxiás reakció nem volt. A jelenleg 49 immunoterápiában részesülő beteg közül 3 ízben észleltünk enyhébb allergiás reakciót, mely vénás antihisztamin adását követően rendeződött. A legújabb tanulmányban Pospischil et al. kimutatták, hogy a gyorsított VIT protokollok, nevezetesen a rush és az ultra-rush biztonságosabbak, mint a cluster protokollok, mivel kevesebb szisztémás reakciót jelentettek (16). A VIT 1970-es évek elején történt bevezetése után úgy gondolták, hogy élethosszig tartó terápiára lesz szükség. Később bebizonyosodott, hogy a betegek többségénél a VIT biztonságosan leállítható három-öt éves kezelés után. A kezelés hatékonysága a méhméreggel kezelt betegek 77-84%-ánál, a darázs méreggel kezelt betegek 91-96%-ánál bizonyult hatásosnak (17). Az aero- és élelmiszer-immunoterápiákkal ellentétben a VIT során kialakult immuntolerancia a kezelés abbahagyása után is élethosszig tartónak tekinthető (18). Mivel a terápia nyomon követésére és a hatékonyság értékelésére még nincs biomarker, a mai napig a kontrollált csípés jelenti a klinikai védetség aranystandardját (19). Bizonyos esetekben a VIT-t nem szabad abbahagyni, mint az emelkedett bazális szérumszint triptázzal és *KIT* D816V mutációval rendelkező egyéneknél, itt egész életen át tart a kezelés (20).

Aeroallergén deszenzibilizáció (SCIT/SLIT)

Az allergén specifikus immunoterápia szintén egy nagyon hatékony terápiás lehetőség allergiás rhinitisben/

rhino-conjunctivitisben szenvedő betegek esetén, allergiás asztmával vagy anélkül. Az első placebo-kontrollos vizsgálat SCIT-vel kapcsolatban 1954-ben történt, ezt követte az első SLIT vizsgálat 1986-ban. Mindkét vizsgálatban az allergiás légúti betegségekben szenvedő betegekre összpontosítottak. A kezelés megkezdése előtt nagyon fontos a klinikailag releváns inhalációs allergének kimutatása, a specifikus IgE-szenzitizáció bizonyítékával (21) ebben nyújtanak segítséget a ma már elérhető komponens alapú diagnosztikai módszerek. Ezen terápia elsősorban annak az egyénnek ajánlható, akinek közepesen súlyos, vagy súlyos légúti allergiás tünetei jelentkeznek, mely a szokásos napi tevékenységét zavarja, vagy alvásában gátolja, ill. a szokásos gyógyszeres terápiával betegsége nem kontrolálható. Az allergén-specifikus immunterápia hatékonysága és eredményessége a kiváltó allergének megfelelő azonosításától függ. A jelenlegi bizonyítékok arra utalnak, hogy mind a SCIT, mind a SLIT hatékony, a légúti tünetek csökkenésével és gyógyszerhasználattal jár. Számos tényező befolyásolhatja az AIT hatékonyságát, mint a poliszzenzitizáció, egyidejűleg fennálló asztma. Az allergénekhez kapcsolódó tényező, mint például: az allergénkivonatok szabványosítása, a SLIT készítmény és az allergén keverékek összetétele (egyes enzimatis aktivitású allergének, mint például a HDM, befolyásolhatják a SLIT cseppek hatékonyságát).

A mindennapi allergológiai gyakorlatban, mivel hatékonysági adatok alapján nem lehet különbséget tenni a két immunterápiás forma között, a SLIT a preferált kezelés, mivel kényelmes és biztonságos a beteg számára, otthonában saját maga alkalmazza, orvos-beteg kapcsolat csak a szer indítása, ill. a készítmény felírása során történik. Mellékhatás profil is kedvező, ritkán és enyhe mellékhatásokkal kell számolnunk alkalmazásuk mellett, mint pl. helyi reakciók (szájviszketés, torok irritáció, fülviszketés) A súlyos szisztémás allergiás reakciók kockázata kicsi. Ellenjavallata hasonló a subcután formához, ezek a súlyos, instabil, nem kontrolált asztma, bétablokkoló szedése, ill. átmenetileg kell felfüggeszteni alkalmazását aktív szájgyulladás, sebek esetén. Alkalmazás során a gyakori allergének kerülnek felírásra (parlagfű, fűfélék, nyírfa, éger, mogyoró, házi poratka). Hosszú távú perspektívából az AIT lényegesen költséghatékonyabbnak tekinthető allergiás rhinitis és allergiás asztma esetén, mint a gyógyszeres kezelés, viszont nagymértékben függ a betegek együttműködésétől. A másodlagos megelőzés szempontjai, különösen az új szenzibilizáció és az asztma kockázatának csökkentése, fontos indokok ahhoz, hogy már gyermek- és serdülőkorban legyen elkezdve a kezelés. Ebben az összefüggésben azokat a termékeket kell figyelembe venni, amelyek megfelelő hatásukat igazolták. SCIT vagy SLIT pollen- vagy atka-allergénekkel végezhető allergiás rhi-



3. ábra

A SCIT-hez nem módosított allergéneket használnak vizes vagy fizikailag adszorbeált (depó) kivonatok formájában, valamint kémiai módon módosított allergéneket (allergoidokat) depókivonatként. A SLIT allergén kivonatait vizes oldatok vagy tabletták formájában használatosak

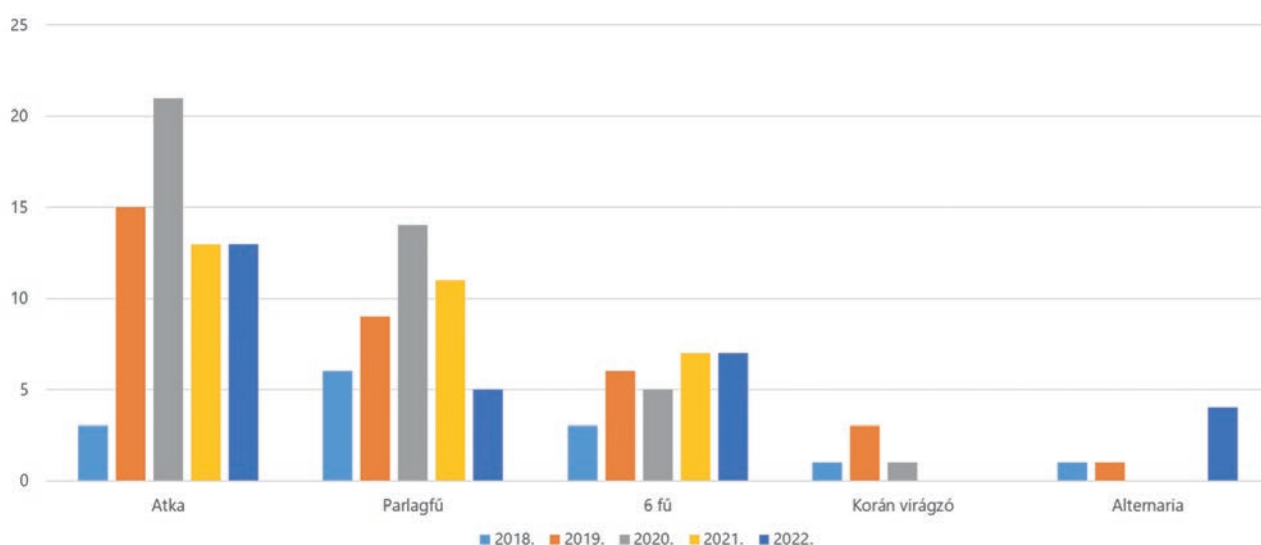
noconjunctivitisben szenvedő betegeknél olyan allergén-kivonatok felhasználásával, amelyek legalább egy kettős vak, placebo-kontrollos (DBPC) vizsgálatban bizonyítottan hatásosak. AIT-adherencia javítása az egyik legfontosabb jövőbeli cél a terápia hatékonyságának biztosítása érdekében (3. ábra).

AIT atópiás dermatitisben

Bőrgyógyászati szempontból kihívást jelent a közepes-súlyos atópiás dermatitis kezelése, mely mellett gyakori társbetegség a rhinitis allergica, asthma bronchiále. Mivel a bőrgyógyászoknak vezető szerepe van ezen betegek kezelésében, gondozásában, érdemes tájékozódni, hogy az AIT milyen helyet foglal el a terápiás palettán. AD-t a T helper 2 (Th2)-domináns gyulladásos immundeviáció jellemzi, más Th-típusú sejtek, mint a Th17, Th22 és Th1 is hozzájárul a gyulladásos mechanizmus-hoz és a szabályozó T-sejtek (Tregs) működése károsodott (22, 23). Bár számos új gyógyszer, például biológiai szerek és JAK-gátlók bevezetése nagymértékben növelte a terápia hatékonyságát, ennek az állapotnak a kezelése továbbra is nehéz, és a betegek gyakran visszaesnek, ha a kezelést abbahagyják. Ezért sürgősen szükség van olyan stratégiákra, amelyek megfordíthatják az immunrendszer eltérését és módosíthatják az AD patofiziológiáját. Az allergén-specifikus immunterápia (AIT) megváltoztathatja az allergiás betegségek progresszióját, és számos klinikai vizsgálatban bizonyította terápiás hatékonyságát AD-ben (24, 25, 26). A mechanizmus magában foglalhatja az allergén-specifikus immunglobulin E (IgE) és az IgG4 közötti egyensúly szabályozását és/vagy a szabályozó T-sejtek (Tregs) indukcióját (27). Az AIT AD elleni terápiás hatékonysága azonban betegeként változó, és ezek a hatékonyságot befolyásoló paraméterek további kutatásra szorulnak. Az AD-betegekben az IgE antitestek élelmiszerrel,

pollenekkel kimutathatók, de alapvető patogenetikai szerepe a *D. pteronyssinus* és a *D. farinae*-nek van, melyet jól szemléltet a Kórházunkban kiváltott immunterápiás oldatoknak a megoszlása (4. ábra).

AIT hatékonyságát AD-ben már több klinikai tanulmány igazolta, JJ Yepes-Nuñez metaanalízise, mely huszonhárom randomizált, kontrollos vizsgálatot tekintett át, amelyben 1957 főként háziporatkára érzékeny felnőtt és gyermek vett részt, kimutatta, hogy a kiegészítő SCIT és SLIT hasonló relatív és abszolút hatásokkal jár, és jelentős javulást eredményez az AD súlyosságában, ami a SCORAD-érték 50%-os csökkenését jelenti, ill. az életminőségben is jelentős javulást hozott. Igaz, a mellékhatás is kismértékben növekedett, azonban SLIT esetében ez csupán elhanyagolható. Összességében a SLIT-et jobban tolerálhatónak tartják, mivel kevesebb a szisztémás mellékhatás (28). A hangsúly itt a helyi reakciókon van, mint például a száj, az ajkak és az arc duzzanata, amelyek általában nem igényelnek specifikus terápiát (29). Egy közelmúltban közzétett, mintegy 9000 SCIT- és SLIT-beteg retrospektív adatelemzése során a 3 év utáni adherenciát SCIT esetében 35-37,5%-nak, nyelv alatti alkalmazás esetén pedig csak 9,6-18,2%-nak találták (30). Ezért itt előnyös lehet a rövidített terápia a tünetek gyors javulásával, valamint a hosszú távú terápiás sikert biztosító mechanizmusokkal. A tanulmányok heterogenitása azonban nagyon megnehezíti az adatok szisztematikus áttekintését, metaanalízisben történő összehasonlítását és elemzését. Ezen korlátok miatt az AD aeroallergénnel történő kezelése ma még csak kiegészítő terápiaként javasolható olyan kiválasztott betegeknél, akik nem reagálnak a hagyományos terápiára, összefüggés van az aeroallergénekkal szembeni érzékenység és az atópiás dermatitisz (AD) súlyosbodása között, atópiás társbetegségek (bronchialis asztma, rhinoconjunctivitis) klinikailag jelentős aeroallergénekkal szembeni érzékenység esetén, ha aerogén eredetű ekcéma



4. ábra

Az allergológiai ambulancián alkalmazott szublingvális allergén oldatok felírás gyakorisága, mely tükrözi beteganyagunkban elforduló leggyakoribb allergéneket

gyanúja merül fel (31). További tanulmányok várhatók a tekintetben, hogy az AIT korai bevezetésével megakadályozható-e az allergiás menetelés, kiút lehet-e a megelőzés tekintetében. Ehhez itt is szükségesek még a biomarkerek (IL-16, CCL-17, IgG4), melyekkel lemérhető, nyomon követhető a kezelés eredményessége, ill meghatározható a kezelés időtartama (32).

