

Az atópiás dermatitis szisztémás kezelése

Systemic treatment of atopic dermatitis

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A dolgozatban a szerző összefoglalja a súlyos atópiás dermatitis szisztémás kezelésének lehetőségeit. A szisztémás kezelésre szoruló súlyos atópiás dermatitis esetén gondolni kell arra, hogy primér immun-deficienciák (PID) társulhatnak hasonló bőrtünetekkel, ezért ezeket a betegségeket is ismerteti a cikk.

Kulcsszavak:
atópiás dermatitis – szisztémás kezelés –
primér immun-deficienciák

SUMMARY

Systemic therapeutic options to treat severe atopic dermatitis are summarized in this paper. In those patients who require systemic therapy one has to consider that the severe form of atopic eczema can appear in primary immunodeficiency disorders (PID). The author briefly describes those PIDs that can present with severe atopic dermatitis.

Key words:
atopic dermatitis – systemic therapy –
primary immunodeficiency

Az atópiás dermatitis korunk népbetegsége a fejlett, gazdaságilag jobban szituált világban. Epidemiológiai vizsgálatok nagyon érdekes adatokkal szolgálnak, a különböző földrajzi területeken mutatkozó nagy eltérések a betegség incidenciájában a betegség kialakításában szerepet játszó környezeti faktorok vizsgálatát teszik lehetővé. Más multifaktoriális krónikus gyulladással járó betegségekhez hasonlóan, az atópiás dermatitis is széles spektrumú betegség, a nagyon súlyos, szisztémás kezelést igénylő betegek a skála egyik pólusán találhatóak, míg a nagyon enyhe, rendszeres helyi kezeléssel jól karban tartható betegek képviselik a másik pólust.

A súlyos atópiás dermatitis tünete lehet primér immundeficiencia betegségnek (PID), például hyper IgE szindrómának (HIES) vagy *Wiskott-Aldrich* szindrómának (WAS) (1, 2). A diagnózis sokszor nem könnyű, de gondolni kell rá, különösen súlyos, nehezen kezelhető atópiás dermatitis esetén. A családi anamnézis, a rokonok körében előforduló immundeficiencia, illetve a visszatérő, sokszor súlyos fertőzések esetén gyanítható az atópiás dermatitis hátterében PID. A HIES autoszóm domináns formája klinikai megjelenésében nagyon hasonlít a „dedicator of citokinesin 8” (DOCK8) deficienciára, amit autoszóm recesszív HIES-nek is szokás nevezni. Két másik ritka autoszóm recesszív PID hasonlít a HIES-re, az egyik a phosphoglucomutáz-3 (*PGM3*) mutáció alapol, a másik, kevésbé biztosan HIES asszociált egy

tirozinkináz 2 mutáción alapuló betegség. Ezekben a betegségekben dominál a súlyos atópiás dermatitis és a magas szérum össz IgE. A WAS és a Netherton szindróma hasonló tüneteket és magas IgE szintet mutathat. A hyper IgE szindrómák mellett súlyos atópiás bőrgyulladás mutat az immun diszreguláció poliendokrinopathia és enteropathia, X-hez kötött (IPEX) szindróma és a serine/threonine protein kinase 4 (STK4) deficiencia, ami MST1 deficiencia néven is ismert.

Az AD-HIES a STAT-3 (signaltransducer and activator of transcription 3) gén domináns negatív mutációi következtében alakul ki. Ebben a betegségben a bőr visszatérő, makacs *Staphylococcus aureus* infekciója jellemző. A betegeknek heti 3 alkalommal 15 perces hipós vízben való fürdést lehet ajánlani (1-1,5 dl hipó egy átlag méretű kád vízben). A betegek többségénél gyakori a krónikus mucocutan candidiasis (CMC), jellemző a Th-17 sejtek hiánya így az IL-17/IL-22 termelés akadályozott. Vírusinfekciók közül a *Varicella-zoster* (VZV) és *Epstein-Barr* (EBV) dominál. Néhány betegnél a B-sejt funkciók is hibásak, ezért immunglobulin pótlásra (IVIG) szorulnak. Az I. típusú allergiás reakciók ebben a betegségben nem jellemzőek. Az össz IgE általában 2000 IU/ml felett van, de idősebb betegeknél csökkenhet az IgE szintje. Ezt a kórt jellemzően kísérik muszkuloszkeletális elváltozások, arcdeformitás, craniosynostosis, magasan ívelt szájpaddás, megmaradó tejfogak, scoliosis. Az utóbbi időben figyelték fel az éranomáliák jelenlétére a betegeknél, a ma-

