

Bővülő tudásunk az atopiás dermatitis területén

Soltész Lilla dr.^{1,2} ■ Gáspár Krisztián dr.^{1,2} ■ Kapitány Anikó dr.^{1,3}
Dajnoki Zsolt dr.^{1,3} ■ Szegedi Andrea dr.^{1,2,3}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola, Debrecen

³HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport, Debrecen

A Szerzők az *Orvosi Hetilap* Szerkesztősége felkérésére készített tanulmányukat
Dr. Szodoray Lajos bőrgyógyászprofesszor emlékének ajánlják
születésének 120. évfordulóján.

Az atopiás dermatitis az egyik leggyakoribb, krónikus gyulladásozó bőrbetegség. A kórkép komplexitása régóta ismert, az elmúlt években pedig a patomechanizmus mellett az érintett populáció és a klinikai kép heterogenitását is jobban megismertük. A betegség hátterének pontosabb megértése által a terápiás lehetőségek is folyamatosan bővültek. A Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján évtizedek óta kiemelten foglalkozunk az atopiás dermatitis hátterének kutatásával és a betegcsoport gondozásával. Jelen közlemény célja részben saját kutatási eredményeink, részben az exponenciálisan növekvő új irodalmi adatok összefoglalása.
Orv Hetil. 2024; 165(41): 1602–1612.

Kulcsszavak: atopiás dermatitis, ekcéma, barrier-endotípus, biológiai terápiák

Expanding knowledge in atopic dermatitis

Atopic dermatitis is one of the most common chronic inflammatory skin diseases. The complexity of the pathology has been known for a long time and in recent years we have gained a better understanding of the pathomechanism, the heterogeneity of the affected population and the clinical picture. Therapeutic options have also expanded with a better understanding of the disease background. At the Department of Dermatology, University of Debrecen, we have been studying the background of atopic dermatitis and looking after this group of patients for decades. The aim of this article is to summarize the results of our own research and the exponentially growing new data from the literature.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, barrier endotype, biological therapies

Soltész L, Gáspár K, Kapitány A, Dajnoki Zs, Szegedi A. [Expanding knowledge in atopic dermatitis]. Orv Hetil. 2024; 165(41): 1602–1612.

(Beérkezett: 2024. július 8.; elfogadva: 2024. augusztus 2.)

Rövidítések

AIT = allergénspecifikus immunterápia; AMP = antimikrobiális peptid; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; DLQI = (Dermatology Life Quality Index) Bőrgyógyászati Életminőség Index; EASI = (Eczema Area and Severity Index) Ekéma Területi és Súlyossági Index; ET1 = endotelin-1; FcεR1 = immunglobulin-ε-receptor; FLG = filaggrin; IDEC = (inflammatory dendritic epidermal cells) inflammatorikus dendritikus epidermalis sejtek; IFNγ = interferon-gamma; IgE = immunglobulin-E; IL = interleukin; IL4Rα = IL4-receptor-alegység; JAK = Janus-kináz; LDH = laktátdehidrogenáz; LEKTI = limfoepithelialis Kazal-típus-kapcsolt inhibitor;

NK1R = neurokinin-1-receptor; NK-sejt = (natural killer cell) természetes ölósejt; SCORAD = (Scoring Atopic Dermatitis); TCI = (topical calcineurin inhibitor) helyi kalcineurin-inhibitor; TCS = (topical corticosteroid) helyi kortikoszteroid; TEWL = (transepidermal water loss) transepidermalis vízvesztés; Th2 = (type 2 T helper cell) 2-es típusú segítő T-sejt; TLR = (toll-like receptor) toll-szerű receptor; Treg = regulatív T-sejt; TRPA1 = tranziens receptorpotenciál ankirin-1; TRPV1 = tranziens receptorpotenciál vanilloid-1; TSLP = thymus stromalis lymphopoetin; UV = (ultraviolet) ultraibolya; VAS = (visual analogue scale) vizuális analóg skála

Az atopiás dermatitis (atopiás ekcéma) erős viszketéssel, visszatérő ekzematosus tünetekkel jellemezhető gyulladáshoz vezető bőrbetegség. A kórkép heterogenitása miatt pontos előfordulási gyakorisága nehezen meghatározható. A leggyakoribb krónikus, immunmediált bőrbetegségnek tekinthető: a WHO adatai alapján világszerte kb. 230 millió beteget érint, ez a felnőtt populáció kb. 2–3%-a. [1]. Korábban az atopiás dermatitist elsősorban a csecsemők, kisgyermekek betegségének tekintették, hiszen a klinikai tünetek a leggyakrabban csecsemőkorban vagy 6 éves kor előtt kezdődnek, és a prevalencia ebben a korosztályban elérheti akár a 25%-ot. Ugyanakkor ma már tudjuk, hogy az atopiás dermatitis felnőttkorban is perzisztálhat, vagy hosszú, tünetmentes periódus után fellángolhat, továbbá ismert a felnőttkorban kezdődő forma is. Szintén új megfigyelés, hogy az egyre gyakoribbá váló időskori krónikus ekcémák egy része is az atopiás dermatitis betegcsoportba sorolható [2]. A mai megítélés szerint az atopiás dermatitis egész életen át fennálló, remissziókkal és relapsusokkal kísért, változatos klinikai fenotípusokkal jellemezhető krónikus bőrbetegség.

Az atopiás dermatitis prevalenciája nem csupán életkorok szerint eltérő, de kifejezett földrajzi vagy életmódbeli változatosságot is mutat. Kialakulása a genetikailag hajlamos egyének körében a nyugati életmód, az alacsony ultraibolya sugárzás, száraz éghajlati viszonyok, nagymértékű levegőszennyezettség mellett a legvalószínűbb, de gyermekkorban való megjelenését 5 éves kor előtti, többszöri antibiotikumexpozícióval is összefüggésbe hozták, míg a dohányzás a felnőttkorban kezdődő atopiás dermatitis rizikótényezője lehet [2–4].

