

Biológiai terápia a felső légúti gyulladással járó betegségekben: az endotípus-alapú megközelítés a krónikus rhinosinusitis kezelésében

Hirschberg Andor dr.

Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő,
Fül-, Orr-, Gége-, Fej-Nyak és Szájsebészeti Osztály, Budapest

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

A T2-es endotípussal jellemezhető kétoldali, orrpolyposissal járó krónikus rhinosinusitis nehezen kezelhető, a konvencionális gyógyszeres és műtéti terápiára rezisztens formája tartósan nem kontrollált tünetekkel jár együtt. A páciensek életminősége, napi aktivitása és alvásminősége tartósan és súlyos fokban károsodott. Az elmúlt évtizedek tüneti, kóroki, műtéti, általános gyulladáscsökkentő (szisztémás szteroid) kezelési formái nem nyújtottak kellően hatékony megoldást a refrakter krónikus rhinosinusitis kezelésében. A meghatározó effektorsejteket és mediátormolekulákat blokkoló humanizált monoklonális antitest-terápia minőségi javulást eredményezett ezen a területen. A biológiai terápia a többi T2-es szervi manifesztációt is kiválóan befolyásolja, így további életminőség-javulást jelent, és egyben költséghatékony eljárás. A szerző összefoglalja a patogenetikai és klinikai alapismereteket, az elérhető és indikált biológiai gyógyszereket, a legújabb terápiás evidenciákat, valamint a kezdeti hazai tapasztalatokat. *Orv Hetil.* 2023; 164(18): 694–701.

Kulcsszavak: biológiai terápia, krónikus rhinosinusitis, orrpolip

Biological therapy in the inflammatory disorders of the upper airway: the endotype-driven treatment of chronic rhinosinusitis

Patients with difficult-to-treat chronic bilateral rhinosinusitis with nasal polyps – a type 2 inflammatory endotype – who are resistant to conventional medical and surgical therapy exhibit prolonged and not controlled symptoms. Quality of life, daily activities and sleeping are severely affected. Symptomatic, etiopathologic, surgical and general antiinflammatory (systemic steroid) therapeutic options of the past decades have not been sufficient enough in the treatment of refractory chronic rhinosinusitis. The new therapy with humanized monoclonal antibodies directed against the most relevant mediators and effector cells resulted in outstanding improvements in this field. Other type 2 manifestations may also be effectively treated at the same time, which improves the quality of life and is considered cost-effective as well. The author summarizes the actual etiopathogenic and clinical implications, the approved and available biologics, the related evidences and the preliminary clinical experiences.

Keywords: biologics, chronic rhinosinusitis, nasal polyp

Hirschberg A. [Biological therapy in the inflammatory disorders of the upper airway: the endotype-driven treatment of chronic rhinosinusitis]. *Orv Hetil.* 2023; 164(18): 694–701.

(Beérkezett: 2023. március 3.; elfogadva: 2023. március 6.)

Rövidítések

COPD = (chronic obstructive pulmonary disease) krónikus obstruktív tüdőbetegség; CRS = (chronic rhinosinusitis) krónikus rhinosinusitis; CRSsNP = (chronic rhinosinusitis without nasal polyps) krónikus rhinosinusitis orrpolipok nélkül; CRSwNP = (chronic rhinosinusitis with nasal polyps) krónikus rhinosinusitis orrpolipokkal; CT = (computed tomography) komputertomográfia; FESS = (functional endoscopic sinus surgery) endoszkópos orrmelléküreg-műtét; FEV₁ = (forced expiratory volume in 1 second) az 1. másodpercben mért kilégzési térfogat; IgE = immunglobulin-E; IL = interleukin; ILC2 = (innate lymphoid cell-2) veeszületett lymphoid sejt-2; IFN γ = interferon-gamma; INCS = (intranasal corticosteroid) intranasalis kortikoszteroid; L–M-pontszám = Lund–Mackay-féle arckoponya-CT-pontszám; NARES = (non-allergic rhinitis with eosinophil syndrome) eozinofil sejtes nem allergiás rhinitis; NC = nasalis congestio; NPS = (nasal polyp score) endoszkóppal megállapított polipméret; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; NOSE = (nasal obstruction symptom evaluation) orrelzáródási tünet értékelése; RANTES = (regulated and normal T-cell expressed and secreted) regulációs és normál T-sejtek expressziója és szekréciója; SCS = (systemic corticosteroid) szisztémás kortikoszteroid; SNOT22 = (sinonasal outcome test-22) sinonasalis teszt-22; TARC (CCL17) = (thymus- and activation-regulated chemokine) thymus- és aktivációregulációs chemokin; Treg = regulációs T-sejt; TSLP = thymus stromalis lymphopoetin; TSS = (total symptom score) össztüneti pontszám; VAS = vizuális analóg skála; VCAM1 = (vascular cell adhesion molecule-1) vascularis sejtadhéziós molekula-1