lignus betegségek közül pedig a non-Hodgkin lymphoma gyakori körükben. A súlyos atópiás dermatitises betegek körében, akik szisztémás immunszuppresszív terápiára szorulnak, fontos ezeket a betegségeket kizárni a terápia beállítása előtt.

Az atópiás dermatitis heterogenitása nagyon megnehezíti a betegség terápiájának egységesítését. A betegség pathomechanizmusában is lényeges különbségek lehetnek a betegek között, van, akinél az immunológiai funkciók inherens eltérései dominálják a betegséget, a betegek egy másik csoportjában elsősorban a bőr barrier elégtelensége okozhatja az elsődleges problémát. A jól ismert fillagrin mutáció, mint hajlamosító tényező mellett kísérletes evidencia bizonyítja, hogy fillagrin mutáció nélkül külső környezeti hatások is képesek a mutációhoz hasonló barrier elégtelenséget okozni (3, 4). Epidemiológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy a betegség kialakulásában mekkora jelentősége van az újszülött és csecsemőkori környezeti hatásoknak, melyek az immunrendszert befolyásolva az egész életre kiható eltéréseket, betegséget elősegítő változásokat okoznak (5). A fejlett országokban tapasztalható emelkedést az atópiás dermatitises betegek számában újabb kutatások elsősorban a mikrobiális flóra megváltozásához kötik (6).

Ma a klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott szisztémás kezelés atópiás dermatitisben hazánkban a szteroid és a ciklosporin terápia. Európában emellett a methotrexate, a mycophenolát-mofetil és az azathioprine kezelés használatos, utóbbiak „off-label” kezelések (7). Az Egyesült Államokban a szisztémás szteroid terápia az egyetlen FDA által elfogadott szisztémás kezelés ebben a kórképben. A lokális szteroid kezeléshez hasonlóan a szisztémás szteroid alkalmazásával kapcsolatban is sok az aggodalom, különösen gyermekek körében. A szer nagyon hatékony, de a mellékhatások miatt nem ajánlott a hosszán tartó alkalmazása. Szerencsés a megfelelő dózisban adott (nem aluldozírozott, inkább kicsit több, de egyértelműen hatékony dózis), rövid idejű alkalmazás, a nagyon aktív gyulladás gyors visszazorítása, majd a beteg fenntartó kezelése lehetőség szerint lokális terápiával. A szisztémás szteroid kezeléssel klinikai tapasztalatok vannak csupán, hasonlóan más immunmediált betegséghez. A szer alkalmazása az 1950-es évekre nyúlik vissza, ami legalább 60 éves összegyűlt szakértői tapasztalatot jelent, számos esetben írásos dokumentációval. Ettől függetlenül, ma megfelelő nagyszámú és megfelelően tervezett klinikai vizsgálat kellene ahhoz, hogy a szisztémás szteroid kezelés ebben a betegségben is magasabb evidencia szintre emelkedjen.

