

JAK gátlás hidradenitis suppuratívában és vitiligóban

JAK inhibition in hidradenitis suppurativa and vitiligo

KOVÁCS ALÍZ DR., KINYÓ ÁGNES DR., LENGYEL ZSUZSANNA DR.

PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években számos immunmediálta kórképben hatásosnak bizonyultak a Janus-kináz gátlók (JAK-gátlók). Egyes kórképek pathomechanizmusának pontosabb megismerése újabb és újabb indikációs területet nyit meg számukra. A közleményben tárgyalt két kórképben jelenleg számos klinikai vizsgálatban vizsgálják hatékonyságukat. Érdekes, hogy korai stádiumban, kis kiterjedtség esetén szisztémás alkalmazás helyett lokális formában történő használatuk is ígéretes. Vitiligo kezelésében egy lokális JAK-gátló már törzskönyvezésre került. Közleményünkben, a két kórképben ígéretesnek tűnő készítményekkel zajló klinikai vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze.

SUMMARY

In recent years, Janus kinase (JAK) inhibitors have proven to be effective in several immune-mediated diseases. A deeper understanding of the pathomechanism of certain conditions continues to open up new indications for clinical practice. In the diseases-vitiligo and hidradenitis suppurativa- discussed in this publication, numerous clinical trials have evaluated their efficacy. Interestingly, in early-stages and limited cases, topical formulation instead of systemic administration appears to be promising. In the case of vitiligo, a topical JAK inhibitor has already been approved. In this publication, we summarize the ongoing studies for vitiligo and hidradenitis suppurativa.

Kulcsszavak:

hidradenitis suppurativa – vitiligo –
IFN-gamma – JAK gátlók – lokális kezelés

Key words:

hidradenitis suppurativa – vitiligo –
IFN-gamma – JAK inhibitors – topical therapy

Hidradenitis suppurativa (HS)

A hidradenitis suppurativa egy krónikus, immunmediálta gyulladásos bőrbetegség, mely apokrin mirigyekkel ellátott, tehát elsősorban az összefekvő, ezáltal folytonos mechanikai irritációnak kitett bőrterületeken jelentkezik.

Psoriasisához hasonlóan ez a mechanikai stressz, valamint a mikrobiom megváltozott összetétele a veleszületett majd a szerzett immunrendszer kóros aktiválódásához vezet, melyhez számos további genetikai és életmódbeli tényező is hozzájárul (dohányzás, túlsúly, hormonális hatások) (1).

Azok a közepesen súlyos, súlyos betegségben szenvedők, akik a hagyományos szisztémás antibiotikus kezelésre nem reagálnak megfelelően vagy az antibiotikum intolerancia/mellékhatás miatt leállításra kerül, jelenleg a 2015-ben törzskönyvezett *adalimumab*, a 2023-ban törzskönyvezett *secukinumab*, valamint 2024-ben törzskönyvezett *bimekizumab* terápiában részesülhetnek egyedi méltányossági kérelem alapján.

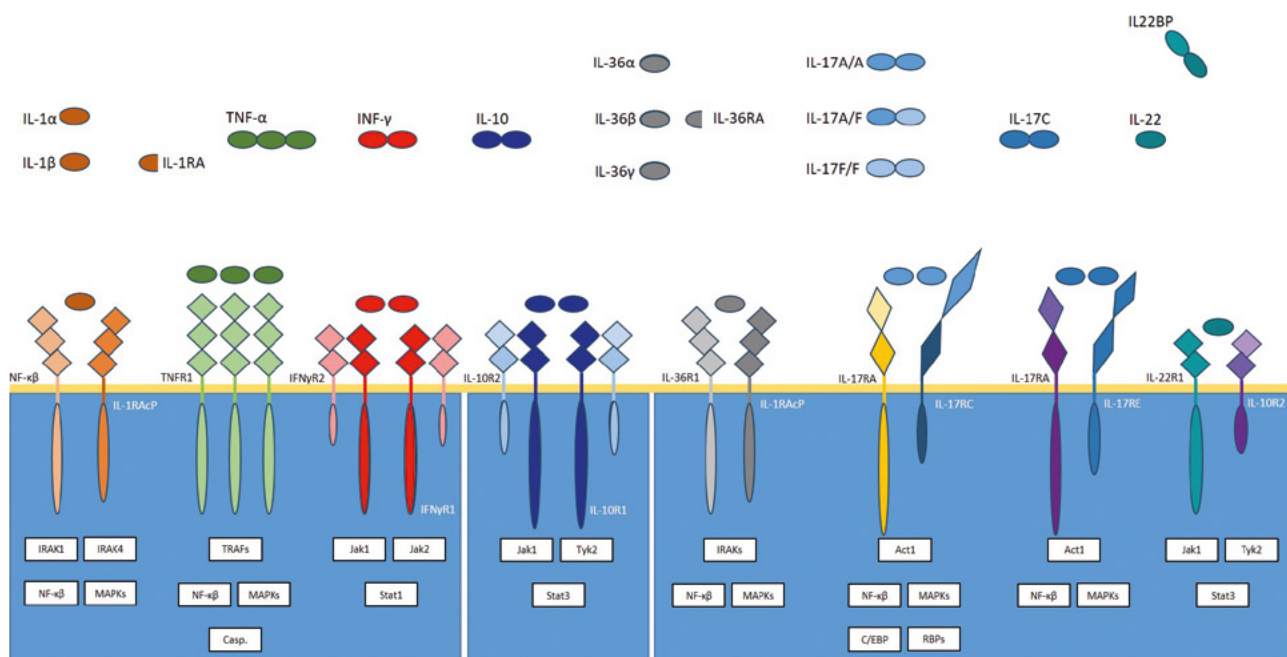
Ezen biológiai terápiás készítményekre adott nem kielégítő válaszreakció további hatásos, jól tolerálható gyógyszerek kezelésbe történő bevonását teszi szükség-

