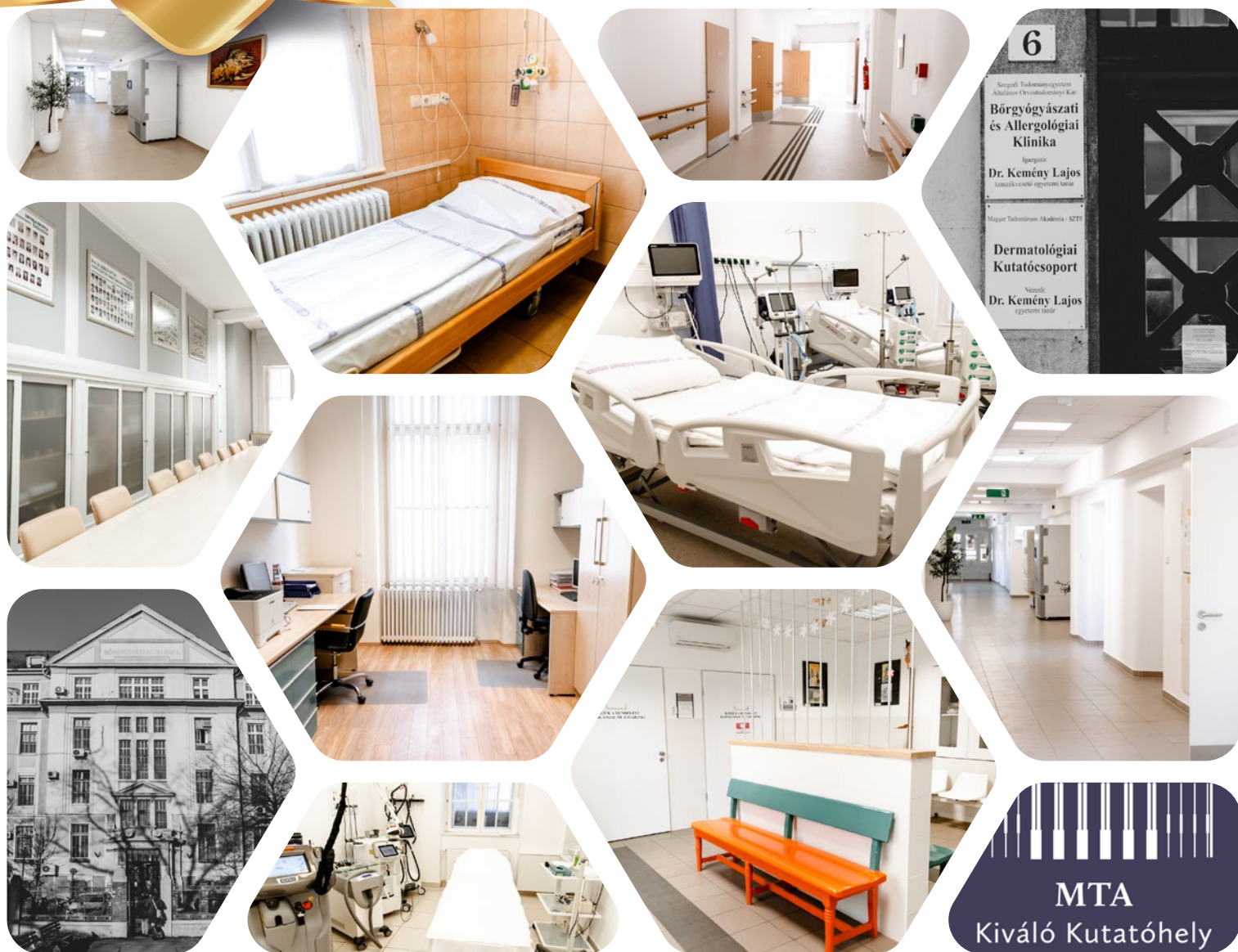


BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE



99. ÉVFOLYAM • 2023. 2. SZÁM

100
éves a
BVSZ



MTA
Kiváló Kutatóhely

A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM SZENT-GYÖRGYI ALBERT KLINIKAI KÖZPONT BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGOLÓGIAI KLINIKA KÖZLEMÉNYEI

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
Battyáni Zita
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
Liszkay Gabriella

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

Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

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

Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

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

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Szerkesztőségi tanácsadó: Bilicsi Erika

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.

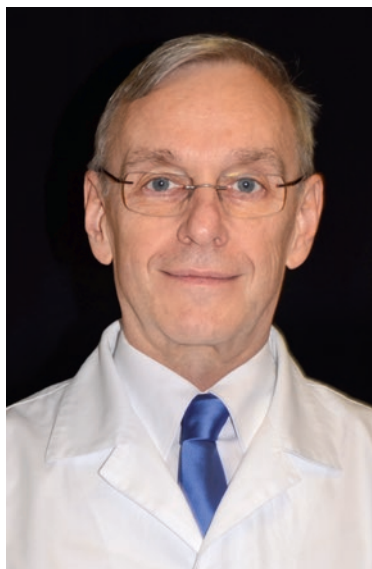
TARTALOM

99. évf. 2023. 2. szám

<i>Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:</i> Köszöntő	93
<i>Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Groma Gergely dr., Manczinger Máté dr., Nagy Nikoletta dr., Szabó Kornélia dr., Széll Márta dr.:</i> Kísérletes kutatások a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az elmúlt 19 évben	94
<i>Nagy Nikoletta dr., Danis Judit dr., Ádám Éva dr., Széll Márta dr.:</i> Genodermatózisok kutatása a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán	99
<i>Bende Balázs dr., Lovászi Borbála, Szűcs Diána dr., Monostori Tamás, Kun-Varga Anikó, Shahram Parvaneh, Göblös Anikó dr., Veréb Zoltán dr.:</i> Innovatív eljárások a sebgyógyításban	103
<i>Baltás Eszter dr., Ócsai Henriette dr., Csányi Ildikó dr., Varga Anita dr., Oláh Judit dr.:</i> Az elmúlt húsz év kihívásai és előrelépései dermatoonkológiai centrumunkban	109
<i>Kis Erika dr., Baltás Eszter dr., Ócsai Henriette dr., Csányi Ildikó dr., Ottlák Aurél dr., Lázár György dr., Vass Gábor dr., Ágoston Dóra dr., Rózsa Petra dr., Bottyán Krisztina dr., Dalmády Szandra dr., Nagy András dr., Tóth-Molnár Edit dr., Oláh Judit dr.:</i> Az elektrokemoterápia mérőföldkövei	116
<i>Varga Ákos dr., Bende Balázs dr., Baltás Eszter dr., Németh István dr., Varga Erika dr., Vass Gábor dr., Kis Erika dr., Oláh Judit dr., Varga János dr., Kocsis Ádám dr.:</i> Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán a melanoma malignum sebészi kezelésében történt változások az elmúlt évtizedben	122
<i>Varga Erika dr., Horváth Zsófia dr., Németh István dr., Korom Irma dr.:</i> Biológiai és célzott terápiák bőrpáthológiai vonatkozásai a mindennapi gyakorlatban	125
<i>Csoma Zsanett Renáta dr., Ábrahám Rita dr., Meszes Angéla dr., Dalmády Szandra Kata dr., Tajti Zsanett dr., Széll Márta dr., Tólosi Gyula dr., Szabó Miklós dr., Orvos Hajnalka dr., Oláh Judit dr., Tóth-Molnár Edit dr.:</i> Gyermekbőrgyógyászati kutatások a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2004-2023 között	133
<i>Kui Róbert dr., Kovács Réka dr., Nagy Géza dr., Baltás Eszter dr.:</i> A psoriasis vulgaris kezelésének fejlődése az elmúlt húsz évben	139
<i>Mihályi Lilla dr., Belső Nóra dr., Ónodi Katinka dr., Mezős Anna dr., Péntes Andrea dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:</i> Gyógyszerallergiák tesztelése az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika allergológiai osztályán	144
<i>Szolnoky Győző dr., Degovics Döniz dr., Kui Róbert dr., Vasas Judit, Varga Mónika, Varga Enikő, Korom Eszter:</i> A nyiroködéma, a zsírodéma és a vénás lábszárfekélyek kezelési lehetőségeinek legújabb vonatkozásai	150
<i>Gaál Magdolna dr., Csányi Ildikó dr.:</i> Az STI szakrendelés kihívásai az elmúlt 19 évben a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán	155
<i>Gáspár Krisztián dr., Gyulai Rolland dr., Holló Péter dr., Kemény Lajos dr., Szegedi Andrea dr.:</i> Gyermekvállalás és psoriasis – a betegség szisztémás terápiás lehetőségeinek összefoglalás	161
<i>Mónos Zsuzsanna dr.:</i> In memoriam dr. Nébenführer László	168

CONTENTS
Vol. 99. No.2. 2023.

<i>Zsuzsanna Bata-Csörgő:</i> Salutation	93
<i>Zsuzsanna Bata-Csörgő, Gergely Groma, Máté Manczinger, Nikoletta Nagy, Kornélia Szabó, Márta Széll:</i> Experimental research at the Department of Dermatology and Allergy of the University of Szeged during the last 19 years	94
<i>Nikoletta Nagy, Judit Danis, Éva Ádám, Márta Széll:</i> Research in genodermatoses at the Szeged Department of Dermatology and Allergology	99
<i>Balázs Bende, Borbála Lovászi, Diána Szűcs, Tamás Monostori, Anikó Kun-Varga, Shahram Parvaneh, Anikó Göblös, Zoltán Veréb:</i> Innovative therapeutic applications in wound healing treatment	103
<i>Eszter Baltás, Henriette Ócsai, Ildikó Csányi, Anita Varga, Judit Oláh:</i> Advances and challenges of the past twenty years in our dermatooncological center	109
<i>Erika Kis, Eszter Baltás, Henriette Ócsai, Ildikó Csányi, Aurél Ottlakán, György Lázár, Gábor Vass, Dóra Ágoston, Petra Rózsa, Krisztina Bottyán, Szandra Dalmády, András Nagy, Edit Tóth-Molnár, Judit Oláh:</i> Milestones of electrochemotherapy	116
<i>Ákos Varga, Balázs Bende, Eszter Baltás, István Németh, Erika Varga, Gábor Vass, Erika Kis, Judit Oláh, János Varga, Ádám Kocsis:</i> Changes in the surgical treatment of melanoma malignum at the Department of Dermatology and Allergology University of Szeged over the last decade	122
<i>Erika Varga, Zsófia Horváth, István Németh, Irma Korom:</i> Cutaneous pathological aspects of biological and targeted therapies in daily practice	125
<i>Zsanett Renáta Csoma, Rita Ábrahám, Angéla Meszes, Szandra Kata Dalmády, Zsanett Tajti, Márta Széll, Gyula Tálósi, Miklós Szabó, Hajnalka Orvos, Judit Oláh, Edit Tóth-Molnár:</i> Pediatric dermatological research at the Department of Dermatology and Allergology of the University of Szeged between 2004-2023	133
<i>Róbert Kui, Réka Kovács, Géza Nagy, Eszter Baltás:</i> Advances in the treatment of psoriasis in the past twenty years	139
<i>Lilla Mihályi, Nóra Belső, Katinka Ónodi, Anna Mezős, Andrea Péntzes, Zsuzsanna Bata-Csörgő:</i> Drug allergy testing in the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged	144
<i>Győző Szolnoky, Döniz Degovics, Róbert Kui, Judit Vasas, Mónika Varga, Enikő Varga, Eszter Korom:</i> Recent aspects of lymphedema, lipedema and venous leg ulcer-related therapeutic modalities	150
<i>Magdolna Gaál, Ildikó Csányi:</i> Challenges of the STI outpatient clinic at the Department of Dermatology and Allergology University of Szeged in the past 19 years ..	155
<i>Krisztián Gáspár, Rolland Gyulai, Péter Holló, Lajos Kemény, Andrea Szegedi:</i> Family planning and psoriasis – review on systemic therapeutic possibilities of the disease	161
<i>Zsuzsanna Mónos:</i> In memoriam László Nébenführer	168



Köszöntő

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle mostani számában a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájának munkatársai köszöntik *Kemény Lajos* akademikust a klinika tanszékvezető professzorát, abból az alkalomból, hogy a klinikát 19 éve vezeti. Ez az időszak a hosszabbak közé tartozik a klinika történetében, mely az egyetem 1921-ben Kolozsvárról való áttelepítésekor kezdődött. A kezdeti időszak nehézségei közben *Poór Ferenc* professzor tanszékvezetése 13 évig tartott, ezt követően *Rávnay Tamás* vezette a klinikát 1940-től 1963-ig. A történelem viharai ebben az időszakban nyomták rá bélyegüket leginkább a klinika működésére, majd *Simon Miklós* professzor úrnak viszonylag békésebb időszakban 1986-ig volt lehetősége egy valóban nemzetközi elismertségű bőrgyógyászati klinika felépítésére. Kutatómunka korábban is folyt a klinikán, és az itt dolgozó orvosoknak lehetőségei voltak külföldi tanulmányutakra, *Simon* professzor úr működésének egyik kiemelkedő eredménye volt, hogy a külföldi tanulmányutak lehetőségét a kollegák számára olyan időszakban is megteremtette, amikor ez egyáltalán nem volt természetes. Ugyancsak az ő érdeme volt, hogy *Dobozy Professzor urat*, aki aztán 1986-ban követte a tanszékvezetői székben, idecsábította a klinikára, felismerve az akkor még gyerekcipőben járó immunológia jelentőségét a bőrgyógyászatban. A klinikán gyakori konferenciákat rendezett mindkét Németországból ideérkező kollégákkal és gyakori vendégünk volt Hollandiából *Rudi Cormane* professzor, aki szakmánk egyik legjelesebb képviselője volt ebben az időben világszerte. *Dobozy Attila* tanszékvezetése 1986-tól 2004-ig tartott, az ő kiválóságát jelzi, hogy bőrgyógyászként ő lett az első akadémikus és a klinikán megalakult vezetésével a Magyar Tudományos Akadémia Kutatócsoportja. Széles körű nemzetközi kapcsolatokat ápolt és a klinika dolgozóit külföldi tanulmányutakra küldte, ami alapvetően meghatározta az itt dolgozók szakmai fejlődését. *Kemény Lajos* tudományos diákkörösként kezdte a klinikán pályafutását *Dobozy Attila* vezetésével. Ahogyan sokan mások ő is eltöltött időt külföldön, de már a külföldi útja előtt intenzív kutatómunkát végzett a klinikán. Rendkívüli munkabírása, szorgalma a kezdetektől nyilvánvaló volt, a gyógyító, kutató és tanári munka hármának maximálisan eleget tett, nagydoktori dolgozatát így fiatalon, 39 évesen meg is védte. Meghatározó két évet töltött Humboldt ösztöndíjasként az *Otto Braun-Falco* professzor vezette müncheni bőrklinikán, *Thomas Ruzicka* professzor mellett kutatott. 2004-ben vette át a szegedi klinika vezetését és 2007-ben az Akadémiai Kutatócsoport vezetését. 2019-ben a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává választotta. Vezetése alatt a klinika nemcsak megőrizte, de meg is erősítette nemzetközi jó hírét, a kutatómunka egyre szélesebb területű és egyre sikeresebb lett a klinikán, úgy, hogy a klinikumot is európai szinten tartotta. Munkatársai közül hárman más tanszékek tanszékvezető professzorai ma már, tanítványok itthon és külföldön erősítik a klinika hírnevét. Mai napig is ő a legmunkabíróbb, legszorgalmasabb tagja a klinikának, emberi, orvosi kvalitását mi sem jellemzi jobban, mint az, hogy a legfiatalabb szakorvost is helyettesíti a klinika rendelésein, ha a szükség úgy hozza. A tanszékvezetés leadását követően is marad bőven tennivalója: a HCEMM és ELKH kutatócsoportok vezetőjeként folytatja saját kutatásait, irányítja az SZTE Transzlációs Biomedicina Kompetencia Központban folyó kutatásokat, vezeti az SZTE Klinikai Orvostudományok Doktori Iskoláját, az Orvos- és Gyógyszertudományok Doktori Tanácsát, a Klinikai Orvostudományok Rehabilitációs Bizottságát, valamint az MTA több bizottságát. Pályázat útján most nyerte el az *International Journal of Dermatology* (IJD) főszerkesztői tisztségét, így a folyóirat teljes szerkesztőbizottsága 20 éves Mayo Klinikai (USA) működést követően a Szegedi Egyetemre költözik 2024-től, amely a klinika és az egész magyar dermatológia ismertségét növeli.

A klinika dolgozói szeretettel és hálával köszönik meg *Kemény Lajos* professzor úrnak az elmúlt közel két évtized munkáját.

Bata-Csörgő Zsuzsanna

Kísérletes kutatások a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az elmúlt 19 évben*

Experimental research at the Department of Dermatology and Allergy of the University of Szeged during the last 19 years**

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,4}, GROMA GERGELY DR.³, MANCZINGER MÁTÉ DR.^{1,4},
NAGY NIKOLETTA DR.², SZABÓ KORNÉLIA DR.³, SZÉLL MÁRTA DR.²
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert
Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹, Orvosi Genetikai Intézet²,
ELKH-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport³, HCEMM-USZ Skin Research Group⁴

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

Klinikánkon az elmúlt 19 évben nagyon szerencsésen folytathattunk kutatómunkát a bőr betegségeivel és a bőr-immunrendszerének működésével kapcsolatban. Meggyőződésünk, hogy a kutatómunka a klinikusi tevékenységünk minőségét is jelentősen javította. Az elmúlt 19 év alatt klinikusként is megtapasztalhattuk a kutatómunka jelentőségét, hiszen számos új terápia került bevezetésre bőrbetegségekben, melyek alapját a kutatások eredményei szolgáltatták.

Kulcsszavak:

**kutatás – pikkelysömör – mikrobiom –
bioinformatika – melanoma – UV-fény –
genodermatosis**

SUMMARY

We have been fortunate to be able to perform our research on dermatological diseases and on dermatology at our clinic in the past 19 years. We strongly believe that doing dermatological research helps us in being better clinicians. These past 19 years proved the importance of research in our field, since due to results of basic dermatological research we were able to have new, better therapies for our patients.

Key words:

**research – psoriasis – microbiom –
bioinformatics – melanoma – UV-light –
genodermatosis**

A szegedi Bőrklínikán a részben klinikai kérdések által vezérelt, másrészt alap kutatás jellegű kutatómunkának évtizedekre visszatekintő hagyománya van. A nemzetközi viszonylatban is elismert kutatócsoport sikeres tevékenysége következtében 1999-ben megalakulhatott a Magyar Tudományos Akadémia Dermatológiai Kutatócsoportja, melynek vezetője Dobozy Attila volt. A folyamatos kiemelkedő teljesítmény lehetővé tette, hogy a kutatócsoport működése, immáron ELKH mai napig töretlen. Dobozy Attilát Kemény Lajos követte a kutatócsoport vezetői székében, vagy pontosabban a laboratórium asztalai mellett. A munka fókuszában a kezdetektől a gyakori bőrbetegségek pathomechanizmusának kutatása állt, ennek kapcsán később az alap kutatások fele is elmozdult

egy-egy csoport érdeklődése. A 80-as 90-es években a hámsejtek immunológiai funkcióinak vizsgálata nagy hangsúlyt kapott a klinikán, az akkor született nemzetközi viszonylatban is úttörőnek számító munkák következtében később a fókusz a kután mikrobiom és a bőrsejtek kölcsönhatásának vizsgálatára irányult. Szintén a 80-as évektől számítható a pikkelysömör betegség pathomechanizmusának kutatása, mely folyamatossá vált, és több nagy doktori disszertáció témájául szolgált. Az elmúlt 19 év bőrgyógyászati kutatásai a klinikán nemcsak a már közölt eredmények miatt tekinthetők sikeresnek, hanem azért is, mert sok fiatal biológus és orvos érett sikeres kutatóvá a kutatólaboratóriumban, és számos PhD fokozat született az elmúlt 19 év alatt.

A pikkelysömör betegséggel kapcsolatos vizsgálatok

A pikkelysömörrel kapcsolatos kutatás a 2000-es években elsősorban a hámsejtek osztódását és differenciálódását szabályozó mechanizmusok vizsgálatára, illetve az immunsejtek ezen funkciókat befolyásoló hatásainak vizsgálatára fókuszált. Alapvető elhatározás volt, hogy a betegek tünetmentes bőrét vizsgáljuk, feltételezve azt, hogy a tünetek kialakulásában kulcsszerepet játszó mechanizmusokat, a betegségre való hajlam alapvető eltéréseit, a tünetmentes bőrben sokkal inkább tetten lehet érní. A tünetmentes bőr vizsgálata valóban számos olyan eltérésre hívta fel a figyelmet, amely az egészséges egyének bőrétől eltérő volt (1). A hámsejtek fokozott sejtproliferációjában igazoltuk a D ciklinek központi szerepét (2, 3). Nagyskálájú genomikai vizsgálatokkal már ismert és olyan még ismeretlen molekulákat azonosítottunk, melyek a betegség kialakításában szerepet játszhatnak. Elsőként azonosítottunk egy olyan nem kódoló hosszú RNS-t, melyről bebizonyosodott, hogy stresszhatásokra indukálódik a sejtekben. Ez az általunk Psoriasis-susceptibility Related RNA induced by stress, röviden PRINS-nek nevezett hosszú nem-kódoló RNS a pikkelysömörös tünetmentes bőrből származó hámsejtekben fokozott kifejeződést mutatott (4). A PRINS felfedezésekor a hosszú nem kódoló RNS-ek funkciójáról még alig voltak ismeretek, ma már egy egészen új területe ez a kutatásoknak. A PRINS funkcionális jelentőségét tovább vizsgálva azonosítottuk interakciós partnereit, ezek a G1P3 és a nucleophosmin, melyek a sejtek programozott sejthalál (apoptotikus), osztódás és differenciáció folyamataiban vesznek részt (5, 6). Újabb vizsgálataink szerint a PRINS RNS immunaktiváció során különféle gyulladáshoz vezető molekulák, többek között az IL-6, IL-23 CCL5 szintjét közvetlenül is szabályozza szekvencia specifikus fizikai kölcsönhatás által (7). A pikkelysömör patogenezise során specifikus multiprotein komplexek, úgynevezett inflammaszómák aktivációja is bekövetkezik, mely folyamatok szabályozásában az általunk azonosított CARD18 molekula játszik központi szerepet (8). Korábbi vizsgálatainkból ismert volt, hogy a pikkelysömörös tünetmentes bőrben a dermo-epidermális határ (dermo-epidermal junction, DEJ) területén számos gén és fehérje termékük expressziója változik az egészséges bőrhöz viszonyítva (FN, EDA+FN, $\alpha 5\beta 1$ integrin). A nagyskálájú génexpressziós vizsgálat során is igazolódott a fibronectin (FN) és az onkofötális fibronectin (EDA+FN) fokozott expressziója. Kísérletesen igazoltuk, hogy az FN, de különösképp az EDA+FN a keratinocita proliferáció/differenciáció szabályozásában fontos szerepet játszik (9). Funkcionális cDNS microarray vizsgálataink végül több olyan gént is azonosítottak (PPIG, LUC7L3, SFRS18), melyek a sejtekben zajló mRNS érési folyamatok résztvevői (10–12). Az eltérő szabályozás hátterében a STAT1 transzkripció faktor aktivációjának eltéréseit igazoltuk (13). A legújabb proteomikai vizsgálatainkban az egészséges,

a pikkelysömörös tünetmentes, és a tünetes bőr fehérje készletét hasonlítottuk össze (14). Számos olyan fehérjét azonosítottunk, melyek kifejeződése eltér a tünetmentes bőrben, és szerepüket tekintve az extracelluláris mátrix (ECM) kialakításában fontosak. Az egyik ilyen fehérje a COMP, melynek kifejeződése szintén fokozott a tünetmentes pikkelysömörös bőrben, és ez a fehérje a fibronectinellentétben integrin kapcsolaton keresztül a DEJ mentén a bazális hámsejtek proliferációját akadályozza (15). Ez feltételezhetően az oka annak, hogy a tünetmentes bőrben annak ellenére nincs hámsejtproliferáció, hogy jelen van a proliferációt elősegítő FN és EDA+FN. A pikkelysömörrel kapcsolatos eddigi kutatásaink összefoglalása két dolgozatban a közelmúltban jelent meg (16, 17). Ingenuity Pathway Analysis szoftver segítségével a pikkelysömör betegség kapcsán publikált RNS szekvencia adatbázist vizsgáltuk az idegrendszer fejlődésére és működésére jellemző különböző expressziót mutató szekvenciákra koncentrálni. *In silico* analízisünkkel különbséget találtunk a tünetmentes és tünetes pikkelysömörös bőrben az axon növekedést szabályozó rendszerben. Ezek az eredmények összhangban vannak a psoriasisban korábban leírt, a normális bőrtől eltérő idegrost hálózattal (18). Leírtuk, hogy pikkelysömörben az IL-1 receptor expressziója a regulátoros és effektor T sejteken változatos, aminek szerepe lehet a betegség patogenezisében (19). HLA asszociációs vizsgálataink kapcsán saját beteganyagunkban azt találtuk, hogy a HLA-Cw*0602 rs10484554 SNP erősen összefügg a korai megjelenésű bőr és ízületi betegséggel, ugyanakkor az ERAP1 SNPs (rs10050860, rs17482078, rs27525) protektívnek bizonyult a korai ízületi betegségben. A HLA-C pozitív esetekben az rs27524 ERAP1 SNP növelte az ízületi betegség kialakulásának rizikóját, ugyanakkor rs27525 ERAP1 SNP ellenkező hatású volt (20).

A hámsejtek immunfunkciója és kapcsolata a mikrobiommal

A 2000-es évek elejétől kutatásaink a hámsejtek immunfunkcióival is foglalkozott. A természetes immunválasz kialakításában a hámsejtek és a sebociták fontos szerepét sikerült feltárni, kísérletes munkánk bizonyította a Toll-like receptorok jelenlétét ezeken a sejteken és a mikrobiális környezettel való interakciójuk következtében kialakuló koordinált, gyulladáshoz vezető transzkripció eseményeket írtunk le (21, 22). Későbbi munkánk bizonyította, hogy nem csak patogén mikroorganizmusok, a bőr normál mikrobiális flórájának tagjai is képesek gyulladáshoz vezető folyamatokat indukálni. A *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), bár a felnőttkori bőrflóra egyik legfontosabb tagja, oportunista patogénként mikrobiális diszbiózis révén szerepet játszhat a serdülőkori acne tüneteinek kialakításában (23). Genetikai vizsgálataink rámutattak arra, hogy bizonyos génelváltozások (single nucleotid polimorfizmusok, SNP-k) a hordozókban immunaktiváció hatására a gyulladáshoz vezető citokinek (TNF α , IL-1 α) szintjének befolyásolásával sze-

repet játszhatnak az acnés tünetek súlyosságának kialakításában (24-26). Vizsgálatainkból az is kiderült, hogy az acnés betegek bőrén a nem patogén és patogén *C. acnes* törzsek eltérő növekedést mutatnak és különböző mértékben képesek a keratinocitákra ható molekulák termelésére (27, 28). Ilyen anyagok az anaerob fermentáció során kialakuló rövid szénláncú zsírsavak. Azt is kimutattuk, hogy a *C. acnes* autofág folyamatokat képes indukálni keratinocitákban (29). *In vitro* modellekben bizonyítottuk, hogy a *C. acnes* befolyásolja a bőr barrier szerkezetét, ami hozzájárulhat a patológiás eseményekhez (30). A *C. acnes* és a keratinocita kölcsönhatások vizsgálata során olyan negatív szabályozó molekulákat is azonosítottunk, melyek hozzájárulnak a bőr homeosztatis állapotának fenntartásához (31, 32). Megállapítottuk, hogy a retinoidok részben az egyik ilyen negatív szabályozó molekula, a TNIP1 szintjének befolyásolásával fejthetik ki jótékony hatásukat (31).

Bioinformatikai kutatások

Számítógépes kutatásaink 2012-től kezdődtek, amikor hálózatelméleti módszerekkel a pikkelysömörben potenciálisan hatékony gyógyszerek azonosítását végeztük (33). A módszer továbbfejlesztett verzióját kísérletesen is megerősítettük (34). Ezt követően az analízisek fókuszában az adaptív immunfelismerés, azon belül is az immunológiai szinapszis állt (35). A Szegedi Biológiai Kutatóközpontban Pál Csabával és Papp Balázssal együttműködve megmutattuk, hogy a HLA molekulák egyes variánsainak elterjedését jelentősen befolyásolja, hogy azok mennyi eltérő peptidet képesek bemutatni a T-sejtek számára (36). Érdekes módon azok a HLA variánsok, amelyek nagy mennyiségű peptidet képesek bemutatni, ugyanakkor elégtelen tumorelles immunválaszt eredményeznek. Utóbbi összefüggést az SZBK említett két kutatójával együtt mutattuk meg (37). Az adaptív immunfelismeréssel kapcsolatban egy másik váratlan összefüggést is azonosítottunk: azok a peptidok, amelyek a saját fehérjéinktől lényegesen különböznek, láthatatlanok a sejtes immunitás számára, mert a T sejtek pozitív szelekcióját a saját peptidjeink mediálják (38).

Melanocitákkal és melanomával kapcsolatos kutatásaink

Sikerült olyan tenyésztő körülményeket kidolgoznunk, melyben felnőtt egészséges bőrből származó melanocitákat tudtunk dedifferenciáltatni (39, 40). A dedifferenciált sejtek fenotípusát meghatároztuk, bebizonyítottuk, hogy ezek a sejtek csont, porc és zsírsejtekké képesek differenciálódni, hosszú életűek, de nem malignusan transzformáltak. Ezeknek a normál sejteknek a dedifferenciációja nagyon hasonlít a melanoma sejtekben leírt dedifferenciációs folyamatra. Munkánk megerősítette azt a felismerést, hogy a sejtek fenotipikus plaszticitása független a malignus transzformációtól (41).

Kísérletes bizonyítékokat szolgáltatunk arra, hogy a

melanoma sejtek a környező stróma (makrofág és fibroblaszt) sejtekkel fuzionálva onkogén genetikai információt adhat át a tumor mikrokörnyezetébe oly módon, hogy a stróma fenotípus nem változik. Így a tumorszövet épben való eltávolítása esetén is a tumor melletti strómában melanoma-eredetű genetikai információ maradhat vissza, amely a szokványos morfológiai kiértékeléssel nem azonosítható. Mutáció specifikus antitest meghatározással felfedhetők az eltávolított tumor környezetében lévő potenciálisan daganatot képző sejtek (42, 43).

A melanomával kapcsolatos kutatásainkban a szövettani laboratóriumban archivált paraffinos minták fehérje alapú retrospektív elemzését végeztük el, amely során 90 melanomás beteg szövettani mintájának magas felbontású tömegspektrométeres feldolgozását végeztük. A fehérje expresziós eredmények és a klinikai túlélés kiértékelése során mind a rosszabb prognózisú, mind a jobb prognózisú esetekhez számos megkülönböztető fehérje mintázatot, fehérjét tudtunk rendelni. Munkánk arra is fényt derített, hogy ez a kísérletes megközelítés alkalmas nemcsak a túléléssel összefüggő fehérjék meghatározására, hanem a terápiákra való reagálást is előre jelezhetik, így segítve az egyénre szabott kezelés megtervezését (44). A biobankolt igen gazdag melanoma anyagunkkal kapcsolatban részt veszünk egy nagyon ígéretes nemzetközi konzorcium által végzett munkában, ennek részeként már három fontos közlemény is született (45-47).

Az UV fény hatásának vizsgálata

Leírtuk, hogy az *Arabidopsis thaliana* constitutive photomorphogenesis 1 (COP1) fehérjének a human megfelelője a huCOP1 keratinocitákban is megtalálható. Az UVB fény szabályozza a kifejeződését és ez a molekula posztranszlációs szabályozóként negatív regulátora a p53-nak (48). Csendesítéses kísérletekkel igazoltuk, hogy a huCOP1 az UVB által indukált gének egy részének kifejeződését gátolja, azaz represszorként működik. Mivel a beazonosított gének szerepe valószínűsíthető az UV indukálta hámdaganatokban, ezért a huCOP1 UVB hatást negatívan szabályozó szerepének klinikai relevanciája lehet (49). Későbbi vizsgálataink szerint a huCOP1 szerepet játszik a keratinociták DNS javító mechanizmusában is (50). Vizsgáltuk az ABCG2 transzporter protein szerepét a keratinociták porphyrin transzportjában és megállapítottuk, hogy egy nem toxikus fumitremogin C analóg, a Ko-134, az ABCG2 csatornát bénítva megakadályozza a keratinocitákból a porphyrin kiáramlását. Ennek a felismerésnek szerepe lehet a fotodinamikus kezelés hatékonyabbá tételében (51). Az ABCC4 and ABCG2 transzporterekről megmutattuk, hogy kifejeződésük elsősorban az osztódni képes hámsejtekhez kötött és feltehetően részt vesznek a keratinocita proliferáció szabályozásában (52).

Összefoglalás

Az elmúlt 19 év munkáját napjainkban is folytatjuk,

erre lehetőséget adnak az elért eredmények alapján született sikeres pályázataink. 2022-ben a klinika kutatási tevékenységének elismeréseként elnyerte az „MTA kiváló Kutatóhely” elismerést, valamint a klinika tagja lett a Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ (HCEMM) kutatási hálózatának, amelynek keretén belül egy új kutatócsoport is megalakulhatott.

IRODALOM

1. *Bata-Csorgo Zs, Hammerberg C, Voorhees JJ, és mtsai.*: Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest.* (1995) *95*, 317–327.
2. *Belső N, Széll M, Pivarcsi A, és mtsai.*: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2008) *128*, 634–642.
3. *Belső N, Gubán B, Manczinger M, és mtsai.*: Differential role of D cyclins in the regulation of cell cycle by influencing Ki67 expression in HaCaT cells. *Exp Cell Res.* (2019) *374*, 290–303.
4. *Sonkoly E, Bata-Csorgo Z, Pivarcsi A, és mtsai.*: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem.* (2005) *280*(25), 24159–24167.
5. *Szegedi K, Sonkoly E, Nagy N, és mtsai.*: The anti-apoptotic protein GIP3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the noncoding RNA, PRINS. *Exp Dermatol.* (2010) *19*, 269–278.
6. *Szegedi K, Göblös A, Bacsá S, és mtsai.*: Expression and Functional Studies on the Noncoding RNA, PRINS. *Int J Mol Sci.* (2012) *14*, 205–225.
7. *Danis J, Göblös A, Bata-Csörgő Zs, és mtsai.*: Prins non-coding rna regulates nucleic acid-induced innate immune responses of human Keratinocytes. *Front Immunol.* (2017) *8*, 1053.
8. *Göblös A, Danis J, Vas K, és mtsai.*: Keratinocytes express functional CARD18, a negative regulator of inflammasome activation, and its altered expression in psoriasis may contribute to disease pathogenesis. *Mol Immunol.* (2016) *73*, 10–18.
9. *Széll M, Bata-Csörgő Z, Koreck A, és mtsai.*: Proliferating keratinocytes are putative sources of the psoriasis susceptibility-related eda+(extra domain a of fibronectin) oncofetal fibronectin. *J Invest Dermatol.* (2004) *123*, 537–546.
10. *Szabó K, Bata-Csörgő Zs, Dallos A, és mtsai.*: Regulatory Networks Contributing to Psoriasis Susceptibility. *Acta Derm Venereol.* (2014) *94*, 380–385.
11. *Szlavicz E, Szabo K, Groma G, és mtsai.*: Splicing factors differentially expressed in psoriasis alter mRNA maturation of disease-associated EDA+ fibronectin. *Mol Cell Biochem.* (2017) *436*, 189–199.
12. *Szlavicz E, Olah P, Szabo K, és mtsai.*: Analysis of psoriasis-relevant gene expression and exon usage alterations after silencing of SR-rich splicing regulators. *Exp Dermatol.* (2018) *27*, 656–662.
13. *Gubán B, Vas K, Balog Z, és mtsai.*: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. *Br J Dermatol.* (2016) *174*, 533–541.
14. *Szél E, Bozó R, Hunyadi-Gulyás É, és mtsai.*: A proteomic screen for alteration in psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2015) *135*, 60.
15. *Bozó R, Szél E, Bata-Csörgő Z, és mtsai.*: Megváltozott porc oligomer mátrix fehérje expresszió pikkelysömörben. *BVSZ.* (2017) *93*, 263–264.
16. *Kelemen E, Bozó R, Groma G, és mtsai.*: The psoriatic nonlesional skin: a battlefield between susceptibility and protective factors. *J Invest Dermatol.* (2021) *141*(12), 2785–2790.
17. *Bozó R, Flink LB, Belső N, és mtsai.*: Could basement membrane alterations, resembling micro-wounds at the dermo-epidermal junction in psoriatic non-lesional skin, make the skin susceptible to lesion formation? *Exp Dermatol.* (2021) *30*(6), 765–772.
18. *Romhányi D, Szabó K, Kemény L, és mtsai.*: Transcriptional Analysis-Based Alterations Affecting Neuritogenesis of the Peripheral Nervous System in Psoriasis. *Life (Basel).* (2022) *12*(1), 111.
19. *Bebes A, Kovács-Sólyom F, Prihoda J, és mtsai.*: Interleukin-1 receptors are differentially expressed in normal and psoriatic T cells. *Mediators Inflamm.* (2014) 472625.
20. *Képiró L, Széll M, Kovács L, és mtsai.*: The association of HLA-C and ERAP1 polymorphisms in early and late onset psoriasis and psoriatic arthritis patients of Hungary. *Postepy Dermatol Allergol.* (2021) *38*(2), 43–51.
21. *Pivarcsi A, Bodai L, Réthi B, és mtsai.*: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol.* (2003) *15*, 721–730.
22. *Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, és mtsai.*: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* (2005) *124*, 931–938.
23. *Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, és mtsai.*: *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* (2006) *8*(8), 2195–2205.
24. *Szabó K, Tax G, Kis K, és mtsai.*: Interleukin-1A + 4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens.* (2010) *76*(5), 411–415.
25. *Szabó K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, és mtsai.*: TNF α gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res.* (2011) *303*(1), 19–27.
26. Szabó K, Kemény L: Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol.* (2011) *72*(9), 766–773.
27. *Szabó K, Erdei L, Bolla BS, és mtsai.*: Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br J Dermatol.* (2017) *176*, 344–351.
28. *Tax G, Urbán E, Palotás Z, és mtsai.*: Propionic Acid Produced by *Propionibacterium acnes* Strains Contributes to Their Pathogenicity. *Acta Derm Venereol.* (2016) *96*, 43–49.
29. *Megyeri K, Orosz L, Bolla S, és mtsai.*: *Propionibacterium acnes* induces autophagy in keratinocytes: involvement of multiple mechanisms. *J Invest Dermatol.* (2017) *138*(4), 750–759.
30. *Bolla BS, Erdei L, Urbán E, és mtsai.*: *Cutibacterium acnes* regulates the epidermal barrier properties of HPV-KER human immortalized keratinocyte cultures. *Sci Rep.* (2020) *10*(1), 12815.
31. *Erdei L, Bolla BS, Bozó R, és mtsai.*: TNIP1 Regulates *Cutibacterium acnes*-Induced Innate Immune Functions in Epidermal Keratinocytes. *Front Immunol.* (2018) *9*, 2155.
32. *Erdei L, Bolla BS, Bozó R, és mtsai.*: Tumour Necrosis Factor Alpha-induced Protein 3 Negatively Regulates *Cutibacterium acnes*-induced Innate Immune Events in Epidermal Keratinocytes. *Acta Derm Venereol.* (2021) *101*(1), adv00369.
33. *Manczinger M, Kemény L.*: Novel factors in the pathogenesis of psoriasis and potential drug candidates are found with systems biology approach. *PLoS One.* (2013) *8*(11), 80751.
34. *Manczinger M, Bodnár V, Papp BT, és mtsai.*: Drug Repurposing by Simulating Flow Through Protein–Protein Interaction Networks. *Clin Pharmacol Ther.* (2018) *103*(3), 511–520.
35. *Manczinger M, Kemény L.*: Peptide presentation by HLA-DQ molecules is associated with the development of immune tolerance. *PeerJ.* (2018) *6*, e5118.
36. *Manczinger M, Boross G, Kemény L, és mtsai.*: Pathogen diversity drives the evolution of generalist MHC-II alleles in human populations. *PLoS Biol.* (2019) *17*, 3000131.
37. *Manczinger M, Koncz B, Balogh GM, és mtsai.*: Negative trade-off between neoantigen repertoire breadth and the specificity of HLA-I molecules shapes antitumor immunity. *Nat Cancer.* (2021) *2*(9), 950–961.
38. *Koncz B, Balogh GM, Papp BT, és mtsai.*: Self-mediated positive

- selection of T cells sets an obstacle to the recognition of nonself. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2021) *118*(37), e2100542118.
39. *Kormos B, Belso N, Bebes A, és mtsai.*: In vitro dedifferentiation of melanocytes from adult epidermis. *PLoS One.* (2011) *6*(2), e17197.
 40. *Szabad G, Kormos B, Pivarcsi A, és mtsai.*: Human adult epidermal melanocytes cultured without chemical mitogens express the EGF receptor and respond to EGF. *Arch Dermatol Res.* (2007) *299*(4), 191-200.
 41. *Vidács DL, Veréb Z, Bozó R, és mtsai.*: Phenotypic plasticity of melanocytes derived from human adult skin. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2022) *35*(1), 38-51.
 42. *Kemény LV, Kurgyis Z, Buknicz T, és mtsai.*: Melanoma cells can adopt the phenotype of stromal fibroblasts and macrophages by spontaneous cell fusion in vitro. *Int J Mol Sci.* (2016) *17*(6), 826.
 43. *Kurgyis Z, Kemény LV, Buknicz T, és mtsai.*: Melanoma-Derived BRAF(V600E) Mutation in Peritumoral Stromal Cells: Implications for in Vivo Cell Fusion. *Int J Mol Sci.* (2016) *17*(6), 980.
 44. *Szadai L, Velasquez E, Szeitz B, és mtsai.*: Deep proteomic analysis on biobanked paraffine-archived melanoma with prognostic/predictive biomarker read-out. *Cancers (Basel).* (2021) *13*(23), 6105.
 45. *Velasquez E, Szadai L, Zhou Q, és mtsai.*: A biobanking turning-point in the use of formalin-fixed, paraffin tumor blocks to unveil kinase signaling in melanoma. *Clin Transl Med.* (2021) *11*(8), e466.
 46. *Betancourt LH, Gil J, Kim Y, és mtsai.*: The human melanoma proteome atlas-Defining the molecular pathology. *Clin Transl Med.* (2021) *11*(7), e473.
 47. *Betancourt LH, Gil J, Sanchez A, és mtsai.*: The Human Melanoma Proteome Atlas-Complementing the melanoma transcriptome. *Clin Transl Med.* (2021) *11*(7), e451.
 48. *Kinyó A, Kiss-László Z, Hambalkó S, és mtsai.*: COP1 contributes to UVB-induced signaling in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2010) *130*(2), 541-545.
 49. *Fazekas B, Polyánka H, Bebes A, és mtsai.*: UVB-dependent changes in the expression of fast-responding early genes is modulated by huCOP1 in keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* (2014) *140*, 215-222.
 50. *Fazekas B, Carty MP, Németh I, és mtsai.*: HuCOP1 contributes to the regulation of DNA repair in keratinocytes. *Mol Cell Biochem.* (2017) *427*(1-2), 103-109.
 51. *Bebes A, Nagy T, Bata-Csörgo Zs, és mtsai.*: Specific inhibition of the ABCG2 transporter could improve the efficacy of photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* (2011) *105*(2), 162-166.
 52. *Bebes A, Kis K, Nagy T, és mtsai.*: The expressions of ABCC4 and ABCG2 xenobiotic transporters in human keratinocytes are proliferation-related. *Arch Dermatol Res.* (2012) *304*(1), 57-63.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.06.

Genodermatózisok kutatása a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán*

Research in genodermatoses at the Szeged Department of Dermatology and Allergology**

NAGY NIKOLETTA DR.^{1,2}, DANIS JUDIT DR.^{3,4}, ÁDÁM ÉVA DR.^{1,2}, SZÉLL MÁRTA DR.^{1,2}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet¹,
Eötvös Lóránd Kutatási Hálózat-Szegedi Tudományegyetem, Funkcionális Klinikai
Genetikai Kutatócsoport², Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Immunológia Tanszék³, Eötvös Lóránd Kutatási Hálózat-Szegedi Tudományegyetem,
Dermatológiai Kutatócsoport⁴, Szeged

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A genodermatózisok kutatása Kemény Lajos Professzor Úr támogatása mellett a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2010-ben kezdődött el. A témából az évek alatt egyre komplexebb kutatási terület lett. Az azóta eltelt években, 28 tudományos közlemény, 5 PhD fokozat és 1 nagydoktori születetet a témából. Köszönettel és hálával tartozunk Kemény Lajos Professzor Úrnak, hogy a kezdetektől támogatta munkánkat és, hogy ebben a színvonalas és komplex munkában részt vehettünk. Reményeink szerint eredményeinkkel hozzájárultunk a monogénis bőrbetegségek genetikai hátterének felderítéséhez, a genotípus-fenotípus összefüggések feltáráshoz, pathomechanisztikus aspektusainak tisztázásához és a jövőben terápiás eljárások kidolgozásához is.

Kulcsszavak:

monogénis bőrbetegségek –
genodermatosis – CYLD kután szindróma –
genotípus-fenotípus összefüggések –
haplotípus és funkcionális vizsgálatok

SUMMARY

The research of the genodermatoses began with the support of Professor Lajos Kemény at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged (Szeged, Hungary) in 2010. Over the years, this research topic has become an increasingly complex one. Our results have been summarized in 28 scientific publications and in 5 PhD and 1 DSc degrees. We are thankful and grateful to Professor Lajos Kemény for supporting and participating in such a high quality and complex research. We hope that our results contribute to the better understanding of monogenic skin diseases, in exploring genotype-phenotype correlations and in clarifying disease mechanisms and in providing solid basis for the development of novel therapeutic modalities.

Key words:

monogenic skin disease – genodermatosis –
CYLD cutaneous syndrome –
genotype-phenotype correlations –
haplotype and functional analysis

Rövidítések:

BSS: Brooke-Spiegler szindróma
CYLD: cilindromatózis gén
FC: familiáris cylindromatózis
MFT1: multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típus
NEMO: nukleár factor kappaB kináz inhibitor
NF-κB: nukleáris faktor κB

A genodermatózisok többsége monogénis megbetegedés, azaz a klasszikus Mendeli szabályok szerint öröklődő kórkép. Ezen betegségek az ún. ritka betegségekhez tartoznak, amelyek előfordulási gyakorisága 1/2000 fő vagy kevesebb (1, 2). Jelenlegi ismeretek szerint a humán monogénis betegségek száma mintegy 6000 (1, 2). A humán monogénis betegségek csoportján belül az ismert ritka,

bőrgyógyászati monogénes betegségek száma 1991-ben 90, 2007-ben 580 volt, az azóta eltelt időben a lezajlott technológiai fejlődéseknek köszönhetően ez a szám tovább növekedett és jelenleg mintegy 1000-re becsülik (3-5). Mindezek jól szemléltetik, hogy az ismert genodermatózisok száma és a hozzájuk kapcsolódó genetikai és molekuláris biológiai ismeretek is egyre bővülnek.

Történeti áttekintés

A genodermatózisok kutatása *Kemény Lajos Professzor Úr* tanzékvezetése alatt és támogatásával kezdődött el a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2010-ben. Ekkor ez egy új kutatási irányvonal volt a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán, a korábbi főbb kutatási témák megtartása és folytatása mellett, mint új téma került elindításra. A kezdeti tudományos munka elsősorban a genodermatózisok háttérében álló kóroki gének és azok betegség okozó variánsainak azonosításából állt, majd az elmúlt évek alatt egyre komplexebbé váltak a vizsgálatok és ma már funkcionális vizsgálatokat és terápiás fejlesztéseket is magába foglalva. Számos kórkép vizsgálata történt meg, azonban ez a hihetetlen mértékű fejlődés a genodermatózisok kutatásában legjobban a cylindromatózis (*CYLD*) génhez kapcsolódó betegség okozó mutációk és azok fenotípusainak, klinikai variánsainak vizsgálata során kapott tudományos eredményekkel szemléltethetőek, melyek többek között hozzájárultak a kapcsolódó kórképek re-klasszifikációjához és a *CYLD* kután szindróma elnevezés kialakulásához (1. táblázat) (6-10).