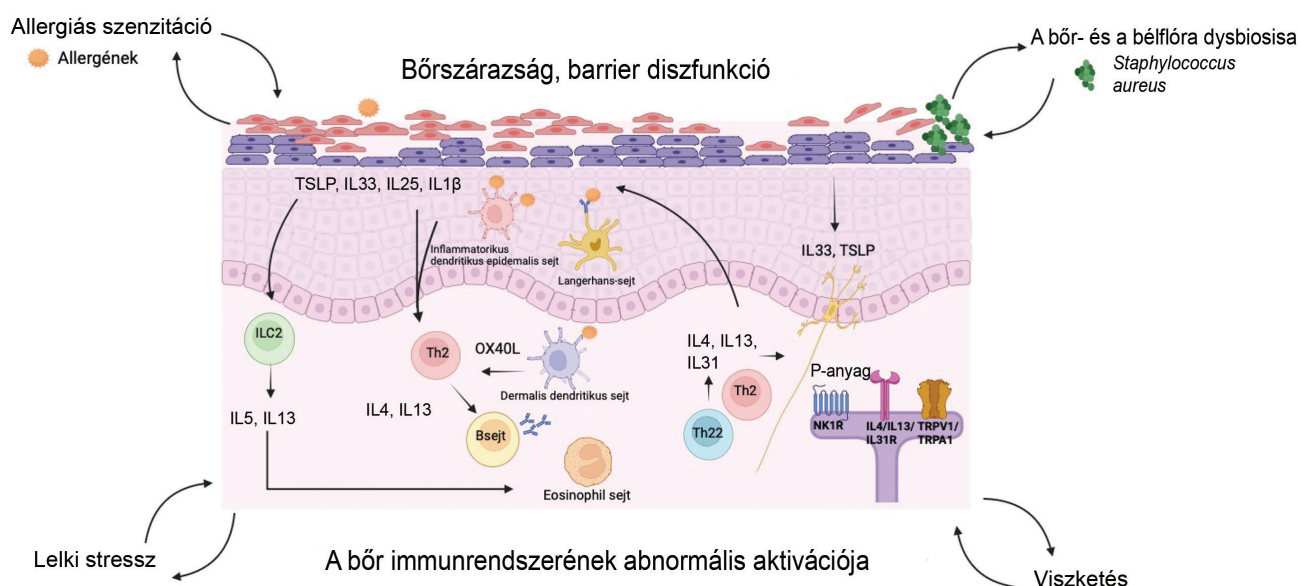
Az atopiás dermatitis gyakori társbetegségei az úgynevezett atopiás betegségek, az ételallergia, az allergiás asztma és az allergiás szénanátha, melyek közös jellemzője az ártalmatlan környezeti allergénekre adott kóros, immunglobulin-E (IgE) termelésével járó I-es típusú hiperszenzitívus reakció. Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy nem minden atopiás dermatitisben szenvedő betegnél lehet IgE típusú szenzitizációt kimutatni (hasonlóan az asztmához), ez elsősorban súlyos, hosszan fennálló klinikai tünetek esetén jellemző (extrinsezikus típusú atopiás dermatitis). A betegek egy részénél azonban sosem alakul ki allergiás szenzitizáció, és az IgE-szérumszint is a normáltartományban marad (intrinsezikus típusú atopiás dermatitis), ami jelzi, hogy az allergiás szenzitizáció nem a betegség oka, hanem annak következménye. Így tulajdonképpen az „atopiás ekcéma” elnevezés nem is helyes az egész betegcsoport vonatkozásában, jelenleg azonban ez az elnevezés terjedt el. Az atopiás dermatitis számos, nem atopiás komorbid állapottal is összefüggésbe hozható, idetartoznak bizonyos neuropszichiátriai kórképek (depresszió, szorongás) és autoimmun betegségek (rheumatoid arthritis, alopecia areata, vitiligo,

gyulladásos bélbetegség). Cardiovascularis betegségekkel való gyakoribb társulását is vizsgálják, de ez az összefüggés még nem bizonyított [5–7].

Genetikai háttér

Az atopiás dermatitis multifaktoriális eredetű kórkép, melynek hátterében genetikai, epigenetikai és környezeti faktorok szerepe egyaránt meghatározó lehet. Kialakulásának legnagyobb kockázati tényezője a családban előforduló atopiás kórkép, különös tekintettel a más családtagokat is érintő atopiás dermatitisre. Az atopiás dermatitis genetikai hátterét feltáró vizsgálatok számos jelentős genetikai eltérést jeleztek a betegség hátterében, melyek vagy a bőrbarrier valamely komponensének károsodásához vezetnek, vagy a veleszületett és/vagy a szerzett immunrendszer funkcióját érintik.

A filaggrin (FLG) az epidermis felső rétegének, az úgynevezett bőrbarriernek az egyik kulcsfontosságú strukturális fehérjeje. Az FLG génjében bekövetkező mutáció(k) a fehérje hiányához vagy csökkent expressziójához vezetve gyengíti(k) a barrier működését, ezáltal az egyik legerősebb genetikai hajlamosító tényező(k) az atopiás dermatitis kialakulására [8]. Az FLG génmutáció jelenléte hajlamosító tényező lehet a betegség korai megjelenésére, tartósabb fennállására és súlyosabb prognózisára, valamint asztma, allergiás rhinitis, egyéb allergiás szenzitizáció és súlyos bőrfertőzések kialakulására nézve is [9]. Az FLG gén mutációján túl jelenleg több mint 70 gén mutációjának atopiás dermatitisszel való társulását azonosították [10]. Az FLG-hez hasonlóan a keratinocyták közötti lipidmátrixot, illetve a keratinocytákat egymással összekapcsoló 'tight junction' molekulákat érintő genetikai eltérések szintén a bőrbarrier károsodásán keresztül vezetnek az atopiás dermatitis kialakulásának fokozott kockázatához. A LEKTI (lymphoepithelialis Kazal-típus-kapcsolt inhibitor) egy szerin-proteáz-inhibitor, amely részt vesz a keratinocyták differenciálódásának szabályozásában. A LEKTI-t kódoló gén (*SPINK5*) mutációja a corneodesmosomák degradációjához és az epidermalis lipidek lebontásához vezet [11]. A *SPINK5* mutációját egyes populációkban szintén összefüggésbe hozták az atopiás dermatitis kialakulásával, továbbá egy ritka genetikai betegséggel, a Netherton-szindrómával is, mely betegek jellemzően súlyos atopiás dermatitises bőrtünetekkel rendelkeznek. Az eddig ismertetett, a bőrbarrier károsodásához vezető mutációkon túl az atopiás dermatitisre hajlamosító genetikai eltérések másik nagy csoportja a veleszületett és a szerzett immunrendszert, a T-sejt-aktivációt, valamint a 2-es típusú 'T-helper' lymphocyták (Th2-sejtek) differenciálódását érintik. Kiemelhetők a mikrobák felismerésében, a bőrgyulladás elindításában és az immuntolerancia kialakításában is szerepet játszó tollszerű receptorokat (TLR), valamint az 5-ös kromoszómán elhelyezkedő IL4-et és az IL13-at kódoló géneket érintő mutációk [2].



1. ábra Az atopiás dermatitis patomechanizmusa. A bőrbarrier károsodása, a keratinocyták alarmintermelése, az 'innate' immunrendszer működésének eltérései és az adaptív immunrendszer Th2-mediált kóros aktivációja egymásra visszaható körfolyamatot indít be, melyet a mikrobiális dysbiosis, az emocionális stressz, a külső allergénekre adott allergiás szenzitáció, valamint a vakarás-viszketés ciklus tovább ront (az ábra a Biorender felhasználásával készült)

ET1 = endotelin-1; IL = interleukin; NK1R = neurokinin-1-receptor; TRPA1 = tranziens receptorpotenciál ankirin-1; TRPV1 = tranziens receptorpotenciál vanilloid-1

Etiológiai faktorok, patomechanizmus

A betegség patomechanizmusának alapját két fő tényező képezi: az epidermalis barrier károsodása és a bőr immunrendszerének kóros aktivációja. E legfontosabb két faktorhoz, melyek egymást is súlyosbítják, hozzájárulhat, és a gyulladást fokozhatja a mikrobiális dysbiosis, az emocionális stressz, a különböző külső allergénekre adott allergiás szenzitáció, valamint a vakarás-viszketés ciklus kialakulása (az utóbbi során a beteg kifejezett viszketéssel járó tünetei vakarást indukálnak, mely inger további viszketést vált ki, és állandósul a vakarás-viszketés ördögi köre). Ezen tényezők szerepet játszanak a tünetek kialakulásában, progressziójában, egymásra gyakorolt kölcsönhatásuk révén pedig a tünetek krónikussá válásában (1. ábra) [2]. A különböző tényezők oki szerepe egyénenként eltérő is lehet, nem minden esetben tisztázott még, hogy az egyes provokáló faktorok milyen súlyú szerepet játszanak a patomechanizmusban [12, 13].