gessé. Németh Krisztián és munkatársa által nemrégiben a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében közölt cikk részletesen foglalkozik a HS-ben elérhető kis molekulájú inhibitorok ismertetésével (2). Közlemény egyik célja ezek rövid áttekintése, valamint az azóta megjelent újdonságok ismertetése.

A JAK-gátlók hatásmechanizmusa hidradenitis suppuratívában

A janus-kinázok olyan tirozin-kináz aktivitással rendelkező fehérjék/enzimek, melyek a citokin receptorok ligand-kötését követően heterodimert képezve aktiválódnak, majd szignáltranszdukciós folyamatok beindítása révén különböző proinflammatorikus és gyulladásos citokineket kódoló gének átírását teszik lehetővé, aktiválva, ezáltal az adaptív és veleszületett immunrendszer sejtjeit (3).

A hidradenitis suppurativa részletes pathomechanizmusa még nem teljesen tisztázott, ismert azonban, hogy a lézionális és perilezionális bőrben számos citokin emelkedett szintje detektálható (IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-36, TNF-alfa) (1. ábra) (4).



1. ábra

A hidradenitis suppurativa (HS) patogenezisében részt vevő citokinek és receptoraik

A JAK gátlók az IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 és IL-23, valamint IFN-gamma termelődés csökkentése, illetve másodlagosan a TNF-alfa és IL-17 képződésére gyakorolt gátló hatásuk révén a gyulladásos kaszkádban részt vevő sejtek aktiválódása csökkenthető, tehát potenciális terápiás célpontként szolgálhatnak. Alkalmazásuk számos klinikai vizsgálat tárgyát képezik.

A JAK-gátlók klinikai alkalmazása

A JAK-gátlók jelenleg több, immunmediált betegségben törzskönyvi indikáció alapján alkalmazhatók, mint például rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, atópiás dermatitis, spondylitis ankylopoetica, colitis ulcerosa és alopecia areata.

Gyógyszernév	Alkalmazás	Célmolekula	Vizsgálat száma	Fázis	Vizsgálat státusza
Upadacitinib	orális	JAK1	NCT04430855	II	lezárt
			NCT05889182	III	folyamatban
Povorocitinib	orális	JAK1	NCT03569371	II	lezárt
			NCT03607487		
			NCT04476043		
			NCT05620823	III	folyamatban
			NCT05620836		
			NCT06212999		
Ruxolitinib	lokális	JAK1/2	NCT05635838	II	lezárt
			NCT04414514	II	folyamatban
Deucravacitinib	orális	TYK2	NCT05997277	II	folyamatban
Tofacitinib	orális	JAK1/2/3	NCT04246372	II	folyamatban
PF-06700841	orális	TYK2/JAK1	NCT04092452	IIa	lezárt
PF-06826647		TYK2			

1. táblázat

JAK-gátlók klinikai vizsgálatai HS-ben

Hidradenitis suppurativában való alkalmazásukra jelenleg több folyamatban lévő illetve lezárt klinikai vizsgálat adatai állnak rendelkezésünkre (1. táblázat).

A JAK-gátlók mellett az *Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala* (Food and Drug Administration, FDA), által klinikai vizsgálatra elfogadott, HS-ben hatékonyságot mutató további ún. szelektív kis molekulájú inhibitorok (SMIs) az apremilast (PDE4-gátló), fostamatinib (lép tirozin-kináz antagonistá) és a sirolimus (mTOR gátló).

A JAK-gátlók közül jelenleg az upadacitinib, povorcitinib, deucravacitinib, tofacitinib, valamint a lokális ruxolitinib alkalmazásával folynak klinikai vizsgálatok.

Upadacitinib

A közepesen súlyos-súlyos HS-ben szenvedő betegekkel végzett fázis 2-es klinikai vizsgálatban a betegeket 2:1 arányban randomizálva (30 mg upadacitinib vs. placebo) a betegek 38%-a ért el klinikai választ a gyógyszeres karon (HiSCR, Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) a vizsgálat 12. hetére szemben a placebo csoporttal, akiknél 25%-os válaszadás volt megfigyelhető. A HiSCR válasz UPA30-nál a 40. hétig fennmaradt. A másodlagos végpontot, azaz a bőrfájdalom 30%-os csökkenését a vizsgálatban résztvevők 36%-a érte el (NRS30). A nem megfelelő anti-TNF-alfa-választ mutató betegek nagyobb arányban érték el HiSCR-t. Az upadacitinib jól tolerálható volt; 1 nemkívánatos esemény (HS rosszabbodása) vezetett az abbahagyásához. Egy rosszindulatú daganatról (prosztatrákról) számoltak be. Súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményt (MACE) vagy vénás thromboembóliás eseményt (VTE) nem jelentettek (5).