A *CYLD* kután szindróma

A *CYLD* kután szindróma kutatása a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán a Brooke-Spiegler szindróma vizsgálatával kezdődött (BSS, OMIM 605041), mely egy autoszómális domináns öröklésmentet mutató, bőrfüggelék tumorokkal, cylindromákkal, trichoepitheliómákkal és spiradenómák kialakulásával járó kórkép (6-10). A BSS kialakulásáért a cylindromatózis gén (*CYLD*) mutációi a felelősek, a génen eddig mintegy 118 különböző kóroki mutációt azonosítottak (1. ábra) (7-10). A mutációk többsége frameshift és nonszensz mutáció (2. ábra).

A *CYLD* gén egy deubikvitináz enzimet kódol, amely a nukleáris faktor κ B (NF- κ B) jelátviteli útvonal ismert negatív regulátora (6-10). A BSS mellett a *CYLD* gén mutációit más bőrfüggelék tumorok kialakulásával járó kórképekben is leírták, mint a familiáris cylindromatózis (FC, OMIM 132700) és az 1-es típusú multiplex familiáris trichoepitheliomatosis (MFT1, OMIM 601606) (6-10). Az FC esetében főként cylindromák, az MFT1 esetében pedig főként trichoepitheliómák dominálják a klinikai tüneteket. A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán e témakörben végzett tudományos munka megerősítette, hogy a korábban három külön entitásként leírt monogénes bőrbetegség nem három különböző betegség, hanem ugyanazon kórkép különböző klinikai variánsai. Ezt az új kórképet a témában tudományos munkát végző hazai és nemzetközi szakemberek és munkacsoportjaik *CYLD* kután szindrómának nevezték el (10).

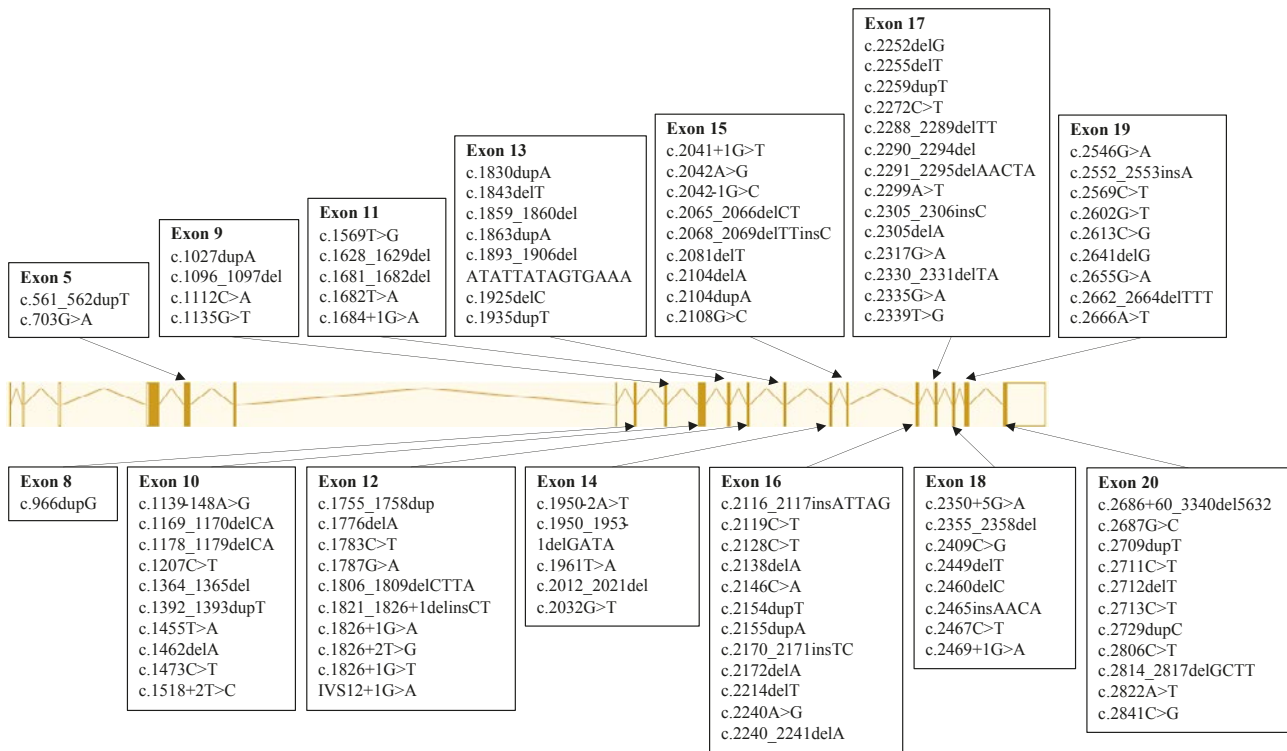
A 2010-ben *Kemény Lajos Professzor Úr* támogatásával a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán kezdődő vizsgálatok két magyar, egy szegedi és egy szekszárdi családot azonosítottak, akik az akkori ismeretek szerint BSS-ben szenvedtek. Az egyik család egy szegedi BSS család, kevés érintett családtaggal (apa és lánya) és az érintett családtagok enyhe klinikai tünetekkel voltak jellemezhetőek (6). A betegség háttérében a szegedi BSS családban egy novum heterozigóta misszensz mutációt (p.His871Gln) azonosítottunk a *CYLD* génen (6). A mutáció a kódolt fehérjének az ún. deubikvitinációs aktivitásért felelős domén területén helyezkedett el. A mutáció pathogenetikai hatását funkcionális vizsgálatokkal is alátámasztottuk, melyek során a mutációt hordozó és nem hordozó egyénekből bőrbioptizás mintát vettünk, fibroblasztokat tenyésztettünk, majd a *CYLD* fehérje egyik ismert interakciós partnerét, a NEMO fehérjét immunprecipitáltuk és detektáltuk az ubikvitináltság mértékét. A mutációt hordozó fibroblasztokból immunprecipitált NEMO ubikvitináltsága nagyobb volt, mint a mutációt nem hordozó fibroblasztok esetében (6). Ezzel bizonyítottuk a mutáció kóroki szerepét.

A Szekszárd környéki, szintén BSS-sel diagnosztizált család már jóval súlyosabb klinikai tüneteket mutat és a családban számos érintett családtag van. Kiterjedt, nagy családfa állt a rendelkezésünkre, köszönhetően ez részben annak, hogy a család már több, mint 50 éve bőrgyógyászati

A <i>CYLD</i> kután szindróma klinikai variánsai	Familiáris cylindromatosis	Brooke-Spiegler szindróma	Multiplex familiáris trichoepitheliomatosis 1-es típus
OMIM azonosító	132700	605041	601606
Tünetek	cylindromák	többféle függelék-tumor: cylindromák, trichoepitheliómák, spiradenómák	trichoepitheliómák
<i>CYLD</i> mutációk típusai	mindegyik típus	mindegyik típus	mindegyik típus, de főként misszensz mutációk

1. táblázat

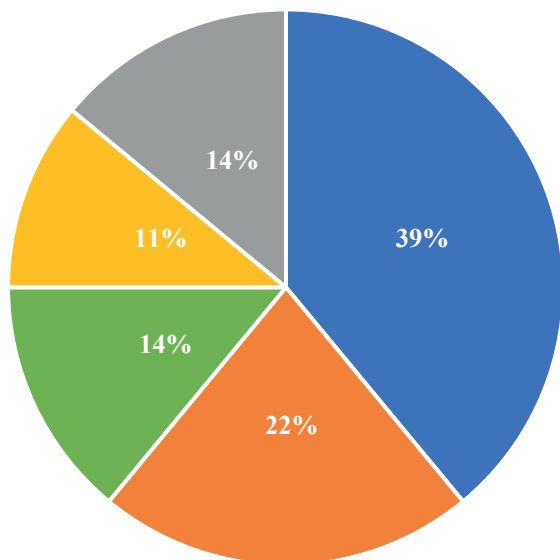
A *CYLD* kután szindróma klinikai típusai



1. ábra

A CYLD génen azonosított mutációk száma (n=118)

gondozás alatt áll (7). A BSS háttérben álló kóroki *CYLD* gént azonban csak 2000-ben azonosította *Bignell és mtsai.*, a család esetében a genetikai vizsgálatot pedig 2010-ben végeztük a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klini-



2. ábra

A CYLD gén különböző típusú mutációinak eloszlása

kán. A genetikai vizsgálatok során egy rekurrens nonszensz mutációt (p.Arg936Ter) azonosítottunk a *CYLD* génen, az azonosított rekurrens, nonszensz mutációt egy Észak-angliai, Brooke-Spiegler szindrómában szenvedő család is hordozza (7). Haplotípus vizsgálataink igazolták, hogy a Szekszárd környéki és a brit család esetében ugyanazon mutáció kialakulásához független mutációs események vezettek, felvetve ezzel a mutációs forrópont lehetőségét a génen (7).

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán egy spanyol MFT1-gyel diagnosztizált család vizsgálatára is lehetőségünk nyílt. Az elvégzett genetikai vizsgálatok egy rekurrens nonszensz mutációt (p.Arg758Ter) azonosítottunk a *CYLD* génen (8). Haplotípus vizsgálataink igazolták, hogy az ugyanezen kóroki mutációt hordozó FC-vel diagnosztizált holland család esetében az ugyanazon mutáció kialakulásához ugyanazon alapító hatás, míg az ugyanezen kóroki mutációt hordozó BSS-ben szenvedő osztrák páciens esetében eltérő alapító hatás vezetett (8).

Haplotípus vizsgálataink megerősítik, hogy a korábban három külön entitásként leírt monogénes bőrbetegség, az FC, MFT1 és a BSS, nem három különböző betegség, hanem ugyanazon kórkép eltérő klinikai variánsai (8-10). Ez az új kórkép, ami az FC-t, a BSS-t és az MFT1-et is magába foglalja a CYLD kútán szindróma (10).

Összefoglalás

A CYLD kútán szindróma kapcsán bemutatott eredmények jól szemléltetik, hogy ebből a 2010-ben a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán *Kemény Lajos*

Professzor Úr támogatása mellett indult témából milyen komplex kutatási téma lett. Az azóta eltelt években 28 tudományos közlemény, 5 PhD fokozat és 1 MTA nagydoktori dolgozat született a témából. Köszönettel és hálával tartozunk, hogy ilyen színvonalas és komplex munkában vehettünk részt. Reményeink szerint eredményeink hozzájárultunk a monogénes bőrbetegségek genetikai hátterének felderítéséhez, a genotípus-fenotípus összefüggések feltárásához, pathomechanisztikus aspektusainak tisztázásához és a jövőben terápiás eljárások kidolgozásához is (11).

IRODALOM

1. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS: A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest.* (2008) *118*, 1590-1605.
2. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, és mtsai.: OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Res.* (2019) *47*, 1038-1043.
3. Nagy N, Greaves MW, Tanaka A, és mtsai.: Recurrent European missense mutation in the F12 gene in a British family with type III hereditary angioedema. *J Dermatol Sci.* (2009) *56*, 62-64.
4. Nagy N, Wedgeworth E, Hamada T, és mtsai.: Schöpf-Schulz-Passarge syndrome resulting from a homozygous nonsense mutation in WNT10A. *J Dermatol Sci.* (2010) *58*, 220-222.
5. Nagy N, Vályi P, Csoma Z, és mtsai.: CTSC and Papillon-Lefèvre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update. *Mol Gen & Genom Med.* (2014) *2*, 217-228.
6. Nagy N, Farkas K, Kinyo A, és mtsai.: A novel missense mutation of the CYLD gene identified in a Hungarian family with Brooke-Spiegler syndrome. *Exp Dermatol.* (2012) *21*, 967-969.
7. Nagy N, Rajan N, Farkas K, és mtsai.: A mutational hotspot in CYLD causing cylindromas: a comparison of phenotypes arising in different genetic backgrounds. *Acta Derm Venereol.* (2013) *93*, 743-745.
8. Farkas K, Deák BK, Sánchez LC, és mtsai.: The CYLD p.R758X worldwide recurrent nonsense mutation detected in patients with multiple familial trichoepithelioma type 1, Brooke-Spiegler syndrome and familial cylindromatosis represents a mutational hotspot in the gene. *BMC Genet.* (2016) *17*, 36-38.
9. Nagy N, Farkas K, Kemény L, és mtsai.: Phenotype-genotype correlations for clinical variants caused by CYLD mutations. *Eur J Med Genet.* (2015) *58*, 271-278.
10. Nagy N, Dubois A, Szell M, és mtsai.: Genetic Testing in CYLD Cutaneous Syndrome: An Update. *Appl Clin Genet.* (2021) *14*, 427-444.
11. Nagy N, Almaani N, Tanaka A, és mtsai.: HB-EGF induces COL7A1 expression in keratinocytes and fibroblasts: possible mechanism underlying allogeneic fibroblast therapy in recessive dystrophic epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* (2011) *131*, 1771-1774.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.08.

Innovatív eljárások a sebgyógyításban*

Innovative therapeutic applications in wound healing treatment**

BENDE BALÁZS DR., LOVÁSZI BORBÁLA, SZÚCS DIÁNA, MONOSTORI TAMÁS,
KUN-VARGA ANIKÓ, SHAHRAM PARVANEH, GÖBLÖS ANIKÓ DR., VERÉB ZOLTÁN DR.
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A sebek, különösen a krónikus sebek gyógyítása még napjainkban is jelentős terhet ró az egészségügyi ellátásra. A számos gyógyszeres és sebészeti beavatkozás mellett a bőrpótlók alkalmazása egyre nagyobb teret nyer ezen a területen is. A bőrpótlók mesterséges szöveteknek tekinthetők, segíthetik a bőr regenerálódását, modellezhetik a bőr főbb funkcióit, azonban hátrányuk, hogy mechanikailag sérülékenyek és nem tartósak. Nem tartalmazzák a bőr összes sejtjes elemét, sokszor csak a bőrre jellemző extracelluláris mátrix fehérjék alkotják. Új, innovatív eljárásokban komplexebb bőrpótlók létrehozása, három dimenziós szövetnyomtatással létrehozott mesterséges bőrszövetek alkalmazása a cél, nem csak pre-klinikai vizsgálatokra, hanem akár klinikai terápiás felhasználásra is.

Kulcsszavak:

mesterséges bőrszövet – 3D szövetnyomtatás
– mesenchymalis őssejt –
extracelluláris mátrix fehérjék

SUMMARY

Even today, the treatment of wounds, especially chronic wounds, is still a major burden on healthcare. In addition to the many pharmaceutical and surgical interventions, the use of skin substitutes gains ground in this field. Skin substitutes can be considered as artificial tissues, they can help the skin to regenerate and they can model the main functions of the skin, but they have the disadvantage of being mechanically fragile and not durable. They do not contain all the cellular elements of the skin, often only the specific extracellular matrix proteins. New innovative applications aim at creating more complex skin substitutes, using artificial skin tissues created by three-dimensional tissue printing, not only for pre-clinical studies but also for clinical therapeutic use.

Key words:

artificial skin tissue – 3D bioprinting –
mesenchymal stem cell – extracellular matrix
proteins

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati Klinikáján a krónikus nem gyógyuló sebek új kezelési eljárásának fejlesztése az 1980-as évekre tekint vissza, amikor Profesz-szor Hunyadi János és munkatársai új sejterápiás eljárást fejlesztettek a sebek kezelésére. Európában az elsők között alkalmaztak primer izolált hámsejteket autotranszplantációban, mely eljárásban mesterséges fibrinháló és a primer sejtek segítségével fedték a sebeket. Az új, innovatív klinikai terápia során 80%-os hatékonysággal értek el teljes reepitelizációt a vizsgált betegeknél (1, 2). A következő évtizedekben a lábszárfekélyek és krónikus sebek hatékonyabb kezelésére számos alap és alkalmazott kutatás-fejlesztési irány jelent meg a klinikán. A sejtenyészítő médium fejlesztése, illetve a lehetséges donor területek összehasonlí-

tása hámsejt izolálás hatékonyság szempontjából új terápiás lehetőségek alapjait teremtette meg (3, 4). Új kezelési eljárás-ként megjelent a Tissucol rendszerrel támogatott autolog keratinocita transzplantáció, a hajas fejbőrrel származó vékony bőrgraftok alkalmazása kórnikus sebekben (5).

Krónikus nem gyógyuló sebek

A bőrünk, mint az egyik legfontosabb barrier és legnagyobb területű érzékszervünk, homeosztázisa szempontjából kiemelten fontosak a regeneratív folyamatok, különösen az integritását nagymértékben megbontó sebek. A sebgyógyulás nagyon összetett és finoman szabályozott folyamat, amely a seb etiológiájától függően különböző ideig tarthat.

Különböző fázisai – a gyulladás, a granulációs szövetképződés, a reepithelizáció és az angiogenesis – számos esetben egyidejűleg is jelen lehetnek. Legfontosabb momentum az, hogy a vérkeringés integritása meglegyen az adott seb területén. A csökkent tápanyag- és oxigénellátás iszkémiás/nekrotikus szövet kialakulásához vezethet és megzavarhatja a gyógyulási folyamatot. A krónikus fekélyek leggyakoribb megjelenési formája a vénás lábszárfekély. A krónikus vénás elégtelenségben szenvedő betegek hajlamosak vénás lábszárfekély kialakulására a bokán és az alsó lábszáron (6). A vénás lábszárfekély éves prevalenciáját a 65 éves és idősebb személyek körében 1,65%-1,74% közé becsülik (7). Európában a lábszárfekélyek prevalenciája az általános népesség 0,2-1%-a közé esik (8). A közelmúltban végzett vizsgálatok szerint a lakosság egy százalékánál legalább egy vénás fekélyes epizód alakult ki életük során, az idősök körében magasabb a prevalencia (8).

A lábszárfekélyek kezelése összetett ellátást igényel; a gyakori kötözések, a sebfertőtlenítés és a kompressziós kezeléseket, és a szövödmények miatt hosszabb kórházi kezelésre is szükség lehet. A kezelés hónapokig, gyakran évekig is eltarthat, és az eredmény gyakran megkérdőjelezhető, mert sok esetben a betegek egy részénél a gyógyulás lassabb, vagy soha nem érhető el, ezen felül a teljes gyógyulást követően is magas a kiújuló fekélyek előfordulási aránya. A krónikus sebek, fekélyek kezelése nemcsak az orvosok és az egészségügyi intézmények számára jelent kihívást, hanem a betegek és hozzátartozóik számára is megterhelő.

Terápiás lehetőségek, új innovatív technológiák

A konvencionális kezelések mellett az általános sebészeti eljárások, mint például a lebenyfedés, vagy a sebészi sebfeltárási, eredményesek lehetnek, azonban előfordul, hogy már ez sem segít. Ebben az esetben bőrpótló kezelések javasoltak, mellyekkel bizonyos sebtípusok ideiglenes vagy végleges lezárása megoldható (9). A bőrpótlók nagyban segíthetik a sebek gyógyulását, nagyobb bőrfelületek pótlását, de jelentős korlátokkal rendelkeznek. Még a legújabb bőrpótlók sem olyan összetettek, mint az eredeti bőrszövet. A jelenleg széles körben használt biológiai matrixok vagy tenyésztett epithel autograftok (CEA) mechanikailag törékenyek, nem elég flexibilisek, a mikrobiális szennyeződés pedig gyakran előfordul (10, 11). A megfelelő sebgyógyuláshoz elengedhetetlenek az angiogén oldható faktorok, például a citokinek és a regeneratív potenciállal rendelkező sejtek megléte. A legtöbb bőrpótló anyag acelluláris, vagy csak két sejtípust (dermális fibroblasztot és/vagy keratinocitát) tartalmaz, emiatt nem biztosítják a bőr teljes funkcionális repertoárját (9).

Szövetnyomtatás

Az utóbbi évtizedekben jelentős igény alakult ki a mesterségesen előállított emberi szövetek készítésére mind a klinikumban, mind pedig kutatási területeken. A technológia fejlődésével a hagyományos sejt- és szövettenyésztési technikákon kívül megjelent a 3D szövetnyomtatás is, amellyel

a natív szövetekre legjobban hasonlító, működő struktúrákat tudunk létrehozni. Számos szövettípus nyomtatható a bőrtől kezdve, a májon keresztül, egészen a kötő- és támasztószövetekig, de akár rákos sejtekből is építhetünk szöveteket. A 3D szövetnyomtatás folyamatának első lépései a sejtek, a hidrogélek és a 3D modellek elkészítése és tesztelése. A 3D modell tervezés esetében a legfontosabb szempont, hogy a mesterségesen létrehozott szövet minél inkább hasonlítson a natív szövetre, és támogassa a tápanyagok sejtekhez való eljutását (12). A modelleket CAD tervező szoftvekkal alkotjuk meg, amiket ezután szeletelő programokkal a 3D nyomtatók számítógépes numerikus vezérlésű (CNC) programozási nyelvére, g-kódra fordítunk. A modellekről gyakran prototípust is készítünk a tényleges bionymtatás előtt. A hidrogélek összeállításánál alapvető szempont, hogy az minél inkább hasonlítson a kívánt szövet natív formájának extracelluláris mátrixához, ezzel megfelelő mikrokörnyezetet biztosítva a sejtek számára (9). Ezen kívül fontos, hogy ne legyen toxikus a sejtek számára és megfelelő reológiai és mechanikus tulajdonságokkal rendelkezzen az adott nyomtatási technológiához. A sejtekkel kevert hidrogélt, amit biotintának is nevezünk, sok esetben keresztkötni kell, ami történhet kémiai, fizikai vagy enzimikus módon. Támasztószövetek esetében a hidrogélen kívül szükség van kemény anyagokra is, amelyeknek szintén biokompatibilisnek és nyomtathatóknak kell lenniük. A kinyomtatott konstrukciókban a sejtek, megfelelő környezetben és tápanyag ellátással, kialakítják a háromdimenziós szövetet (13).

Sejttérápia

A szövetek és szervek folyamatos regenerációja és a programozott sejthalállal elpusztuló sejtek pótlása elengedhetetlen az egészséges szervezet működéséhez. Ezekben a folyamatokban az érett, a differenciált szövetek, valamint a szövetekben jelenlévő specifikus ősz- és progenitor sejtek egyaránt részt vesznek. A bőr esetében sincs másképp, az őssejtek több helyen is megtalálhatóak, ilyen például a basalis lamina vagy a szőrtüszők egyik speciális régiója (bulge regio). Ebben a két régióban több őssejt típus is található, melyek a helyreállítás teljes folyamatában részt vesznek (14). Terápiás szempontból mégsem ezek a sejtek a jelentősek, hanem a mesenchymális őssejtek (MSC), melyek legfontosabb rezervoárja a csontvelő, de izolálhatóak szinte minden más szövetből ill. szervből is (15-19). 2006-óta az MSC-k kritériumai az ISCT (International Society for Cellular Therapy) által definiáltak: a sejteknek adhaerenseknek kell lenniük, a sejteknek nem szabad kifejezniük a CD14, CD34, CD133 és CD117 hematopoietikus, vérképző és őssejtekre jellemző sejtfelszíni markereket, pozitívnak kell lenniük CD73, CD90 és CD105 markerekre. Differenciálódniuk kell *in vitro* csont-, zsír- és porc szövet irányokba is (20-22). Az önmegújító, multipotens MSC-k megfelelő körülmények között osteoblastok, zsírsejtek, chondrocyták, myoblastok, fibroblasztok, epithelium, endothelium és idegszövet irányába is tudnak differenciálódni, ezáltal ígéretes alanyai lehetnek későbbi sejttérápiás eljárásoknak (23). Kiemelkedően fontos, hogy különleges immunszuppresszív tulajdonsággal is bír-

nak (24, 25), így szervtranszplantációnál, graft versus host disease (GVHD) kezelésében, és gyulladás csökkentésében is sikeresen alkalmazhatók (22,2 6). Az utóbbi években a csontvelő eredetű MSC-k mellett a köldökzsinórból és a zsírszövetből nyert őssejteknek is folyamatosan nőtt a terápiás jelentősége (27), mert az utóbbi szövetből nyerhető ki volumen arányosan a legtöbb őssejt (27).

Természetesen a különböző sejttípusok eltérő differenciálódási és immunológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ezek közül kiemelkedő szerepet játszanak a felnőtt szervezetben jelenlévő őssejtek. Bizonyos betegségek vizsgálata során bebizonyosodott, hogy az emberi szervezetben a regenerációs potenciállal rendelkező sejtek számának csökkenése, illetve egyes funkcióik elvesztése vagy megváltozása fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában.

Infrastruktúra és technológia kialakítása

Az innovatív technológiák megfelelő infrastruktúrát igényelnek. A pre-klinikai vizsgálatokhoz a HECRIN (Hungarian European Clinical Research Infrastructure Network) részeként egy regeneratív kutatásokat támogató, modern eszközparkkal rendelkező laboratóriumot alakítottunk ki. Az így kialakított laboratórium lehetővé teszi az ipari méretű gyógyszerhatástani mérések gyors és pontos, nagy adatmennyiséget szolgáltató méréseinek elvégzését, illetve sejterápiás (CTP) és fejlett terápiás (ATMP) készítmények minőségügyi kontrollját és monitorozását (QC) is. A nemzeti és nemzetközi szabályozások, rendeletek értelmében a sejterápiák és innovatív eljárások klinikai gyakorlatban való alkalmazásának feltétele a GCP (helyes klinikai gyakorlat) szerinti klinikai vizsgálat, és a GMP (helyes gyártási gyakorlat) szerinti gyártás. A SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján ezért kiépítésre került egy komplexum, melyben a GMP Sejterápiás laboratórium és Klinikai fázis I. vizsgálóhely is megtalálható.

Pre-klinikai vizsgálatok

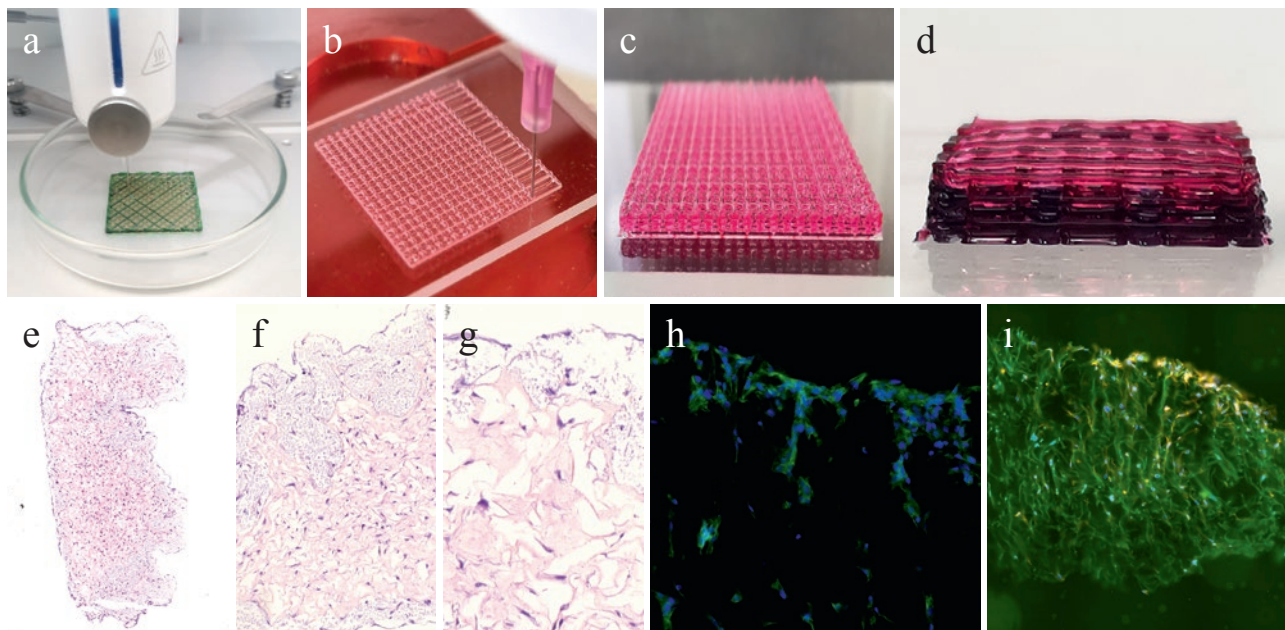
Tekintettel arra, hogy az MSC immunológiai tulajdonságainak pontos mechanizmusa nem ismert, ezért pre-klinikai vizsgálatainkban a különböző szövetekből izolált MSC-t jellemeztük funkcionálisan és fenotípusosan is (17-19). A sejtek *in vitro* képesek voltak csont-, porc- és zsírszövet irányokba differenciálódni. Az *in vitro* tenyésztett sejtek fibroblasztoid morfológiát mutattak és a sejt kultúrák úgynevezett monolayer alakítottak ki, ezen felül kifejezték a legfontosabb MSC markereket (CD29, CD44, CD73, CD90 és CD105), de a hematopoietikus antigének nem voltak detektálhatóak. A gyulladással állapotokban kiemelten fontos integrin és sejtadhéziós molekulák tekintetében a CD49a/Integrin $\alpha 1$, CD51/Integrin αV , CD146/MCAM jelen voltak, míg a CD18/Integrin $\beta 2$, CD54/ICAM1 nem volt jelen az *in vitro* tenyésztett zsír eredetű mesenchymális őssejtek (ADMSC) felületén. A TLR ligandokkal és gyulladással citokinekkal kezelt ADMSC-k fokozott mennyiségű IL-6-ot termeltek 12 és 24 órás kezelés után LPS és Poly(I:C) esetében is. A különböző ke-

zelések befolyásolták az ADMSC-k integrin mintázatát is (CD54 emelkedés), ugyanakkor HLA-DR pozitivitás nem volt kimutatható. Az *in vitro* wound healing assay esetében az ADMSC-k 24 órán belül képesek voltak bezárni a mesterséges sebet. A MSC immunológiai válasza nagymértékben függ a környezetüktől, ezért elsősorban a gyulladással mikrokörnyezet hatásait vizsgáltuk nagy áteresztőképességű génexpressziós módszerrel, hogy új, eddig nem ismert biológiai útvonalakat azonosítsunk. A gyulladással környezet (LPS, TNFa, Poly(I:C), IL1b) különböző biológiai útvonalakat aktivált a sejtekben, melyek egy része gátolhatja az immunszuppressziót és erősen kötődik a TLR keresztüli veleszületett immunitáshoz kapcsolódó folyamatokhoz (22-28). Ugyanakkor a sebgyógyulást és angiogenezist kontrolláló folyamatok szintén indukálódtak, mely elősegíthetik a krónikus sebek gyógyítását (18,28).

Mesterséges bőrszövet létrehozására 3D szövetnyomtatást és scaffold alapú 3D tenyésztést alkalmaztunk. A 3D szövetnyomtatás során hidrogélként a magas kollagén tartalmú GelMA (Gelatin methacryloyl) és alginát keverékét használtuk több rétegű hidrogél alapú scaffoldok létrehozásához. A konstrukt három dimenziós szerkezetébe pórusokat hoztunk létre, hogy az *in vitro* tenyésztés során a tápfolyadék, oxigén és a metabolitok minden helyre eljussanak a scaffold belsejében. A hidrogélekbe a későbbiekben stroma sejteket kevertünk, az így létrehozott mesterséges szövetek 28 napig fenntarthatók voltak. A Matriderm egy kollagén-elasztin alapú acceluláris bőrpótló. A bőrpótlót, mint scaffoldot felhasználva primer humán dermális fibroblasztokat juttatunk a scaffold belsejébe és erre primer human keratinocytákat tenyésztettünk, mimikálva a bőr főbb rétegeit. Az így létrehozott mesterséges konstrukciók napokig eltarthatók voltak és élő sejteket tartalmaztak. (1. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra).

Klinikai vizsgálat

A klinikai vizsgálat során krónikus, nem gyógyuló vénás keringési elégtelenség okozta lábszárfekély esetén autológ zsírszövet eredetű sejteket tartalmazó terápiás készítményt alkalmaztunk. A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akik esetében a konzervatív kezelés nem vezetett a seb gyógyulásához, a seb mérete 5 és 100 cm² között volt és mérete 2 hónapon túl sem csökkent. A betegek vitális paraméterei mellett a seb méretét (terület) és az életminőséget vizsgáltuk a kezelés előtt és után 28 napig (összesen 5 vizit). A sejterápiás termék vizsgálata során génexpressziós, funkcionális és fenotípusos vizsgálatokat végeztünk. A sejterápiát során az izolált stromális vaszkuláris frakció (SVF) sejtuszpenziót Cytori Celution rendszerrel készítettük el, lokálisan, meghatározott mintázat alapján injektáltuk a nem gyógyuló fekélyek sebalapjába. A vizsgálatba 5 krónikus fekélyrel rendelkező beteg (58,8+8 év, 3/2 (N/F)) került bevonásra. A terápia során a sejterápiás minták minden esetben sterilek voltak, a sejtek expresszálták a progenitor (CD34, CD146, CD29) markereket, kis mennyiségben endothel sejtek is jelen voltak (CD31, CD105), melyet a áramlási citometriával határoztunk meg. A sejtek



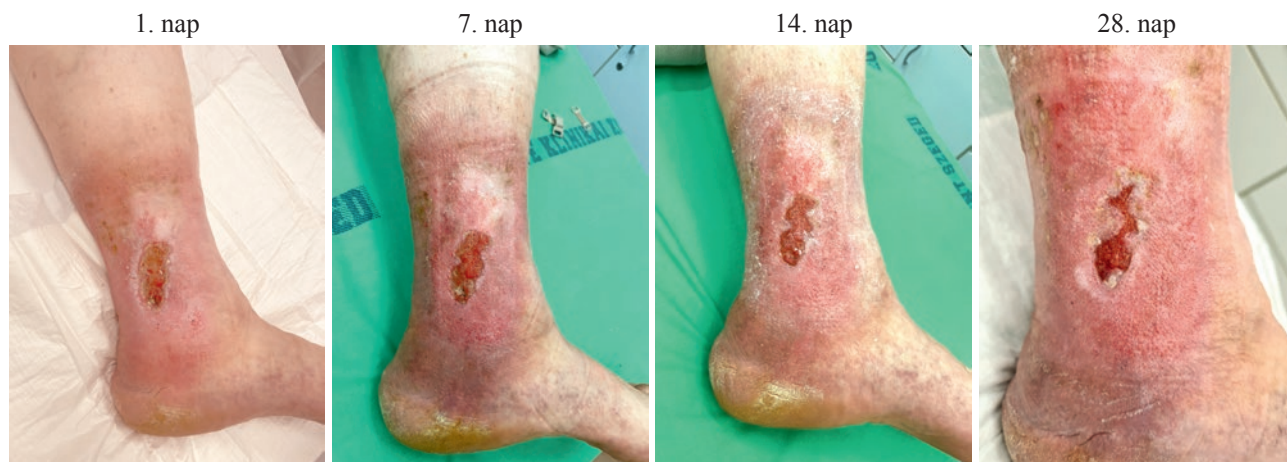
1. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra:

3D szövetnyomtatással és scaffold hordozóval létrehozott szövetek.

- a, b: a 3D szövetnyomtatóval rétegről rétegre alakítjuk ki a végső konstruktot;
- c, d: többrétegű, porózus hidrogél alapú konstrukt létrehozása;
- e, f, g: zsírszövet eredetű MSC a hidrogél scaffoldban 28 nap tenyésztést követően;
- h, i: dermális fibroblasztokat és keratinocytákat tartalmazó Matrigel bőrpótló

viabilitása meghaladta a 85%-ot. Az SVF izolátumokból további QC vizsgálatokra sikeresen *in vitro* tenyésztünk ADMSC-et, mely sejtek fenotípusa (CD90, CD73 és CD105 sejtfelszíni markerek) differenciációs képessége megfelelt az előírtaknak. Az RNASeq vizsgálatok eredményei alapján számos, a szövetregenerációban fontos biológiai útvonalat azonosítottunk. Ezek többek között magukba foglalták az endothel fejlődést, epithel differenciációt és migrációt, és vaszkulogenezist is. A betegek esetében már az első hetekben intenzív sebgyógyulás volt megtekinthető. Új szövetképződés, vaszkularizáció volt detektálható, illetve az epitheliális gyógyulás mellett a stroma regeneráció-

ja is megfigyelhető volt. Az összegyűjtött klinikai adatok alapján a fekélyes terület méretében, az életminőségben és a fájdalomban szignifikáns változást tapasztaltunk a vizsgált időszak alatt azoknál a betegeknél, akik nem gyógyuló vénás keringési elégtelenség okozta lábszárfekélytől szenvedtek. A betegek 100%-a érte el az elsődleges hatékonysági végpontot, mivel a fekély célterülete 25%-kal csökkent 28 nappal a kezelés után. A betegek 100%-a elérte a másodlagos hatékonysági végpontot, mivel a fekély célterülete elérte az 50%-os sebzáródást 28 nappal a kezelés után. Az életminőség eredményei (EQ-5D-5L alapján) 25%-os, a sebfájdalmak 50%-os javulást mutatnak (2. ábra). A terá-



2. ábra:

Krónikus fekélyek kezelése SVF sejterápiával
A seb terület folyamatosan csökkent a sejterápiát követően 7, 14 és 28 nappal

pia biztonságosnak bizonyult, nem kívánatos mellékhatást, vagy súlyos szövödményt nem detektáltunk.

Összefoglalás

A jelenleg rendelkezésre álló bőrpótlók organogenezisének hiánya az egyik legnagyobb hiányosság és egyben a legnagyobb kihívás ezen a területen. Szintén probléma a vaszkularizáció és az innerváció hiánya, annak ellenére, hogy a sebgyógyulás kulcsfontosságú lépései. Ez különösen a gyógyszer- és kozmetikai tesztelésben jelent problémát, ahol a teljesen működőképes bőr a követelmény. A klinikumban a sebgyógyulás során nincs szükség teljesen működőképes bőrre, mivel az egészséges bőr képes táplálni a sérült területet, ahová a mesterséges bőrt beültették. Mind az epithél differenciációt, mind a vaszkularizációt elősegítheti az őssejtek alkalmazása. Újszerű bioscaffoldok és hidrogélek kifejlesztésével és alkalmazásával a bőr természetes ECM komponenseinek biológiai tulajdonságaihoz hasonló anyagokat lehet létrehozni. Ezzel a kívánt mechanikai jellemzők is biztosíthatók, melyek nélkülözhetetlenek a sebészeti beavatkozások esetén. Ezzel az innovatív, multidiszciplináris megközelítéssel a krónikus és fertőzött sebek és fekélyes folyamatok költséghatékony, személyre szabott kezelése további terápiás lehetőségeket jelent a betegek számára.

IRODALOM

- Hunyadi J, Farkas B, Bertenyi C, és mtsai.: Keratinocyte grafting: a new means of transplantation for full-thickness wounds. *J Dermatol Surg Oncol.* (1988) *14*, 75-78.
- Hunyadi J, Farkas B, Bertenyi C, és mtsai.: Keratinocyte grafting: covering of skin defects by separated autologous keratinocytes in a fibrin net. *J Invest Dermatol.* (1987) *89*, 119-120.
- Kormos B, Belső N, Bebes A, és mtsai.: In vitro dedifferentiation of melanocytes from adult epidermis. *PLoS One.* (2011) *6*(2), e17197.
- Szabad G, Kormos B, Pivarcsi A, és mtsai.: Human adult epidermal melanocytes cultured without chemical mitogens express the EGF receptor and respond to EGF. *Arch Dermatol Res.* (2007) *299*, 191-200.
- Szabad G: Modern sebkezelés, avagy a maggot-terápiától a bőrgyártásig. *Magyar Orvos.* (2005) *13*, 26-29.
- Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, és mtsai.: Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol.* (2001) *44*, 401-421.
- Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, és mtsai.: Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* (2002) *46*, 381-386.
- Kolluri R, Lugli M, Villalba L, és mtsai.: An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc Med.* (2022) *27*(1), 63-72.
- Guba M, Szűcs D, Kemény L, és mtsai.: Mesterséges bőrszövetek a kutatásban és a gyógyításban. *Orv Hetil.* (2022) *163*, 375-385.
- Nyame TT, Chiang HA, Orgill DP: Clinical applications of skin substitutes. *Surg Clin North Am.* (2014) *94*, 839-850.
- Hayashi M, Muramatsu H, Nakano M, és mtsai.: Experience of using cultured epithelial autografts for the extensive burn wounds in eight patients. *Ann Plast Surg.* (2014) *73*, 25-29.
- Parvaneh S, Kemény L, Ghaffarinia A, és mtsai.: Three-dimensional bioprinting of functional β -islet-like constructs. *Int J Bioprint.* (2023) *9*(2), 256-279.
- Szűcs D, Fekete Zs, Guba M, és mtsai.: Toward better drug development: Three-dimensional bioprinting in toxicological research. *Int J Bioprint.* (2023) *9*(2), 197-218.
- Zhou X, Ma Y, Liu F, és mtsai.: Melanocyte chitosan/gelatin composite fabrication with human outer root sheath-derived cells to produce pigment. *Sci Rep.* (2019) *9*(1), 5198.
- Nagyimihaly R, Veréb Z, Albert R, és mtsai.: Cultivation and characterisation of the surface markers and carbohydrate profile of human corneal endothelial cells. *Clin Exp Ophthalmol.* (2017) *45*, 509-519.
- Nagyimihaly R, Vereb Z, Facsko A, és mtsai.: Effect of isolation technique and location on the phenotype of human corneal stroma-derived cells. *Stem Cells Int.* (2017) 9275248.
- Veréb Z, Albert R, Póliska Sz, és mtsai.: Comparison of upstream regulators in human ex vivo cultured cornea limbal epithelial stem cells and differentiated corneal epithelial cells. *BMC Genomics.* (2013) *14*, 900.
- Veréb Z, Mázló A, Szabó A, és mtsai.: Vessel wall-derived mesenchymal stromal cells share similar differentiation potential and immunomodulatory properties with bone marrow-derived stromal cells. *Stem Cells Int.* (2020) 8847038.
- Veréb Z, Póliska Sz, Albert R, és mtsai.: Role of human corneal stroma-derived mesenchymal-like stem cells in corneal immunity and wound healing. *Sci Rep.* (2016) *6*, 26227.
- Dominici M, Blanc L, Mueller I, és mtsai.: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* (2006) *8*(4), 315-317.
- Arno A, Blit PH, Al Shehab M, és mtsai.: Stem cell therapy: A new treatment for burns? *Pharmaceuticals (Basel).* (2011) *4*(10), 1355-1380.
- Kun-Varga A, Kemény L, Végh E, és mtsai.: Mesenchymális őssejtek immunológiai tulajdonságai. *Immunol Szle.* (2020) *12*(3), 51-71.
- Kim SJ, Park KC, Lee JU, és mtsai.: Therapeutic potential of adipose tissue-derived stem cells for liver failure according to the transplantation routes. *J Korean Surg Soc.* (2011) *81*, 176-186.
- Eggenhofer E, Hoogduijn MJ: Mesenchymal stem cell-educated macrophages. *Transplant Res.* (2012) *1*(1), 12.
- Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, és mtsai.: Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells. *Front Immunol.* (2012) *3*, 212.
- Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, és mtsai.: Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant.* (2010) *19*(6), 667-679.
- Pearl RA, Leedham SJ, Pacifico MD: The safety of autologous fat transfer in breast cancer: lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2012) *65*, 283-288.
- Mázló A, Kovács R, Miltner N, és mtsai.: MSC-like cells increase ability of monocyte-derived dendritic cells to polarize IL-17-/IL-10-producing T cells via CTLA-4. *iScience.* (2021) *24*(4), 102312.

Érkezett: 2023.03.06.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.

Az elmúlt húsz év kihívásai és előrelépései dermatoonkológiai centrumunkban*

Advances and challenges of the past twenty years in our dermatooncological center**

BALTÁS ESZTER DR.^{1#}, ÓCSAI HENRIETTE DR.^{1,3#}, CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹,
VARGA ANITA DR.¹, OLÁH JUDIT DR.^{1,2}, AZ ONKOTEAM NEVÉBEN***

AZ ONKOTEAM TAGJAI***:

PATOLÓGIA: KOROM IRMA DR., VARGA ERIKA DR., NÉMETH ISTVÁN DR.

SEBÉSZET: KIS ERIKA DR., VARGA JÁNOS DR., MOHOS GÁBOR DR.,

BENDE BALÁZS DR., KOCSIS ÁDÁM DR., VARGA ÁKOS DR., VASS GÁBOR DR.

BŐRGYÓGYÁSZAT: NEMES EDINA DR., HÁNIS CSILLA DR., ÁGOSTON DÓRA DR.,

RÓZSA PETRA DR., KOVÁCS NÓRA DR.

SUGÁRTERÁPIA: HIDEGHÉTY KATALIN DR., KELEMEN GYÖNGYI DR., BORZÁSI EMŐKE DR.

SEBÉSZET: TÓTH-MOLNÁR EDIT DR., POLGÁR NÓRA DR., VASS ATTILA DR.

ARC- ÉS ÁLLCSONT SEBÉSZET: PACZONA RÓBERT DR.

RADIOLÓGIA: NAGY ANDRÁS DR., BERÉNYI ZSOLT DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged¹

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged²

Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Kórház Dermatológia, Gyula³

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a jelen munkában célul tűzték ki összefoglalni azokat az előrelépéseket és kihívásokat, melyek az onkodermatológiai munkacsoport elmúlt két évtizedes tevékenységét jellemezték. A primer és a szekunder prevenció területén az érdeklődés középpontjában a melanoma időben történő felismerése, a betegség ritka típusainak pontosabb megismerése, valamint a népesség bőrrákkal kapcsolatos ismereteinek és fényvédelmi szokásainak javítása álltak. A terciér prevenció területén a molekulárisan célzott kezelés és az immunterápia megjelenése nagy áttörést jelentettek. Az új lehetőségek és a szemléletváltozás azt eredményezték, hogy napjainkban jóval magasabb arányban, jó életminőségben töltött túléléssel tudjuk kezelni a bőrdaganatos betegeinket klinikánkon, összemérhetően más európai központokkal.

Kulcsszavak:

prevenció – korai felismerés – fényvédelem

SUMMARY

In the recent work, the authors provide an overview of the significant advances and challenges during the last two decades of the activities of the oncodermatology working group. In the field of the primary and secondary prevention, the focus of interest was the early recognition of melanoma, a more precise understanding of the rare types of the disease, and an improvement of the population's skin cancer-related knowledge and sun protection habits. In the field of tertiary prevention, the emergence of targeted and immunotherapy represented a major breakthrough. The new opportunities and the change in attitude have resulted in the fact, that nowadays we can treat our skin cancer patients with improved survival rate and better quality of life, comparable to other European centers.

Key words:

prevention – early detection – photoprotection

Az elmúlt közel két évtized számos pozitív változást hozott a dermatoonkológiában világszerte, így hazánkban is. Az ezredforduló körüli időszakban a bőrdaganatok eredményes kezelésének alappillérei a korai felismerés és a minél hamarabb elvégzett korrekt sebészeti ellátás voltak. Munkacsoportunk érdeklődésének egyik fő területe ebben az időszakban a bőrdaganatok időben történő felismerését elősegítő tényezők megismerése volt a különböző melanoma altípusokban. Ezen a nyomvonalon haladva Klinikánkon ebben az időszakban igyekeztünk a korai diagnosztika megvalósítása érdekében a primer festékes és nem pigmentált bőrdaganatok dermatoszkópos diagnosztikáját, ezen belül a digitális dermatoszkópiát alkalmazni és oktatását integrálni a szakorvosképzésbe (1). Nemcsak a klinikai diagnosztika fejlesztését valósítottuk meg, hanem bevezettük az *in vivo* konfokális mikroszkópiát is, mely nagyban segíti a differenciál diagnosztikai problémák megválaszolását a klinikai gyakorlatban (2).

A sebészi kezelés során világszerte rutinszerűvé vált ebben az időszakban melanómában az őrszem nyirokcsomó biopszia végzése is, melynek hazai bevezetésében és oktatásában onkoteamünk sebész tagjai úttörő szerepet vállaltak. Munkánk fókuszát képezte továbbá a különböző ismeretterjesztő és szűrőprogramok szervezése is, melynek nyomán munkacsoportunk vezetésével szélesedett Országos Melanoma Nappá, majd 2009-től az Euromelanoma program részévé ez a napjainkban is népszerű és eredményes prevenció aktivitás. A kemoterápiás kezelések eredménytelensége miatt kerestünk gyakorlati megoldást a melanómás betegek életminőségét jelentősen rontó, sebészileg nem kezelhető bőrátétek kezelésében (3). Az elektrokemoterápiás kezelések hazai elindításával nagy lépést tettünk ezen a téren. Az eredeti gondolatot túllépve, számos új indikációban, így multiplex hámeredetű bőrdaganatokban, nehezen kezelhető szarkómák és genodermatózisok kezelésében is bevezettük e terápiás modalitást (4, 5). Egy kisded esetében, veleszületett mikrocsisztás limfangióma következtében kialakult óriás szövetburjánzást sikerült szép eredménnyel megszüntetni elektrokemoterápiával, elsőként a világon. Az elmúlt néhány évben örömteli változásokat éltünk meg a metasztatikus melanóma, valamint a hámeredetű bőrdaganatok, így a Merkel sejtes karcinóma, a laphám- és a bazocelluláris karcinóma célzott és immunonkológiai gyógyszeres kezelésében. Klinikai vizsgálatokban való részvétellel is igyekeztünk betegeink számára mihamarabb elérhetővé tenni az innovatív terápiákat. A korai, hámeredetű bőrdaganatok kezelésében hazánkban elsőként vezettük be a mesterséges vagy természetes napfényel végzett fotodinámiai kezelést, melyet azóta rutinszerűen alkalmazunk a napi gyakorlatban (6-8).

