

Allergén specifikus immunterápia alkalmazásának lehetősége atópiás dermatitisben

Possibility of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis

SOLTÉSZ LILLA DR.^{1,2}, JENEI-KLUCH LENKE DR.^{1,3}, SAWHNEY IRINA DR.^{1,2}

SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2,4}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2,4}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely¹, Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola², Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék³, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport⁴, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus, heterogén klinikai tünetekkel megjelenő, hátterében komplex patomechanizmust mutató, gyulladós bőrbetegség. Élethosszig tartó kezelést igényel, melyben egyre bővülő terápiás lehetőségek nyújthatnak segítséget. Az allergén specifikus immunterápia (AIT) jól meghatározott allergológiai kórképekben oki terápiaként alkalmazható kezelés. Jelen közlemény célja az AIT bemutatása, és az AD-ben való alkalmazás lehetőségének áttekintése.

Kulcsszavak:

**allergén specifikus immunterápia –
atópiás dermatitis – deszenzitizáció –
EuroGuiDerm – oki terápia**

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin disease with heterogeneous clinical manifestations and complex pathomechanism. The disease requires lifelong management BY expanding range of therapeutic options. Allergen-specific immunotherapy (AIT) can be used as a disease-modifying treatment in well-defined allergic disorders. The aim of this article is to introduce AIT to readers and to review its potential application in AD.

Key words:

**allergen specific immunotherapy –
atopic dermatitis – desensitisation –
disease-modifying therapy – EuroGuiderm**

Rövidítések:

AD – atópiás dermatitis
AIT – allergén specifikus immunterápia
APT – atopy patch teszt
CD – differenciációs cluster
CTLA – citotoxikus T-lymphocya antigén
PD – programozott sejthalál fehérje
DC – dendritikus sejt
FLG – filaggrin
HDM – háziporatká
Ig – immunglobulin
IL – interleukin
SCIT – subcután immunterápia
SLIT – sublingvális immunterápia
SPT – prick teszt
TCS – helyi kortikoszteroid
TCI – helyi kalcineurin inhibitor
TEWL -transzpidermális vízvesztés
Th – T helper
Treg – regulatórikus T-sejtek
UV – ultraibolya

Az atópiás dermatitis (AD) igen gyakori, gyulladós, nem fertőző bőrbetegség, melyet intenzív viszketés, száraz bőr és visszatérő gyulladós plakkok megjelenése jellemz, de a klinikai fenotípus kortól, súlyosságtól és etnikumtól függően változhat. Terápiájában a permeabilitási barriert helyreállító kezelések mellett gyulladáscsökkentőket alkalmazhatunk, utóbbiakat a kiterjedéstől függően lokális, vagy szisztémás kezelés formájában. A kórképben gyakori társbetegségek lehetnek az ételallergia, az allergiás asztma és az allergiás rhinoconjunctivitis, melyek közös jellemzője a környezeti allergénekre adott immunglobulin E (IgE) típusú hiperszenzitivitási reakció. Utóbbi betegségek egyes formáiban oki terápiaként alkalmazható az allergén specifikus immunterápia (AIT), bár ezen terápiás modalitásnak az AD nem képezi közvetlen indikációját. Jelen rövid tanulmány az AD kialakulásának hátterében a gyulladós folyamatok megváltoztatására ható AIT alkalmazásának lehetőségét tekinti át.

AD pathomechanizmusa

Multifaktoriális eredetű kórkép, melyben genetikai és környezeti faktorok által befolyásolt bőrbarrier károsodások és immunológiai tényezők változásai játszák a fő szerepet. Az epidermis egyik kulcsfontosságú struktúrfehérjeje a filaggrin (FLG), melynek génjében bekövetkező mutáció(k) (ezek az AD betegek akár felében is előfordulhatnak) az egyik legerősebb prediszponáló tényező (1). A tünetek kialakulásának kezdeti lépése a bőr fizikokémiai barrierjének sérülése, mely egy preklinikai, tünetmentes fázis után az innate immunrendszer aktivációjához vezet, amit rapidan követ az adaptív immunrendszer válaszáának felerősödése. A T helper 2 (Th2) sejtek fokozott megjelenését a környezeti allergénekkal szembeni IgE szenzitizáció kíséri, majd az adaptív immunitás további elemeinek megjelenésével a Th1, Th17 és Th22 sejtek is bekapcsolódnak a gyulladásos folyamatba (2). Ismert klinikai tapasztalat, hogy az AD-ben szenvedő betegek bőrtüneteit az irritáló anyagok, mikrobák mellett az aeroallergén expozíció (háziporatka, állati epithel, pollen) is fokozhatja. Ezen allergének patomechanizmusban betöltött pontos szerepe még feltárára vár, ugyanakkor tudjuk, hogy a pollenek bőrrel való érintkezés vagy belélegzés útján is hozzájárulhatnak a tünetek fellángolásához, míg a háziporatka (HDM) egyes allergénjei enzimatis aktivitással rendelkező vegyületek, melyek a bőr permeabilitási barrierjét is képesek roncolni, valamint az innate immunsejteket direkt módon aktiválni (3).