A vizsgálatban 30 mg upadacitinibet alkalmaztak, azonban egy nemrégiben megjelent esettanulmány ennél magasabb 45 mg-os dózis hatékonyságáról számol be egy obez, gluteális régióra lokalizálódó, terápia refrakter hidradenitiszes nőbeteg esetében (6).

Az upadacitinibbel jelenleg Magyarországon is zajlik fázis-3-as, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált multicentrikus klinikai vizsgálat.

Povorcitinib

A povorcitinib egy szelektív JAK1-gátló, melynek HS-ben való hatékonyságát fázis II-es randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatokban igazolták eddig. A 2024-ben 209 résztvevő bevonásával lezárt vizsgálatban 1:1:1:1 arányban randomizálták a pácienseket, akik 15 mg, 45 mg, 75 mg povorcitinibet, illetve placebot kaptak. A 16. hétre a 48-44-45%-uk érte el a klinikai választ (HiSCR) szemben a placebo csoporttal (28%). Súlyos adverz esemény a placebo csoportban 5, a povorcitinib csoportban 4 páciensnél fordult elő, mely a vizsgálat megszakításához vezetett, halálos kimenetelű esemény nem volt a vizsgálat során. Leggyakoribb mellékhatásként fertőzéseket (légtúti, gombás, húgyúti), acnet, kreatinin-kináz (CK) emelkedést tapasztaltak. Fázis III-as vizsgálat a készítménnyel jelenleg folyamatban van (7).

Ruxolitinib

A topikális 1,5%-os ruxolitinibbel zajló fázis II-es vizsgálat legújabb eredményeiről a 2024-es EADV találkozóan számoltak be. A vizsgálatban 69 enyhe, illetve közepesen súlyos (Hurley I – Hurley II) hidradenitisben szenvedő betegeket vizsgáltak, akik egy anatómiai régióban 3-10 lézióval rendelkeztek, drenáló fisztula nélkül. A krém alkalmazását a gyulladt csomók és azok 1 cm körüli területén javasolják.

Az elsődleges végpontként meghatározott AN50-et (gyulladt csomók és tályogok számának 50%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 16. hétre 79%, a 32. hétre 81% -a érte el a résztvevőknek. AN75 válasz a 32. héten 66-61% volt a két vizsgálati karon. A 32. héten a másodlagos végpontként meghatározott HiSCR-t elérők aránya 81-88 % volt (8).

Fontos hangsúlyozni, hogy a hidradenitiszes betegek jelentős része enyhe fokú betegségben szenved (Hurley I), mely biológiai terápiát még nem igényel, ugyanakkor tüneteik csökkentése a progresszió megakadályozása miatt kiemelten fontos, ezért szükséges hatékony, jól tolerálható, helyi készítmények további vizsgálata.

Mindezek alapján indokolt a ruxolitinib fázis III-as vizsgálata, mely megerősíti a helyi terápia biztonságosságát és előnyeit, mely alkalmazható a fellángolások hatékony kezelésére.

A tofacitinib és a deucravacitinib HS-ben történő alkalmazására jelenleg fázis II-es klinikai vizsgálatok zajlanak (9). A tofacitinib HS-ben való hatékonyságáról esettanulmányok állnak rendelkezésünkre; *Dunnick és mtsai.* által végzett vizsgálatban öt Down-szindrómás HS-ben szenvedő beteg klinikai tüneteinek javulásáról számolnak be (10).

Vitiligo és a JAK gátlók

Vitiligo egy szerzett, krónikus, autoimmun-mediált körkép, melyben a melanocyták ellen irányuló immun folyamatok miatt melanocytá hiány jelentkezik, átlagos prevalenciája a populációban 0,5% és 2% közötti (11). Kialakulásáról ma már egyre többet tudunk, de még nem teljesen tisztázott, multifaktoriális körkép. A genetikai hajlam és egyéb nem-immunológiai és az immunológiai faktorok komplex kölcsönhatása játszik szerepet a betegség pathogenezisében.

A melanocyták károsodásának hátterében, olyan környezeti tényezők állnak, mint az oxidatív stressz, és elpusztításukban a CD8+ T-sejtek (citotoxikus T-limfociták, CTL-ek) játszanak szerepet. A károsodott melanocytákból felszabaduló szövetkárosodással asszociált molekuláris mintázatok (damage associated molecular patterns (DAMPs), mint pl. a DNS), hő sokkfehérje 70 (HSP70), adenosin-5'-trifoszfát, kalretikulin, mikro-RNS-ek, valamint gyulladásozó faktorok elindítják a veleszületett immunválasz kaskádját, ezáltal aktiválva az adaptív immunválaszt az interferon-gamma (IFN- γ) és a C-X-C motívum kemokin ligandum 9/10-kemokin receptor 3 (CXCL9/10-CXCR3) tengelyen keresztül. Az IFN- γ kötődése receptorához – vitiligo kialakulásában központi szerepet tölt be – aktiválja a Janus-kináz jelátviteli -transzdukciós és

Hatóanyag	Vizsgálat száma	Célmolekula	Vitiligo	Fázis
Ruxolitinib	NCT05750823	JAK 1/2	nem-szegmentális genitális érintettséggel	2
Ruxolitinib és fényterápia	NCT05247489	JAK 1/2	nem-szegmentális	2
Baricitinib és fényterápia	NCT04822584	JAK 1/2	aktív, nem-szegmentális	2
Tofacitinib	NCT05293119	JAK 1/3	nem-szegmentális	1
Upadacitinib	NCT06118411	JAK 1	nem-szegmentális	3
Ritlecitinib	NCT05583526	JAK 3 és TEC	aktív és stabil, nem-szegmentális	3
Ritlecitinib és Brepocitinib	NCT03715829	JAK 3 és TEC; JAK1 és TYK2	aktív, nem-szegmentális	2
Ifidancitinib	NCT03468855	JAK 1/3	aktív, nem-szegmentális	2
Povorcitinib	NCT06113445	JAK 1	nem-szegmentális	3