Jelen munkában célul tűztük ki összefoglalni azokat az előrelépéseket és publikációkat, melyek onkodermatológiai munkacsoportunk elmúlt két évtizedes tevékenysége során napvilágot láttak. Tekintettel arra, hogy az elektrokemoterápia témában másik közlemény is megjelenik e számban, illetve hogy a bőrdaganatok ellátásával kapcsolatos szemléletváltozással kapcsolatosan több, részletes összefoglalót jelentettünk meg az elmúlt években, így ebben

a cikkben érintőlegesen foglalkozunk ezekkel a témákkal (9-12). Jelen írásunkban főként a bőronkológiai ellátásban a prevenció különböző szintjein jelentkező kihívások kapcsán elvégzett munkáinkra helyeztük a hangsúlyt.

A bőrdaganatok primer és szekunder prevenciójával kapcsolatos vizsgálataink

Munkacsoportunk célkitűzései a primer és a szekunder prevenció területén a melanóma időben történő felismerését befolyásoló tényezők feltárása, a betegség ritka típusainak jellemzése, valamint a fényvédelmi szokások felmérése voltak.

A melanóma korai felfedezését befolyásoló tényezők

Nemzetközi kollaborációban közel 900 beteg esetében vizsgáltuk a melanóma korai felismerését (Breslow: ≤ 1 mm) elősegítő tényezőket egy tíz témakörből álló kérdőív segítségével (13-15). Az amerikai (n=556) és a görög (n=202) betegeknél a korai felismerést elősegítő tényezők a nem noduláris melanóma típus és a női nem voltak. Míg az amerikai betegeknél a végtagi vagy törzsi lokalizáció, a hatvan év alatti életkor és a magasabb iskolai végzettség, addig a görög betegeknél a fej-nyaki és a felső végtagi lokalizáció és a családi állapot járultak hozzá a daganatos betegség időben történő diagnosztizálásához (13, 14). A hazai centrumban (n=139) a korai felismerést egyértelműen befolyásoló tényezőként egyedül a betegek prevencióval kapcsolatos attitűdjét azonosítottuk. Akik számára fontos volt a melanómára utaló gyanújelek figyelése a bőrön, azoknál a melanóma időben került felismerésre (15).

Az amerikai és a görög betegeknél a melanóma korai felismerése és a beteg által végzett önvizsgálat között egyértelmű összefüggés adódott (13, 14). Ezzel szemben, bár a szegedi betegek nagy része végzett önvizsgálatot, azonban ez nem eredményezte a melanóma időben történő felismerését (15). Mindezekből azt a következtetést vontuk le, hogy betegeink nem tudják mit kell figyelni a bőrön. Ezt az elképzelést támasztották alá azok az adatok is, mely szerint az amerikai betegek 24%-a, a görög betegek 22%-a, míg a szegedi betegek csupán 4%-a tájékozódott fotóról a melanómáról az önellenőrzést megelőzően (15).

Fontos megállapítás volt, hogy betegeink a kardiovaszkuláris betegségek terén egészségtudatosak, azonban melanóma tekintetében ismereteik hiányosak és még a diagnózis felállítása után sem egyértelmű számukra, hogy súlyos betegségről van szó (15).

Az amerikai betegek körében szignifikánsan nagyobb eséllyel diagnosztizáltak korai melanómát azoknál, akik a diagnózis felállítása előtti évben fizikális vizsgálaton estek át (14). Ez nem érvényesült sem a görög, sem a szegedi betegeknél. Bár betegeink a diagnózis előtti évben rendszeresen részesültek egészségügyi ellátásban, teljes fizikális vizsgálat a betegek csupán egyharmadánál történt, az esetek 50%-ában a beteg vagy a hozzátartozó kérésére (15). Vizsgálatunk alapján elmondhatjuk, hogy a me-

lanóma korai felismerését nagyban elősegíti a tudatosan végzett önvizsgálat, mely hazánkban nem teljesül (13-15). Megemlítendő a betegek pozitív attitűdje e téren, azonban nagy szükség van az ismereteik bővítését célzó intézkedésekre. Alarmizáló megfigyelésünk volt az egészségügyi ellátó rendszer tekintetében, hogy a fizikális vizsgálat és a bőrrák prevenciójával kapcsolatos kommunikáció nem része az ellátásnak (15). Ezen tapasztalatokat a későbbiekben beépítettük a bőrrákkal kapcsolatos prevenció stratégiánkba.

A korai felfedezés a melanóma ritka altípusaiban

A noduláris altípus a melanómák 10-30%-áért felelős, azonban a betegség mortalitásához közel 40%-ban járul hozzá. Noduláris melanóma (NM) esetében az irodalom a 2 mm alatti Breslow-féle tumorvastagságot tekinti korai felfedezésnek, melynek magyarázata a tumor fenotípusában, illetve biológiai viselkedésében keresendő. Retrospektív vizsgálatban a 2017-ben diagnosztizált kután melanómák (n=265) mindössze 9%-át alkotta a noduláris altípus. A betegek átlagos életkora 71 év, a Breslow-féle átlagos tumorvastagság 7,39 mm volt. Az NM korai felismerését egyértelműen elősegítő tényezőt nem sikerült azonosítanunk (16). A nemzetközi vizsgálatban korai melanómával (szuperficialisan terjedő melanóma (SSM): 312 fő, NM: 40 fő) diagnosztizált betegek körében a rendszeresen végzett önvizsgálat SSM esetén elősegítette a korai felismerést, azonban NM esetén nem (17). Mindez arra hívta fel a figyelmet, hogy az NM egy kevésbé ismert melanóma altípus a laikusok körében. Az NM korai felismerését segítő fenotípusos markerek után kutatva 158 noduláris (medián Breslow: 2,94 mm) és 555 szuperficialis (medián Breslow: 0,85 mm) melanómával diagnosztizált beteget hasonlítottunk össze (18). A közönséges és az atípusos anyajegyek jelenlétében és számában nem volt különbség a két melanóma altípussal diagnosztizált betegcsoport között. Az 50 éves életkor felett melanómával diagnosztizált betegek általában kevesebb (20 alatti) anyajeggyel rendelkeztek és ritkább volt bőrükön az atípusos anyajegy, mint az 50 év alatt diagnosztizáltaknál (18). Alcsoport analízisben a vastag noduláris melanómával diagnosztizált betegek vonatkozásában is teljesült ez az összefüggés, míg SSM esetében nem (18). Eredményeink ráirányították a figyelmet a kevesebb anyajeggyel bíró, 50 év feletti egyénekre, akik melanóma – különös tekintettel vastag NM – szempontjából rizikócsoportnak tekintendők.

További vizsgálatunk a kaukázusi bőrtípusban ritkán előforduló, általában igen előrehaladott stádiumban felismert akrális melanóma (AM) részletesebb megismerésére irányult (19). Centrumunkban 1976 és 2016 között közel ötezer kután melanómát diagnosztizáltunk, az esetek 4%-ában igazolódott a tenyér, talp vagy a szubungvális területéről kiinduló AM. A betegek átlagos életkora 66 év, az átlagos Breslow-féle tumorvastagság 3,86 mm volt. Az 5- és a 10-éves teljes túlélés 60,5% illetve 41,6% voltak (19). Független prognosztikai tényezőnek az életkor, a tumorvastagság és a távoli metasztázis bizonyultak. A da-

ganat beteg általi első észlelése és a szövettani diagnózis felállítás között átlagosan 18 hónap telt el. Az akrális melanómával diagnosztizált betegek 16%-a volt szubungvális (SM) kiindulású. A betegek átlagos életkora 67 év, az átlagos Breslow-féle tumorvastagság 4,52 mm volt. A szubungvális és a tenyéri-talpi melanómák között a klinikopatológiai jellemzők és a teljes túlélés tekintetében szignifikáns különbség nem adódott, de tendenciájában a szubungvális melanómás betegek prognózisa rosszabbnak mutatkozott. Ennek hátterében állhat a diagnosztikus késés és/vagy az eltérő genetikai háttér.

Melanoma ritka altípusait illetően megállapítottuk, hogy korai felismerésről NM és AM esetében nem beszélhetünk. Elsőként közöltünk adatokat az AM-ről Kelet-Közép-Európában, azonban a nemzetközi adatokhoz képest betegeinknél a tumorvastagság és a túlélés is kedvezőtlenebbnek bizonyult (19).

A COVID-19 pandémia hatása a melanóma korai felismerésére centrumunkban

A melanóma korai felismerését befolyásoló tényezők a betegek, az egészségügyi környezet és a tumoros betegség sajátosságaihoz erednek. Adódhatnak azonban váratlan események, melyek jelentősen befolyásolják a betegségek időben történő felismerését (20-22). A COVID-19 pandémia hatását vizsgáltuk centrumunkban a melanóma malignum előfordulására vonatkozólag a pandémia előtti, illetve a járvány első évében. 2019. március és 2021. március között a kórszövettani leletek áttekintése alapján közel 600 betegnél diagnosztizáltunk melanómát. Azt találtuk, hogy a pandémia első évében a melanómával diagnosztizált betegek száma szignifikánsan csökkent, különös tekintettel a nőknél és a 60-80 év közötti korosztályban. A COVID-19 pandémia első negyedévében, mely a „nagy lezárás” időszakát is magába foglalta, a betegszám a felére csökkent, illetve szignifikánsan csökkent a vékony melanómák száma. Ezzel szemben a pandémia második negyedévében – amikor megkezdődött a járványügyi korlátozások feloldása – a melanómával diagnosztizált betegek száma visszaállt a járvány előtti időszakhoz hasonló értékre, továbbá szignifikánsan vastagabb melanómák kerültek diagnosztizálásra. A pandémia első évében az *in situ* melanómák száma szignifikánsan csökkent, az átlagos Breslow-féle abszolút tumorvastagság ugyanakkor növekvő tendenciát mutatott. Megállapítottuk, hogy centrumunkban – a világirodalmi adatokhoz hasonlóan – a járvány okozta lezárások és a szűrővizsgálatok elmaradása miatt a melanóma ritkábban, de előrehaladottabb stádiumban került diagnosztizálásra (20-23).

A fényvédelmi szokások felmérése

A fényvédelem fontos része a bőrrák elleni primer prevenció aktivitásnak. Kérdőíves vizsgálatban laikusok és egészségügyi dolgozók (összesen 270 fő) fényvédelmi szokásait hasonlítottuk össze. A kitöltők kétharmad része nő volt, mely jól korrelált az irodalmi adatokkal (24). A résztvevők egyharmada a 30-40 év közötti korosztályba

tartozott, melynek jelentős primer prevenció értékét tulajdonítottunk. Remélhetőleg ez a generáció mind a saját, mind a gyermekei életében idejében gondoskodni tud a megfelelő fényvédelmi szokások kialakításáról. Eredményeink alapján a nők szignifikánsan nagyobb hányada volt szolárium használó a férfiakhoz képest (38,95% vs 12,5%). Alarmizáló megfigyelés volt, hogy az egészségügyi dolgozók 41%-a, míg a laikusok 17,36%-a járt rendszeresen szoláriumba. A fényvédő készítményt mindig használók aránya szignifikánsan magasabbnak bizonyult a nőknél, illetve az egészségügyi dolgozóknál.

A résztvevők bőrgyógyászati szűrővizsgálatát is elvégeztük. A vizsgáltak közel 60%-ának kevés anyajegye (25 alatt) volt, csaknem 50%-uk rendelkezett atípusos anyajeggyel, közel 15%-uk 5-nél több atípusos anyajeggyel. A szűrések alkalmával egy pT1a melanoma igazolódott. Megállapítottuk, hogy mind a laikusok, mind az egészségügyi dolgozók körében a bőrtípus és a helytelen fényvédelmi szokások jelentős rizikófaktort jelentenek bőrrák szempontjából. A fényvédelmi magatartás különösen azokban a helyzetekben szuboptimális, amikor hosszabb ideig és nem napozási céllal tartózkodnak a szabadban. Az egészségügyben dolgozók szignifikánsan gyakrabban használtak fényvédőt napozáskor, ugyanakkor nagyobb arányban jártak szoláriumba, mint a laikusok. Fontos megfigyelés volt, hogy az egészségügyben dolgozók nincsenek tisztában a szolárium káros hatásaival (25).

Az orvostanhallgatók képzése és tudása megalapozza a jövő egészségügyi ellátását. Vizsgálatunk során 380 orvostanhallgató fényvédelmi magatartását mértük fel online kérdőív segítségével. A válaszadók kétharmada szenvedett az előző nyáron súlyos napégést, mely egyharmaduknál hólyagokkal is járt. A diákok 12,9%-a járt szoláriumba és 4,2% tartotta egészségesnek a szoláriumozást. A szegedi orvostanhallgatók napozási és fényvédelmi szokások tekintetében nem tértek el a szakirodalomban szereplő külföldi hallgatóktól. Kivétel ez alól az elmúlt nyáron elszenvedett napégés volt, mely tekintetében közel kétszeres számadatot kaptunk a hazai hallgatóknál. Az orvostanhallgatók a fényvédelmi alapfogalmakkal tisztában voltak, de ismereteik nem voltak pontosak a fényvédőkről, valamint a nemzetközi adatokhoz képest szerényebb mértékben ismerték az UV sugárzás káros hatásait. A bőrgyógyászat oktatás pozitív hatásának tudtuk be, hogy a hatodéves hallgatók szignifikánsan kisebb része szenvedett el napégést az előző nyáron, mint az alsóbb évfolyamosok (26). Eredményeink megerősítették, hogy a laikusok mellett nagy szükség van az egészségügyi dolgozók és az orvostanhallgatók fényvédelmi szokásait és ismereteinek javítását célzó intézkedésekre.

A bőrrák prevenciójával kapcsolatos aktivitásunk

Munkacsoportunk prevenció aktivitásának célkitűzései a bőrdaganatokkal kapcsolatos ismeretek bővítése, a fényvédelmi szokások javítása és átfogó szűrővizsgálatok megszervezése voltak.

A népesség melanómával kapcsolatos ismereteinek és fényvédelmi szokásainak javítása

A melanómát irodalmi és saját adatok alapján is leggyakrabban (54%) a betegek fedezik fel (15). Az első lépés az időben történő diagnózis felé vezető betegúton, hogy kellő ismeretek birtokában a beteg ismerje fel a gyanús bőrelváltozást saját magán és érezze szükségét, hogy minél hamarabb orvoshoz forduljon. Számos korábbi vizsgálat foglalkozott azzal, hogy a laikusokat milyen módszerrel lehet hatékonyan oktatni a melanóma korai felismerésére.

A pandémia alatt elvégzett online vizsgálatunk során azt tanulmányoztuk, hogy laikusok képesek-e megkülönböztetni a jó- és a rosszindulatú bőrelváltozásokat fotó alapján (27). Kíváncsiak voltunk arra is, hogy oktatással lehet-e javítani a megítélés hatékonyságán, illetve, hogy milyen módszerrel hatékonyabb az oktatás. Több mint ötezer fő vett részt online kérdőíves vizsgálatunkban. Megállapítottuk, hogy a laikusok intuíciónak és/vagy korábbi ismereteikre támaszkodva képesek felismerni azokat a bőrelváltozásokat, amelyek az egészségre ártalmasak. Legjobban a 30-39 közötti korosztály teljesített, míg leggyengébben a legfiatalabbak (7-10 éves) és a legidősebbek (70-79 év). A nők szignifikánsan jobban ítélték meg a bőrelváltozásokat a férfiaknál. Igazoltuk továbbá, hogy oktatással a bőrelváltozások megítélését fejleszteni lehet. A fotók segítségével történő oktatás (kognitív módszer) hatékonyabb, mintha kiegészítjük egy magyarázó kisfilmmel (kognitív + analitikus módszer) (27).

Klinikánkon 2011 nyarán végzett klinikai vizsgálatunkban legfőbb célkitűzésünk az volt, hogy elektronikus üzenetek segítségével fejlesszük a fényvédelmi szokásokat. 149 egészséges felnőtt önkéntes vett részt vizsgálatunkban. Minden résztvevő részesült szóbeli fényvédelmi tanácsadásban. E mellett az A csoport tagjai (n=50) egyszeri pénzbeli honoráriumot, a B (n=50) és a C csoport (n=49) tagjai két fényvédő krémet (SPF50+) kaptak. A C csoport ezen kívül rendszeresen kapott fényvédelmi tanácsokkal kapcsolatos elektronikus üzeneteket (e-mail, sms), melyben a fényvédő krémek gyakoribb használatára, illetve a napon tartózkodás idejének csökkentésére biztattuk őket. A résztvevők által folyamatosan vezetett életviteli naplók értékelése mellett a három hónapig tartó vizsgálat során három alkalommal végeztünk pszichológiai tesztek (módosított Morisky skála, „Készenlét a változásra skála”), fizikális vizsgálatot, valamint mértük a bőr melanin és eritéma szintjét. Kutatásunk eredményei azt mutatták, hogy a fényvédelemmel kapcsolatos adherencia tudás dimenziójának értékei szignifikánsan magasabbak voltak a motivációs dimenzió értékeinél. A fényvédelemmel kapcsolatos adherencia motivációs értékei szignifikáns összefüggést mutattak a fényvédőkrém gyakoribb használatával és a kevesebb leégéssel. Az elektronikus üzenetekben részesülő csoport tagjai használták leggyakrabban 15 percet meghaladó napon tartózkodáskor a fényvédő krémet, mely különösen a nőknél volt megfigyelhető. Megállapítottuk, hogy a fényvédelmi szo-

kásokat, melyek több tényezőtől tevődnek össze, elektronikus üzenetekkel fejleszteni lehet (28).

Az Euromelanoma betegségmegelőzési és szűrőkampány

A daganatok primer és szekunder prevenciójában főszerepet kapnak a szűrőprogramok. A szervezett, nagyobb népszerűséget érítő rendezvények kiemelkedő lehetőséget nyújtanak a bőr szakorvosi vizsgálatára, valamint az ismeretek bővítésére a témában, esélyt adva arra, hogy a résztvevők figyelmét felhívjuk az elkerülhető rizikófaktorokra (pl. UV-sugárzás), a fényvédelem és az önvizsgálat fontosságára. Munkacsoportunk kezdetben strandszűrőseket szervezett, majd 2007-ben került sor az 1. Országos Melanoma Nap megrendezésére. A mára már 39 országra kiterjedő Euromelanoma kampányhoz Magyarország 2009-ben csatlakozott munkacsoportunk aktív kezdeményezése révén. A rendszerint május hónapban zajló szűrőnapot/hetet különböző médiákban (újság, rádió, tévé, közösségi média) történő felvilágosító kampány előzte meg. Több száz bőrgyógyász önkéntes közreműködése révén a 2009 és 2018. közötti tíz évben az országos aktivitás olyan mértékben nőtt, hogy a szűrőresztvevők számával az európai listán a hatodik helyre kerültünk. Napjainkban az Euromelanoma szűrőkampány az egyik legjelentősebb betegség megelőzési és szűrőkampány a világon (29). A szűrővizsgálatok során több mint négyszázezer résztvevő által kitöltött kérdőívek adatainak elemzéséből számos tudományos közlemény született. A bőrrák rizikó és a szoláriumhasználat felméréséből született adatokat az egészségpolitikai döntéshozókkal történő tárgyalás során felhasználva mára már számos országban sikerült szabályozni a szoláriumok használatát (29-31).

A bőrrák tercier prevenciójával kapcsolatos előrelépések és kihívások

A tercier prevenció területén a bőrdaganatok kezelésében megjelent adjuváns, neoadjuváns és metasztatikus vonalon alkalmazott célzott- és immunonkológiai készítmények az elmúlt évtizedben javulást hoztak a betegek túlélésében (32). Az új ismeretek és gyógyszerek változást hoztak az ellátási protokollokban (9-11). A radikális sebészi kezelések háttérbe szorultak, azonban a melanoma esetében az őrszem nyirokcsomó biopszia jelentősége felértékelődött. A szentinel nyirokcsomó biopszia elengedhetetlen a betegség stádium besorolásához és az adjuváns kezelés elbírálásához (33, 34). Az új szisztémás kezelésekkel kapcsolatosan a hatékonyság mellett az elmúlt időszakban megtapasztaltuk a rezisztencia kialakulását, melyet további gyógyszerfejlesztésekkel és a kombinációs stratégiákkal (elektrokemoterápia, sugárkezelés, onkolitikus vírus vakcina) próbáltunk javítani. Az utóbbi években nagy áttörést jelentett a molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődése, melyek ma már a mindennapi rutin ellátás részét képezik. Alkalmazásukkal lehetővé vált az egyes bőrdaganatok genetikai hátterének feltérképezése, biológiai viselkedésük

jobb megismerése és betegeink számára az individualizált kezelési stratégia kiválasztása. A diagnosztikai és terápiás lehetőségek fejlődése, valamint a szemléletváltás azt eredményezték, hogy centrumunkban a bőrdaganatban szenvedő betegek ellátását multidiszciplináris onkoteam biztosítja egyénre adaptáltan (11).

Immunkapcsolt adverz események

A dermatoonkológiában az immunterápia megjelenése jelentette az elmúlt évtized egyik legnagyobb áttörését. A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika onkológiai részlegén jelenleg közel száz beteget kezelünk immunterápiával. A 90%-ot melanóma indikációban, míg a fennmaradó 10%-ot egyéb bőrtumorokban (laphámrák, bazalióma, Merkel sejtes karcinóma, mycosis fungoides) adjuk. Az elmúlt időszak egyik legnagyobb kihívása volt számunkra az immunellenőrző-pont-gátló gyógyszerek új mellékhatás profiljának, az ún. immun-kapcsolt mellékhatásoknak a megismerése, mely világszerte nehézséget jelentett a daganatos betegeket ellátó teamek számára (35).

Míg az immun-kapcsolt bőrgyógyászati adverz események felismerése kézenfekvő volt számunkra, addig talán az egyik legnehezebben felállított diagnózis az első hipofízisz volt, mellyel a korábbi orvosi gyakorlatunkban nagyon ritkán találkoztunk. Az elmúlt egy évben több alkalommal diagnosztizáltuk a betegséget, mely jól példázza, hogy jelenleg a mindennapi rutin részét képezi az aspecifikus általános tünetekkel és ioneltérésekkel jelentkező betegek ilyen irányú kivizsgálása. Kezelés tekintetében jelentős kihívást jelentett a 3-as súlyossági fokú kolitisz és hepatitisz, mely több esetben szteroidra rezisztensnek bizonyult. Ilyen betegeknél változó sikerrel alkalmaztunk TNF-alfa gátlót, illetve a mikofenolát-mofetil. A váz- illetve a szívmot érintő adverz események ellátása talán az egyik legnagyobb nehézséget jelenti a mai napig számunkra. A mellékhatások kezelésében adott szisztémás szteroiddal kapcsolatos tapasztalatunk, hogy a magas dózisban indított és elhúzódóan leépített szteroid hatása sokszor kedvezőbb a nem kívánt hatás kimenetelére, mint az alacsony dózisban indított és gyors ütemben csökkentett kezelés. Az irodalomban egyelőre vitatott, de saját betegeinknél úgy tűnik, hogy fokozott a rizikó súlyos immunkapcsolt mellékhatás kialakulására adjuváns kezelés esetén. Az immun-kapcsolt kórképek hátterében autoimmun folyamat áll, azonban megfigyeléseink alapján ez nem minden tekintetben egyezik meg az egyes szervek klasszikus autoimmun gyulladással járó kórképeivel. Például az immun-kapcsolt kolitisz akután, rövid idő alatt alakul ki, hiányzik az autoimmun gyulladással járó bélbetegségekre jellemző kronicitás. A látott szövettani kép is eltérést mutat, valamint a szervspecifikus autoimmun betegség kezelésében alkalmazott irányelvek sem alkalmazhatóak automatikusan.

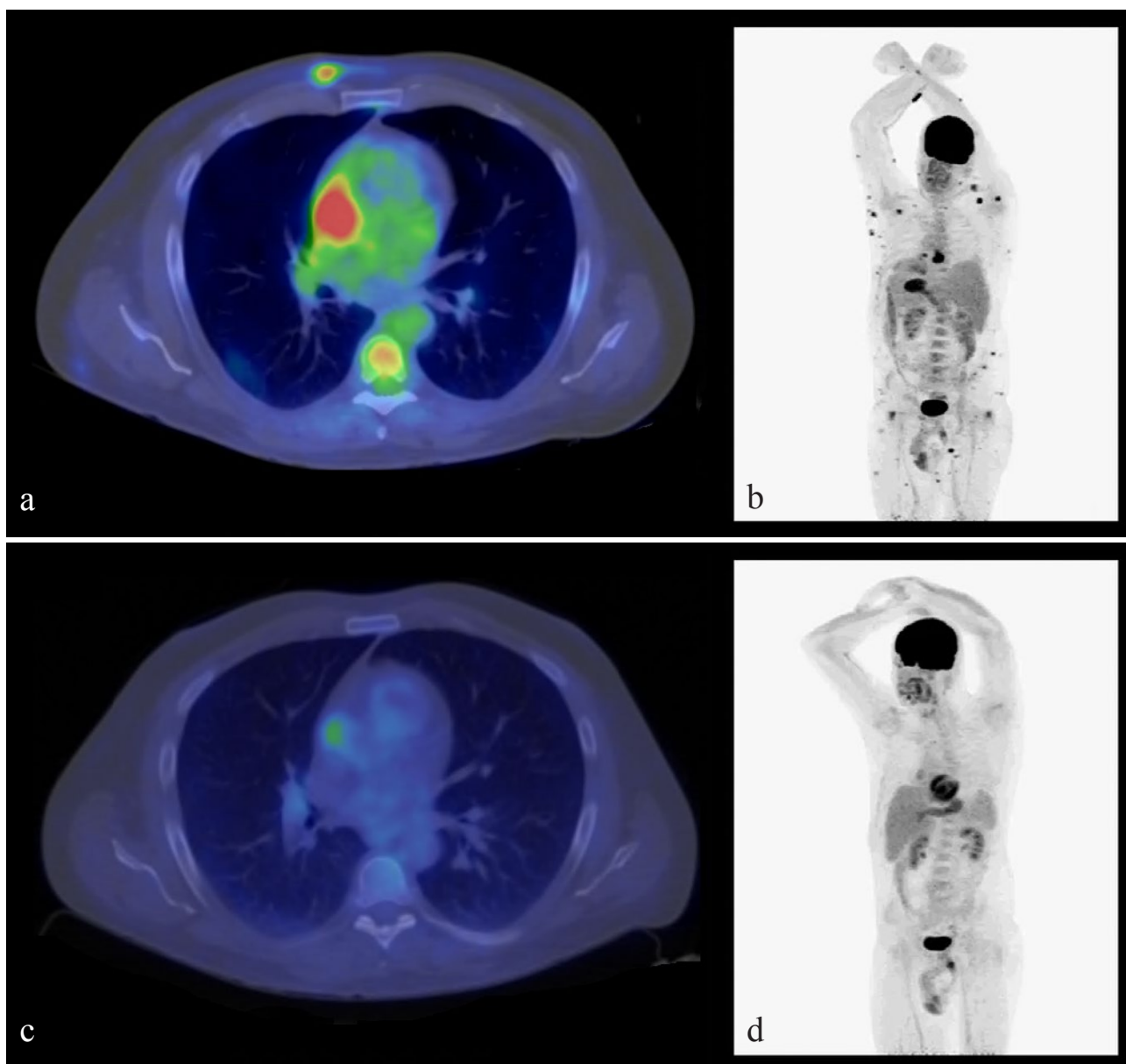
Tapasztalataink alapján az immun-kapcsolt kórképekben való közös gondolkodást nagyban segíti, hogy milyen az adott társszakma immunológiai ismeretei és milyen

a kollégákkal való munkakapcsolat. Ilyen téren nagy előny volt a reumatológus-immunológus kollégákkal való korábbi kiváló együttműködés, melyet napjainkra sikerült kiterjeszteni számos egyéb társszakmára. További kihívás számunkra, hogy az új gyógyszerekről és mellékhatásaikról ne csak a klinikai központokban bírjanak kellő tájékozottsággal a társszakmák illetve, hogy az alap- illetve a sürgősségi ellátásban dolgozó kollégákkal is szoros együttműködést alakítsunk ki e téren. Az új gyógyszeres kezelési lehetőségek mellett a mellékhatások ellátása egyaránt szükségesek ahhoz, hogy olyan komplex eseteket oldjunk meg sikeresen, amelyek menedzselése a korábbi érában elképzelhetetlen volt. Jól példázza ezt 37 éves, központi idegrendszeri, kardiális és számtalan kután áttételt bíró betegünk, akinél kombinált immunterápiát alkalmaztunk. Fenyegető perikardiális tamponád és grade 3-as hipofízitisz megjelenése nehezítették a kezelést, de sikerült tartósan csaknem komplett remissziót elérni (1. a, b, c, d ábra).

Összefoglalás

Az elmúlt közel két évtized bőronkológiai munkássága eredményeképpen jóval magasabb arányban tudjuk a bőrdaganatos betegeinket jó életminőségben eltöltött túléléssel kezelni Klinikánkon, összemérhetően más európai központokkal. Az immunterápiás kezelések egyre több szolid daganatfészeség kezelésében válnak rutin eljárássá, melynek szerteágazó immunmellékhatásainak felismerésében és ellátásában a dermatoonkológusok tapasztalata támaszt jelent az általános onkológia számára is, növelve ezzel szakmánk presztízsét.

Az elektrokemoterápiás munkacsoport immár számos szakmát csatlakoztatva szép eredményeket ér el és technikailag is fejlődik a Szegedi Tudományegyetemen. Napjainkban májdaganatok, fej-nyaki és emlőrákok, nem operálható nőgyógyászati tumorok palliatív kezelésében is használatos a módszer.



1. a, b, c, d ábra

37 éves melanómás beteg kardiális és kután áttétei a PET-CT képeken a kombinált immunterápiá előtti (a-b.) és a komplett remisszió 3 hónap elteltével (c-d.).

Az új modalitások közül a sztereotaxiás besugárzások, valamint válogatott esetekben a brachyterápiás technika alkalmazása is szorosan integrálódott a bőrdaganatok kezelésébe, mely a szisztémás kezelésekkel kombináltan szintén előre mutató.

Mindezek mellett az elmúlt két évtizedben munkacsoportunk primer és szekunder prevencióval kapcsolatos aktivitása is töretlen volt. Bár egyre hatékonyabb kezelések jelentek meg a bőrgyógyászati onkológiában, vizsgálataink eredményei megerősítették a korai felismerés jelentőségét, melyhez elengedhetetlen mind a laikusok, mind az egészségügyi személyzet ismereteinek bővítése.

IRODALOM

1. Oláh J, Gyulai R, Baltás E, és mtsai.: Digitális dermatoscopia és computeres képanalízis jelentősége bőrgyógyászati kórképekben. *BVSZ.* (2004) 80(5) 269-274.
2. Lengyel Zs, Varga E: Konfokális mikroszkópia a bőrgyógyászati gyakorlatban: egyedülálló lehetőség szövettani szintű képalkotásra in vivo nem invazív módon *BVSZ.* (2022) 98(3), 143–150.
3. Kis E, Olah J, Ocsai H, és mtsai.: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg.* (2011) 37(6), 816-824.
4. Baltás E, Kis E, Nagy N, és mtsai.: Electrochemotherapy for non-melanoma skin cancer in a child with xeroderma pigmentosum. *Acta Dermato-Venerol.* (2017) 97(8), 962-964.
5. Kis E, Baltás E, Kinyó Á, és mtsai.: Successful treatment of multiple basaliomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series of three patients with gorlin-goltz syndrome. *Acta Dermato Venereol.* (2012) 92(6), 648-651.
6. Ágoston D, Ócsai H, Ignác F, és mtsai.: Új eljárás a nem melanoma típusú bőrdaganatok kezelésében: daylight” fotodinamiás terápia. *Orv Hetil.* (2022) 163(36), 1422-1429.
7. Gaál M, Gyulai R, Baltás E, és mtsai.: Fotodinamiás terápia a dermatoonkológiában. *Orv Hetil.* (2007) 148(47), 2227-2233.
8. Gaál M, Otrosinka S, Baltás E, és mtsai.: Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with methyl aminolaevulinate is associated with less pain than with aminolaevulinic acid. *Acta Dermato Venereol.* (2012) 92(2), 173-175.
9. Lengyel Zs, Baltás E, Ócsai H, és mtsai.: Aktualitások a nem-melanoma típusú bőrdaganatok helyi kezeléséről és az előrehaladott stádiumú betegek gyógyszeres terápiájáról. *BVSZ.* (2018) 94(5), 255–261.
10. Baltás E, Lengyel Zs, Gyulai R: Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében. *BVSZ.* (2017) 93(4), 173–178.
11. Baltás E, Kis E, Korom I, és mtsai.: Új diagnosztikai és kezelési eljárások a dermatoonkológiában. *BVSZ.* (2019) 95(2), 53-58.
12. Ágoston D, Hánis Cs, Ócsai H, és mtsai.: A Merkel sejtes karcinóma multimodális kezelési lehetőségei. *BVSZ.* (2022) 98(5), 240-246.
13. Talaganis JA, Biello K, Plaka M, és mtsai.: Demographic, behavioural and physician-related determinants of early melanoma detection in a low-incidence population. *Br J Dermatol.* (2014) 171(4), 832-838.
14. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, és mtsai.: Behavioral determinants of successful early melanoma detection: role of self and physician skin examination. *Cancer.* (2012) 118(15), 3725-3734.
15. Petrovszki I, Csányi I, Szűcs M, és mtsai.: A melanoma korai felfedezését befolyásoló tényezők. *Orv Hetil.* (2016) 157(51), 2028-2033.
16. Kovács NK: A noduláris melanoma malignum korai felismerését befolyásoló tényezők. Szakdolgozat. (2019) Témavezető: Dr. Baltás Eszter
17. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, és mtsai.: Association of skin examination behaviors and thinner nodular vs superficial spreading melanoma. *JAMA Dermatol.* (2018) 154(5), 544-553.
18. Dessinioti C, Geller AC, Stergiopoulou A, és mtsai.: Nevus count associations with thinner nodular or superficial spreading melanoma. *Acta-Dermato Venereol.* (2019) 99(6), 614-615.
19. Csányi I, Houshmand N, Szűcs M, és mtsai.: Acral lentiginous melanoma: a single-center retrospective review of four decades in East-Central Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(9), 2004-2010.
20. Marson JW, Maner BS, Harding TP, és mtsai.: The magnitude of COVID-19’s effect on the timely management of melanoma and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(4), 1100–1103.
21. Rashid S, Tsao H: Effect of the covid-19 pandemic on delayed skin cancer services. *Dermatol Clin.* (2021) 39(4), 627–637.
22. Ricci F, Fania L, Paradisi A, és mtsai.: Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: Increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(12), e778–e779.
23. Honfi V: A COVID-19 pandémia hatása a melanoma malignum előfordulására centrumunkban. Szakdolgozat. (2022) Témavezető: Dr. Ócsai Henriette
24. Stratigos A, Nikolaou V, Kedicoglou S, és mtsai.: Melanoma/skin cancer screening in a Mediterranean country: results of the Euromelanoma Screening Day Campaign in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2007) 21(1), 56-62.
25. Havasi B: Az Euromelanoma kampány során és az egészségügyi dolgozók körében felmért fényvédelmi szokások összehasonlító vizsgálata. Szakdolgozat. (2017) Témavezető: Dr. Ócsai Henriette
26. Forgó G: Fényvédelmi ismeretek és szokások: felmérés a Szege-di Tudományegyetem orvostanhallgatói körében. Szakdolgozat. (2014) Témavezető: Dr. Baltás Eszter
27. Balogh Á: Jó- és rosszindulatú bőrelváltozások megkülönböztetése különböző életkorokban. Szakdolgozat. (2022) Témavezető: Dr. Baltás Eszter
28. Szabó C, Ócsai H, Csabai M, és mtsai.: A randomised trial to demonstrate the effectiveness of electronic messages on sun protection behaviours. *J Photochem Photobiol B.* (2015) 149, 257-64.
29. Del Marmol VJ: Prevention and screening of melanoma in Europe: 20 years of the Euromelanoma campaign. *Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) 6, 5-11.
30. Suppa M, Gandini S, Njimi H, és mtsai.: Prevalence and determinants of sunbed use in thirty European countries: data from the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33(2), 13-27.
31. Suppa M, Gandini S, Njimi H, és mtsai.: Association of sunbed use with skin cancer risk factors in Europe: an investigation within the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33(2), 76-88.
32. Liszkay G, Kiss Z, Gyulai R, és mtsai.: Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Front Oncol.* (2021) 10, 612459.
33. Kocsis A, Karsko L, Kurgyis Z, és mtsai.: Is it necessary to perform sentinel lymph node biopsy in thin melanoma? A retrospective single center analysis. *Pathol Oncol Res.* (2020) 26(3), 1861-1868.
34. Kocsis Á, Mezölaki N, Porkoláb D, és mtsai.: [Detection of sentinel lymph node metastasis in thick melanoma provides promising adjuvant treatment]. *Orv Hetil.* (2020) 161(39), 1675-1680.
35. Gyarakai P: A melanoma malignum immunterápiája során jelentkező nemkívánt hatások. Szakdolgozat. (2020). Témavezető: Dr. Baltás Eszter

Érkezett: 2023.03.06.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.

Az elektrokemoterápia mérföldkövei*

Milestones of electrochemotherapy**

KIS ERIKA DR.¹, BALTÁS ESZTER DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.¹, CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹, OTTLAKÁN AURÉL DR.², LÁZÁR GYÖRGY DR.², VASS GÁBOR DR.³, ÁGOSTON DÓRA DR.¹, RÓZSA PETRA DR.¹, BOTTYÁN KRISZTINA DR.¹, DALMÁDY SZANDRA DR.¹, NAGY ANDRÁS DR.⁴, TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.⁵, OLÁH JUDIT DR.⁴

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Sebészeti Klinika²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika³

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Onkoterápiás Klinika⁴

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szemészeti Klinika⁵

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elektrokemoterápia széles körben alkalmazott lokoregionális kezelés a szuperficiálisan elhelyezkedő daganatok visszaszorításában és tüneti kezelésében. Az eljárás során kemoterápiás szer, leggyakrabban bleomycin elektroporációja történik a sejtbe, így növelve a szer citotoxicitását. Az elektrokemoterápia hatásos, ismételhető, minimálisan invazív beavatkozás, mely kevés mellékhatással jár. A módszer alkalmazási területe bővülőben van a mélyen ülő, viscerális és a jóindulatú daganatok felé és intenzíven kutatják a kezelést modern szisztémás terápiákkal kombinálva.

Kulcsszavak:

**elektrokemoterápia – daganat –
bleomycin – elektroporáció**

SUMMARY

Electrochemotherapy is a widely used locoregional method for the treatment of superficial tumors with different histologies. During treatment, a chemotherapeutic drug, usually bleomycin, is electroporated into the tumor cells, resulting in an increased cytotoxic effect. Beyond its effectiveness, electrochemotherapy is a repeatable and minimally invasive intervention that induces few side effects. The application of electrochemotherapy is expanding with the treatment of deep seated, visceral and benign tumors, and intensive research is in progress in order to investigate its combination with modern systemic therapies.

Key words:

**electrochemotherapy – tumor –
bleomycin – electroporation**

A felületesen elhelyezkedő daganatok standard elektrokemoterápiával (ECT) történő kezelésének száma az elmúlt évtizedben jelentősen emelkedett, és indikációja a bőrdaganatoktól a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus tumorokig terjed. Az eljárást kevés mellékhatása, különféle szövettani típusokban igazolódott hatásossága és ismételhetősége az egyéb lokális tumor ablációs módsze-

rek megbízható alternatívájává tette. Az ECT a reverzibilis elektroporáció fizikai jelenségén alapul, amelynek során nagy energiájú elektromos impulzusok hatására a sejtek membránja átmenetileg áteresztővé válik olyan kemoterapeutikumok számára, amelyek egyébként csak kismértékben jutnának a sejtbe, és így megnövekszik a citotoxikus hatásuk.

Az elektrokemoterápia hazai bevezetése

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika hazai bőrdaganatos betegek ellátásának egyik vezető központja, az innovatív multidiszciplináris terápia megvalósításának színtere. Intézetünk 2007-ben vállalkozott az elektrokemoterápia hazai bevezetésére, elsőként a melanómás betegek életminőségét jelentősen rontó multiplex bőráttek multimodális kezelését célozva. 2016-ig ECT kezelést főként melanoma cutan/subcutan metasztázison (46%) végeztünk, a másik nagy csoportot a hámeredtű daganatok (23%) alkották. Ez az arány idővel megfordult, az utóbbi 4 évben a hámeredtű basaliomák és spinaliomák teszik ki ECT-s kezeléseink 45%-át. Az ECT-vel kezelt daganat típusok arányának változása részben a melanoma kezelésében megjelent modern terápiáknak, részben az ECT-vel kapcsolatos tudásanyag bővülésének köszönhető. Mára számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy egy ECT-vel 92%-ban, míg ismételt kezeléssel 100%-ban érhető el teljes remisszió basaliomákban (1). Az eljárás szövétkímélő tulajdonságát kihasználva alkalmazunk ECT-t ma már rutinszerűen szemkörnyéki basaliomákon. Ebben a régióban elért eredményeinkről 12 előrehaladott, recidív, perioculárisan elhelyezkedő basaliomás betegen végzett vizsgálatunkban számoltunk be 2019-ben (2).

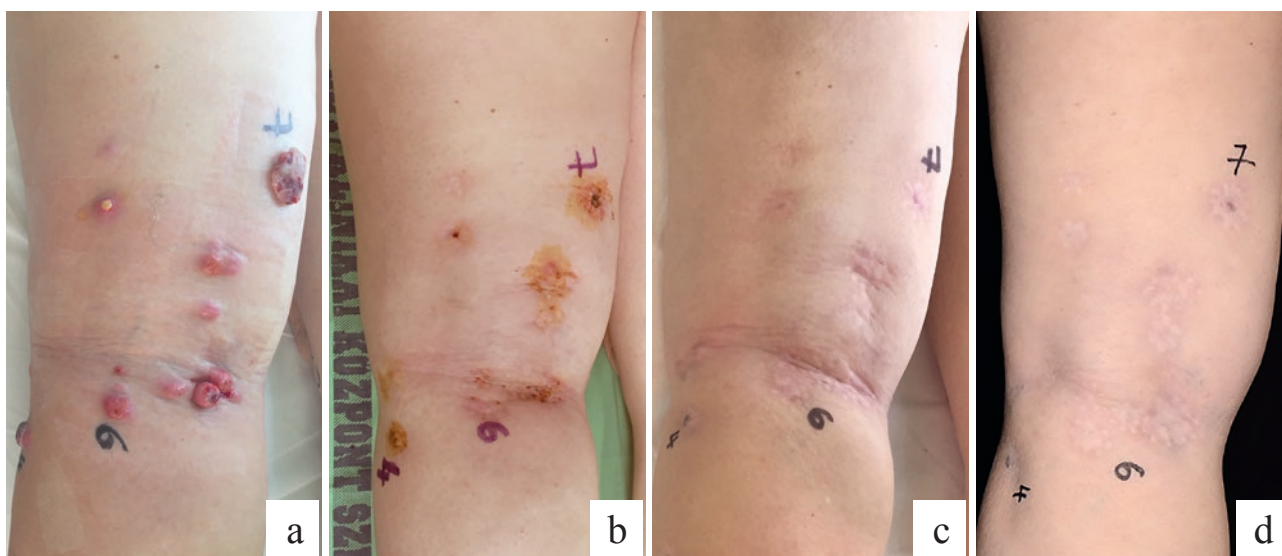
2007 óta több, mint 400 ECT kezelést végeztünk klinikánkon palliatív vagy kuratív céllal különböző szövettani típusúhoz tartozó daganaton (melanoma malignum és emlő carcinoma cutan metasztázisai, basalioma, laphámcarcinoma, angiosarcoma, malignus Schwannoma, Merkel sejtes carcinoma, epitheloid sarcoma, lágyrész sarcoma, Kaposi sarcoma) Egy-egy kezelés során átlagosan 16 db (1-65 db) tumort kezeltünk. Az összes kezelt daganatot figyelembe véve 79,4%-os objektív tumorválaszt és 49,4%-ban teljes remissziót értünk el, hasonlóan az irodalomban közölt eredményekhez.

Munkacsoportunk 2015-ben csatlakozott az International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) szervezethez, melynek keretein belül számos európai centrummal együttműködve végzünk klinikai vizsgálatokat.

Melanoma bőráttek ECT kezelése

Első pilot vizsgálatunkban (2007-2008) melanoma malignumban szenvedő betegek 158 cutan/subcutan metasztázisán végeztünk ECT-t. A kezelt áttek 62%-ánál észleltünk kifejezett tumorválaszt, ebből 23%-ban (37 metasztázis) volt teljes, míg 39%-ban (61 metasztázis) részleges a regresszió. Az elváltozások 30%-ában (47 metasztázis) nem volt változást, míg a kezelt tumoros csomók csupán 8%-a (13 metasztázis) progrediált. Eredményeinket összevetettük az irodalomban fellelhető eredményekkel és szisztematikus review formájában összegeztük azt. Összefoglaló munkánkat a NICE ECT irányelve is felhasználja alátámasztó bizonyítékként ajánlásaihoz (3).

A módszer terjedésével több vizsgálat igazolta, hogy az ECT immunogén sejthalált vált ki, így az immune checkpoint inhibitorok megjelenésével felmerült e két terápia kombinálásának lehetősége. A pembrolizumab és az ECT kombináció hatásosságának vizsgálatára retrospektív matched cohort analysisist végeztünk IIIC-IV stádiumú melanómás betegeken (n=130) az InspECT keretein belül. A betegek PD1-gátló immunterápiára (pembrolizumab, n=44), ECT-re (n=41), és a két kezelés kombinációjára (n=45) adott helyi és szisztémás tumor választ vizsgáltuk a RECIST és irRC kritériumok szerint. A pembrolizumab-ECT és a pembrolizumab csoport 1 éves eredményeit összehasonlítva a lokális ORR 78% és 39%, (p=0,001), a lokális PFS 86% és 51% (p=0,001), a szisztémás PFS 64% és 39% (p = 0,034) míg az OS 88% és 64% (p = 0,006) volt e két csoportban (1.ábra). Eredményeink szerint a kom-



1. a, b, c, d ábra

Melanoma malignum cutan metasztázisok ECT kezelése antiPD1 terápiával kombinálva
a: ECT előtt; b: 1 hónappal ECT után; c: 3 hónappal ECT után; d: 12 hónappal ECT után

binált kezelés elősegíti a lokális tumorkontrollt, továbbá meghosszabbítja a PFS-t és az OS-t. A kombinált kezelés ígéretes szisztémás hatásának megerősítésére további, prospektív vizsgálatok szükségesek (4).

ECT alkalmazása új indikációs területeken

Genodermatosisek

A genodermatosisek ritkán előforduló, öröklődő és sokszor multiplex daganatképződéssel járó kórképek. A tumorok nagy száma miatt sebészi terápiával való gyógykezelésük az esetek többségében nem kivitelezhető és a sugárterápia ezeknél a pácienseknél kontraindikált, így a tumor kontroll elérése nagy kihívás. A másodlagos bőrtumorok ECT kezelésével elért kedvező tapasztalataink alapján többféle genodermatozisban szenvedő, egyéb eljárással nem kezelhető betegünkönél alternatív megoldást keresve bővítettük az ECT indikációs területét ebbe az irányba.

Gorlin-Goltz szindróma

Az első három három Gorlin-Goltz szindrómában szenvedő betegen páciensen összesen 99 elváltozást (betegenként 25-38) kezeltünk sikeresen ezzel az eljárással. A kezelés hatására 87 %-ban észleltünk teljes, 12%-ban részleges remissziót. A tumor regressziót szövettani vizsgálattal is igazoltuk. A közel két éves követési idő alatt egyetlen kezelt elváltozás sem recidivált, ahol CR-t értünk el. A kozmetikai eredményt úgy a páciensek, mind a kezelő személyzet kiválóan értékelte. Ebben az indikációban elsőként számoltunk be az ECT hatékonyságáról (5).