A krónikus rhinosinusitis (CRS) többtényezős immunpatológiai kórállapot, amely nem vezethető vissza egy meghatározott etiológiai tényezőre. Az orr- és a melléküregrendszer nyálkahártyájának krónikus gyulladással elváltozásával jellemezhető kórállapot típusos tünetekkel jár együtt, amelyek közül a nasalis congestio (NC), a sűrű orrváladék és a súlyos fokú szaglásvesztés a legjellemzőbb. Az elmúlt évtizedekben számos teória igyekezett pontot tenni az etiológiai vitára, ezek azonban nem jártak sikerrel. A betegséget fenotípusokba sorolták, melyek közül a legismertebb csoportosítás az orrpolipokkal járó (CRSwNP), illetve az orrpolipokkal nem járó (CRSsNP) kórforma volt. Emellett számos egyéb kísérő, valamint betegséget modifikáló tényezőt állapítottak meg, melyek a következők voltak: IgE által közvetített allergia, biofilmképződés, aszpirinintolerancia, immunhiányos állapotok, asztma, otitis, a veeszületett immunitás zavarai, szuperantigének jelenléte. Megállapításra került, hogy sem az allergiás háttér, sem az esetlegesen fennálló infekció nem elegendő magyarázat a betegségre. Más értelmezésben sem az antiallergiás, sem az aktuális mikrobaellenes kezelés nem hozott lényeges áttörést a terápiás eredményekben. A páciensek életminősége tartósan megromlott, visszatérően gyulladáscsökkentőkre, antibiotikumokra és műtétekre szorultak. Az orrpolipok által szűkített orrjáratokban és orrmelléküregekben gennyretenció és orrgarati váladékcsgörgés szokott ki-

alakulni, valamint az alsó légúti hiperreaktivitás és az alsó légúti gyulladásos betegségek (asztma, COPD) állapotromlása szintén gyakori következmény. Az aktuális szakmai ajánlások szerinti gyógyszeres terápia, illetve a számtalan műtéti beavatkozás ellenére az esetek 10–20%-ában a terápiás eredmények rövid távúak és/vagy nem kielégítőnek bizonyultak. Az elmúlt évtizedek során napvilágot látott klinikai és laboratóriumi vizsgálatok a sejt- és biológiai markerek szintjén számos alcsoport kialakítását tették lehetővé, ami megalapozta az endotípus szerinti felosztás lehetőségét. Az új csoportosítás egyben arra is rávilágított, hogy a CRS-en belül számos, alapjaiban eltérő kórformával állunk szemben [1]. Mindezek előrejelítették azt a lehetőséget is, hogy az egyes endotípusokat másként és eredményesebben kezelhessük.

Aktuális etiopatogenetikai szemlélet

Bizonyos genetikai háttér nélkül nem alakul ki a betegség, de epigenetikai tényezők minden bizonnyal generálhatják a tünetek manifesztációját. A kiváltó és módosító tényezők között a legismertebbek a mikrobiális antigének, toxinok, szuperantigének, környezeti allergének és szennyező anyagok. A beteg szervezet kóros immunválaszokkal reagál, és az egészségesekben az antigének eliminálására szolgáló reakciók prolongált, nem önkorlátozó gyulladáshoz vezetnek. Megfigyelhető, hogy a nyálkahártya-barriererek ilyenkor nem épek, átteresztő- és védekezőképességük csökkent, a páciens korábbi mikrobiomja sérül, és dysbiosis alakul ki. Az epithelsejtek közötti kapcsolatok károsodnak, a kehelysejtek hipertrofiáltak, fokozódik a nyáktermelés, a ciliumok motilitása csökken. Diszfunkcionálisan működik a veeszületett immunitás, a patogéneket és antigéneket felismerő receptorok expressziója megváltozik.

Összességében a szervezet és a környezet közötti életani kapcsolat a felső légúti nyálkahártyákon hibásan működik (1. ábra).

