

A hidradenitis suppurativa biológiai kezelése

Biologic treatment of hidradenitis suppurativa

KOVÁCS RÉKA DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A hidradenitis suppurativa hagyományos gyógyszeres és sebészi kezelésével nehezen érhető el megfelelő terápiás válasz. A biológiai terápiás szerek számos gyulladásos betegségben hatásosak, például pikkelysömörben és rheumatoid arthritisben; sőt, az utóbbi időben például atopiás dermatitisben, egy szintén gyulladásos bőrbetegségben is sikeres kezelési eredményekről számoltak be használatuk kapcsán. Hidradenitis suppurativában – ahol szintén a gyulladás a főszerep – öt biológiai szer, az infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab és az anakinra hatását vizsgálták behatóbban. A vizsgálatok eredménye szerint leginkább az adalimumab és az infliximab esetén várható megfelelő hatásosság. A többi készítmény alkalmazásának eredményességéről nincsenek egyértelmű adatok ezidáig.

Kulcsszavak:
acne inversa – biológikumok
– hidradenitis suppurativa
– terápia – TNF-alfa

SUMMARY

Traditional medical and surgical therapies usually do not elicit sufficient clinical response in hidradenitis suppurativa. Biologics are effective therapeutic options in a number of inflammatory diseases like psoriasis and rheumatoid arthritis. Recently, successful therapeutic results have also been published with the use of biologic therapies in another inflammatory skin disease, atopic dermatitis. In HS, where inflammation plays the key role as well, results of the five biological agents studied, namely infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab and anakinra are available. Results show that the greatest effectiveness can be achieved with adalimumab and infliximab therapy. To date, there are no clear-cut data related to the effect of other biological agents.

Key words:
acne inversa – biologics
– hidradenitis suppurativa
– therapy – TNF-alpha

A hidradenitis suppurativa (HS) egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, melyben rekuráló gyulladt csomók jelentkeznek főként a hajlatokban: az axillák, az inguinalis és gluteális régió területén. Később szinuszjratok, váladékozó fisztulák, illetve súlyosabb esetben kiterjedt hegesezés is kialakul.

A bőrgyógyászati betegségek közül itt észlelhető a legmagasabb átlagos DLQI pontszám, a betegek számára nagyon kifejezett az életviteli teher. Bár az elváltozások többnyire ruhával fedett területeken fordulnak elő, mégis a kísértő gyulladás, fájdalom, váladékozás, odor miatt főleg súlyosabb, kiterjedtebb betegség esetén a szociális izoláció veszélye is fenyegeti a betegeket.

A kezelés a mai napig sem megoldott, az évek során javasolt újabb és újabb terápiák egyike sem bizonyult kuratívának. A kezelési javaslatok számához viszonyítva rendkívül kevés randomizált kontrollált vizsgálatot ismerünk, és a legtöbb vizsgálat kevés beteg bevonásával történt (1).

A klasszikus, de statikus Hurley szerinti stádium beosztás (2) mellett a betegséget a dinamikusabb Sartorius, illetve módosított Sartorius skála (3, 4) szerint értékelik a leggyakrabban. Az utóbbi skálák figyelembe veszik az érintett régiók, illetve ezeken belül a léziók, azaz a nodulusok, tályogok, fisztulák és a hipertrófiás hegek számát is. Mivel ezek a kezelés által nem befolyásolt tényezőkkel is kalkulálnak és a számítási procedúra nagyon időigényes, a mindennapi gyakorlatban a terápiák hatásosságának követésére kevésbé alkalmasak. A kezelőorvos átfogó értékelése (Physician Global Assessment/HS-PGA) alkalmasabb eszköz a kezelésekre hatásosságának követésére, használata egyszerű és kellően informatív, amit több vizsgálatban is igazoltak (5, 6), ezért manapság gyakran alkalmazzák. Jelenleg HS-ben a kezelésre adott választ a legjobban talán a HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response/HS Klinikai Válasz) tükrözi, melynél a gyulladt nodusok, abszcesszu-

sok, valamint a betegségre jellemző váladékozó fisztulák kerülnek értékelésre. Ezt az egyszerűbben számítható skálát először az adalimumabbal végzett II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban használták (7).

Annak ellenére, hogy a betegséget régóta ismerjük, hagyományos gyógyszeres és sebészi kezelésével ritkán érhető el megfelelő klinikai válasz, talán ezért sem került a HS a figyelem előterébe hosszú ideig. Csak az utóbbi időben tarthat számot nagyobb szakmai érdeklődésre, főként a középsúlyos-súlyos HS kezelésében hatásosnak bizonyuló biológiai terápiáknak köszönhetően. Terápiás irányelvek is születtek az utóbbi években: az európai S1 irányelv; illetve egy további, szintén evidenciákon alapuló ajánlás (5, 8).

Mindezek következtében ez a kövélkedéssel szemben egyáltalán nem ritka, az életminőséget súlyosan befolyásoló krónikus gyulladással járó betegség eredményes kezelése a kórkép korábbi felismerésén túl az idejekorán megkezdett, a betegség súlyosságához (stádiumához) illesztett és vizsgálatok által igazolt hatásosságú gyógyszerekkel végzett terápia alkalmazásával végre lehetővé válhat.