Xeroderma pigmentosum

A fenti sikereken felbuzdulva hasonlóan jó eredményt értünk el xeroderma pigmentosumban szenvedő 11 éves kislányon is, akinek az arcán elhelyezkedő nem rezekábilis laphámrákok és testszerte megjelenő számos basalioma miatt végeztünk eddig 7 alkalommal ECT kezelést. A kezelt tumorok 97%-ában értünk el teljes remissziót, és az utánkövetési időszakban sem észleltünk recidivát. Az ismételt kezelésekre a betegség természetéből adódóan kialakult újabb és újabb lokalizációban megjelenő hámdaganatok miatt került sor, kiváló tumor kontrollt és funkció/szervmegtartást értünk el jó esztétikai eredménnyel. Elsőként közöltünk az irodalomban gyermekeken végzett sikeres ECT kezelést, és xerodermában szenvedő páciensnél törént elektrokemoterápiát (6).

Brooke-Spiegler szindróma

Brooke-Spiegler szindróma a genodermatosisek közül szintén olyan entitás, mely számtalan tumor, zömmel benignus cylindróma megjelenésével jár a fejbőr és arc területén súlyos esztétikai és pszichés problémát okozva a páciensnek. Az elmúlt időszakban 7 Brooke-Spiegler szindrómában szenvedő páciensnél szereztünk tapasza-

latot ismételt ECT kezelésekkal, biztató eredménnyel. Az eredményeink összegzése folyamatban van.

Mikrocisztikus lymphangioma

A cisztikus lymphangioma jóindulatú érederetű malformáció, mely leggyakrabban fej-nyak régióban jelentkezik, így nagy méret esetén létfontosságú szerveket diszlokálhat és komprimálhat. Nagyobb nyirokerekek malformációja esetén intravasculárisan adott bleomycinnel terápiás szklerotizáció érhető el az erek endothel sejteiben. Kapilláris malformációk esetén azonban az erek kis átmérője miatt a bleomycin beadása intravasculárisan nem lehetséges. Ezekben az esetekben a bleomycin eljuttatása az endothel sejtekhez elektroporáció segítségével kivitelezhető, és elérhető a kapilláris malformáció regressziója. Esetünkben egy 2 hónapos csecsemő inoperábilis, kifejezett arc aszimmetriát okozó veleszületett mikrocisztikus lymphangiómáját diagnosztizáltuk, mely diszlokálta a tracheát, a garatot, a bal véna jugulárist, a bal artéria carotist. A betegen intratumorálisan adott bleomycinnel 2 alkalommal végeztünk ECT kezelést az ESOPE irányelv alapján. 7 hónappal a kezelést követően az elváltozás növekedéssel korrigált térfogatcsökkenése 63% volt, a légcső, garat és a nyaki nagyerek diszlokációja megszűnt, az arc szimmetriája helyreállt. A 3 évvel későbbi kontrollvizsgálaton ugyanezt az eredményt észleltük. A beteg a kezelést jól tolerálta, a kezelt területeket fedő bőrön az elektródák bevezetése után minimális hegesezés alakult ki. Közleményünkben elsőként számoltunk be mikrocisztikus lymphangioma sikeres ECT kezeléséről, továbbá az irodalomban ez volt a legfiatalabb betegen végzett ECT (7).

Cutan angiosarcoma ECT kezelése

A cutan angiosarcomák (CAS) ritka, agresszívan növekvő daganatok, melyek a radikális sebészi kimetszése kihívást jelent. Az Inspect keretein belül 2013 októbere és 2018 októbere között végzett nemzetközi kohort vizsgálatunk eredményei alapján előrehaladott CAS esetén ECT kezeléssel hosszan tartó tumor válasz érhető el kevés mellékhatás mellett, ezért megfontolandó, mint új terápiás lehetőség ebben az indikációban. A kezelést a betegek jól tolerálták, további jótékony hatása a hosszas lokális tumor és vérzés kontroll. A beavatkozás pontos időzítésének, az alkalmazott biztonsági zónának és sebészeti kezeléssel történő kombinációnak a meghatározása további vizsgálatokat igényel. Az immunterápiák hatékonyságára vonatkozóan egyre több az ismeret ebben a betegségben is, így az ECT és a PD-1 gátlószerek kombinációja ebben az indikációban is ígéretes lehet (8).

Az ECT hatása az életminőségre

A nem operálható cutan, subcutan tumorok gyakran odorosus, vérző, kifelélyesedő elváltozások, melyek jelentősen csökkentik a betegek életminőségét. ECT-vel kezelt betegeinknél ezért kíváncsiak voltunk az eljárás életminőségre (QOL) gyakorolt hatására. Az InspECT közösen végzett vizsgálatunkban 378 melanomás betegen mértük

az életminőség változását az EuroQol kérdőív alapján ECT előtt és 10 hónappal a kezelés után. Eredményeink alapján az ECT-vel kezelt melanomás betegek életminősége követi az átlag populáció életminőségét, amely teljes remisszió esetén megmarad. Az ECT után bekövetkező átmeneti életminőség romlás célzott támogató kezelésekkel áthidalható. Immune checkpoint inhibitorokkal kombinált ECT kezelés jobb QOL eredményekkel társul. Az ECT előtt mért kiinduló QOL érték fontos predictive információként szolgál azon betegek azonosítására, akiknél a legjobb tumor válasz várható (9).

Innovációk az elektrokemoterápiában

Kalcium elektroporáció

Az ECT kezelések során a leggyakrabban használt szer a bleomycin, de sok egyéb vegyületet, gyógyszert és kalciumot is teszteltek elektroporációval kombinálva. In vitro kalciummal végzett elektroporációval sejthalál, in vivo pedig tumor nekrosis idézhető elő. Intézetünkben 7 beteg 33 bőr metasztázisán végeztünk kettős vak randomizált kontrollált vizsgálatot a kalcium elektroporáció (Ca-EP) és az elektrokemoterápia hatásosságának összehasonlítására. A betegek randomizáció után vagy kalciumot vagy bleomycint kaptak intratumorálisan, melyet reverzibilis elektroporáció követett. Hat hónappal a kezelés után a klinikai és a szövettani tumor válasz értékelése alapján kalcium elektroporációval a bleomycin alapú elektrokemoterápiához hasonló hatásosságot értünk el a tumorok eradikációjában, az ECT-nél jobb mellékhatás profillal. A Ca-EP után tapasztalt teljes remissziót szövettani vizsgálattal is igazolni tudtuk. Eredményeink alapján a kalcium elektroporáció alkalmas kezelési eljárás a bőrön elhelyezkedő metasztázisok kezelésében, különösen olyan betegek esetében, amikor kemoterápiás szer adása kontraindikált (10).

Mélyen ülő daganatok ECT kezelése

A technikai fejlesztéseknek köszönhetően a változtatható geometriájú hosszú elektródákkal a bőrfelszíntől mélyebben elhelyezkedő daganatok is elérhetőek és kezelhetőek elektrokemoterápiával. Munkacsoportunk az érintett szakmákkal kibővülve végzett prospektív pilot vizsgálatot variábilis geometriájú elektródákkal a bleomycin alapú ECT hatásosságának vizsgálatára mélyen ülő lágyszarkómák esetén. A vizsgálatba 7 inoperábilis lágyszarkómás (2 fibromyxoid-, 3 epitheloid-, 1 myofibroblastic- és 1 lipo-szarkóma) beteget vontunk be. A tumorok átmérője 3,7-22,5 cm (median 5,9cm), a daganatok térfogata 35,6-2456,22cm³ (131,13cm³), mélysége a bőrfelszíntől 3,74-18,18cm (6,18cm) volt. Az elektródák elhelyezését a megfelelő elektromos mező kialakításához Pulsar software segítségével terveztük meg a preoperatív CT/MRI vizsgálatok alapján és intraoperatív UH segítségével. A kezeléseket 2 hónappal a RECIST 1.1. alapján 5 betegnél részleges remissziót, egy betegnél stabil betegséget észleltünk, míg egy betegünk esetében progrediált a tumor.

Négy esetben észleltünk ulcerációt (Grade 2), egy betegnél pedig a m. quadriceps femoris plegiáját. Eredményeink alapján az inoperábilis mélyen ülő lágyszarkómák lokális tumor kontrolljában a variábilis geometriájú elektródákkal végzett bleomycin alapú ECT ígéretes új terápiás lehetőség. A vizsgálat során szerzett tapasztalataink a kezelés technikai kivitelezéséhez és annak továbbfejlesztéséhez kínálnak gyakorlati útmutatót (11).

A bleomycin farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzőinek vizsgálata

Az elektrokemoterápia során a bleomycin intravénás beadását követően az elektromos impulzusokat a farmakokinetikai csúcson, vagyis akkor adjuk le, amikor a kemoterápiás szer koncentrációja a legmagasabb a szövetekben. A kezelésre a bleomycin koncentrációjának esése előtti időintervallum áll rendelkezésünkre. A széles körben használt ESOPE protokoll az impulzusok leadását az iv beadást követő 8-40 percig javasolja, és egy 2016-os vizsgálat eredményei alapján a dózis 2/3-ra csökkenthető 65 évnél idősebb betegek esetén. Az InspECT-el közös vizsgálatunkban a bleomycin farmakokinetikai profilját határoztuk meg az eloszlási fázisban 65 évnél fiatalabb betegeken és mértük az intratumorális bleomycin koncentrációt az elektromos impulzusok leadása előtt. A 65 évnél fiatalabb betegeknél az intravénás beadott bleomycin a plazmából gyorsabban kiürült, mint a 65 feletti betegeknél. Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy fiatalabb betegeken a standard 15000NE/m² intravénás bleomycin dózis csökkentése nem javasolt. Az összegyűjtött plazma koncentrációs adatok alapján a hatásos ECT-hez szükséges koncentráció az iv beadástól számított 5-15 percig áll fenn, a median bleomycin koncentráció pedig 170ng/g volt a daganatokban 8 perccel a beadás után. Eredményeink alapján a 65 évnél fiatalabb betegek ECT kezelése esetében a bleomycin dózisának csökkentése nem ajánlott és a lerövidült 5-15 percig tartó optimális időintervallum figyelembe vétele javasolt (12).

Összefoglalás

Az utóbbi évtizedekben tanúi és részesei voltunk az ECT gyors és egyre bővülő fejlődésének. A standard ECT széles körben elfogadott lokoregionális kezelést képvisel a szuperfícilisan elhelyezkedő daganatok visszaszorításában és tüneti kezelésében, melyet gazdag irodalom és nemzetközi irányelvek is alátámasztanak. A standard ECT alkalmazásának hatóköre bővülőben van a viscerális és a jóindulatú daganatok felé és intenzíven kutatják a kezelést szisztémás terápiákkal kombinálva. A technikai innovációknak köszönhetően megjelentek a gyakorlatban a változtatható geometriájú és az endoszkópos elektródák is. Ezek az eszközök alkalmasak a gastrointestinalis és mélyen ülő, valamint viscerális tumorok kezelésére. Utóbbiak közül az irrezekabilis májkapu környéki primer tumorok valamint a colorectalis daganatok májjátteinek kezelése az SZTE Sebészeti Klinikán munkacsoportunk bevonásával már megkezdődött, biztató kezdeti eredményekkel.

IRODALOM

1. *Hendel K, Jemec GBE, Haedersdal M, és mtsai.*: Electrochemotherapy with bleomycin for basal cell carcinomas: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) *35(11)*, 2208-2215.
2. *Kis EG, Baltás E, Ócsai H, és mtsai.*: Electrochemotherapy in the treatment of locally advanced or recurrent eyelid-periocular basal cell carcinomas. *Sci Rep.* (2019) *9(1)*, 4285.
3. *Kis E, Oláh J, Ócsai H, és mtsai.*: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma--a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg.* (2011) *37(6)*, 816-824.
4. *Campana LG, Peric B, Mascherini M, és mtsai.*: Combination of pembrolizumab with electrochemotherapy in cutaneous metastases from melanoma: a comparative retrospective study from the inspect and slovenian cancer registry. *Cancers (Basel).* (2021) *13(17)*, 4289.
5. *Kis E, Baltás E, Kinyó A, és mtsai.*: Successful treatment of multiple basaloidomas with bleomycin-based electrochemotherapy: a case series of three patients with Gorlin-Goltz syndrome. *Acta Derm Venereol.* (2012) *92(6)*, 648-651.
6. *Baltás E, Kis E, Nagy N, és mtsai.*: Electrochemotherapy for non-melanoma skin cancer in a child with xeroderma pigmentosum. *Acta Derm Venereol.* (2017) *97(8)*, 962-964.
7. *Dalmády S, Csoma Zs, Besenyi Z, és mtsai.*: New treatment option for capillary lymphangioma: bleomycin-based electrochemotherapy of an infant. *Pediatrics.* (2020) *146(6)*, e20200566.
8. *Campana LG, Kis E, Bottyán K, és mtsai.*: Electrochemotherapy for advanced cutaneous angiosarcoma: A European register-based cohort study from the International Network for Sharing Practices of electrochemotherapy (InspECT). *Int J Surg.* (2019) *72*, 34-42.
9. *Campana LG, Quaglino P, de Terlizzi F, és mtsai.*: Health-related quality of life trajectories in melanoma patients after electrochemotherapy: real-world insights from the InspECT register. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) *Online ahead of print*
10. *Ágoston D, Baltás E, Ócsai H, és mtsai.*: Evaluation of calcium electroporation for the treatment of cutaneous metastases: a double blinded randomised controlled phase ii trial. *Cancers (Basel).* (2020) *12(1)*, 179.
11. *Ottlakan A, Lazar G, Hideghegyi K, és mtsai.*: Clinical considerations of bleomycin based electrochemotherapy with variable electrode geometry electrodes for inoperable, deep-seated soft tissue sarcomas. *Bioelectrochemistry.* (2022) *148*, 108220.
12. *Groselj A, Bosnjak M, Krzan M, és mtsai.*: Bleomycin concentration in patients' plasma and tumors after electrochemotherapy. a study from inspect group. *Pharmaceutics.* (2021) *13(9)*, 1324.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.07.

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán a melanoma malignum sebészi kezelésében történt változások az elmúlt évtizedben*

Changes in the surgical treatment of melanoma malignum at the Department of Dermatology and Allergology University of Szeged over the last decade**

VARGA ÁKOS DR., BENDE BALÁZS DR., BALTÁS ESZTER DR., NÉMETH ISTVÁN DR.,
VARGA ERIKA DR., VASS GÁBOR DR., KIS ERIKA DR., OLÁH JUDIT DR., VARGA JÁNOS
DR., KOCSIS ÁDÁM DR.

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

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

Közepes vastagságú (1-4 mm abszolút tumorvastagság) melanoma malignumban a nagy esetszámú nemzetközi multicentrikus vizsgálatok kimutatták az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SNB) relevanciáját, ugyanakkor vékony (<1 mm) és vastag (> 4 mm) melanomák esetében az indikáció tekintetében sokáig nem volt teljes konszenzus. Klinikánkon ezen 2 vitatott betegcsoport esetében vizsgáltuk az őrszemnyirokcsomó pozitívitas klinikopathológiai prediktor faktorait és a beavatkozás elvégzésének lehetséges előnyeit.

Kulcsszavak:

**vékony melanoma – vastag melanoma –
őrszemnyirokcsomó-biopszia**

SUMMARY

Based on large international multicentre trials sentinel lymph node biopsy was found clinically relevant in intermediate thickness melanomas, furthermore sentinel lymph node positivity proved to be the single most important factor in overall survival. However, there is an ongoing debate in the literature regarding the need of sentinel lymph node biopsy in thin (<1mm) and thick (>4mm) melanomas. We aimed to analyse the clinicopathologic predictors of SNB positivity and the possible advantages of the procedure.

Key words:

**thin melanoma – thick melanoma –
sentinel lymphnode biopsy (SNB)**

Az elmúlt évtizedben a melanoma sebészeti kezelésében paradigmaváltás történt. Mind az amerikai, mind az európai guideline-okban a mechanikai megközelítést a biológiai szemlélet váltotta fel. Az American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor Node and Metastases (TNM) melanoma stádiumrendszerének 1. kiadása a profilaktikus radikális szelektív regionális blokkdisszekció tekintetében más műtéti megközelítést javasolt. A Multicenter Sentinel Lymphadenectomy Vizsgálat (MSLT) kimutatta, hogy az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SNB) biológiailag releváns volt közepes vastagságú (1-4 mm közötti abszolút tumorvastagság) melanomában, és hogy az őrszemnyirokcsomó-pozitivitás kritikus, a legfontosabb prognosztikai tényező az össz túlélés tekintetében (1, 2).

A 2010-es évek elején a melanoma terápiájában elért legfontosabb előrelépések közé tartozik a checkpoint inhibitor immunterápia FDA általi jóváhagyása, majd néhány évvel ezt követően a metasztatikus melanoma célzott terápiájának bevezetése volt. Adjuváns kezelésben a magas kockázatú melanomában szenvedő betegeknél a checkpoint-inhibitor terápia, például a PD-1 inhibitorok a választandó kezelés. (3, 4).

Ugyanakkor a melanoma modern adjuváns kezelésének indikációja az SNB szövettani eredményének ismerete nélkül nem állítható fel, így egyre inkább felértékelődik e stádium meghatározó metodika az irányelvek alapján. Ma-napság a III. stádium, azaz a regionális nyirokcsomóáttét igazolása az előfeltétele mind a célzott, mind az immun-onkológiai adjuváns terápiáknak.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SNB) indikációja az évek során többször is változott, mivel a teljes túlélésre gyakorolt kedvező hatását leginkább közepes kockázatú primer melanómában mutatták ki (abszolút tumor vastagság 1–4 mm). Legújabbán azt is megkérdőjelezzük, hogy szükséges-e egyáltalán a blokkdisszekció radikális kiterjesztése az SNB szövettani pozitivitása esetén. Manapság egyre több, magasabb szintű evidencia támasztja alá azt a tényt, hogy a nagy morbiditású radikális blokkdisszekció nem javítja szignifikánsan sem a teljes, sem a progressziómentes túlélést a melanomás betegeknél (5, 6).

A szakirodalomban sokáig vita folyt az őrszemnyirokcsomó-biopszia szükségességéről vékony (<1 mm) és vastag (> 4 mm) melanómák esetén. A legtöbb szerző egyetért abban, hogy ezekben az esetekben az SNB ajánlható a lehetséges előnyök és káros kockázatok alapos megbeszélését követően. Az őrszemnyirokcsomók pozitívításának prediktív szerepét a vékony melanómában számos szerző vizsgálta, és konszenzus van abban, hogy a regionális nyirokcsomók metasztatikus érintettsége az egyik legfontosabb prognosztikai tényező a vastag és vékony melanómákban. Ugyanakkor az őrszemnyirokcsomó-biopszia indikációi vékony melanómák esetében az irodalomban nem teljesen konzisztensek és az eredmények nem következetesek (7-9).

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége vékony (<1 mm) melanoma malignum esetén

Az AJCC 7. ajánlása (2009) szerint az SNB elvégzését mérlegelni kell ≤ 1 mm vastagságú, ulcerált melanómák, vagy akár egyetlen dermális mitotikus alak jelenléte esetén. A vékony melanómákra vonatkozó klinikai irányelveinket ezen ajánlás alapján 2011 elején felülvizsgáltuk, és SNB-t ajánlottunk fel a betegnek nemcsak ulceráció esetén, hanem ha a daganat dermális mitotikus aktivitása $\geq 1/\text{mm}^2$ volt (10, 11).

Retrospektív tanulmányunkban a Klinikánkon 2011 és 2014 között kezelt vékony (<1 mm) melanomás betegeket vizsgáltuk. E négy év alatt 625 primer melanoma került diagnosztizálásra. Négy száz pT1 melanomás beteg vett részt vizsgálatunkban; ezek között 152 pT1b (ulcerált vagy $\geq 1/\text{mm}^2$ mitózis indexű) melanoma volt (AJCC7 alapján). Az SNB-t klinikailag kimutatható nyirokcsomóáttét vagy ismert távoli áttétek hiányában javasoltuk a pT1b melanómával rendelkező betegek számára műtéti kezelésként. Az SNB-t nem javasoltuk disszemináció, magas biológiai életkor, súlyos társbetegségek vagy terhesség esetén. Néhány beteg elutasította a műtétet. Hetvennyolc esetben végeztünk SNB-t.

A betegek többségénél az őrszemnyirokcsomó-biopszia eredménye negatív volt (69 eset), míg a biopsziák 11,5%-ában metasztázis igazolódott. A 9 pozitív SLN esetből 7-nél radikális nyirokcsomó blokkdisszekciót (CND) végeztünk, és 2 esetben további metasztatikus nyirokcsomókat találtunk.

Vizsgálatunkban a primer tumor elhelyezkedése nem volt szignifikáns hatással az SLN pozitívításra. A betegek életkora és neme sem befolyásolta szignifikánsan az SLN pozitívítást, bár magasabb SLN pozitívítási arányt (4/18) figyeltünk meg a fiatalabb betegeknél (<35 év).

Többváltozós logisztikus regressziós modellel az SLN pozitívítás és az életkor, a nem, a Breslow-vastagság, a Clark-szint és a regresszió közötti összefüggést vizsgáltuk. Tanulmányunkban a regresszió jelenléte a primer daganatokban 5,796-szorosára növeli a sentinel pozitívítás valószínűségét. Szignifikáns összefüggést figyeltünk meg a szövettani regresszió és a sentinel nyirokcsomó pozitívítása között, azonban a vizsgált többi jellemző (életkor, nem, Breslow, Clark szint, mitózis index; Nagelkerke R négyzet = 0,7) között nem volt szignifikáns kapcsolat. A pT stádiumnak az AJCC 8. ajánlás szerinti újraértékelése után 37 beteget osztályoztunk át a pT1b-ből a pT1a kategóriába. A statisztikai elemzéseket megismételve nem volt szignifikáns összefüggés az újraosztályozott stádium és az SLN pozitívítás között, jelezve, hogy a regressziónak független prognosztikai szerepe lehet a melanoma nyirokcsomó-érintettségének tekintetében (12).

Ez az eredmény megerősíti Klinikánk egy korábbi vizsgálatának megállapításait, miszerint a Breslow <2,0 mm-es, de regresszív melanomás betegek esetében négyszer nagyobb relatív kockázata van a nyirokcsomó áttét kialakulásának, mint a nem regresszív melanómák esetén. Ez igazolhatja korábbi hipotézisünket, miszerint a szövettani regresszió csökkent Breslow-vastagságmérést eredményezhet, és így egyes esetekben tévesen kedvezőbb prognosztikai becsüléshez vezethet (13).

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége vastag (> 4 mm) melanoma malignum esetén

Magyarországon a vastag melanoma kezelése nem egységes. A közelmúltban is voltak olyan centrumok, ahol a 4 mm-nél vastagabb melanómák kezelésében zömmel mellőzték az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzését. Mivel ebben a betegcsoportban igen magas a távoli metasztázis kialakulásának esélye, így felértékelődik ezeknél a betegeknél az időben elkezdett szisztémás kezelés. A jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok alapján adjuváns target és immunkezelések indikációját elsősorban klinikailag okkult nyirokcsomó metasztázisok képezik, így az őrszemnyirokcsomó-biopszia elmaradása a beteg túlélési esélyét jelentősen csökkenti. A hazai helyzet ismeretében érdemesnek tartottuk retrospektív módon értékelni, az őrszemnyirokcsomó(k) pozitívításának arányát ebben a magas kockázatú betegcsoportban.

Retrospektív vizsgálatunkba Klinikánkon a 2007-2011 között újonnan diagnosztizált, 4 mm-nél nagyobb vastagságú melanomás betegek kerültek bevonásra. Különböző prognosztikai tényezőket vizsgáltunk: nem, életkor, Breslow vastagság, a primer tumor lokalizációja és az őrszemnyirokcsomó-biopszia szövettani eredménye.

A vizsgált öt éves időszakban 1133 melanomás beteg került diagnosztizálásra és kezelésre a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján, mely a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint ugyanebben a periódusban Magyarországon újonnan diagnosztizált 9862 melanomás beteg egytizede.

Ezen 1133 esetből 116 betegnél volt vastag (Breslow 4 mm feletti) a primer tumor (10%). A vastag melanomás

betegek közül a hiányos adatok miatt (pl. a primer tumor eltávolítást követően a beteg nem jelentkezett és kikerült a látóterünkől, szövettani vizsgálatot más intézet végezte, stb.) 9 páciens kényszerültünk az elemzésből törölni, így jelen vizsgálatban 107 beteg anyagát dolgoztuk fel. Tapínt-ható metasztatikus nyirokcsomó jelenléte 19 páciensnél már eleve feleslegessé tette az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzését, továbbá 7 betegnél a társbetegségek/magas életkor miatt nem volt lehetőség a beavatkozásra. 2 beteg esetében technikai okból sikertelen volt az őrszemnyirokcsomó-biopszia, egy beteg pedig elutasította a beavatkozást, így végül 78 esetben történt őrszemnyirokcsomó eltávolítás.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszián átesett betegek közül 28 (36%) esetben melanoma metasztázis szövettanilag nem volt detektálható, míg 50 páciens (64%) esetében igazolódott nyirokcsomó áttét. Ez az esetek közel kétharmadát jelenti, mely igen magas arány. Az utóbbi 50 beteg az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzését követően a jelenleg érvényben lévő AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM 8. verziója alapján a IIIC stádiumba sorolható, mely alapján immun vagy target terápiában részesülhetnek (14).

Összefoglalás

Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy a mitotikus index önmagában nem elegendő előrejelzője az SLN státusának vékony melanomákban. Ez összhangban van a nemzetközi eredményekkel és a legújabb AJCC stádiumbeosztásban is megjelent. Ezen felül a regresszió további adverbis jelenség lehet, amely elősegíti azoknak a SLN-pozitív pT1-es betegeknek az azonosítását, akiknél az őrszemnyirokcsomó-biopszia mérlegelendő, különös tekintettel a kiterjedten regresszív vékony (<0,8 mm) melanomás betegek esetében.

Régióinkban mind a vastag melanoma, mind az ezekkel kapcsolatos sentinel nyirokcsomó pozitivitás előfordulási gyakorisága magas. Becsléseink szerint az őrszemnyirokcsomó-biopszia, amely segít meghatározni a pontos patológiai stádiumot, évente országszerte akár száz beteg optimális kezelésében alapvető fontosságú lehet. Mind-ezen adatok alapján a melanoma műtéti kezelését elsősorban azokban a központokban javasolt elvégezni, ahol az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzéséhez szükséges személyi és technikai követelmények hiánytalanul rendelkezésre állnak.

IRODALOM

1. *Morton DL, Wen DR, Wong JH, és mtsai.*: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* (1992) *127*, 392–399.
2. *Lee C, Collichio F, Ollila D, és mtsai.*: Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clin Dermatol.* (2013) *31*, 141–147.
3. *Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, és mtsai.*: Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* (2019) *30*, 1884–1901.
4. *Coit DG, Thompson JA, Albertini M, és mtsai.*: Cutaneous melanoma, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* (2019) *17*, 367–402.
5. *Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, és mtsai.*: Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* (2017) *376*(23), 2211–2222.
6. *Leiter U, Stadler R, Mauch C, és mtsai.*: German dermatologic cooperative oncology group final analysis of deCOG-slt trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol.* (2019) *37*(32), 3000–3008.
7. *Hieken TJ, Grotz TE, Comfere NI, és mtsai.*: The effect of the AJCC 7th edition change in T1 melanoma substaging on national utilization and outcomes of sentinel lymph node biopsy for thin melanoma. *Melanoma Res.* (2015) *25*, 157–163.
8. *Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, és mtsai.*: Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol.* (2014) *21*, 2252–2258.
9. *Kis E, Kádár Zs, Juhász I.*: Előrelépések a bőr melanoma sebészeti kezelésében. *BVSZ.* (2017) *93*(4), 146–154.
10. *Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, és mtsai.*: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* (2009) *27*, 6199–6206.
11. *Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, és mtsai.*: Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *Cancer J Clin.* (2017) *67*, 472–492.
12. *Kocsis A, Karsko L, Kurgys Z, és mtsai.*: Is it necessary to perform sentinel lymph node biopsy in thin melanoma? A retrospective single center analysis. *Pathol Oncol Res.* (2020) *26*(3), 1861–1868.
13. *Olah J, Gyulai R, Korom I, és mtsai.*: Tumour regression predicts higher risk of sentinel node involvement in thin cutaneous melanomas. *Br J Dermatol.* (2003) *149*, 662–663.
14. *Kocsis Á, Mezőlaki N, Porkoláb D, és mtsai.*: Őrszemnyirokcsomó áttét kimutatása vastag melanomában esélyt ad igéretes adjuváns kezelésre. *Orv Hetil.* (2020) *161*(39), 1675–1680.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.

Biológiai és célzott terápiák bőrpáthológiai vonatkozásai a mindennapi gyakorlatban *

Cutaneous pathological aspects of biological and targeted therapies in daily practice **

VARGA ERIKA DR.^{#1}, HORVÁTH ZSÓFIA DR.^{#2},
NÉMETH ISTVÁN BALÁZS DR.¹, KOROM IRMA DR.¹

SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹,
Toldy Ferenc Kórház és Rendelőintézet, I. Belgyógyászat Cegléd²

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A biológiai és célzott terápiák a legmodernebb kezelési lehetőségek számos bőrgyógyászati gyulladásos és daganatos betegségben, ugyanakkor adverz reakciókat okozhatnak, melyek között gyakoriak a bőrt érintő mellékhatások. Ezek sokszor elsőként jelentkeznek, így felhívhatják a figyelmet az egyéb szerveket érintő mellékhatásokra. A bőrelváltozások változatosak, magára a kiváltó szerre nem specifikusak. Létrejöhethen lichenoid reakció, maculopapulósus és psoriasiform dermatitis, autoimmun bőrbetegség, vitiligo, granulomatosus gyulladás. A szövettani diagnózishoz fontos, hogy a pathologus ismerje az alkalmazott terápiát és a kezelés által kiváltott lehetséges reakciókat. A szerzők bőrt érintő adverz reakciókat ismertetnek betegbemutatók segítségével.

Kulcsszavak:

biológiai és célzott terápia – adverz reakció –
bőrpáthológia

SUMMARY

Biological and targeted therapies are the most up-to-date treatment modalities in numerous inflammatory and neoplastic cutaneous diseases however they can induce adverse events. Among them skin adverse reactions are very frequent and can draw the attention to other organ's involvement. Skin symptoms are variable and not specific for the causative agent. Lichenoid and maculopapulous reactions, psoriasiform dermatitis, autoimmune skin disease, vitiligo and granulomatous reaction can all be developed. In order to establish the proper histological diagnosis pathologist should be aware of the treatment and the possible skin symptoms caused by it. Authors describe such cutaneous adverse reactions through case presentations.

Key words:

biological and targeted therapy –
adverse reactions – skin pathology

Rövidítések:

BP: bullosus pemphigoid
CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
ICI: immune checkpoint inhibitor
IL: interleukin
JAK: Janus kináz
PD-1: programmed cell death 1
PD-L1: programmed cell death-ligand 1
SJS: Stevens-Johnson syndrome
TEN: toxicus epidermalis necrolysis
TNF- α : tumor necrosis factor- α

A biológiai és célzott terápiák megjelenése az orvosi gyakorlatban az utóbbi két évtizedben jelentős mértékben megváltoztatta számos kórkép kezelési elvét. Ma ezek a szerek tekinthetők a legmodernebb lehetőségnek sok krónikus gyulladásos betegség és daganat terápiajában, így számos terület, többek között a reumatológia, gasztroenterológia, onkológia mellett a bőrgyógyászatban is nagy hatékonysággal alkalmazhatók (1). A biológiai terápiák szelektív hatást fejtenek ki az adott molekuláris támadásponton, ezáltal a hagyományos gyógyszerekkel szemben hatékonyabban képesek modulálni az immunrendszert (2). Hatásmechanizmusai révén ugyanakkor részben várható, illetve megjósolható adverz reakciók (3) jelennek meg. A mellék-

hatások bármely szervrendszert érinthetik, de a bőr adverz reakciói különösen gyakoriak, a betegek akár 30-60%-ánál megjelenhetnek (5, 6). Tekintettel az immunmediált mellékhatások nagy számára és várható voltára, sok esetben már ajánlásokkal rendelkezünk ezek kezelését illetően.

A biológiai terápia esernyőjébe olyan nagy molsúlyú szerek tartoznak, melyek az aktivált immunsejtek vagy az általuk termelt mediátorok (pl. citokinek, immunglobulinok), jelátviteli útvonalak gátlásával fejtik ki a hatásukat (1, 3).

Bőrgyógyászati szempontból az első biológiai kezelések Magyarországon 2004-től a psoriasisban jelentek meg a TNF- α gátlókkal (infiximab, adalimumab, etanercept és cerolizumab). Ezt követően számos egyéb, citokinek és receptorait célzó kezelés elérhetővé vált. Ebbe a csoportba tartoznak az IL-gátlók: az IL-12/23-gátló usztekinumab, az IL-17A-gátló szekukinumab, ixekizumab, az IL-17A / IL-7F blokkoló bimekizumab, az IL-23-gátló guselkumab, rizankizumab és az IL-17 receptor gátló brodalumab (3, 6).

A gyulladásos bőrbetegségek közül hidradenitis suppuratívában a TNF- α gátló adalimumab, atópiás dermatitis kezelésében az IL-4R α ellenes dupilumab, továbbá krónikus spontán urticaria egyes eseteiben az IgE-ellenes omalizumab kezeléseket alkalmazzuk (6).

A bőrgyógyászati daganatos betegségek kezelésében ma a dermatoonkológiai terápia mindennapi részét képezi az immun-ellenőrzőpont gátló szerek (ICI). Ezek T-sejt által expresszált, immunválaszt gátló CTLA-4, PD-1 receptorok, vagy a tumorsejt által expresszált PD-L1 molekulák blokkolása révén stimulálják a T-sejt-mediált immunválaszt. Ilyen szerek a CTLA-4-gátló ipilimumab, a PD-1-gátló nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, és a PD-L1-gátló avelumab (6). Az első, FDA által engedélyezett ICI 2011-ben az ipilimumab volt (3).

A célzott terápiás szerek általában olyan kis molsúlyú vegyületek, amelyek a tumorok terjedésében és növekedésében szerepet játszó szignál utak egy-egy jól meghatározott elemére hatnak. A bőrgyógyászatban ma rutinszerűen alkalmazzuk melanoma malignum esetén a MAPK-gátlók közé tartozó BRAF- (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), és MEK-inhibitorokat (trametinib, cobimetinib, binimetinib), valamint a basalioma terápiájában a Hedgehog-útvonal gátló vismodegibet (7).

Ugyancsak ebbe a csoportba tartoznak a manapság egyre szélesebb körben, tumoros és gyulladásos betegségekben egyaránt alkalmazott JAK gátlók, melyek a JAK-STAT jelátviteli út gátlásával az immunválaszra és a sejtnövekedésre hatnak (ruxolitinib, baricitinib, upadacitinib, tofacitinib). Ezek a szerek új terápiás lehetőségként jelentek meg a gyulladásos bőrbetegségek (alopecia areata, psoriasis, arthritis psoriatica, atópiás dermatitis, dermatomyositis, vitiligo) kezelésében (8).

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az országban az elsők között alkalmaztuk a biológiai terápiákat, köztük először TNF- α gátló infiximab kezelést vezettünk be súlyos, terápiarezisztens psoriasisban szenvedő betegeknél (9,10). Ennek nyomán pedig ma az ilyen kezelések bővülő terápiás palettáján lévő valamennyi szer elérhető. Ugyanígy az onkológiában alkalmazható bioló-

giai és célzott kezelések is hozzáférhetővé váltak már a klinikai vizsgálatok során is (9-13).

Folyamatos részvétellel a klinikai vizsgálatokban, szakmai ajánlások elkészítésében, majd a törzskönyvezésre került új szerek rendszeres használatával olyan tapasztalatokkal rendelkezünk, ami a betegek számára a folyamatos, legmagasabb szintű, evidenciákon alapuló, egyénre szabott kezelést biztosítja.

Az utóbbi években, ahogyan a biológiai és célzott terápiák gyakoribbá válnak, egyre több bőrt érintő mellékhatással találkozunk a mindennapi klinikai gyakorlatban, és egyre több esetben történik szövettani mintavétel is.

A biológiai és célzott kezelések bőrgyógyászati mellékhatásai

A bőrön kialakult mellékhatások széles histopathológiai skálán mozognak, magára a kiváltó szerre nem specifikusak, illetve hasonló szövettani eltérések háttérben egyéb tényezők is állhatnak. Éppen ezért a pontos szövettani diagnosztikához egyrészt kiemelten fontos, hogy a pathologus tisztában legyen a betegnél alkalmazott biológiai/célzott terápiával, másrészt a pathologusnak ismernie kell az ezen szerek által kiváltott lehetséges reakciókat (14, 15).

A psoriasis miatt alkalmazott biológiai szerek, a TNF- α inhibitorok és IL-gátlók bőr mellékhatásai többféleképpen lehetnek: allergiás reakciók, bőrfertőzések, gyulladásos bőrbetegségek (urticaria, psoriasiform, eczematosus bőrreakciók, már meglévő psoriasis súlyosbodása, maculopapulosis, pustulosus exanthema), illetve egyéb bőrtünetek (pruritus, pigmentációs eltérések, acneiform eruptiók, alopecia stb.) (6, 16).

ICI kezelés mellett a bőrgyógyászati mellékhatások közül a leggyakoribbak a lichenoid reakciók, a maculopapulosis tünetek, valamint a pruritus. Előfordulhat psoriasiform dermatitis, súlyos bőrreakció (SJS, TEN), autoimmun bőrbetegség (pl. bullosus pemphigoid, gyógyszer indukálta lupus erythematosus, vasculitis), vitiligo, valamint granulomatosus gyulladás, sarcoid-szerű reakció is (4, 5, 17). Asdourian és munkatársai retrospektív tanulmányukban (18) 2902 ICI-vel kezelt beteg közül 628 esetben (21,6%) találtak cutan adverz reakciót, és ezeknek a betegeknek csaknem a felénél (49,7%) más szervekben is létrejött adverz reakció, leggyakrabban endokrinológiai és gastrointestinalis tünet.

BRAF-gátlók kapcsán aspecifikus bőrtünetek, fényérzékenység, kéz-láb syndroma, paronychia, alopecia, benignus és malignus hámproliferációk és melanocyter bőrlesiók, MEK-gátlók mellett papulopustulosus eruptiók, morbilliform kiütések, xerosis cutis, haj és köröm eltérések jelentkeznek (18). A kombinált BRAF-MEK-gátló és a csak önmagában alkalmazott BRAF-gátló kezelések mellékhatásait elemezve (19) a leggyakoribb mellékhatás az exanthema, mely a kezelt betegek 35%-ában jelentkezik, és igen változatos megjelenésű lehet. A BRAF-inhibitorok a MAPK-jelút paradox aktivációja révén a betegek 14-26%-ában a bőr precancerosus és malignus proliferatív

elváltozásait idézik elő. Létrejöhet hyperkeratoticus bőrlésio, keratoacanthoma, bőr papilloma vagy laphámrák is. Kombinált BRAF-MEK-gátló kezelés alkalmazásakor kisebb valószínűséggel alakul ki benignus vagy malignus hámproliferáció, fényérzékenység és kéz-láb syndroma, ugyanakkor az exanthema gyakorisága nagyobb. Sarcoid-szerű granulomatous gyulladás ehhez a kezeléshez is társulhat (6, 19, 20).

JAK gátló alkalmazása kapcsán malignus tumorok, súlyos infekciók és thrombosis előfordulhat, leírtak gastrointestinalis perforációt, hyperlipidaemiát és csökkent gyógyszer metabolizációt (8).

Esetismertetések

Az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Szövet-tani Laboratóriumában az elmúlt 10 évben több mint 30 betegnél igazolódott szövettani vizsgálattal biológiai vagy célzott kezelések kapcsán kialakult bőrelváltozás. A betegek egy része valamilyen bőrgyógyászati betegség vagy daganat miatt kapott kezelést, míg mások nem bőr eredetű tumor vagy immunológiai és reumatológiai alapbetegség miatt részesültek kezelésben.

Ezek közül a betegek közül mutatunk be olyan bőrgyógyászati mellékhatásokat, ahol a szövettani vizsgálat típusos, vagy ritka, a biológiai/célzott terápiával összefüggésbe hozható adverz reakciót igazolt (6).

1. beteg

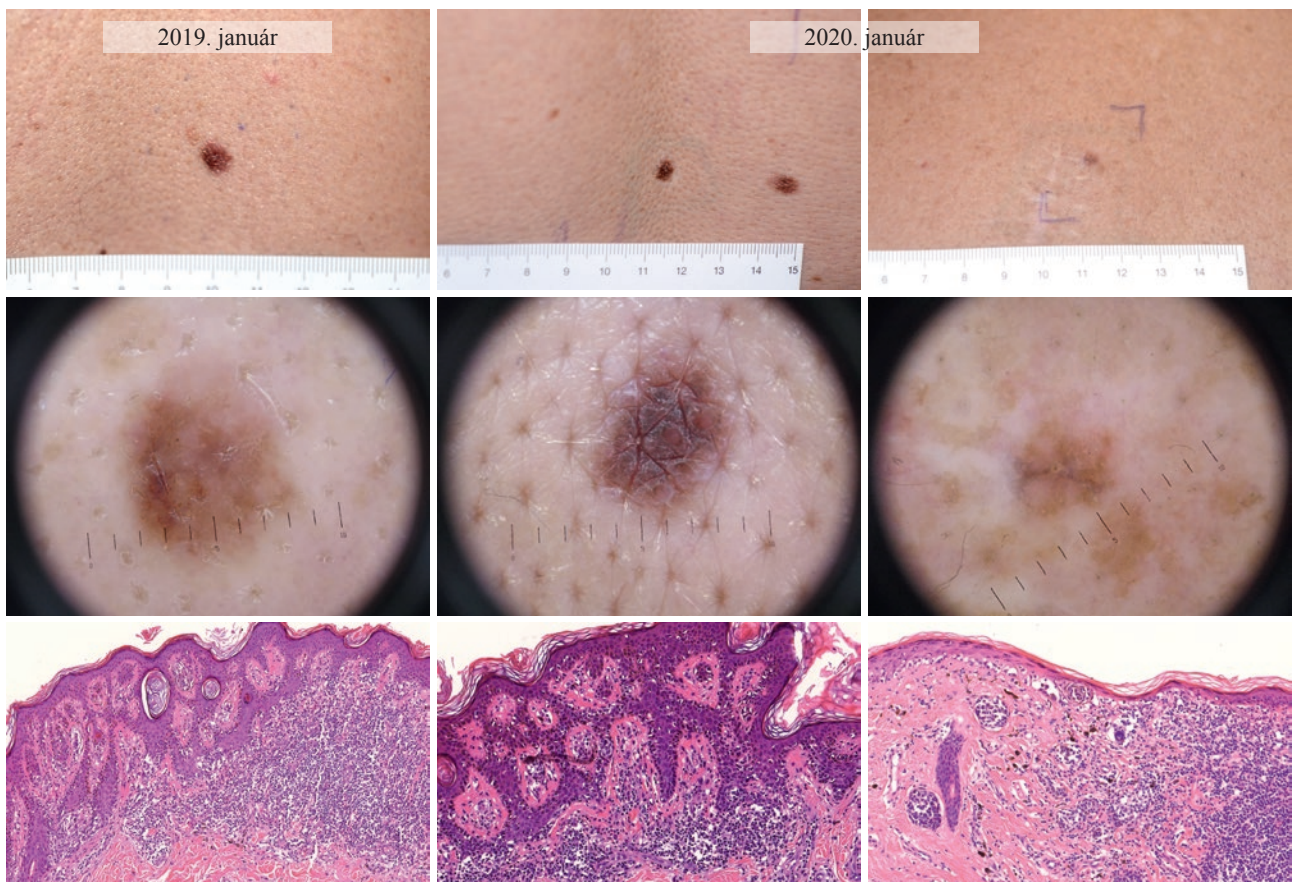
A 46 éves férfi beteg IV. stádiumú, BRAF-pozitív melanoma malignum miatt korábban kombinált BRAF-MEK-gátló kezelésben részesült, ezt követően nagy, axillaris metastaticus tumor sugárkezelése, majd sebészi eltávolítása történt, és pembrolizumab kezelés indult. Az 5. kezelés után a hát jobb oldalán klinikailag halo-naevusra utaló tünet alakult ki, melyet néhány hónappal később még két hasonló bőrelváltozás követett (1. ábra). Ezek eltávolításra kerültek, a szövettani vizsgálat mindhárom esetben igazolta a naevusokban létrejött halo-szerűen intenzív lymphocytás beszűrődést. A páciensnél az immunterápia folytatható volt.

2. beteg

A 63 éves, IV. stádiumú melanoma malignumban szenvedő nőbeteg immunterápiás kezelésben részesült PD-1-gátló pembrolizumabbal. Vitiligo alakult ki, és emellett a 21. kezelést követően jelentkeztek az alkarokon, kezeken lichenoid papulák és tenyéri-talpi hyperkeratosis. Punch biopsia történt, amely igazolta a lichenoid dermatitist (2. a, b ábra). Lokális kortikoszteroid és per os antihisztamin kezelés hatására a bőrtünetek fokozatosan regrediáltak. A páciensnél az immun checkpoint-gátló kezelés tovább folytatódott.