2. táblázat

JAK-gátlók klinikai vizsgálatai vitiligóban

transzkripciók aktivátor (STAT) útvonalat, valamint elősegíti a CXCL9/10 szekrécióját a keratinocitákból. Ez fokozza a melanocita-specifikus CD8+ T-sejtek beáramlását a CXCR3-on keresztül, létrehozva egy pozitív visszacsatolási hurkot. Egy másik fontos és terápiásan célozható mechanizmus a vitiligos léziókban megemelkedett IL-15 szint, melynek szerepe van a szöveti rezidens memória T-sejtek (TRM) fenntartásában, valamint az IFN- γ , perforin és granzim B termelésének serkentésében (12).

A JAK jelátviteli útvonal vitiligo pathomechanizmusában betöltött szerepének megértésével a JAK-gátlók egy új terápiás lehetőséget jelentenek, egy jelenleg nehezen kezelhető kórképben. A JAK-gátlók kis molekulák, amelyek szelektíven blokkolják a JAK család egy vagy több enzimét (JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2), ezáltal gátolva számos citokin, például az interferon-gamma (IFN- γ) hatását. Vitiligóban az IFN- γ a JAK1-hez és JAK2-höz kapcsolódó sejtfelszíni receptorokhoz kötődik. Az IL-15 és annak membránreceptora a TRM sejteket a JAK1 és JAK3 útvonalon keresztül aktiválja.

A JAK inhibitorok vitiligóban történő alkalmazhatóságával kapcsolatban mind lokális, mind szisztémás készítményekkel számos klinikai vizsgálat folyik (2. táblázat).

Lokális JAK inhibitorok klinikai alkalmazása vitiligóban

A tofacitinib és a ruxolitinib a legtöbbet vizsgált lokális JAK gátlók. A tofacitinib JAK1/3, míg a ruxolitinib JAK1/2 inhibitor. Az utóbbi készítményt legelőször orális adagolásban myelofibrozis és polycythemia vera kezelésében alkalmazták.

Egy preklinikai vizsgálatban, melyet minimalacokon végeztek, amelyek bőre hasonló az emberéhez, összehasonlították a ruxolitinib helyi alkalmazásának (1,5% w/w krém, a testfelszín 10%-ára, 4 napon át) és orális adagolásának (40 mg/kg, naponta kétszer, 4 napon át) farmakokinetikai profilját. Az eredmények alapján a helyi alkalmazás

után az epidermiszben a ruxolitinib koncentrációja közel 2000-szer magasabb volt, mint az orális alkalmazás után. Ezzel szemben a plazmakoncentráció csak egyharmad része volt (3 nM) (13). Ez igazolta, hogy a ruxolitinib helyi kezelése hatékonyan eléri a bőrt, miközben más szervekre gyakorolt szisztémás hatása minimális, így biztonságosabb lehetőségként szolgálhat a vitiligo terápiájában.

Humán vizsgálatok keretében a 1,5%-os lokális ruxolitinib krém hatékonynak bizonyult egy fázis 2-es vizsgálatban, ahol a betegek közel fele (45%) a 24. hétre az arcbőrt érintő vitiligóval kapcsolatos standard skála 50-et (Facial Vitiligo Area Scoring Index –F-VASI; 50%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest) elérte (14). Két randomizált, hármass fázisú klinikai vizsgálat (NCT04052425, TRuE-V1 (n = 330) és NCT04057573, TRuE-V2 (n = 334); 11% 12–17 év közötti és 7% > 65 éves) zajlott lokális ruxolitinibbel nem-szegmentális vitiligóban szenvedő betegek körében, akiknél a depigmentáció a testfelület legfeljebb 10%-át érte el (15). A hatásosság elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél az arc pigmentációja 6 hónap elteltével legalább 75%-os javulást mutatott az arcbőrt érintő vitiligóval kapcsolatos standard skála (F-VASI75) alapján. A JAK-gátlót kapott betegek átlagosan körülbelül 31%-nál javult legalább 75%-kal az arc pigmentációja 24 hetes kezelést követően, szemben a placebót kapott betegek körülbelül 10%-ával. A teljes testfelület pigmentációját értékelő standard skála (Total vitiligo area score index- T-VASI50) alkalmazásával a vizsgálatok továbbá azt mutatták, hogy 6 hónap elteltével a teljes testfelület pigmentációja legalább 50%-kal javult a ruxolitinibet kapott betegek 22%-ánál, míg ez az arány a placebót kapott betegek esetében 6% volt. Az arci repigmentáció mértéke szignifikánsan javult a kezelés 32. hetére. A vizsgálati eredmények alapján a ruxolitinibet (OPZELURA®) 1,5 %-os krém formájában naponta kétszer alkalmazva 12 évesnél idősebb páciensnél a FDA 2022-ben, az EMA (Európai Gyógyszerügynökség) 2023-ban törzskönyvezte az arcot is érintő nem –szegmentális

vitiligo kezelésére. Az Opzelura®-t nem szabad egyidejűleg a test felületének több mint 10%-án alkalmazni. 6 hónapnál hosszabb ideig tartó kezelésre lehet szükség a bőr megfelelő repigmentációjához, azonban ha egy év után sem tapasztalható kielégítő javulás, a kezelés leállítása megfontolandó. A leggyakoribb mellékhatások a vizsgálatokban: acne, az alkalmazás területén viszketés, nasopharyngitis, fejfájás és uroinfekció volt.