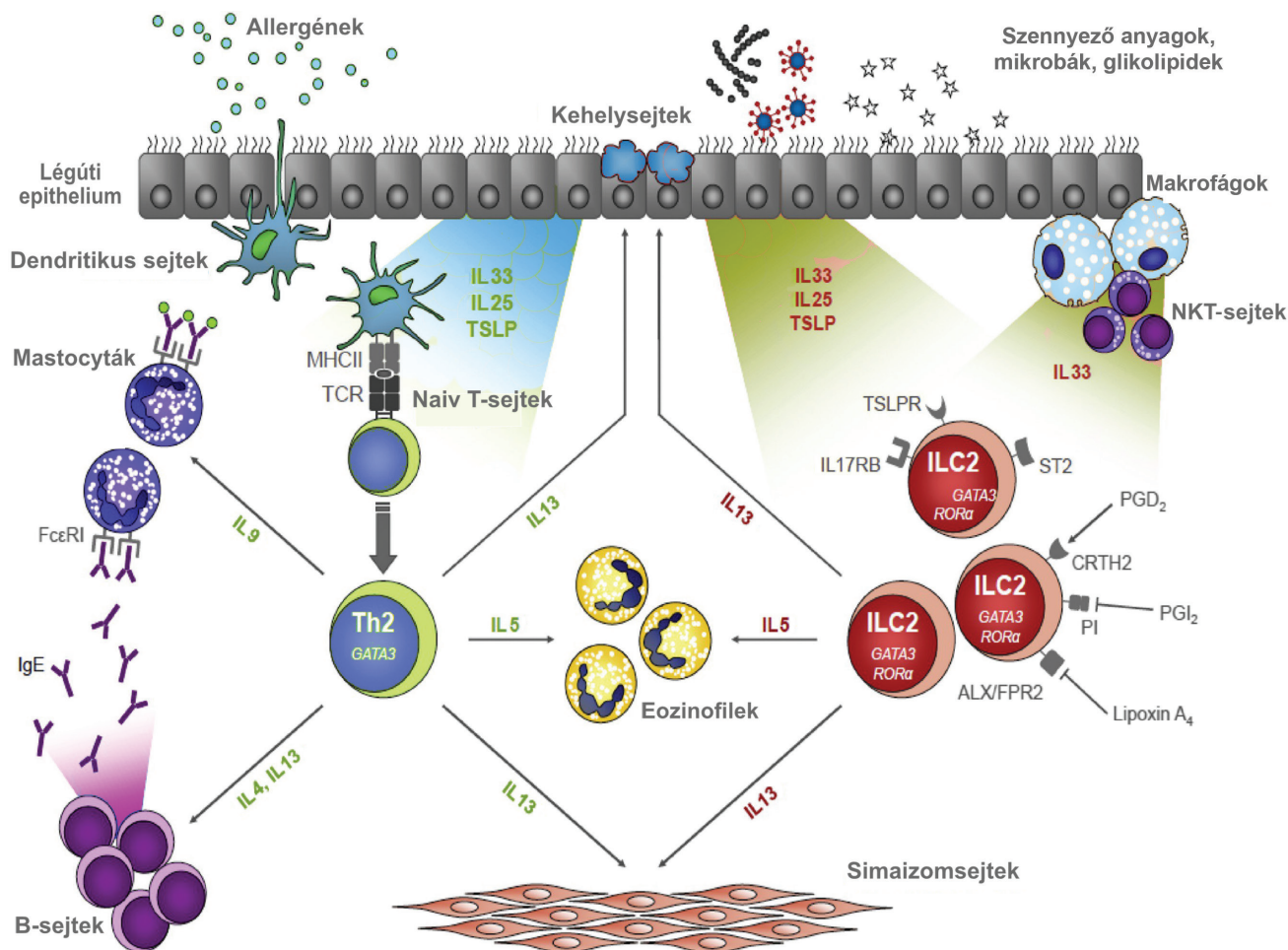
A jelenlegi csoportosítás szerint [1] primer és szekunder, ezeken belül diffúz és lokalizált CRS-fenotípusokat különíthetünk el. A további alcsoportokat már endotípusok alapján szelektáljuk, amelyeket az uralkodó immunválaszok határoznak meg. A primer diffúz kétoldali CRSsNP-fenotípusban nem eozinofil sejtes T1–T3-as immunválasz, valamint az IL2, az IL17 és az IFN γ dominanciája figyelhető meg. Diffúz kétoldali T2-es típusban az antigénprezentáló sejtekből és az epitheliumból származó proinflammatoricus (TSLP, IL33), valamint ILC2-sejtek által termelt citokinek az adaptív immunrendszer működését úgy befolyásolják, hogy a T-sejtrendszer a különféle antigénekre Th2-es típusú immunválasszal reagál. Az így kialakult szöveti gyulladásban jellegzetes sejtek (hízó, bazofil és eozinofil) és interleukinek (IL4, IL5, IL13) vesznek részt, melyek alapvetően meghatározzák a klinikai tüneteket, a kétoldali diffúz CRSwNP-t. A szöveti átalakulást (remodeling) nagyszámú és aktivált eozinofilejt-tömeg mellett hámprolifera-

ció és -hyperplasia, kehelysejt-hyperplasia, fibronektin- és tenazskinlerakódás, az alaphártya megvastagodása, vasodilatatio, az érpermeabilitás növekedése, oedemaképződés és plazmafehérje-lerakódás jellemzi. A kaukázusi rasszban az eozinofil sejtek szerepe meghatározó, melyek szelekcióját, rekrutálását, aktivációját és prolongált túlélését számos mediátoranyag segíti elő: IL5, eotaxin, RANTES, VCAM1, TARC. Érdekes megfigyelés, hogy a szöveti eozinofília mértéke [2], a szöveti multi-klonális-IgE-koncentráció emelkedése, az asztma és az NSAID-intolerancia jelenléte összefüggést mutat a klinikai kép súlyosságával, a gyógyszeres és műtéti kezelés eredményességével és a recidívák számával (1. ábra). Az IL4 alapvető regulációs szerepe jól látható a 2. ábrán, döntő a szerepe a T-sejtek elköteleződésében, differenciálódásában, citokintermelésük irányításában, a Treg- és effektorsejtek, valamint a B- és plazmasejtek IgE-termelésének befolyásolásában. A T2-es reakció nemcsak a felső (CRSwNP) és alsó légutakban (asztma), hanem a nyelőcsőben (oesophagitis) és a bőrben (dermatitis, urti-

caria) is hasonló mechanizmusú, krónikus gyulladást és barrierdiszfunkciót von maga után. A T2-es endotípusú CRSwNP biológiai terápiájával alapvetően új modalitásra nyílt lehetőség az utóbbi években, mely egyben az első ilyen jellegű módszer a gyulladásozó fül-orr-gégészeti betegségek kezelésében.