Az epidermalis barrier diszfunkció és a Th2-mediált immunológiai diszreguláció kapcsolódása

Az epidermalis barrier diszfunkció lehet elsődleges, azaz ahogy már ismertettük, genetikailag meghatározott, és ilyenkor már születéstől fennáll, de létrejöhet másodlagos mechanizmusokon keresztül, szerzett formában is, az élet során bármikor. A szerzett barrierkárosodás leggyakoribb oka a túlzott higiénia, a bőr kiszáradása és a

helytelen bőrápolási szokások, de kialakulhat egyéb másodlagos okok miatt is. A mikrobiom megváltozása, a mechanikai behatások (például vakarás) vagy a Th2-mediált kezdődő gyulladás mind az epidermalis barrier fehérjék és lipidek csökkent expressziójához és szerzett FLG-károsodáshoz vezethetnek [2]. Saját vizsgálataink alapján a bőrgyulladás súlyossága nem különbözik a szerzett és a genetikailag meghatározott FLG-károsodást szenvedő súlyos atopiás dermatitises betegek között [14]. Az epidermis szerkezetében és funkciójában létrejövő változások révén fokozódik a transepidermalis vízvesztés (TEWL), nő a bőr permeabilitása, változik a pH [2]. Az epidermalis barrier károsodásának hatására a keratinocyták úgynevezett alarminmolekulákat – IL1 β , IL25, IL33 – és thymus stromalis lymphopoetint (TSLP) szabadítanak fel. Ezek a citokinek a veleszületett immunrendszer sejtjeinek, az inflammatorikus dendritikus epidermalis sejteknek (IDEC), a dermalis dendritikus sejteknek és a 2-es típusú 'innate' lymphoid sejteknek az aktiválása után Th2/Th22 mediált adaptív gyulladásos választ indítanak el. Az aktivált Th2/Th22 sejtek által termelt citokinek (IL4, IL5, IL13, IL31) fokozzák az eosinophil és basophil sejtek bőrbe áramlását, hozzájárulnak a viszketés kialakulásához, valamint visszahatnak a keratinocytákra, tovább növelve azok TSLP-termelését, mely így *circulus vitiosus*ként fokozza a Th2-dominanciát. A Th2-sejtek által termelt IL31 a viszketés hátterében álló egyik kulscitokin, míg a Th22-sejtek fokozott IL22-termelése az epidermalis hyperplasia kialakulásához vezet. A Th2/Th22 citokinek ugyancsak csökkentik a keratinocyták terminális differenciálódásáért felelős

gének működését, a már említett FLG és más, barrier felépítő fehérjék termelődését, hozzájárulva a barrier további károsodásához [11].

A gyulladásozó folyamat krónikussá válása révén az immunitás kiszélesedésével Th1- és Th17-sejtek is bekapcsolódnak a folyamatba, bár ezen útvonalak patomechanizmusban betöltött pontos szerepe még nem teljesen tisztázott [8]. Az egyes útvonalak és az általuk termelt citokinek dominanciája alapján bizonyos kutatók úgynevezett endotípus szerint csoportosítják a betegeket [15]. Ez az újfajta megközelítés egy adott fenotípushoz társuló genetikai és molekuláris mechanizmusok alapján sorolja be az érintetteket. Az endotípus szerinti alcsoportok meghatározása nem egységes, elsősorban a bőrbarrier statusa, az 'innate'/adaptív immunrendszer jelenlétének aránya, a domináló citokinháttér, az allergénszenzitizáció, illetve az egyre szélesebb körben vizsgált szérumbiomarkerek jelenléte alapján történhet. Ezek alapján jelenleg elkülönítjük az európai-amerikai klasszikus, az ázsiai, az afroamerikai és a gyerekkori endotípusokat, melyek közül a klasszikus atopiás dermatitist a 2-es típusú immunmediált gyulladás, az ázsiai szubtypust és a gyermekkori atopiás dermatitist a 2-es és 3-as típusú gyulladás (Th17/Th22, IL22) együttes aktivációja jellemzi [12, 16].

A jellegzetes, dominálón Th2 típusú immunaktiváció a súlyos betegek esetében nem csupán a bőrben, de a vérben is kimutatható; munkacsoportunk atopiás dermatitises betegek esetén a perifériás vér T-lymphocytáinak fokozott aktivációs állapotát, az IL10- és IL13-termelő CD4+ és CD8+ T-sejtek szignifikánsan nagyobb arányát tudta igazolni [17]. Ugyancsak kimutattuk, hogy ennek háttérben csökkent regulatív-T-sejt (Treg)-funkció állhat, mivel atopiás dermatitisben *Staphylococcus* enterotoxin B (SEB) jelenlétében a Treg-ek szuppresszori aktivitása csökkenést mutatott [18].

Összefoglalva elmondható, hogy az atopiás dermatitises bőrtünetek krónikus fennállásának háttérben tehát a bőrbarrier felépítésének és funkciójának károsodása és a keratinocyták alarmintermelése, valamint a veleszületett immunválasz és a Th2-mediált adaptív immunválasz kóros aktivációja, ezek egymásra visszaható körfolyamata áll. A kezdeti lépés a bőrbarrier károsodása és a fokozott immunaktiváció egyaránt lehet. A „higiénia-hipotézis” szerint a változó környezet és a megváltozott tisztálkodási szokások miatt csökken a mikrobiális expozíció a korai életkorban, gátolva az immunrendszer érésének egyensúlyát. Ez a feltevés az utóbbi években kiegészült a „epithelialis barrier hipotézis”-sel amely szerint a városi környezetnek való kitettség, a modernizáció, az iparosítás és az urbanizáció hatására bekövetkező jelentős környezeti változásoknak a bőrbarrier-károsodás elindítása révén lehet szerepük az allergiás kórképek incidenciájának növekedésében [19].

Szenzitizáció

Az atopiás dermatitises betegek bőrét jellemző 2-es típusú gyulladás a folyamat előrehaladtával a B-sejtek (plazmasejtek) fokozott IgE-termeléséhez vezethet, allergiás szenzitizáció alakulhat ki számos ártalmatlan környezeti allergénnel szemben. Munkacsoportunk bizonyította, hogy az FLG-mutáns betegek körében nagyobb az allergiás szenzitizáció kockázata, mint a vad típusú betegeknél [14]. Az atopiás dermatitises csecsemők és kisgyermek egy részénél valódi IgE-mediált ételallergia is kimutatható, amely a gastrointestinalis tünetek mellett csalánkiütések formájában okozhat azonnali típusú bőrreakciót [20]. Ugyanakkor atopiás dermatitises betegekben az ekcémás tünetek romlásának háttérben nehezen bizonyítható az élelmiszer-allergia oki szerepe, nem tisztázott a valódi előfordulásuk és a tünetek háttérben álló pontos mechanizmus sem, így önmagában az atopiás dermatitis nem tekinthető az ételallergia tüneteinek [2]. Míg az élelmiszer-allergia lehetősége és szerepe főként csecsemő- és kisgyermekkorban merül fel, a gyermekkori vagy felnőttkori szenzitizáció atopiás dermatitises betegekben elsősorban aeroallergénekkal szembeni. Ilyen típusú allergénekkal (háziporlatka, pollenek, állati epithel) való expozíció bizonyítottan az atopiás dermatitis tüneteinek fellángolásához, továbbá szenzitizált betegek esetén az allergiás rhinitis és az asztma gyakoribb társulásához vezethet. Az atopiás dermatitises bőrben nagyobb arányban megtalálható Langerhans-sejtek a nagy affinitású immunglobulin-ε-receptorokon (FcεR1s) keresztül ezen IgE-antitesteket megkötve fokozzák az allergének további felvételét, majd ezen keresztül aktiválják a bőrben lévő Th2-sejteket, így ronthatja a bőrgyulladást a szenzitizált beteg környezetében fellelhető allergén a túlérzékenységi reakciók aktiválásán keresztül [2].