Az AD terápiás lehetőségei

Az AD kezelésének legújabb szakmai irányelveit a 2022-ben megjelent európai guideline (EuroGuiDerm) foglalja össze (4, 5), melynek magyar nyelvű változata módszertani kézikönyv formájában elérhető.

A betegség patomechanizmusából adódóan a kórkép bármely formájában a kezelés alapját az emolliens bázisterápia jelenti, melyet a súlyosság mértékétől függetlenül folyamatosan kell alkalmazni. Emellett a helyi terápiák közé tartoznak a lokális gyulladáscsökkentő externák, a helyi kortikoszteroidok (TCS), a helyi kalcineurin inhibitorok (TCI), valamint egy foszfodiészteráz-4 inhibitor (crisabolol), amely bár már engedélyezett az Európai Unióban jelenleg még nincsen forgalomban hazánkban. A TCS és TCI biztonsággal alkalmazhatók napi rendszerességgel az AD akut fellángolása esetén, valamint proaktív kezelés részeként (heti kétszer használva) csökkentik a relapszus gyakoriságát és javítják a betegség kontrollját.

Az AD közepes és súlyos formáiban fototerápiás lehetőségek közül elsősorban a keskeny hullámsávú UVB és közepes dózisu UVA1 kezelés jöhet szóba, bár ezek jelentősége az újabb terápiás módszerek megjelenésével az elmúlt években háttérbe szorult. A hagyományos szisztémás gyógyszerek közül, a jelenlegi terápiás irányelvek a betegségben törzskönyvezett szisztémás kortikoszteroid és ciklosporin A mellett az off-label alkalmazható methotrexát és az azathioprin alkalmazhatóságát említik (4, 5).

A hagyományos gyógyszerek után ma már AD-ben is egyre több új készítmény (pl. biológiai terápia, és kis molekulák) alkalmazására van lehetőség. Elsőként a dupilumab (IL-4R α elleni antitest) került jóváhagyásra, amely Magyarországon súlyos AD-ben féléves kortól és közepes súlyos formában 12 éves kortól rendelhető a biológiai centrumokban. A tralokinumab (anti-IL-13 kezelés) szintén törzskönyvezett AD indikációjában az Európai Unióban (12 éves kortól, közepes súlyos-súlyos AD-ben), de hazánkban nem elérhető. A kis molekulájú Janus-Kináz inhibitorok közül a nálunk is elérhető baricitinib (felnőtteken) és upadacitinib (12 éves kortól) mellett a már törzskönyvezett, de még nem elérhető abrocitinib (csak felnőtt indikációban) is jó hatékonysággal és biztonságosan alkalmazhatók az AD terápiájában (4, 5).

A közelmúltban zajlott jelentős új lehetőségek megjelenése ellenére a terápiás fegyvertár esetenként továbbra is korlátozott és egyes betegek kezelése még ma is kihívást jelenthet. Ugyanakkor jelenleg is számos készítmény vár befogadásra, illetve tart a klinikai vizsgálatok különböző fázisaiban (6).

Allergén specifikus immunterápia

Az AIT egy deszenzitizációs kezelés, amely a kórkép háttérben álló okot (az allergénnel való találkozáskor kialakuló allergiás immunválaszt) változtatja meg, azaz valódi oki terápiát jelenthet a különböző atópiás kórképekben. A kezelés során a cél a bejutatott allergének lassú növelésével a gyulladásos immunválasz megváltoztatása és az alkalmazott allergénnel szembeni immuntolerancia kialakítása. Az AIT jelenlegi terápiás indikációi az allergiás rhinitis, asthma, méh/darázs méreg allergia, valamint az IgE mediált ételallergia egyes, jól meghatározott állapotai.