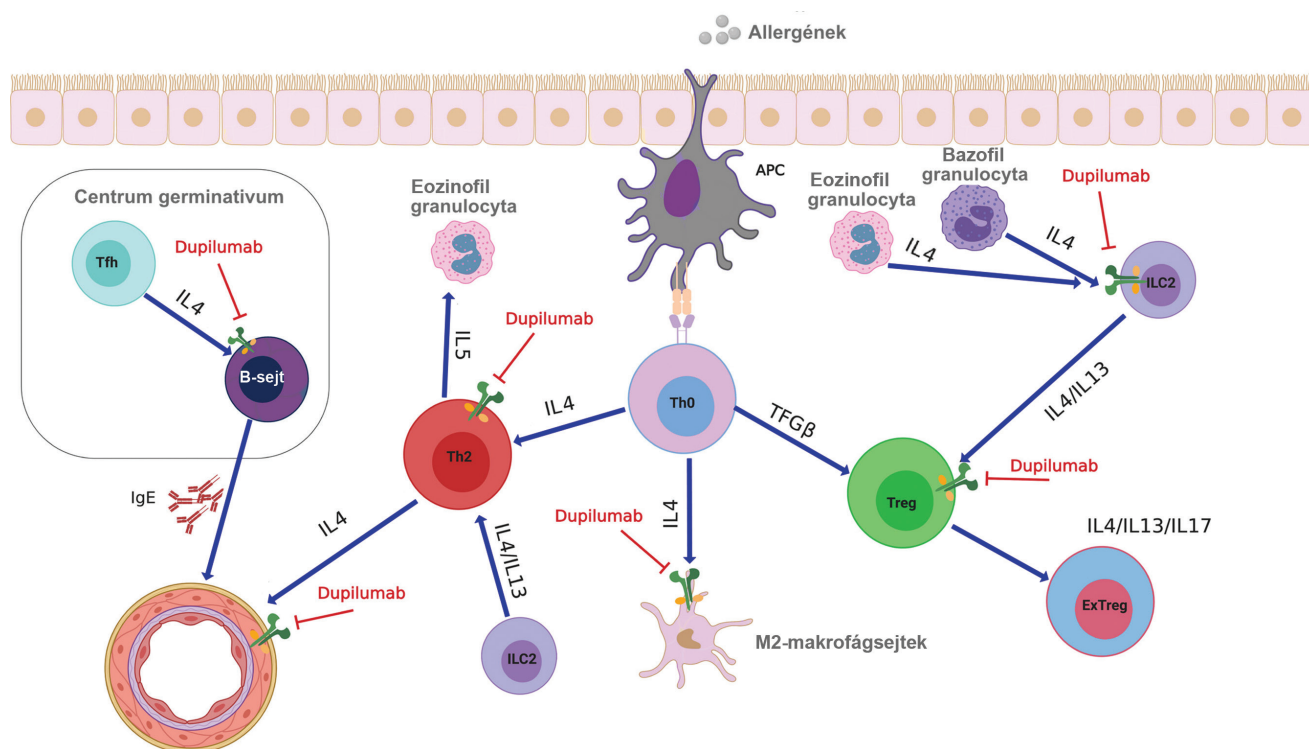
Klinikai jellegzetességek

A CRSwNP klinikai manifesztációját számos esetben egyéb – légúti és nem légúti – T2-es típusú betegség előzi meg vagy később társul hozzá. Az allergiás folyamat részeként a csecsemőkortól a késő felnőttkorig ismert az egyes láncszemek – atopiás dermatitis, ételallergia, gyermekkori asztma, allergiás rhinitis, felnőttkori asztma, CRS – megjelenési sorrendje, amely nem mindig követi szigorúan ezt a mintázatot. Helyesebb azonban a T2-es menet elnevezés, mert az egyes kórformákat a T2-es gyulladás és nem az IgE által mediált allergiás reakció jellemzi jobban. Jó példa erre az eozinofil sejtes nem



1. ábra A T2-es típusú immunválasz legfontosabb szereplői CRSwNP-ben. A környezeti allergének, mikrobák és antigének a sérült epithelialis barrieren keresztül könnyebben jutnak el az antigént prezentáló dendritikus és makrofágsejtekhez. A gyulladásozó kaszkádban meghatározó szerepet betöltő eozinofil sejtek degranulációja során nagy mennyiségű citotoxikus anyag kerül a szövetekbe, ami hozzájárul az eozinofil immundiszfunkció kialakulásához

CRSwNP = krónikus rhinosinusitis orrpolipokkal; IgE = immunglobulin-E; IL = interleukin; NK = természetes ölüsejt; TCR = T-sejt-receptor; TSLP = thymus stromalis lymphopoetin



2. ábra Az IL4- és IL13-jelátvitel blokkolásával lehetővé válik a T-sejt-regulációs zavar korrekciója, illetve a további citokin- és IgE-termelés korlátozása. Mindezek következményeként az effektorsejtek aktivációja normalizálódik, a szöveti átépülés mértéke és az érfalakra, nyákmirigyekre kifejtett káros hatás is csökken

APC = (antigen presenting cell) antigénprezentáló sejt; IgE = immunglobulin-E; IL = interleukin; ILC2 = veleszületett lymphoid sejt-2; TGFβ = transzformáló növekedési faktor-béta; Treg = regulációs T-sejt

allergiás rhinitis (NARES) vagy a CRSwNP, melyek esetében a szérumban IgE nem feltétlenül emelkedett, és a tüneteket nem az allergénnel való aktuális kontaktus váltja ki. A CRSwNP tehát a T2-es menet tagja, gyakran allergiás és/vagy nem allergiás rhinitis szerepel az anamnézisben, társulhat hozzá bronchialis asztma, valamint eozinofil oesophagitis és dermatitis komplikálhatja a klinikai képet. A diagnózis felállítása fül-orr-gégész szakorvos feladata, melynek alapvető eszközei az orr- és melléküreg-endoszkópia, az arckoponya-CT, kórtörténeti adatok és számos diagnosztikus teszt. A szakmai ajánlások szerint kell megállapítani a pontos fenó- és endotípust, a súlyossági fokozatot, a kísérő betegségeket és az esetleges rizikótényezőket. Ezt követi a terápiás terv felállítása, amely alapesetben a báziskezelésként elfogadott fiziológiás sósrirrigációt és intranasalis kortikoszteroidot (INCS) takar. A betegség és a tünetek súlyossága rhinosinusitisspecifikus kérdőívvel (SNOT22, NOSE), tüneti pontszámokkal (score), vizuális analóg skálával (VAS), szaglástesztekkel, valamint a polipméretet (Lund–Kennedy-) és az arckoponya-CT-t értékelő (Lund–Mackay-) rendszer segítségével állapítható meg [3]. Középsúlyos/súlyos CRSwNP-ben, amennyiben a bázisterápia 2–3 hónap alatt nem hatékony, a következő kezelési fokozat a szisztémászteroid-lökésterápia és/vagy az endoszkópos orrmelléküreg-műtét (FESS). A megfelelő tüneti kontroll érdekében az utóbbi kettő