Viszketés

Az atopiás dermatitises bőrtüneteket kísérő intenzív viszketés nem csupán az életminőség romlásához járul hozzá, de a patomechanizmusnak is fontos eleme. Az atopiás dermatitises betegek bőrét az epidermalis neuronok fokozott beidegzése és a viszketésre való fokozott érzékenység jellemzi. Az antihisztamin-terápia a betegek jelentős részében nem csökkenti a viszketést, atopiás dermatitisben a viszketés kialakulása elsősorban hisztaminfüggetlen molekuláris útvonalakon keresztül valósul meg. Ezek a mechanizmusok összetettek, amiben számos pruritogen faktornak szerepe lehet. Idetartozik a tranziens receptorpotenciál vanilloid-1 (TRPV1-) receptort aktiváló endotelin-1 (ET1), a tranziens receptorpotenciál ankirin-1'-et (TRPA1) aktiváló TSLP, valamint Th2 típusú citokinek, mint az IL4 és IL13, melyek közvetlenül stimulálják az afferens neuronokat az IL4-receptor-alegységen (IL4Rα) keresztül. A viszketés kap-

csán kiemelt jelentőségű IL31 az IL31R α -n, a TRPV1-en vagy a TRPA1-en keresztül is képes a perifériás neuronok aktiválására [2, 13]. A P-anyag túlzott expressziója a neurokinin-1-receptoron (NK1R) hatva szintén fokozhatja a viszketést atopiás dermatitisben [13]. Mindezen neuroimmun interakciókat súlyosbíthatja a pszichés stressz, alátámasztva azt a klinikai tapasztalatot, miszerint a fokozott stresszhatás az atopiás dermatitis tüneteinek fellángolásához vezethet [2].

Dysbiosis

Az atopiás dermatitis bőrt a normális mikrobiomflóra diverzitásának csökkenése jellemzi, *Staphylococcus aureus* dominanciával [21]. A *S. aureus* kolonizáció a baktérium proteáza által mediált bőrbarrier-károsító és direkt proinflammatorikus hatás révén képes aktiválni a Th2-mediált gyulladást, a betegség súlyosbodásához, valamint a dysbiosis mellett időnként a bőrtünetek felülfertőződéséhez is vezetve [2]. Atopiás dermatitises bőrben nem csupán a bakteriális felülfertőződés igen gyakori, fokozott a vírusok, gombák általi infekcióra való fogékonyság is. Ehhez hozzájárul a mikrobák felismerésében szerepet játszó TLR-ek mutációja, a plasmocytoid dendritikus sejtek, NK-sejtek csökkent száma, az IL10, IFN γ csökkent

termelése és a Treg-ek diszfunkciója is [11]. Az antimikrobiális peptideknek (AMP-k) az atopiás dermatitis patogenezisében betöltött szerepét illetően sok, egymásnak ellentmondó adat ismert az irodalomban. Vizsgálataink alapján az LL37 az egyetlen AMP, amely szignifikáns csökkenést mutat mind a tünetes (laesionalis), mind a tünetmentes (nem laesionalis) atopiás dermatitises bőrben, kiemelve annak lehetséges patogenetikai szerepét a betegség kezdeti szakaszában. Az irodalmi adatok alapján az LL37 hiánya összefüggésbe hozható a barrierkárosodással, a *Staphylococcus* túlnövekedésével és a Th2-mediált gyulladással is [22]. A *Malassezia* spp.-k az atopiás dermatitis speciális „head and neck type” típusában játszanak kiemelt kóroki szerepet, melynek hátterében elsősorban a *Malassezia*-antigén által kiváltott IgE típusú aktiváció áll [8].

Klinikai kép, alcsoportok, életminőségre gyakorolt hatás

A klasszikus klinikai képet a generalizált bőrszárasság, a visszatérő, remissziókkal és relapsusokkal járó ekcémás plakkok megjelenése jellemzi. Az akut szakban a kifejezett hypereamia, oedema, nedvezés, hólyagképződés, pörkösödés a vezető klinikai tünet, míg a krónikus sza-



2. ábra

Az atopiás dermatitis heterogén klinikai megjelenési formái. Csecsemőkori atopiás dermatitis (A, B). Gyermekkori atopiás dermatitis (C). Serdülőkori atopiás dermatitis a hajlatok érintettségével (D, E). A tenyér és a talp hiperlinearitása (F). Dennie-Morgan-vonalak (G). „Krónikus kéz” ekcéma (H). „Head and neck” típusú ekcéma (I). Follicularis ekcéma (J). Pruriginosus ekcéma (K)

kaszt a hámlás, a bőr berepedezése, az intenzív viszketés következtében kialakuló exoriatio és lichenificatio dominálja. A csecsemők esetén a tünetek jellemzően az arcon, orcákon, törzsön jelentkeznek a pelenkával fedett területek megkíméltségével (2/A, 2/B ábra). Gyermekkorban az atopiás dermatitis krónikussá válhat, a tünetek többek között a hajlítófelületeket érintik, az állandó vakarástól a bőr megvastagszik (2/C ábra). A serdülőknél és a felnőtteknél az atopiás dermatitis gyakran testszerte jelentkezik, a hajlatok mellett a kezek és a szemhéjak gyakori érintettségével (2/D, 2/E ábra). A tenyér és a talp hiperlinearitása (2/F ábra), a Dennie–Morgan-vonalak (oedema okozta bőrrödő az alsó szemhéj alatt) (2/G ábra) és a Hertoghe-jel (a legkülső szemöldök elvékonyodása vagy elvesztése) is gyakori. Az elmúlt időszakban kiemelten vizsgált időskori atopiás dermatitis gyakran jelentkezik intenzív viszketéssel társuló pruriginosus, nummularis típusú ekcémával, de nem ritka ebben a korosztályban az egész testfelszínt érintő, gyulladásos beszűrtséggel járó erythrodermiás forma sem. Az idős populáció tekintetében a bőrbarrier funkciójában és az immunrendszerben bekövetkező változások egyaránt elősegíthetik az atopiás tünetek kialakulását. Az életkor előrehaladtával csökken az FLG és a 'tight junction' molekulákat felépítő fehérjék mennyisége, romlik a barrierfunkció, fokozva a TEWL-t. Az immunrendszer öregedése, az ún. „inflammaging” során az adaptív immunrendszer működése Th2-irányba tolódik, kedvező citokinkörnyezetet teremtve az atopiás dermatitisre jellemző gyulladás kialakulásához [23].

Ma már tudjuk, hogy az atopiás dermatitis rendkívül heterogén kórkép, a klasszikus klinikai tünetek mellett a komplex genetikai és molekuláris háttér heterogén fenotípusok formájában manifesztálódhat, és a betegség súlyossága is változatos megjelenést mutathat. A betegek különböző szempontok szerint csoportosíthatók. A fenotípust az életkor, a betegség kezdete és fennállása, a betegség súlyossága, az etnikai háttér, az *FLG*-mutáció jelenléte, az IgE-status, valamint az endotípus is jelentősen befolyásolhatja [24]. Ezek alapján az atopiás dermatitist ma már sok specialista spektrumbetegségnek tekintik, melyen belül új topográfiai és morfológiai típusokat is meghatároztak, ilyen többek között a „krónikus kéz” ekcéma (2/H ábra), a „head and neck” (2/I ábra) típusú ekcéma, a follicularis (2/J ábra) vagy a pruriginosus krónikus ekcéma (2/K ábra).