A TRue-V1 és TRue-V2 vizsgálatban bevont betegek egy részénél -akiknél a 24.héten nem volt válasz vagy minimális <25%- a kezelést a maximum 52 hét helyett 104 hétig végezték, és ekkor jól látható eredményt értek el a betegek közel felénél (16). Az utánkövetés vizsgálat egy másik részében az 52. hétre az arci pigmentációban 90%-os javulást elért (F-VASI 90) betegek egy részénél folytatják a ruxolitinib terápiát, míg a csoport másik részénél leállítják, az eredmény értékelése a 108. héten történik, ennek eredménye folyamatban.

A lokális ruxolitinib hatásosságának fokozására egy fázis 2-es vizsgálatban (NCT05247489) a ruxolitinib krém használatát a 12.-48. hét között nB-UVB (narrowband, ultraviolet B) kezeléssel egészítik ki (heti 3x), azoknál, akiknél a javulás kevesebb, mint 25%. Az eredmények közlése a későbbiekben várható (17).

Egyéb lokális JAK inhibitorokkal is végeztek klinikai vizsgálatokat. A helyileg alkalmazott tofacitinib repigmentációt fototerápiával kombinálva mutatott leginkább hatást (18). Az egyik vizsgálatban 2%-os tofacitinibet napi kétszer alkalmaztak, kiegészítve nBUVB kezeléssel heti 3 alkalommal 8-16 hétig, jó repigmentációs eredményt értek el (VASI javulás 70%-os). Ruxolitinibbel összehasonlítva a tofacitinibbel erősebb JAK3 gátlás várható (IL 15) (19).

Próbálkoztak lokális szelektív JAK1-gátlókkal, mint az ARQ-252 és az SHR0302, azonban a fázis 2-es vizsgálatokat megszakították. Ennek hátterében inkább az externa nem megfelelő formulája állt, mintsem a hatásmechanizmus problémája (20).

Annak ellenére, hogy a ruxolitinib törzskönyvezésre került még mindig nagy a bizonytalanság azzal kapcsolatban, hogy meddig kell/ajánlott alkalmazni a krémet és mi történik azután ha abba hagyjuk, újból depigmentáció alakul-e ki. Meg kell említeni azt is, hogy a klinikai vizsgálatokban a vitiligos területek viszonylag kis kiterjedésűek voltak, valamint a betegek 70%-a Fitzpatrick I-III bőrtípusba tartozott. Ezen kérdések egy részére a kiterjesztett hosszútávú utánkövetés vizsgálat majd választ adhat a jövőben (TRue-V1 és TRue-V2). Érdemes figyelembe venni azt, hogy jelenleg a mindennapokban alkalmazott lokális szteroid és calcineurin-inhibitorokkal eddig összehasonlító vizsgálat nem történt, pedig egy tisztább képet kaphatnánk a lokális JAK inhibitorok hatékonyságáról és gazdaságosságáról.

Orális JAK gátlók készítmények vitiligo kezelésében

A helyileg alkalmazott JAK-inhibitorokkal ellentétben az orális JAK gátlók szisztémás hatást fejtenek ki, így mellékhatás profiljuk kedvezőtlenebb, valamint szelektivitá-

sukban is eltérőek (2. ábra). Ruxolitinib és tofacitinib orális alkalmazása vitiligo esetében leginkább esetkezelésekhez kapcsolódik, amikor más körképben indították a kezelést és az együttesen fennálló vitiligos foltokban repigmentációt észleltek (18). Ruxolitinib és tofacitinib esetében, főleg a már említett lokális alkalmazásuk került előtérben mellékhatásprofiljukra való tekintettel (súlyos fertőzések, kardiovaszkuláris események, non-melanoma bőrtumor) (20).

Baricitinib elsősorban JAK 1/JAK 2-öt gátolja, valamint az általuk szabályozott útvonalakat (INF-gamma). Törzskönyvezett atópiás dermatitis és alopecia areata kezelésében (20). Egy fázis 2-es vizsgálatban súlyos, aktív, nem -szegmentális vitiligóban szenvedő pácienseknél napi 4 mg baricitinibet nBUVB kezeléssel kombinálva alkalmaztak. A vizsgálat első 12 hetében gyógyszert vagy placebo kaptak a betegek, majd ezt követően a 36. hétig heti 2x nBUVB terápiával kombinálták. A 36. héten a teljes VASI értékben az aktív karon szignifikáns eltérés volt a placebo karral összehasonlítva (-44,8% vs. -9,2%). A baricitinib karon a betegség aktivitásban és az életminőségben jelentős javulás volt, míg a mellékhatás tekintetében a két karon nem volt szignifikáns különbség (21).