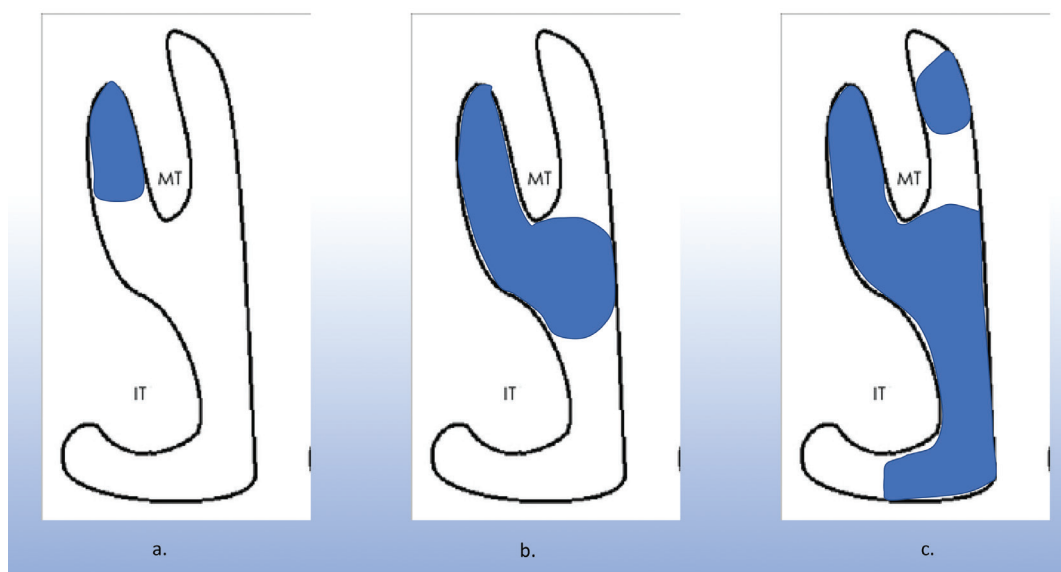
kombinációja a későbbiekben is alkalmazható. Tapasztalati tény, hogy az asztmával és/vagy NSAID-intoleranciával szövődött esetekben gyakoribb a recidíva, és nehezebb elfogadható tüneti kontrollt biztosítani a beteg számára. A szöveti mintákban ilyenkor szignifikánsan magasabb az aktivált eozinofil sejtek száma és az IgE-koncentráció, gyakoribb lelet a biofilmképződés is. A maximális gyógyszeres és sebészi kezelés – mely esetenként több műtétet jelent – ellenére a beteg állapota tartósan nem jól kontrollált, és ez a tény kimeríti a nehezen kezelhető, terápiareszisztens, refrakter CRS fogalmát. Az esetek 2–5%-ában ez a helyzet, az ismételt műtétek és a gyakori szteroidkúrák komolyan befolyásolják az életminőséget.

A biológiai terápia fajtái és evidenciái

Az értelemszerűen célba vehető targetek a proinflammatoricus epithelialis citokinek (IL33, TSLP), az IL4, IL5, IL13, a legfontosabb effektorsejtek (T- és eozinofil sejtek), valamint a szabad keringő IgE-molekulák. Az IL5 az eozinofil sejteket aktiválja, a gyulladás helyére irányítja, apoptózisukat késlelteti, közreműködik a szöveti és a szérumban IgE-koncentráció növelésében. Az IL5-öt termelő T- és ILC2-sejtek, eozinofilek, mastocyták értelemszerűen nagy számban vannak jelen a polipszövetben. A *mepolizumab* [4, 5] humanizált monoklonális