Biológiai kezelés

A TNF-alfa gátló készítmények hidradenitis suppuratívában történő alkalmazása azon a klinikai megfigyelésen alapult, hogy a HS-ben is szenvedő Crohn betegek hidradenitises tünetei is enyhültek az infliximab kezelése során. (9, 10). A TNF-alfa experimentálisan is alátámasztott főszereplője a HS patofiziológiájának: a betegek szérumban, illetve a léziókban és a perilezionális bőrben is emelkedett TNF α szinteket találtak (11).

A következő években számos esettanulmány jelent meg az infliximab (12) és más TNF-alfa gátlók, mint például az adalimumab és az etanercept (13) hatásáról HS-ben. Ezeket túlmenően az anakinrával és az ustekinumabbal kapcsolatban is közöltek eseteket vegyes eredményekkel. Megjelentek randomizált kontrollált vizsgálatok is. 2012-ben az egyik legfontosabb randomizált, kontrollált, multicentrikus HS vizsgálat eredményeit Kimball és munkatársai publikálták az adalimumab hatásáról (6).

Bár a biológiai szerek sem gyógyítják meg a betegséget, ugyanakkor mivel a gyulladással járó tüneteket sikeresen szupprimálják és egyúttal hosszabb távon is alkalmazhatóak, bizonyos értelemben áttörést jelentenek ennek a krónikus betegségnek a kezelésében. Jelenleg Magyarországon törzskönyvi indikáció alapján egyedi OEP engedély birtokában a legtöbb klinikai evidenciával rendelkező adalimumab finanszírozott formában is elérhető HS-ben.

TNF-alfa gátló szerek

Infliximab

Az infliximab egy kiméra (egér/humán) típusú TNF-alfa-ellenes monoklonális antitest. Izotípusát tekintve egy IgG1 immunglobulin, konstans régióit humán szekvenciák alkotják, az antigén kötő részben (Fab) vannak az egér eredetű

szekvenciák. Specifikusan kötődik a TNF-alfa transzmembrán, szolubilis és receptorhoz kötött formáihoz is. A szolubilis TNF-alfa-hoz kötődve annak proinflammatorikus hatását gátolja. Ezen kívül a transzmembrán TNF-alfa-hoz való kapcsolódása az érintett sejt eliminációjához vezet, valószínűleg komplement aktiváció és / vagy antitestfüggő celluláris citotoxicitás, esetleg apoptózis-indukció révén. Intravénás adagolású biológiai szer.

Számos klinikai vizsgálat igazolta az infliximab hatékonyságát középsúlyos-súlyos HS-ben szenvedő betegeknél. Általában a pszoriázisban alkalmazott dózisokat kapták a hidradenitises betegek, tehát 5 mg/kg infliximabot a 0, 2, és 6. héten, amit általában 8 hetente követtek további infúziók. A kezelés alatt a gyulladással járó tünetek javulásáról számoltak be, de a kiújulási ráta is magas volt. A betegek majdnem 50%-a új tüneteket produkált fél éves kezelés után (14). Moriarty és munkatársai (15) szerint a 8 hetes intervallum két infúzió között túl hosszú a HS-es betegeknél, ők 4 hetes szünetet javasolnak, ugyanakkor egy újabb összefoglaló tanulmány szerzői (16) 6 hetente adják betegeiknek az infliximabot, mely adagolási séma véleményük szerint jól működik a legtöbb beteg esetében. A legoptimálisabb kezelési intervallum megtalálását célzó vizsgálatot mind-ezidáig nem végeztek.

Grant és munkatársai végezték HS-ben az egyetlen publikált kettős-vak, placebo kontrollált vizsgálatot infliximabbal (17). A 8 hetes vak fázis során 15 beteg kapott infliximabot, míg 23 placebót. Az elsődleges végpont a Hidradenitis Suppurativa Severity Index / HS súlyossági skála (HSSI) szerinti 50%-os javulás elérése volt a 8. héten, mely az infliximab csoportban ugyan magasabb volt mint a placebo csoportnál, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Súlyos adverz reakciók nem fordultak elő; influenza-szerű tüneteket, myalgia és fejfájást jelentettek. Ezek az enyhe reakciók a placebo csoportnál fordultak elő magasabb számban.

Infliximab esetén a javulás általában az első két infúzió után jelentkezik. A legjobb terápiás effektus a hosszú távon folyamatosan kezelt betegeknél várható. A HS-ben szenvedő betegek tünetei akár 2 éven keresztül is jól kontrollálhatóak (16).

A HS-ben alkalmazott infliximab kezelés mellékhatásairól 2 közleményben számoltak be. Van Rappard (18) és munkatársai 27 HS-ben szenvedő infliximab-kezelt betegük közül 5-nél tapasztalták polyarthritist kialakulását. Lozeron és munkatársai áttekintő vizsgálatukban (19) különböző immunmediált gyulladással járó kórképekben értékelték az anti-TNF kezelés során fellépő demyelinizációs neuropathiák előfordulását. Az összesen 5 újonnan bemutatott eset közül az egyik egy infliximabbal kezelt HS-ben szenvedő beteg volt, akinél aszimmetrikus motoros neuropátia jelentkező vezetési zavarral. A terápia leállítása és intravénás immunglobulin adását követően a tünetek megszűntek.