A tünetek már enyhébb esetben is alvászavarhoz, önértékelési problémákhoz vezethetnek, romlik az iskolai és munkahelyi teljesítmény, hozzájárulva a betegség gazdasági hatásaihoz [25]. A betegség súlyosságának és életminőségre gyakorolt hatásának meghatározását validált pontrendszerek teszik lehetővé. Ezek jelentőségéhez hozzájárul, hogy jelenleg a terápia kiválasztását alapvetően a betegség súlyossága határozza meg. A napi gyakorlatban a betegség súlyosságának objektív meghatározása elsősorban az Eczema Area and Severity Index (EASI), a Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), az objektív

SCORAD (OSCORAD), valamint az életminőségre gyakorolt hatás, a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index, DLQI) pontrendszerek alkalmazása alapján történik. A viszketés megítéléséhez a vizuális analóg skála (VAS) gyermekek esetén is hatékonyan alkalmazható mérőrendszer [9].

Diagnózis

A diagnózis felállítása alapvetően az anamnézisen és a klinikai tüneteken alapszik, jelenleg nem ismert olyan objektív biomarker, amely a diagnózist alátámasztaná. A klasszikus klinikai tünetek és életkor esetén a betegség általában könnyen azonosítható, azonban a heterogén fenotípusok, valamint különösen a felnőttkori és időskori atípusos megjelenés diagnosztikai nehézséget jelenthet, mivel a differenciáldiagnosztikai lehetőségek száma igen

1. táblázat | Az atopiás dermatitis kritériumai az American Academy of Dermatology diagnosztikai kritériumai alapján [26]

Esszenciális jellemzők – minden esetben jelen kell lennie az AD diagnózisához

- o Viszketés
- o Ekcéma (akut, szubakut, krónikus):
 - típusos morfológiai és korszpecifikus megjelenés*
 - krónikus vagy relabáló körlefolyság

*Korszpecifikus megjelenés:

1. Az arc, a nyak és az extensor felszínének érintettsége csecsemők és gyermekek esetén
2. A hajlatok érintettsége bármely életkorban
3. A lágyéki és az axillaris régió megkíméltsége

Fontos jellemzők – az esetek többségében jelen vannak, megerősítik az AD diagnózist

- o Korai életkorban való kezdet
- o Atopia
 - egyéni és/vagy családi anamnézisben
 - IgE-reaktivitás
- o Bőrszárazság

Járulékos jellemzők – segíthetnek az AD diagnózisában, de nem elég specifikus jellemzői, önmagukban nem alkalmasak az AD igazolására

- o Atípusos vascularis válaszreakciók – arci sápadtság, fehér dermografizmus
- o Pityriasis alba faciei, ichthyosis, a tenyerek hiperlinearitása, keratosis pilaris
- o Szemkönyéki/periorbitalis elváltozások
- o Egyéb regionális eltérések (perioralis/periauricularis elváltozások)
- o Perifollicularis elváltozások/lichenificatio/prurigo

Kizárási kritériumok – kizárando kórképek az AD diagnózisának felállításához

- o Scabies
- o Seborrheás dermatitis
- o Kontaktdermatitis (irritatív/allergiás)
- o Ichthyosis
- o Cutan T-sejtes lymphoma
- o Psoriasis
- o Fotoszenzitív dermatosisok
- o Immundeficienciák
- o Erythroderma (más okokból)

AD = atopiás dermatitis; IgE = immunoglobulin-E

nagy. Számos kritériumrendszert hoztak létre az atopiás dermatitis diagnosztikájában, melyek közül a széles körben alkalmazott, *Hanifin és Rajka* által meghatározott diagnosztikai kritériumokat később az Amerikai Dermatológiai Társaság revidálta (1. táblázat) [26]. Az esszenciális tünetek közé tartozik a viszketés, valamint a krónikus vagy relabáló, életkor szerint típusos morfológiai megjelenésű ekcéma, melyeknek teljesülniük kell a diagnózis felállításához. Fontos jellemzők a korai kezdet, az egyéni és családi atopiás anamnézis, a bőrszárazság, továbbá járulékos jellemzők lehetnek többek közt a pityriasis alba faciei, az ichthyosis, a palmaris hiperlinearitás, a keratosis pilaris, a periorbitalis elváltozások, a fehér dermografizmus, a lichenificatio és az excoriatio [9, 26, 27]. Az említett diagnosztikai kritérium hátránya, hogy elsősorban a kaukázusi gyermekpopulációkon validálták, és nem történt meg az adaptálása más etnikumok és életkorok vonatkozásában. A nem klasszikus formák esetén a legfontosabb jellemzők a krónikus jelleg, az erősen viszkető tünet, a száraz bőr jelenléte, de fontos a fennálló tünetek hátterében felmerülő egyéb okú ekcémátípusok,

szükség esetén pedig ritkább kórképek (cinkhiány, immunodeficientia) kizárása a diagnózis felállításához [26, 28].

A differenciáldiagnosztikai kórképek az egyes életkorok szerint változhatnak. Csecsemőknél többek között seborrhoeás dermatitis, ichthyosis vulgaris, scabies, psoriasis, pyoderma, kisgyermekeknél tinea, impetigo, psoriasis, pityriasis rosea, felnőtteknél, valamint idősebb korban kontaktekéma, psoriasis, T-sejtes lymphoma, pityriasis rubra pilaris jelenthetik a fő differenciáldiagnosztikai kórképeket [27]. Diagnosztikus kétség esetén a bőrbioptizás mintavétel, a szövettani kép nyújthat segítséget a diagnózis felállításában. A szenzitizáció igazolására a specifikus-IgE-szérumszint mérése vagy bőr-Prick-teszt alkalmazható, míg az aeroallergének bőrtüneteket provokáló hatását szintén a bőrre helyezhető „atopy patch” teszt segítségével tudjuk vizsgálni. Laboratóriumi vizsgálattal a középsúlyos-súlyos betegeknek általában a perifériás vérben eosinophilia és magasabb LDH-érték mutatható ki, a bőrbarrier-funkció mérése során (TEWL) pedig jellemzően károsodott barriert találunk.