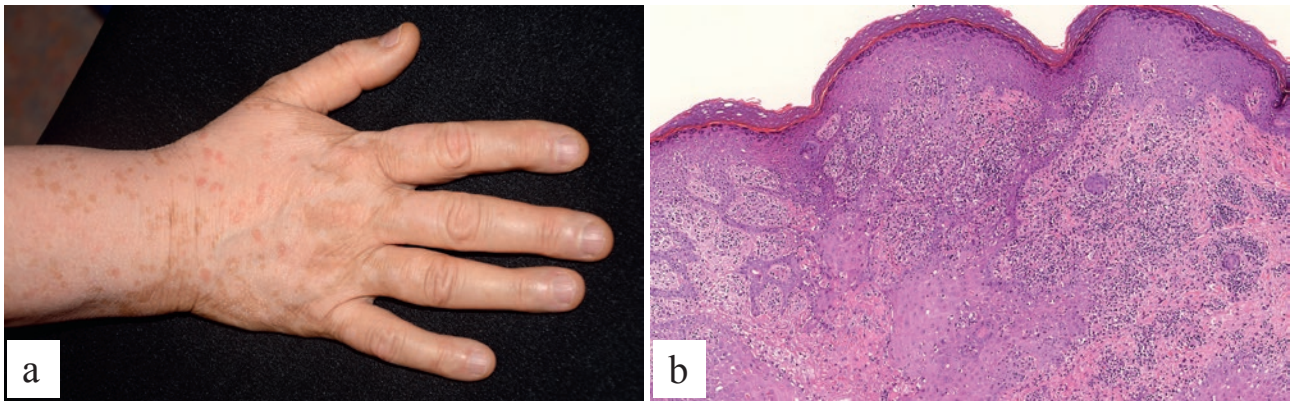
3. beteg

A 78 éves férfi betegnél III. stádiumú melanoma malignum miatt indult ICI terápia. A 13. pembrolizumab kezelést követően bőrén testszerte számos erosio, az axillában és a combokon



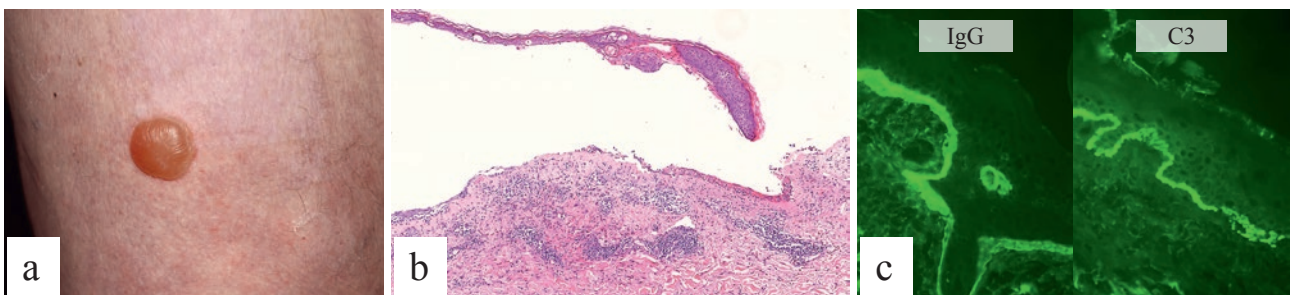
1. ábra

1. beteg. A változó naevusok klinikai (felső sor), dermatoscopos (középső sor) és szövettani (HE) képei (alsó sor). Látható a naevusok körüli világos udvar és a bennük létrejött halo-szerűen intenzív lymphocytás beszűrődés



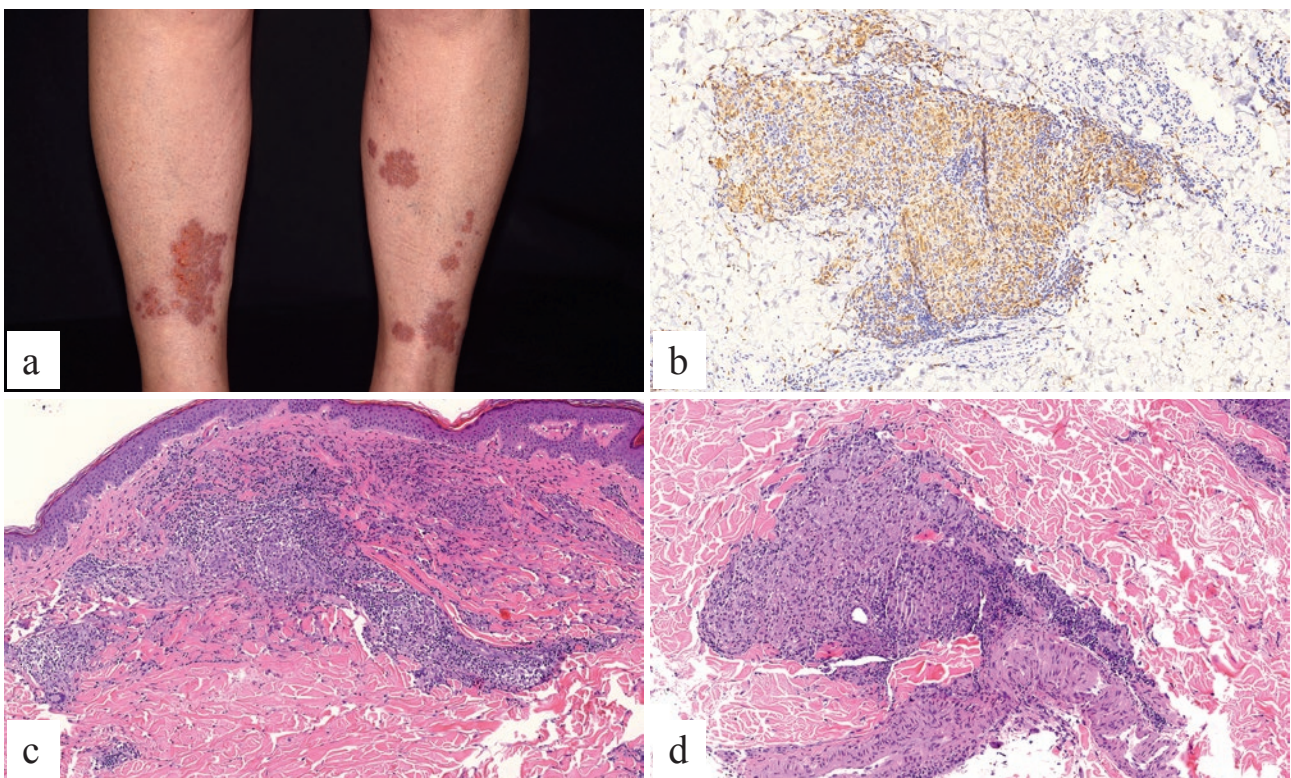
2. a, b ábra

2. beteg: Papulák és vitiligo a kézen. (a) Intenzív lichenoid beszűrődés a hyperplasiás hám alatt. HE (b)



3. a, b, c ábra

3. beteg. Bullosus pemphigoidnak megfelelő feszes falú bulla a combon. (a) Subepidermalis hólyagképződés a levált hólyagfedéllel, eosinophil granulocytákkal. HE (b) DIF: IgG-vel erősebb, C3-mal közepes fokú, lineáris basalis membrán pozitivitás (c)



4. a, b, c, d ábra

4. beteg. Infiltrált papulák és plakkok a lábszárakon. (a) Granulomatous gyulladás elszórta az irha teljes szélességében. HE (c, d), és CD68. (b)

egy-egy serosus bennékű, feszes falú bulla jelent meg. A bullosus pemphigoidnak (BP) megfelelő tünetek szövettani vizsgálata céljából mintavétel történt. A rutin szövettani kép és a DIF vizsgálat (3. a, b, c ábra) is megerősítette a BP csoportba tartozó bőrbetegség jelenlétét. Per os kortikoszteroid terápiára a bőrtünetek regrediáltak, az ICI kezelést felfüggesztettük.

4. beteg

A 60 éves nőbetegnél IIID stádiumú melanoma malignum miatt indult PD1 gátló (pembrolizumab) terápia. A bőrtünetek már az első kezelést követően jelentkeztek, majd progrediáltak. Lividvörös, gyrált szélű plakkok jelentek meg a mellkason, a lábszárakon, és elszórtan a törzsön. A szövettani vizsgálat sarcoid-like granulomatosus gyulladást igazolt a bőrben. (4. a, b, c, d ábra) Emellett a 4. kezelés után fokozódó jellegű éjszakai izzadás, nehézlégzés alakult ki, melynek hátterében pneumonitis igazolódott. Közben a korábban már ismert és kezelt autoimmun thyreoiditise is progrediált. Az ICI kezelést leállítottuk, per os szteroid kezelést kapott a beteg, melyre a bőrtünetek javultak. A továbbiakban azonban súlyos, szintén a kezeléssel összefüggésbe hozható, magas dózisu, elhúzódó szteroid terapiát igénylő autoimmun hepatitisze jelentkezett következményes osteoporosisal és csigolya compressioval. A beteg jelenleg aktív onkológiai terapiát vagy szteroid kezelést nem igényel, tumormentes, bőrtünetei nem aktívak, esetében rendszeres onkológiai gondozás, valamint reumatológiai és endokrinológiai gondozás, kezelés történik.

5. beteg

Az 51 éves férfi betegnél évtizedek óta fennálló, súlyos, terápiareszisztens atópiás dermatitis miatt indult IL-4R α gátló dupilumab

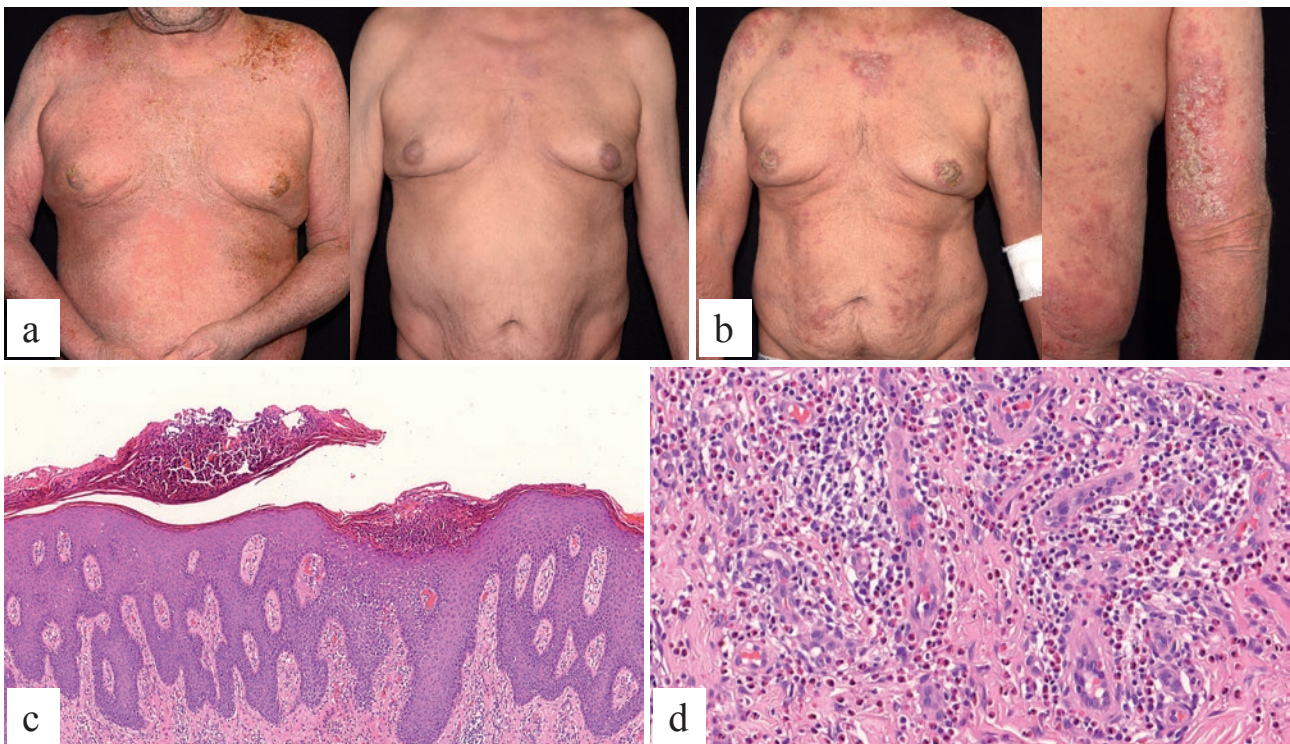
kezelés. Bőrtünetei kezdetben látványos javulást mutattak, betegsége egyensúlyba került (5. a ábra), azonban 5 hónappal a terápia megkezdése után psoriasiform emlékeztető bőrtünetek jelentkeztek (5. b. ábra). Biopsia történt, melynek szövettani képe psoriasiform dermatitist igazolt, szöveti eosinophiliával (5. c és d ábra). Kezdetben lokális kezelés elegendő volt, de az egyre gyakoribbá váló exacerbációk 10 hónap elteltével a dupilumab kezelés leállítását tették szükségessé.

6. beteg

A 46 éves, középsúlyos psoriasis vulgarisban szenvedő nőbeteg esetén immunterápiás kezelés indult IL-12/23-gátló usztekimumabbal. Az első injekció után néhány órával a bokáknál kezdődő, majd a teljes testfelszínre kiterjedő nagyelemű urticaria jelentkezett. A szövettani vizsgálat urticának megfelelő szöveti képet mutatott (6. a, b ábra). A gyógyszer kiváltó szerepét megerősítette a későbbiekben az usztekimumabbal végzett lymphocytá transzformációs teszt pozitivitása is. A kezelést leállítottuk, szisztémás kortikoszteroid és antihisztamin mellett a beteg tünetmentessé vált. Ezután a páciens TNF- α gátló etanercept kezelést kapott, amit 3 év múlva PUVA kezelés váltott fel.

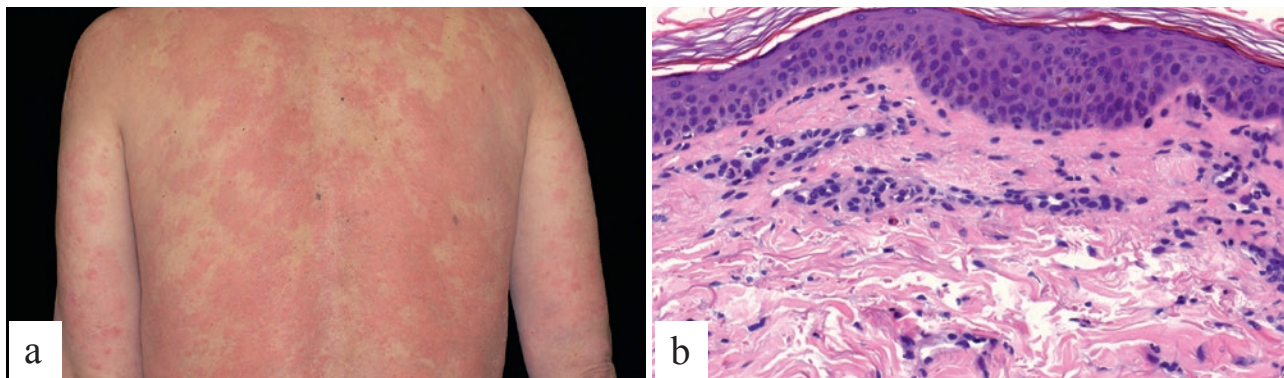
7. beteg

Az 57 éves férfi betegnél 26 év óta ismert spondylitis ankylopoetica (Bechterew-kór) miatt indult TNF- α gátló adalimumab kezeléssel. 6 hónap után kezdődtek bőrtünetei, melyek kezdetben testszerte elszórt papulák voltak, majd fokozatosan plakkok alakultak ki. A tünetek klinikailag psoriasiform megjelenést mutattak, felmerült az adalimumab kiváltó szerepe. Az elvégzett szö-



5. a, b, c, d ábra

5. beteg súlyos atópiás dermatitise és a dupilumab kezelés mellett kialakult tünetmentes állapot (a); Testszerte megjelenő új, erythemás alapú, hyperkeratotikus, hámló felszínű, psoriasiform plakkok (b); Psoriasiform dermatitis szöveti képe kifejezett eosinophiliával. HE (c, d).



6. a, b ábra

6. beteg. Kiterjedt, nagyelemű urticaria a hát bőrén (a) és a szövettani képen, kevés lymphocytával, egy eosinophil granulocytával. HE (b)



7. a, b, c ábra

7. beteg. Psoriasiform plakkok a lábfejen és a tenyereken (a, b). Pustulaképződéssel járó psoriasiform dermatitis a szövettani képen. HE (c)



8. a, b, c ábra

8. beteg. Pustulák, csomók és erythema a lábszáron (a), valamint palmaris pustulosis (b). Perifollicularis gyulladás, abscedáló folliculitis et perifolliculitis acuta in chronicának megfelelő szöveti kép. HE (c)

vettani vizsgálat igazolta a pustulaképződéssel járó psoriasiform dermatist. (7. a, b, c ábra) Mivel a helyi kezelés ellenére a bőrtünetek progressáltak, így az adalimumabot leváltották. A bőrtünetek a kezelés leállításával fokozatosan megszűntek, a beteg azóta más, bár változatlanul TNF- α gátló biológiai kezelésben (etanercept, majd golimumab) részesül bőrtünetek nélkül.

8. beteg

A 27 éves nőbetegnél Crohn betegség miatt indult TNF- α gátló kezelés. Emellett a hajás fejbőrön papulák, tenyéri-talpi pustulosis, majd a lábszárakon részben pustulák, részben csomók, illetve vasculitisnek tűnő bőrtünetei alakultak ki. A szövettani mintavétel a lábszárról történt. DIF vizsgálattal közepes fokú vasculitisre utaló jelek látszóttak C3-mal, kisebb mértékben IgM-mel és IgA-val. A szövettan mérsékelt fokú, vegyes lobsej-

tes beszűrődéssel járó vasculitis mellett döntően perifollicularis gyulladást igazolt, ami abscedáló folliculitis et perifolliculitis acuta in chronicának felelt meg (8. a, b, c ábra). A tünetek hátterében az alkalmazott kezelés merült fel kiváltó okként.

Összefoglalás

A biológiai és célzott terápiák kapcsán kialakuló bőrreakciók gyakran első mellékhatásként jelentkeznek, így felhívhatják a figyelmet az egyéb szerveket érintő mellékhatásokra is (19). Az ilyen kezeléseknél során fellépő bőrgyógyászati tünetek esetén fel kell merülnie, hogy a terápiával összefüggő mellékhatásról lehet szó, ezért fontos, hogy a különböző szakterületeken dolgozó klinikusok és szövettani mintavétel esetén a pathologus is tisztában legyen az-

zal, ha a beteg biológiai vagy célzott kezelésben részesül. A pontos diagnózishoz sokszor szükséges a bőr szövettani vizsgálata, hiszen ennek eredménye döntő lehet az adott kezelés folytathatóságát illetően (6).

A biológiai és célzott terápiák kapcsán kialakuló, a bőr mellett akár több szervrendszert érintő, időben elhúzódó mellékhatások diagnózisa és kezelése általában multidiszciplináris megközelítést, ellátást igényel, melynek szerves része a bőrpáthológiai diagnózis felállítása.

IRODALOM

1. *Poór Gy*: A biológiai terápia fogalma és alkalmazásának általános szempontjai. *Magyar Tudomány*. (2019) 180(9), 1271-1274.
2. *Nagy G, Lukács K, Sziray Á, és mtsai.*: Biológiai terápia során észlelt mellékhatások – Különös tekintettel a bőrgyógyászati szövődményekre. *Orv Hetil.* (2011) 152(6), 212–220.
3. *Baglama S, Trčko K*: Cutaneous adverse effects of biologic drugs in psoriasis: a literature review. *Acta Dermatovenereol APA*. (2021) 30, 149-156.
4. *Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, és mtsai.*: Az onkológiában alkalmazott immunterápiák bőrt érintő mellékhatásai. *BVSZ*. (2022) 98(5), 264–274.
5. *Cornejo CM, Haun P, English J, és mtsai.*: Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions *J Am Acad Dermatol*. (2019) 81, 1165-1175.
6. *Horváth Zs*: Biológiai és célzott terápiák bőrpáthológiai vonatkozásai. Szakdolgozat. (2022)
7. *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 the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. (2019) 21(5), 556–571.
8. *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.
9. *Kemény L, Brodszky V, Kárpáti K, és mtsai.*: A biológiai szerek szerepe a psoriasis gyógykezelésében 9 randomizált placebo kontrollált vizsgálat eredményei alapján. *Orv Hetil.* (2006) 147(21), 981-990.
10. *Gyulai R, Kemény L*: A pikkelysömör immunológiája: az alap-kutatástól a betegágyig. *Orv Hetil.* (2006) 147(46), 2213-2220.
11. *Oláh J, Gyulai R*: Hogyan válasszunk megfelelő szert? Új kérdések az áttétes melanoma kezelésében. *Magy Onkol.* (2016) 60(1), 17-21.
12. *Oláh J*: Immunterápiás lehetőségek a melanóma kezelésében – update 2022. *Magy Onkol.* (2022) 66(2), 119-124.
13. *Baltás E, Kis E, Korom I, és mtsai.*: Új diagnosztikai és kezelési eljárások a dermatoonkológiában. *BVSZ*. (2019) 95(2), 53–58.
14. *Chieh-Hsun C, Hsin-Su Y, Sebastian Y*: Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Oncol.* (2022) 29, 2871–2886.
15. *Succaria F, Bhawan J*: Cutaneous side-effects of biologics in immune-mediated disorders: A histopathological perspective. *J Dermatol.* (2017) 44, 243–250.
16. *Palakornkitti P, Nimmanitya K, Rattanakaemakorn P*: Biological therapy in Psoriasis: An emphasis on its dermatologic adverse events. *Asian Pac J Allergy Immunol.* (2021) 39, 215-230.
17. *Deutsch A, Leboeuf NR, Lacouture ME, és mtsai.*: Dermatologic adverse events of systemic anticancer therapies: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. (2020) 40, 485-500.
18. *Asdourian MS, Jacoby TV, Shah N, és mtsai.*: Non-cutaneous immune-related adverse events predict overall and progression-free survival in patients with cutaneous toxicities after immune checkpoint inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol.* (2023) S0190-9622.
19. *Chen P, Chen F, Zhou B*: The risk of dermatological toxicities of combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Cutan Ocul Toxicol.* (2019) 38(2), 105–111.
20. *Green JS, Norris DA, Wisell J*: Novel cutaneous effects of combination chemotherapy with BRAF and MEK inhibitors: a report of two cases. *Br J Dermatol.* (2013) 169, 172–176.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.

Gyermekbőrgyógyászati kutatások a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2004-2023 között*

Paediatric dermatological research at the Department of Dermatology and Allergology of the University of Szeged between 2004-2023**

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹, ÁBRAHÁM RITA DR.¹, MESZES ANGÉLA DR.¹,
DALMÁDY SZANDRA KATA DR.¹, TAJTI ZSANETT DR.^{1,2}, SZÉLL MÁRTA DR.^{3,4},
TÁLOSI GYULA DR.², SZABÓ MIKLÓS DR.⁵, ORVOS HAJNALKA DR.⁶,
OLÁH JUDIT DR.^{1,7}, TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.⁸

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Szegedi Tudományegyetem, Szeged¹

Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ,
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Szeged²

Orvosi Genetikai Intézet, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Szegedi Tudományegyetem, Szeged³

MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport⁴

Gyermekgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest⁵

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Szegedi Tudományegyetem, Szeged⁶

Onkoterápiás Klinika, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Szeged⁷

Szemészeti Klinika, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Szeged⁸

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők közleményükben az SZTE SZAOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán végzett gyermekbőrgyógyászati témájú klinikai kutatásaikat mutatják be 2004-2023 között. Epidemiológiai vizsgálataikban felmérték az érett, egészséges újszülöttek, valamint az intenzív osztályon kezelt koraszülöttek körében előforduló bőrgyógyászati betegségeket és bőrelváltozásokat, emellett részletesen tanulmányozták a bőrtünetek, kórképek hátterében potenciálisan álló tényezőket. Ikervizsgálataikban elsődlegesen arra a kérdésre kerestek választ, hogy a neonatális kék fény kezelés befolyásolja-e a bőr és az uvea festéksejtes lézióinak kialakulását, valamint a pigmentált naevusok pathogenezisében szerepet játszó környezeti és konstitucionális faktorok felmérésére is sor került az egy- és kétetéjű ikerpárokban. A krónikus bőrgyógyászati betegségek kezelését jelentős mértékben befolyásolja a páciensek terápiás együttműködése. Prospektív vizsgálatukban az acne vulgarisban szenvedő betegek adherenciáját, valamint az adherenciát befolyásoló tényezőket mérték fel igen nagy beteganyagban.

Kulcsszavak:

gyermekbőrgyógyászat – klinikai kutatások
– újszülöttek – újszülöttkori kék fény kezelés
– terápiás együttműködés

SUMMARY

The authors present their most relevant clinical investigations in the field of paediatric dermatology, performed in the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, between 2004-2023. In their epidemiological surveys, wide spectrum of dermatological manifestations and disorders were consecutively recorded both in healthy, mature newborn infants and in premature infants referred to the Neonatal Intensive Care Unit. Different neonatal, maternal, diagnostic and other factors behind the skin symptoms were also investigated in detail. In their twin-studies, the authors investigated the effect of neonatal blue-light phototherapy on cutaneous and uveal naevus development, and the roles of different environmental and constitutional factors on naevus formation were also analysed in identical and non-identical twin pairs. The success of the treatment of chronic dermatological diseases considerably depends on the patient's compliance. The main objectives of their study were to investigate the therapeutic compliance of patients diagnosed with acne vulgaris, in order to explore factors behind low compliance.

Key words:

paediatric dermatology – clinical
investigations – neonates – neonatal
blue-light phototherapy – patient adherence

A gyermekbőrgyógyászat a gyermekorvoslás és a bőrgyógyászat keresztmetszetéből született, mára önálló diszciplínává nőtte ki magát. Szakterületünk különlegességét az adja, hogy a születésüktől egészen a 18. életévük betöltéséig gondozzuk, kezeljük pácienseinket, így tulajdonképpen teljes képet kaphatunk a gyermek- és felnőttkori bőrbetegségekről egyaránt. Az újszülöttkori bőrbetegségek, a genodermatosisek, az ekcémák, a papulosquamosus, az autoimmun, a daganatos vagy éppen a fertőzőes eredetű kórképek gyermekkori és gyermekgyógyászati sajátosságai, különleges aspektusai izgalmassá és változatosabbá teszik gyógyító munkánkat, s bizony gyakran elgondolkodásra is készítenek bennünket.

A Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelő hosszú évtizedeken keresztül a Bőrgyógyászati Gondozó részeként működött, Dr. Frecska Irén Főorvosnő vezetésével, és igen jelentős betegforgalmat bonyolított le. 2012-ben a gyermekbőrgyógyászati rendelés szakmai vezetését Dr. Csoma Zsanett Renáta vette át, 2016-tól az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika épületében, annak integráns részeként immáron regionális központként funkcionál a részleg.

Az elmúlt két évtized során a betegellátás színvonalának optimalizálása mellett igen nagy hangsúlyt fektettünk a főként klinikai jellegű gyermekbőrgyógyászati kutatások elvégzésére. Érdeklődési területünk fókuszában a neonatológia állt. Több éves epidemiológiai vizsgálataink eredményeképpen átfogó képet kaptunk az érett, egészséges újszülöttek körében előforduló bőrgyógyászati jelenségekről, emellett betekintést nyerhettünk a Perinatális Intenzív Osztályokon ápolat koraszülöttek, újszülöttek életébe is. Magyarországon elsőként írtuk le a legkisebb páciensek bőrgyógyászati betegségeinek előfordulási gyakoriságát és a kialakulásukban potenciálisan szerepet játszó tényezőket.

2002-2003-ban nagyszabású szűrővizsgálatot végeztünk középiskolás fiatalok körében a festékes anyajegyek prevalenciájának felmérése érdekében. Az anyajegyek kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata kapcsán körvonalazódott, hogy feltehetően az újszülöttkori sárgaság kezelésére használt kék fény kezelés is potenciális kockázati faktor lehet főleg a dysplasticus anyajegyek kialakulása szempontjából. A kék fény kezelés pigmentált léziók kialakulására gyakorolt hatását a továbbiakban ikerpárokon tanulmányoztuk. Ikervizsgálatainkban a bőr és az uvea festékes lézióinak létrejöttében szerepet játszó alkati és környezeti tényezők részletes elemzésére is sor került.

A krónikus betegségek kezelésében jelentős, mindmáig megoldatlan problémát jelent a betegek alacsony terápiás együttműködése, adherenciája. Az Egészségügyi Világszervezet véleménye alapján az adherenciára irányuló beavatkozások hatékonyságának növelése nagyobb hatással lehet a népesség egészségére, mint az egyes gyógyszeres kezelések javítása. Az acne vulgaris a leggyakrabban előforduló gyermekbőrgyógyászati kórképek közé tartozik. A kezelés sikeressége nagymértékben függ a betegek és a szülők terápiás együttműködésétől. Vizsgálatunk fő

célkitűzése az acne vulgarisban szenvedő betegek terápiás együttműködésének vizsgálata, és a csökkent terápiás együttműködés hátterében álló okok felderítése volt.

Közleményünkben szeretnénk röviden ismertetni az elmúlt húsz esztendő főbb, gyermekbőrgyógyászati témájú vizsgálatainak eredményeit.

A Neonatális Intenzív Centrumban előforduló bőrgyógyászati kórképek és iatrogén bőrsérülések vizsgálata

A neonatológia egyike az orvostudomány legdinamikusabban fejlődő ágazatainak: a diagnosztikai és terápiás innovációk, a technikai újítások forradalmasították az újszülöttek perinatális ellátását, jelentősen javítva a még igen alacsony születési súlyú újszülöttek túlélési esélyeit is. A koraszülöttek, alacsony súlyú és beteg újszülöttek ellátása speciális diagnosztikai és terápiás felszereltséggel, valamint magasan képzett egészségügyi szakemberekkel rendelkező Neonatális Intenzív Centrumokban (NIC) történik. Az alacsony, extrém alacsony súlyú, illetve kritikus állapotú újszülöttek ellátását a III. progresszivitási szintű (tercier) NIC-ek végzik. Magyarországon a koraszülések aránya 8-10% körül mozog; évente körülbelül 6500-7000 újszülött ellátására kerül sor III. szintű NIC-ekben.

A koraszülött intenzív ellátás során nemcsak a tüdő és egyéb belső szervek fejletlensége jelent problémát, hanem a bőr éretlenségének is számos klinikai következménye van. A súlyos, szisztémás fertőzések, a folyadék-elektrolit háztartás egyensúlyának felborulása, a termoreguláció zavarai mind-mind fontos meghatározói az újszülöttkori morbiditásnak és mortalitásnak, ezen problémák jelentős része a bőr anatómiai és élettani éretlenségével áll szoros összefüggésben. A koraszülöttekben lényegesen gyakrabban előforduló bőrgyógyászati betegségek, fejlődési rendellenességek, az immunrendszer éretlensége, a nélkülözhetetlen és életmentő diagnosztikus, valamint terápiás beavatkozásokat követően kialakuló iatrogén ártalmak tovább komplikálják a klinikai képet, változatos bőrgyógyászati manifesztációkkal kísérve.

Vizsgálataink során a fő célkitűzés az volt, hogy felmérjük a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekégszségügyi Centrum III. progresszivitási szintű NIC-ében ellátásra kerülő újszülöttek körében előforduló bőrgyógyászati kórképek prevalenciáját, legnagyobb hangsúlyt fektetve a iatrogén bőrsérülések előfordulási gyakoriságának meghatározására. Számos, az újszülöttek állapotát, a szükséges diagnosztikus és terápiás beavatkozásokat, illetve a korai és késői szövődményeket leíró és jellemző tényezők szerepét vizsgáltuk a bőr éretlenségéből adódó és a iatrogén eredetű bőrgyógyászati kórképek kialakulásának hátterében. Az újszülött intenzív osztályokon a leggyakrabban előforduló bőrsérülések a következők voltak: az epidermisz tapaszhasználat okozta fosztásos sérülése, extravazációs sérülések, termikus és kémiai égések, műtéti sebek, pelenka dermatitis és nyomási fekélyek. Az intenzív osztályon ápolat újszülöttek esetében az alábbi faktorok, intervenciók, állapotok befolyá-

solták szignifikánsan a iatrogén bőrsérülések kialakulását: INSURE (intubáció, surfactant, extubáció) technika alkalmazása, surfactant alkalmazása, mechanikus ventiláció, umbilicalis artériás katéter felhelyezése, dopaminnal vagy dobutaminnal történő keringés-támogatás, ductus arteriosus Botalli persistens, tüdővérzés, intracranialis vérzés, bronchopulmonáris dysplasia, pozitív mikrobiológiai tenyésztési eredmény (1-16).

A magyarországi Neonatális Intenzív Centrumok bőrápolási gyakorlatának felmérése

Magyarországon az újszülöttek és a koraszülöttek bőrápolására vonatkozó standardizált protokollok, kezelési sémák korábban nem álltak rendelkezésre, ennek megfelelően a legtöbb újszülött osztályon és perinatális intenzív centrumban a bőrápolás sokkal inkább helyi szokásokon, mintsem evidenciákon alapult. A vizsgálatunk fő célkitűzése a III-as progresszivitássi szintű NIC-ek bőrápolási gyakorlatának felmérése volt Magyarországon. A 22 NIC számúra elektronikus úton elküldött, standardizált kérdőív az újszülöttek bőr állapotának ellenőrzésére, a fürdetésre, az emolliens kezelésre, a köldökápolásra, a glutealis-genitális régió ápolására, az adhezív kötszerek alkalmazására és a bőrfertőtlenítés gyakorlatára vonatkozó kérdéseket tartalmazott. Az intézmények bőrápolási gyakorlata számos aspektusban megegyezett, azonban jelentős különbségeket találtunk a bőrápoláshoz, bőrfertőtlenítéshez használt készítmények tekintetében. Felmérésünk eredményeinek és a nemzetközi ajánlások felhasználásával bőrápolási ajánlást fogalmaztunk meg, amely a fürdetés, a testápolás, a köldökcsomok kezelés és a bőrfertőtlenítés optimalizálásához kíván segítséget nyújtani az újszülött osztályokon és az újszülött intenzív osztályokon ápolt újszülöttek számára (13, 17-20).

Az érett, egészséges újszülöttekben előforduló bőrgyógyászati kórképek prevalenciájának és a kialakulásukban szerepet játszó tényezők vizsgálata

Az újszülött kor a születést követő négy hetet foglalja magába. Ezen időszak alatt a bőrnek gyorsan alkalmazkodnia kell a külső környezeti körülményekhez. A születés, a születés traumái, a külvilággal való találkozás, a mikrobiális kolonizáció, a bőr anatómiai és élettani adaptációja szinte azonnal „nyomot hagynak” a kültakarón. Az újszülöttek bőre ezáltal nem mindig makulátlan, gyakran találkozhatunk különböző bőrgyógyászati jelenségekkel, betegségekkel. A tünetek háttere sok esetben nem tisztázott, részben azonban az adaptációs folyamatok (a mikrobiális kolonizáció, a hőszabályozás és a vaszkuláris innerváció éretlensége) részjelenségének és következményének tarthatóak. Szerencsére az újszülött korban előforduló bőrgyógyászati eltérések többsége fiziológiás, reverzibilis, spontán, kezelés nélkül regrediáló elváltozás, azonban pontos ismeretük számos ok miatt igen lényeges.

Prospektív, kohort vizsgálatunk fő célkitűzése az volt, hogy felmérjük az alapvetően egészséges, érett újszülöttek bőrgyógyászati elváltozásainak előfordulási gyakoriságát. Epidemiológiai vizsgálatunkban az újszülöttkori bőrgyógyászati jelenségek, valamint az alábbi hat neonatális és anyai tényező közötti összefüggést elemeztük: nem, gesztációs kor, születési súly, anyai életkor, az előző terhességek száma, a szülés módja és körülményei. Egy alvizsgálaton belül harminchét kérdést tartalmazó, standardizált, strukturált kérdőív segítségével a következő tényezők újszülöttkori bőrmanifesztációk kialakulására gyakorolt hatását is megvizsgáltuk: az édesanyák egészségi állapota, egészségtudatos magatartása, attitűdje, akut és krónikus betegségek, dohányzás, alkohol fogyasztás, gyógyszerszedés, táplálkozási szokások, egyéb betegségek, allergiás kórképek megléte; szociodemográfiai tényezők (életkor, családi állapot, iskolázottság); fenotípusos jellemzők.

A Szegei Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Újszülött Osztályán 2012 áprilisa és 2015 áprilisa között összesen 4658 alapvetően egészséges, érett, kaukázusi rasszba tartozó újszülött bőrgyógyászati vizsgálatára került sor. A teljes bőrfelület, a hajas fejbőr, valamint a bőrfüggelékek részletes áttekintését követően írásban rögzítettük a bőrelváltozásokat. A diagnózisokat a klinikai kép, a morfológiai jellegzetességek alapján állítottuk fel, szövettani vizsgálat elvégzésére nem került sor. A 3 éves vizsgálat során a hivatalos betegdokumentáció adatainak felhasználásával gyűjtöttük össze a perinatális, neonatális tényezőkre vonatkozó információkat. 2014 áprilisa és 2015 áprilisa között került sor összesen 1629 édesanya közreműködésével a strukturált, standardizált kérdőív kitöltésére.

A vizsgált gyermekek 74,35%-ánál diagnosztizáltunk legalább egyfajta bőrgyógyászati eltérést. A főbb diagnóziscsoportok a következők voltak: újszülöttkori tranziens benignus bőrelváltozások, vascularis laesiók, pigmentált laesiók, sérülések, traumák, veleszületett vagy szerzett bőrsérülésekkel járó elváltozások, illetve fejlődési rendellenességek, jóindulatú bőrdaganatok. A tranziens bőrelváltozások közül az erythema toxicum neonatorum, a sebaceus hyperplasia, a száraz bőr, a vascularis laesiók közül a naevus simplex, a haemangioma és haemangioma prekursor laesiók, a pigmentált laesiók közül a congenitális anyajegyek és a mongolfolt fordult elő leggyakrabban. Vizsgálatunkban számos esetben szignifikáns korrelációt találtunk az újszülöttek neme, gestációs kora és súlya, valamint az újszülöttkori bőrelváltozások előfordulási gyakorisága között. Emellett a szociodemográfiai tényezők, a szülők fenotípusos jellegzetességei, az édesanya betegségei, gyógyszerszedési szokásai, káros szenvedélyei is hatást gyakorolhatnak a léziók kialakulására.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az újszülötteknél észlelt bőrelváltozások túlnyomó többsége ártalmatlan, speciális kezelést nem igényel, azonban ezeknek a bőrijelenségeknek az ismerete igen fontos, mind a bőrgyógyászok, mind a gyermekorvosok, mind pedig a szülők szempontjából (14, 21-27).

Az infantilis haemangiómák prevalenciájának, klinikai és demográfiai jellemzőinek, valamint kezelési gyakorlatának retrospektív vizsgálata

Az infantilis haemangioma a leggyakoribb csecsemő- és kisdedkori vascularis tumor; speciális, különleges klinikai lefolyásának, magas spontán remissziós hajlamának köszönhetően általában nem igényel bőrgyógyászati kezelést. A tumorok 10–15%-a azonban komoly szövődeményeket okozhat, ezen utóbbi esetek speciális kezelést és szoros utánkövetést igényelnek. Célkitűzésünk az volt, hogy négy és fél éves vizsgálati periódus során feldolgozzuk a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájának Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelésén infantilis haemangioma miatt kezelt betegek adatait és bemutassuk a kezelést igénylő esetek kapcsán szerzett tapasztalatainkat. Részletesen megvizsgáltuk a csecsemők demográfiai adatait (nem, gesztációs kor és gesztációs súly, perinatalis anamnézis, édesanya terhességi kórtörténete), az infantilis haemangioma miatt bőrgyógyászati szakrendelésen való megjelenés idejét, a tumorok számát, klinikai altípusát és anatómiai lokalizációját, a tumorokkal kapcsolatosan jelentkező szövődeményeket. Ezt követően részletesen elemeztük a kezelés módját, időtartamát, eredményességét és a gyógyszeres kezelés során fellépő mellékhatásokat. A vizsgálati periódus alatt 96 gyermeket észleltünk infantilis haemangioma diagnózissal összesen 163 tumorrall. 54 esetben elegendő volt a rendszeres obszerváció, míg 42 gyermek esetén helyi vagy szisztémás béta-blokkoló kezelés beállítása volt indokolt. A kezelt csoportban valamennyi esetben a tumorok regressziója következett be, mellékhatás mindössze hat esetben jelentkezett. A béta-blokkoló kezelést igénylő gyermekek átlagos gesztációs kora és gesztációs súlya szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelést nem igénylő gyermekekéhez képest. A komplikált infantilis haemangiómák kezelésében jelenleg a szisztémás propranolol kezelés az elsővonalbeli terápia. Eredményeink egyértelműen megerősítik a gyógyszer kiváló terápiás effektusát. Jelentős probléma, hogy a gyermekek sok esetben későn kerülnek a tumorok kezelésébe jártas bőrgyógyászati centrumokba. A korai életkorban elkezdett terápia jelentősége hangsúlyozandó (21, 23, 27, 28).

A festéksejtes anyajegyek előfordulása tinédzsereken

A melanoma malignumban szenvedő betegek száma évről évre emelkedik a világ számos országában, köztük hazánkban is. A betegség kialakulásában szerepet játszó konstitucionális és környezeti tényezők felismerése, ezáltal a fokozott rizikónak kitett személyek azonosítása a primer prevenció elengedhetetlen eszközei. Vizsgálatunkban felmértük a különböző festéksejtes bőrelváltozások előfordulásának gyakoriságát serdülő és fiatal felnőtt korosztály körében. Felmérésünkben 1320, 14 és 18 év közötti középiskolai tanuló vett részt. A bőr-

gyógyászati szűrővizsgálat során a közönséges festéksejtes anyajegyek, az atípusos anyajegyek, a veleszületett anyajegyek, a lentigók és a szeplők prevalenciáját határoztuk meg. A diákok körében szétosztott kérdőív segítségével arra kerestük a választ, hogy a pigmentált bőrelváltozások, illetve az egyes fenotípusos jellegek, a napozási szokások, valamint a rosszindulatú festéksejtes daganatok, a nagyszámú anyajegy családban történő esetleges előfordulása között milyen összefüggés áll fenn. A diákok túlnyomó többsége rendelkezett közönséges festéksejtes anyajeggyel: 1–10 számú anyajegy 27%-nál, 10–100 számú anyajegy 67%-nál, míg nagyszámú, 100 feletti anyajegy 5,4%-nál fordult elő. A vizsgálatban részt vett egyének 24,3%-ánál fordult elő klinikailag atípusos anyajegy, a veleszületett anyajegyek gyakorisága 6,2% volt. A vizsgált faktorok közül a nem, a hajszín, a szemszín, a bőrtípus, a gyermekkori hólyagos napégés előfordulása, valamint a családban előforduló nagyszámú festéksejtes anyajegy statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutatott az egyes pigmentált bőrelváltozások előfordulásának gyakoriságával. A világirodalmi adatokhoz képest igen magas volt az atípusos anyajeggyel, illetve a nagyszámú közönséges anyajeggyel rendelkező fiatalok száma, ami már önmagában is egyértelműen jelzi a bőr rosszindulatú festéksejtes daganatának kialakulására való fokozott hajlamot az adott populáción belül. Eredményeink igazolják, hogy a melanoma megelőzését szolgáló felvilágosító programokkal már a fiatal korosztályokat érdemes megcélozni. Rendszeres egészségnevelő tevékenységgel és megfelelő szűrővizsgálatokkal, a magas kockázatú személyek kiemelésén és gondozásán keresztül a melanoma mortalitási arányának jelentős csökkenését érhetjük el. Az anyajegyek kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata kapcsán körvonalazódott, hogy feltehetően az újszülöttkori sárgaság kezelésére használt kék fény kezelés is potenciális kockázati faktor lehet főleg a dysplasticus anyajegyek kialakulása szempontjából (29-32)

Ikervizsgálatok

Az ikrek hasonló genetikai állománya, valamint a hasonló környezeti behatások lehetőséget biztosítanak arra, hogy a naevusok kialakulásában szerepet játszó exogén és endogén tényezőket pontosan és korrekten vizsgálhassuk ebben a speciális populációban. Ikervizsgálatunk során fő célkitűzésünk az volt, hogy megvizsgáljuk az újszülöttkori kékfény kezelés hatását a bőr és az uvea melanocyter lézióinak kialakulására vonatkozóan. Bőrgyógyászati, szemészeti és genetikai vizsgálatot végeztünk, standardizált kérdőív segítségével pedig a bőr és az uvea pigmentált lézióinak kialakulásában szerepet játszó konstitucionális és környezeti tényezők hatásait elemeztük. A pigmentált léziók kialakulásának hátterében álló lehetséges gén-környezeti kölcsönhatások vizsgálata céljából meghatároztuk a MC1R variánsokat és a HAL gén I439V polimorfizmust a vizsgálatban részt vevő ikerpárokban.

Tekintettel arra, hogy a vizsgálat elsődleges célja az újszülöttkori kék fény kezelés melanocytogenesisre kifejtett hatásának vizsgálata volt, olyan egy- és kétpetéjű ikerpárok kerültek bevonásra, ahol az ikerpár egyik tagja részesült, míg a másik tagja nem részesült post partum kékfény-terápiában. A felmérésben összesen 172 egy- és kétpetéjű ikerpár vett részt. Részletes bőrgyógyászati és szemészeti szakvizsgálat során meghatároztuk a bőr és az uvea pigmentált lézióinak számát, emellett standardizált kérdőív segítségével az alábbi tényezőket vizsgáltuk: napozási szokások (súlyos napégések száma, a napozások időtartama és gyakorisága, tengerparti nyaralások száma), fényvédelem alkalmazása, a szabadban töltött idő mennyisége, munkakörülmények (beltéri vagy kültéri), szoláriumhasználat, a nagyszámú festéksejtes anyajegyek, a melanoma és a nem-melanoma bőrdaganatok előfordulására vonatkozó családi anamnézis.

A naevusok száma és a szemszín, a hajszín, a bőr fototípusa, a fényvédő készítmények alkalmazásának gyakorisága és időtartama, a gyermekkori és serdülőkori súlyos, hólyagos napégések száma, a napozások gyakorisága és időtartama, a szabadban eltöltött hosszabb idő gyermekkorban, a kültéri munka, a mediterrán, a trópusi, vagy szubtrópusi éghajlaton eltöltött nyaralások száma, a szolárium használat, a nagyszámú festéksejtes anyajeggyel rendelkező testvérek megléte, és az újszülöttkori kékfény kezelés között statisztikailag szignifikáns asszociációt találtunk.

Az egy- és többváltozós statisztikai analízis során a bőr festéksejtes naevusainak és a szemészeti pigmentált léziók prevalenciája szignifikáns korrelációt mutatott az újszülöttkori kékfény kezeléssel, tehát epidemiológiai felmérésünk eredménye alapján feltételezhető, hogy az újszülöttkori kék fény kezelés befolyásolhatja a bőr és a szem festéksejtes anyajegyeinek kialakulását. A kék fény kezelést évtizedek óta elterjedten és sikeresen alkalmazzák az újszülöttkori sárgaság kezelésére, így további vizsgálatok szükségesek a terápiás módokat hosszú távú hatásainak tisztázása céljából. A kék fény terápia alkalmazási protokolljának szigorítása lehetővé teszi a nem feltétlenül szükségesszerű kékfény-expozíció elkerülését, így csökkenthetőek lehetnek a potenciális mellékhatások is (29-38).

A terápiás együttműködés vizsgálata acne vulgarisban

Az acne vulgaris az egyik leggyakoribb, a serdülő- és fiatal felnőtt korosztály túlnyomó többségét érintő bőrgyógyászati megbetegedés. A kifejezett bőrgyógyászati tünetek jelentős hatást gyakorolnak a fiatal betegek életminőségére, pszichoszociális állapotára. Az összetett pathomechanizmusnak megfelelően a terápia is összetett, többlépcsős, gyakran többfajta helyi és szisztémás gyógyszerkészítmény alkalmazását igényli. A kezelés sikeressége nagymértékben függ a betegek terápiás együttműködésétől. A terápiás együttműködés azt írja le, hogy a beteg mennyire követi az orvos terápiára vonatkozó utasításait, amely magába foglalja a gyógyszerek kiváltását,

a gyógyszerek alkalmazását és a kontroll vizeteken való megjelenést is.

Vizsgálatunk fő célkitűzése az acne vulgarisban szenvedő betegek terápiás együttműködésének vizsgálata, a csökkent terápiás együttműködés háttérben álló okok felderítése és a betegek gyógyszereszedési szokásainak felmérése volt.

Az SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelésén kezelt és gondozott, különböző súlyosságú acne vulgarisban szenvedő gyermekek szakvizsgálatát követően a törvényes képviselő jelenlétében interjúút készítettünk 32 kérdést tartalmazó strukturált, standardizált kérdőív segítségével.

Vizsgálatunkban 371 fiatal (186 fiú és 185 leány; átlagos életkor: 15.2 ± 2.04 év) vett részt. Az orvoshoz fordulásig eltelt átlagos idő 1,77 év volt a tünetek fellépését követően. A kezelt fiatalok jelentős része eltért az orvos által előírt adagolási rendtől. 67,3%-uk az előírtnál ritkábban használta külső készítményeket, 50,6%-uk pedig ritkábban szedte az acne kezelésére szolgáló szisztémás készítményt. Az esetek 68,01%-ában a szülők rendszeresen figyelmeztették a gyerekeket a gyógyszerek alkalmazására. A betegek 44%-a nem jelent meg legalább egy kontroll viziten. Anyagi okok miatt a betegek 7,6%-ánál fordult elő, hogy nem tudták kiváltani a gyógyszert. Mellékhatás miatt az esetek 7%-ában történt gyógyszerleállítás, illetve gyógyszerváltás.

A nem megfelelő terápiás együttműködés háttérben számos ok állhat: mellékhatások jelentkezése, vagy a potenciális mellékhatásoktól való félelem, a készítmény magas ára, több készítmény egyidejű alkalmazása. A bőrgyógyászati kontroll vizitek gyakorisága, a beteg tájékoztatás módja, jellege, ideje, valamint a beteg attitűd is releváns tényezői az orvos-beteg bizalmi kapcsolat kialakításának. Ezen tényezők vizsgálata és a nem megfelelő compliance háttérben álló okok felderítése jelentős segítséget nyújthat a megfelelő terápiás együttműködés kialakításához, a hatékonyan működő acne gondozói rendszer kiépítéséhez, és természetesen hosszú távon a betegek nagyobb arányú javulását, sikerebb kezelését eredményezheti (39,40).

Összefoglalás

Az elmúlt két évtized aktív betegellátó és kutató munkáját néhány igen fontos paraméter is jelzi. Regionális gyermekbőrgyógyászati centrumként évente 6000-6500 esetet látunk el, a konziliáriusi tevékenység kiemelkedően jól működik az ország valamennyi gyermekgyógyászati ellátó központjával. Kutató munkánk eredményeképpen 95 közlemény, tudományos publikáció, 240 hazai és külföldi kongresszusi előadás, 24 szakdolgozat, 2 Ph.D értekezés született és 3 posztdoktori ösztöndíj valósult meg. Intézetünk mintegy 20, gyermekbőrgyógyászati vonatkozású, fázis II. és fázis III. klinikai vizsgálatban vett részt, főleg atópiás dermatitis, pikkelysömör és acne vulgaris indikációban, közel 150 páciens bevonásával. Természetesen nagy gondot fordítottunk a hallgatók gyermekbőrgyó-

gyászati képzésére is. 2013-ban az általános orvosi képzés keretein belül elindítottuk a Gyermekbőrgyógyászat kötelezően választható féléves kurzust, emellett a tantárgy a Gyógyszerésztudományi, a Fogorvostudományi, valamint az Egészségtudományi és Szociális Képzési Karon is szervesen beépült a felsőoktatási tematikába. Az egyetemi munka a betegellátás, a kutatás és az oktatás hármát egyaránt jelenti; a jövőben is ezen három alap-pillér megerősítésén dolgozunk.