Adalimumab

Az adalimumab egy teljes egészében humán, rekombináns, IgG1 típusú, monoklonális antitest, mely a humán TNF-alfa-ra specifikus. Nagy affinitással és specificitással

kötődik a TNF-alfa szolubilis és membránhoz kötött formájához. Hatásával megakadályozza a TNF-alfa kötődését receptoraihoz (TNFR1 és TNFR2), ezen keresztül pedig blokkolja a TNF-alfa biológiai hatásait. Ezenkívül befolyásolja a leukociták migrációjáért felelős adhéziós molekulák expresszióját. A szérumban C-reaktív protein szintjét, a vörösvértest-süllyedést és az IL-6 szintjét szignifikánsan csökkenti. Szubkután adagolású biológiai szer.

Ebben az indikációban az adalimumab-ot először 2006-ban alkalmazták 2 betegnél: a HS mellett egyikük szeronegatív arthritiszben, másikuk IBS-ben (irritábilis bél szindróma) is szenvedett (20, 21). Az eltelt évek alatt számos további vizsgálat követte ezeket a kezdeti esetismertetésekkel. Két prospektív vizsgálatban a kéthetente történő 40 mg adalimumab kezeléssel kezdeti javulást értek el, de a 12. hét után már nem volt különbség a kezelt és a placebo csoportok között (22, 23).

A magas relapszus-arány magyarázata és a továbblépés kiindulópontja volt a felismerés, hogy HS-ben minden bizonnyal a psoriasisban eredményes kezelési sémától eltérően magasabb dózisokra van szükség(5). A feltételezés helyességét prospektív módon első ízben Blanco és munkatársai igazolták tanulmányukban(24): a kezdetben kéthetente adagolt 40 mg dózist a 6 beteg közül 5-nél kellett megemelni heti 40 mg-ra, hogy megakadályozzák a relapszust.

Kimball és munkatársai (6) nagy, prospektív, randomizált, placebo kontrollált kettős-vak, fázis II vizsgálatában az első 16 hetes placebo-kontrollált fázist egy 36 hetes, nyílt kiterjesztésű szakasz követte. Az első fázisban 3 csoportba sorolták a betegeket: heti 40 mg, kéthetente 40 mg adalimumab és placebo csoportok. A második, nyílt fázisban minden résztvevő kéthetente 40 mg adalimumabot kapott, de elégtelen terápiás válasz esetén (HS-PGA értéke ≥ 3) volt lehetőség a dózist heti 40 mg-ra sűríteni. A vizsgálat első szakaszában a heti 40mg adalimumab kezelés szignifikánsan hatásosabbnak mutatkozott a placebonál, míg a kéthetente adalimumab kezeléséről ez nem volt elmondható. A heti adagolással indított betegek körében a második nyílt fázis során kétheti alkalmazásra áttérve megemelkedett a relapszus ráta. A vizsgálat során nem fordultak elő súlyos adverz reakciók. Az idézett vizsgálat adatai tehát megerősítették, hogy magasabb dózisú rezsim szükséges a HS tüneteinek eredményes visszaszorításához.

Ezen eredmények birtokában tervezték meg középsúlyos-súlyos (Hurley II-III) HS-ben szenvedő betegek bevonásával a két fázis III multicentrikus törzskönyvezési vizsgálatot (PIONEER I és II), melyek eredményét 2016 augusztusában közzétették. A heti 40 mg adalimumabnak többek között a HS tüneteire és a tünetek miatti fájdalomra gyakorolt hatását vizsgálták placebóval összevetve. A vizsgálatban a kezelés biztonságosságát is kiemelt figyelemmel követték. A heti 40 mg dózisú adalimumab kezelés szignifikánsan hatásosabb volt a placebonál az elsődleges eredményességi végpont (HiSCR) vonatkozásában. (A HiSCR elérése azt jelentette, hogy az abszcesszusok és gyulladt csomók száma legalább 50%-al csökkent, és mindeközben nem jelentek meg új tályogok és fisztulák.) A kezelés hatása már a 2.

héten észlelhető volt. Az eredményességi végpontokat nagyon leegyszerűsítve és gyakorlati szempontból értékelve azt lehet mondani, hogy az adalimumab kezelés a betegek 50%-ánál viszonylag gyorsan igen jelentős javulást eredményez, és a terápia hatására a betegek további csaknem 20%-a mutat – a fentiekhez viszonyítva sok esetben kevésbé gyors és látványos, de – értékelhető regressziót. Az adalimumab és placebo csoportok mellékhatásprofilja összemérhető volt (25). A jelenleg több mint 10 indikációban törzskönyvezett adalimumab mögött 15 év klinikai tapasztalata, illetve a tapasztalatok által körvonalazott biztonságossági profil áll, a hidradenitisben végzett törzskönyvezési vizsgálatokban újabb biztonságossági szignált nem regisztráltak. Fontos hangsúlyozni, hogy a regisztrációs vizsgálatokban a fenti pozitív eredményeket (a protokollnak megfelelően) emelt indukciós (160 mg az 1., majd 80 mg a 15. napon) és emelt fenntartó (heti 40 mg a 29. naptól) s.c. adalimumab dózisok alkalmazásával érték el.