A ciklosporinnal kapcsolatos félelmek valószínűleg alaptalanok, az atópiás dermatitisben hatékony, viszonylag alacsonyabb 2,5-3, maximum 5 mg/ tskg dózisban egyébként egészséges egyéneken, ritka a mellékhatás. Szorosan monitorizálni kell a vesefunkciót és a betegek vérnyomását a szer alkalmazása során. A ciklosporin hatékonyságáról AD-ben limitált számú, de jól tervezett klinikai vizsgálat van, gyermekeken is végeztek vizsgálatot. A szer alkalmazása intermittálóan ajánlott, hosszán tartó alkalmazás növeli a nefrotoxikus hatás kialakulásának lehetőségét. Arra vonatkozóan azonban itt sincsenek adatok, hogy a szert mennyi ideig lehet alkalmazni, olyan súlyos esetekben, ahol csak a ciklo-

porinnal érhető el tünetmentesség. Hazánkban és számos más európai országban törzskönyvezett a ciklosporin a felnőttkori súlyos AD kezelésére, gyermekeknél az alkalmazás „off-label”. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy gyermekek esetében a vaccinálás hatását befolyásolja-e, mindenesetre vaccinálást megelőzően 4-6 héttel ajánlott a ciklosporin terápia leállítása.

Azoknál a betegeknél, akiknél a szisztémás szteroid kezelés és a ciklosporin hatástalanság vagy mellékhatások miatt nem alkalmazható azathioprint (AZA) lehet alkalmazni. Ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban vannak klinikai vizsgálatok a hatékonyság vonatkozásában. Szorosan monitorizálni kell a betegek vérékéjét a kezelés elején különösen, amennyiben nincs lehetőség a thiopurin methyltransferase (TPMT) enzim deficiencia meghatározására. A TPMT deficiencia esetén a szer myelotoxikus hatása alacsony dózison is érvényesül. Emellett a májfunkció és vesefunkció monitorozása is ajánlott. A mycophenolát-mofetil (MMF) és methotrexát (MTX) AD-ben való hatékonyságáról viszonylag kevés az evidencia, de mindkét szert alkalmazhatjuk amennyiben a fentebb említett szisztémás terápiás lehetőségeink kimerültek. Gyerekeknél sem az AZA, sem az MMF, sem az MTX alkalmazásáról nincs megfelelő evidencia és terheességben sem szabad ezeket alkalmazni.

Bár a hiperkeratózissal járó tenyéri és talpi ekcéma külön entitás is lehet, AD esetében, ha ezek a tünetek dominálnak jó hatással alkalmazható az alitretinoin. Sajnos hazánkban csak az acitretin áll rendelkezésre, de ez is hatékony a kifejezett hiperkeratotikus tenyéri-talpi ekcéma kezelésében. Általában napi 10 mg dózisban alkalmazva hatásos szokott lenni és jól tolerálható. Az acitretin mellett a vérsír szinteket ellenőrizni kell.

Az atópiás dermatitisben szenvedő betegek gyakran poliszzenbilizáltak a leggyakoribb környezeti allergénekkal. Bár az az elképzelés, hogy a betegek bőrtüneteit a definitív allergiás reakciók okozzák téves, ezek a reakciók hozzájárulhatnak a bőrtünetek exacerbációjához. A specifikus immunterápia (SIT) ezért hatékony lehet a betegek bőrtüneteire is. Bár viszonylag kevés és kis betegszámú vizsgálat áll rendelkezésre, egy 2013-as meta-analízis végkonklúziója az volt, hogy érdemes a betegeknek immunterápiát adni, mert segíthet a bőrtüneteken és ami még fontosabb, egyértelműen javítja a társuló légúti allergiákat, így megállítva az „atópiás menetelést”, vagyis a társuló légúti allergiák súlyosbodását (8). Adatok egyelőre a specifikus immunterápia subcután formájával vannak, a könnyebben alkalmazható és légúti allergiákban hatékony sublingvális terápia (SLIT) eredményeiről atópiás dermatitisben egyelőre kevés adat áll rendelkezésre.