Az upadacitinib, egy szelektív JAK1 inhibitor, mely törzskönyvezett rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és atópiás dermatitis kezelésére. A készítményt egy fázis 2-es vizsgálatban nem-szegmentális vitiligóban alkalmazták, ahol placebóval szemben mindhárom alkalmazott dózisban (6 mg, 11 mg, 22 mg) hatékonynak bizonyult. A legmagasabb dózis esetében észlelték a legjobb eredményeket (11,6% vs 0%-placebo kar), de mindegyik gyógyszeres karon javult a betegek betegség megítélése (Patient's Global Impression of Change-Vitiligo; 6mg-34,7%, 11 mg-55,3%, 22 mg 60,5%, placebo: 19,5%) (22). Jelenleg is fut egy 3-as fázisú vizsgálat a gyógyszerrel (NCT06118411) (23).

A *ritilecitinib* egy szelektív JAK3 gátló, ezen felül gátolja a TEC (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) családhoz tartozó nem-receptor kinázokat, (20).

Vitiligóban az IL-2 és IL-15 hatására a TRM sejtek perforin, granzim B és IFN- γ kiválasztását eredményezi, ami citotoxikus hatást gyakorol a melanocytákra. Emellett ezek a sejtek CXCL9-et és CXCL10-et is termelnek, amelyek elősegítik a bőrbe való toborzásukat a keringő TRM sejteknek. Ezért a ritilecitinib ígéretes lehetőséget kínál az IL-2 és IL-15 által közvetített jelátviteli folyamatok, valamint a CD8+ T-sejtek és NK-sejtek citolitikus funkciójának gátlására a TEC kinázok blokkolásán keresztül (20).

A ritilecitinib hatékonyságát és biztonságosságát egy 2.b fázisú vizsgálatban (NCT03715829) értékelték, amelybe összesen 364 aktív, nem-szegmentális vitiligóban szenvedő beteget vontak be (24).

A vizsgálat első négy hetében két csoportban a páciensek telítő dózisban kapták a JAK inhibitor (napi 100 vagy 200 mg), majd ezt követően a fenntartó adag napi 50 mg volt 20 hétig. Azon betegcsoportok, amelyek nem részesültek telítő dózisú kezelésben napi 50 mg, 30 mg vagy 10 mg dózisban kapták a gyógyszert a 24. hétig. A primer végpont a F-VASI pontszám változása a kiindulási állapothoz képest a 24. hé-

ten. Az F-VASI jelentősen javult az 50 mg-os és 30 mg-os dózisonál, valamint a telítő dózist kapó betegeknél (-18,5%, 14,6%, -21,2%). Az F-VASI 75 elérése a 24. héten szintén kiemelkedő volt az 50 mg-os adagolás és a telítő dózist kapó betegeknél. A 24. hét után a kezelést folytatták és további jelentős javulást észleltek (F-VASI, T-VASI), mely a hosszabb alkalmazási periódus jelentőségét támasztja alá. Érdekesség, hogy a 48. héten a 30 mg-ot szedő betegeknél T-VASI javulása volt látható, ill. a betegség elégedettség is nőtt, mely felveti, hogy esetlegesen ez a dózis is elégséges lehet. A fázis 2-es vizsgálat eredménye alapján a ritlicitinib, hatékony és jól tolerálható kezelésnek bizonyult aktív vitiligo esetében és az eredmények hosszabb kezelési időszak szükségességére utalnak az optimális repigmentáció elérése érdekében. Jelenleg fázis 3-as multicentrikus vizsgálat fut *ritlicitinib*vel, mind aktív és stabil nem-szegmentális vitiligo napi 50 mg dózissal (NCT 05583526). A vizsgálat Magyarországon több centrumban is elérhető (25).

Brepocitinib egy TYK2/JAK1 inhibitor, melyet pl. colitis ulcerosaban, Crohn betegségben alkalmaznak. Fázis 2b vizsgálatban ritlicitinibvel és/vagy fénykezeléssel (NCT03715829) kombinálva alkalmazták aktív, nem-szegmentális vitiligoban. A vizsgálatban a betegek egy csoportja a ritlicitinib adását követően kapták a brepocitinibet. A kezelést jól tolerálták, azonban a hatékonyságának megítéléséhez még további eredmények szükségesek (26).