Alkalmazható sublingualis, orális és subcután úton valamint már transzdermális, és intralymphaticus formáival is próbálkoznak. Leggyakoribb ezek közül ma még a subcután (SCIT) és sublingualis (SLIT) formái, melyek egyaránt hatékony és biztonságos kezelésnek bizonyultak (4, 5).

Az AIT során egy standard dózisu, tisztított allergénkivonatot használunk. Az allergént emelkedő adagban juttatjuk be a beteg szervezetébe egy fenntartó dózisu eléréséig, majd ezt követően ezen a dózison folytatódik a kezelés. Alkalmazása az indikáció függvényében legalább 3 évig javasolt, de minél tovább tart a kezelés, annál hatékonyabb lehet (2).

Az AIT hatásmechanizmusa összetett, melynek megértését az 1. ábra segíti (7, 8). Eddigi ismereteink alapján gátló hatást fejt ki az immunreakció korai és késői szakaszában egyaránt és befolyásolja mind a humorális, mind a celluláris immunrendszer működését. Már a kezelés kezdetétől fogva csökken a veleszületett immunrendszer sejtjeinek, az eosinophil, a basophil és a hízósejtek aktivitása, valamint a gyulladásos mediátorok termelődése és felszabadulása.

Az allergén specifikus IgE szintje a terápia kezdetén enyhén emelkedhet azonban a hosszú távú kezelés folyamán ezen antitestek szintje döntően fokozatos csökkenést

mutat. Növekedést mutat azonban az allergén specifikus antitestek (elsősorban IgG4) szintje, melyek direkt módon képesek gátolni az immunsejtek IgE mediált aktivációját (9).

Az AIT hatásmechanizmusának meghatározó része a perifériás T-sejt tolerancia indukálása (1. ábra). A regulatórikus T-sejtek (Treg) (CD4+, CD25-, FOXP3+) valamint az általuk termelt citokinek fontos szerepet játszanak az allergénspecifikus immunfolyamatok szabályozásában és a perifériás tolerancia kiváltásában. Ezt bizonyítja az atópiás betegekben gyakran megfigyelhető Treg sejt diszfunkció is. A Treg sejtek IL-10, IL-35, transforming growth factor- β termelése révén többek között gátolják az eosinophilek, basophilek, hízósejtek, a gyulladásos dendritikus sejtek és effektor Th sejtek (Th1, Th2, Th17) érését és aktivitását, elnyomják az allergénspecifikus IgE működését, valamint indukálják az IgG2 és IgG4, IgA és IgD típusú antitestek termelődését. Ma már tudjuk, hogy ezen citokinek termelésében a Treg sejtek mellett regulatórikus B-sejteknek, innate regulatórikus limphoid sejteknek és tolerogén dendritikus sejteknek (DC) is kiemelt szerepe van (7, 9). Továbbá a Treg sejtek és tolerogén DC-k olyan szupresszor molekulákat is expresszálnak, mint a CTLA-4 és a PD-1, amelyek szintén hozzájárulnak az immuntolerancia kiváltásához (7, 8).