antitest, amely szelektíven kötődik az IL5-höz és inaktiválja azt, csökkenti a szöveti és a szérum-eozinofilek számát. A SYNAPSE nevű prospektív, kettős vak-, randomizált, placebokontrollált vizsgálatba bázisterápiára refrakter CRSwNP-s betegeket válogattak be [4]. 11 ország 93 centrumában – standard INCS-kezelés mellett – 206 egyén mepolizumabot és 201-en placebót kaptak 52 héten keresztül [6]. Az aktív karon 189, a placebóén 184-en komplettálták a vizsgálatot. A mepolizumabkezelés eredményeképpen – a placebóhoz viszonyítva – szignifikáns mértékben csökkent az orrpolipok endoszkóppal megállapított mérete (NPS) és a gátolt orrlégzés (VAS). A másodlagos végpontok között szignifikánsan javult a SNOT22, a szaglás, illetve a műtéti és a szisztémászteroid-igény. A *benralizumab* szintén humanizált monoklonális antitest, amely nem az IL5-höz, hanem az IL5-receptort expresszáló sejtekhez kapcsolódik. A receptor α -alegységéhez kötődve blokkolja a szignalizációt, valamint a megjelölt sejtek az antitestdependens citotoxicitás következményeként elpusztulnak, ami majdnem teljes mértékű eozinofil depléciót eredményez. Az OSTRO elnevezésű, 102 centrumos randomizált, kettős vak-, placebokontrollált vizsgálatban 207 beteg 30 mg benralizumabot, 206 páciens placebót kapott 40 héten át a szokásos INCS-bázisterápia mellett. Az elsődleges végpontokban – NPS és az orrdugulás tüneti pontszáma – szignifikáns volt a javulás a placebóhoz képest. A SNOT22-ben, illetve az első műtéti és/vagy a szisztémászteroid-kezelésig eltelt időben is tapasztaltak javulást, az eredmény azonban nem volt szignifikáns. Elsősorban a komorbid asztmás esetek mutattak jelentős mértékű javulást [7]. A *reslizumab* hasonlóan működik, az IL5-höz kapcsolódva blokkolja annak interakcióit. Eddig elsősorban asztmában alkalmazták; CRSwNP-ben kevesebb adat áll rendelkezésre [8], amelyek szerint egyszeri dózisban adagolva csökkentette a polipméretet, a tünetek szignifikáns mértékű csökkenése azonban elmaradt. Az *omalizumab* [9] humanizált monoklonális antitest, mely az IgE-molekulákhoz kapcsolódva jelentős mértékben csökkenti az IgE-szintet. A CRSwNP-s betegekben mind a szérumbeli, mind a szöveti poliklonális légúti, valamint a *Staphylococcus aureus* enterotoxin elleni specifikus-IgE-szint emelkedett. Az IgE fontos szerepet tölt be a mastocyták, valamint a bazofil és eozinofil sejtek aktivációjában. Két párhuzamos, identikus fázis 3., randomizált, multicentrikus, kettős vak-, placebokontrollált vizsgálat során (POLYP 1 és POLYP 2) 82 centrumban 72, illetve 62 beteg omalizumabot, 66, illetve 72 páciens placebót kapott 24 héten át a szokásos INCS-kezelés mellett. Az NPS és az orrdugulást mérő tüneti pontszám szignifikáns mértékben javult az aktív karon a placebóhoz képest a 24. hetet követően. Javulás volt tapasztalható a szaglászfunkcióban, a SNOT22-ben és az orrfolyásos tünetekben is. Az omalizumab a konvencionális terápiára nem jól reagáló esetekben az INCS-hez

adva szignifikáns additív hatással rendelkezik, és csökkenti a súlyos asztmás tüneteket [10]. A *dupilumab* [11] az IL4 és IL13 kettős jelátvitelt gátló rekombináns, humán monoklonális antitest. Az IL4-receptor (IL4R) két formában létezik (type 1 és type 2), és az IL4R α -lánc mindkettőben megtalálható. Az 1-es típusú receptorban az IL4R α a γ c-lánccal, míg a 2-es típusban az IL13R α 1-lánccal alkot egységet. A dupilumab képes közvetlenül blokkolni az IL4R α -t, a γ c-lánc, illetve az IL13R α 1-lánc kapcsolódását az IL4R α -hoz. Az IL13 erősebb affinitással kötődik az IL13R α 1-hez, amennyiben az az IL4R α -val alkot egységet. Ez a két citokin a T2-es gyulladásos kaskád több fontos pontján képes gátolni a szignalizációt, így hatása igen összetett (2. ábra). Klinikai hatékonyságát nagy betegszámú vizsgálatok eredményei támasztják alá (LIBERTY SINUS-24, SINUS-52). A vizsgálatokban 724, tizennyolc éves kor feletti beteg vett részt, akiknél a középsúlyos/súlyos fokú tünetek az INCS-kezelés ellenére legalább 8 hete folyamatosan fennálltak, és az előző két évben szisztémáskortikoszteroid (SCS)-terápiában részesültek, és/vagy orrmelléküre-g-műtéten estek át [12]. További beválogatási feltétel volt a minimálisan 5-ös NPS, illetve az orrdugulás, szaglászcsökkenés, váladékcsgorgás és orrfolyás közül legalább kettő fennállása. A SINUS-24-vizsgálatban (n = 276) kéthetente 300 mg dupilumabot (n = 143) vagy placebót (n = 133) kaptak a páciensek 24 hétig. A SINUS-54-ben (n = 448) 52 hétig kéthetente 300 mg dupilumab (n = 150) vagy placebo (n = 153), vagy kéthetente 300 mg (n = 145) dupilumab 24 hétig, majd az 52. hétig négyhetente 300 mg volt a kezelés. Minden páciens intranasalis mometazon-furoát-kezelésben (2 × 2-2 puff) is részesült. Az elsődleges végpontok az NPS változása a 24. héten és az orrdugulási (NC-) pontszám 28 napra átlagolt csökkenése volt a kiinduláshoz képest. A fontosabb másodlagos végpontok a következők voltak: az L–M-pontszám, az ösztüneti pontszám (TSS, total symptom score), a napi szaglászcsökkenés és a SNOT22 változása a 24. héten a kiinduló állapothoz képest. Értékeltek továbbá a kiegészítő SCS-t és/vagy sebészeti beavatkozást igénylő betegek arányát, illetve az asztmás alcsoportban a légzésfunkció és az asztmakontroll javulását. A javulás mértéke minden végpont esetén statisztikailag szignifikáns volt. A betegség egyik legkellemetlenebb tünetének tekinthető szaglászvesztés aránya 75%-ról 24–30%-ra csökkent, miközben a placebo csoportokban az arány nem változott. A sinonasalis műtéteknek (83%) és az SCS (74%) adásának szükségessége szignifikáns mértékben csökkent a placebóhoz képest. Az asztmában is szenvedő betegek-nél javult a légzésfunkció (FEV₁-javulás: 0,14 l vs. –0,07 l) és az asztmakontroll. Egy 29 randomizált és kontrollált vizsgálatot elemző, valamint 8 biológiai terápiát és aszpirindeszzenzibilizálást összevető metaanalízis szerint a dupilumab minden tekintetben a legeredményesebbnek bizonyult [13].