IRODALOM

- Meszes A, Kemény L, Csoma Zs: Újszülöttkori sebek, újszülöttkori hegek. BVSZ. (2018) 94(1), 14-22.
- Dalmády Sz, Rózsa T, Csoma Zs: Kongenitális és perinatális vírusfertőzések és következményeik. BVSZ. (2018) 91(1), 23-30.
- Csoma Zs: Akut bőrgyógyászati kórképek újszülöttkorban. BVSZ. (2018) 94(1), 36-44.
- Csoma Zs: Szerzett cink-hiány esete koraszülöttnél. BVSZ. (2018) 94(1), 49-53.
- Kemény L, Nagy N, Csoma Zs, és mtsai.: Pharmacological targeting of the epidermal barrier. Curr Pharm Design. (2016) 22, 1-9.
- Csoma Zs, Kemény L, Nagy D, és mtsai.: Cutis marmorata teleangiectatica congenita. BVSZ. (2014) 90(4), 157-161.
- Csoma Zs, Mari J, Franczia P, és mtsai.: Epidermoliticus ichtyosis. BVSZ. (2016) 92(6), 288-291.
- Csoma Zs, Meszes A, Ábrahám R, és mtsai.: Iatrogenic skin disorders and related factors in newborn infants. Pediatr Dermatol. (2016) 33(5), 543-548.
- Csoma Zs, Kemény L: Image gallery: acquired zinc deficiency of prematurity. BJD. (2018) 178, 144.
- Csoma Zs, Tóth-Molnár E, Doró P, és mtsai.: Magától gyógyuló kolloidum bébi. BVSZ. (2015) 91(3), 113-116.
- Csoma Zs, Meszes A, Mader K, és mtsai.: Overview of dermatologic disorders of neonates in a central regional intensive care unit in Hungary. Pediatr Dermatol. (2015) 32(2), 201-207.
- Csoma Zs, Meszes A, Mader K, és mtsai.: Koraszülött generalizált papulopustulosus exanthemája – kongenitális cutan candidiasis esete. Gyermekgyógyászat. (2013) 64(3), 106.
- Csoma Zs, Meszes A, Doró P, és mtsai.: A koraszülött-ápolás bőrgyógyászati vonatkozásai. Gyermekgyógyászat. (2014) 65(4), 269-274.
- Csoma Zs: Újszülöttkori bakteriális bőrinfekciók. Gyermekorvos Továbbképzés. (2017) 16(2), 71-76.
- Meszes A, Tólosi Gy, Mader K, és mtsai.: Successful postoperative treatment of a lumbosacral ulcer in a neonate after myelomeningocele. Case Rep Dermatol. (2014) 6, 54-58.
- Meszes A, Tólosi Gy, Mader K, és mtsai.: Lesions requiring wound management in a central tertiary neonatal intensive care unit. World J Pediatr. (2017) 13(2), 165-172.
- Csoma Zs: Bőrápolás újszülöttkorban. Gyermekorvos Továbbképzés. (2016) 15(4), 158-161.
- Csoma Zs, Doró P, Tólosi Gy, és mtsai.: Bőrápolási gyakorlat a Neonatális Intenzív Centrumokban Magyarországon. Orv Hetil. (2014) 155(25), 1102-1107.
- Doró P, Csoma Zs: Bőrápolás csecsemő- és kisgyermekkorban. Gyógyszertári Practicum. (2016) 20(1), 10-11.
- Csoma Zs, Doró P, Szabó M: Bőrápolási javaslat újszülöttek és koraszülöttek számára. Gyermekgyógyászat. (2015) 66(3), 177-181.
- Ábrahám R, Meszes A, Gyurkovits Z, és mtsai.: Cutaneous lesions and disorders in healthy neonates and their relationships with maternal-neonatal factors: a cross-sectional study. World J Pediatr. (2017) 13(6), 571-576.
- Ábrahám R, Meszes A, Bakki J: Kongenitális enterovírus-infekció. Gyermekgyógyászat. (2016) 67(1), 13-15.
- Ábrahám R, Gyurkovits Z, Bakki J: A születési jegyek és az újszülöttkori bőrgyógyászati elváltozások kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata. Orv Hetil. (2022) 163(13), 513-522.
- Ábrahám R, Kemény L, Csoma Zs: Újszülöttkori bőrelváltozások: veszélyes vagy ártalmatlan? Kövessük, gondozzuk, kezeljük? BVSZ. (2018) 94(1), 7-13.
- Csoma Zs, Ábrahám R: Születési jegyek, gyakori újszülöttkori bőrelváltozások. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle. (2016) 21(4), 151-155.
- Csoma Zs, Meszes A, Kemény L, és mtsai.: Epidermolysis bullosa simplex diagnosztizálása és kezelése újszülöttsztyálon. Gyermekgyógyászat. (2014) 65(1), 46-48.
- Csoma Zs, Meszes A, Ábrahám R, és mtsai.: Születési jegyek, újszülöttkori bőrelváltozások. Orv Hetil. (2014) 155(13), 500-508.
- Csoma Zs, Dalmády Sz, Ábrahám R, és mtsai.: Infantilis haemangioma: klinikai és demográfiai jellemzők, kezelési-gondozási tapasztalatok. Orv Hetil. (2017) 158(39), 1535-1544.
- Csoma Zs, Erdei Zs, Bartusek D, és mtsai.: A festékes anyajegyek előfordulása tinédzsereken. Orv Hetil. (2008) 149(46), 2173-2182.
- Csoma Zs, Erdei Zs, Bartusek D, és mtsai.: The prevalence of melanocytic naevi among schoolchildren in South Hungary. JEADV. (2008) 22, 1412-1422.
- Csoma Zs, Hencz P, Orvos H, és mtsai.: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. Pediatrics. (2007) 119, 1036-1037.
- Csoma Zs, Hencz P, Orvos H, és mtsai.: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. Pediatrics. (2007) 119, 1269.
- Oláh J, Tóth-Molnár E, Kemény L, és mtsai.: Long-term hazards of neonatal blue-light phototherapy. BJD. (2013) 169, 243-249.
- Csoma Zs, Tóth-Molnár E, Varga A, és mtsai.: Risk factors and relationship of cutaneous and uveal melanocytic lesions in monozygotic and dizygotic twin pairs. PLoS ONE. (2016) 11(8), e0160146.
- Csoma Zs, Kemény L, Oláh J: Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med. (2008) 358(23), 2522-2523.
- Oláh J, Csoma Zs, Ócsai H, és mtsai.: Az újszülöttkori kékfény kezelés növelheti-e a felnőttkori melanoma kockázatát? BVSZ. (2009) 85(2), 67-72.
- Csoma Zs, Tóth-Molnár E, Balogh K, és mtsai.: Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevi: a twin study. Pediatrics. (2011) 128, e856.
- Tóth-Molnár E, Oláh J, Kemény L, és mtsai.: A neonatális kékfény-terápia hatása a szem pigmentált eltéréseire – ikervizsgálat eredményei. Szemészet. (2012) 2, 82-87.
- Ábrahám R, Tajti Zs, Kemény L, és mtsai.: Patient compliance and adherence in the management of acne vulgaris. Font Med. (2023) (bírálat alatt)
- Csoma Zs: A terápiás együttműködésről gyakorló orvosoknak. Gyermekorvos Továbbképzés. (2020) 19(3), 56-60.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.06.

A psoriasis vulgaris kezelésének fejlődése az elmúlt húsz évben*

Advances in the treatment of psoriasis in the past twenty years**

KUI RÓBERT DR., KOVÁCS RÉKA DR., NAGY GÉZA DR., BALTÁS ESZTER DR.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A psoriasis vulgaris az egyik leggyakoribb, jellegzetes bőrtünetekkel járó immunmediált bőrbetegség. A szerzők áttekintik a betegség kezelésében alkalmazható terápiás lehetőségek fejlődését az elmúlt húsz év távlatában. Bemutatják a helyi kezelést, a fényterápiát, a kismolekulájú szisztémás szereket, valamint a forradalmi áttörést hozó biológiai terápiák típusait kiemelve az utóbbi húsz év során kifejlesztett hatóanyagokat ill. terápiás eljárásokat.

Kulcsszavak:

**psoriasis – lokális kortikoszteroidok –
fototerápia – biológiai terápia**

SUMMARY

Psoriasis vulgaris is one of the most common immune-mediated skin diseases with characteristic skin symptoms. Authors provide an overview of the advancement in the psoriasis treatment over the past twenty years. They discuss the therapeutic options and the latest developments in the field of topical therapy, phototherapy, small-molecule systemic drugs and revolutionary biological treatments.

Key words:

**psoriasis – topical corticosteroids –
phototherapy – biological therapy**

A psoriasis vulgaris az egyik leggyakoribb, jellegzetes bőrtünetekkel járó immunmediált bőrbetegség. A sokszor vastag, pikkelyesen hámló plakkok, valamint a betegek mintegy 20-30%-át érintő ízületi gyulladás (arthritis psoriatica) jelentős életminőség romláshoz vezethetnek (1). Kuratív kezelési lehetőségek hiányában a psoriasis vulgaris esetében a szöveti gyulladás gyors kontrollja, a következményes szöveti károsodás megelőzése (ízületi érintettség esetén), a hosszú távú remisszió elérése és a betegek életminőségének a javítása a cél (2). Mivel ezek a célok a hagyományos szisztémás kezelésekkal sokszor nem megvalósíthatóak, szükségessé vált új terápiák kifejlesztése. A célzott biológiai terápiák forradalmi áttörést hoztak a psoriasis kezelésében. Bevezetésük óta töretlenül emelkedik a kezelt betegek száma és bővül a gyógyszerek indikációs köre. A biológiai terápiák kifejlesztésén túl azonban a többi terápiás modalitás esetében is találkozhatunk inkrementális innovációval. Közleményünkben áttekintjük a psoriasis kezelésében alkalmazható terápiás lehetőségek fejlődését az elmúlt húsz év távlatában.

Lokális kezelés

A psoriasis kezelésének alapkövét a mai napig a lokális kortikoszteroidok jelentik, melyek kis kiterjedésű tünetek esetén monoterápiában, vagy a szisztémás szerekekkel kombinációban is használhatók. A psoriasis helyi kezelését illetően hazai szakmai irányelv fejlesztésében munkacsoportunk is aktívan részt vett (3). Az elmúlt húsz évben a lokális kezelés tekintetében kiemelendő a kalcipotriol (D-vitamin analóg) és a betametazon-dipropionát (potens kortikoszteroid) fix kombinációját tartalmazó készítmények térhódítása. A fenti kombinációt 2002-ben törzskönyvezték psoriasis kezelésére. Hatékonyságát és biztonságosságát monoterápiában számos klinikai vizsgálat támasztotta alá. A fenti hatóanyag kombináció kenőcs és gél gyógyszerforma után, 2015-től hab aeroszol formában is elérhetővé vált. A hab aeroszol formulában a szupersaturációnak köszönhetően a hatóanyagok teljesen oldott formában vannak jelen a bőrön, ami jobb bőrpenetrációt és így nagyobb biológiai hasznosulást biztosít, ez pedig összességében magasabb klinikai hatékonyságot eredményez. Mindemellett ezidáig a kalcipotriol/betametazon-dipropionát hatóanyag tartalmú hab aeroszol készítmény az egyetlen, amivel a proaktív kezelési stratégia hatékonyságára és biztonságosságára irányuló vizsgálatokat

végeztek. Ennek gyakorlatban történő alkalmazásáról hazánkban is született szakmai állásfoglalás (4).

Fototerápia

A korábban széleskörűen alkalmazott UV-fototerápia (NB-UVB, PUVA) a biológiai terápia megjelenésével háttérbe szorult. Azonban megfelelő klinikai viszonylatban, napjainkban is egy hatékony és rövid távon biztonságos kezelési modalitás (5). Az UV-fototerápia hosszú távú, a bőrt érintő karcinogén hatásával számolni kell. A psoriasisos bőrtünetek célzott kezelésére azonban az UVB fényterápia speciális formái (308 nm-es excimer laser ill. excimer lámpa) továbbra is megfontolandóak, amennyiben elérhető az adott intézményben. Ezek a fényterápiás eszközök a limitált kiterjedésű, egyéb helyi kezelésre nem reagáló, makacs psoriasisos plakkok kezelésében hatékonyak lehetnek. A 308 nm hullámhosszon működő XeCl lézer kifejlesztése és hatásmechanizmusának tanulmányozása a szegedi Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék és a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika nevéhez fűződik (6, 7). Ezen terápiás modalitást ma már szerte a világban, számos indikációban (psoriasis, alopecia areata, vitiligo) használják a tünetek célzott kezelésére (8-10). Az UV fény bőrbe való penetrációjának elősegítésére munkacsoportunk is részt vett egy nátrium-hialuronát és nikotinsav tartalmú gél (UV Fotogel™) kifejlesztésében és klinikai vizsgálatában (11). A kiváló kozmetológiai tulajdonságokkal rendelkező, több szabadalommal védett gél orvostechnikai eszközként lett regisztrálva.

Kismolekulájú szisztémás szerek

Klasszikus szisztémás szerek

A psoriasis kezelésében klasszikus szisztémás szerként három hatóanyagot szokás emlegetni: az acitretint, a metotrexátot és a ciklosporint. A három hatóanyag a mai napig megkerülhetetlen, mivel a hazai finanszírozási protokoll előírja, hogy középsúlyos/súlyos psoriasis esetén, a biológiai terápia előtt, első vonalban ezek valamelyikével kell kezelni az adott beteget. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezeket a gyógyszereket nemcsak a könnyebb elérhetőség miatt, de számos esetben megfelelő hatékonyságuk és tolerálható mellékhatás profiljuk miatt alkalmazzuk. Az acitretin szisztémás retinoid, mely antiproliferatív és immunmoduláló tulajdonságokkal rendelkezik. A folsavantagonista metotrexátnak szerteágazó antiinflammatorikus hatásmechanizmusa van, és egyaránt hatékony a psoriasis bőr- és ízületi tüneteire. A ciklosporin a T-sejtek gátlása útján fejt ki hatását, és az orális antipsoriaticus szerek közül az egyetlen, ami terhességben biztonságosan alkalmazható (12).

JAK és PDE-4 inhibitorok

A biológiai terápiaként alkalmazott monoklonális antitestek mellett a közelmúltban olyan orális, kismolekulájú készítmények is kifejlesztésre kerültek, melyek a psoriasis és arthritis psoriatica patogenezisében kulcsfontosságú int-

racellularis jelátviteli útvonalakat gátolják (13). A foszfodiészteráz-4 (PDE-4) inhibitor apremilast az EMA által psoriasis és arthritis psoriatica indikációban is törzskönyvezésre került. A Janus-kináz (JAK) gátlók közül pedig a tofacitinib és az upadacitinib arthritis psoriatica indikációban került befogadásra. A JAK gátlók közé tartozó tirozin-kináz-2 (TYK 2) gátló deucravacitinib, melyet az FDA törzskönyvezett a középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére, újabb áttörést jelenthet a kismolekulájú készítmények között. A deucravacitinib az IL-23 és az IL-12 jelátvitelt gátolja (ustekinumab-szerű hatás), és hatékonysága biológiai szerekhez mérhető. Ezek a szerek tovább szélesítik az orálisan adható antipsoriaticus szerek palettáját. Az apremilast esetén kiemelendő, hogy igen kedvező biztonságossági profilja miatt ideális választás olyan psoriasisos betegek esetén, akinek anamnézisében malignus daganat szerepel.

Biológiai terápiák

A psoriasisos gyulladás kialakulásában az immunrendszer számos sejtje és citokinje működik közre. Jelenlegi tudásunk szerint három kulcsfontosságú citokin hatásának blokkolásával érhetünk el biztonságos terápiás hatást pikelysömör és arthritis psoriatica terápiája esetén: a TNF- α , az interleukin-23 (IL-23), valamint az interleukin-17 (IL-17) gátlásával.

T-sejt specifikus biológiai terápiák

Pontosan húsz évvel ezelőtt kerültek törzskönyvezésre az első antipsoriaticus biológiai terápiás szerek. Ezek a T-sejtekkel léptek valamilyen formában interakcióba.

Az alefacept rekombináns humán LFA-3 IgG1 fúziós fehérje, mely a limfociták CD2 molekulájához kötődik, így gátolja a T-sejtek aktivációját, valamint proliferációját. Emellett T-sejt apoptosist idéz elő, ezáltal szelektíven csökkenti az effektor memória T-sejtek számát (12). A szert 2011-ben visszavonták a piacról, mivel időközben hatékonyabb és jobban tolerálható biológiai terápiás készítmények léptek a színre.

Az efalizumab pedig egy rekombináns humanizált monoklonális antitest, mely a leukociták sejtfelszínén expozálódó CD11a-hoz, az LFA-1 (leucocyt function-associated) antigén alfa alegységéhez kötődve csökkenti a CD11a sejtfelszíni expresszióját. Az efalizumab gátolja az LFA-1 kötődését az ICAM-1-hez (intercelluláris adhéziós molekula-1), így megakadályozza a T-limfociták aktivációját, az endothelialis sejtekhez történő kapcsolódását és a psoriasisos bőr gyulladásos helyeire történő migrációját (12). Mivel a klinikai adatok alapján valószínűnek tűnt, hogy a szer fokozza egy ritka, súlyos neurológiai betegség, a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kialakulásának rizikóját, a szert 2009-ben szintén visszahívták a piacról.

TNF- α gátlók

Plakkos psoriasis kezelésére elérhető TNF-gátló szerek Magyarországon jelenleg az infliximab, az adalimumab,

az etanercept és a certolizumab pegol. Az infliximab egy egér/humán kiméra IgG1 κ antitest, mely az egér antitest variábilis és a humán immunglobulin konstans régiójának összekapcsolásával jön létre. Az adalimumab egy teljesen humán IgG1 κ antitest. Mindhárom molekula nagy affinitással kötődik a szolúbilis és a membránhoz kötött TNF- α molekulához. Az etanercept egy dimer fúziós protein, mely két humán p75 TNF receptorból és egy humán IgG1 Fc doménből áll. A többi TNF- α blokkoló szerrel szemben az etanercept szolúbilis TNF- α -hoz, és TNF- β -hoz (lymphotoxin- α) is kötődik az előbbiekhöz képest némileg kisebb aktivitással. Mindhárom TNF gátló hatékonyan csökkenti a bőrtüneteket, a körömtüneteket, valamint az arthritis psoriatica aktivitását (14). A monoklonális antitestek alkalmazása kapcsán a szer hatásvesztése háttérben neutralizáló ellenanyagok megjelenése előfordulhat. A TNF-gátló kezelés alatt kialakult neutralizáló antitestek és a hatásvesztés/hatáscsökkenés közötti összefüggést munkacsoportunk által elvégzett vizsgálatok is alátámasztották (15). A certolizumab pegol egy humanizált antitest Fab fragmentum és a polietilén-glikol konjugátuma. Egyedülálló molekulaszervezete révén nem vesz részt az aktív placentáris transzferben, így terhességben biztonságosan alkalmazható (16).

Interleukin-12/23 gátlók

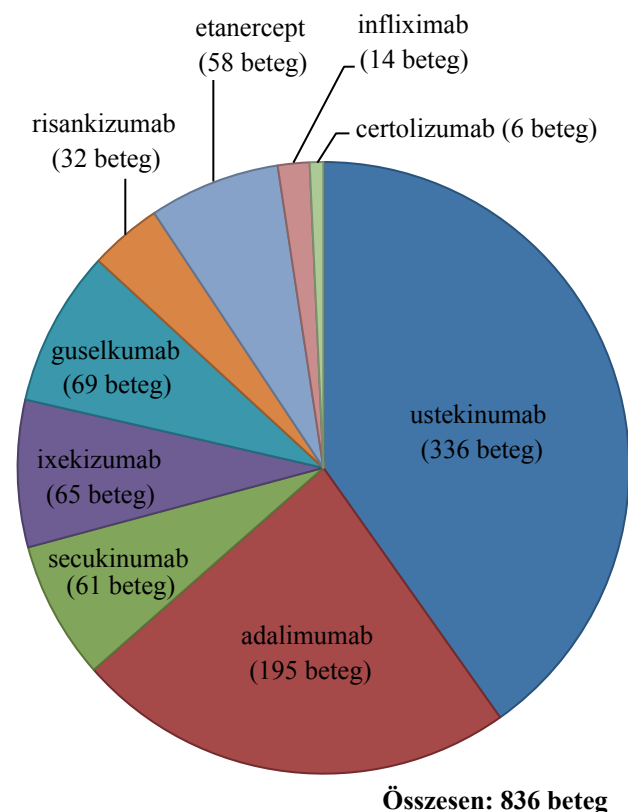
Az ustekinumab egy teljesen humán, monoklonális IL-12/23 gátló antitest. Nagy affinitással és specificitással kötődik az IL-12 és IL-23 citokinek p40 fehérje-alegységéhez, megakadályozva ezen citokinek kötődését az immunsejtek felületén kifejeződő IL-12R β 1 receptorhoz. Az ustekinumab ezzel meggátolja az IL-12 és az IL-23 immunsejtek aktiváló hatását. Az ustekinumab is rendkívül hatékonyan javítja a bőr és körömtüneteket, valamint hatásos az arthritis psoriatica kezelésében is (17).

Interleukin-17 gátlók

A Th17 sejtek és az IL-17 pikkelysömörben betöltött szerepének megismerése következtében az utóbbi években előtérbe kerültek az IL-17 gátló szerek. Jelenleg hazánkban három IL-17 gátló monoklonális antitest érhető el psoriasis indikációban: a secukinumab, az ixekizumab és a bimekizumab. A secukinumab szelektív IL-17A gátló, az ixekizumab és a bimekizumab gátolja az IL-17A-t és az IL-17F-et is. Mindegyik IL-17 útvonalat gátló szer hatékonysága kiemelkedő és tartós mind a bőr, mind az ízületi tünetek tekintetében (18). A bimekizumabbal végzett klinikai vizsgálatok során a középsúlyos/súlyos psoriasisban szenvedő betegek mintegy 62%-a(!) érte el a PASI100 választ, azaz a teljesen tünetmentes bőrt a vizsgálat 16. hetében, és 67%-uknál volt megfigyelhető ugyanez a terápiás válasz a 48. héten. PASI90 választ pedig a kezelés 16. hetében a betegek 86%-ában(!) észleltek. Az IL-17 gátlók kiváló tünetkontrollt biztosítanak az arthritis psoriatica összes megjelenési formája esetében beleértve a perifériás arthritist, az axiális tüneteket és az enthesitist is (19).

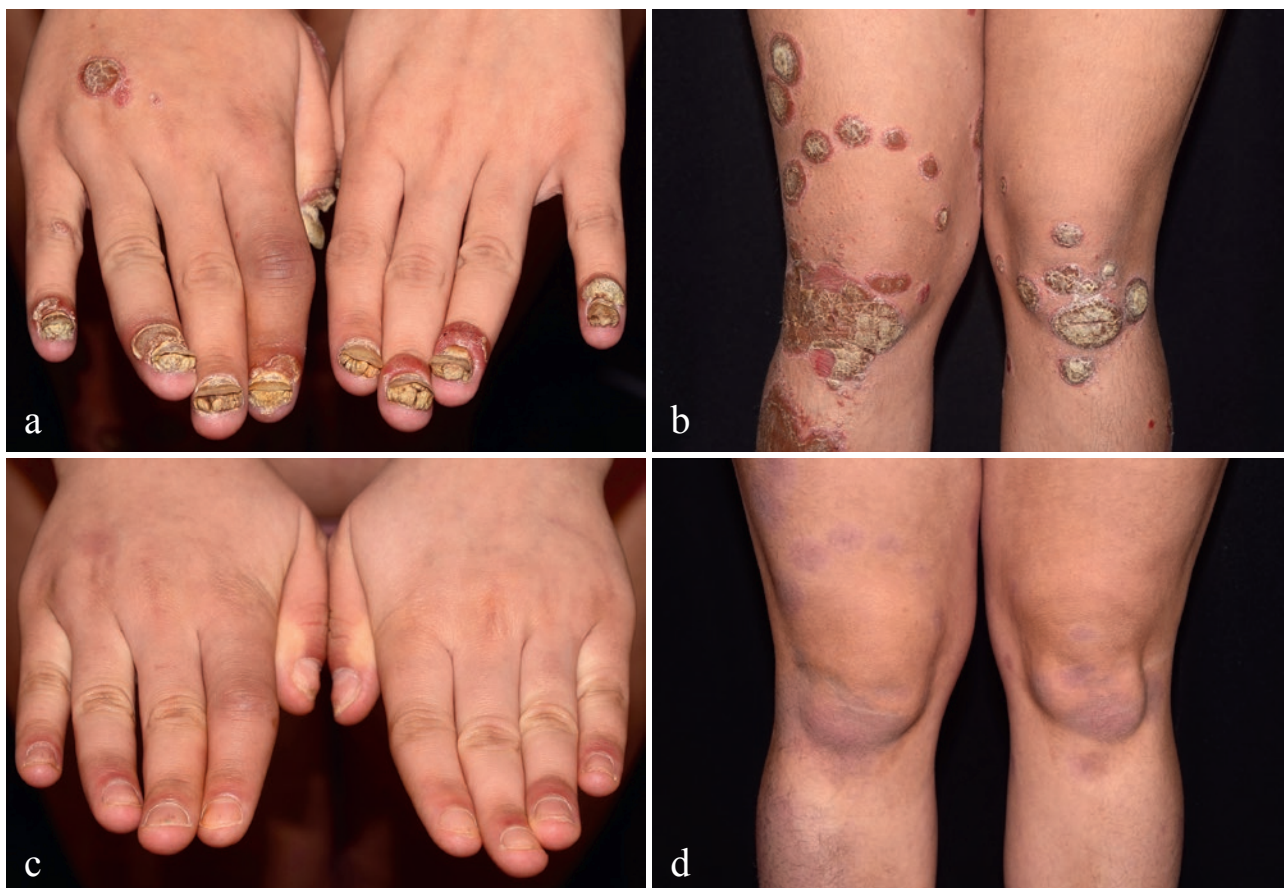
IL-23 gátlók

Az IL-23 gátlók az IL-12/23 gátlók „továbbfejlesztett” változatának tekinthetők. A psoriasisos gyulladáshoz kapcsolódó pontosabb megértésével a fókusz az IL-23 citokinre helyeződött, melynek gátlásával szintén imponáns klinikai hatékonyságot lehet elérni mind a bőrtünetek, mind az ízületi gyulladáshoz mérséklésében. A guselkumab egy teljesen humán IgG1 κ monoklonális antitest, amely az IL-23 p19 fehérje-alegységéhez kötődik, és így interferál az IL-23 receptorhoz való kötődésével. A risankizumab pedig egy humanizált IgG1 antitest hasonló támadásponttal, szintén kiváló hatékonysággal és kedvező adagolási sémával (20). A klinikai vizsgálatok során a guselkumab és a risankizumab terápiás hatékonysága kiemelkedően bizonyult. Az IL-23 gátló szerek kapcsán kimutatták, hogy alkalmazásuk során szignifikánsan csökken a korábbi „gyógyult” psoriasisos léziókban a szöveti rezidens memória T-sejtek száma, melyek a bőrtünetek kiújulásában játszanak kulcsfontosságú szerepet. Ez magyarázhatja az IL-23 gátlóknak azt az előnyös tulajdonságát, hogy az IL-23 gátló szerek leállítását követően is hosszú ideig remisszióban maradhatnak a psoriasisos bőrtünetek (21).



1. ábra

A közlemény megírásának pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán biológiai terápiában aktívan részesülő psoriasisos betegek megoszlása.



2. a, b, c, d ábra

Súlyos psoriasisban és arthritissal psoriaticában szenvedő fiatal nőbeteg bőrtünetei a kezelés előtt (a, b) és 12 héttel az IL-17 gátló ixekizumab bevezetését követően (c, d)

Összefoglalás

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a psoriasis kezelésében igazi forradalom zajlott le az elmúlt húsz évben, mely alapján változtatta meg ezen bőrbetegség terápiás stratégiáját. A biológiai terápiával kezelt betegek száma folyamatosan növekszik. Az 1. ábrán a közlemény megírásának

pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán biológiai terápiában aktívan részesülő, psoriasis vulgarisban szenvedő betegek megoszlása látható.

A psoriasis kezelése a fekvőbeteg osztályokról, ahol a betegek sokszor heteket töltöttek bőrbetegségük kezelése kapcsán, gyakorlatilag teljes mértékben átkerült a járóbeteg ellátás keretei közé, a betegség súlyosságától függetlenül.



3. a, b ábra

Psoriasisban és arthritissal psoriaticában szenvedő fiatal nőbeteg súlyos fejbőr érintettsége (pityriasis amiantacea) a kezelés előtt (a), és 4 héttel az ixekizumab kezelés bevezetését követően (b)

A régen rutinszerűen alkalmazott dithranol gyakorlatilag eltűnt a kezelési palettáról, és a fényterápiával kezelt betegek száma is drasztikusan csökkent. A biológiai terápiák hatékonysága egyértelmű (2. a, b, c, d ábra), sokszor drámai javulás tapasztalható bevezetésüket követően (3. a, b ábra), és úgy tűnik, hogy az alkalmazott szerek biztonsággal használhatóak hosszú távon is. Egyre több tapasztalat gyűlik össze komplikált psoriasisos esetek (pl. daganatos betegségben szenvedő betegek) vagy speciális élethelyzetekben (pl. terhesség) történő kezelés kapcsán. A terápiás paletta kiszélesedése és célzott terápiák megjelenése, fejlődése lehetővé teszi azt, hogy egyre több psoriasisos élő betegnek tudunk hatékony és biztonságos kezelési lehetőséget ajánlani.

IRODALOM

1. Mease PJ, Menter MA: Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 54(4), 685-704.
2. Kuek A, Hazleman BL, Östör AJK: Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* (2007) 83(978), 251–260.
3. Kui R, Kemény L, Gyulai R, és mtsai.: Bizonyítékokon alapuló irányelvek a psoriasis vulgaris helyi kezeléséhez. Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma, Irányelv. (2020) [Internet] Available from: <https://u-szeged.hu/download.php?docID=118447>
4. Kui R, Kemény L, Gyulai R, és mtsai.: Proaktív stratégia a psoriasis helyi kezelésében – szakértői állásfoglalás. *BVSZ.* (2022) 98(5), 283-286.
5. Baltás E, Kemény L.: A pikkelysömör fototerápiája. *BVSZ.* (2018) 94(4), 206–209.
6. Kemény L, Kinyó Á, Baltás E, és mtsai.: A 308 nm-es excimer lézer a psoriasis kezelésében. *BVSZ.* (2006) 82(2), 67-71.
7. Novák Z, Bónis B, Baltás E, és mtsai.: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B.* (2002) 67(1), 32-38.
8. Baltás E, Csoma ZS, Bodai L, és mtsai.: Treatment of atopic dermatitis with the xenon chloride excimer laser. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2006) 20(6), 657-660.
9. Baltás E, Csoma Z, Ignacz F, és mtsai.: Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol.* (2002) 138(12), 1619-1620.
10. Baltás E, Nagy P, Bonis B, és mtsai.: Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride. *Br J Dermatol.* (2001) 144(6), 1266-1267.
11. Bende B, Kui R, Németh A, és mtsai.: A randomized controlled trial with a medical device containing sodium hyaluronate and nicotinic acid to increase the efficacy of ultraviolet phototherapy in psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb).* (2020) 10(4), 651-662.
12. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, és mtsai.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2009) 23(2), 1-70.
13. Zenas ZN, Richard BW: Novel oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol.* (2016) 17(3), 191-200.
14. Mössner R, Schön MP, Reich K: Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* (2008) 26(5), 486-502.
15. Kui R, Gál B, Gaál M, és mtsai.: Presence of antidrug antibodies correlates inversely with the plasma tumor necrosis factor (TNF)- α level and the efficacy of TNF-inhibitor therapy in psoriasis. *J Dermatol.* (2016) 43(9), 1018-1023.
16. Xavier M, Frauke F, Bincy A, és mtsai.: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* (2018) 77(2), 228-233.
17. Zaghi D, Krueger G, Duffin K: Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol.* (2012) 11(2), 160-167.
18. Cui L, Chen R, Subedi S, és mtsai.: Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* (2018) 62, 46-58.
19. Reich K, Warren R, Lebwohl M, és mtsai.: Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med.* (2021) 385(2), 142-152.
20. Jianzhen S, Jianru X, Yanmei C: A network meta-analysis for the comparison of efficacy and safety of interleukin (IL)-23 targeted drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther.* (2020) 33(4), e13802.
21. Mehta H, Mashiko S, Angsana J, és mtsai.: Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and t-cell profiles within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. secukinumab. *J Invest Dermatol.* (2021) 141(7), 1707-1718.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.07.

Gyógyszerallergiák tesztelése az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika allergológiai osztályán*

Drug allergy testing in the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged**

MIHÁLYI LILLA DR., BELSŐ NÓRA DR., ÓNÓDI KATINKA DR., MEZŐS ANNA DR.,
PÉNZES ANDREA DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

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

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők bemutatják a gyógyszerallergia kivizsgálási protokollját, módszereit és azokat az elérhető paneleket, melyet a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán jelenleg használnak. A gyógyszerek okozta túlérzékenységi reakciók alapos gyanúja esetén a kivizsgálás során limfocita transzformációs teszt (LTT), valamint in vivo tesztek, prick teszt, intradermalis teszt, illetve patch teszt elvégzését javasoljuk. Ezen vizsgálatok negatív eredménye esetén a következő lépés a gyógyszerterhelés, amely a gyógyszerallergia diagnózisában arany standardnak tekinthető. A szerzők ismertetik az egyes provokációs próbák kivitelezési módjait, indikációit, értékelését. A gyógyszerallergiás betegek számának fokozatos növekedésével egyre nagyobb az igény a gyógyszerallergiák pontos tisztázására.

Kulcsszavak:

gyógyszerallergia – prick teszt – intradermalis teszt – patch teszt – gyógyszer terhelés

SUMMARY

The authors present protocols of the options, available panels in drug allergy testing applied at the Department of Dermatology and Allergy, University of Szeged. In suspicion of drug induced hypersensitivity reaction we recommend performing lymphocyte transformation test (LTT), prick testing, intradermal testing and patch testing according to the assumed immune -mechanism. If these examinations are negative, the next step is the drug provocation test, which is the gold standard in the diagnosis of drug allergy. We summarize methods, indications, and the evaluation of each tests. There are increasing patients presenting hypersensitivity reactions who require proper identification of the culprit drug.

Key words:

drug-allergy – prick test – intradermal test – patch test – drug provocation

Az adverz gyógyszerreakciók kifejezés magába foglal minden gyógyszer okozta nem kívánt reakciót. Ezek 10-15%-át a gyógyszer hiperszenzitivitási reakciók, valamint az idioszinkráziás gyógyszerreakciók és fokozott gyógyszer-szenzitivitás típusú reakciók teszik ki. A gyógyszer hiperszenzitivitási reakciók, vagyis a gyógyszerallergia hátterében az immun- vagy gyulladásozó sejteink gyógyszer indukálta kóros stimulációja áll. Habár ezek nem várt, előre nem megjósolható reakciók, előfordulásukat befolyásolják a betegről függő tényezők, mint az életkor, nem, genetikai meghatározottság, a korábbi expozíció és a társbetegségek, továbbá gyógyszer függő tényezők, mint

a farmakológiai jellemzők és a gyógyszer expozíció ideje, módja (1). A rizikófaktorok szerepének vizsgálata jelentős a megelőzés, valamint a valódi gyógyszerallergia diagnózisának felállítása szempontjából.

Klinikai tünetek

A klinikai tünetek megnyilvánulhatnak azonnali típusú, késői típusú és specifikus tünetek formájában. Azonnali típusú tünetekhez sorolható az urtikária, angiodéma, anafilaxia, bronchospasmus, míg késői a bőrön jelentkező maculopapulosus, hólyagos, multiforme jellegű,

pustulosus tünet, melyeket a maculopapulosus exanthea (MPE), az akut generalizált exantematosus pustulosis (AGEP), a Stevens-Johnson szindróma (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízis (TEN) során látunk (2, 3). A korai reakciók hátterében a valódi allergiás, IgE mediálta reakciók mellett direkt basofil/mastocita aktivációt okozó egyéb mechanizmusok állhatnak. Az IgE mediálta reakciók egyik csoportjában a gyógyszer első alkalmazása során nem alakul ki reakció, erre példa a penicillin, a másik csoportban már az első expozíció tüneteket okozhat. Ilyen a cetuximab monoklonális antitest terápia során kialakuló reakció, melynek hátterében az ellenanyaghoz kapcsolt karbohidrát (galactose-alpha) (1, 3) reakciója áll. Taxán alkalmazása során egy korábbi környezeti expozíció következtében kialakuló szenzibilizáció miatt jelentkezhet azonnali reakció (4). A késői reakció napok, hetek múlva alakul ki és érinthet egy vagy több szervet. A bőrmanifestációk a leggyakoribbak, hátterében T sejt specifikus késői típusú túlérzékenység állhat, de toxikus metabolitok HLA asszociált érzékenység által is kiválthatják. Ugyancsak fontos kóroki szerepet játszhat a molekuláris mimikri bizonyos vírusfertőzésekhez kapcsolatan a tünetek kialakításában (5).

A gyógyszerallergia diagnosztikája

A gyógyszerallergia diagnosztikájában a klinikai tünetek mellett a gyógyszer bevétele és bőrtünet megjelenése közötti időintervallum figyelembe vétele is fontos a reakció patomechanizmusának meghatározására, ami egyúttal a kiváltó gyógyszer azonosításában is jelentős szereppel bír. Az urticaria, angioödéma, anafilaxia tünetei 1 órán belül, ritka esetben 12 órán belül jelentkeznek. Az MPE kialakulására 4-14 nap, az AGEP tüneteire 1-12 nap elteltével számíthatunk. SJS, TEN esetében 4-28 napos gyógyszer-szedés után várhatóak a bőr-és nyálkahártya tünetek. DRESS-szindróma (gyógyszer reakció eosinofiliával és szisztémás szimptomákkal) elhúzódóbb, 2-8 hetes gyógyszer-szedés esetén alakulhat ki (2, 3).

Klinikánkon jelenleg kutatásokat végzünk azzal kapcsolatban, hogy akut fázisban a beteg véréből szeparált PBMC (perifériás mononukleáris sejt) fenotípusok aránya mennyire definiálja a gyógyszerallergiák egyes csoportjait. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján eredményeink azt mutatják, hogy a PBMC fenotípus mintázat különbséget mutat a gyógyszer kiváltotta különböző típusú hiperszenzitivitási reakciókban, így ez a flow citometriás analízis később jelentős relevanciával bírhat majd a gyógyszerallergia diagnosztikájában.

A gyógyszerallergia kivizsgálása

A gyógyszerallergia kivizsgálásának nemzetközi ajánlása (ICON) alapján készült, az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán használt kivizsgálási algoritmus a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2014-es számában is megtalálható (2). A részletes anamnézis felvételét követően, a gyógyszerérzékenység alapos gyanúja esetén

in vitro vizsgálatot, klinikánkon limfocita transzformációs tesztet (LTT) végzünk.

A limfocita transzformációs teszt során a beteg véréből szeparált PBMC-t a gyógyszerek különböző hígításaival oldatban inkubáljuk, majd MTT assay-el ELISA readeren meghatározzuk az élő sejtek számát. A kontroll csoporthoz viszonyított sejtszám emelkedés alapján értékeljük a reakciót. A módszert klinikánkon Dobozy Attila és Hunyadi János vezette be. A pozitív LTT reakció egyértelműen alátámasztja az allergia fennállását, a teszt specificitása magas (95%). Negatív LTT eredmény birtokában, amennyiben lehetőség van bőrteszt végzésére, akkor a feltételezett patomechanizmusnak megfelelően ezen tesztek elvégzését javasoljuk, mert az LTT szenzitivitása alacsony (50%) (6). Klinikánkon egyéni gyógyszerek mellett panelek vizsgálatára is lehetőség van, elérhető a kontrasztanyag panel (Visipaque, Omnipaque, Optiray, Ultravist, Iomeron, Xenetix), érzéstelenítő panel (lidocain, bucaín, procain, ultracain, ubistesin, septanest, scandonest, nalpain, articain) és a vérhígító panel (Fragmin, Fraxiparin, Clexane, N-heparibene). Sajnos a gyógyszerallergia kivizsgálásában az *in vitro* tesztek alkalmazása (LTT, specifikus IgE meghatározás ELISA, RAST vagy RIA technikával, bazofil aktivációs teszt, bazofil sejtekből felszabaduló mediátorok pl. hisztamin, leukotriének mérése, triptáz teszt, IL-6 felszabadulás mérése) a klinikumban nem terjedt el, részben a tesztek bonyolult, nem standardizálható volta, részben a tesztek alacsony szenzitivitása miatt (7). Limitáló tényező továbbá, hogy bizonyos gyógyszerekkel (citosztatikumok, vízben nem oldódó komponensű anyagok és vitaminok) nem végezhető a vizsgálat.

Az LTT eredmény értékelésekor, ha az egyértelmű pozitívítást mutat az adott gyógyszerre és a klinikai anamnézis alapján is felmerül a gyógyszer kóroki szerepe, felállítjuk a gyógyszerallergia diagnózisát és a betegnek nem javasoljuk az adott hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek további szedését. Ha az anamnézis alapján polivalens érzékenység merül fel és az LTT tesztek negatívak, a kivizsgálást osztályos kereteken belül folytatjuk.

Negatív LTT eredmény esetén a feltételezett patomechanizmusnak megfelelően végezhetőek el a bőrtesztek hospitalizáció körülményei között. Amennyiben a tünetek hátterében I típusú, IgE mediált reakció lehetősége merül fel, akkor prick teszt és /vagy intradermalis teszt ajánlott. Amennyiben a reakció késői, T-sejt mediáltnak tartható, akkor a patch teszt, valamint késői leolvasású intradermalis teszt végzése célszerű. A bőrteszt negativitásakor gyógyszerterhelés a következő lépés. Ha bőrteszt pozitív, akkor a gyógyszer más hatóanyagtartalmú szerrel való helyettesítése ajánlott. Amennyiben az adott gyógyszer típusnál nem áll rendelkezésre alternatív lehetőség, akkor a gyógyszer beadásával a biológiai próba és deszenzibilizáció ajánlható fel a betegnek (2).

Általános tudnivalók a bőrtesztek végzéséről

A legoptimálisabb a tesztelés a tünetek regressziója után 4 hét-6 hónap múlva; az évekkorábbi hiperszen-

zitivitási reakciók igazolása kevésbé jár sikerrel (8, 9). Ritkán szisztémás, életet veszélyeztető tünetek is előfordulhatnak, ezért a tesztelést hospitalizáció körülményei között felkészült személyzet jelenlétével javasolt mindig elvégezni (10, 11). Számos gyógyszer esetében rendelkezésre áll egységes standard (ENDA) a bőrteszteket illetően, de sok olyan gyógyszer-csoport is van, ahol ez egyelőre hiányzik (11, 12). Tekintettel arra, hogy a nem megfelelő, magas koncentrációk alkalmazása akár egészséges embereknél is okozhat reakciókat, így különösen fontos a rendelkezésre álló bőrtesztek esetében az ajánlott koncentrációkkal végzett tesztelés szabályainak pontos betartása. Amennyiben nem standardizált anyagokkal szeretnénk vizsgálatokat végezni, akkor küszöbérték tesztek (pl. 1:1000, 1:100, 1:10) és fokozatos koncentrációemelés használatát javasolja a szakirodalom a súlyos allergiás reakciók kivédése céljából (12, 13). A bőrteszteknek kiemelt szerepe lehet olyan esetekben, ahol a gyógyszerterhelés nem megvalósítható, mint például az izomrelaxánsok vizsgálata. A pozitív és a negatív kontroll használata minden esetben szükséges. Intradermalis teszt előtt prick teszt elvégzése ajánlott. Patch teszteléskor a nyitott teszt elsőbbséget élvez a zárt teszttel szemben. A leolvasásnak a feltételezett patomechanizmusnak megfelelően kell történnie, tehát prick és intradermalis tesztnél 15-20 perc múlva, patch teszt esetén 24-48, illetve 72 óra múlva. Ez utóbbi vizsgálat leolvasását bizonyos esetekben 7 nap múlva is javasolja az irodalom, például szteroid allergia gyanújakor. A szokatlan morfológiájú tüneteket dokumentálni szükséges. A bőrteszteket a magas specificitás, mérsékelt szenzitivitás jellemzi. Több összetevőt tartalmazó készítmény esetén az eredeti készítményen kívül az egyedi összetevők vizsgálata is célszerű (13).

Bőrtesztek alkalmazása az egyes gyógyszer típusok esetében

Penicillin

Leggyakrabban az antibiotikumok, fájdalom-, és gyulladáscsökkentők, a helyi érzéstelenítők tehetőek felelőssé az azonnali típusú reakciókért. Az antibiotikumok közül kiemelendő a penicillin, mely gyógyszerallergiás betegek közel 10%-ában kerül feltüntetésre allergénként a dokumentációban az irodalmi adatok szerint (14, 15). Ennek ellenére a penicillinallergiásnak tartott betegek csupán néhány százalékánál igazolható az allergia az elvégzett bőrtesztekkel. (16). A penicillinallergia tisztázása során az anamnesztikus adatok alapján a betegeket alacsony, közepes és magas kockázatú csoportba oszthatjuk. A mindennapi gyakorlatban bőrtesztet leggyakrabban a közepes kockázatot jelentő csoportba tartozóknál végezzük. Azokat a betegeket sorolhatjuk ebbe a csoportba, akiknél IgE mediált reakciók fordultak elő (pl. duzzanat, angioödéma, flushing, csalánkiütés, viszketés, légzőszervi tünetek, kardiovaszkuláris panaszok, gasztrointesztinális eltérések), de nem volt anafilaxiás reakciójuk, valamint

viszkető exantheimák voltak (17). A bőrtesztekhez klinikánkon a Diater Laboratories (Madrid, Spanyolország) által előállított, standardizált allergén kivonatokat tartalmazó kité használjuk (Diater Dap Penicillin kit, Medispect Kft). Elsőként prick tesztet végzünk a benzylpenicilloyl poly-L-lysine (PPL) tartalmú major determinánssal hígítatlan formában, ezt követi a prick teszt hígítatlanul, majd intradermalis tesztelés a következő lépés 1:100, 1:10, végül a hígítatlan major komponenssel. A Na-benzylpenicillint, benzylpenicilloil savat és Nabenzylpenicilloátot (MDM) tartalmazó minor komponens mix-szel ugyanilyen módszer szerint végezzük el ezt követően a prick és az intradermalis teszteket (18). Ha feltételezhetően késői típusú reakció állt a tünetek hátterében, akkor patch teszt vagy késői leolvasású intradermalis teszt végezhető. A bőrtesztek pozitívítása esetén a penicillinallergia diagnózis felállítható.

A penicillinallergia kivizsgálása kapcsán az ún. amoxicillin rash hátterének tisztázását is kiemelt jelentőségűnek tartjuk, melyet mononukleózis fertőzésben szenvedő betegeknél együttesen alkalmazott antibiotikus terápia esetén észlelhetünk. Mivel maga az infekció is járhat bőrtünetekkel, így törekedni kell annak elkülönítésére, hogy vírus indukált átmeneti immunaktiváció áll-e fenn, vagy valódi gyógyszerallergia. 2002 és 2012 között 8 beteget kezeltünk klinikánkon, igazolt mononukleózis fertőzéssel és amoxicillin/klavulánsav kezelést követően észlelt generalizált maculopapulósus exantheimával. Az LTT vizsgálat a betegeknél negatív eredménnyel zárult. Az intradermalis tesztelés 4 beteg esetében igazolt pozitívítást a penicillin minor vagy major determinánsaival. Az eredményeink azt mutatták, hogy nem csak átmeneti tolerancia csökkenés okozhat bőrtüneteket mononukleózisban, hanem antibiotikum kezelést követően T limfocita mediálta, késői típusú hiperszenzitivitási reakció is kialakulhat (5, 19).