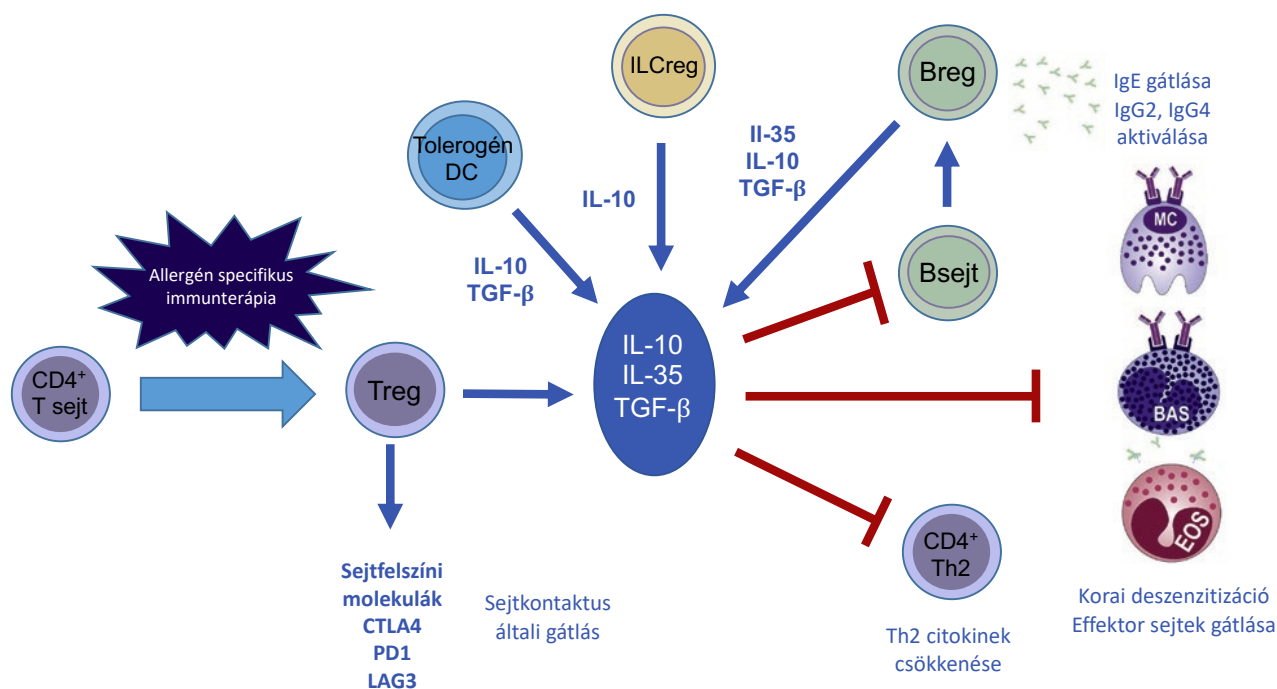
Összességében tehát a megváltozott allergénspecifikus T- és B-sejt válaszok, a csökkent IgE-szint, a megnövekedett IgG2 és IgG4 termelés, valamint a hízósejtek, eosinophilek, basophilek aktiválási küszöbének csökkenése a sikeres AIT fő eredménye.

AIT atópiás dermatitisben

Az allergénnel szembeni tolerancia kialakulása az immunrendszer alapvető sajátossága, elvesztése allergiás megbetegedésekhez vezethet. Az ADs bőrre jellemző Th2/Th22 sejtek által meghatározott immunmillió kedvező környezetet teremt az 1-es típusú allergiás szenzitizáció kialakulásának (10). A különböző aeroallergének (házipor atka, állati epithel, pollen) általi expozíció a szenzitizált atópiás betegek bőrtüneteinek fellángolásához vezethet. A környezeti allergének jelenléte miatt az európai guideline is javasolja a rendszeres, megfelelő időben történő szellőztetés, a különböző beltéri szűrőrendszerek és a rendszeres takarítás alkalmazásának lehetőségeit, mely módszerek számos esetben segíthetnek is az allergén expozíciók csökkentésében, de a tünetek kialakulásában klinikailag is releváns allergének teljes elkerülése nem lehetséges (4, 5).

Felmerült az AIT alkalmazása is AD-ben. Az immunterápia alkalmazása rövidtávon a tünetek javulását hozhatja, hosszabb távon pedig a betegség lefolyásának megváltoztatásával a súlyosabb betegség kialakulását képes megakadályozni. Továbbá preventív hatással rendelkezik egyrészt új allergének okozta szenzitizációk kialakulására nézve, valamint az AD mellett megjelenő új atópiás betegségek (pl. allergiás rhinitis, asthma) megjelenése tekintetében is (11).