3. ábra

Az endoszkóppal megállapított polipméret (NPS) a jobb oldalon. a) A polip mérete nem haladja meg a középső orrjárat szintjét. b) A polip mérete meghaladja a középső orrjárat szintjét. c) A polip az alsó orrkagyló szintje alá és/vagy az orrfenékig terjed, és/vagy a középső orrkagyló és az orrsövény között észlelhető

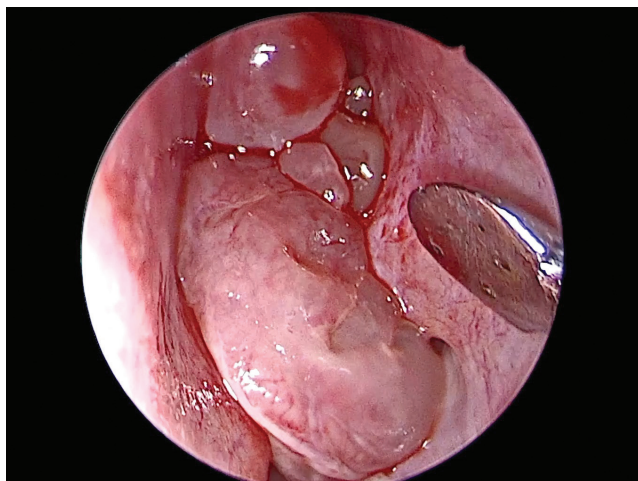
IT = alsó orrkagyló; MT = középső orrkagyló

Hazai tapasztalatok

Hazánkban az omalizumab, a mepolizumab és a dupilumab rendelkezik indikációval felnőttkori CRSwNP-ben. Az omalizumabbal, mepolizumabbal és benralizumabbal kezelt asztmás és CRS-betegek kezelésével szerényebb tapasztalatokkal rendelkezünk, viszont a dupilumabbal kezelték száma Magyarországon 2020 óta megközelíti a 300-at. A Szakmai Kollégium Fül-Orr-Gégészeti Tagozata elkészítette hazai szakmai ajánlását (2022. április), amely meghatározta a kezelés indikációit [3]. A terápia egyedi méltányossági támogatással rendelhető, amennyiben az indikációs kritériumok teljesülnek. Alapvető fontosságú, hogy ez az opció a nehezen kezelhető, az eddig elérhető kezelési módusokra nem jól reagáló, rossz tüneti kontrollal rendelkező betegnél jön szóba. Az indikációs kritériumok a következők: bizonyított T2-es endotípus, kétoldali diffúz, primer orrpolippal járó CRS, folyamatos bázisterápia megléte, legalább egy műtét és SCS-kezelés ellenére folyamatosan fennálló nem kontrollált állapot. Az utóbbit a szaglásvizsgálattal (≥ 2), a SNOT22 életminőségi pontszámmal (≥ 40), az orrlégzést mérő tesztekkel (VAS ≥ 7 , NOSE ≥ 8) kell megállapítani. További feltétel, hogy az NPS ≥ 4 , az L–M-pontszám ≥ 2 legyen (3. ábra). Az endotípus megállapításához vérkép (szérum-eozinofilejtszám $\geq 250/\mu\text{l}$) vagy szövettani minta (≥ 10 sejt/látómező) vagy IgE-vizsgálat szükséges (≥ 100 IU/ml). Asztma és NSAID-intolerancia együttes fennállása elegendő az endotípus igazolásához. Több páciens esetében a T2-es betegségek kombinációja tapasztalható, a leggyakrabban asztma, atopiás dermatitis vagy oesophagitis is fennáll. Ilyen esetekben az indi-

kációs kör még megalapozottabb. Ugyancsak megfigyelhető, hogy krónikus eozinofil otitis is társulhat a tünetegyütteshez, mely intermittáló mucopurulens fül-folyást és vezetési hallásromlást idéz elő. A 300 mg-os, előre töltött fecskendőben kiszerelt készítményt kéthetente subcutan kapja a beteg. Kérdőíves, elektronikus és személyes vizit formájában történik a gondozás, az eredményesség követése és az esetleges mellékhatások elemzése.

A Tagozat által kijelölt centrumokban kezelik a legtöbb beteget, az első eredmények feldolgozása és statisztikai elemzése folyamatban van. A kezdeti eredmények egyértelműen nagyon kedvezőek, a kezelés ezzel a módszerrel új szintre lépett. Szembetűnő, hogy a javulás gyorsan, már az első 1–2 adagot követően tapasztalható. A legfontosabb eredmény a szagláspanaszok és a sűrű váladék csökkenése, ezt követi az orrlégzés felszabadulása, az alvás- és életminőségi mutatók egyértelmű javulása, illetve a fülpanaszok megszűnése. A kezelt betegek kb. egyharmadában az anosmia nem szűnik meg teljesen, javulás azonban ilyenkor is tapasztalható, rezisztens anosmia is előfordult a beteganyagban. A betegek nagy része a biológiai terápia előtt több műtéten esett át, illetve gyakran kényszerült szisztémássteroid-kúrára, és ezek ellenére sem voltak kompenzáltak. Számukra hatalmas előrelépés az, hogy nemcsak a kellemetlen beavatkozásoktól szabadultak meg, hanem – összehasonlítva a korábbi módszerekkel – életminőségük is jelentős mértékben javult. Eváltozásokat jól tükrözi a SNOT22-pontszám látványos csökkenése, ugyanis a kezelés előtti általában 70 feletti pontszám – a maximálisan elérhető 110-ből – 15 alá szokott kerülni. Az NPS minden esetben doku-