Az atópiás dermatitisben a biológiai terápiák alkalmazása egyelőre nincs a klinikai gyakorlatban egyetlen országban sem. Fázis III vizsgálatok folynak az IL4R alfa dupilumabbal. A dupilumab mind az IL4-et, mind az IL13-at blokkolja, hatására jelentősen csökken az eosinophilia. Az IL5 célpontú mepolizumab potenciális terápiás hatásait szintén vizsgálják. Anti-TSLP és anti-IL31 ellenanyagok potenciális jó hatására fázis I vizsgálatok folynak. Az IL31-et főleg 2 típusú T helper sejtek termelik, sérumszintje erősen kor-

relál atópiás dermatitisben a betegség súlyosságával. A TSLP-t epithel sejtek termelik, fontos szerepet játszik az antigénprezentáló sejtek aktiválásán keresztül a T sejtek aktiválásában (9).

Az IgE célpontú omalizumab (Xolair) már hosszabb ideje bevált terápia az asthma kezelésében, az utóbbi évek eredménye a krónikus spontán urticariában való alkalmazhatóságának törzskönyvezése. Atópiás dermatitisben szenvedő gyerekeknél most tervezik egy nagyobb, jól megtervezett klinikai vizsgálat indítását (10). Néhány esetriport van arra vonatkozóan, hogy az omalizumabbal együtt alkalmazott specifikus immunterápia hatékonyabb és kevesebb mellékhatással jár. Az eredmények egyelőre nem egyértelműek, azonban ezen a területen is várható klinikai vizsgálatok indulása.

Szakértők megegyeznek abban, hogy az atópiás dermatitis súlyos formáinak kezelése egyelőre nem megoldott. Az immunológiai mechanizmusok szabályozásának jobb megértése, a célzott biológiai terápiák, újabb, hatékonyabb terápiás lehetőségek ígérteit hordozzák.

IRODALOM

1. Aghamohammadi A., Moghaddam Z. G., Abolhassani H. és mtsai.: Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* (2014) 42(4), 336-341.
2. Pichard D. C., Freeman A. F., Cowen E. W.: Primary immunodeficiency update: Part I. Syndromes associated with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73(3), 355-364.
3. O'Regan G. M., Sandilands A., McLean W. H. és mtsai.: Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* (2009) 124(3 Suppl 2), R2-R6
4. Dajnoki Z., Beke G., Mocsai G. és mtsai.: Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation. *Acta Derm Venereol* (2016) 96(5), 645-650.
5. Gensollen T., Blumberg R. S.: Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 139(4), 1084-1091.
6. Haahtela T., Laatikainen T., Alenius H. és mtsai.: Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* (2015) 45(5), 891-901.
7. Szegedi A., Bata-Csörgő Zs., Gáspár K. és mtsai. (szakértői bizottság): Irányelvek az atópiás ekzema kezelésében. Az EDF, EADV, EFA és ESPD ajánlás (JEADV 2012, 26:1045-1060. és JEADV 2012, 26, 1176-1193.) magyar adaptálása. (2017) 1-63.
8. Bae J. M., Choi Y. Y., Park C. O. és mtsai.: Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 132(1), 110-117.
9. Lee J. H., Son S. W., Cho S. H.: A Comprehensive Review of the Treatment of Atopic Eczema. *Allergy Asthma Immunol Res* (2016) 8(3), 181-190.
10. Chen T., Chan S., Lack G. és mtsai.: The role of anti-IgE (omalizumab/Xolair) in the management of severe recalcitrant paediatric atopic eczema (ADAPT): statistical analysis plan. *Trials* (2017) 18(1), art. No.231 (8 p)

Érkezett: 2017. 06. 17.

Közlésre elfogadva: 2017. 09. 01.

Hazai Hírek



2017. augusztus 25-én a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „*Dr. Földvári Ferenc Alapítvány*” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, a klinika munkatársai részvételével *Dr. Földvári Ferenc* professor születésnapján ünnepséget tartottak.

Az 1981-től működő Alapítvány célja a Klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos évenkénti díjazása. A díjat a klinikai tanszékvezető javaslatára a Kuratórium döntése alapján évente a névadó születésnapján adják át.

Az Alapítvány ez évi díjazottja *dr. Medvecz Márta* PhD, egyetemi adjunktus.

2017. augusztus 25.

Dr. Temesvári Erzsébet
egyetemi tanár,
az Alapítvány képviselője



dr. Medvecz Márta PhD