Orális deszenzibilizáció ételallergiában FA-AIT (OIT)

Az ételallergia jelentős, életet veszélyeztető megbetegedés, jelentős életminőségi romlást ró az érintett egyénre, a gyerekek 8%, a felnőttek 5%-át érinti a nyugati társadalmakban. Az IgE által közvetített FA tünetei lehetnek bőrtünetek (urticaria, angioödéma, súlyosbodó ekcéma, bőrpír, viszketés), GI-tünetek (fájdalom, hányás, hasmenés), légzőszervi tünetek (köhögés, torok- vagy mellkasi szorító érzés, zihálás) és szív- és érrendszeri tünetek (tachycardia, hipotenzio, szédülés vagy eszméletvesztés). A tünetek általában a lenyelést követően percek és 2 óra között jelentkeznek. Alacsony pozitív prediktív értéke van az ételallergia saját maga által bejelentett tüneteinek, és az anamnézis önmagában nem diagnosztikus (33). Az allergiás táplálék kiiktatása jelenti a kezelés alappilléret, még akkor is, ha az adott étel szigorú elkerülése gyakran irreális terápiás megközelítés, különösen, ha az étrend alapvető összetevője (pl. tojás, tej), vagy nehéz a rejtett, vagy keresztreakáló allergének azonosítása miatt (34). Egyre nagyobb az igény az új kezelési stratégiák iránt, különösen az ételallergia allergén immunterápiája (FA-AIT) orális (OIT), szublingvális (SLIT) vagy epicutan (EPIT) formája. Az ételallergia elleni immunterápia (FA-AIT) első esetét 1908-ban írták le tyúktojással (HE) (4); s a terápia alapelvei változatlanok maradtak, azaz a táplálék-allergén fokozatosan növekvő adagjának orális, szublingvális vagy szubkután adagolásából áll (33), melynek hatására nő a reakciós küszöb (deszenzibilizáció), és a kezelés végén tartós válaszképtelenség alakul ki. Az orális AIT-t esetén az allergént vagy azonnal lenyelik (OIT), vagy egy ideig a nyelv alatt tartják (SLIT). Ezek a terápiák a vizsgálatok során jelentős előnyöket mutattak az OIT-en vagy SLIT-en átesett betegeknél a hatékonyság tekintetében, különösen tehéntej-, tyúktojás- és földimogyoró-allergia esetén. Gyakran jelentettek nemkívánatos eseményeket az AIT során, így csak nagy allergológiai tapasztalattal rendelkező helyen szabad végezni ezt az immunterápiás formát. A FA-AIT olyan esetben ajánlható, ha az egyén a környezetében tartósan érintkezik az élelmiszerrel (pl. szakácsok, tejüzemi dolgozók), ill. képtelenek a megfelelő étrend betartására. 1908 után 1998-ban Tej, tojás, hal hatékony és biztonságos orális immunterápiáját publikálta Patriarca és mts. egy kisebb betegcsoporton először (34). Földimogyoró allergia esetén anafilaxa kezelésére került forgalomba egy standardizált készítmény, mely Palforzia® nevű, földimogyoró liszt alapú, szájon át szedhető gyógyszer. 2020 óta már alkalmazzák az USA-ban, és már nálunk is elérhető. 4-17 éves gyermekek földimogyoró allergiájának kezelésére alkalmazott gyógyszer. Két fő vizsgálat,

amelyben 671 beteg vett részt, kimutatta, hogy a Palforzia segíthet néhány betegnek elviselni kis mennyiségű földimogyorót, csak enyhe tünetekkel. Az egyesült államokban végzett első két klinikai vizsgálat röviden úgy összegezhető, hogy az Artemis vizsgálat 175 résztvevőjének 58,3%-a tolerált 1000 mg földimogyorót a 9 hónapos kezelés végén 6, míg a pAlisAde felmérésbe tartozó 496 beteg közül a 12 hónapos kezelés végén 67,2% tolerált 600 mg-ot 5. sajnos komoly mellékhatások (epinephrin injekció adását szükségessé tevő anaphylaxia) is előfordult és a betegek 10,5%-a kényszerült a kezelés abbahagyására valamilyen mellékhatás miatt. A földimogyoróból származó zsírtalanított por nem adható súlyos vagy nem kontrollált asztmás betegnek, eosinophil oesophagitisben szenvedőnek, továbbá azoknak, akiknek már volt életet veszélyeztető anaphylaxiája földimogyorótól. A kezelés első fázisában, kórházi körülmények között a páciens több órán keresztül növekvő adag Palforziát kap egyetlen napon. A második fázisban az orvos növekvő adagokat ír fel kéthetente, az emelések is orvosi felügyelet mellett történnek, ez a szakasz legalább 22 hétig tart. Ha a beteg továbbra is tolerálja a kezelést, a harmadik fázisban napi adag kerül felírásra, hogy fenntartásuk a gyógyszer hatását 6 hónapig. Sajnos a kezelés költsége, valamint lehetséges mellékhatásai, amik gátat szabhatnak ezen kezelési forma szélesebb körű alkalmazásának, és inspirálja a kutatást olyan módszerek irányába melyek lényegesen kevesebb mellékhatással, nagyobb effektivitással járnak, mint az epikután forma.

Az allergén immunterápia lehetőségeinek sokszínűsége, fejlesztés alatt álló formák

Az AIT számos területen innovatív fejlesztéseken megy keresztül (pl. allergének, új beadási módok, adjuvánsok, gyorsabb és biztonságosabb dóziseszkalációs protokollok), amelyek közül néhányat már klinikai vizsgálatokban is vizsgálnak.

Epikután immunterápia (EPIT): Az allergént bőrön keresztül juttatjuk a szervezetbe okkluzív kötszer segítségével, mely elősegíti az allergén felszívódását. Vizsgálatok történetek: fű pollen, tej, tojás és a földimogyoróra. Földimogyoró-EPIT az egyének 48%-nál deszenzibilizációt eredményezett (1000 mg-os földimogyoró-táplálék-próbát teljesítettek, a maximálisan tolerálható dózis 10-szerezését). A 4-11 éves korcsoportban hatásosabb volt, mint az idősebbeknél. OIT jelenleg hatékonyabb módszer, mint az EPIT, viszont mellékhatás profilja kedvezőtlenebb. EPIT-TOPE vizsgálat-A Viaskin Peanut-val kezelték több mint egyharmada (37%) elérte a 3444 mg-os vagy nagyobb kumulatív reaktív dózist, ami több mint 10 földimogyorónak felel meg a 362 fős tanulmány szerint.

Intralymphatikus immunterápia (ILIT): Az allergén ismételt befecskendezése közvetlenül a nyirokcsomóba. Allergén dózis alacsonyabb, mint a szubkután terápia során, a kezelési idő lényegesen rövidebb (3 inj. 4 hetente). Kevesebb injekciót igényel, és kevesebb mellékhatással jár, a lágyéki nyirokcsomókba való injektálás ultrahangos irányítás segítségével történik. Az elért tolerancia hosszan tartó volt

és egyenértékű a SCIT-el, nyírfa, 5-fű, macska, kutya, poratka ellen. Venom allergénnel klinikai vizsgálat folyik.

Kombinált immunterápia biológiai szerekekkel: Azomalizumab OIT-nál kombinálva csökkenti az enyhe és súlyos reakciók kockázatát, a hatékonyságot növelő hatása viszont nincs. Dupilumabbal való kiegészítés viszont javíthatja az immunterápia hatásfokát, ez irányú vizsgálatok folyamatban vannak (36).

Összefoglalás

Hogy teljes legyen a körkép, meg kell említenem a gyógyszer deszenzibilizációt, melyre nagyon ritkán kerül sor, hiszen nagyon kevés olyan szer van, ami nem nélkülözhető vagy helyettesíthető egyéb hatóanyaggal, ill. a vitatott létjogosultságú, nehezen kivitelezhető Nikkel deszenzibilizációt, melynek szintén ismert a sémája. Az allergológiai munka szépségét ezek a kihívások jelentik, és ezekkel tudunk allergiás betegeink számára utat nyitni a gyógyulás, és nem csak a tünetmentesség irányába. A kitartó, és sokszor erő feletti munka kifizetődő, hiszen nagyon sok teljes értékű életet élő gyermek, felnőtt szabadul fel a halálos szorongástól. Az új lehetőségek, melyek a hatékonyabb immunválasz létrehozására, biztonságosságra, terápia rövidülésére irányul, még inkább javítani fogja a betegelégedettséget, s az igények növekedését.

IRODALOM

1. *Coca AF, Cooke RA.*: On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol.* (1923) 8, 163–182.
2. *Johansson SG, Bieber T, Dahl R, és mtsai.*: Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization. *J Allergy Clin Immunol.* (2004) 113(5), 832–836.
3. *Frew AJ, Frew AJ.*: Allergén immunterápia. *J Allergy Clin Immunol.* (2010) 125(2), 306–313. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.064
4. *Noon L.*: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* (1911) 177(4580), 1572–1573. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
5. *Akdis M, Akdis CA.*: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133(3), 621–631. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088.
6. *Novak N, Mete N, Bussmann C, és mtsai.*: Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) 130(5), 1153–1158. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.039
7. *van de Veen W, Stanic B, Yaman G és mtsai.*: IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 131(4), 1204–1212. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.014
8. *Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, és mtsai.*: Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol.* (2007) 178(7), 4658–4666. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4658
9. *Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, és mtsai.*: Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 134(5), 1193–5.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.029
10. *Shanji MH, Kappen JH, Akdis M, és mtsai.*: Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* (2017) 72(8), 1156–1173. DOI: 10.1111/all.13138
11. *Bilò B.M., Bonifazi F.*: Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* (2008) 8(4), 330–337. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32830638c5
12. *Bilò M.B.* *Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: From epidemiology to treatment.* *Allergy.* (2011) 66, 35–37. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02630.x
13. *Lichtenstein L.M., Valentine M.D., Sobotka A.K.*: A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *N. Engl. J. Med.* (1974) 290, 1223–1227. DOI: 10.1056/NEJM197405302902204
14. *Golden D.B., Valentine M.D., Kagey-Sobotka A. és mtsai.*: Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann. Intern. Med.* (1980) 92(5), 620–624. DOI: 10.7326/0003-4819-92-5-620
15. *Sturm G.J., Varga E.M., Roberts G. és mtsai.*: EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* (2018) 73(4), 744–764. DOI: 10.1111/all.13262
16. *Pospischil I.M., Kagerer M., Antonio C. és mtsai.*: Comparison of the Safety Profiles of 3 Different Hymenoptera Venom Immunotherapy Protocols: A Retrospective 2-Center Study of 143 Patients. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (2020) 181(10), 783–789. DOI: 10.1159/000509187
17. *Ruëff F, Vos B., Oude Elberink J. és mtsai.*: Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy.* (2014) 44(5), 736–746. DOI: 10.1111/cea.12275
18. *Krishna M.T., Ewan P.W., Diwakar L. és mtsai.*: Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin. Exp. Allergy.* (2011) 41(9), 1201–1220. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03788.x
19. *Aßmus K., Meissner M., Kaufmann R. és mtsai.*: Benefits and limitations of sting challenge in hymenoptera venom allergy. *Allergol. Select.* (2021) 5, 45–50. DOI: 10.5414/ALX02148E
20. *Šelb J., Rijavec M., Eržen R. és mtsai.*: Routine KIT p.D816V screening identifies clonal mast cell disease in patients with Hymenoptera allergy regularly missed using baseline tryptase levels alone. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2021) 148(2), 621–626. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.043
21. *Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. és mtsai.*: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* (2018) 73(4), 765–798. DOI: 10.1111/all.13317. Epub 2017 Oct 30.
22. *Zhang D.J., Hao F., Qian T. és mtsai.*: Expression of Helper and Regulatory T Cells in Atopic Dermatitis: A Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* (2022) 10. DOI: 10.3389/fped.2022.77799
23. *Stelmaszczyk-Emmel A., Zawadzka-Krajczka A., Szypowska A. és mtsai.*: Frequency and activation of CD4+CD25 FoxP3+ regulatory T cells in peripheral blood from children with atopic allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* (2013) 162(1), 16–24. DOI: 10.1159/000350769.
24. *Lee J., Park C.O., Lee K.H.*: Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* (2015) 7(3), 221–229. DOI: 10.4168/air.2015.7.3.221
25. *Zhou J., Chen S., Song Z.*: Analysis of the long-term efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy for atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* (2021) 42(2), e47–e54. DOI: 10.2500/aap.2021.42.200126
26. *Lange S.S., Cardili R.N., Melo J.M.L. és mtsai.*: Efficacy of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* (2022) 10(2), 539–549. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.060
27. *Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza G. és mtsai.*: Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* (2018) 14(1), 61–68. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1401469
28. *Calderón MA, Simons FE, Malling HJ. és mtsai.*: Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship

- with the safety profile. *Allergy*. (2012) *67*(3), 302–311. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x
29. *Vogelberg C, Brügggenjürgen B, Richter H. és mtsai.*: Real-world adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma. *Patient Prefer Adherence*. (2020) *14*, 817–827. DOI: 10.2147/PPA.S242957
 30. *Yepes-Nuñez J.J, Guyatt GH., Gómez-Escobar L.G. és mtsai.*: Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. (2023) *151*(1), 147-158. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.020
 31. *Traidl S, Werfel T.*: Allergen immunotherapy for atopic dermatitis. *Hautarzt*. (2021) *72* (12), 1103-1112. DOI: 10.1007/s00105-021-04909-y
 32. *Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O. és mtsai.*: Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *J. Allergy Clin. Immunol*. (2013) *132*(1), 110-117. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.044
 33. *Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW. és mtsai.*: Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. (2010) *126*(6), S1–58. DOI:10.1016/j.jaci.2010.10.007
 34. *Cantani A.*: Hidden presence of cow's milk protein in foods. *J Invest Allergol Clin Immunol*. (1999) *9*(3), 141–5.
 35. *Patriarca G., Nucera E., Pollastrini E. és mtsai.*: Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. (2003) *17*(3), 459-65. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01468.x.
 36. *Alvaro-Lozano M., Akdis CA., Akdis M. és mtsai.*: EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. (2020) *25*(25), 1-101. DOI: 10.1111/pai.13189
 37. *Carnes J., Gallego M., Moya R. és mtsai.*: Allergoids for Allergy Treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. (2018) *12*(2), 110-119. DOI: 10.2174/1872213X12666180221155908
 38. *Valenta R., Niespodziana K., Focke-Tejkl M. és mtsai.*: Recombinant allergens: What does the future hold? *J Allergy Clin Immunol*. (2011) *127*(4), 860-864. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.016

Érkezett: 2024.03.01

Közlésre elfogadva: 2024.03.25.