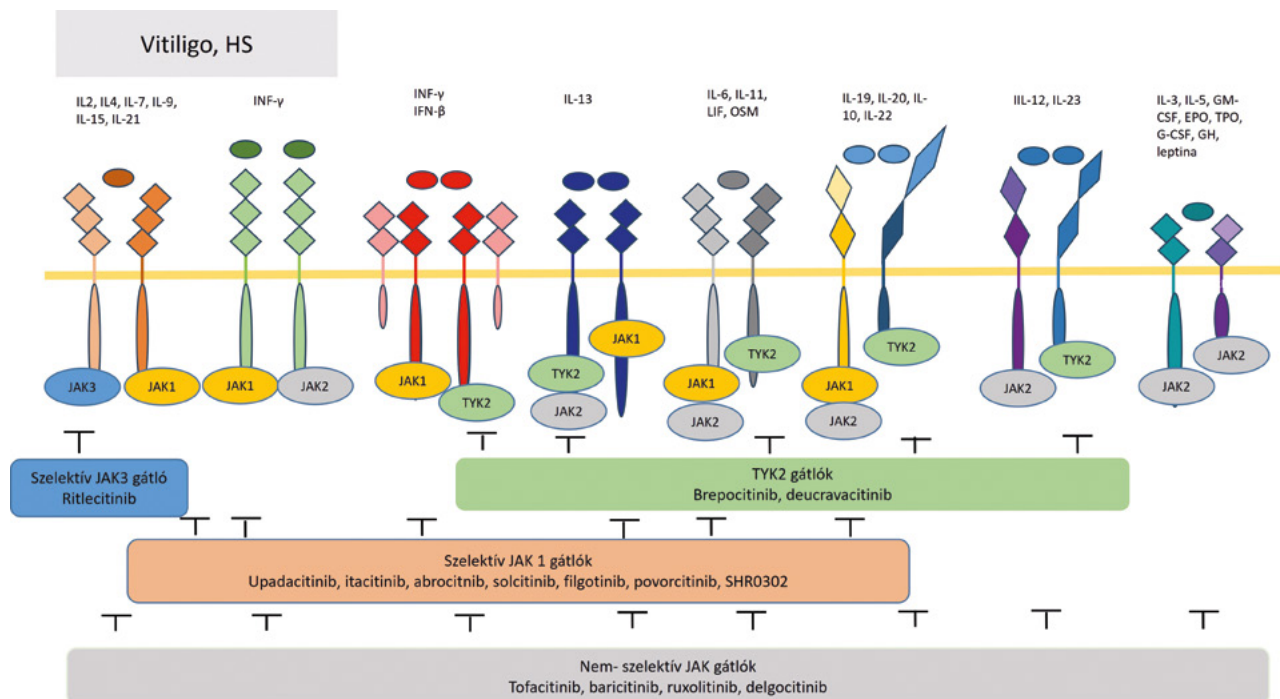
Povorcitinib nem csak HS-ben, de nem szegmentális vitiligoban is elérhető egy jelenleg futó fázis 3-as klinikai vizsgálat. Ezt megelőző fázis 2-es vizsgálatban 171 beteg 15 mg, 45 mg és 75 mg povorcitinib vagy placebo

adásában részesült 24 hétig, majd ezt követően 45 mg vagy 75 mg-os dózisban alkalmazták még 28 hétig. Elsődleges végpontja a 24. hétre a T-VASI-ban elért százalékos csökkenés volt, mely a terápiát kapó csoportokban megtörtént (NCT04818346) (27).

Egyre több adat bizonyítja a JAK inhibitorok hatékonyságát vitiligoban. Egy közelmúltban megjelent metaanalízis, mely hat randomizált vizsgálatot, összesen 1550 beteg adatait dolgozta fel, azt találta, hogy mind a F-VASI és T-VASI javulást mutatott a vizsgálatok aktív karjain, az arci régióban a repigmentáció nagyobb mértékű volt. Fertőzéses mellékhatások mértékében a JAK inhibitorok és placebo között nem volt különbség, valamint az eltérő szelektivitású JAK inhibitorok tekintetében sem. Bőrmellékhatás gyakrabban fordult elő (acne, pruritus) a JAK inhibitorot kapó betegeknél a placebohoz képest, ill. a lokális JAK inhibitoroknál. Alcsoport analízis alapján az eltérő szelektivitású JAK gátlók között a JAK 1 és JAK1/2 gátlóknál a teljes test repigmentáció jobb eredményt mutatott a JAK3 inhibitorokkal szemben, azonban arci repigmentáció tekintetében nem volt különbség. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy eredményeiket fenntartással kell értékelni, tekintettel, hogy hosszútávú utánkövetés a hatékonyság és biztonságosság megítéléséhez nem állt rendelkezésre (28).

Összefoglalás

Mindkét kórképben a pathomechanizmus pontosabb megismerése a JAK inhibitorok alkalmazásának lehetőségét vetette fel. Jelenleg számos klinikai vizsgálat zajlik



2. ábra

Citokinek, annak receptorai és JAK-gátlók szelektivitása. A nem -szelektív JAK-inhibitorok egyszerre több citokint gátolnak, míg a szelektívebb JAK-gátlók egy specifikus biológiai funkciót gátolnak, de lehetővé teszik más citokinek jelzését más JAK-függő útvonalakon

HS-ben és vitiligóban orális, ill. lokális JAK-gátlókkal. Vitiligo esetében a lokális 1,5%-os ruxolitinib krém már törzskönyvezésre került. A vizsgálatok eredményei biztatóak, de számos nyitott kérdés van még az alkalmazásukkal kapcsolatban, mint, hogy meddig adjuk a kezelést, mi az optimális adagolás, biztonságosság megítélése, az eredmény tartóssága, valamint az eltérő szelektivitást figyelembe véve, melyik/melyek lesznek a leghatékonyabbak. A JAK- gátlók lokális használata, mindkét körképben egy jól tolerálható, kevés mellékhatással járó terápiás lehetőség önmagában, valamint egyéb terápiával történő kiegészítése (vitiligo esetében pl. fényterápia) eddig rendelkezésre álló adatok alapján emelheti hatékonyságát ill. tartósságát. A jövőben számos új molekula kerülhet törzskönyvezésre ezekben az indikációkban, azonban a kezelési protokollokba történő beépítésükhöz még várnunk kell a klinikai vizsgálatokból és valós életből származó hatékonysági és biztonságossági adatokra.