Infliximab és Adalimumab

Egy retrospektív vizsgálat ismert, (26) melyben az infliximab és az adalimumab hatását hasonlították össze. 10 beteget infliximabmal kezelték 8 hétig, 3 alkalommal kaptak infúziókat a 0, 2, 6. héten (5 mg/kg), míg a másik csoportban 10 beteg 1 éven át kéthetente 40 mg adalimumabot kapott. Mindkét csoportnál hasonló paramétereket mértek (Sartorius skála, PGA, DLQI, vörösvértest-süllyedés, CRP, és a terápiás hatás időtartama). Egy év után a Sartorius pontszám átlagosan 54%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest az infliximab csoportban, míg 66%-kal az adalimumab csoportban. A gyulladási laborparaméterek is csökkentek, mely változás az infliximab csoportban 1 év után is szignifikáns maradt. A DLQI is javult mindkét csoportban, de ennek mértéke csak az infliximabnál volt szignifikáns. A szerzők szerint mindkét kezelés hatásos, de összességében a 3 alkalommal adagolt infliximab infúziót hatásosabbnak értékelték, mint a folyamatos, kéthetente alkalmazott adalimumabot. A közleményben nem tértek ki arra, hogy a betegek kaptak-e egyéb terápiát a követés során. A kis betegszám, illetve az a tény, hogy a retrospektív design miatt a betegeket nem egy időben és azonos feltételekkel kezelték, illetve nem egységes szempontrendszer szerint értékelték jelentős korlátai ennek a vizsgálatnak, így a levont következtetések relevanciája is bizonytalan. Ráadásul jelenleg már heti 40 mg az adalimumab törzskönyvezett fenntartó dózisa HS-ben.

Etanercept

Az etanercept egy rekombináns fúziós fehérje, amely a TNF-alfa receptorhoz kapcsolódva kompetitíven gátolja a TNF-alfa kötődését. Két részből áll: a humán TNF receptor 2 extracelluláris ligand-kötő részéből és az IgG1 konstans régiójából. Az etanercept kötődik és neutralizálja mind a szolubilis, mind a transzmembrán TNF-alfa-t. Ezen kívül befolyásolja a dendritikus sejtek, T sejtek és neutrofilek migrációját (27). Szubkután adagolású biológikum.

Az első etanercept-tel végzett prospektív nyílt vizsgálat HS-ben biztató eredményeket mutatott. A betegek heti 50

mg etanerceptet kaptak. 12 hét után a 10 betegből 6-nál a betegség aktivitásának több mint 50%-os csökkenését találták. Ez a hatás megmaradt a 12 hetes követés során is (28). Később, a nyílt, illetve placebo-kontrollált vizsgálatokban ezeket az eredményeket nem tudták reprodukálni (29, 30). A nyílt vizsgálatban 15 beteget kezeltek heti 50 mg etanercept injekciókkal. Csak 10 beteg fejezte be a vizsgálatot, közülük 3 érte el az elsődleges végpontot, a PGA érték 50%-os csökkenését (29).

Az egyetlen kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban 10 beteget kezeltek heti két alkalommal 50 mg etanercept injekciókkal, 10 beteg placebót kapott. 12 hét kezelés után nem volt különbség a PGA értékben, a betegek értékelésében vagy a DLQI-ban a két csoport között. Az ezt követő 12 hetes nyílt vizsgálati részben sem találtak javulást vagy különbséget (30). Az etanercept nem tekinthető hatásos kezelésnek hidradenitisben, ezért ebben az indikációban alkalmazása nem ajánlott.

Ustekinumab

Az ustekinumab egy humán anti-p40 monoklonális antitest, melyet közepesúlyos-súlyos psoriasis kezelésében használnak. A p40 az IL-12 és IL-23 közös alegysége. Az IL-12 a T sejteket aktiválja, melyek így IFN-gamma-t és TNF-alfa-t szekretálnak. Az IL-23 a Th17 sejtek túlélését segíti, így segíti az IL-17A termelést. (31, 32). Az ustekinumab megakadályozza az IL-12 és IL-23 kötődését. Szubkután adagolását biológiai szer.

A megjelent közlemények tanúsága szerint korábban összesen 6 beteg kapott HS diagnózissal 45 mg ustekinumabot a 0., 4. és a 12. vagy a 16. héten, majd ezt követően 3 havonta. Az eredményeket összegezve elmondható, hogy 3 esetben komplett remissziót, 2 esetben részleges választ értek el, illetve egy beteg nem reagált az ustekinumab terápiára (33-36).

2016 első felében közzétették Blok és munkatársai (37) az első ustekinumabbal végzett prospektív, nyílt vizsgálat eredményeit HS-ben. 17 beteget kezeltek 45-90 mg dózissal a 0., 4., 16. és 28. héten. 12 beteg fejezte be a vizsgálatot. A 40. héten a módosított Sartorius skála (mSS) kifejezett csökkenését 6 (35%), közepes fokú csökkenést 8 beteg (47%) érte el, kismérvű csökkenést 1 betegnél (6%) tapasztaltak, 2 betegnél pedig (12%) nem történt változás vagy romlást észleltek. Egy utólagos elemzésben a HiSCR eredményességi mutatót is vizsgálták, eszerint a 40. hétre a HiSCR-t 8 beteg (47%) érte el.