Fotodinámiás terápia kezelés formái, kezelés során szerzett tapasztalataink

Forms of photodynamic therapy treatment, our experiences during treatment

BARTA BARBARA ALEXANDRA DR.^{1,2}, NAGY LINDA DR.¹,
BATTYÁNI ZITA DR.¹, FÁBOS BEÁTA DR.¹

Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati osztály, Kaposvár¹
Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Onkológiai Centrum, Kaposvár²

ÖSSZEFOGLALÁS

A fotodinámiás terápia kezdeti lépéseit közel 100 éve ismertették, azonban a módszer világszerte csak az 1970-es években terjedt el. A kezelés elsősorban testfelszínen, illetve egyes üreges szervek belső felületén elhelyezkedő daganatok kezelésére alkalmas. A terápia során a kezelendő felületet az előírt inkubációs időt követően az adott fényérzékenyítő anyag abszorpciós maximumának megfelelő hullámhosszúságú fényvel világítjuk meg, mely során reaktív oxigén szabadgyökök képződnek a sejtek apoptosizációját és necrosizációját okozva. A PDT alkalmazásának egyik limitációja lehet az erős fájdalom, melynek minimalizálása érdekében alkották meg a daylight PDT protokollját, mely hatékonyságában nem különbözik a hagyományos kezeléstől, azonban a fájdalom jelentős mértékben lecsökken.

Kórházunkban a kezelés 2019-től daylight, majd 2022-től konvencionális formában is elérhető. Ez idő alatt körülbelül 140 beteg kezelése történt osztályunkon, háromnegyed arányban a konvencionális módszerrel. Terápiás hatékonyság széles skálán mozgott, mely fokozása érdekében egyes betegek esetében többszöri kezelés történt. 2023 tavaszán kezdtük a kezelés frakcionált ablatív lézeres előkezeléssel történő kombinációját.

Kulcsszavak:

**fotodinámiás terápia –
actinicus keratosis – lézer**

SUMMARY

The photodynamic therapy was described nearly 100 years ago, but the method has only become widespread worldwide in the 1970s.

It is mainly used to treat tumours on the surface of the body or on the inner surface of certain hollow organs. The therapy involves illumination the surface to be treated with light of a wavelength corresponding to the absorption maximum of the photosensitising agent after a prescribed incubation period. The treatment generates reactive oxygen free radicals causing apoptosis and necrosis of the tumour cells.

One of the limitations of PDT is severe pain. In order to minimise the pain, a daylight PDT protocol was developed, which is not different in efficacy from conventional treatment.

In our hospital, the treatment was available in daylight form from 2019 and in conventional form from 2022. During this period, about 140 patients have been treated in our department, three quarters of them with the conventional method. Therapeutic efficacy ranged widely. Some patients received multiple treatments to enhance the effectiveness of it. In spring 2023, we started combining treatment with fractional ablative laser pre-treatment.

Key words:

**photodynamic therapy –
actinic keratosis – laser**

A fotodinámiás terápia (PDT) kezdeti lépéseit több mint 100 éve Raab ismertette, aki 1900-ban azt a megfigyelést tette, hogy akridin jelenlétében besugarazva az Infusoria-sejtkultúrákat, azokban a sejtek pusztulása következik be (1). Arra a felismerésre, hogy a hematóporfirin nagyobb mértékben halmozódik fel a rákos sejtekben, mint az egészségesekben, egészen a hatvanas évekig kellett vár-

ni (2). Azonban a PDT csak 1978-ban terjedt el Dougherty munkássága révén, aki a malignus tumorok „fotoradioterápiája” céljából komplett eljárást dolgozott ki. Korábban elsősorban szisztémás fényérzékenyítő anyagokat használtak, azonban az utóbbi évtizedben a lokálisan alkalmazható delta-aminolevulinsav, illetve ennek metil-észtere, a metil-aminolevulinsav is elterjedt a gyakorlatban. Az

5-aminolevulinsavval végzett helyi PDT terápiát először 2009-ben *Kennedy és munkatársai* írták le (1,3).

A PDT hatásmechanizmusa és biofizikai alapja

A hatásos PDT-hez adekvát fényforrás, fotoszenzibilizátor és oxigén jelenléte szükséges. A kezelés során az adott fényérzékenyítő anyag szisztémás vagy lokális alkalmazását követően, a kezelendő területet az adott fényérzékenyítő anyag abszorpciós maximumának megfelelő hullámhosszúságú fényvel sugarazzák be. A bőrgyógyászati klinikai gyakorlatban lokálisan alkalmazzák a fényérzékenyítő anyagot, a kezelendő bőrfelületen egyenletesen elosztatva.

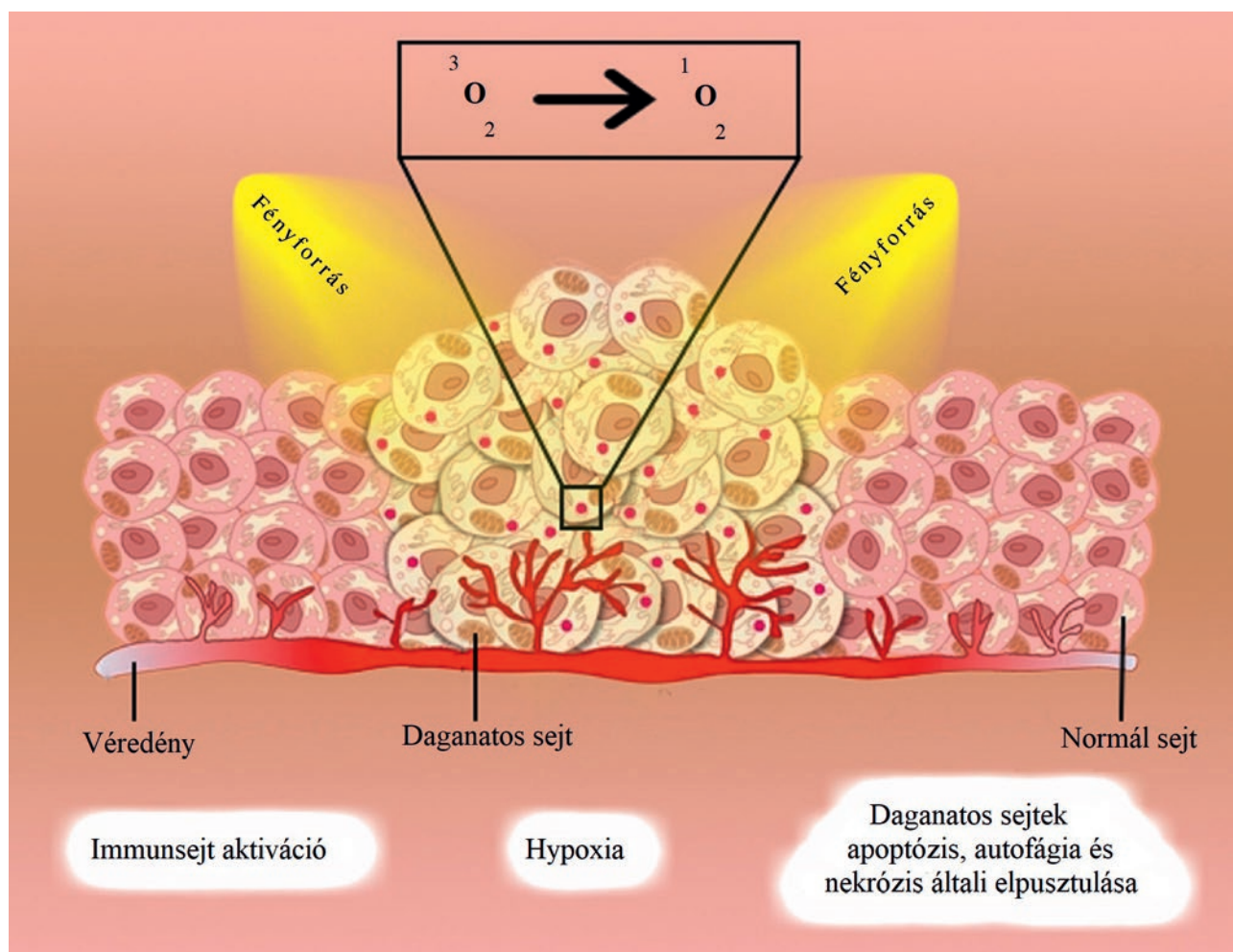
A terápia során a fényérzékenyítő anyagot elsősorban a gyorsan osztódó sejtekben halmozódik fel, melynek az oka, hogy ezen sejtek az alacsony sűrűségű lipoproteinek fokozottan veszik fel, melyeket a fényérzékenyítő anyagok mintegy „transzporterként” használnak. A felvett fényérzékenyítő anyagok sejten belül protoporphyrin IX-é (PPIX) alakul át, melyet a megfelelő hullámhosszúságú fényvel megvilágítva reaktív oxigén szabadgyökök, első-

sorban szinglet oxigén keletkezik, melyek a sejtek direkt károsítása révén azok apoptózisát és necrosisát okozzák. Emellett azonban egyes biomolekulák oxidációja is bekövetkezik, melyek sejtfolyamatokat változtathatnak meg. Ezek közé tartozik az enzimaktiváció, a mitokondriális légzési lánc megszakadása, a lizoszómális enzimek kiszabadulása, és a másodlagos szignál transzdukciós folyamatok serkentése.

A sejtek közvetlen károsodásán kívül indirekt hatásokkal is kell számolnunk, melyek a gyulladási reakciókat, az immunrendszert és a tumor érellátását befolyásolva alakulnak ki. A PDT indukálta daganat regresszióhoz a macrofágokból felszabaduló TNF-alfa, tumor specifikus T sejtek és citokinek járulnak hozzá. Továbbá az erek PDT okozta szűkülete irreverzibilisen károsítja a tumor vérellátását, melyhez a szűkületen kívül az erek stasisa és trombosisa is hozzájárul (*1. ábra*) (1, 4, 5).

Fotoszenzibilizátorok

A PDT három kulcsfontosságú eleme közül az egyik a fényérzékenyítő anyag, melynek számos kívánalmi vannak:



1. ábra
PDT hatásmechanizmusa

- kémiai tisztaság
- optimális szöveti penetráció
- gyors ürülés a normál szövetből
- nagyfokú szinglet oxigén képződés
- hiányzó toxicitás fény nélkül
- rövid felezési idő
- stabilitás szobahőmérsékleten
- rövid intervallum az adagolás és a maximális szöveti akkumulálódás között
- könnyű elérhetőség (5)

Kezelés során az első lépés a fényérzékenyítő alkalmazása szisztémásan intravénás injekció segítségével, vagy pedig a kezelendő területen egyenletesen elosztatva. Az utóbbi felhasználás előnye, hogy elkerülhető a szisztémás fényérzékenység. A napjainkban használt fényérzékenyítő anyagok egy része hidrofil, mint a klorin derivátumok (N-aszpartil-klorin), rodamin 123 és a porfinek (tetra-nátrium-mezo-tetrafenil-porfirin szulfonát). Ezek jellegzetessége, hogy az endosómákban és a lysoszómákban oszlanak el. A másik részük lipofil, mint a porfirinek (hemato-porfirin derivatum), porficének és a ftalocianinok. Ezek az anyagok jellemzően a membránokban oszlanak el (6).

A lokálisan alkalmazott fényérzékenyítő anyagok, mint a delta-aminolevulinsav (DALA), vagy ennek metil észtere, a metil-aminolevulinsav (MAL) a sejtekben metabolizálódnak, így fényérzékenyítő hatású protoporphyrin IX keletkezik. Míg a DALA aktív transzporttal jut a sejtekbe, addig a lipofil tulajdonságú MAL passzív transzporttal is átjut a sejtek membránján. A sejtekbe jutva ezen anyagok metabolizálódnak, és 5-aminolevulinsav (5-ALA) keletkezik. (7) Mivel a PDT hatékonyságát a fényérzékenyítő anyag és a fény penetrációja korlátozza, így az utóbbi időben már megjelentek az úgynevezett „második generációs” fényérzékenyítő anyagok (Verteporfin, Temoprofin), melyek abszorpciós maximuma a vörös, csaknem az infravörös tartományba esik (660-850 nm). Ezen anyagok előnye a csaknem 20 mm-es penetráció, azonban csak intravénásan alkalmazhatóak, mert nem penetrálnak a bőrbe. A féléletidejük a plazmában rövid, így nem alakul ki tartós fényérzékenység. A bőrgyógyászati klinikai gyakorlatban 5-ALA-t vagy MAL-t alkalmaznak lokálisan fotoszenzibilizátorként gél, krém, vagy oldat formájában (1).

Fényforrások

A fényforrások kiválasztása során fontos szempont, hogy az alkalmazott fénynek el kell jutni a bőr kezelni kívánt rétegeibe illetve a hullámhosszának illeszkednie kell a protoporfirin IX abszorpciós spektrumának csúcsához. Általánosságban érvényes, hogy a fény bőrbe történő penetrációja a hullámhosszal egyenesen arányos. A kék-zöld fény 0,5-2 mm mélyre, míg a vörös 6-10 mm mélyre is behatol a bőrbe (8).