Perioperatív gyógyszerek

Bár a perioperatív anafilaxia előfordulása ritka, a súlyos kardiorespiratórikus diszfunkció és magas halálozási arányszám miatt nagyon fontos ezen reakciók kialakításában résztvevő gyógyszerek kóroki szerepének pontos tisztázása. Ebben az indikációban elsősorban a neuromuskuláris blokkoló szereket, antibiotikumokat és a latexet, ritkábban az opioidokat kell számításba venni.

A preoperatív tesztelés megelőző reakciók nélkül fals pozitív eredményeket okozhat, ezért rutinszerűen nem ajánlja az irodalom (20,21). Mivel a neuromuskuláris blokkolók között gyakori a keresztreaktivitás (60-70%), így a gyanús gyógyszer mellett a lehetséges alternatíva együttes tesztelését javasolják. Perioperatív allergiás reakció esetén először LTT tesztet végzünk az altatási jegyzőkönyvben felsorolt gyógyszerekkel, majd prick tesztet és/ vagy az intradermalis tesztet az összes gyógyszerrel célravezető elvégezni, amit a beteg a műtét során kapott (pl. antibiotikumok, kolloidok, latex, dezinficiens, opioidok). Az opioid indukálta anafilaxia rendkívül ritka, az irodalomban csak néhány esettanulmányt olvashatunk.

Köztük szerepel a munkacsoportunk által publikált fiatal férfibeteg esete, akinél sikerült igazolni a fentanyl (pozitív LTT) és meperidine (pozitív prick) allergiát. Emellett a lehetséges alternatívaként *in vitro* és *in vivo* tesztelt és negatív eredményt adó szemiszintetikus nalbuphinnal a beteget megterheltük, melyre reakciót nem mutatott, így a következő műtétet ezzel a gyógyszerrel el tudták végezni (22).

Lokál anesztetikumok

Klinikánkon gyakran jelentkeznek betegek, akiknél fogászati kezelés vagy kisebb műtétek során alkalmazott érzéstelenítő injekció beadása után alakul ki I-es típusú hiperszenzitivitási reakció. Elsőként LTT vizsgálatot végzünk érzéstelenítő panellel (lidocain, bucaín, procain, ultracain, ubistesin, septanest, scandonest, nalpain, artocain), majd prick tesztet és patch tesztet hígítatlan koncentrációban. Fontos tudni, hogy a vazokonstriktort (pl. adrenalint) is tartalmazó anesztetikummal prick és intradermalis teszt a tesztelés során kialakuló lokális duzzanat, eritema miatt nem ajánlott. Ismert az észter típusú lokál anesztetikumok (benzocain, procain, tetracain) közötti keresztreaktivitás, míg amid típusúknál ez hiányzik (lidocain, mepivacain, bucaín, artocain) (23, 24).

Antikoagulánsok

A heparin indukálta leggyakoribb allergiás reakciók között szerepel a trombocitopenia (HIT), melynek I-es típusa enyhébb, reverzibilis, a terápia elkezdésekor járó bőrreakcióval jelentkezik, míg a II-es típust súlyos, többszörös trombózisok, embolizációval járó magas mortalitású események jellemzik, itt a bőrelváltozások csak kísérő tünetek. A heparin okozta allergiás reakciók között megtalálhatók az urtikária, anafilaxiás sokk és a kontakt dermatitisz-szerű bőrtünetek. Ha heparin allergiás betegnél antikoagulációra van szükség, alternatívaként a fondaparinux, danaparoid, hirudin, hirudin analógok és a direkt trombocita aggregáció gátlók jönnek szóba (25, 26). Egy dolgozatban mi is ismertettük egy heparin allergiás beteg esetét, akinél IL-6 felszabadulás vizsgálattal sikerült igazolni a klinikai anamnézis alapján felmerült Na-heparin és az enoxaparin-Na (alacsony molekulású heparin fragmentum) érzékenységet. Emiatt több alkalommal halasztották a kardiális indikációban végzendő műtétet, ami a beteg állapotromlása miatt elkerülhetlenné vált. Ismételt LTT vizsgálat és *in vivo* tesztelések során a negatív eredményt adó enoxaparin-Na és tirofiban antikoagulációjával a műtétet szövődménymentesen elvégezték (27).

A bőrteszthez a különböző heparin ill. heparinoid készítmények panelje javasolt a keresztreaktivitás gyakorisága miatt, pl: frakcionálatlan heparin, LMWH, heparinoidok. Ezen vizsgálatok elvégzése kontraindikált heparin-indukált trombocitopenia gyanújakor. Jelenleg K vitamin antagonistákkal nincs elérhető irodalmi ajánlás ebben a témában.

Kontrasztanyagok (KA), festékek

A KA pszeudoallergiás reakciók mellett ritkábban valódi allergiás reakciókat is okozhatnak (28). Klinikánkon az utóbbi időben az egyik leggyakoribb vizsgálat a kontrasztanyag LTT, valamint az ezekkel végzett *in vivo* tesztelések. A betegek anamnézisében a kontrasztanyag beadását követő egy órán belül jelentkező I-es típusú allergiás reakció tünetek jelentkezése áll. Először a kontrasztanyag panellel (Visipaque, Omnipaque, Optiray, Ultravist, Iomeron, Xenetix) végzünk LTT vizsgálatot, majd negatív eredmény esetén a vizsgált anyagokkal hígítatlanul prick tesztet, ennek negativitása esetén 1:10-es hígítással intradermalis tesztet végzünk. A bőrtesztek a jódozott KA okozta hiperszenzitivitás gyanúja esetén panelek használatával indokoltak a keresztreaktivitás elkerülése céljából. Jódozott, vízdoldékony, nem ionos KA csoportjába tartozik az Omeron (iomeprol), az Omnipaque (iohexol), az Optiray (ioversol), a Scanlux (iopamidol), az Ultravist (iopromide), a Visipaque (iodixanol), illetve a Xenetix (iobitridol). Az MRI vizsgálatokhoz használt gadólińiummal az alábbi kontrasztanyagok formájában találkozhatunk: Dotarem (gadoterate), Omniscan (gadodiamide), MultiHance (gadobenate) (MultiHance), Magnevist (gadopentetate), Gadovist (gadobutrol) (29-31).

Gyógyszerterhelés

A gyógyszerallergia kivizsgálásának utolsó lépése a gyógyszerterhelés. A terhelés elvégzése indokolt bizonytalan anamnézis, klinikai tünetek esetén, amikor úgy ítéltető, hogy az allergia nem valószínű vagy gyógyszerallergia alapos gyanúja esetén, ha a bőrtesztek negatívak, vagy nem meggyőzőek. A gyógyszerterhelés indikációját képezhetik még olyan esetek is, ahol a biztosan gyógyszerallergiás betegnél farmakológiailag és szerkezetében különböző, de hasonló hatású szer tesztelését szeretnénk elvégezni, illetve a keresztérzékenység kizárása, amennyiben a gyógyszerre nagy szükség van. Megfontolandó akkor is, ha a gyógyszer adása fontos, mert lényegesen hatékonyabb, mint az alternatív gyógyszer. Szigorú kontraindikációt képez a terhesség, a szoptatás, a nem kontrollált, súlyos asztma, a súlyos kardiovaszkularis, vese- vagy májbetegség, valamint a gyógyszer indukált autoimmun betegségek (szisztémás lupus, pemphigus vulgaris, bullosus pemphigoid) is. TEN, SJS, DRESS, AGEP, generalizált bullosus fix gyógyszerexanthema esetében provokációt nem végzünk. Nem javasolt továbbá szisztémás vaszkulitisz, specifikus szervi manifesztációk (citopénia, hepatitisz, nefritisz, súlyos anafilaxia) fennállásakor sem. Nem kooperáló betegnél sem tanácsos a terhelés. Relatív kontraindikációt jelenthet, ha a gyógyszer alkalmazása nem feltétlenül szükséges, vagy ha van szerkezetileg különböző, hasonló hatékonyságú alternatív gyógyszer. A terhelés során ugyanolyan formában javasolt adni az adott gyógyszert, ahogy reakciót okozott, mégis a per os terhelés a rutinszerű eljárás. Első lépés minden esetben a placebo adása. Ezt követően alacsony dózissal kezdjük, minimum 2

órás időintervallumok tartásával fokozatosan emeljük, és a maximális egyszeri dózissal fejezzük be vizsgálatainkat. Amennyiben tünet jelentkezik, a terhelést fel kell függeszteni. A negatív teszt nem zárja ki teljesen az allergia lehetőségét, gondoljunk pl. a kofaktorok hiányára, és a pozitív eredmény sem jelent élethosszi túlérzékenységet (32, 33).

Összefoglalás

A gyógyszerallergiák diagnosztikájában kiemelt jelentősége van a pontos anamnézisnek, a klinikai tünetek morfológiájának és az időbeli lefolyásnak, valamint a reakció hátterében feltételezhető immunmechanizmus meghatározásának. Mindezek függvényében végezzük el az *in vitro* és *in vivo* tesztek. Azokban az esetekben, amikor helyettesítő gyógyszer nem áll rendelkezésre ugyanakkor a gyógyszer alkalmazása a betegnek nagyon fontos; a tesztelés és a gyógyszerterhelés elengedhetetlen. Természetesen mindig mérlegelni kell a várható előnyöket és hátrányokat, valamint csak bennfekvés körülményei között, felkészült személyzettel lehet dolgozni. Napi rendszerességgel szembeülünk munkák során mindannyian azzal, hogy a beteg dokumentációjában a polivalens gyógyszerallergia lehetősége szerepel, sokszor tévesen, vagy pontatlanul. Nagyon sok beteg esik áldozatul így a felesleges stigmatizációnak, megnehezítve számos betegség kezelése kapcsán a korrekt, időbeli ellátást. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy minél több páciens esetében tisztázzuk az allergiát, amellyel lényegesen tudjuk javítani a betegek mindennapi életét, az életminőségét, megkönnyítve ezzel a társszakmákban dolgozó kollégák munkáját is.

IRODALOM

- Brian A, Baldo, Nghia H.: Clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity relationships. Pham Drug Allergy: Springer (2013).
- Ónódi K, Bata-Csörgő Zs: International consensus on drug allergy (ICON). BVSZ. (2014) 90, 133-137.
- Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, és mtsai.: Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. Pediatrics. (2013) 131, e1424-1427.
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, és mtsai.: Medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL- document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy. (2017) 72, 1006-1021.
- Ónódi K, Kinyó Á, Meszes A, és mtsai.: Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. Allergy Asthma Clin Immunol. (2015) 11(1),
- Luque I, Leyva L, Torres MJ, és mtsai.: In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. Allergy. (2001) 56, (7), 611-618.
- Baló-Banga JM, Schweitzer K, Lakatos S, és mtsai.: A novel rapid(21-minute) IL-6 release assay using blood mononuclear cells of patients with various clinical forms of drug induced skin injuries. World Allergy Organ J. (2015) 8:1
- Demoly P, Kropf R, Bircher A, és mtsai.: Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI Interest group on drug hypersensitivity. Allergy. (1999) 54, 999-1003.
- Pryzbilla B, Aberer W, Bircher AJ, és mtsai.: Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimitteln. Allergo J. (2008) 17, 90-94.
- Brockow K: Dilemmas of allergy diagnosis in perioperative anaphylaxis. Allergy. (2014) 69, 1265-1266.
- Muraro A, Roberts G, Worm M, és mtsai.: Anaphylaxis guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. (2014) 69, 1026-1045.
- Brockow K, Romano A, Blanca M, és mtsai.: General consideration for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy. (2002) 57, 45-51.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, és mtsai.: Skin test concentration for systemically administered drugs-an ENDA/ EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy. (2013) 68, 702-712.
- Shenoy E, Macy E, Rowe T, és mtsai.: Evaluation and Management of Penicillin Allergy. JAMA. (2019) 321, 188.
- Zembla T, Mitchell M, Alqurashi W, és mtsai.: Skin Testing for Penicillin Allergy: a Review of the Literature. Curr Allergy Asthma Rep. (2021) 21, 12.
- Stone C, Trubiano J, Coleman D, és mtsai.: The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy. (2019) 75, 273-288.
- Pénzes A, Bata Zs: Penicillinallergia. Orvostovábbképző Szemle. (2023) 30(1), 1-6.
- Blanca M, Romano A, Torres M, és mtsai.: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. (2009) 64, 183-193.
- Ónódi K, Bata Zs, Varga E, és mtsai.: Antibiotic induced cutaneous rash in infectious mononucleosis: overview of the literature. Journal of Allergy and Therapy. (2015) 6, 5.
- Blanca M, Romano A, Torres M, és mtsai.: Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. (2009) 64, 183-193.
- Brockow K, Przybilla B, Aberer A, és mtsai.: Guideline for diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Allergo J Int. (2015) 24, 94-105.
- Belső N, Kui R, Szegedi I, és mtsai.: Propofol and fentanyl induced perioperative anaphylaxis. Br J of Anaesthesia. (2011) 106(2), 283-284.
- Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM: Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. J Allergy Clin Immunol. (2006) 97, 933-937.
- deShazo RD, Nelson HS: An approach to the patient with the history of local anesthetic hypersensitivity: experience with 90 patients. J Allergy Clin Immunology. (1979) 63, 387-394.
- Lubenow N, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia: recommendations for optimal use of recombinant hirudin. BioDrugs. (2000) 14(2), 109-125.
- Lubenow N, Greinacher A: Hirudin in heparin-induced thrombocytopenia. Semin Thromb Hemost. (2002) 28(5), 431-438.
- Jagiczka A, Bata Zs, Mihályi L, és mtsai.: A case of heparine allergy. BVSZ. (2008) 84, 76-79.
- Brockow K, Ring J: Anaphylaxis to radiocontrast media. Curr Opin Allergy Clin Immunol. (2011) 11, 326-331.
- Vernassiere C, Trechot P, Commun N, és mtsai.: Low negative predictive value of skin test in investigating delayed reactions to radio-contrast media. Contact Dermatitis. (2004) 50, 359-366.
- Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre, és mtsai.: Anaphylaxis due to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases, J Allerg Clin Immunol. (2008) 122, 348-352.
- Galera C, Pur Ozygit L, Demoly P, és mtsai.: Gadoteridol-induced anaphylaxis. Allergy. (2010) 65, 132-134.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, és mtsai.: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. Allergy. (2003) 58, 854-863.
- Mihályi L, Kemény L, Bata-Csörgő Zs: A gyógyszerallergiák vizsgálása: provokációs próbák. BVSZ. (2021) 97, 3-10.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.08.

A nyiroködéma, a zsírödéma és a vénás lábszárfekélyek kezelési lehetőségeinek legújabb vonatkozásai*

Recent aspects of lymphedema, lipedema and venous leg ulcer-related therapeutic modalities**

SZOLNOKY GYŐZŐ DR., DEGOVICS DÖNIZ DR., KUI RÓBERT DR.,
VASAS JUDIT, VARGA MÓNIKA, VARGA ENIKŐ, KOROM ESZTER
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

Ez az áttekintés a nyirok- és zsírödéma, illetve krónikus sebek kezelésének és a terápia hatásainak legfrissebb ismereteivel foglalkozik. Továbbra is a kompresszió terápia képviseli a legalapvetőbb konzervatív kezelési módszert ezekben a betegségekben és az elmúlt időszakban néhány olyan új eredmény látott napvilágot, amelyek bemutatják a teljes kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatást. Ezen túlmenően a vénás lábszárfekélyek esetén meghatározhatjuk terápiás válasz-készségüket és autológ vér alkalmazásával segíthetjük a gyógyulásukat.

Kulcsszavak:

**nyiroködéma – zsírödéma –
vénás lábszárfekély – kompresszió**

SUMMARY

This review outlines the novel therapies and their effects in lymphedema, lipedema and chronic wounds. So far compression therapy represents the cornerstone of all treatment modalities in these disorders and recent reports demonstrated compression-related systemic cardiovascular effects. Furthermore, we are able to determine responsiveness of venous leg ulcers to therapy and with application of autologous blood their healing can be ameliorated.

Key words:

**lymphedema – lipedema –
venous leg ulcer – compression**

Kemény Lajos Professzor Úr tanszékvezetői megbízása kezdetén Dr. Szolnok Győző vezetésével egy Flebo-Limfológiai, míg Dr. Szabad Gábor irányításával Sebkezelő Ambulanciát indított, illetve kettejük vezetésével egy önálló, ugyanilyen profilú, a vénás- és nyirokkeringési zavarok és krónikus sebek kezelését végző flebo-limfológiai és sebkezelési osztály kezdte működését, ahol a gyógytornász Kolléganőink jelentős szerepet kaptak mind az állapotfelmérésben, mind a kezelésben. Kemény Professzor Úr nagy hangsúlyt helyezett a jelzett diszciplínák fejlesztésére és aktívan támogatta a hazai és nemzetközi együttműködés minden formáját. Ennek egyik példája a 2010-ben hazai (Prof. Dr. Daróczy Judit, Dr. Tasnádi Géza, Dr. Bihari Imre, Dr. Szolnok Győző) és nemzetközi szaktekintélyek (Prof. Dr. Földi Etelka, Prof. Dr. Hugo Partsch, Prof. Dr. B. B. Lee) bevonásával megrendezett I. Szegedi Limfológiai Nap. Dr.

Szabad Gábor 2012-ben egy etiópai, geográfiai célú expedíció bekövetkezett korai tragikus halála betölthetetlen űrt hagyott maga után klinikánkon különösen az innovatív eljárások bevezetése (Maggot terápia, fertőtlenítő instillációval kombinált negatív nyomású sebkezelés (NPWT)) és az intervenciók beavatkozások (hajás fejbőrrel vett transzplantátumok, NPWT kezeléssel kombinált bőrátültetések) terén. Az elmúlt időszakban előbb Dr. Kui Róbert, később Dr. Degovics Döniz kapcsolódott be a Sebkezelő Ambulancia munkájába, akik nem csak a közvetlen betegellátással foglalkoznak, hanem az alap-, illetve a klinikai kutatások terén publikáltak eredeti sebkezelési módszereket.

A mostani áttekintés elsődleges célja a klinikánkon az elmúlt időszakban bevezetett eljárások és eredmények bemutatása szemléltetve az egymással összefüggést mutató betegségek ismeretanyagának bővülését.

Nyiroködéma

A nyiroködéma alapvetően a nyirokelfolyás zavara nyugalmi állapotban, amelynek okai a kialakulásuk alapján lehetnek genetikailag meghatározott módon veleszületettek (nyirokér és/vagy nyirokcsomó fejlődési zavar) vagy szerzettek, melyek leggyakoribb okai a sebészi és komplex onkológiai beavatkozások és a krónikus vénás elégtelenség. Ugyan a nyiroködéma leggyakrabban az elszállító útvonalak károsodása miatti mechanikai okok miatt alakul ki, semmiképpen sem hagyhatjuk figyelmen kívül az ún. dinamikus okokat, azaz a nyirokköteles intersticiális folyadék mennyiségének – általában valamilyen gyulladás miatti – növekedését, mint fontos kóroki tényezőt (1).

Babak Mehrara és munkatársai egereken végzett kísérletek során azt találták, hogy a nyiroködémában észlelhető gyulladás kiváltásáért főleg a Th2 sejtek okolhatóak és ezáltal egy új terápiás célpont lehetősége merült fel (2). A Th2-hiányos egerekben sebészi beavatkozás után nem alakult ki érdemi ödéma, a fibrózis mértéke igen enyhe volt, jelentős kollaterális érhalózat fejlődött ki, sőt a gyűjtő nyirokerek pumpa funkciója is nagyrészt épségben maradt, míg ezzel ellentétben a Th1-hiányos egerek a kontroll csoporthoz hasonló mértékű nyiroködémát alakítottak ki (2) A humán vizsgálatok hasonló mechanizmusra utaló jeleket találtak (3).

Lipödéma

A lipödéma, azaz zsírodéma diétára kevésbé reagáló, szinte kizárólag nőket érintő, családi halmozódást gyakran mutató, valószínűleg fokozott helyi ösztrogén-hatás vezérelte aránytalan zsíreloszlási zavar, ahol az esetek legalább harmadában pajzsmirigy alulműködés észlelhető (4). A fenéktájon és a combokon elhelyezkedő ujjbenyomatot nem tartó zsírfelzaporodás a legtipusosabb, de előrehaladott esetben a lábszáron és a felkarok is érintettek. Mivel a zsírszövet nem túl jó támasztékul szolgál a kapillárisok számára, ezért fokozódik a szövetek közötti állományba jutó folyadékmennyiség, ami nagyobb terhelést ró a nyirokrendszerre. Ennek csak egy bizonyos határig tud eleget tenni, azaz kezelés nélkül kimerül és ujjbenyomatot tartó másodlagos nyirokkeringési zavar alakulhat ki a lábfejen és a lábszáron egyaránt. A betegség progresszivitása az esetek többségében a testsúly növekedésével hozható összefüggésbe. A zsírodéma pathomechanizmusát mindmáig nem sikerült pontosan tisztázni. A szövettani minták tágult dermális üregeket és szokatlan alakú, elsősorban tágult nyirokerek mutatnak. Mindezek ellenére úgy tűnik, hogy nem a nyirokkeringési zavar vezérli a zsírodéma kialakulását, hanem ez inkább egy kísérő jelenség. A zsírodémában a hajszálerek meglehetősen szakadékonyságot mutatnak, illetve a szövettani vizsgálatok a papillaris hajszálerek tágulatát és csökkent VE-cadherin kifejeződést jelezte. A zsírszövet tömegessé válásáért a legfrissebb adatok szerint az eddig ismeretlen okú hiperplázia és hipertrófia tehető felelőssé. A hipertrófia mellett jelentős fokú a zsírszövet elhalása és ezzel együtt a makrofág invázió és a gyulladás. A zsírszövet

mitokondriális diszfunkciója és az oxidatív stressz közvetett bizonyítékok alapján nyert valószínűsége (5).

Vénás lábszárfekély

A vénás lábszárfekély a típusos krónikus sebek fő képviselője és egyben a krónikus vénás elégtelenség leg súlyosabb formája. A magas ambuláns vénás nyomás a hajszálerekben is megjelenik, s így kapilláris hipertónia, mikroangiopátia, a belső glycoalyx borítás károsodása és szöveti hipoxia alakul ki, a károsodott endotélsejtek falán a fehérvérsejtek kitapadnak és sok helyen mikrotrombusok képződnek. Szöveti ödéma jelentkezik és a vér sejtjei, többek között a vörösvértestek is kijutnak. Egy idő után a nyirokkapillárisok nem vagy alig tudják a szövetek közötti térből a nyirokköteles folyadékot elszállítani, így kísérő nyirokkeringési zavar is kialakul, amely hátráltatja a sebgyógyulást. A vénás lábszárfekélyekhez társuló nyirokkeringési zavarra utal munkacsoportunk azon eredménye, amely bizonyította, hogy a fekélyek körül és az érintett végtagon végzett kézi nyirokdrenázs kezelés hatékony kiegészítő terápia a fekélyek gyógyításában (6). Egy másik vizsgálat az indocianin zölddel végzett fluoroszkópia segítségével a fekélyek körüli nyirok pangást tudták ábrázolni, illetve bemutatták, hogy a végtagon végzett intermittáló pneumatikus kompresszió a nyirok pangás mértékét számottevően csökkenteni tudta (7). A bőrátültetést követően a nyirokerek újdonszövődését tudták kimutatni egy gyógyult krónikus seb területén (8).

A nyiroködéma kezelése

Kompressziós terápia

A kompressziós terápia bevezetése előtt mindenképpen tisztázni kell a verőerek biztosította keringést. Klinikánkon az artériák funkciójának egyszerű meghatározását biztosítja a MESI berendezés (Mesi Ltd, Ljubljana, Slovenia), amely szinkron méri az alsó és felső végtagok fő artériáinak szisztolés vérnyomását és egy kicsiny képernyőn vagy számítógépre csatlakoztatva nagyobb nagyítással mutatja be a pulzusgörbéket (9).

A nyiroködéma kezelés hatékonyságának egyik legfontosabb mérőszáma a végtagi térfogat csökkenése. A hagyományos mérések (körfogatok, vízkiszorítás) mellett klinikánk egy fejlett optoelektronikus mérőeszközt, a Perometert használja, amely néhány másodperc alatt képes a végtagi térfogat meghatározására. Az eredmények reprodukálhatóak, számítógépes összeköttetés alapján tárolhatóak és az eredmény sorok összehasonlíthatóak (10).

Eszközök

Mind az intenzív ödéma csökkentésben, mind pedig a fenntartó kezelésben egyre nagyobb szereppel bírnak a betegek között nagy népszerűsége szert tett tépózásos kompressziós eszközök, amelyeket egyre nagyobb számban javaslunk betegeinknek (11). Magas árukra való tekintettel egyedi

méltányosság is kérelmezhető, ugyanakkor az elbírálás átfutási ideje és a gyakori és a notórius hiánypótlás kérések a NEAK részéről nem szolgálják a zökkenőmentes ellátást.

A nyiroködéma fenntartó kezelésében az éjszakai kompresszió alkalmazása is fontos, de a betegek által alkalmazott önbandázs általában nem ad elégséges eredményt, ugyanakkor a nemrégiben piacra került, a rétegei között szívacsokkákat tartalmazó tépőzáras harisnya biztosítja a tömött ödémás szövetek tartós puhítását, érdemben javítja a terápiás hatékonyságot az éjszakai visszatelődés minimalizálásával és növeli a betegek együttműködési hajlandóságát (12).

Úttörőként vizsgáltuk meg a hidrotéripia, mint kompressziós eszköz hatását nyiroködémában és az ödémacsökkentő kezelés kiegészítéseként végzett terápia ugyan nem tudott additív hatással bírni, de jelentősen növelte a betegek adherenciáját a kezeléshez.

A Vénás Betegségek Világszövetségének (UIP) kutatói első díjának támogatása keretében egy úttörő vállalkozás során az SZTE Belgyógyászati Klinika Echocardiográfiás Munkacsoportjának segítségével, *Dr. Nemes Attila Professzor Úr* irányítása alatt vizsgáltuk, hogy az alsó végtagi kompressziós kezelés milyen, a kardiovaszkuláris rendszer működését befolyásoló hatással bír. Az egyedi méretre készített sikkötött, azaz a végtaghoz a legjobban illeszkedő kompressziós harisnyanadrág szignifikánsan csökkentette a bal szívkamra alapjának rotációját, ugyanakkor változatlanul hagyta a csavarodás (twist) mértékét, melynek egyik lehetséges magyarázata a perifériás artériás rezisztencia csökkenése lehet (13).

Sebészi kezelés

Limfo-limfatikus és limfo-venosus anastomosisok létesítése, valamint az erezett nyirokcsomó és az ép nyirokcsomót tartalmazó lebenyek átültetése korábban meglehetősen heterogén, de többségében sikeres eredményt adtak, ugyanakkor a diagnosztikai lehetőségek bővülése, különösen az ritmusos összehúzódásra képes nyirokerek in vivo nem-invazív kimutatása egyértelműen javította a műtéti sikerességet (14). A legsúlyosabb stádiumú nyiroködémában a nyirok pangás miatti zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírszívás a hosszú távú kedvező eredmények miatt mára elfogadott kezelési eljárássá vált és ezt érdemes a nyirokutak rekonstrukcióját követően elvégezni (14).

Szerencsére a hazánkban a konzervatív kezelésekre nem megfelelően reagáló nyiroködémás betegeink számára szakmai együttműködés keretében egy új terápiás lehetőség vált hozzáférhetővé azzal, hogy *Dr. Mohos Balázs* plasztikai sebész Kollégánk eddig Bécsben, de rövidesen Budapesten a Városmajor Érsebészeti Klinikán a világon elérhető legfejlettebb technikai háttérrel végzi a nyirokutak rekonstrukcióját (15).

A zsírodéma kezelése

A zsírodémás végtagok állapotromlásának megakadályozásának egyik lehetősége a szigorú testsúlykontroll, míg a másik a kompressziós harisnyanadrágok viselése.

Az igen szabálytalan, kiszélesedett zsírszövet kompressziós terápiáját kizárólag a sikkötött harisnyák biztosíthatják (4).

Az előbbieken leírt, a kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatást zsírodéma esetén is megvizsgáltuk. Az egyedi méretre készített sikkötött, azaz a végtaghoz a legjobban illeszkedő kompressziós harisnyanadrág szignifikánsan csökkentette a bal szívkamra alapjának és növelte a bal kamra csúcsi rotációját, ugyanakkor változatlanul hagyta a csavarodás (twist) mértékét, melynek egyik lehetséges magyarázata a perifériás artériás rezisztencia csökkenése és egyidejűleg a végtagban lévő folyadék „áttolása” a vénás keringésbe. Ez a zsírodémás betegek szívének kiváló adaptációs tulajdonságára világít rá (16).

A vénás lábszárfekélyek kezelése

A vénás lábszárfekélyek esetén kiemelten fontos az oki kezelés, azaz a meglévő keringési zavar minél nagyobb mértékű javítása.

Kompressziós terápia

A kompressziós terápia a legmagasabb evidencia szinttel bír a nem invazív oki terápiás lehetőségek közül és a hagyományos, kompressziós pólyákkal történő kezelésben a klinikánkon mind a kétrétegű fekélyharisnyák, mind pedig tépőzáras harisnyák hatékonyak és használatuk pedig egyszerűbb, mint a kompressziós pólyáké (17).

A visszerek invazív kezelése

Mélyvénás eltérések esetén – különösen a proximális területeken – az elzáródások és szűkületek feloldása és tágitása biztosítja a megfelelő átfolyást. Az elégtelen felület és perforáns vénák megszüntetése továbbra is esszenciális a fekélyek gyógyításában (18). A hőhatáson alapuló technikák (laser, radiofrekvencia, mikrohullám) rendkívül elterjedtek a magánszférában és megfelelő érzéstelenítést igényelnek. A legegyszerűbb és meglehetősen olcsó eljárás az ultrahang vezérelt, a szklerotizáláshoz használt injekcióból speciális módszerrel készített habbal végzett visszer tömeselés (18). A beavatkozás nem igényel sem tumescens, sem általános anaesthésiát, akárcsak az elégtelen felületes visszerekbe injekciózott cianoakrilát alapú ragasztásos technika. A kedvező eredmények egyelőre viszonylag rövid távú megfigyeléseken alapulnak (tartósan magas oklúziós arány) és ugyan az eljárás költséges, de jó példával jár elől Törökország, ahol ez a beavatkozás teljes egészében támogatott.

Helyi kezelések új elemei

Természetesen a megfelelő helyi kezelés sem elhanyagolható, hiszen meglehetősen gyakran tapasztaljuk, hogy sem a megfelelő oki, sem a helyi terápia ellenére sem mutat a seb gyógyhajlamot, így még hatékonyabb helyi kezelések kidolgozására van igény.

Teljes vér terápia

A kezelés története meglehetősen régre nyúlik vissza és alkalmazása rendkívül egyszerű (19). A könyökvénából vett teljes vért steril, leginkább poliuretán szivacs elsődleges sebfezőre rakva helyezzük fel az így előkezelt kötszert a sebre és akár több napig is a seben hagyhatjuk. Megfigyeléseink alapján igen jelentős a fájdalomcsillapító hatása.

Fehérvérsejt-vérlemecke gazdag fibrin zselé

Chilében *Nelson Pinto és munkatársai* a könyökvénából vett autológ perifériás vérből centrifugálás segítségével, majd a vörösvértesteket tartalmazó állomány eltávolításával egy fehérvérsejt- és vérlemecke gazdag fibrin zselét készítettek és ezekkel kezelték a különböző eredetű krónikus sebeket, amelyeknél gyors gyógyulásokot tudnak bemutatni (20). A módszert átvéve klinikánkon hasonló hatékonyságot tudunk bemutatni, amelyet *Kui Róbert Főorvos Úr* vezetésével nemrégiben publikáltuk (21).

Őssejt kezelés

A vénás lábszárfekélyek őssejt terápiaja továbbra is jelentős potenciált hordoz magában és ennek egyik érdekes módszere a csontvelő biopsziát követően végzett helyi fekélykezelés (22), melynek során a sejteket a fekélyalapha fecskendezik, míg a fagyasztással tartósított aszeptikus humán méhlepény lokális alkalmazása is hatékonyságot mutat (23). Ettől eltérően klinikánkon a saját zsírszövetből őssejtekkel (24) végzett vénás lábszárfekély terápiaát egy ún. obszervációs klinikai vizsgálat keretében alkalmaztuk és figyelemreméltó hatékonyságot észleltünk.

Ryanodine receptorok gátlása dantrolennel

A ryanodine receptorok az izmok és az idegrendszer intracelluláris kalcium szintjének szabályozásában vesznek részt, de ezen kívül befolyásolják a hámsejtek migrációját, proliferációját, differenciációját, gyulladáscito-kin termelését és a barrier homeosztasist. SKH-1 szörtemen egerek teljes vastagságú körkörös sebeinek gyógyulását és perfúzióját a ryanodine receptor antagonistá dantrolen jelentősen fokozta, azaz vizsgálataink során egy új helyi sebkezelő szer irányában nyújtottunk perspektívát (25).

Összefoglalás

Nyiroködéma esetén a kompressziós terápia alkalmazása a legmagasabb evidencia szinttel rendelkező nem invazív beavatkozás. Ugyanakkor mind a nyiroködémák, mind a vénás eredetű lábszárfekélyek nem elhanyagolható hányada nem vagy alig reagál a szakszerűen alkalmazott kompressziós terápiára. A nyirokkeringési zavarok esetén a különböző ér anastomosisok létesítése, valamint a nyirokcsomó átültetés sikeres eredményeket adhatnak, míg előrehaladott nyiroködémában a zsírszövet felszaporodás miatt végzett zsírleszívás mára elfogadott kezelési eljárás-

sá vált. A nyiroködéma immunológiai mechanizmusainak felderítése eddig nem várt terápiás beavatkozási lehetőségekkel kecsegtetnek.

Zsírodéma esetén a hatékony és legkevésbé invazív terápia felderítése továbbra is várat magára, ugyanakkor a kompresszió folyamatosan biztosítani tudja a megfelelő nyirokáramlást.

A vénás eredetű keringési zavarokban az oki terápia, azaz a vénás keringés helyreállítása a legfontosabb, de hasonlóan eszenciális a kísérő nyirokkeringési zavar kezelése. A vénás eredetű lábszárfekélyeknél a vénás intervenciók egyértelműen javítja a gyógyhajlamot, de a fenntartó kompressziós kezelés az eredményes beavatkozások ellenére nem mulasztható el. A vénás lábszárfekélyek új helyi terápiás lehetőségei megfelelő kiegészítői vagy helyettesítői lehetnek a standard eljárásoknak.

IRODALOM

1. *Szolnoky G., Dobozy A., Kemény L.*: Towards an effective management of chronic lymphedema. *Clin Dermatol.* (2014) 32, 685-691.
2. *Ly C.L., Nores G.D.G., Kataru R.P., és mtsai.*: T helper 2 differentiation is necessary for development of lymphedema. *Transl Res.* (2019) 206, 57-70.
3. *Wolf S., von Atzigen J., Kaiser B. és mtsai.*: Is lymphedema a systemic disease? a paired molecular and histological analysis of the affected and unaffected tissue in lymphedema patients. *Biomolecules.* (2022) 12, 1667.
4. *Forner-Cordero I., Forner-Cordero A., Szolnoky G.*: Update in the management of lipedema. *Int Angiol.* (2021) 40, 345-357.
5. *Ernst A.M., Bauer H., Bauer H.C. és mtsai.*: Lipedema Research-Quo Vadis? *J Pers Med.* (2022) 13, 98.
6. *Szolnoky G., Tuczai M., Macdonald J.M., és mtsai.*: The adjunctive role of manual lymph drainage in the healing of venous ulcers: a comparative pilot study. *Lymphology.* (2018) 54, 148-159.
7. *Rasmussen J.C., Aldrich B.M., Tan I., és mtsai.*: Lymphatic transport in patients with chronic venous insufficiency and venous leg ulcers following sequential pneumatic compression. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* (2016) 4, 9-17.
8. *Ngo Q., Suami H., Koelmeyer L., és mtsai.*: Lymphatic reconstruction possible after meshed skin grafting? *Lymphology.* (2018) 51, 132-135.
9. *Špan M., Geršak G., Millasseau S.C., és mtsai.*: Detection of peripheral arterial disease with an improved automated device: comparison of a new oscillometric device and the standard Doppler method. *Vasc Health Risk Manag.* (2016) 12, 305-311.
10. *Adriaenssens N., Buyl R., Lievens P., és mtsai.*: Comparative study between mobile infrared optoelectronic volumetry with a Perometer and two commonly used methods for the evaluation of arm volume in patients with breast cancer related lymphedema of the arm. *Lymphology.* (2013) 46, 132-143.
11. *Ehmann S., Whitaker J.C., Hampton S., és mtsai.*: Multinational, pilot audit of a Velcro adjustable compression wrap system for venous and lymphatic conditions. *J Wound Care.* (2016) 25, 513-520.
12. *Mestre S., Gaillard G., Benhamou M., és mtsai.*: An auto-adjustable night garment to control early rebound effect of edema volume after intensive phase of decongestive lymphedema therapy. *Lymphat Res Biol.* (2017) 15, 364-370.
13. *Nemes A., Kormányos Á., Domsik P., és mtsai.*: The effects of lower body compression on left ventricular rotational mechanics in lymphoedema (from the MAGYAR-Path Study). *ESC Heart Fail.* (2021) 8, 4328-4333.

14. *Tzou C.J., Steinbacher J., Czedik-Eysenberg M., és mtsai.*: Institutionalization of reconstructive lymphedema surgery in Austria-Single center experience. *J Surg Oncol.* (2020) *121*, 91-99.
15. *Mohos B., Czedik-Eysenberg M., Steinbacher J., és mtsai.*: Long-term use of ultrasound for locating optimal Iva sites: a descriptive data analysis. *J Reconstr Microsurg.* (2022) *38*, 238-244.
16. *Nemes A., Kormányos Á., Domsik P., és mtsai.*: The impact of lower body compression garment on left ventricular rotational mechanics in patients with lipedema-Insights from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Clin Obes.* (2020) *10*, e12380.
17. *Cox A., Bousfield C.*: Velcro compression wraps as an alternative form of compression therapy for venous leg ulcers: a review. *Br J Community Nurs.* (2021) *26*, S10-S20.
18. *Gohel M.S., Heatley F., Liu X., és mtsai.*: A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med.* (2018) *378*, 2105-2114.
19. *Triquet B., Ruffieux P., Mainetti C., és mtsai.*: Topical haemotherapy for leg ulcers. *Dermatology.* (1994) *189*, 418-420.
20. *Pinto N.R., Ubilla M., Zamora Y., és mtsai.*: Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets.* (2018) *29*, 468-475.
21. *Kui R., Vasas J., Szolnoky G., Kemény L.*: Vénás lábszárfekély sikeres kezelése vérlemezkében gazdag fibrin segítségével. *BVSZ.* 2020 (96), 303-306.
22. *Otero G., Agorio C., Sujanov A., és mtsai.*: Autologous bone marrow-derived cells for venous leg ulcers treatment: a pilot study. *Cytotherapy.* (2019) *21(2)*, 189-199.
23. *D'Costa W.F., Kurtz Phelan D.H.*: Surgical Application of Viable Cryopreserved Placental Membrane for the Treatment of Chronic Wounds in 12 High-risk Patients. *Wounds.* (2018) *30*, 324-328.
24. *Konstantinow A., Arnold A., Djabali K., és mtsai.*: Therapy of ulcer cruris of venous and mixed venous arterial origin with autologous, adult, native progenitor cells from subcutaneous adipose tissue: a prospective clinical pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2017) *31*, 2104-2118.
25. *Degovics D., Hartmann P., Németh I.B., és mtsai.*: A novel target for the promotion of dermal wound healing: Ryanodine receptors. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2019) *366*, 17-24.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.08.

Az STI szakrendelés kihívásai az elmúlt 19 évben a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán*

Challenges of the STI outpatient clinic at the Department of Dermatology and Allergology University of Szeged in the past 19 years**

GAÁL MAGDOLNA DR., CSÁNYI ILDIKÓ DR.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

A szexuális úton terjedő fertőzések ellátása sok kihívást rejt. Sok esetben a diagnózis felállítása nem könnyű, differenciáldiagnosztikai szempontból sok kórkép merül fel. A klasszikus nemi betegségek, a szifilisz és a gonorrhoea gyakorisága az utóbbi két évtizedben fokozatosan növekedett, a betegek gondozása, a kontaktuskutatás egyre több időt követel. A venerológusnak mindig naprakész ismeretekkel kell rendelkeznie a szexuális úton terjedő fertőzések tüneteivel, terjedési módjával, korszerű kezeléssel – beleértve a kórokozók gyógyszer rezisztenciáját is – kapcsolatban. A társszakmákkal való együttműködés különösen fontos. Az elmúlt években hazánkban is elterjedt a korábban trópusi nemibetegségként ismert lymphogranuloma venereum, tavaly pedig egy új kórkép jelent meg, a majomhimlő. A szerzők áttekintést kívánnak nyújtani az STI ambulancia feladatiról, kihívásairól, illetve saját majomhimlős esetüket mutatják be röviden.

Kulcsszavak:

szexuális úton terjedő fertőzések – STI –
venerológia – szakrendelés

SUMMARY

Treatment of sexually transmitted infections can be a real challenge. Establishing the diagnosis is not always an easy task, many diseases come up from a differential diagnostic view. The frequency of the classic venereal diseases - namely gonorrhoea and syphilis - has increased in the last two decades. Patient care and contact research requires more and more time. Venerologists must have up-to-date knowledge about the symptoms, ways of propagation and actual treatment of the sexually transmitted infections, included the antibiotic resistance of the pathogens. Cooperation with colleagues of other specialties is of utmost importance. In the last few years several cases of lymphogranuloma venereum, previously known as a tropical STI, have been reported in Hungary. In addition, last year we have faced a new disease, the monkeypox. The authors provide an overview of the tasks and challenges of the STI outpatient clinic and present a case of monkeypox.

Key words:

sexually transmitted infections – STI –
venerology – outpatient care

A szexuális úton terjedő fertőzések (sexually transmitted infections, STI) ellátása sok kihívást rejt. Sok esetben a diagnózis felállítása nem könnyű, differenciáldiagnosztikai szempontból sok kórkép merül fel, az intim panaszok okozta speciális helyzet az orvos részéről nagyfokú empátiát, jó kommunikációs készséget, rugalmasságot, időnként humorérzetet igényel. A klasszikus nemi betegségek, a szifilisz és a gonorrhoea gyakorisága az utóbbi két évtizedben fokozatosan növekedett, már nem számít

ritkaságnak. A klasszikus nemibetegséggel diagnosztizált páciensek és partnereik gondozásában a gondozónők munkája nélkülözhetetlen. A venerológusoknak óriási felelőssége van a fertőzések korai ellátásában, a fertőzési lánc mielőbbi megszakításában és a prevencióban, a páciensek edukációjában. A humán papillomavírus fertőzés okozta kórképek megelőzésében a védőoltás lehetőségéről való tájékoztatás kulcsfontosságú. Chlamydia trachomatis fertőzések szűrése, diagnosztizálása szintén kiemelkedő je-

lentőségű, hiszen a fertőzésnek súlyos szövődményei lehetnek, akár újszülött korban is, illetve újabban hazánkban is terjed a szintén Chlamydia trachomatis egyéb szerotípusai által okozott lymphogranuloma venereum, mely nem csak a klasszikus lefolyást követheti, hanem súlyos proctitisszel is járhat és akár gyulladásozós bélbetegség gyanúját is keltheti. Tavaly pedig egy új fertőzéssel, a majomhimlővel is alaposan meg kellett ismerkednünk a korai felismerés, kezelés és a terjedés megakadályozása érdekében. A venerológusnak mindig naprakész ismeretekkel kell rendelkeznie a szexuális úton terjedő fertőzések tüneteivel, terjedési módjával, korszerű kezeléssel kapcsolatban, beleértve a kórokozók gyógyszer rezisztenciáját is. A társszakmákkal (mikrobiológussal, laboratóriumi orvossal, szemészszel, neurológussal, kardiológussal, neonatológussal) való együttműködés különösen fontos.

Az STI ambulancia rövid története

A megyei és városi, majd egységes szegedi Bőr- és Nemibeteg Gondozó Intézet által végzett nemibeteg ellátás mellett klinikánkon 1992-ben Dobozy Attila professzor úr kezdeményezésére megalakult az STD ambulancia, melyet kezdetben Gaszner Gabriella, később Földes Márta vezetett. Egészen korán, az STD ambulancia működésének kezdetekor az Országos Bőr- és Nemibeteg gondozó Intézet (OBNI) munkatársainak útmutatásával és Husz Sándor Professzor Úr közreműködésével klinikánkon is bevezetésre került a Chlamydia trachomatis immunfluoreszcens diagnosztikája, majd néhány év múlva elérhetővé vált a PCR is. 2009-ben (ekkor a szegedi Bőr- és Nemibeteg Gondozó már az egyetemhez tartozott) a Földes Márta által vezetett klinikai STD ambulancia átkerült a BNG épületébe a Kálvin térre. Tabák Réka 2008-2011-ig szintén jelentős részt vállalt az STI ellátásban és az oktatásban. Gaál Magdolna 2011-től csatlakozott az STI ambulanciához és 2013-ban vette át az STI ambulancia vezetését. Mihályi Lilla, Kovács Krisztina szintén évekig jelentős munkát vállalt az STI betegek ellátásában. 2016-ban pedig a teljes Bőr- és Nemibeteg Gondozó Intézet átköltözött a Bőrklínika épületébe és egyesült a klinika általános bőrgyógyászati ambulanciáival, az STI ambulancia pedig ismét a klinika épületében működött tovább. Jelenleg a betegellátást és gondozást a cikk két szerzője végzi.

Az STI ambulancia feladatai

A betegellátás ambulanciánkon előjegyzés alapján történik, kivéve sürgős panasszal érkező páciensek esetében. Azonnali ellátást igényel a nemi szerv kialakult seb, primer genitális herpesz fertőzés, valamint húgycsőfolyás, gonorrhoea, syphilis gyanúja.

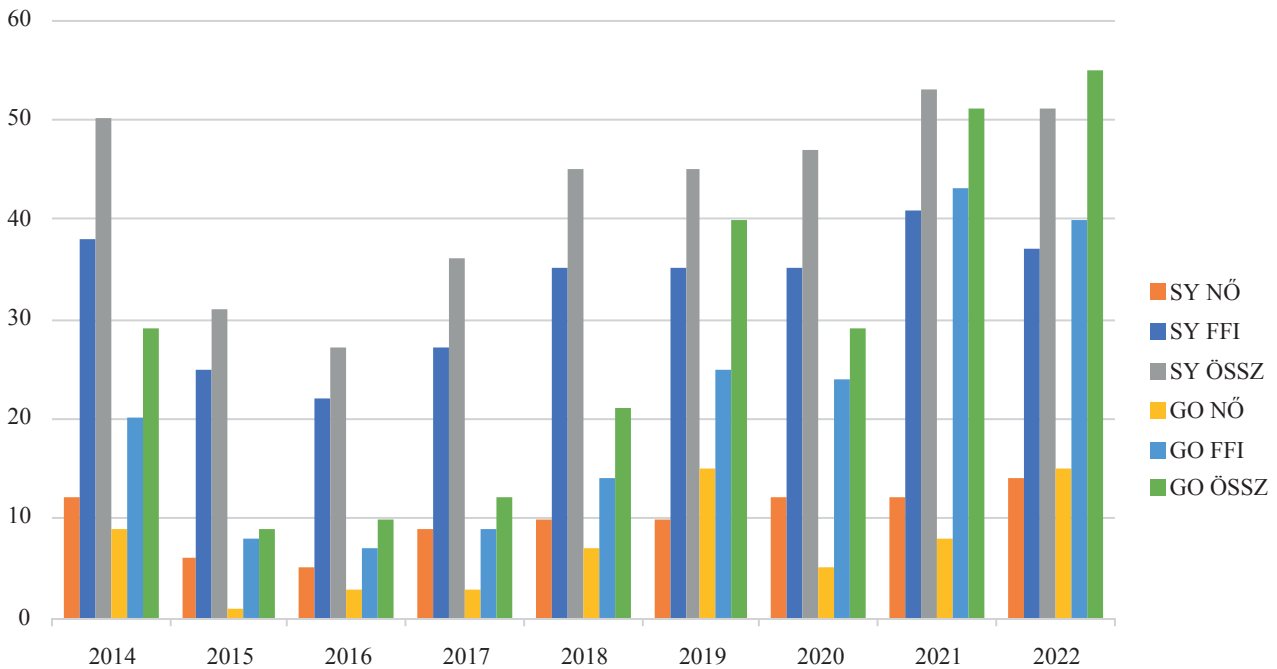
Az STI szakrendelés feladata a panaszos beteg ellátása, diagnózis felállítása a klinikai kép, mikrobiológiai vizsgálatok és egyéb, kiegészítő vizsgálatok, pl. mikroszkópos vizsgálat alapján, majd a diagnózisnak megfelelő, célzott, korszerű kezelés. Tisztában kell lennünk azzal, hogy

milyen mintát vegyünk, honnan, milyen mikrobiológiai vizsgálatra. Ritkán szövettani mintavételre is szükség lehet. Szexuális úton terjedő fertőzés igazolódása esetén tanácsadás, tájékoztatás, kontaktuskutatás, illetve gondozásbavétel, gyógyulás ellenőrzése (test of cure) szükséges. Gonorrhoeás és syphilitikus betegeket a szakmai kollégium módszertani ajánlásában meghatározott gondozási időtartam alatt bizonyos időközönként be kell hívni, fizikális vizsgálatot és szerológiai vizsgálatokat kell végezni. A gonorrhoea, a syphilis, az urogenitális Chlamydiás és a lymphogranuloma venereum bejelentendő betegségek. Fentiekén kívül az újonnan észlelt HIV fertőzés is bejelentendő, de a beteg neve nélkül, csak epidemiológiai adatokkal. A bejelentést online, az OSZIR (Országos Szakmai Információs Rendszer) programban kell megtenni. Egyéb feladatok közé tartozik, hogy a korábban syphilis miatt kezelt gravidát be kell hívni és biztosító penicillin kúrában kell részesíteni. Syphilisszel kezelt anya újszülöttjét neonatológusokkal, gyermekbőrgyógyással, később a területileg illetékes bőrgondozó intézettel együttműködve szűrni és gondozni, szükség esetén kezelni kell. A szűrővizsgálatok szerepét nem lehet eléggé hangsúlyozni és ebben a bőr- és nemibeteg gondozóknak, valamint az STI ambulanciáknak élen kell járniuk. HIV, syphilis, hepatitis B és C szűrés teszi lehetővé a tünetmentes fertőzöttek azonosítását. Terhesség rutinszerű Chlamydia szűrése indokolt lenne, bár ezt rendeletileg nem írják elő. A betegek edukációjának nagy szerepe van a prevencióban is, például a humán papillomavírus (HPV) fertőzéssel kapcsolatos ismeretek átadása, a HPV elleni védőoltásról való tájékoztatás, oltás felírása és beadása fontos feladatunk. A betegedukációval további célunk a tudatosság, előrelátás elérése a szexuális élet területén is, a védekezés (óvszerhasználat) gyakorlatának növelése, az újrafertőződés megakadályozása.