2. táblázat | Lokális terápiák atopiás dermatitisben (az „EuroGuiderm-irányelvek az atopiás ekcéma kezelésében” alapján)

Lokális terápiák	Életkor	Indikáció	Alkalmazás	Proaktív kezelésként	Mellékhatások
Barriertámogatók – emolliensek	Csecsemőkortól	Súlyosságtól függetlenül	Minden nap, bőrszárazságnak megfelelő gyakorisággal	Napi gyakorisággal	–
Kortikoszteroidok: I–II.	Csecsemőkortól	Enyhe tünetek esetén + érzékeny területeken: arc, nyak, hajlatok kezelése	Napi 1× ujjbegyegységnyi mennyiség	Heti 2× a korábban tünetes területekre a II. osztállyal (indikáción túli alkalmazás)	Bőratrófia, teleangiectasia, striae distensae, ecchymosis, hypertrichosis, perioralis dermatitis + III., IV. osztály: mellékvese-funkció, depresszió
Kortikoszteroidok: III–IV.	Kisgyermekkorától, 2 éves kor alatt szakorvos felügyelete mellett	Akut fellángolás esetén, rövid távon IV-es csoport: fej, nyak területére nem javasolt	Napi 1× ujjbegyegységnyi mennyiség	Heti 2× a korábban tünetes területekre a II. osztállyal (indikáción túli alkalmazás)	A modern szteroidkészítmények mellékhatásai megfelelő alkalmazás mellett nem jelentkeznek vagy minimalizálhatók
Kalcineurin-inhibitorok • Takrolimusz 0,03%	2 éves kortól	Akut fellángolás esetén különösen arcon, nyakon, anogenitalis területen és krónikus kezelésre is javasolt	Napi 1–2× ujjbegyegységnyi mennyiség	Takrolimusz heti 2–3×, a korábban tünetes területekre hosszú távon is alkalmazható	Alkalmazásakor kezdetben melegségérzet, bizsergő vagy égő érzés jelentkezik, mely egy héten belül megszűnik
• Takrolimusz 0,1%	16 éves kortól			A pimekrolimusz proaktív kezelésre nem alkalmas	
• Pimekrolimusz 1%	2 éves kortól (csecsemőkortól indikáción túli alkalmazás részeként)				

Terápia

Az elmúlt években – a patomechanizmus részletesebb feltárásának köszönhetően – az atopiás dermatitis terápiája jelentős változásokon ment keresztül, és több modern terápiás készítmény vált elérhetővé. Jelenleg a kezelés típusát a betegség klinikai súlyossága, életminőségre gyakorolt hatása határozza meg, valamint a beteg életkora, az atopiával összefüggő és nem összefüggő társbetegségei és a terápiás költségek is befolyásolják. Egyre nyilvánvalóbbá válik azonban, hogy a komplex patomechanizmus miatt a terápia is többirányú megközelítést tesz szükségessé, és a cél egy endotípusnak megfelelő, egyénre szabott terápia megválasztása lehet. A kezelés a betegség patomechanizmusának központi elemeit célozza meg. Fő célja a bőrbarrier helyreállítása és a gyulladás csökkentése mellett a mikrobiom egyensúlyának visszaállítása, a 'trigger' faktorok mérséklése és a viszketés enyhítése. Fontos a betegek edukációja, azaz hogy megfelelő ismeretekkel rendelkezzenek a betegségről, amely hozzájárulhat a megfelelő terápiás együttműködéshez is. Az atopiás dermatitis kezelésének legfrissebb szakmai irányelveit a 2022-ben megjelent európai guideline (EuroGuiDerm) foglalja össze [29, 30]. Az európai terápiás iránymutatók magyar nyelvű változata módszertani kézikönyv formájában érhető el [31].

Lokális terápiák

A helyi kezelésben alkalmazható készítményeket, illetve lehetőségeket a 2. táblázat foglalja össze. Mivel a betegség kialakulásának sarokköve a bőrbarrier károsodása, a megfelelő bőrápolási szokások az atopiás dermatitis bármely kezelési formájának alapjai, amelyeket a betegség súlyosságától függetlenül, folyamatosan szükséges alkalmazni. Rövid, nem túl meleg vízben való zuhanyzás, megfelelő tisztálkodószerek, a detergensok kerülése mellett az irritáló anyagoktól mentes emolliensek használatán alapuló bázisterápia a remisszió elérése után preventív céllal is napi szinten javasolható.

A helyileg alkalmazható gyulladáscsökkentő terápia önmagában vagy a szisztémás terápia kiegészítéseként szintén minden súlyossági fokozatnak részét képezheti. A lokális gyulladáscsökkentő externák közé tartoznak a helyi kortikoszteroidok (TCS), a helyi kalcineurin-inhibitorok (TCI), illetve egy foszfodiészteráz-4-inhibitor (krizaborol), amely utóbbit már engedélyezték az Európai Unióban, de jelenleg nincs forgalomban hazánkban. A TCS és a TCI biztonsággal alkalmazható napi rendszerességgel az atopiás dermatitis akut fellángolása esetén, valamint proaktív kezelésként (heti kétszer használva) csökkenthetik a relapsusok gyakoriságát, és elősegítik a betegség kontrollját [30]. Bár a lokális gyulladáscsökkentő és emolliens-bázisterápia hatékony kezelési lehetőség az atopiás dermatitis enyhe formájában, a helyi kezelés naponta több alkalommal történő alkalmazása gyakran nehezen illeszthető bele az

életvitelbe, így fontos, hogy ezt is figyelembe vegyük a szisztémás kezelés szükségességének elbírálásakor. Az egyik legújabb terápiás lehetőség: a lokális Janus-kináz (JAK)-gátló készítmények alkalmazása is elindult az atopiás dermatitis terápiájában. A delgocitinib (pan-JAK-inhibitor) 0,5%-os kenőcs formájában érhető el Japánban, míg a ruxolitnibet (JAK1/2 inhibitor) 1,5%-os krém formájában törzskönyvezték az USA-ban [32]. Az atopiás dermatitis középsúlyos-súlyos formájában a korábban nagy gyakorisággal alkalmazott fototerápiás lehetőségek közül elsősorban a keskeny hullámsávú UVB- és közepes dóziszú UVA1-kezelés jöhet szóba. Jelentőségük a modern terápiás módszerek megjelenésével háttérbe szorult, a heti több alkalommal történő kezelés szintén időigényes, és nem minden beteg számára elérhető.

Szisztémás terápiák

A hagyományos szisztémás gyógyszerek közül (3. táblázat) a jelenlegi terápiás irányelvek a betegségben törzskönyvezett kortikoszteroid-terápiát akut fellángolás esetén, rövid ideig alkalmazva javasolják. A betegségben szintén törzskönyvezett ciklosporin-A első vonalbeli szisztémás kezelési lehetőség 16 éves kortól súlyos atopiás dermatitis esetén. Hatásos, biztonságos és jól tolerálható gyermekeknél és serdülőknél, valamint alkalmazása megfontolható súlyos atopiás dermatitisben szenvedő várandós nőknél is ('off-label' [indikáción túli] alkalmazás). Jól kombinálható lokális TCS- és TCI-készítményekkel, a bőrreakciójának emelkedett kockázata miatt azonban ciklosporin-kezelés alatt fényterápiát nem szabad alkalmazni. A metotrexát-terápia indikáción túli kezelésként alkalmazható súlyos atopiás dermatitis gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt. Közepesen hatékony, jól tolerálható, hosszú távon is biztonságosnak tekinthető kezelés, amely alacsonyabb dózisban az idős-kori atopiás dermatitis populáció esetén is megfelelő terápiás alternatíva lehet. Emellett a jelenlegi terápiás irányelvek a szintén 'off-label' alkalmazható azatioprint is említik [29].