4. ábra | A bal oldali középső orrjáratból kiinduló, az orrfenékig terjedő orrpolyposis. Az eszköz a bal oldali alsó orrkagylóra mutat



5. ábra | Dupilumabkezelést követően a polipok jelentős mértékben regressziáltak

mentálhatóan csökken (4. és 5. ábra). Számos esetben jelentősen csökkent az intranasalis és az inhalációs szteroid iránti igény is, melyeket ugyan nem állítunk le, de több beteg elhagyta a jó tüneti kontrollra hivatkozva. Volt rá példa, hogy a hallásjavulás feleslegessé tette a korábban szükséges hallókészüléket. Az eseteket elemezve látható, hogy a javulás dinamikája az idő függvényében nem minden esetben azonos, a szignifikáns javulás azonban minden esetben bekövetkezett. Egy alkalommal sem fordult elő szisztémás mellékhatás, illetve kezelést mellékhatás miatt nem kellett felfüggeszteni. Az engedélyek jelenleg egy évre szólnak, és amennyiben a terápia hatékonysága objektív adatokkal alátámasztható, a további kezelés feltételei adottak.

Következtetések

A T2-es endotípussal jellemezhető CRS primer, diffúz kétoldali, orropolippal járó fenotípusa az esetek 2–5%-ában nehezen kezelhető, rezisztens a konvencionális

gyógyszeres és műtéti terápiára, és tartós életminőségromláshoz vezet. Ilyenkor halmozott számú műtét és szisztémás szteroid-kúra sem képes tartósan jó eredményeket biztosítani. A meghatározó effektorsejteket és mediátormolekulákat blokkoló humanizált monoklonális antitest-terápia minőségi ugrást és javulást biztosított a CRSwNP-s betegek kezelésében. A biológiai terápia a többi T2-es szervi manifesztációt is kiválóan befolyásolja, ami további életminőség-javulást jelent, és egyben költséghatékony eljárás. A hazai tapasztalatok alátámasztják, hogy az INCS-hez adott biológiai kezelés hatékony és biztonságos módszer e nehezen kezelhető betegcsoportban.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítése kapcsán a szerző anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerző a Sanofi támogatásával részt vett több hazai és nemzetközi rendezvényen, a cég által szervezett tudományos fórumok rendszeres felkért előadója.

Irodalom

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis 2020 (EPOS2020). *Rhinology* 2020; 58(Suppl 29): 1–464.
- [2] Hirschberg A, Jókúti A, Darvas Zs, et al. The pathogenesis of nasal polyposis by immunoglobulin E and interleukin-5 is completed by transforming growth factor-beta1. *Laryngoscope* 2003; 113: 120–124.
- [3] Hirschberg A, Tóth L, Helfferich F, et al. Indications of biologics and methodology of patient's follow-up in bilateral diffuse nasal polyposis phenotype of chronic rhinosinusitis. Position paper of the Otolaryngological Section of the Hungarian Professional Medical College. [A biológiai kezelés indikációi és a betegkövetés módszertana a krónikus rhinosinusitis kétoldali, diffúz orropolipózissal kísért fenotípusában.] *Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Fül-Orr-Gégészeti Tagozatának szakmai állásfoglalása. Fül-Orr-Gégegyógy.* 2021; 67: 55–60. [Hungarian]
- [4] Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 989–995.
- [5] Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1024–1031.e14.
- [6] Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 9: 1141–1153.
- [7] Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomised, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149: 1309–1317.e12.
- [8] Gevaert P, Lang-Loidolt D, Stammberger H, et al. Nasal interleukin-5 levels determine the response to anti-interleukin-5 treatment in nasal polyp patients. *J Allerg Clin Immunol.* 2006; 118: 1133–1141.
- [9] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allerg Clin Immunol.* 2013; 131: 110–116.e1.

- [10] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 595–605.
- [11] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469–479.
- [12] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638–1650.
- [13] Oykman P, Paramo FA, Bousquet J, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149: 1286–1295.

(Hirschberg Andor dr.,
Budapest, Diós árok 1–3., 1125;
e-mail: hirschberga@gmail.com)

MEGHÍVÓ



A Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Akadémiai Kiadó meghívja Önt az
ORVOSI HETILAP

Szerkesztőbizottságának és Szerkesztőségének ez évi Markusovszky Lajos-emlékülésére, melyet

2023. május 19-én (pénteken) 11 órakor az Aesculap Akadémia konferenciatermében rendezünk.
Cím: Budapest XI., Halmi u. 20–22. (Tétényi út 12–16. sarok)

Program

Dr. Tulassay Tivadar professor emeritus, a Markusovszky Lajos Alapítvány kuratóriumának elnöke: *Üdvözlés*

Dr. Papp Zoltán professor emeritus, az Orvosi Hetilap főszerkesztője: *Megemlékezés Markusovszky Lajos halálának 130. évfordulójáról és főszerkesztői beszámoló a 2022-es évről*

Az Orvosi Hetilap 2023. évi Markusovszky Lajos-emlékérem átadása

Markusovszky Lajos-emlékelőadás:

Dr. Süveges Ildikó professor emeritus: *Hol tart a génterápia a szemészeti alkalmazásban?*

Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díjak átadása

az Orvosi Hetilapban 2022-ben megjelent legjobbnak ítélt dolgozatok szerzőinek

Dr. Fehér János emlékére Alapítvány-díj átadása

Dr. Réffy Balázs, az Akadémiai Kiadó vezérigazgatója: *Hogyan tovább?*

Fogadás



AKADÉMIAI KIADÓ

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)