A protoporfirin IX abszorpciós görbében 405 nm-nél található a legnagyobb csúcs, mely a kék fény hullámhossz-tartományába esik bele. Bár ez a hullámhossz a protoporfirin IX-et hatékonyan gerjeszti, azonban a bőrbe való penetrációja csekély mértékű. További abszorpciós csúcsok vannak

azonban az 510, 545, 580 és 630 nm-nél. Az onkodermatológiai gyakorlatban a legelterjedtebb a 630 nm hullámhosszú vörös fény alkalmazása. Bár a protoporfirin IX görbében nem ehhez a tartományhoz tartozik a legmagasabb abszorpciós csúcs, azonban a vörös fény a rövidebb hullámhosszúságú kék vagy zöld fényénél mélyebbre hatol a bőrbe (9).

A photodinámiás terápia indikációi

A PDT elsősorban a testfelszínen, illetve az üreges szervek belső felületén elhelyezkedő daganatok kezelésére alkalmas. Több területen is használható, mint például a tüdőgyógyászati, a szájsebészeti, húgyhólyag, nyelőcső és egyes nőgyógyászati elváltozások kezelésére. Jó fényáteresztő szövetek esetében nem üreges szervek kezelésével is próbálkoznak, pl. agysebészetben, illetve a prosztata elváltozásainak gyógyításában is. Az utóbbi időben a PDT-t már egyre többet használják egyes hiperproliferatív, de nem rosszindulatú megbetegedések kezelésére, mint például a nedves típusú időskori makula-degeneráció. Új alkalmazási területe pedig a multidrug-rezisztens baktériumok elleni küzdelemben nyilvánul meg. Nagy előnye, hogy a hagyományos daganatellenes terápiás eljárásokkal (kemo- illetve radioterápia) szemben az immunrendszert nem gyengíti, hanem erősíti (2).

A PDT indikációit két nagy csoportba lehet osztani. Az egyik csoportot a nem onkológiai indikációk, míg a má-

Fotodinámiás terápia indikációi	
Onkológiai	Nem Onkológiai
Solaris keratosis	Psoriasis vulgaris
Bowen-kór	HPV-asszociált dermatosisok
Basalioma (BCC)	Acne vulgaris
Gorlin-goltz szindróma	Granuloma annulare
Spinalioma (SCC)	Alopecia areata
Keratoacanthoma	Hirsutismus
Kaposi sarcoma	Lichen planus
Mycosis fungoides	Epidermodysplasia verruciformis
Cutan metastasisok	Cheilitis actinica
Actinicus cheilitis	Lichen sclerosus
	Scleroderma
	Rejuvenáció
	Cutan leishmaniasis
	Morphea
	Krónikus, nem gyógyuló sebek

1. táblázat

Fotodinámiás terápia indikációi

sik csoportot az onkológiai indikációk képviselik. Az onkológiai indikációk közé tartozik az actinicus keratosis, a Bowen-kór, az extramammalis Paget kór, a superficialis és nodularis basalioma, és a cutan T-sejtes lymphoma. Míg a nem onkológiai indikációk csoportjába tartozik az acne vulgaris, a terápia refrakter kéz, láb és genitális szemölcs, a psoriasis vulgaris, a cután leishmaniasis, a lokalizált scleroderma, a lichen sclerosus et atrophicus és a hipertrófiás hegek (1. táblázat) (10, 11).

A photodinámiás terápia a fluoreszcens diagnosztikában

A PDT sokszínűségét az is mutatja, hogy a fluoreszcens tumordiagnosztikában is jól alkalmazható. A mechanizmus alapja, hogy a fényérzékenyítő kezelést követően a fényérzékenyítő anyagot felvevő, főként a gyorsabban osztódó tumor sejtekben megnő a PPIX mennyisége, amelyet detektálhatunk ultraibolya fény (UVA) segítségével a gerjesztett molekula fluoreszcenciája révén. Ez lehetővé teszi a tumorhatárok pontos megítélését tovább irányított biopszia végzéséhez, vagy sebészeti eltávolítás előtt a metszsvonalak megtervezéséhez is hasznosítható. Másrészt a fotodinámiás terápiát követő kontrollvizsgálat alkalmával a kezelés ismétlésének szükségessége eldöntésében is segítségünkre lehet, amennyiben a terápiás válasz nehezen megítélhető (10).

A photodinámiás terápia a bőrgyógyászati gyakorlatban

A lokális PDT kezelésnek két formáját különböztetjük el a konvencionális illetve a daylight formát. Bármely módszert is alkalmazzuk első lépés a bőr előkészítése, a kezelendő felület zsírtalanítása, a felszíni hyperkeratosis eltávolítása, mely történhet Volkmann kanállal, ablatív lasserrel, vagy akár mikrotűs kezeléssel is. A hyperkeratosis eltávolítását megkönnyítheti, ha a területet keratolyticus szerrel az előző éjszaka előkezeljük. A daylight formánál a fényérzékenyítő anyagot a kezelendő felületre fél órára felhelyezzük, majd ezt követően 2 óras megvilágítása történik félárnyékban. A konvencionális formában a fényérzékenyítőt okklúzív, fényt nem átteresztő kötésben 3 óra hosszára felhelyezzük majd ezt követően világítjuk meg a területet a megfelelő hosszúságú fényel 15-20 percen keresztül. Fontos a kezelés utáni fényvédelem, akár árnyékolással vagy fényvédő alkalmazásával, ugyanis a kezelt terület órákig fényérzékeny marad. A terápia hatékonyságát egy hónappal a kezelést követően célszerű ellenőrizni. Inkomplett regresszió esetében a kezelés ismétélhető, ami nem befolyásolja az esetleges késői sebészi beavatkozás kivitelezhetőségét sem (10, 24, 25, 26).

A photodinámiás terápia mellékhatásai

Mint a legtöbb kezelésnek, így a PDT-nek is a számos jótékony hatásán kívül mellékhatásai is vannak, azonban ezek többnyire átmenetiek.

A PDT kezelés egyik legkifejezettebb mellékhatása a kezelés idején jelentkező égő fájdalom, viszketés vagy bizsergés, amely szigorúan a besugárzás területén léphet fel és összefüggésben van a felvett porfirin akkumuláció mértékével, a lézió elhelyezkedésével, típusával és az életkorral. A kezelés alatti fájdalmat a legtöbb beteg jól tolerálja anélkül, hogy érzéstelenítést alkalmaznánk azonban egyes esetekben ez olyan mértékű lehet (különösen a jól beidegzett területeken, mint az arc, fejbőr, kéz), hogy korlátozza a besugárzási időt, így a kezelés hatékonyságát is, emiatt számos módszer irányult a fájdalom mértékének csökkentésére (1). A fájdalomcsillapító módszerek közül sok nem bizonyult kellően hatékonynak, mint a 0,3%-os morfin gél illetve a lokálisan használt tetrakain, vagy a 2,5%-os lidokain és 2,5%-os prilokain keveréke (10,12). Az utóbbi időben a legelterjedtebb hatékony eljárás a besugárzás alatti hideg levegő áramoltatása volt. Azonban egy korábbi száz betegen végzett retrospektív összehasonlító vizsgálat azt mutatta, hogy a hideg levegő áramoltatása csökkentette a besugárzás alatti PPIX degradációt, valamint a kezelés hatékonyságát is. Ez a váratlan eredmény csökkentheti a jövőben az egyébként igen hatékony fájdalomcsillapító módszer alkalmazásának mértékét (13). További megoldás lehet azonban még a kezelés során a hideg vízzel történő fájdalomcsillapítás (14). A kezelés daylight formában használva sokkal kevésbé fájdalmas, mint konvencionális formában ugyanolyan hatásosság mellett.

A kezelés befejezése után az erythema és az ödéma 1 héten belül, míg a hámlás, az eróziók és a viszketés általában 2-6 héten belül szűnik meg a kezelt lézió kiterjedésétől és diagnózisától függően. A súlyosabb mellékhatások,

Fotodinámiás terápia mellékhatásai	
Kezelés alatt:	Kezelést követően:
Égő fájdalom	Erythema
Viszketés/bizsergés	Oedema
	Erosio
	Pruritus
	Steril pustula/bulla képződés
	Hámlás
	Necrosis
	Lokális fényérzékenység
	Hipo/hiperpigmentáció

2. táblázat

Fotodinámiás terápia következtében bekövetkező mellékhatások (3, 10).

Kezelés kontraindikációi közé tartozik a fényérzékenyítőre való érzékenység, porfirin érzékenység, porphyria, fényérzékenység, lupus erythematosus terhesség, szoptatás (23)

mint a hólyagképződés, necrosis leginkább a fény túladozásának vagy a beteg fokozott fényérzékenységének a következménye. A fényérzékenység hosszan tartó és generalizált abban az esetben, ha szisztémás PDT-t használnak. Ennek mértéke függ a szenibilizátor típusától és a dózistól, ezért a szabadban tartózkodás nagy óvatosságot igényel. Célszerű helyi fényvédőket és fizikai szűrőket alkalmazni. A lokális PDT előnye az, hogy a kezelést követően a lokális fényérzékenység csupán másfél-két napig tart és jóval mérsékeltebb. Hosszú távú mellékhatásként ritkán kialakulhat a kezelt terület hipo- és hiperpigmentációja, ami általában 6 hónap múlva eltűnik (2. táblázat).

A photodynamiás terápia hatékonysága az actinicus keratosisok terápiájában

Az actinicus keratosisok terápiájában a PDT igazoltan hatékony és kitűnő kozmetikai eredménnyel jár. Több irodalmi adat bizonyítja a PDT terápiás hatékonyságát az actinicus keratosisok terápiájában. Egy 2010-es tanulmányban ez a hatékonyság még 65,2%-nak, egy 2012-es kutatásban 84,7%-nak, míg egy 2014-es vizsgálatban már 88,7%-nak adódott (15, 16, 17).

Több randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat igazolta, hogy a PDT az actinicus keratosisok terápiájában hatékonyabb, mint a cryoterápia (90% vs 71%), a sebészi kezelés hatékonyságát megközelíti, de nem éri el, azonban

a kozmetikai eredmény sokkal jobb a PDT esetén. 5-fluorouracil kenőccsel összehasonlítva, effektívebbnek bizonyult (80% vs. 60%), továbbá a kozmetikai eredmény is kitűnő volt, illetve a betegek elégedettsége is sokkal magasabb volt PDT esetén (1). További vizsgálatokban igazolták, hogy a vékonyabb bőrrel fedett területeken, mint az arc és a fejtető a PDT 14%-kal jobb választás, mint az cryoterápia, továbbá a kozmetikai eredmények is egységesen pozitívak voltak a PDT kezelést illetően (18).

Irodalmi adatok alapján a PDT a photoageing objektív markereinek alakulására is pozitív hatást gyakorol. A PDT kezelés után a hiperpigmentáció, finom ráncok, teleangiectasiák száma csökkent illetve a bőr érdessége is javult (10).

PDT terápia hatékonyságának fokozása

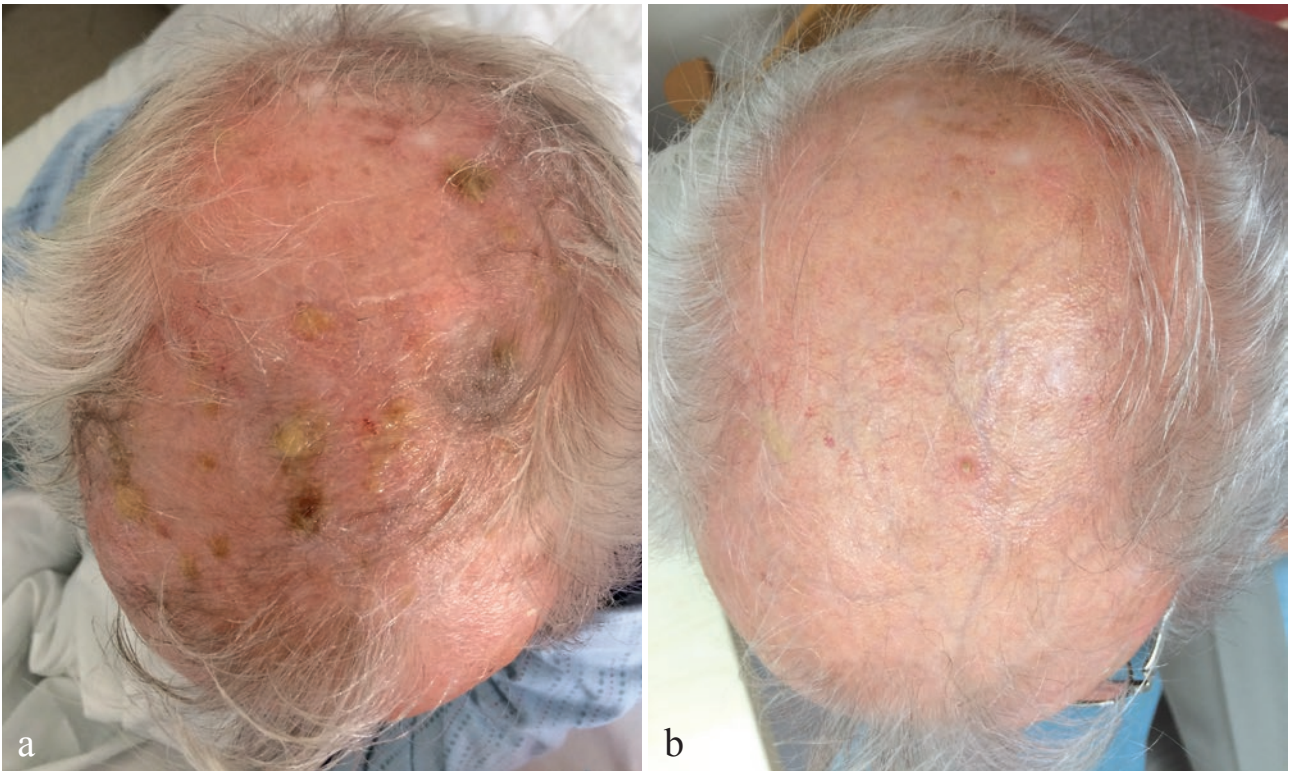
Az újabb kutatások során vizsgálták a PDT terápiás hatékonyságának növelésére szolgáló módszereket. Néhány közlemény születte arra vonatkozóan, hogy frakcionált ablatív lézer előkezeléssel a PDT terápiás hatékonysága növelhető. A hatásfokozás alapja az lehet, hogy a lézeres előkezelés által létrehozott apró lyukakon keresztül a fényérzékenyítő anyag bőrbe való hatékonyabb penetrációja érhető el (19).