A hagyományos gyógyszerek után ma már atopiás dermatitisben is egyre több új készítmény (például biológiai terápia és kismolekulák) érhető el (4. táblázat) [33]. Elsőként a dupilumabot hagyták jóvá, amely IL4R α elleni monoklonális antitest. Magyarországon súlyos atopiás dermatitisben már féléves kortól, míg középsúlyos formában 12 éves kortól adható a biológiai terápiás centrumokban. Nagy biztonsággal alkalmazható, hatékony kezelés, mely subcutan injekció formájában érhető el [34]. A tralokinumab és lebrikizumab (anti-IL13) biológiai kezelések szintén törzskönyvezettek atopiás dermatitis indikációjában az Európai Unióban (12 éves kortól, középsúlyos-súlyos atopiás dermatitisben), de ezek a terápiák hazánkban még nem érhetőek el. Az IL31 kulcsszerepet tölt be atopiás dermatitis betegek esetén a viszketés kialakulásában. Az IL31-gátló nemolizumab fázis III. vizsgálatokban hatékonyan csökkentette a visz-

3. táblázat | Hagyományos szisztémás terápiák atopiás dermatitisben (az „EuroGuiderm-irányelvek az atopiás ekcéma kezelésében” alapján)

A jelenleg az FDA/EMA által jóváhagyott hagyományos szisztémás terápiák	Életkor	Indikáció	Alkalmazás	Monitorozás	Mellékhatás
Kortikoszteroidok Prednizolon/metilprednizolon	Általánosan engedélyezett felnőttek és gyermekek számára	Akut fellángolás esetén, mentő kezelésként, rövid távon	0,5–1 mg/ttkg	Rövid távú kezelés esetén nem szükséges	Hosszú távú kezelésre nem javasolt, mellékhatás: bőrrófia, hízás, alvászavar, hangulatzavar, hyperglykaemia, gastritis, csonttritkulás
Kalcineurin-inhibitorok • Ciklosporin A	16 éves kortól (16 éves kor alatt 'off label')	Súlyos/helyi kezelésre nem reagáló betegek esetén	Napi 3–5 mg/ttkg	Kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció, vérnyomás	Vérnyomás-emelkedés, vese-, májfunkciós eltérések, gingiva-hyperplasia, hirsutismus, gyomor- és bélrendszeri panaszok, izomfájdalom, gyakoribb non-melánoma bőrdaganatok
Indikáción túl (off label) alkalmazható készítmények					
Antimetabolitok • Metotrexát	Indikáción túli, felnőttek és gyermekek esetén egyaránt	Indikáción túli	Felnőtteknél: 1–15 mg/hét (max. 25 mg/hét) Gyermekeknél: 0,3–0,4 mg/ttkg/hét	Kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció, krónikus fertőzésekre irányuló szűrés	Hányinger, kimerültség, májenzim-emelkedés, myelotoxicitás
Purinanalógok • Azatioprin	Indikáción túli, felnőttek és gyermekek esetén egyaránt	Indikáción túli	1–3 mg/ttkg/nap	Kvalitatív vérkép, vese és májfunkció, krónikus fertőzésekre irányuló szűrés	Gyomor- és bélrendszeri zavarok, idioszinkráziás túlérzékenységi reakciók, hepatotoxicitás, myelotoxicitás

EMA = Európai Gyógyszerügynökség; FDA = az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala

4. táblázat | Biológiai terápiák és JAK-inhibitorok atopiás dermatitisben (az „EuroGuiderm-irányelvek az atopiás ekcéma kezelésében” alapján)

Biológiai szerek	Hatásmechanizmus	Életkor	Monitorozás	Mellékhatás
Dupilumab	IL4R α elleni antitest	Súlyos AD-ben fél éves kortól, középsúlyos formában 12 éves kortól	Nem szükséges	Kötőhártya-gyulladás
Tralokinumab	IL13-gátló	12 éves kortól, középsúlyos súlyos AD-ben	Nem szükséges	Felső légúti megbetegedések
Lebrikizumab	IL13-gátló	12 éves kortól, középsúlyos súlyos AD-ben	Nem szükséges	Kötőhártya-gyulladás
JAK-inhibitorok				
Baricitinib	JAK1/2 gátló	2 éves kortól	Vérkép, lipidek, májfunkció	Hányinger, fejfájás, nasopharyngitis, felső légúti infekció, herpeszfertőzések reaktivációja, eczema herpeticum, CK-emelkedés, LDL-emelkedés, acné
Upadacitinib	JAK1-gátló	12 éves kortól	Vérkép, lipidek, májfunkció	Hányinger, fejfájás, nasopharyngitis, felső légúti infekció, herpeszfertőzések reaktivációja, eczema herpeticum, CK-emelkedés, LDL-emelkedés, acné
Abrocitinib	JAK1-gátló	12 éves kortól	Vérkép, lipidek, májfunkció	Hányinger, fejfájás, nasopharyngitis, felső légúti infekció, herpeszfertőzések reaktivációja, eczema herpeticum, CK-emelkedés, LDL-emelkedés, acné

AD = atopiás dermatitis; CK = kreatin-kináz; IL13 = interleukin-13; IL4R α = interleukin-4-receptor-alegység; JAK = Janus-kináz; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein

ketést, és 13 éves kor felett Japánban bevezették a viszketéssel társuló atopiás dermatitises betegek részére [32].

A kismolekulájú JAK-inhibitorok az elmúlt években számos immunmediált kórkép kezelésében elérhetővé váltak. Az atopiás dermatitisben törzskönyvezett baricitinib (2 éves kortól) és upadacitinib (12 éves kortól) mellett jelenleg már az abrocitinib is elérhető (12 éves kortól) hazánkban. A biológiai készítményekkel szemben előnyük lehet az orális alkalmazás és a hatás viszonylag gyors kialakulása (teljes hatás akár néhány napon belül). Vizsgálatok alapján jó hatékonysággal és biztonságosan alkalmazhatók az atopiás dermatitis terápiájában, ugyanakkor a JAK-kezelés szempontjából fokozott kockázati csoportba tartozó betegek (szív- és érrendszeri, thromboemboliás betegségek, rosszindulatú daganatok, dohányzás és 65 év feletti életkor) esetén megfontolt körültekintéssel kell alkalmazni. A gyógyszeres kezelést laboratóriumi ellenőrző vizsgálatokkal kell követni [34].

Egyéb, kiegészítő terápiák

Antimikrobiális, antivirális terápia alkalmazása rutinszerűen nem javasolt atopiás dermatitisben, adásuk elsősorban felülfertőződés esetén válhat szükségessé. A szenzitizált betegekben a klinikailag is releváns allergének teljes elkerülése nem mindig lehetséges, és ez a bőrtünetek romlásához vezethet. Ilyen esetekben felmerül az allergénspecifikus immunterápia (AIT) alkalmazásának lehetősége, melynek célja a bejuttatott allergének lassú növelésével az alkalmazott allergénnel szembeni immuntolerancia kialakítása. Az AIT atopiás dermatitis betegségben való alkalmazásának lehetősége még nem teljesen feltárt, de a szenzitizált betegek esetén adjuváns terápiaként elősegítheti az allergénexpozíciót követően kialakuló exacerbatiók megelőzését [35]. Háziporatka-monoszenzitizált betegek körében végzett vizsgálatunk során azt tapasztaltuk, hogy a sublingualis immunterápiát követően szignifikánsan javultak a betegek rhinitises és atopiás dermatitises tünetei, valamint a bőrbarrier funkciójának javulását, a TEWL csökkenését és az FLG expressziójának növekedését is láttuk [36]. Szükség esetén adjuváns kezelésként pszichológiai szakellátás, pszichoedukáció, pszichoterápia is javíthatja a terápiás hatékonyságot [37].