A HDM az egyik legjelentősebb, az AD pathogenezisében is szerepet játszó allergén, így az irodalomban a házipor atka immunterápia hatását tanulmányozták leggyakrab-



1. ábra

Az allergén specifikus immunterápia hatására kialakuló tolerancia mechanizmusának sematikus magyarázata (7, 8). (rövidítések: CTLA-4-citotoxikus T-lymphocyta antigén-4, DC-dendritikus sejt, ILCreg-innate regulatórikus limphoid sejt, LAG3-Lymphocyta aktivációs gén 3, MC-hízósejt, PD-1-programozott sejthalál fehérje 1, IL-interleukin, TGF-B-transforming growth factor beta, Th-T helper, Treg-regulatórikus T-sejtek)

ban. A vizsgálatok többsége a HDM AIT előnyeit mutatta AD-ben, de a tanulmányok heterogén felépítése miatt nehézséget okoz azok összehasonlítása és így nem lehet egyértelmű ajánlást megfogalmazni a kezelés mellett (4, 5).

Klinikánk munkacsoportjának 2021-ben megjelent közleményében elsőként vizsgáltuk, hogy az immunterápia hogyan befolyásolja az ADs betegek klinikai tüneteit mellett egyidejűleg a bőr barrierfunkcióját, a szérum immunológiai paramétereit, a bőr immunmillióját valamint az allergiás szenzitizációt (10). Enyhe-középsúlyos HDM monoszennitizált AD-s betegeket vizsgáltunk (n=14), akik egyidejűleg allergiás rhinitisben is szenvedtek. A HDM szenzitizációt atopy patch teszt (APT) és prick teszt (SPT) segítségével igazoltuk. A vizsgálat elején 2 betegcsoportot hoztunk létre, annak fényében, hogy részesültek-e AIT kezelésben, vagy sem (terápiás és kontroll csoport). A 6 hónapos immunterápia során minden beteg helyi emolliens kezelést kapott, továbbá a terápiás csoport tagjai SLIT-ben is részesültek. A terápiát megelőzően elvégzett immunológiai vizsgálatokat és bőrteszteket (APT, SPT) 6 hónap elteltével, a SLIT végén megismételtük, illetve egyes betegek esetén az APT területéről bőrbioptizás mintát vettünk, melynek immunhisztokémiai analízisét is elvégeztük. Eredményeink alapján 6 hónap elteltével az adjuváns AIT-t alkalmazó csoportban a klinikai paraméterek és tünetek szignifikáns javulást mutattak. Továbbá a bőrbarrier funkciójának szignifikáns javulását is tapasztaltuk ebben a csoportban, amit a transepidermális vízvesztés (TEWL- Transepidermal water loss) értékének szignifikáns csökkenése és az AIT utáni APT-ből végzett bőrbioptizás mintákban látott FLG expressziójának szignifikáns növekedése is alátámasztott. Ellentétben az immunterápiában nem részesülő csoporttal, ahol az APT fél év elteltével is pozitív maradt, a másik csoportban az AIT hatására az APT klinikailag negatívvá vált, mely az allergiás szenzitizáció megszűnésére utalhat. Ugyanakkor a szövettani vizsgálat a negatívvá vált APT területéből származó bőrbioptizás anyagok elemzése során kimutatta, hogy az infiltráció nem szanálódott teljesen, hanem a subklinikai gyulladással jellemezhető non-lézionális AD bőrmintákkal mutatott hasonlóságot. Vizsgálatunk során a bőrminták és a szérum IgE szintjében vagy a SPT reaktivitásában nem figyeltünk meg változást és különbséget sem a két terápiás csoport között. Eredményeink bizonyították, hogy az AIT szignifikánsan javította az ADs betegek klinikai tüneteit, mind a szénanátha, mind az AD tekintetében, továbbá igazoltuk, hogy az adjuváns AIT a bőrbarrier funkciójának javulásához és a szenzitizáció jelentős csökkenéséhez vezethet HDM szenzitizált ADs betegekben. Ez alapján elmondható, hogy az AIT sikeres adjuváns kezelés lehet megfelelően kiválasztott ADs betegek számára. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy inkább az APT és kevésbé a SPT alkalmas az AIT hatására megváltozott szenzitizáció követésére (10).