A fényérzékenyítő anyag valószínűleg jobb penetrációjával korrelálva a terápiás hatékonyság is növekedést mutatott, mely frakcionált ablatív CO₂-lézer esetében 88%, míg frakcionált ablatív Er: YAG lézeres előkezelést kö-



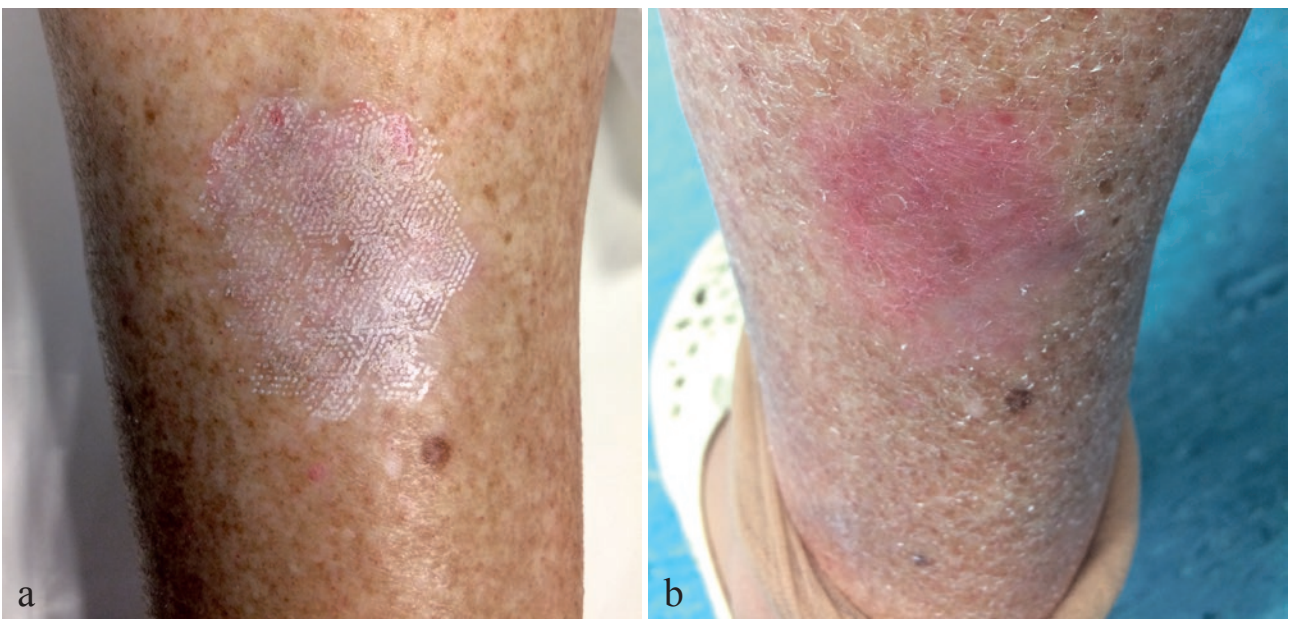
2. a, b ábra

Kiindulási állapot Daylight PDT kezelés előtt (a);
1 hónapos kontroll vizsgálat során hyperkeratoticus papulák nagy része regrediált (b)



3. a, b ábra

Konvencionális PDT kezelés előtti kiindulási állapot. Fejtetön sűrűn vastkos hyperkeratosissal fedett solaris keratosisek (a); 1 hónapos kontroll során csaknem teljes regressziót értünk el (b)



4. a, b ábra

Szövettanilag igazolt M. Bowen Co2 laseres előkezelés után (Co2 laserrel kiegészített PDT kezelés alatt) (a); 1 hónapos kontroll során malignitásra utaló eltérés már nem látszott (b)

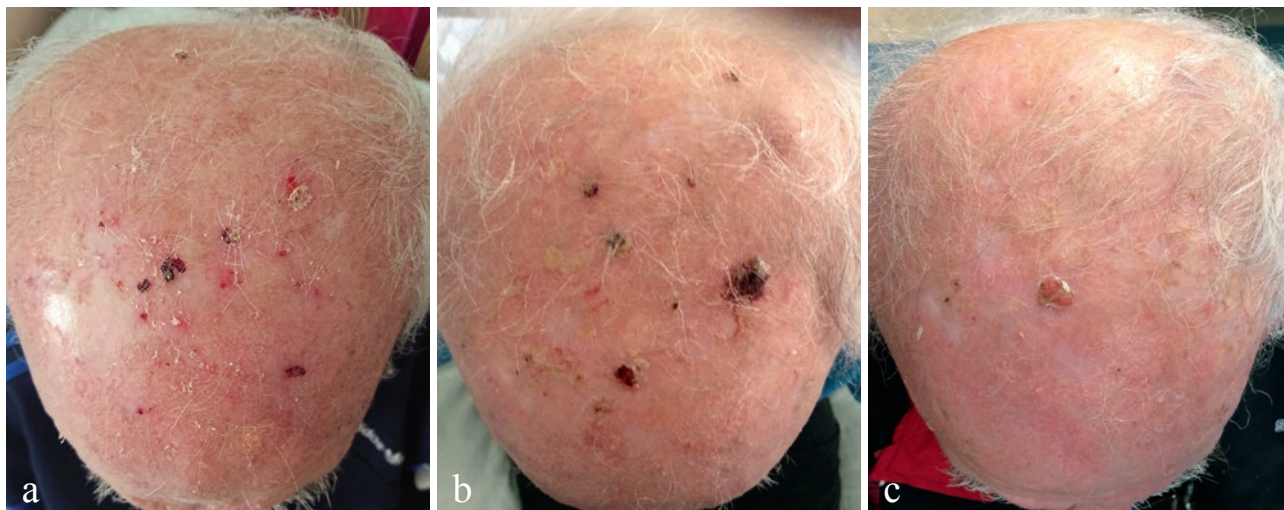
vetően 86,9%, egy másik tanulmányban pedig 91,7% volt (20, 21, 22).

Saját eredményeink

PDT kezelés osztályunkon 2019 óta elérhető kezdetben daylight majd 2022-től konvencionális formában. Ez idő alatt

összesen 140 főt kezeltünk, 58 főt daylight (2. a, b ábra), 82 főt konvencionális technikával (3. a, b ábra).

Kezelés során a léziók keratolysisiét követően 10%-os delta-aminolevulinsav tartalmú kenőcsöt alkalmaztunk fényérzékenyítés céljából. Daylight formánál fél órára helyeztük fel a fényérzékenyítőt, majd ezt követően 2 óráig



5. a, b, c ábra

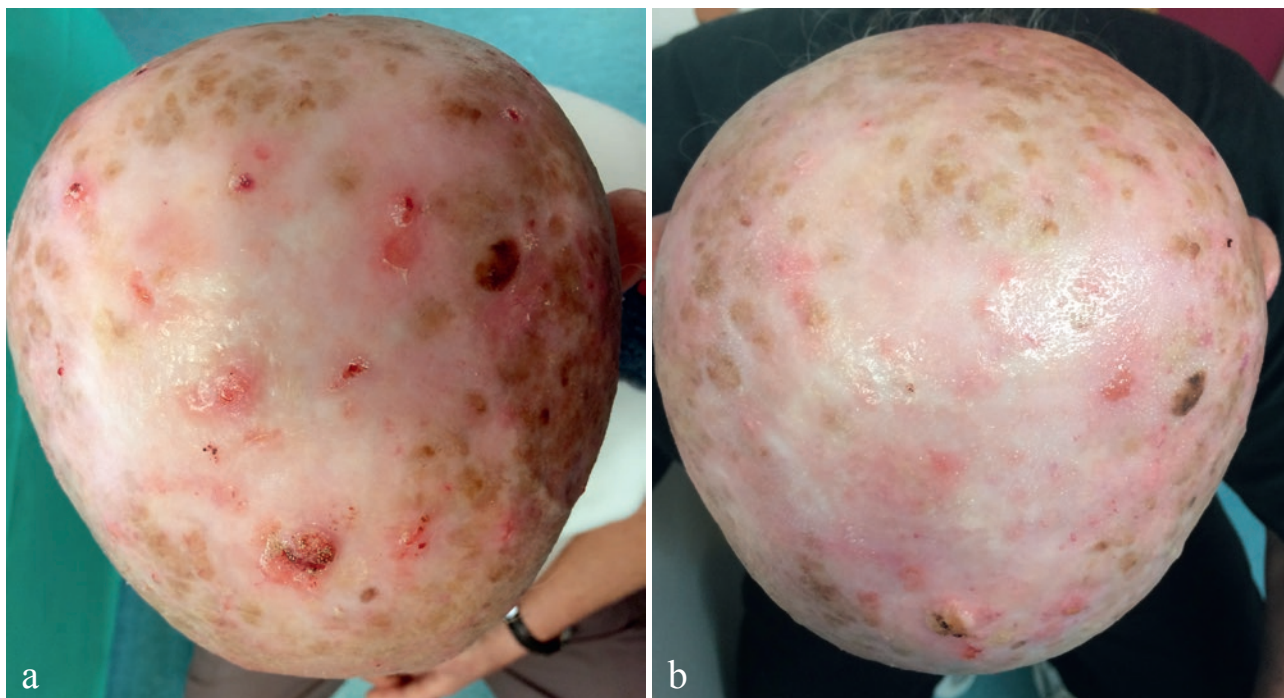
Első daylight PDT kezelés előtt (2019) kiterjedt solaris keratosisokkal a fejtetőn (a); Covid pandémia miatt a beteg kiesett gondozásból ezért a recidíva miatt (2022) az ismételt kezelés már a kezelése konvencionális technikával történt (b); Konvencionális PDT kezelést követően egy hónappal csaknem teljes remisszió észlelhető (c)

tartott a megvilágítás félárnyékban. A konvencionális formában 3 órán keresztül volt a fényérzékenyítő anyag okklúzív, nem fényáteresztő kötésben, majd a kezelendő bőrterületet 20 percen keresztül sugaraztuk be 37 J/cm² dózisban 630 nm vörös fényvel (Hydrosun PhotoDyn 505).

Az esetek döntő többségében actinicus keratosisok miatt volt szükség a kezelésre. 1 fő esetén alkalmaztuk M. Bowen (4. a, b ábra) és 1 fő esetén porokeratosis indiká-

cióban. Recidív esetek miatt 8 főt kezeltünk 2 alkalommal daylight és 10 főt konvencionális technikával. 6 főt kezeltünk első körben daylight majd recidíva miatt konvencionális technikával (5. a, b, c ábra).

A kezelés hatékonyságának a növelésére 4 főnél alkalmaztunk frakcionált Co2 laseres előkezelést (LASRAM OPAL L30, teljesítmény: 10 W, energiasűrűség: 1 J/cm², szövetbe hatolás mélysége: 0,1 mm) a konvencionális technikával ötvözve (6. a, b ábra).



6. a, b ábra

Fejzetőn kiterjed solaris keratosisok Co2 laseres előkezelés után (Co2 laserrel kiegészített PDT kezelés alatt) (a); 1 hónapos kontroll során nagyfokú klinikai regresszió látható (b)

Összefoglalás

A PDT kezelés egy széles körben jóváhagyott terápia az actinicus keratosisek, in situ laphámsejtes carcinómák és superficialis basaliómák kezelésében. Hatékonyágát már több nemzetközi irodalomban is vizsgálták. Ezekben fényérzékenyítő anyagként nemcsak 5-ALA-t, hanem MAL-t is használtak. A publikációkban közölt terápiás hatékonyság egy szélesebb skálán, 50-92% között mozog. A non-melanoma tumorok kezelés során fontos, hogy olyan módszert válasszunk, amely nem csak effektív, hanem a beteg számára elfogadható kozmetikai eredménnyel jár. A PDT kezelés további előnye, hogy jól tolerálható, korlátlanul ismételhető és a későbbi sebészeti beavatkozás kivitelezhetőségét sem befolyásolja. A daylight PDT ugyanolyan hatékony, mint a hagyományos PDT forma az enyhe és közepesen súlyos actinicus keratosisek terápiajában, azonban a kisebb fájdalom miatt jobban tolerálható (10, 11, 26, 27).