Az STI ambulancia jelenleg átlagosan 250 beteget lát el havonta, a betegvizitek száma 290 körül van egy hónapban. Jelenleg heti három napon van STI rendelés, ennek bővítését tervezzük. 2015-2018-ig kis mértékű visszaesés volt ambulanciánkon a syphilisszel és gonorrhoeával gondozott betegek számában, de 2019 óta ismét több beteget diagnosztizáltunk a klasszikus nemibetegségekkel, főleg a gonorrhoea gyakorisága nőtt meg régióinkban kifejezetten (1. ábra), ez most 2023 első heteiben még észrevehetőbb. A nagy betegforgalom ellenére nagyon fontos időt szánni a páciensekkel való kommunikációra.

Egyéb kihívások és új kórképek a venerológiában

Klinikánk STI ambulanciáján nem csak a szoros értelemben vett szexuális úton terjedő fertőzések és genitális régióra lokalizálódó bőrbetegségek diagnosztikája, kezelése történik, sok páciens jelentkezik hüvelyi panaszokkal, hüvelyi folyással, melynek hátterében vaginitisek, vaginosisok állhatnak, így a vizsgálathoz a hüvelyi pH mérése és hüvelykenet mikroszkópos vizsgálata is hozzátartozik. Labor diagnosztikai vizsgálatok alapvetőek az ellátásban, így szorosan együttműködünk a Szegedi Tudományegyetem



1. ábra

STI ambulanciánkon a gondozott betegek száma évente 2014-2022 között (SY NŐ: syphilis miatt gondozott nőbetegek száma, SY FFI: syphilis miatt gondozott férfibetegek száma, SY ÖSSZ: syphilis miatt gondozott betegek száma összesen, GO NŐ: gonorrhoea miatt gondozott nőbetegek száma, GO FFI: gonorrhoea miatt gondozott férfibetegek száma, GO ÖSSZ: gonorrhoea miatt gondozott betegek száma összesen)

Klinikai Mikrobiológiai Intézetével, a Csongrád-Csanád Vármegyei Kormányhivatal Népegészségügyi Főosztály mikrobiológiai laboratóriumával és a Nemzeti Népegészségügyi Központ Mikrobiológiai Laboratóriumával.

Magyarországon a *Chlamydia trachomatis* L1-3 szerotípusa által okozott, korábban csak trópusi nemibetegségként ismert első lymphogranuloma venereum (LGV) esetet 2012-ben diagnosztizálták a nyíregyházi bőr- és nemibeteg-gondozóban, 2018-ban már 33 LGV-esetet észleltek hazánkban (1). 2015-ben *Bánvölgyi András* és munkatársai az első hazai lymphogranuloma venereum esetekről közleményben számoltak be (2). Nemi szervben jelentkező seb, inguinalis lymphadenomegalia, vagy gyulladáshoz vezető bélbetegséget utánzó proctitis panaszok esetén gondolni kell rá, és meg kell tenni a megfelelő diagnosztikai lépéseket. Az elmúlt év pedig egy új betegséggel szembesített minket, a majomhimlős esetek megjelentek hazánkban is. Majomhimlős fiatal férfibetegünk esetét ebben a cikkben alább bemutatjuk. Egyre gyakrabban találkozunk kevert fertőzésekkel, valamint a HIV fertőzöttek között megjelenő egyéb nemi úton terjedő fertőzésekkel, melyek lefolyását, tüneteit a HIV fertőzés befolyásolhatja.

Kontaktuskutatás és a gondozónői munka jelentősége

Bármilyen fertőző betegség esetén a cél a fertőzési lánc megszakítása, tehát a fertőzött, de esetleg tünetmentes személyek azonosítása és mielőbbi kezelése. A kontaktus-

kutatás azt jelenti, hogy a szexuális úton terjedő fertőzésben szenvedő beteg korábbi szexuális partnereit értesítjük, vizsgálatra behívjuk, fertőzöttségüket megerősítjük vagy kizárjuk, és preventív vagy célzott kezelésben részesítjük (3). A személyes találkozás során nagyon fontos a bizalomkeltő, ítélkezésmentes légkör megteremtése, hiszen el kell nyerni a páciens bizalmát, máskülönben nehezen várhatjuk, hogy őszintén beszéljen szexuális életéről, a fertőződés módjáról. Ugyanakkor nagyon fontos a betegséggel kapcsolatos ismeretek átadása, felvilágosítás a terjedés módjáról, a lappangási időről, szükséges vizsgálatokról, a kezelésről és a jövőbeni megelőzés lehetőségeiről. A kontaktuskutatás nem könnyű. Sokszor ismeretlen a partner, weboldal vagy társkereső alkalmazás nem mindig teszik lehetővé az alkalmi partner azonosítását, illetve rendezvények, szórakozóhelyek, csoportos összejövetelek megkönnyítik a gyors szexuális kapcsolat létesítését, elérhetőség vagy személyes adatok megosztása nélkül. A gondozás során a gondozónő munkája felbecsülhetetlen segítséget nyújt, gyakran ő tartja a kapcsolatot a páciensekkel, behívja őket, telefonon beszél velük, de arra is volt példa, hogy a gondozónő személyesen ment ki a páciens lakhelyére, és beszélte rá a páciens a gondozóban való megjelenésre, akit más módszerrel nem tudtunk behívni kontroll vizsgálatra. Rendőri intézkedésre nincs módunk a betegek előállítása céljából és kényszer gyógykezelést sem alkalmazhatunk. Az elmúlt 19 évben kiemelkedő gondozói munkájukért köszönet illeti Kohajda Mónikát, Horváth Györgyné Tündét, Mészárosné Szili Editet, Sashegyi Álmosné Ibolyát, Bernátné Vízvári Ibo-

lyát, Csányiné Zrínyi Ilonát, Slávikné Kelemen Adriennét, Farkas-Csamangóné Szabó Erikát.

Oktatói, kutatási munka

Rendszeresen tartottunk és tartunk továbbképzést kolégák számára (SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Továbbképző Hét illetve Továbbképző Napok, Infektológus Továbbképző napok, Urológiai Klinika továbbképzései, Magyar Nőorvos Társaság Nagygülése, Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika által szervezett Továbbképzés, Házi orvos Továbbképzések), mikroszkópos tréningeket, valamint a graduális képzésben előadásokat. Minden évben képviseljük klinikánkat a Magyar STI Társaság Nagygülésén és a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygülésén is STI témakörben. 2011-ben Tabák Réka kollégánknak tartott előadást Rigában syphilis epidemiológiáról a IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) kongresszuson. Földes Márta szervezésében regionális STI Ülésre is sor került.

Összefoglalónk a hüvelyflórával kapcsolatos új ismeretekről a Magyar Nőorvosok Lapjában jelent meg (4). Tabák Réka 2010-ben az Orvosi Hetilapban írt a connatalis syphilisről (5).

Vizsgáltuk a citolitikus vaginosis és a bakteriális vaginosis hajlamosító tényezőit, a condyloma acuminatum gyógyulását befolyásoló tényezőket.

Elkészült szakdolgozatok STI és genitális dermatosisek témakörben:

Nemi szervek fekélyképződéssel járó betegségei, 2014, Csehák Veronika (témavezető: Gaál Magdolna)

Citolitikus vaginosis hajlamosító tényezői, 2016, Makai Eszter (témavezető: Gaál Magdolna)

Bakteriális vaginosis hajlamosító tényezőinek vizsgálata, 2018, Berze Angéla (ez a munka a helyi TDK konferencián előadás formájában bemutatásra került) (témavezető: Gaál Magdolna)

Condyloma acuminatum gyógyulását befolyásoló tényezők 2020, Babiák Lilla (témavezető: Gaál Magdolna).

Majomhimlős esetünk bemutatása

2022. október közepén soron kívüli ellátásra jelentkezett a 26 éves férfibeteg klinikánk általános ambulanciáján bőrtünetei miatt. Elmondása alapján észlelésünket megelőzően 2 héttel 4-5 napig tartó láz (38-39°C) és napi 10-15 alkalommal vizes jellegű hasmenése jelentkezett. Házi orvos javaslatára azythromycin antibiotikumot kezdett szedni. 3 nappal a gyógyszereszedés megkezdését követően észlelte a jobb csuklóján egy vörös, kezdetben panaszt nem okozó folt, majd göbcsse megjelenését. Ezzel nagyjából egyidőben végbéltáji fájdalom is jelentkezett, mely miatt proktológusnál járt. Leírás alapján az anoscopos vizsgálat során a végbél kezdeti szakaszán kisebb erosiok, fekélyek jelenlétét detektálták. Mindezek alapján anális fissura diagnózisa került felállításra, fájdalomcsillapító kúpot javasoltak, de a beteg panaszai nem enyhültek. Időközben a fentebb leírt bőrtünetek testszerte terjedni kezdtek, néhány közülük hólyagosossá és fáj-

dalmassá vált. Ekkor jelentkezett klinikánkon. Észlelésünk alkalmával testszerte elszórtan voltak a háton, hónaljban, felső és alsó végtagokon lencsényi erythemás papulák és főleg erosiok, melyeket helyenként pörk fedett (2. a, b, c, d. ábra). Továbbá az anusnyílás mellett egy kisebb érményi felületes ulcus volt látható (2. c ábra). Inguinalisan mindkét oldalon néhány borsónyi, fájdalommentes nyirokcsomót tapintottunk. Kiemelendő továbbá a jobb thenar területén egy kisebb borsónyi, szabályos, éles szélű, erythemás gyűrűvel övezett, sárgásfehér bennéjú, tömött, fájdalommentes tapintatú papulopustula (3. a, b ábra). Ekkor a hasmenés és a láz már nagyjából 1 hete megszűnt. Vezető panaszként a végbéltáji fájdalmat említette, melyet vizuális analóg skálán (VAS) 4-5, székeléskor VAS 10 erősségűnek jelzett. Távolabbi anamnézisében ismert, kezelt betegség nem szerepelt, gyógyszerrel rendszeresen nem szedett, gyógyszerterületérzékenység nem volt ismert. A klinikai kép és tünetei alapján felmerült STI csoportba tartozó betegség, elsősorban majomhimlő lehetősége is, így partnerei felől érdeklődtünk. Állandó partnere ekkor nem volt, tünetei kezdetét megelőzően körülbelül 3 héttel, azt megelőzően 3 hónappal volt 1-1 alkalommal férfi alkalmi partnere, akikkel szórakozóhelyen ismerkedett meg. Elmondása alapján külföldön nem járt. A betegnél HIV, syphilis szerológiára vérvétel, valamint tekintettel arra, hogy majomhimlő gyanúja is felmerült, ezirányban szerológiai vérvétel történt. Orr-garatból, steril megnyitást követően hólyagbennékből és hólyagalapból mintavétel történt, továbbá székletmintát küldtünk a Klinikai Mikrobiológiai Intézetbe. Egyéb, teljes körű STI szűrés részeként tervezett bakteriológiai mintavételeket a húgycső, orr-garat és anus területéről halasztottuk, tekintettel, hogy a beteg 1 héten belül még antibiotikumot szedett. Bőrtünetei miatt dezinficiens, antisepticus, a későbbiekben hámosító lokális kezelést, valamint végbéltáji fájdalom miatt suppositorium analgeticum forte FoNo VIII. végbélkúpot javasoltunk. Tekintettel arra, hogy a beteg általános állapota hospitalizációt nem igényelt, ugyanakkor majomhimlő lehetősége is felmerült, a beteg a karanténkötelezettségét a szabályoknak megfelelően, Házi orvosának értesítését követően otthonában teljesítette. Majomhimlő irányában végzett PCR vizsgálatok minden lokalizációból vett minta esetében pozitív eredményt adtak. HIV és syphilis szerológia negatív eredménnyel zárult. A későbbi időpontban levett bakteriológiai minták esetében a húgycsőből sok telep Haemophilus parainfluenzae tenyésztett, a vizsgálatok egyéb STI irányában negatívak lettek. A majomhimlő irányú mintavételeket a protokollnak megfelelő gyakorisággal és módon ismételtük, melyek közül először a garat, majd a többi lokalizáció mintájának PCR vizsgálatai is negatív eredményt adtak. A beteg szubjektív panaszai a javasolt kezelés mellett jelentős javulást mutattak, majd 1 hét alatt teljesen tünetmentessé vált (4. a, b, c, d. ábra). Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy látszólag össze nem függő panaszok hátterében is állhat egyetlen betegség.

Jövőbeni perspektívák a venerológiai ellátásban

Az STI szakambulancián sürgető feladat a szakorvosok számának növelése és rendelési idő bővítése az ellátandó páciensek számának folyamatos növekedése miatt. Valószínűleg lesznek még a majomhimlőhöz hasonlóan új



2. a, b, c, d ábra
A majomhimlős beteg bőrtünetei az első észlelés alkalmával



3. a, b ábra
Egy típusos bőrtünet és dermoszkópos képe az első észleléskor, ahonnan később a mintavétel is történt



4. a, b, c, d ábra

Tünetmentes állapot a kezelést és negatív eredményeket követően

fertőzések, illetve a jelen tendenciák folytatódása esetén az STI panaszokkal jelentkező páciensek száma tovább nő. A kórokozók rezisztenciája bizonyos antibiotikumokkal szemben, illetve multi-rezisztens törzsek már most is problémát jelentenek, így az újabb antibiotikumok kifejlesztése elengedhetetlen. A jövőben a mikrobiológiai, molekuláris biológiai diagnosztikai módszerek korszerűsítése, a vizsgálati módszerek szenzitivitásának és specifitásának további javulása, így a mikrobiom még alaposabb megismerése várható. Az újabb tudományágak, mint a farmako-genomika, vagy farmako-mikrobiomika, bioinformatika hihetetlen lehetőségeket rejtenek, például mesterséges intelligencia segíthet a diagnosztikában.

IRODALOM

1. *Tisza T*: Új trendek és kihívások a szexuális úton terjedő fertőzések területén. *Magyar Tudomány*. (2020) *181(3)*, 329–342.
2. *Bánvölgyi A, Balla E, Bognár P, és mtsai.*: Lymphogranuloma venereum: első hazai esetek. *Orv Hetil.* (2015) *156(1)*, 36–40.
3. *Pónyai K, Várkonyi V*: A venerológiai ellátás alapelvei a XXI. Században. *Medical Tribune*. (2008) *6(24)*, 12.
4. *Gaál M*: Új ismereteink a hüvelyflóráról. *Magyar Nőorvosok Lapja*. (2022) *85(4)*, 82-83.
5. *Tabák R, Tabák A, Várkonyi V*: Connatalis syphilis. *Orv Hetil.* (2010) *151(2)*, 54-61.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.10.

Gyermekvállalás és psoriasis – a betegség szisztémás terápiás lehetőségeinek összefoglalása

Family planning and psoriasis – review on systemic therapeutic possibilities of the disease

GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2}, GYULAI ROLLAND DR.³, HOLLÓ PÉTER DR.⁴,
KEMÉNY LAJOS DR.^{5,6}, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2,7}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika²

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs³

Semmelweis Egyetem, Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest⁴

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged⁵

HCEMM-USZ Skin Research Group, Szeged⁶

ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport⁷

ÖSSZEFOGLALÁS

A gyermekvállalás során a psoriasisos bőrtünetek kezelése nagy kihívást jelent. A lokális kezelések, illetve az UVB fényterápia biztonságosan használhatók terhességben is, de a kiterjedt középsúlyos-súlyos formákban alkalmazásuk nem elegendő. A pikkelysömör szisztémás kezelésében számos konvencionális és új, biológiai terápia is törzskönyveztetett, de ezek jelentős részének alkalmazása a terhességet tervező, a terhes, vagy a szoptató anyákban külön megfontolást igényel. Több szisztémás gyógyszer használata ilyen speciális esetekben kontraindikált. A szerzők a jelen cikkben összefoglalják a terhesség és szoptatás során elérhető szisztémás kezelési lehetőségeket plakkos psoriasisban.

Kulcsszavak:

plakkos psoriasis – szisztémás kezelés –
terhesség – szoptatás – TNFalfa gátló –
certolizumab pegol

SUMMARY

Expecting a child may bring challenges into the treatment of psoriasis. Topicals and UVB phototherapy may safely be used in pregnancy, however their application may not be adequate in moderate-to-severe forms of the disease. Many conventional systemic and new biological therapies are available in psoriasis, but their application to a woman who is planning to have a child or the one who is pregnant or is in breastfeeding period requires careful considerations. A lot of these systemic drugs are contraindicated in these special cases. In this article the authors review the various systemic treatments available in pregnancy or breastfeeding for a patient with plaque-type psoriasis.

Key words:

plaque psoriasis – systemic treatment –
pregnancy – lactation – TNFalpha inhibitor –
certolizumab pegol

A psoriasis prevalenciája a gazdaságilag fejlett országokban, így Magyarországon is, körülbelül 2% (1,5-5%) (1). Figyelembe véve, hogy az életkor szerinti eloszlásból adódóan a betegek kb. fele van egy adott időben reprodukív életszakaszban, akkor ez a csoport 100000 embert is érinthet. Mivel a betegségre jellemző nemi eloszlásból következően a betegek fele nő, és a harmaduk közép-
súlyos psoriasisban szenved, úgy akár 10000 fertilis nőt is érinthet egy időben hazánkban a kérdés: milyen hatékony és biztonságos szisztémás terápiát alkalmazhatunk psoriasisban terhességet tervező, terhes, vagy szoptató nők számára?

A terhességben használható szisztémás terápiák biztonságossági kategorizálása több mint 30 éven át, egészen

a közelmúltig, az Amerikai Gyógyszerhatóság (FDA) által bevezetett, humán és állatkísérleti adatokból származó eredményeket felhasználó, A-B-C-D-X osztályozáson alapult. A felmérések szerint azonban ez a tetszőleges módon kialakított, nem következetesen alkalmazott forma már túlhaladottá, pontatlanná, egyes esetekben félrevezetővé vált, és szükség volt új rendszer létrehozására. 2015-ben az FDA új módszert vezetett be a terhesség és szoptatás alatt alkalmazható gyógyszerek hatásának és biztonságosságának jelölésére. Ez a PLLR (Pregnancy and Lactation Labeling Rule) szabályrendszer, mely részletesen, az elérhető klinikai vizsgálatok eredményein is alapulva, a terhesség lefolyásában bekövetkező változásokat is figyelembe véve jelöli a gyógyszerek anyákra és magzatra gyakorolt hatásainak előnyeit és hátrányait, így pontosabb segítséget nyújt a készítmények alkalmazhatóságával kapcsolatban (2).

A hatékonysági és biztonságossági eredmények a konvencionális terápiák tekintetében legtöbbször a fellelhető irodalmi bizonyítékok mellett a tapasztalatból, míg a legújabb biológiai terápiák esetében a szigorúan megtervezett és végrehajtott klinikai vizsgálatokból származnak. A terhes/szoptató anya azonban, mint vulnerábilis populáció kimarad ezekből a vizsgálatokból, így ezen a téren eredményeink is korlátozottak. A psoriasis kezelésében törzskönyvezett szisztémás hatású gyógyszerek száma fordított arányban áll a terhességben való biztonságos alkalmazásukról szóló információk elérhetőségével (3).

Jelen cikk a plakkos psoriasis és a terhesség kölcsönhatását és a terhesség, majd a szoptatás időszaka alatt alkalmazható szisztémás terápiás lehetőségeket járja körül.

Hogyan viszonyuljunk a reprodukzív életszakaszban lévő pikkelysömörös beteghez?

Mivel a terhességek psoriasisban gyakran nem tervezetten történnek, nagyon fontos, hogy kezelőorvosként a betegség menedzselése során találjunk és fordítsunk időt arra, hogy minden fertilis életkorban lévő nővel (és férfival), beszéljünk a gyermekvállalás és a terápia kérdéseiről. Ennek során – függetlenül attól, hogy éppen teherbe akarnak-e esni, vagy sem – szót kell ejtenünk a hatékony fogamzásgátlásról, az immunizálási lehetőségekről és a terápia terhesség/szoptatás alatti esetleges változtatásairól (pl. a kezelés megszakítása, vagy felkészülés a tünetek rosszabbodásának lehetőségére, stb). A psoriasisos betegek 65%-a terhesség alatt abbahagyja az aktuális kezelést, és ezen betegek közel fele orvosi konzultáció nélkül hozza meg döntését (4).

Hogyan hat a psoriasis a női fertilitásra?

Bár a pikkelysömör önmagában a fertilitást nem befolyásolja, szignifikánsan rontja a betegek életminőségét, és különösen igaz ez a gyermekvállalást tervező nőkre (5). A psoriasisos betegek körében 22%-kal kisebb a gyermekvállalási hajlandóság, mint az átlagpopulációban. Ennek

több, egymással csak részben összefüggő oka lehet, mint a bőrtünetek terhesség alatti vagy utáni kiújulásától, a betegség átörökítésétől, a betegségnek és a gyógyszereknek a magzatra gyakorolt ártalmas hatásától való félelem. Emellett a kórkép csökkentheti a szexuális aktivitást is az átlag populációhoz viszonyítva (6).

Hogyan hat a psoriasis a terhességre?

A betegségnek a magzatra és a terhesség kimenetelére való hatását tekintve (pl. spontán abortusz, koraszülés, alacsony születési súly, császármetszés, makroszomia stb. előfordulása) ugyan ellentmondásos megfigyelési adatok állnak rendelkezésünkre (7), de a betegségben gyakran előforduló ko-morbiditások (pl. obesitas, cukorbetegség, hypertonia/preeklampszia, depresszió, stb.), illetve egyéb faktorok (pl. dohányzás, alkohol) bizonyítottan negatívan befolyásolhatják a terhességet és annak kimenetelét (3), így elengedhetetlen a multidiszciplináris megközelítés a terhes psoriasisos betegek esetén (8).

Hogyan hat a terhesség a psoriasisra?

Általánosságban elmondható, hogy a betegek 30-65%-ában javulnak a bőrtünetek a terhesség alatt, mely javulás elsősorban a terhesség kezdetén alakul ki, és a betegek fele akár teljes remissziót is tapasztalhat. Az anyai hormonhatás változásaira kialakuló immunológiai „shift”, a magzat védelme érdekében T helper 2 (Th2) sejtes effektor választ indukál, mely magyarázhatja egyes betegekben a klinikai tünetek javulását (9). Az esetek 10-20%-ában a bőrtünetek rosszabbodása látható, esetenként akár az ízületi gyulladás fellángolásával kísérve (10, 11). Ismert hogy ritkán, a harmadik trimeszter elején, terhességi pustulosus psoriasis súlyos állapota is kialakulhat (12).

Milyen kezelést alkalmazunk enyhe psoriasis esetén terhességben?

A nem-kiterjedt klinikai tünetekkel járó, és az életminőségi változásokkal alig kísért enyhe psoriasisban a lokális kezelések és szükség esetén az UVB fénykezelés is hatékonyan és biztonságosan használhatók a terhesség idején.

A legerősebb bizonyítékok a terhességben alkalmazható helyi kezelésekről a lokális kortikoszteroidokkal (TCS) kapcsolatban érhetők el. Egy, 14 megfigyeléses vizsgálat eredményeit magába foglaló, 1,5 millió beteg adatait feldolgozó Cochrane tanulmány szerint az enyhe, illetve közepesen erős hatású TCS-k alkalmazása a terhesség alatt nem okozta sem a magzati, sem a szülés körül kialakuló rendellenességek emelkedett kockázatát (13). Egy 2658 beteg adatait ismertető retrospektív tanulmányban a terhesség alatt használt erős, illetve nagyon erős hatású TCS nem okozta magzati anomáliák megnövekedett kockázatát azon terhességekhez viszonyítva, ahol nem alkalmazták a TCS-t; ugyanakkor kimutatták az alacsony születési súly kialakulási kockázatának emelkedését, ha a TCS kumulatív dózisa meghaladta a 300 grammot (14).

Az UVB alkalmazása esetén magas lehet a melasma kialakulásának rizikója, ezért az arcon fényvédő alkalmazása javasolt, illetve a folsav fotodegradációja miatt annak pótlása is szükséges lehet a terápia során (10).

Milyen általános szempontokat mérlegeljünk a psoriasis terhesség, vagy szoptatás alatti szisztémás kezelésekor?

A reprodukív időszakban jelentkező kiterjedt, közepes-súlyos pikkelysömör kezelése különösen nagy kihívást jelenthet. A szisztémás kezelések alkalmazása előtt az anyai, a magzati, és a gyógyszerhez kötött faktorokat is figyelembe kell venni. Ilyenek például a gyógyszerek féléletideje, teratogenitása, a placentán keresztüli transzfer, vagy az újszülöttekre ható immunszuppresszió lehetősége, a vetélés és koraszülés kockázata, preeklampszia valószínűsége, a gyógyszerek esetleges kiválasztódása az anyatejbe. Nagyon fontos, hogy bármely készítmény terhesség, vagy szoptatás idején történő alkalmazása előtt (is) tanulmányozzuk át a használni kívánt gyógyszer alkalmazási

előírásának vonatkozó részeit, melyek iránymutatásul szolgálhatnak.

Milyen konvencionális szisztémás kezelést alkalmazhatunk psoriasisban a terhesség, illetve szoptatás alatt?

A psoriasis szisztémás terápiájának kiválasztása során (1. táblázat) a terhesség előtt és alatt kerülni kell a teratogén hatású készítményeket.

A methotrexát (MTX), az acitretin és az apremilast alkalmazása terhességben szigorúan ellenjavallt. Az acitretin alkalmazása után 3 évet szükséges várni a lehetséges terhességgel (3). Az apremilast tekintetében kevés adatunk van; terhesség, valamint szoptatás alatt ellenjavallt, a felfüggesztése után legalább 4 hetes várakozás javasolt a lehetséges terhességig (3). A MTX is teratogén hatású (magzati anomáliák, és spontán abortusok is gyakoriak lehetnek), így terhességben tilos alkalmazni. A tervezett várandósság előtt, a gyógyszer alkalmazási előírása szerint, legalább 6 hónappal szükséges felfüggeszteni az al-

Hatóanyag	Kimosási periódus terhesség előtt	Transzplacentaris transzport	1. Trimeszter	2. Trimeszter	3. Trimeszter	Kiválasztódás az anyatejbe	Szoptatás
Acitretin	3 év*	Igen	Nem adható	Nem adható	Nem adható	Igen	Nem adható
Cyclosporin	Nem szükséges	Igen	Adható (++)	Adható (++)	Adható (++)	Igen	Nem adható
Methotrexát	6 hónap*	Igen	Nem adható	Nem adható	Nem adható	Igen	Nem adható
Etanercept	3 hét*	Igen	Körültekintéssel adható (+)	Nem adható	Nem adható	Alacsony szint	Adható (+)
Adalimumab	5 hónap*	Igen	Körültekintéssel adható (+)	Nem adható	Nem adható	Alacsony szint	Adható (+)
Infliximab	6 hónap*	Igen	Körültekintéssel adható (+)	Nem adható	Nem adható	Alacsony szint	Adható (+)
Certolizumab-pegol	legalább 5 hónap* (gyakorlatban nem szükséges)	Nem	Preferált (+++)	Preferált (+++)	Preferált (+++)	Elhanyagolható	Preferált (+++)
Ustekinumab	15 hét*	Igen	Off-label adható (+)	Nem adható	Nem adható	Lehetséges	Nem adható
Ixekizumab	10 hét*	Igen	Nem adható	Nem adható	Nem adható	Lehetséges	Nem adható
Secukinumab	20 hét*	Igen	Off-label adható (+)	Nem adható	Nem adható	Lehetséges	Nem adható
Guselkumab	12 hét*	Igen	Nem adható	Nem adható	Nem adható	Lehetséges	Nem adható
Risankizumab	21 hét*	Igen	Nem adható	Nem adható	Nem adható	Lehetséges	Nem adható
Apremilast	4 hét	Nincs humán adat (állatokban igazolt)	Nem adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható	Nem adható

1. táblázat

A hazánkban plakkos psoriasisban törzskönyvezett szisztémás terápiák terhességre és szoptatásra vonatkozó legfontosabb tulajdonságai az európai ajánlások tükrében (3) (* jelzett adatok forrása a gyógyszer alkalmazási előírása)

kalmazását. Az oogenezisre való hatása miatt a fertilitást is csökkentheti. A MTX az anyatejbe kiválasztódik, szoptatás alatt sem használható (3, 10).

A terhesség előtt megkezdett ciklosporin kezelés szükség esetén folytatható terhességben, szem előtt tartva a koraszülés, illetve az alacsonyabb születési súly kialakulásának veszélyét (3, 4, 10). A gyógyszer a placentán átjut, de nincs bizonyíték a teratogenitásra. Fontos megjegyezni, hogy a gyógyszer alkalmazási előírása szerint annak alkalmazása terhességben nem javallt. Transzplantált betegekből származó eredmények szerint a terhesség-specifikus komplikációk (preeklampszia, alacsony születési súly) előfordulásának lehetőségét növelheti a gyógyszer, így alkalmazásának előnyeit (anyai előnyök), illetve hátrányait (magzati hátrányok) egyénileg szükséges mérlegelni a terhesség során. A ciklosporin átjut az anyatejbe. Bár teratogenitására nincs bizonyíték az irodalomban, alkalmazását szoptatáskor a kockázat/haszon arány mérlegelése mellett kell megfontolni. Egyes ajánlások szerint a ciklosporin alkalmazása szoptatáskor ellenjavallt (3), míg mások (leginkább a szervtranszplantáción átesett betegekkel kapcsolatos tapasztalatokra alapozva) nem vetnek fel biztonságossági aggályokat, ezért jelentős börtünetek esetén megfontolható a laktáció alatti adása (15).

Milyen immunológiai funkciót lát el a placenta a terhességben?

A méhlepény immunológiai védelmében, a transzplacentáris transzfer során az albumin, és az Fc régióval bíró antitestek kivételével a nagy molekulák nem képesek átjutni. A neonatalis Fc receptor (FcRn) az antitestek Fc régióját megkötve átjuttathatja azokat a magzatba. Ez passzív immunizációt is biztosít az újszülött számára, azonban hasonló mechanizmussal a jelenleg elérhető és törzskönyvezett, nagy molekulájú biológiai terápiák monoklonális antitestjei is átkerülhetnek. Kivételt képez ez alól az Fc régiót nem tartalmazó, a pegilált Fab régióból álló certolizumab pegol szerkezete, mely molekula nem (vagy alig) jut át a placentán (16). Aktív transzport az első trimeszterben nem fordul elő (csak passzív transzport), de a második trimeszterben megjelenik, majd a harmadikban szignifikánsan emelkedik, és ekkorra a magzati ellenanyag szint az anyai mértékének 50%-át is elérheti. A transzplacentáris transzportot számos faktor befolyásolhatja, mint pl. az anyai faktorok (pl. alapterbetegségek), vagy az antitestek alosztályai és koncentrációi (4).

Milyen biológiai terápiát adhatunk psoriasisban a terhesség alatt?

A fentebb leírtak alapján is látszik, hogy a biológiai terápiák alkalmazása a terhesség első trimeszterében biztonságos, azonban a második trimesztertől az antitestek átjuthatnak a placentán (lásd fentebb), így azok további alkalmazása az előrehaladott terhességben, az európai irányelveket is követve (3), a kockázat/haszon arány fi-

gyelemben vételével kell történnjen. A magas betegség aktivitás rontja a terhesség kimenetelét, ennek tudatában a biológiai terápia alkalmazása egyéni megítélést igényel (pl. komorbiditások jelenléte, relapsus valószínűsége) (17). Terhesség alatti biológiai terápia alkalmazásának eredményeiből származó kohort vizsgálatok gyulladásoz immunbetegségek tekintetében csak TNFalfa gátló kezelésekkel kapcsolatban elérhetőek, ahol direkt magzati károsodásokat nem igazoltak (3, 10). Ugyanakkor a különféle alapterbetegségekben (elsősorban reumatológiai és gyulladásoz bélbetegségekben) alkalmazott kezelésekből származó eredmények heterogenitása miatt ezek a következtetések körültekintéssel kezelendők. Az interleukin gátló kezelésekkel kapcsolatban hasonló vizsgálati eredményeket jelenleg még nem publikáltak. Ebben a helyzetben a magzat és az újszülött védelme (neonatalis immunszuppresszió, infekció kockázata) szempontjából is a legbiztonságosabb választás a certolizumab pegol lehet, mely szerkezetéből adódóan, ahogyan azt egy prospektív, posztmarketing farmakokinetikai vizsgálat (CRIB vizsgálat) is megerősítette, nem (vagy alig) jut át a placentán (3, 18).

Milyen szisztémás kezelést kaphat a középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő férfi beteg, ha gyermekvállalást tervez?

A szisztémás terápiák psoriasisos férfiban való alkalmazásának a gyermekvállalásra való hatásáról bizonyítékok csak korlátozottan elérhetőek (3). Acitretinnek nincs ismert hatása a fertilitásra, és nem ismert teratogén hatása sem, amennyiben a férfi alkalmazza. A psoriasisos apam apremilasttal való kezelésével kapcsolatban sem fertilitási, sem teratogenitási adatok nincsenek. A MTX esetében sem írtak le szignifikáns mértékű fertilitási zavarokat férfiakban és a gyógyszer teratogenitási hatását vizsgálva sem találtak közvetlen kapcsolatot a terhesség kimenetele és az apai MTX használat között. Ugyanakkor az oligospermia veszélye miatt a jelenlegi európai terápiás irányelvek javasolják férfiak számára a MTX felfüggesztését 3 hónappal a fogantatás előtt (3). Az elérhető adatok ismeretében ciklosporin esetében sem írtak le fertilitási zavarokat, vagy a terhességi kimenetelt befolyásoló eltéréseket, amikor az apáknál alkalmazták a gyógyszert. Hasonló eredményeket találtak TNFalfa gátló biológiai terápiák alkalmazása esetén, a fertilitás és a betegségkimenetel tekintetében, sőt a használatukkor a spermiumok motilitásának és vitalitásának javulását is leírták, melynek feltételezhető magyarázata a betegségaktivitás és a gyulladás csökkenése lehet (3).

Hogyan alakulnak a szülő nő psoriasisos tünetei a szülés után?

A psoriasis fellángolása a postpartum periódusban igen gyakori (a betegek 40-90%-a) (5). Arthritis psoriaticában szerzett tapasztalatok szerint a terhesség során alkalmazott biológiai terápia alacsony betegségaktivitást biztosít, de

a terápia felfüggesztése a betegség korai fellángolásához vezethet, sőt egyéb ko-morbiditások (anxietás, depresszió) fellángolása is gyakori ebben a periódusban (19).

Hogyan alakul az újszülött immunstátusza, és hogyan kezdődhet az immunizálása, ha az anya biológiai terápiában részesült a terhesség során?

Bár a terhesség végéig alkalmazott biológiai terápia esetén a szülés körüli események kockázata nem emelkedik, az újszülött immunstátusza sérülhet, és az infekciók kialakulásának lehetősége is megnőhet (20). Az alkalmazott biológiai terápia féléletidejétől és az utolsó dózis időpontjától függően az újszülöttekben akár hosszú hónapokig (általában fél évig) kimutatható lehet a gyógyszer (3). Ebben a helyzetben az újszülöttek vakcinációs stratégiája is megváltozik. Azok az újszülöttek, akik nem voltak biológiai terápianak kitéve a terhesség során, vagy ahol az anya csak a szoptatás során részesült biológiai terápianak, az előírt oltási protokoll szerint kaphatják meg az összes oltásukat. Ha bármely biológiai terápianak részesült a pikkelysömörös beteg a terhessége alatt a terhesség 16. hetén túl is, úgy az újszülött csak szoros megfigyelés mellett, fél éves kora után részesülhet az elő-attenuált vakcinaszorozatban (a certolizumab pegol esetén az alkalmazási előírás legalább 5 hónapot javasol) (4, 19).

Szoptathatja újszülött gyermekét a biológiai terápiában részesülő psoriasisos anya?

A biológiai szerek, szerkezetükből adódóan (nagy fehérjemolekulák) nem, vagy alig képesek az anyatejbe kiválasztódni, jelentős részük a gasztrointesztinális traktusban elbomlik, de miután az FcRn megtalálható az intesztinális epithel sejtekben, az elméleti lehetősége fennáll a biológikumokkal való expozíciónak. Megbízható adatok a certolizumab pegol esetén állnak rendelkezésre (1. táblázat).

A CRADLE prospektív vizsgálat adatai szerint a certolizumab pegol 56%-ban egyáltalán nem volt detektálható az anyatejben, és amennyiben volt, akkor kevesebb mint a terápiás dózis 0,33 %-a, ezért leginkább ez a készítmény tekinthető biztonságos alternatívának a szoptató anyák biológiai terápiáját illetően (21).

Összefoglalás

A pikkelysömör korai kezdetű formájában a betegség kialakulása a fiatal, fertilis életkorra esik. Így a beteggel időben, rendszeresen, valamint az orvosok által proaktívan kezdeményezett konzultációk, és az edukáció során elkerülhetetlen a fogamzás, fertilitás, terhesség, szoptatás témáinak és a beteg kérdéseinek átbeszélése (2. táblázat). A szisztémás terápia kezdetekor, illetve annak terhesség-

JAVASLATOK, MEGÁLLAPÍTÁSOK
Szisztémás terápia előtt fogamzási/terhességi tervek felállítása szükséges
Szisztémás terápia előtt hatékony fogamzásgátlás beállítása javasolt
Terhesség alatt is elengedhetetlen az anyai psoriasis állapotának kontrollálása
Minden esetben egyéni előny-kockázat analízis szükséges a beteg terhességi vállalásával kapcsolatban
Általánosságban megállapítható, biológiai terápiás kezeléskor a felmerülő terhesség esetén nem szükséges az antipsoriasisos terápia azonnali leállítása
TNFalfa gátló kezelés terhesség során növelheti az anyai infekciók lehetőségét
A biológiai terápiás szerek (kivével certolizumab pegol) átmennek a placentán
A certolizumab pegol nem, vagy alig lép át a placentán
A TNFalfa gátló kezelések alatt a terhességek többségében nem írtak le születési és újszülött anomáliákat
Biológiai terápia felfüggesztése javasolt a terhesség 2. trimeszterében az újszülöttre ható kockázatok minimalizálása végett
Ha felmerül a biológiai terápia újonnan történő beállítása a terhesség során, úgy az elérhető legmagasabb evidenciák ismeretében javasolt a certolizumab pegol használata, mely a terhesség teljes ideje alatt adható
Biológiai terápianak (kivével certolizumab pegol) a terhesség 16. hetén túl is részesülő anyák újszülöttjeinek élő, attenuált vakcináció alkalmazása az életük első 6 hónapjában kerülendő
Biológiai terápia folytatása, vagy újkezdés szóba jöhet szoptatáskor is
Folyamatos konzultáció a társszakmákkal szükséges lehet a legmagasabb biztonságosság biztosítása érdekében

2. táblázat

Javasolt edukációs teendők és megfontolások fertilis korban lévő psoriasisos nőbetegek irányába

ben való folytatásakor az egyéni előny-kockázat elemzés nélkülözhetetlen része a betegség menedzselésének. A biztonságosan alkalmazható szisztémás kezeléseket nem szükséges leállítani a terhesség idején, de abban a beteggel közösen meghozott döntés szerint kell eljárni. Általánosságban kijelenthető, hogy a jelenleg hazánkban elérhető, plakkos psoriasis biológiai terápiáinak terhesség, illetve szoptatás idején történő használatakor, az előnyök túlnőnek a kockázatokon. Ugyanakkor a rendelkezésre álló evidenciák kis száma miatt különös odafigyelés és szoros követés szükséges az anya, majd az újszülött biztonságos ellátása érdekében.

A publikáció az UCB Magyarország Kft. támogatásával jelent meg (Jóváhagyási szám: HU-N-DA-PSO-2200007). A cikk teljes tartalma, a közölt információk a szerzők személyes nézeteit tükrözik.

Köszönetnyilvánítás

A publikációban az „MTA Kiváló Kutatóhely”-ként elismert DE Bőrgyógyászati Tanszék kutatói vettek részt (SZA, GK), elkészítésében az NKFIH K-128250 pályázat valamint az EFOP-3.6.1-16-2016-00022 számú projekt nyújtott segítséget az Európai Unió támogatásával, és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával.

IRODALOM

1. Pezzolo E, Naldi L: Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019. *Expert Rev Clin Immunol* (2020) 16, 155-166.
2. Beroukhi K, Abrouk M, Farahnik B: Impact of the Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) on Practicing Dermatologists. *Dermatol Online J* (2015) 21, 13030/qt46c4m2tw
3. Nast A, Smith C, Spuls PI és mtsai.: EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *JEADV* (2021) 35, 281–317.
4. Gottlieb AB, Ryan C, Murase JE.: Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol* (2019) 5, 141-150.
5. Yeung J, Gooderham MJ, Grewal P és mtsai.: Management of plaque psoriasis with biologic therapies in women of child-bearing potential consensus paper. *J Cutan Med Surg* (2020) 24, 3S-14S.
6. Cather JC, Latremouille-Viau D, Horn EJ és mtsai.: Psoriasis is significantly associated with lower rates of pregnancy and live births. *J Am Acad Dermatol* (2012) 66, AB200.
7. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K és mtsai.: Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol* (2016) 175, 464-472.
8. Bandoli G, Singh N, Strouse J. és mtsai.: Mediation of adverse pregnancy outcomes in autoimmune conditions by pregnancy complications: a mediation analysis of autoimmune conditions and adverse pregnancy outcomes. *Arthritis Care Res* (2020) 72, 256-264.
9. Danesh M, Murase JE.: The immunologic effects of estrogen on psoriasis: a comprehensive review. *Int J Womens Dermatol* (2015) 1, 104-107.
10. Balakirski G, Gerdes S, Beissert S és mtsai.: Therapy of psoriasis during pregnancy and breast-feeding. *J Dtsch Dermatol Ges* (2022) 20, 653-683.
11. Tauscher AE, Fleischer AB, Phelps KC és mtsai.: Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* (2002) 6, 561-570.
12. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE.: Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health* (2018) 10, 109-115.
13. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F és mtsai.: Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* (2015) CD007346.
14. Chi CC, Wang SH, Mayon-White R és mtsai.: Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol* (2013) 149, 1274–80.
15. Drugs and Lactation Database. National Library of Medicine; 2006- Cyclosporine. [Updated 2021 Oct 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501683/>
16. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T és mtsai.: Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol* (2016) 116, 7–12.
17. Smith CH, Yu ZZN, Bale T és mtsai.: British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update *Br J Dermatol* (2020) 183, 628–637.
18. Mariette X, Förger F, Abraham B és mtsai.: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* (2018) 77, 228-233.
19. Berman M, Zisman D, Wollman J és mtsai.: The effect of pregnancy on disease activity in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* (2018) 45, 1651-1655.
20. Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB.: Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol* (2017) 3, 21-25.
21. Clowse ME, Förger F, Hwang C és mtsai.: Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* (2017) 76, 1890-1896.

Érkezett: 2022.11.24.

Közlésre elfogadva: 2022.12.03.

In Memoriam dr. Nebenführer László (1937–2023)



Mély megrendüléssel fogadtuk a hírt, hogy életének 86. évében elhunyt dr. Nebenführer László. Nagy veszteség ez a bőrgyógyászatnak, az örökké hálás tanítványoknak és munkatársaknak.

Dr. Nebenführer László 1937. november 30-án Budapesten született, édesapja a Szent János Kórház bőrgyógyász főorvosa volt. 1956-ban érettségizett a II. Rákóczi Ferenc Gimnáziumban, majd 1962-ben summa cum laude diplomázott a Budapesti Orvostudományi Egyetemen. A diploma megszerzése után előbb a Székesfehérvári Megyei Kórházban, majd 1964-től a budapesti Szent István Kórház bőrgyógyászati osztályán dolgozott, ahol olyan nagy elődöktől tanulhatott, mint *Rajka Ödön* és *Korossy Sándor* professzorok. A bőrgyógyászati osztály vezetését 1987-ben vette át, 2003-ig állt az osztály élén. A 72 ágyas fekvőbeteg részleg mellett a bőrgyógyászat határterületeivel is foglalkozó, kiváló patológiai háttérű ambuláns rendszert épített ki, ahol a munkatársak ráépített szakvizsgákkal emelték az ellátás színvonalát az onkodermatológia, az allergológia, mykológia, phlebológia, kozmetológia és a proktológia területén. Saját szakterülete a vegyi-kontakt allergia volt, ebből a témából védte meg kandidátusi értekezését 1986-ban, melyet PhD fokozatra minősítettek át 1997-ben. Nemzetközi kontakt dermatitisz kutatócsoport tagjaként rendszeresen vett részt és adott elő konferenciákon és szimpóziумokon, híresen precíz, dupla diasorral kísért előadásai mindig nagy sikert arattak.

Hatalmas tárgyi tudása, örök érdeklődése és kíváncsisága nem engedte, hogy ne legyen naprakész minden témában. Példamutatásával színvonalas, jól működő osztályt, irigylésre méltó közösséget teremtett. Szerény volt, alázatra tanított minket is a tudomány és a beteg emberek iránt. Igazi úriember volt, minden betegével és munkatársával megtalálta a közös hangot. Ő volt az a főnök, barát, akit mindenki szeretne magának, aki folyamatosan segített szakmai fejlődésünkben, és partner volt minden nehéz élethelyzet megoldásában. 80. születésnapjának megünneplésén minden korábbi munkatársa részt vett; volt közülünk, aki külföldről repült haza erre a fontos estére.

1973-tól kezdve tanított a budapesti Orvostudományi Egyetemen, 1990-ben címzetes egyetemi docenssé nevezték ki. 2008-tól 15 éven át a XIII. kerületi szakrendelőben dolgozott, számos régi és új beteget kereste fel ezen a helyen is. Munkáját itt is elismerték: 2018-ban az év szakorvosának választották, 2003-ban Batthány-Strattman László díjjal tüntették ki, 2022-ben «Budapestért» díjban részesült. 2023-ban vette át gyémánt diplomáját a Semmelweis Egyetem Dísztermében.

Szeretettel emlékezünk Rád, és hálásak vagyunk a sorsnak, hogy együtt dolgozhattunk!

Mindannyiunk nevében

Mónos Zsuzsanna