Yepes-Nunez és munkatársai 2022-ben megjelent cikke, ahol 23 randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit tekintették át, azt mutatta, hogy az AIT mérsékelten javította az AD tüneteinek súlyosságát és az életminőségre gyakorolt hatását. Az előnyök hasonlóak voltak a SCIT

és a SLIT esetében, a gyermekek és a felnőttek körében, valamint az AD különböző súlyossági fokainál. Továbbá eredményeik alapján az AIT terhességben is jó hatékonysággal, biztonságosan alkalmazható (3). Egy 2023. januári közlemény egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban értékelte a SCIT terápia hatékonyságát 12 hónap után HDM monoszennitizált felnőtt betegeken. Az AIT csoportban szignifikáns javulást figyeltek meg a klinikai tüneteiben és a betegek életminőségében is úgy, hogy az immunterápia legjobb hatását nemcsak az enyhe-közepesen súlyos AD-ben szenvedő betegeknél, hanem a legtöbb súlyos ADs beteg esetén is leírták (12). A legfrissebb irodalmi adatok szerint az immunterápia dupilumabbal való kombinációja kapcsán írtak le sikeres esettanulmányokat (13).

Mindezen eredmények alapján az EuroGuiDerm legfrissebb irányelve azt javasolja, hogy az AIT alkalmazását egyedileg kell megfontolni AD-ben szenvedő, tüneti terápiára nem teljes mértékben reagáló aeroallergénekre szenzitizált betegeknél „ahol a kiváltó allergénnel szembeni expozíciót követően klinikai exacerbáció lépett fel, vagy a releváns APT pozitív eredményt adott” (4, 5).

Megbeszélés

Az AD komplex hátterének egyre pontosabb megismerésével egyre több terápiás eszköz áll rendelkezésünkre, azonban az összetett patomechanizmus, gyakran többirányú terápiás megközelítést tesz szükségessé. Az AIT gyulladáscsökkentő, immunmoduláló és protolerogén hatásait ismerjük, fő célja az allergén specifikus immuntolerancia elérése. A terápia során az allergén egyre nagyobb dózisban kerül be a szervezetbe, mely rendszeresen és folyamatosan találkozik azzal, és amelynek hatására a Th2 immunválasz Th1 irányba tolódik, csökken a mediátor felszabadulás az eosinophil, basophil és a hízósejtekből valamint fokozódik az allergiás folyamatokat gátló típusú antitestek termelődése. Rövidtávon a tünetek javulhatnak, hosszabb távon pedig a betegség progresszióját is képes megakadályozni. Az AIT AD betegségében való alkalmazásának lehetősége még nem teljesen feltárt, de a szenzitizált betegek adjuváns terápiájaként elősegítheti az allergén expozíciót követően kialakuló exacerbációk megelőzését.

IRODALOM

1. *Hajdu K., Szegedi A.*: Az atópiás dermatitis patomechanizmusa. *BVSZ.* (2017) *93*, 195-201.
2. *Bieber T.*: Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* (2022) *21*, 21-40.
3. *Yepes-Nuñez J.J., MD, Guyatt G.H., Gómez-Escobar L.G.*: Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol.* (2023) *151*, 147-58.
4. *Wollenberg A., Kinberger M., Arents B. és mtsai.*: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) *36*, 1409-1431.
5. *Wollenberg A., Kinberger M., Arents B. és mtsai.*: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol.* (2022) *36*, 1904-1926.

6. *Hajdu K., Szegedi A.*: Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei. *BVSZ.* (2021) *97*, 236-243.
7. *Álvares M., Sanchez J., Larramonac H. és mtsai.*: Update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol* (2013) *41*, 265-272.
8. *Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Cevhertas L.*: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int.* (2020) *69*, 459-560.
9. *Satitsuksanoa P., Angelina A., Palomares O. és mtsai.*: Mechanisms in AIT: Insights 2021. *Allergol Select* (2022) *21*, 259-266.
10. *Hajdu K., Kapitány A., Dajnoki ZS. és mtsai.*: Improvement of clinical and immunological parameters after allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* (2021) *35*, 1357-1361.
11. *Niebuhr M., Kapp A., Werfel T.*: Spezifische Immuntherapie (SIT) bei atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie. *Hautarzt* (2008) *59*, 544-550.
12. *Bogacz-Piaseczynska A., Bozek A.*: The Effectiveness of Allergen Immunotherapy in Adult Patients with Atopic Dermatitis Allergic to House Dust Mites. *Medicina (Kaunas)* (2022) *21*, 59:15.
13. *Ding B, Lai Y, Lu Y*: Combined application of dupilumab and mite allergen-specific immunotherapy in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* (2023) *51*, 184-190.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.05.