IRODALOM

1. Gaál, M., Gyulai, R., Baltás, E. és mtsai.: Fotodinamiás terápia a dermatoonkológiában. *Orv Hetil.* (2007) *148(47)*, 2227-2233. DOI: 10.1556/OH.2007.28198
2. Kubinyi, M., Vidóczy, T.: A fotodinamiás terápia hatóanyagainak fotofizikai tulajdonságai Magyar Kémiai Folyóirat. (2007) *113*, 44-48.
3. Horkay I.: Fotodinamiás terápia (PDT). In: Horkay I.: Klinikai photodermatológia. Medicina Könyvkiadó. (2008) 497-508
4. Rkein, AM., Ozog, DM.: Photodynamic therapy. *Dermatol Clin.* (2014) *32(3)*, 415-x. DOI: 10.1016/j.det.2014.03.009
5. Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D. és mtsai.: Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* (2018) *106*, 1098-1107. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.049
6. Agostinis, P., Berg, K., Cengel, KA, és mtsai.: Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin.* (2011) *61(4)*, 250-281. DOI: 10.3322/caac.20114
7. Gederaas, OA, Holroyd, A., Brown, SB. és mtsai.: 5-Aminolaevulinic acid methyl ester transport on amino acid carriers in a human colon adenocarcinoma cell line. *Photochem Photobiol.* (2001) *73(2)*, 164-169. DOI: 10.1562/0031-8655(2001)073<0164:aa-meto>2.0.co;2
8. Avci, P., Gupta, A., Sadasivam, M. és mtsai.: Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg.* (2013) *32(1)*, 41-52.
9. von Felbert, V., Schumann, H., Mercer, JB. és mtsai.: Therapy of chronic wounds with water-filtered infrared-A (wIRA). *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* (2008) *2(2)*, 52.
10. Morton CA., Szeimies RM., Sidoroff A. és mtsai.: European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013) *27(5)*, 536-544. DOI: 10.1111/jdv.12031
11. Morton CA., Szeimies RM., Sidoroff A. és mtsai.: European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2013) *27(6)*, 672-679. DOI: 10.1111/jdv.12026
12. Skiveren J., Haedersdal M., Philipsen PA. és mtsai.: Morphine gel 0.3% does not relieve pain during topical photodynamic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol.* (2006) *86(5)*, 409-411. DOI: 10.2340/00015555-0128
13. Tyrrell J., Campbell SM., Curnow A.: The effect of air cooling pain relief on protoporphyrin IX photobleaching and clinical efficacy during dermatological photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* (2011) *103(1)*, 1-7. DOI: 10.1016/j.jphoto-biol.2010.12.011
14. Wiegell SR., Haedersdal M., Wulf HC.: Cold water and pauses in illumination reduces pain during photodynamic therapy: a randomized clinical study. *Acta Derm Venereol.* (2009) *89(2)*, 145-149. DOI: 10.2340/00015555-0568
15. Martínez-Carpio P., Alcolea-López J., Vélez M.: Efficacy of photodynamic therapy in the short and medium term in the treatment of actinic keratosis, Basal cell carcinoma, acne vulgaris and photoaging: results from four clinical trials. *Laser Ther.* (2012) *21(3)*, 199-208. DOI: 10.5978/islm.12-OR-11
16. Goldenberg G., Perl M.: Actinic keratosis: update on field therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2014) *7(10)*, 28-31.
17. Ritter CG., Kuhl IC., Lenhardt C. és mtsai.: Photodynamic therapy with delta-aminolevulinic acid and light-emitting diodes in actinic keratosis. *An Bras Dermatol.* (2010) *85(5)*, 639-645. DOI: 10.1590/s0365-05962010000500007
18. Patel G., Armstrong AW., Eisen DB.: Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* (2014) *150(12)*, 1281-1288. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.1253
19. Haak CS., Farinelli WA., Tam J. és mtsai.: Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time [published correction appears in *Lasers Surg Med.* (2013) Nov;45(9), 617. *Lasers Surg Med.* (2012) *44(10)*, 787-795. DOI: 10.1002/lsm.22102
20. Ko DY., Jeon SY., Kim KH. És mtsai.: Fractional erbium: YAG laser-assisted photodynamic therapy for facial actinic keratoses: a randomized, comparative, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) *28(11)*, 1529-1539. DOI: 10.1111/jdv.12334
21. Choi SH., Kim KH., Song KH.: Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy with short-incubation time for the treatment of facial and scalp actinic keratosis: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29(8)*, 1598-1605. DOI: 10.1111/jdv.12953
22. Togsverd-Bo K., Haak CS., Thaysen-Petersen D. és mtsai.: Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial [published correction appears in *Br J Dermatol.* (2012) Aug;167(2), 461.]. *Br J Dermatol.* (2012) *166(6)*, 1262-1269. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10893.x
23. Caccavale S., Tancredi V., Vitiello P. és mtsai.: Photodynamic Therapy as an Effective Treatment for Cutaneous Lymphomas. *Pharmaceutics.* (2022) *15(1)*, 47. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010047
24. Lee CN., Hsu R., Chen H. és mtsai.: Daylight Photodynamic Therapy: An Update. *Molecules.* (2020) *25(21)*, 5195. DOI: 10.3390/molecules25215195
25. Babilas P., Karrer S., Sidoroff A. és mtsai.: Photodynamic therapy in dermatology--an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2005) *21(3)*, 142-149. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2005.00147.x
26. Morton C., Szeimies RM., Sidoroff A. és mtsai.: European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol.* (2015) *25(4)*, 296-311. DOI: 10.1684/ejd.2015.2570
27. Tomás-Velázquez A., Redondo P.: Switching From Conventional Photodynamic Therapy to Daylight Photodynamic Therapy For Actinic Keratoses: Systematic Review and Meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr.* (2017) *108(4)*, 282-292. DOI: 10.1016/j.ad.2016.09.020

Érkezett: 2024.03.01.

Közlésre elfogadva: 2024.03.25.

Erythrodermia képében jelentkező pemphigus foliaceus esetünk

Our case of pemphigus foliaceus appearing in the form of erythrodermia

BAJTEL NÓRA DR., BATTYÁNI ZITA DR., FÁNCSI ANDREA DR., FÁBOS BEÁTA DR.
Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

A 71 éves férfibeteg 2 éve kezdődő erythrodermiájának háttérében álló pemphigus foliaceus esete kerül a cikkben bemutatásra. A klinikai kép, a DIF és a szövettani kapcsolatot kezdetben nem volt egyértelmű, végül az ismételt szövettani és immunfluoreszcens vizsgálatok segítségével a diagnózis megerősítésre került. Hosszas szteroid, majd kombinált immunosuppresszív terápia eredményeképpen, valamint a beteg komplajenzének javításával hozzátartozó bevonásával sikerült a tünetmenteséget elérni.

Kulcsszavak:

erythrodermia – pemphigus foliaceus

SUMMARY

The case of erythrodermia of pemphigus foliaceus's origin of a 71-year-old male patient is presented here. The disease started 2 years ago. The clinical picture, results of DIF, and histological examination were initially controversial, but finally the diagnosis was confirmed with the results of repeated histological and immunofluorescence examinations. As a result of long-term corticosteroid and then combined immunosuppressive therapy, as well as improving the patient's compliance, it was possible to achieve relief of the symptoms.

Key words:

erythrodermia – pemphigus foliaceus

A pemphigus foliaceus az autoimmun hólyagos betegségekhez tartozó ritka kórkép, általában a 30-60 éves korosztályt érinti. Oka a desmosomák ellen ismeretlen okból képződő többnyire IgG típusú autoantitestek, melyek a desmoglein 1 funkciókárosodásához vezetnek. Ennek eredményeként a keratinocyták közötti adhézió megszűnik, ez vezet a hólyagképződéshez. Mivel a desmoglein 3 nem károsodott, ezért nyálkahártya tünet nincs. Patogenezisében genetikai tényezők is szerepet játszanak, bizonyos HLA típusok (HLA-DRB1 04:01, 04:06, 14, 01:01) gyakoribb előfordulását figyelték meg. Klinikailag jellemző a laza, felületes hólyagképződés arcon, mellkason, háton, de a hólyagok helyett inkább felületes erosiók, pörkök láthatók. Szövettanilag acantholízis, intraepidermalis hólyagképződés figyelhető meg a stratum spinosum legfelső rétegében. Két variánsát ismerjük: braziliai pemphigus, mely leginkább Dél-Amerikában endémiás, rossz szociális körülmények között élőkön fordul elő, melyet trigger faktorként a fekete légy csípése idéz elő. A másik variáns a pemphigus erythematosus, mely átfedést mutat a lupus erythematosussal. A betegek 60-80%-a ANA pozitív. Ismert gyógyszer indukálta pemphigus foliaceus, a kiváltó gyógyszerek: D-penicillamin, ACE inhibitorok, penicillin, cephalosporin, pirazonon származékok (1, 2).

Esetismertetés

A Balaton parton élő 71 éves férfi beteg 2021 októberében hospitalizáltuk 1 éve kezdődött erythrodermia, majd néhány hónapja megjelenő pörkös erózióval járó bőrtünetek miatt. Hidegrázáson kívül egyéb panasza nem volt. Előzőleg más intézetben kis dózisu szteroid kezelést kapott erythrodermiája miatt. Anamnézisében egyéb betegség, illetve gyógyszereszedés nem szerepelt. Osztályunkra felvételekor szembetűnő volt a kifejezett, testszerte látható erythema, helyenként korpázó hámlás, máshol sárgás-pikkelyes felrakódás, a hajas fejbőrön vaszkos felrakódással. Testszerte ujjbegynyi erosiók, néhol hólyagfedél maradványok voltak megfigyelhetők. Inguinális hajlatban megnagyobbodott nyirokcsomók mutatkoztak (1. ábra).

Laboratoriumi vizsgálataiból a mérsékelt emelkedett CRP, mérsékelt anaemia, gyorsult süllyedés, emelkedett GPT, GGT érték emelendő ki. Góckutatása során sebváladékából E.coli, Staphylococcus aureus., Streptococcus. béta haemoliticus., orrváladékból Staphylococcus aureus tenyésztett ki. Mellkas rtg. negatív volt, hasi UH-n nephrolithiasis l.d. és cysta renis került leírásra. Szájsebészeti vizsgálattal több gócos fogat találtunk, melyek szanálása observatioja során megkezdődött. A hólyagos pörkös tünetek alapján felmerült pemphigus lehetősége, ezért DIF és szövettani vizsgálatot végeztünk, mely az epidermis alsó 2/3-t érintő IgG, C3 intercellularis pozitívítást mutatott. A szövettani vélemény



1. ábra

Első osztályos felvétel: lemezes hámlás pörkök, diffúz erythema látható



2. a, b ábra

Második osztályos felvétel: kiterjedt erosiók, pörkök és nagy elemű hámlás, erythema látható

pemphigus vegetans lett. A beteg kezelését 1,5 mg/tsk kezdő dózisú szteroiddal indítottuk meg, bakteriológiai leletek alapján célzott antibiotikummal kiegészítve, melyre tünetei javultak, viszont a szteroid mellékhatásként jelentkező vércukor és vérnyomás emelkedést inzulin és antihypertensív szerek adásával korrigáltuk.

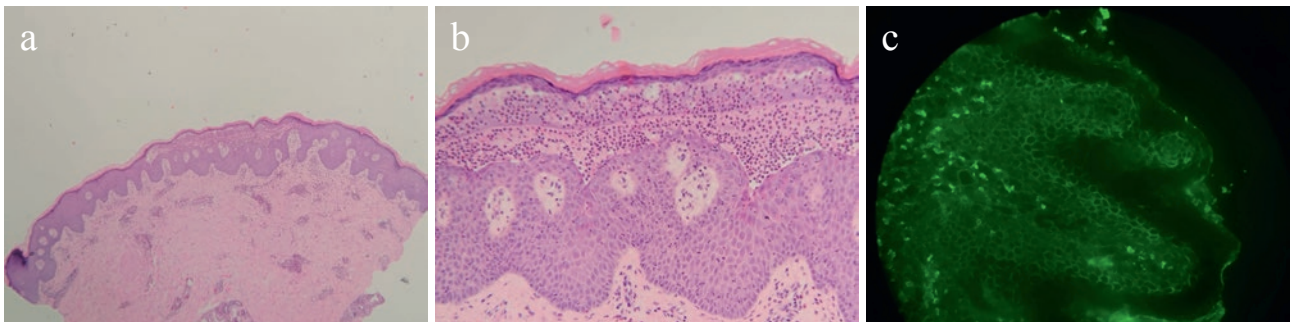
Ismételt felvételére 5 hónappal később került sor, recidiva miatt, mivel gyógyszereit önkényesen elhagyta és a kontroll vizsgálaton sem jelent meg. Ennek következményeként ismét erythrodermia, kifejezett infiltráció, nagyelemű hámlás tüneteivel került hospitalizására. Nyálkahártya tünetet továbbra sem észleltünk (2. a, b ábra).

Osztályunkon ismételten elvégeztük a szövettani mintavételt, melyet kiegészítettünk immunszerezológiai vizsgálattal (BP180: neg., Bp230: neg, desmoglein1: 10,3 (H) desmoglein3: neg, envoplakin: neg, collagenVII:neg) A szövettan ezúttal pemphigus foliaceust véleményezett (3. a, b, c ábra).