Új terápiás lehetőségek

Jelenleg is számos új készítmény van a klinikai gyógyszervizsgálatok különböző fázisaiban. Ezek a készítmények az atopiás dermatitis patomechanizmusának különböző támadáspontjain hatnak. A mikrobiom helyreállítását célzó készítményekkel a mikrobiom diverzitása fokozható, és elérhető a *S. aureus* dominanciájának csökkentése. Baktériumtörzseket, valamint antimikrobiális peptidokat tartalmazó lokális és orális készítményeknek az atopiás dermatitises tünetekre való hatékonyságát is vizsgálják. Két, a psoriasis terápiájában alkalmazott és

törzskönyvezett új készítménnyel, a tapinaroffal (aril-hidrokarbon-receptor-agonista) és az apremilasztal (foszfodiészteráz-4-gátló) jelenleg fázis III. vizsgálatok zajlanak az atopiás dermatitis indikációjában. Az adaptív immunválasz aktiválásában döntő szerepet játszó antigénprezentáció miatt a dendritikus sejtek és a T-sejtek közötti interakciót gátló OX40 vagy OX40L elleni antitestek alkalmazása szintén érdekes lehet; jelenleg fázis II/III. vizsgálatokban alkalmazzák ezeket. A Treg-ek működésének helyreállítását célzó készítmények, valamint a T-sejtek migrációját gátló kemokinreceptor elleni készítmények egyaránt biztató terápiás célpontok lehetnek a későbbiekben. A viszketés tekintetében az IL31-gátlók mellett az NK1R-antagonista szerlopitant, valamint a κ -opioid-receptor-agonista difelikefalin hatékonyságának és biztonságosságának felmérése kapcsán is klinikai vizsgálatok zajlanak [13].

Következtetés

Az atopiás dermatitis a leggyakoribb krónikus gyulladásos bőrbetegség, amely genetikai és molekuláris hátterének, valamint klinikai megjelenésének komplexitásáról számos új irodalmi adat gyűlt össze az elmúlt években. A betegség patomechanizmusának pontosabb megismerése által kirajzolódott, hogy a bőrbarrier károsodásának mértéke, a jellemző 2-es típusú immungyulladás súlyossága, egyéb citokinek megjelenése, valamint a provokáló tényezők súlya egyénenként eltérő lehet, amelyek alapján a betegek endotípus szerint is csoportosíthatók. A terápiás lehetőségek bővülése révén nemcsak jobb betegségkontroll érhető el, de a jövőben egyénre szabott terápia meghatározására is lehetőség nyílt.

Anyagi támogatás: A publikáció az NKFIH K-142348. számú kutatási pályázat támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: S. L.: A szöveg megírása, az ábrák elkészítése. G. K.: A szöveg szerkesztése, szakmai áttekintése és véleményezése. K. A., D. Zs.: Az ábrák szerkesztése, a szöveg szakmai véleményezése. Sz. A.: A szöveg megírása, szakmai véleményezése, az ábrák szerkesztése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Faye O, Flohr C, Kabashima K, et al. Atopic dermatitis: a global health perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024; 38: 801–811.
- [2] Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 1.
- [3] Maintz L, Schmitz MT, Herrmann N, et al. Atopic dermatitis: correlation of distinct risk factors with age of onset in adulthood compared to childhood. *Allergy* 2023; 78: 2181–2201.

- [4] Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E, et al. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151: 1145–1154.
- [5] Lundin S, Wahlgren CF, Johansson EK, et al. Childhood atopic dermatitis is associated with cardiovascular risk factors in young adulthood. A population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37: 1854–1862.
- [6] Wan J, Wang S, Shin DB, et al. Neuropsychiatric disorders in adults with atopic dermatitis. A population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024; 38: 543–548.
- [7] Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, et al. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151: 1155–1162.
- [8] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020; 396: 345–360. Erratum: *Lancet.* 2020; 396(10253): 758.
- [9] Hajdu K, Sawhney I, Szabó IL, et al. Clinical subgroups of atopic dermatitis. [Atópiás dermatitis klinikai alcsoportjai.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2017; 93: 102–107. [Hungarian]
- [10] Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 6484.
- [11] Hajdu K, Szegedi A. Pathomechanism of atopic dermatitis. [Az atópiás dermatitis patomechanizmusa.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2017; 93: 195–201. [Hungarian]
- [12] Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022; 71: 14–24.
- [13] Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; 21: 21–40.
- [14] Mócsai G, Gáspár K, Nagy G, et al. Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 617–624.
- [15] Suzuki T, Kondo S, Ogura Y, et al. How do classical subtypes correspond to endotypes in atopic dermatitis? *Int J Mol Sci.* 2023; 25: 265.
- [16] Czarnowicki T, He H, Leonard A, et al. Blood endotyping distinguishes the profile of vitiligo from that of other inflammatory and autoimmune skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 2095–2107.
- [17] Aleksza M, Lukács A, Antal-Szalmás P, et al. Increased frequency of intracellular interleukin (IL)-13 and IL-10, but not IL-4, expressing CD4+ and CD8+ peripheral T cells of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 1135–1141.
- [18] Gáspár K, Baráth S, Nagy G, et al. Regulatory T-cell subsets with acquired functional impairment: important indicators of disease severity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 151–155.
- [19] Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021; 21: 739–751.
- [20] Bertalan E, Vadon NB, Csáki Cs, et al. Invisible barriers – food allergies in children in family context. [Láthatatlan akadályok – súlyos gyermekkori ételallergia a családban.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1855–1861. [Hungarian]
- [21] Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, et al. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol.* 2018; 19: 1286–1298.
- [22] Szabó L, Kapitány A, Somogyi O, et al. Antimicrobial peptide loss, except for LL-37, is not characteristic of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103: adv9413.
- [23] Williamson S, Merrit J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol.* 2020; 182: 47–54.
- [24] Butler DC, Simpson E, Guttman-Yassky E, et al. The atopic dermatitis spectrum disorder. Recognizing the clinical heterogeneity in patients with atopic related skin conditions in order to improve therapeutic decision-making and outcomes: an expert panel consensus statement. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33: 2397–2399.
- [25] Beretzky Z, Koszorú K, Rencz F, et al. Societal costs and health related quality of life in adult atopic dermatitis. *BMC Health Serv Res.* 2023; 23: 859.
- [26] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 338–351.
- [27] Gáspár K, Szegedi A. The diagnostics and differential diagnosis of atopic dermatitis. [Az atópiás dermatitis diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2017; 93: 225–230. [Hungarian]
- [28] Hon-Balla B, Erdős M. Chronic mucocutaneous candidiasis. [Krónikus mucocutan candidiasis.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 171–180. [Hungarian]
- [29] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema. Part I. Systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36: 1409–1431.
- [30] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema. Part II. Non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36: 1904–1926.
- [31] Bata-Csörgő Zs, Gáspár K, Gyulai R, et al. Guideline on atopic dermatitis. [Irányelvek az atópiás ekcéma kezelésében.] *HH Global, Budapest, 2022.* [Hungarian]
- [32] Müller S, Maintz L, Bieber T, et al. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy* 2024; 79: 1501–1515.
- [33] Steuer-Hajdu K, Szegedi A. New therapies in atopic dermatitis. [Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2021; 97: 236–243. [Hungarian]
- [34] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis. Part 2. Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024; 22: 307–320.
- [35] Soltész L, Jenei-Kluch L, Sawhney I, et al. Possibility of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis. [Allergén specifikus immunterápia alkalmazásának lehetősége atópiás dermatitisben.] *Bőrgyógy Venerol Szle.* 2023; 99: 250–254. [Hungarian]
- [36] Hajdu K, Kapitány A, Dajnoki Z, et al. Improvement of clinical and immunological parameters after allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 35: 1357–1361.
- [37] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. S3 Guideline Atopic dermatitis. Part 1. General aspects, topical and non-drug therapies, special patient groups. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024; 22: 137–153.

(Soltész Lilla dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: soltesz.lilla@med.unideb.hu)

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)