Megemlítendő, hogy az ustekinumab hatása a HS-ben nem gyors, a javulás hónapokat vehet igénybe. Randomizált, kettős-vak vizsgálatok híján a fenti eredmények – a prospektív, nyílt vizsgálatot is beleértve – egyelőre csak hasznos információként szolgálnak arra nézve, hogy az ustekinumab egy további potenciális kezelési lehetőség lehet HS-ben szenvedő betegek számára, és további vizsgálatokra érdemes (38).

Anakinra

Az anakinra egy rekombináns humán IL-1 receptor antagonist. Gátolja mind az IL-1-alfa, mind az IL-1-béta bio-

lógiai hatásait, mivel kompetitíven gátolja kötődésüket az 1-es típusú IL-1 receptorhoz (39). Az IL-1 a gyulladáshoz válasz egyik fő mediátora. HS-ben mind a lézionális, mind a perilezionális bőrben emelkedett IL-1 szinteket találtak (11).

2016 elejéig 10 beteget kezeltek anakinrával vegyes eredménnyel (40-44). Hét betegnél a HS-es tünetek javulását észlelték (40, 41, 44), míg a maradék 3 súlyos HS-ben szenvedő betegnél nem észleltek kedvező hatást (42, 43).

Egy szintén 2016 elején megjelent közleményben a szerzők a legújabb prospektív, kettős-vak, randomizált és placebo kontrollált vizsgálat eredményeiről számoltak be. 20 Hurlley II-III. stádiumú beteget vontak be a vizsgálatba, mely egy 12 hetes kezelési, majd egy 12 hetes követési periódusból állt. 10 beteg kapott napi 100 mg anakinrát szubkután injekciók formájában, 10 beteg pedig placebót. A betegség aktivitása a kezelés végére az anakinra csoport 67%-ánál, míg a placebo csoport 20%-ánál csökkent. A HiSCR eredményességi végpontot a 12. héten az anakinra csoport 78%-a, a placebo csoport 30%-a érte el. Az új hidradenitises tünet kialakulásáig eltelt idő az anakinra csoportban szignifikánsan hosszabb volt (45). Mindezek alapján az anakinra egy biztató kezelési lehetőség HS-ben.

Biztonság

Általánosságban: a TNF-alfa gátlók jól tolerálhatóak, így a betegek hosszú ideig kezelhetőek. A leggyakoribb mellékhatások az injekció helyén jelentkező bőrreakció és az infúziós reakció. Az előbbi esetben általában enyhe, átmeneti lokális erythema, csomó, urtica vagy viszketés jelentkezik. Infliximabbal kezelt betegeknél túlérzékenységi reakció fejlődhet ki, a generalizált urticariától egészen az anafilaxiás sokkig. Az adalimumabbal vagy infliximabbal kezelt betegek gyakrabban kaphatnak el felső légúti fertőzést, rhinitist, bronchitist, illetve húgyúti fertőzéseket. Mivel a TNF-alfa kulcsszerepet játszik a tuberkulózis elleni immunválaszban, ismert, hogy a TNF-alfa gátló szerek növelhetik a tuberkulózis (TBC) rizikóját. Emiatt az összes beteget szűrni kell látens TBC-re a terápia elindítása előtt. Ezen kívül a szívelégtelenséget, a hepatitis B-t és a malignus betegségeket kell ki zárni, mielőtt a kezelés elindul.

A TNF-alfa inhibitorok hatással lehetnek az újszülöttek immunválaszára, ezért terhességben használatuk kontraindikált, és mivel a feltételezések szerint (hasonlóan az immunglobulinokhoz) kiválasztódnak az anyatejbe, alkalmazásuk szoptatás alatt is kerülendő.

Az ustekinumabmal végzett vizsgálatok kapcsán súlyos adverz reakciókat nem írtak le, egyedül enyhe fejfájást, fáradtságot és felső légúti fertőzéseket találtak. Az anakinra esetében leginkább helyi reakciókat írtak le, és egy régebbi vizsgálat közlésekor 1-1 hasmenés, illetve *Candida* vaginitis esetről számoltak be.

Jelentős mellékhatásként az irodalomban egy etanercepttel kezelt HS-ben szenvedő betegnél tapasztalt bilaterális *Can-*

didia chorioretinitis-t, illetve egy infliximabbal kezelt betegnél kialakuló fatális pneumococcus szepszist találtunk (46).

Ismert az immunmediált szisztémás gyulladásos kórképeket kísérő fokozott kardiovaszkuláris kockázat, amit az egyes betegségekhez nagyobb arányban társul és önmagában is szisztémás gyulladást generáló elhízás tovább súlyosbíthat. A közelmúltban megjelent szisztémás elemzések felvetik a psoriasisban alkalmazott hosszú távú biológiai terápia mellett jelentkező kardiovaszkuláris kockázatsökkenés trendjét (47, 48). Bár hidradenitisben értelemszerűen ezek az analízisek még nem elérhetőek, a korszpecifikus megjelenés szempontjából egycsúcsú betegségben szenvedő páciensek alacsonyabb átlagéletkora, a talán még gyakoribb túlsúly, illetve egy a közelmúltban publikált elemzés szerint (49) igen gyakran társuló rizikófaktorok jelenléte (hipertrigliceridémia, alacsony HDL lipoprotein szint, diabétesz, metabolikus szindróma) miatt a tartós anti-TNF kezelés előrevetített pozitív kardiovaszkuláris hatásainak kiemelt jelentősége lehet HS-ben.