A klinikai kép alapján is felmerült pemphigus foliaceus diagnózist az emelkedett desmoglein 1 érték is alátámasztotta, desmoglein 3 negativitása mellett. Orrnyílásból leoltás történt, melyből Staphylococcus aureus tenyészt ki, az ismételten elvégzett képalkotó vizsgálat nephrolitiázist változatlanul leírta, mell-

kas CT-n viszont egy soliter perifériás tüdőgóc került leírásra a jobb alsó lebenyben. Laborban mérsékelten emelkedett süllyedés, mérsékelten emelkedett HbA1c, glycosuria, haematuria, hypalbuminaemia, CRP emelkedés. Tumormarkerek negatívak voltak, haematológiai konzílium a malignus haematológiai betegséget kizárta, vashiányos anaemiája, peros vas készítmény adása mellett mérséklődött. Hospitalizációja során észleltük, hogy a bal lábát nem tudja emelni, melyet neurológus diabetes talaján kialakult közepes fokú sensomotoros axonális polyneuropathiának véleményezett az elvégzett ENG alapján ill. akut n.peroneus paresist igazolt. Kezelésében ismételten nagy dózisú szteroid került bevezetésre, melyet kiegészítettünk doxycyclin, azatioprin és dapson tablettával. A súlyos és terápiarezisztens állapot miatt egyedi méltányossági kérelmet nyújtottunk be számára a rituximabra, mint biológiai terápiás lehetőségre.

A rendszeres kontrollok során bőre fokozatosan tünetmentessé vált, a peroneus paresis a Thiogamma adása és fizioterápia hatására szanálódott. Az alkalmazott hármas immunszuppresszív kombinációt folytattuk, a beteg az időközben megérkező rituximab kezelést negálta. Mindezen terápia mellett jelenleg is tünetmentes (4. a, b, c ábra).



3. a, b, c ábra

Pemphigus csoportba tartozó vesiculobullosus dermatosis, pemphigus foliaceussal összeegyeztethető kép. A szövettani metszeteken látható a subcornealis acantholysis, centrális vesicula képződés, a vesiculákban neutrophil és eosinophil sejtek, felhámba penetraló neutrophil granulocyta, valamint a dermisben sok eosinophil és neutrophil granulocyt (a, b). DIF kép: intercellularis epidermális IgG pozitivitás (c)



4. a, b, c ábra

Tünetmentes bőrstatus: bulla, pörk, erythema nem látható, eróziók behámosodtak

Megbeszélés

A pemphigus foliaceus egy ritka autoimmun hólyagos betegség a pemphigus csoportban, melyben leginkább a 30-60 éves korosztály érintett, de előfordulnak gyermekkori esetek is. Két változata ismert: egy endémikus változat, a braziliai pemphigus fogo selvagem, és a pemphigus erythematosus, vagy Senear-Usher szindróma. Subcornealis hólyagképződés és keringő desmoglein 1 elleni antitestek jellemzik. Az esetek egy részében a betegség családi halmozódása is megfigyelhető. Bizonyos HLA allélek gyakoribb előfordulását figyelték meg (HLA-DRB1 04:01, 04:06, 14, 01:01). A braziliai típusban a HLA-DRB1 04:04, 14:02, 14:06, 01:02 a gyakoribb. A kezdeti tünetek a seborrhoeás területeken jelennek meg, mint fejbőr, arc, mellkas, hólyagokat ritkán látni, inkább erosiók, pörkök uralják a klinikai képet. A betegek viszketésről, égő fájdalomról panaszkodnak. Az erythematosus változatban a lupus erythematosushoz hasonló elváltozások láthatóak, 60-80%-ban ANA pozitivitással. Főképp idős embereken jelentkezik és provokáló tényezőként gyógyszer, napfény, trauma szerepelhet. A szövettani kép akantolízist, subcornealis hasadékképződést, subcornealis pustulákban neutrofilek, fibrin és akantolízis keratinocyták jelenlétét mutatja, a stratum corneum lesodródik. A krónikus, perzisztens elváltozások akantozist, papillomatosis, parakeratosis mutatnak. Direkt immunfluoreszcencia vizsgálat során IgG fluoreszcencia figyelhető meg az epidermis felsőbb rétegeiben (3, 4, 5, 6).

Differenciáldiagnosztikai szempontból el kell különböztetni egyéb autoimmun hólyagos betegségektől, SCLE-től, seborrhoeás dermatitistől, impetigótól, SSSS-től, egyéb pemphigusformáktól, pl. pemphigus vegetans-tól, mely inkább a hajlatokban okoz papillomatosis, verrucosus, granulomatosis plakkokat, ill. desmoglein 1 mellett desmoglein 3 pozitívitás is kimutatható.

Kezelésében 0,5-1,5 mg/kg szisztémás szteroid, 1,5-2,5 mg azatioprin, vagy 50-200 mg /nap ciclofoszamid, vagy Dapsone 100 mg/nap, vagy MTX heti 10-20 mg, súlyos esetben plazmaferézis vagy IVIG alkalmazása jöhet szóba. Terápiarezisztencia esetén rituximab lehet biológiai terápiás lehetőség (7).

A pemphigus foliaceus legsúlyosabb formájában a bőrelváltozások előrehaladtával exfoliatív erythrodermia alakulhat ki, mely generalizált erythemával, diffúz hámlással jár. A metabolikus instabilitás veszélyezteti a beteg állapotát, ezért feltétlen kórházi kezelés indokolt. Esetünk ritkán előforduló, erythrodermiával járó pemphigus foliaceus. A szakirodalom az erythrodermiával járó foliaceus eseteket 6%-ra teszi. A bőrtünetek mellett a terápia mellékhatásaként észleltük a diabétesz kialakulását, valamint a nervus peroneus parézisét, melyet szintén diabéteszhez társítható, de autoimmun betegség háttere sem kizárt. Bemutatott betegünket is ennek a ritka variánsának tartjuk, és jól példázza, hogy mennyire fontos a betegek kooperációja ezen súlyos körképben. Jelen esetünkben a lánytestvér segítségét kellett igénybe vennünk, és valószínűsíthető, hogy az időben elkezdett rituximab kezeléssel elkerülhető lett volna a diabétesz és az átmeneti nervus peroneus parézis.

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia (463-472). Medicina Könyvkiadó Zrt. (2013).
2. Soltész L., Szegedi A., Gáspár K.: A pemphigus csoport betegségei és terápiás lehetőségei. BVSZ (2021) 97(4), 174-182. DOI: 10.7188/bvsz.2021.97.4.1
3. Miyakura T., Yamamoto T., Y. Okubo Y. és mtsai.: Pemphigus foliaceus with prominent neutrophilic pustules initially presenting as erythroderma. Clin Exp Dermatol. (2009) 34(5), 46-9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.03190.x
4. Nousari H.C., M. Moresi M., Klapper M. és mtsai.: Nonendemic pemphigus foliaceus presenting as fatal bullosus exfoliative erythroderma. Cutis. (2001) 67(3), 251-2.
5. Patsatsi A.: Erythrodermic pemphigus foliaceus: A rare refractory variant. Immunodermatology and blistering disorders. Elsevier Inc.. (2016) 74(5), 145. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.571
6. Shenoy M.M., Gopal V., Pinto M.: Pemphigus foliaceus: A rare case of exfoliative dermatitis. Clinical Dermatology Review. (2017) 1(1), 19. DOI:10.4103/WKMP-0150.196947
7. Alvarez E., Aber C., Kleiner G. és mtsai.: Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. Pediatr Dermatol. (2007) 24(2), 172-6. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2007.00369.x

Érkezett: 2024.03.01.

Közlésre elfogadva: 2024.03.27.

A negatívnyomás-terápia alkalmazása krónikus lábszárfekélyek esetében és egyéb bőrgyógyászati indikációban

The use of negative pressure wound therapy for chronic leg ulcer and for other dermatological indications

VINCZE TÍMEA DR., FÁBOS BEÁTA DR.

Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a negatívnyomás-terápia működési elvét, komplex hatásait ismertetik, mely révén forradalmasította a sebkezelést az elmúlt 15 év során. Indikációs köre rendkívül széles, bármely etiológiájú seb kezelésére alkalmazható. A bőrgyógyászatban betöltött szerepei közül bemutatják alkalmazhatóságát krónikus lábszárfekély-, diabeteses láb- és posztoperatív seb kezelésében. Osztályukon 2022-től alkalmazzák a negatívnyomás-terápiát nehezen gyógyuló krónikus sebek esetében, melyek döntő többségét krónikus vénás eredetű lábszárfekély teszi ki.

Kulcsszavak:

negatívnyomás-terápia – nehezen gyógyuló seb – lábszárfekély – sebgyógyulás

SUMMARY

Negative pressure wound therapy which has revolutionized wound care over the past 15 years, has been used since 2022 in authors's dermatology department for the treatment of hard-to-heal chronic wounds, mostly chronic venous leg ulcers.

The authors describe the principles and complex effects of negative pressure therapy. Indications of therapy are broad, it can be used to treat wounds of any etiology. In addition to dermatologic role authors present its applicability in the treatment of chronic leg ulcers, diabetic foot and postoperative wounds.

Key words:

negative pressure wound therapy – difficult wound – leg ulcer – wound healing

A negatív nyomású sebkezelés (NPWT – negative pressure wound therapy, VAC – vacuum-assisted closure) általános alkalmazásának kezdete az 1990-es évekre tehető. A kezelés elve, hogy valamely sebet negatív nyomás alá helyezünk, a sebváladék elvezetésre kerül. Számos kedvező hatásával elősegíti a sebgyógyulást, kiváltja a napi kötéscseréket, hosszú távon a fertőzéssel járó szövdmények számát, valamint a hospitalizáció időtartamát csökkenti, összességében lerövidíti a sebgyógyulást (1).

Esetismertetés

Első betegünk egy 72 éves nőbeteg, aki postthrombotikus szindróma, krónikus vénás elégtelenség talaján kialakult, 15 éve fennálló lábszárfekély miatt állt gondozásunk alatt. Anamnézisében többszöri varicectomia, hypertonia, NIDDM, pitvarfibrillatio és krónikus veseelégtelenség szerepel. Érsebészeti vizsgálat alapján lábszárfekélyét egyértelműen vénás eredetűnek tartották, artériás komponens nem merült fel. A megfelelő konzervatív kezelés mellett is a fekély állapota stagnált, valamint ennek szövdményeként számos alkalommal hospitalizáltuk osztályunkon

erysipelas miatt. Betegünknel 2022 februárban a terápiarezisztens fekélyre való tekintettel negatívnyomású sebkezelést alkalmaztunk. Kezdeti status: a jobb lábszár alsó harmadában körkörös 13-15 cm magasságban exsudatív-granulációs stádiumú, néhol hámszigeteket tartalmazó ulcus (1. a, b ábra).

Osztályunkon 5 alkalommal helyeztünk fel kötést 2-3 naponkénti kötéscseréssel. A feltisztítást folyamatos -70 Hgmm-es nyomással végeztük, majd a fájdalomtól függően -65/30 és -60/20 Hgmm-es intermittáló módban folytattuk. A kezelés során jelentős mennyiségű serosus váladék ürült, az ulcus alapja feltisztult, feltelődött, jelentős sarjadás és hámosodás következett be. Összességében a fekély mérete jelentősen csökkent. Ezt követően a konzervatív sebkezelés, kompressziós és gyógyszeres keringésvajító terápia mellett ulcusa kb. egy év alatt teljesen begyógyult, azóta sem recidivált (2. a, b ábra).

Második betegünk egy 68 éves férfibeteg, akinek idegentest okozta tályog megnyitását követően kialakult üreg kezelését végeztük. Anamnézisében ismert hypertonia, IDDM, COPD, ISzB, emellett kiemelendő a rossz compliance. A beteg 2022 augusztusban feküdt osztályunkon jobb alsó végtagi orbánc, szeptikus állapot miatt. Ápolása 4. napján a jobb lábfejen egy tömött ta-



1. a, b ábra

Első beteg NPWT alkalmazása előtt (2022. 02. 17.)



2. a, b ábra

Első beteg NPWT alkalmazása után (2022. 02. 28.) A kezelés hatására az oedema csökkent, a szövetek oxigenizációja jelentősen javult, a sebgyógyulás folyamata felgyorsult



3. ábra
Második beteg a tállyog megnyitását követően
(2022. 08. 31.)



4. ábra
Második beteg NPWT kezelést követően 1 hónapos
kontroll során (2022. 10. 14.)

pintatú terime kialakulását észleltük. RTG felvétel készült osteomyelitis kizárása céljából, mely során egy 2 cm-es idegentest került leírásra. Érdekeség, hogy a beteg sérülésre nem emlékezett, diabeteses polyneuropathia miatt fájdalmat nem érzett, bemeneti seb már nem volt látható. Párakötés alkalmazása mellett az infiltráció beolvadt, a tállyog spontán kifakadt. Traumatológián a tállyog megnyitása és az idegentest eltávolítása történt (3. ábra).

A célzott szisztémás antibiotikus terápia mellett kezdeti lokális dezinficiens kezelést, majd az abscessus helyén maradt mély cavum teljes feltisztulása és a sebgyógyulás elősegítése érdekében negatívnyomás terápiát alkalmaztunk. Összesen 3 kötőcsere történt, mely során kevés mennyiségű serosus-purulens váladék ürült, a sebalap feltisztult és jelentős telődésnek indult, orbánc szanálódott. Jelen esetben a standard -125 Hgmm-es nyomást



5. ábra
Harmadik beteg reexcíziót követően 1 hónappal
(2023. 08. 10.)



6. ábra
Harmadik beteg a 2 hónapos kezelés befejeztével
(2023. 10. 11.). A mély és lepedékes seb feltisztult,
feltelődött, csaknem teljesen hámosodott

használtuk a feltisztítás szakaszában, majd a granuláció stimulálására -120/80 Hgmm-es intermittáló módban folytattuk a kezelést. A beteg fájdalmat nem jelzett. Otthonában folytatott hagyományos sebkezelés és az antidiabetikus terápia betartása mellett az ulcus közel egy év alatt begyógyult (4. ábra).