IRODALOM

1. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I.: Prevalence, risk factors, and comorbidities of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* (2016) 34(1), 7-16 DOI:10.1016/j.det.2015.08.002
2. Németh K, Jókai H.: Kis molekulájú inhibitorok – új látvati lehetőségek a hidradenitis szuppurativa (HS) kezelésében. *BVSZ* (2024) 100(3), 131–142. DOI 10.7188/bvsz.2024.100.3.4
3. Szeberényi József: Molekuláris sejtbiológia (407-412). Dialog Campus (2011).
4. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG.: A systematic review and critical evaluation of inflammatory cytokine associations in hidradenitis suppurativa. *F1000Res.* (2018) 7, 1930. Published online 2018 Dec 13. DOI: 10.12688/f1000research.17267.1
5. Kimball AB, Ackerman L, Schlosser BJ és mtsai.: Efficacy and Safety of Upadacitinib in Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Dermatol.* September (2023) 89(3), AB42. DOI:10.1016/j.jaad.2023.07.172
6. Zahidul I, Peter Ch, Solbie Ch és mtsai.: The utility of upadacitinib to treat refractory hidradenitis suppurativa in an obese patient. *JAAD Case Reports* (2024) 2352-5126. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2024.08.002>
7. Joslyn S K, Martin M O, Afsaneh A és mtsai.: Efficacy and safety of the oral Janus kinase 1 inhibitor povorcitinib (INCB054707) in patients with hidradenitis suppurativa in a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* (2024) 90(3), 521-529. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.10.034.
8. Brunk, D.: Ruxolitinib cream shows promise for hidradenitis suppurativa. *Medscape Dermatology.* AAD2024.conference-news <https://www.medscape.com/viewarticle/ruxolitinib-cream-shows-promise-hidradenitis-suppurativa-2024a100069e> Date accessed: June 14, 2024
9. Daniella J, Nguyen K T, Goldfarb N.: Selective small molecule inhibitors for hidradenitis suppurativa: Today and tomorrow. *J Am Acad Dermatol.* (2024) 91(6S), S31-S36. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.09.014
10. Dunnick, CA, Rachubinski A, Enriquez-Estrada B, és mtsai.: LB943 Tofacitinib treatment of inflammatory skin conditions in patients with Down Syndrome. *J Invest Dermatol.* (2022) 142(8), Supplement B16 DOI: 10.1016/j.jid.2022.05.962
11. Manoj R, Singh, Kothari R és mtsai.: Vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* (2024) 90(5), 1106-1114. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.12.040
12. Várvolgyi T, Szegedi A.: Vitiligo. *BVSZ.* (2021) 97(3), 158-166. DOI 10.7188/bvsz.2021.97.3.5
13. Persaud I, Diamond S, Pan R, és mtsai.: Plasma pharmacokinetics and distribution of ruxolitinib into skin following oral and topical administration in minipigs. *Int J Pharm.* (2020) 30(590), 119889. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119889.
14. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, és mtsai.: Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* (2020) 396(10244), 110-120. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30609-7
15. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, és mtsai.: Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med* (2022) 387(16), 1445-1455. DOI: 10.1056/NEJMoa2118828
16. Wolkerstorfer A, Gooderham MJ, Sebastian M, és mtsai.: Efficacy of prolonged ruxolitinib cream treatment for vitiligo among patients with limited or no initial response at 6 months. *Br J Dermatol.* (2024) 190 (Supplement 2):ii66-ii68. DOI: 10.1093/bjd/ljad498.067
17. Pandya AG, Harris JE, Lebwohl M, és mtsai.: Addition of narrow-band UVB phototherapy to ruxolitinib cream in patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* (2022) 142(12), 3352-3355.e4. DOI: 10.1016/j.jid.2022.05.1093
18. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol.* (2015) 151, 1110-1112. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.1520.
19. McKesey J, Pandya AG. A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 81(2), 646-648. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.032
20. Seol HS, Sang HO. Up-and-Coming Drugs for the Treatment of Vitiligo. *Ann Dermatol.* (2024) 36(4), 197-208. DOI: 10.5021/ad.24.038
21. Guyon SJ, MD; Merhi R, Mazereeuw-Hautier J, és mtsai.: Combination of Baricitinib and Phototherapy in Adults With Active Vitiligo A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* Published online January 22, (2025). DOI:10.1001/jamadermatol.2024.5737
22. Ezzedine K, Soliman AM, Rosmarin D, és mtsai.: Patient-reported outcomes following 24 weeks of treatment with upadacitinib in adults with non-segmental vitiligo: results from a phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Br J Dermatol.* (2024) 190 Supplement 2:ii64-ii65.
23. AbbVie. A study to assess adverse events and effectiveness of upadacitinib oral tablets in adult and adolescent participants with vitiligo [Internet]. 2023 [cited 2025 February 10]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06118411>.
24. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, és mtsai.: Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol* (2023) 88(2) 395-403. doi: 10.1016/j.jaad.2022.11.005
25. Pfizer. A 52-week study of ritlecitinib oral capsules in adults and adolescents with nonsegmental vitiligo (active and stable) tranquillo [Internet]. 2022 [cited 2025 February 10]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05583526>.
26. Pfizer. A phase 2b study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-06651600 and PF-06700841 in active non-segmental vitiligo subjects [Internet]. 2018 [cited 2025 February 10]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03715829>.
27. Pandya AG, Ezzedine K, Passeron T, és mtsai.: Efficacy and safety of povorcitinib for extensive vitiligo: 52-week results from a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. *British J Dermatol.* (2024) 191(Supplement 2), ljae266.094. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae266.094>
28. Huang F, Hu D, Fan H, és mtsai.: Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* (2025) 117(3), 659-669. DOI: 10.1002/cpt.3538

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.13.