A jövő: új célpontok – új várható vizsgálatok

Az utóbbi időben a hidradenitises léziókban emelkedett IL-17 és IL-23 szinteket találtak (50, 51). Ezen eredmények alapján új terápiás lehetőségek jöhetnek szóba a közeljövőben. A fenti célpontokra ható új inhibitorokat (IL-17 és a csak IL-23 gátlók) eddig csak pikkelysömörben vizsgálták. Közülük jelenleg csak a IL-17A ellenes, humán IgG1 típusú monoklonális antitest, a secukinumab van túl a regisztrációs vizsgálatokon psoriasisban, a további készítmények (az IL-17A neutralizáló hatású IgG4 alosztályú humanizált monoklonális antitest, az ixekizumab; és az IL17R-t blokkoló IgG2 típusú humán monoklonális antitest, a brodalimumab)

még vizsgálati fázisban (fázis III) vannak. A brodalimumab fejlesztése a fázis III klinikai programban jelentkező súlyos potenciális mellékhatások gyanúja miatt megtorpant, de nem állt le.

Vannak csak az IL-23 ellen irányuló antitestek vizsgálati fázisban (szintén csak psoriasisban), mint a tildrakizumab (humanizált IgG1k típusú, monoklonális IL-23p19 ellenes antitest) és a guselkumab (humán IgG1 típusú, monoklonális IL-23p19 ellenes antitest) (52, 53).

Egy további immunmoduláns szer az apremilast, melyet szintén psoriasisban, illetve arthritis psoriaticában vizsgáltak és használnak. Az apremilast a phosphodiészteráz 4 (PDE4) szelektív inhibitora, gátolja a proinflammatorikus citokinek (IL-2, IL-5, IL-12A, IL-13, IL-17, IL-23A, TNF α , INF α , INF α) és kemokinek (CXCL9, CXCL10) termelését (54).

Bár ezeket a terápiás lehetőségeket már vizsgálták psoriasisban, ezekkel, vagy hasonló támadáspontú más biológiai szerekkel kapcsolatban még nem rendelkezünk HS-specifikus adatokkal. Jóllehet már folyamatban vannak a MABp1 (anti-IL-1 α antitest), a CJM112 (IL-17 gátló) és az apremilast vonatkozásában ilyen klinikai vizsgálatok, az eredmények azonban jelenleg még nem elérhetőek.

Megbeszélés

A hidradenitis suppurativa egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, a betegek számára kifejezett életviteli teherrel. Bár az elváltozások többnyire ruhával fedett területeken fordulnak elő, mégis a kísérő gyulladás, fájdalom, váladékozás, odor miatt főleg súlyosabb, kiterjedtebb betegség esetén a szociális izoláció veszélye is fenyegeti a betegeket.



1/a ábra

Egy 23 éves nőbeteg intermammaris területen jelentkező Hurley II. stádiumú HS tünetei adalimumab kezelés előtt



1/b ábra

Ugyanezen terület adalimumab terápia megkezdése után 8 hónappal



2/a ábra

20 éves Hurley II-III. stádiumú HS-ben szenvedő férfibeteg glutealis területen jelentkező tünetei adalimumab terápia előtt



2/b ábra

A beteg inguinalis tünetei kezelés előtt



2/c ábra

A 20 éves férfibeteg glutealis maradványtünetei adalimumab kezelés megkezdése után 12 hónappal



2/d ábra

A beteg inguinalis maradványtünetei a kezelés megkezdése után 12 hónappal

Definitív megoldása mind a mai napig nincs a HS-nek, az évek során javasolt terápiák egyike sem kuratív. A kezelési javaslatok számához viszonyítva rendkívül kevés randomizált kontrollált vizsgálatot ismerünk, legtöbb vizsgálat kevés beteg bevonásával történt.

Az ezidáig rendelkezésre álló evidenciák alapján Gulliver és munkatársai készítettek egy ajánlást 2016 elején a HS kezeléséhez (8), illetve 2016 januárjában egy Cochrane szisztematikus áttekintés is megjelent a HS terápiájával kapcsolatosan (55). Mindkét cikkben említést tesznek a biológiai kezelések hatásáról HS-ben, ezek szerint az adalimumab és az infliximab hatásosak hidradenitisben és javítják a betegek életminőségét. Gulliver ajánlása szerint első vonalban közepes-súlyos HS-ben az adalimumab, másodvonalban az infliximab adható (8). Az adalimumabot 2015 nyarán HS indikációban az Egyesült Államokban (Food and Drug Administration - FDA) és Európában (European Medicines Agency - EMA) is regisztrálták a gyulladáscsökkentő bélbetegségekben használatos emelt dózissal. Ezek alapján az adalimumab első vonalban törzskönyvi indikáció alapján, az infliximab másodvonalban indikáción kívül alkalmazható

a HS kezelésében. Az IL12/23 gátló humán monoklonális antitesttel (ustekinumab) kevés esettanulmány áll rendelkezésre HS-ben, hatásosságára vonatkozóan nincsen még konkluzív evidencia az irodalomban (33, 37).