Harmadik betegünk egy 49 éves nőbeteg, akinél posztoperatív seb gyógyítását végeztük. 2023 áprilisban a hát területéről dermatofibrosarcoma protuberans eltávolítása, nem éppen történő exstirpatio miatt 2023 júliusban reexcisio történt. 2023 augusztusban a 3 cm mély, 6x4 cm-es méretű és a konzervatív kötszeres kezelés mellett nem gyógyuló defektus kezeléséhez negatívnyomású sebkezelés alkalmazását kezdtük (5. ábra).

Kb. 2 hónapig hetente 2 alkalommal történt kötöscsere ambuláns ellátás keretén belül. Ezt követően a hámosodás befejeztéig impregnált gézlap kötszert használtunk (6. ábra).

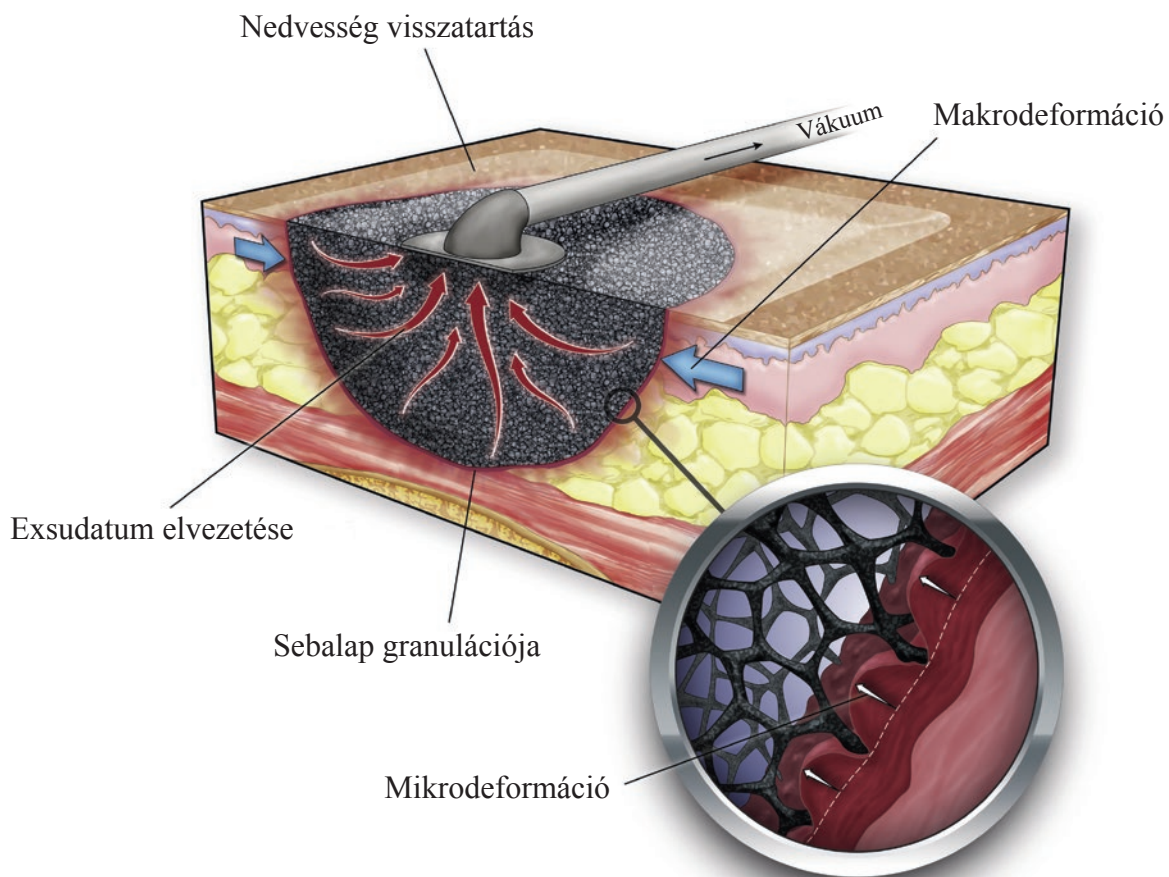
Megbeszélés

A terápia működési elve, hogy egy sebet negatív nyomás alá helyezünk (7. ábra).

A sebet egy porózus anyaggal fedjük, egy fóliával légmentesen kötjük, majd a fólián kialakított nyílásra szívó portot ragasztunk, ami összeköttetésben áll a szubatmosz-

férikus nyomást biztosító egységgel. A sebváladék a szívó porton keresztül a gyűjtőtartályba vezetődik. Az eszköz a beállított értéken folyamatos vagy intermittáló módban negatív nyomást közvetít a seb felé (1).

A NPWT számos kedvező hatásával elősegíti a sebgógyulás folyamatát. Összességében csökkenti a sebek mélységét, közelíti a sebszéleket (1). Alapvetően a sejten belül pozitív nyomás mérhető, így a negatív nyomás felhelyezését követően a sejtek mikrodeformációja következik be, valamint növekedési faktorok és sejtostódás szignál-útvonalai aktiválódnak, ami a sejtek növekedéséhez és a sarjszövet képződés fokozódásához vezet (3, 4). A szövetek vérellátását részben a granuláció révén növeli, másrészt csökkenti az oedemát, ezáltal javul a szövetek mikrocirkulációja, oxigenizációja, harmadrészt az angiogenesis folyamatát serkenti a VEGF szintézis fokozása által (2). A necrotikus szövettermelék eltávolítása révén a seb állandó mechanikus tisztítása történik. A sebváladék mennyiségének és koncentrációjának csökkentése által fokozza az extracelluláris mátrix képződését (elasztin, kollagén, proteoglikánok szintézise révén). A sebváladék elvezetésével toxikus anyagok, baktériumok kerülnek eltávolításra. Zárt rendszer lévén a bakteriális felülfertőződés esélye kisebb,



7. ábra

A vákuum hatására a sejtek szintjén mikrodeformáció jön létre, ami molekuláris útvonalakat indít be az angiogenesisben, a sejtek méretének növekedésében és a sejtostódás folyamatában. A sebváladék elvezetése, granuláció serkentése révén a sebszéleket közelíti egymáshoz, a seb makrodeformációja következik be (4).

mint a hagyományos sebkezelésnél, ezáltal csökkenti a szeptikus szövödmények számát, az antibiotikum felhasználást. Erősen váladékozó sebek esetén kiváltja a napi kötőcsereket, a sebváladék szaga nem érezhető, a beteg higiénikusabb körülmények között éli meg (1).

Az optimális nyomás kiválasztása vitatott kérdés, alapvetően a 125 Hgmm negatív nyomás tekinthető optimális értéknek, ami megfelelő mennyiségű váladékot képes drenálni, a granulációt beindítja, de nem rontja a lokális perfúziót. A különböző szívóerő az adott típusú sebtől és a beteg fájdalomtűrési képességétől is függ (3).

A negatív nyomás által okozott kompresszió a perfúzió csökkentése révén szöveti hypoxiát idéz elő a szivacs mögötti területen, ami stimulálja az angiogenezist és lokális vasodilatációt eredményez nitrogén-monoxid felszabadulás révén. Ez a szívások közötti szakaszban jelentkezik, ezért az intermittáló mód kedvezőbb a vérkeringés javítása szempontjából a folyamatos móddal szemben. Továbbá a granulációs szövet képződés akár kétszerese is lehet intermittáló módban a folyamatos módhoz képest (3).

A negatívnyomás-terápia számos indikációban használható a bőrgyógyászatban, úgymint krónikus lábszárfekély, hidradenitis suppurativa, fasciitis necrotisans, posztoperatív krónikus seb, bőrgraft megtapadásának elősegítése, decubitus, pyoderma gangrenosum (1).

Mikor gondoljunk negatívnyomású sebkezelés alkalmazására krónikus lábszárfekély esetében? Ha a konzervatív kezeléssel (lokális kezelés, kompressziós terápia, keringésvajító gyógyszerek) a seb nem tisztítható fel, illetve kifejezett az exsudatio, akkor javasolt az NPWT (5). A seb környéke ép és reakciómentes kell, hogy legyen. Első lépésként a feltisztításhoz folyamatos mód javasolt (100-150 Hgmm szívóerővel), ha a termelődő sebváladék mennyisége csökken, intermittáló módra tudunk váltani (amit a betegek általában jobban tolerálnak). A kezelést a seb teljes feltisztulásáig, feltelődéséig javasolt végezni (kb. 10-14 nap) (1). A rebound fenomen miatt a VAC terápiát nem javasolt egy kötőcsere után hirtelen abbahagyni, hiszen ez a seb állapotát ronthatja. Legalább 2-3 ciklust célszerű tervezni (3).

A NPWT kontraindikált, ha a seb és sebkörnyezet akut gyulladás jeleit mutatja, ha a seb vaskos necrosissal, purulens váladékkal fedett, ha a környezete felázott, irritált, erodált, valamint, ha felmerül malignitás lehetősége illetve, ha a seb aktívan vérzik (1, 4).

Vénás elégtelenségben a krónikus gyulladás és hypoxia következtében a sebkörnyék sokkal sérülékenyebb, ezért könnyebben alakul ki maceráció, irritáció, allergia, amit az oclusio szintén elősegít. Ritka szövödmény lehet a vérzés és az infekció. Előfordulhat fájdalom, ami a vákuum erősségével jól kezelhető, gyengébb szívóhatásról indulva a betegek hozzászoktathatók (1,4). Itt utalnék az első betegünk esetére, akinél az állandó, változó intenzitású fájdalom, a kezeléstől függetlenül krónikusan fennállt, az alacsonyabb nyomások alkalmazásával jól menedzselhető volt és ez a terápia hatékonyságát nem befolyásolta.

A negatívnyomás-terápiának fontos fejlődési pontja az instillációs terápia (NPWTi), aminek a lényege, hogy időszakosan folyadékot juttatunk a sebre ugyanazon vagy egy

különböző porton keresztül, a vákuum alkalmazása mellett (4, 6). Beszámoltak a NPWTi sikeres használatáról számos nehezen gyógyuló seb esetében, úgymint diabeteses láb, decubitus, vénás eredetű lábszárfekély, fasciitis necrotisans-ban debridementet követően, fertőzött sebeknél, sternum – és hasüregi sebeknél. Öblítéshez használhatunk egyszerű sóoldatot (pl. Ringer Laktát) vagy antiszeptikus oldatot (pl. hipoklórossav, nátrium-hipoklorit, ecetsav, polihexanid, povidon-jód). Lokális antibiotikumokkal való öblítés nem javasolt a lokális rezisztencia kifejlődése, valamint a kontakt szenzitizáció elkerülése céljából (6). Az instillációs terápia hatékonyabban elősegíti a szövettörlemék és exsudatum eltávolítását a hagyományos NPWT-hez képest, ezáltal a seb biológiai terhelését csökkenti (7,8). Felmerül, hogy ez magának az öblítésnek köszönhető nagyobb részben, mintsem az alkalmazott oldat típusának (6).

A negatívnyomású sebkezelés a konvencionális kezelési forma alternatívája lehet a nehezen gyógyuló krónikus lábszárfekélyek esetében (3). Fontos kiemelni, hogy önmagában nem elegendő, szükséges a kompressziós és a gyógyszeres keringésvajító terápia folytatása, alapbetegségek kezelése, szükség esetén érsebészeti beavatkozások elvégzése és az esetleges lokális és szisztémás szövödmények kezelése.

IRODALOM

1. Szentkereszty Zsolt, Pellek Sándor, Tóth Csaba Zsigmond.: Elméleti ismeretek és gyakorlati alkalmazás, Negatívnyomás-terápia. Negatívnyomás-terápiával a Sebgyógyulásért Egyesület. (2017).
2. Shao-Zong Chen, Jing Li, Xue-Yong Li és mtsai.: Effects of Vacuum-assisted Closure on Wound Microcirculation: An Experimental Study. *Asian Journal Of Surgery*. (2005) 28(3), 211-217. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60346-8
3. Pawan Agarwal, Rajeev Kukrele, Dhananjaya Sharma: Vacuum assisted closure (VAC) / negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. (2019) 10(5), 845-848. DOI: 10.1016/j.jcot.2019.06.015
4. Chenyu Huang, Tripp Leavitt, Lauren R. Bayer és mtsai.: Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Current Problems in Surgery*. (2014) 51(7), 301-331. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001
5. Marek Kucharzewski, Pawel Mieszczanski, Katarzyna Wilemska-Kucharzewska: The Application of Negative Pressure Wound Therapy in the Treatment of Chronic Venous Leg Ulceration: Authors Experience. *BioMed Research International*. (2014) ID 297230. DOI: 10.1155/2014/297230
6. Kim P.J., Attinger C.E., Constantine T. és mtsai.: Negative pressure wound therapy with instillation: International consensus guidelines update. *International Wound Journal*. (2020) 17(1), 174–186. DOI: 10.1111/iwj.13254
7. Goss S.G., Schwartz J.A., Facchin F. és mtsai. Negative pressure wound therapy with instillation (NPWTi) better reduces postdebridement bioburden in chronically infected lower extremity wounds than NPWT alone. *Journal of American College of Clinical Wound Specialists*. (2014) 4(4), 74-80. DOI: 10.1016/j.jccw.2014.02.001
8. Kim P.J., Attinger C.E., Steinberg J.S. és mtsai.: The impact of negative-pressure wound therapy with instillation compared with standard negative-pressure wound therapy: a retrospective, historical, cohort, controlled study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. (2014) 133(3) 709-716. DOI: 10.1097/01.prs.0000438060.46290.7a

Érkezett: 2024.03.01.

Közlésre elfogadva: 2024.03.25.