A jelenleg elérhető bizonyítékok tükrében az infliximab és az adalimumab terápia eredményesek a közepes-súlyos és súlyos HS kezelésében és javítják a betegek életminőségét, az adalimumab esetén kedvezőbb tolerálhatóság mellett.

A biológiai terápia egyik lényeges eleme lehet a hidradenitis suppurativa komplex ellátásának. Az utóbbi javítása érdekében fontos a betegség minél korábbi kórismézésének elérése az érintett társszakmák bevonásával, megfelelő beteg-stratifikációs rendszer kialakítása, a komplex ellátást biztosító centrumokba vezető betegutak támogatása. A jelenleg egyedi méltányosság alapján finanszírozott biológiai terápia más indikációkhoz hasonló társadalombiztosítási támogatásának elérése mellett az adekvát ellátás biztosítása érdekében a sebészeti beavatkozások finanszírozásának javítása is elengedhetetlen. Az egységes szemlélet kialakításának, a hazai eljárásrend kidolgozásának fontos kiindulópontja lehet az EDF 2015-ben kibocsátott, magyar

nyelven is elérhető hidradenitis suppurativa terápiás útmutatása (5).

Magyarországon eddig 40 hidradenitis-ben szenvedő beteg kapott biológiai terápiaként adalimumabot. Ennek adagolása: 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg, a 4. héttől heti 40 mg szubkután injekció. Adalimumabot általában véve az egyéb gyógyszeres kezelésre nem reagáló, közép-súlyos-súlyos hidradenitises betegek kaphatnak rövidebb-hosszabb távú indukciós és fenntartó kezelés céljából. A kezelt betegcsoporton belül a műtétre váró betegeknél a terápia hatására várható a műtéti feltételek javulása, a gyulladásos jelek mérséklődése, a kiterjedt és olykor diffúz folyamat demarkációja, a műtét után folytatott kezelés pedig várhatóan segít a relapszusok megelőzésében (1. ábra, 2. ábra). Más biológiai szer hazánkban történő indikáción túli adásáról HS-ben ezidáig nincsen még tudomásunk. A biológiai szer 12 héten túli alkalmazásának racionális feltétele a biológikumra adott megfelelő válasz, ami a gyakorlatban az AN 25 válasz (a tályogok és gyulladt csomók számának legalább 25%-os csökkenése) elérése lehet. Ha ezt nem éri el a beteg, úgy más terápiás opció választása szükséges. Végül hangsúlyozni kell, hogy HS-ben, úgy mint sok más krónikus immunmediált gyulladásos kórképben, az idejekorán elindított és erélyes kezeléssel – sok esetben legjobban biológiai terápiával – elérhető gyulladásgátlás segíthet a struktúrális károsodások és hosszú távú következményének, a súlyos egészségkárosodásnak a megelőzésében.

IRODALOM

1. van Rappard D. C., Mekkes J. R., Tzellos T.: Randomized Controlled Trials for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* (2016) 34(1), 69-80.
2. Hurley H.: (1989): Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: *Dermatologic Surgery*, edited by R. R. Roenigh, pp. 729-739. Marcel Dekker, New York.
3. Sartorius K., Entestam L., Jemec G. B. és mtsai: Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* (2009) 161(4), 831-839.
4. Sartorius K., Lapins J., Entestam L. és mtsai: Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2003) 149(1), 211-213.
5. Zouboulis C. C., Desai N., Entestam L. és mtsai: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015) 29(4), 619-644.
6. Kimball A. B., Kerdel F., Adams D. és mtsai: Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* (2012) 157(12), 846-855.
7. Kimball A. B., Jemec G. B., Yang M. és mtsai: Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* (2014) 171(6), 1434-1442.
8. Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. és mtsai: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* (2016)
9. Martinez F., Nos P., Benlloch S. és mtsai: Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* (2001) 7(4), 323-326.
10. Katsanos K. H., Christodoulou D. K., Tsiianos E. V.: Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in a Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol* (2002) 97(8), 2155-2156.
11. van der Zee H. H., de Ruyter L., van den Broecke D. G. és mtsai: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1beta. *Br J Dermatol* (2011) 164(6), 1292-1298.
12. Sullivan T. P., Welsh E., Kerdel F. A. és mtsai: Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2003) 149(5), 1046-1049.
13. Cusack C., Buckley C.: Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2006) 154(4), 726-729.
14. Paradelo S., Rodriguez-Lojo R., Fernandez-Torres R. és mtsai: Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* (2012) 23(4), 278-283.
15. Moriarty B., Jiyad Z., Creamer D.: Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2014) 170(4), 986-987.
16. Deckers I. E., Prens E. P.: An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs* (2016) 76(2), 215-229.
17. Grant A., Gonzalez T., Montgomery M. O. és mtsai: Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* (2010) 62(2), 205-217.
18. van Rappard D. C., Mooij J. E., Baeten D. L. és mtsai: New-onset polyarthritis during successful treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab. *Br J Dermatol* (2011) 165(1), 194-198.
19. Lozeron P., Denier C., Lacroix C. és mtsai: Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol* (2009) 66(4), 490-497.
20. Scheinfeld N.: Treatment of coincident seronegative arthritis and hidradenitis suppurativa with adalimumab. *J Am Acad Dermatol* (2006) 55(1), 163-164.
21. Moul D. K., Korman N. J.: The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol* (2006) 142(9), 1110-1112.
22. Miller I., Lynggaard C. D., Lophaven S. és mtsai: A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2011) 165(2), 391-398.
23. Amano M., Grant A., Kerdel F. A.: A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* (2010) 49(8), 950-955.
24. Blanco R., Martinez-Taboada V. M., Villa I. és mtsai: Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* (2009) 145(5), 580-584.
25. Kimball A. B., Okun M. M., Williams D. A. és mtsai: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *New England Journal of Medicine* (2016) 375(5), 422-434.
26. van Rappard D. C., Leenarts M. F., Meijerink-van 't O. L. és mtsai: Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* (2012) 23(4), 284-289.
27. Kerensky T. A., Gottlieb A. B., Yaniv S. és mtsai: Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Expert Opin Drug Saf* (2012) 11(1), 121-139.
28. Giamarellos-Bourboulis E. J., Pelekanou E., Antonopoulou A. és mtsai: An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2008) 158(3), 567-572.
29. Lee R. A., Dommasch E., Treat J. és mtsai: A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2009) 60(4), 565-573.
30. Adams D. R., Yankura J. A., Fogelberg A. C. és mtsai: Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* (2010) 146(5), 501-504.
31. Sehgal V. N., Pandhi D., Khurana A.: Biologics in dermatology: an integrated review. *Indian J Dermatol* (2014) 59(5), 425-441.
32. Lee R. A., Eisen D. B.: Treatment of hidradenitis suppurativa with biologic medications. *J Am Acad Dermatol* (2015) 73(5 Suppl 1), S82-S88
33. Gulliver W. P., Jemec G. B., Baker K. A.: Experience with uste-

- kinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26(7), 911-914.
34. *Baerveldt E. M., Kappen J. H., Thio H. B. és mtsai:* Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behcet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis* (2013) 72(4), 626-627.
 35. *Sharon V. R., Garcia M. S., Bagheri S. és mtsai:* Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol* (2012) 92(3), 320-321.
 36. *Santos-Perez M. I., Garcia-Rodicio S., Olmo-Revuelto M. A. és mtsai:* Ustekinumab for hidradenitis suppurativa: a case report. *Actas Dermosifiliogr* (2014) 105(7), 720-722.
 37. *Blok J. L., Li K., Brodmerkel C. és mtsai:* Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 839-846.
 38. *Eisen D. B.:* Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 718-719.
 39. *Pazyar N., Feily A., Yaghoobi R.:* An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol* (2012) 7(4), 271-275.
 40. *Hsiao J. L., Antaya R. J., Berger T. és mtsai:* Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol* (2010) 146(11), 1265-1270.
 41. *Zarchi K., Dufour D. N., Jemec G. B.:* Successful treatment of severe hidradenitis suppurativa with anakinra. *JAMA Dermatol* (2013) 149(10), 1192-1194.
 42. *van der Zee H. H., Prens E. P.:* Failure of anti-interleukin-1 therapy in severe hidradenitis suppurativa: a case report. *Dermatology* (2013) 226(2), 97-100.
 43. *Menis D., Maronas-Jimenez L., Delgado-Marquez A. M. és mtsai:* Two cases of severe hidradenitis suppurativa with failure of anakinra therapy. *Br J Dermatol* (2015) 172(3), 810-811.
 44. *Leslie K. S., Tripathi S. V., Nguyen T. V. és mtsai:* An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2014) 70(2), 243-251.
 45. *Tzanetakou V., Kanni T., Gitrakou S. és mtsai:* Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* (2016) 152(1), 52-59.
 46. *Wollina U., Koch A., Heinig B. és mtsai:* Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): A review with a focus on pathogenesis and treatment. *Indian Dermatol Online J* (2013) 4(1), 2-11.
 47. *Back M., Hansson G. K.:* Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* (2015) 12(4), 199-211.
 48. *Armstrong A. W., Brezinski E. A., Follansbee M. R. és mtsai:* Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des* (2014) 20(4), 500-512.
 49. *Tzellos T., Zouboulis C. C., Gulliver W. és mtsai:* Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* (2015) 173(5), 1142-1155.
 50. *Schlapbach C., Hanni T., Yawalkar N. és mtsai:* Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* (2011) 65(4), 790-798.
 51. *Kelly G., Hughes R., McGarry T. és mtsai:* Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2015) 173(6), 1431-1439.
 52. *Gaspari A. A., Tyring S.:* New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther* (2015) 28(4), 179-193.
 53. *Chiricozzi A., Krueger J. G.:* IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* (2013) 22(8), 993-1005.
 54. *Deeks E. D.:* Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* (2015) 75(12), 1393-1403.
 55. *Ingram J. R., Woo P. N., Chua S. L. és mtsai:* Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol* (2016) 174(5), 970-978.

Érkezett: 2016. 09. 06.

Közlésre elfogadva: 2016. 09. 08.