Az alopecia areata új terápiás lehetőségei

New therapies for alopecia areata

CSERNUS ADRIÁNA EVELIN DR., GYULAI ROLLAND PÉTER DR.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években, az alopecia areata patogenezisének részletesebb megismerésével új terápiás lehetőségek nyíltak a betegség hatékony terápiájára, melyek forradalmi előrelépést jelenthetnek. A rendkívül heterogén, kiszámíthatatlan kimenetellel járó, az életminőséget súlyosan befolyásoló kórkép kezelésében nincs jelenleg egységes, Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által elfogadott terápiás protokoll, mely a betegség kezelését megnehezíti, a kezelőorvost kihívás elé állítja. A szerzők, az alopecia areata közelmúltban ismertett, ígéretesnek bizonyuló, új terápiás lehetőségeit foglalják össze közleményükben.

SUMMARY

Over the past few years, better understanding of the explicit pathomechanism of alopecia areata provides new treatment opportunities for effective therapy of the disease, which may revolutionize therapeutic strategies. This exceedingly heterogeneous disease with unpredictable outcome, severely affects the quality of life. Currently, there are no standardized treatment protocols approved by the European Medicines Agency (EMA), resulting a challenge for the therapists in the choice of treatment. In this paper, the authors summarize recent and emerging therapies for severe cases of alopecia areata.

Kulcsszavak:

**alopecia areata – Janus-kináz (JAK)-
inhibitorok – biológiai terápiák**

Key words:

**alopecia areata - Janus-kinase (JAK)-
inhibitors – biological therapies**

A legtöbb esetben minden előjel nélkül, akutan fellépő, sokszor kiterjedten jelentkező foltos hajhullás / alopecia areata (AA) prevalenciája az átlag populációban 0,1-0,2 %, élettartam incidenciája világszerte 2%. A hajfollikulusokat érintő, heterogén autoimmun kórkép bármely életkorban kialakulhat, prevalenciája gyermek- és fiatal felnőttkorban nagyobb, mint felnőttkorban, a 15-29 éves korosztályban a legmagasabb. A gyermekkorban manifesztálódó kórkép általában súlyosabb megjelenésű és rosszabb prognózisú a felnőttkori kezdetű típushoz képest, jelentős bélyeget nyom a gyermekek pszichoszociális fejlődésre, mentális egészségre és életminőségre csakúgy, mint családtagjaik részére. Az idősebb életkorban jelentkező típusokra (késői megjelenési forma, 40 éves kor felett) mérsékeltbb betegségaktivitás jellemző és a terápiás válasz is általában kedvezőbb (1).

A betegség kimenetele rendkívül heterogén. Az első hajhullásos epizódot követően 1 éven belül az esetek 40-70%-ában észlelhető spontán hajvisszanövés, alopecia totalis (AT) vagy alopecia universalis (AU) esetén <10%-ban. További adatok szerint, az első megjelenéskor észlelt kiterjedtség alapján (mely a legmeghatározóbb prognosztikai faktor) AT, AU esetén 27%, 25-99%-os kiterjedtségű AA esetén 64%, <25 % hajhiány esetén 94%-

os spontán hajvisszanövés várható (2). Relapszus rátája magas, 3 hónapon belül 13,5%, fél éven belül 33% (3). Kezelés nélkül az AA esetek 55%-a megy át perzisztáló-, relabáló- remittáló formába, 30% esetén AT, illetve 15%-ban AU alakulhat ki (4). Az AT esetek 23%-a terápia rezisztens (5).

A közelmúltban, a krónikus lefolyású relabáló-remittáló sajátosságú kórkép patofiziológiájának részletesebb megismerésével a tradicionális, változó hatékonyságú, illetve hosszú távon alkalmazva súlyos mellékhatásokkal járó terápiás lehetőségek helyébe számos új terápiás lehetőség lépett a betegség kezelésére.

Patogenezis

Az AA kialakulásának hátterében a genetikai predispozíció mellett immunológiai és környezeti faktorok együttes hatása állhat. Jól ismert, hogy a hajfollikulusoknak - több egyéb szervrendszerhez (pl.: központi idegrendszer, placenta, herék, szem) hasonlóan - sajátos védettsége, ún. *immun privilégiuma* (IP) van, mely által ezen szervek tolerábilisak az immunrendszer esetleges, potenciálisan káros, felismerő hatásai előtt (6,7). Ma már elfogadott tény, hogy az alopecia areata

patomechanizmusában a hajciklus anagén fázisában levő hajfollikulusok IP-ának sérülése, mintegy kulcsfontosságú lépésként vezet a kórkép kialakulásához. Számos mechanizmus felelős az IP fenntartásáért; többek között az extracelluláris mátrix mintegy fizikai barrierként szolgál, megakadályozza a lymphaticus sejtek infiltrációját, így gátolt az immunsejtek beáramlása, valamint az MHC I és II molekulák downregulációja kapcsán rejtve maradnak a hajfollikulusok a veseszűletett immunrendszer előtt. Az MHC I vagy UL16 kötő fehérje (ULBP3) molekulák upregulációja, az NK sejtek gátlásában bekövetkező defektusok az IP összeomlásához vezetnek. Az ULBP3 overexpressziójának hatására CD8+ NK sejtek - (NKG2D+) citotoxikus T-sejtek aktiválódása jön létre, mely az anagén fázisú hajfollikulusok károsodását okozzák, foltos hajhullás alakul ki. Az AA patomechanizmusában IL-2, IL-7 IL-15, IL-21, IFN gamma aktiváló citokinek szerepét írták le, melyek egyidejű aktivációja hasonló módon az IP felbomlásához, a follikulusok dystrophiájához, a hajciklus katagén fázisba történő lépéséhez, ezáltal hajhulláshoz vezetnek. A follikuláris destrukció konkurens módon a follikulusban elhelyezkedő melanocitákat is érinti, melyet alátámaszt az a tény, hogy a hajhullás folyamata nem érinti a pigmentet nem tartalmazó új hajszálakat, valamint az újonnan növekvő hajszálak sokszor depigmentáltak vagy világosabbak (7,8).

Az immunrendszer aktiválódását különböző trigger faktorok (emocionális stressz, virális infekciók (EBV, CMV), nyomelemhiány (cink, szelén), folsav-, D-vitamin hiány befolyásolhatják (8,9). Az utóbbi évben, néhány esetben felmerült a COVID 19 fertőzés triggerelő szerepe is, rapidan progresszív AA esetek kapcsán (10,11).

Terápia

Tekintettel a betegség heterogenitására; (az egyes betegek tünetei individuálisak, a klinikai kép különböző súlyosságú, illetve eltérő ideje áll fenn, rendkívül variábilis a klinikai lefolyás, krónikus esetben relabáló - remittáló jelleg észlelhető), evidenciákon alapuló, hosszú távon hatékony terápiás protokoll jelenleg nincs az AA kezelésében. Bár számos, indikáción túli, változó hatékonyságú, tradicionális kezelési mód érhető el világszerte, azonban egyik gyógyszer alkalmazása kapcsán sem sikerült egységesen effektív, vagy tartós eredményt elérni, a kezelés során alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai pedig alkalmazhatóságuknak határt szabnak. Az AA terápiájának megválasztásakor számos tényező figyelembe vétele fontos, melyeknek egyrészt prognosztikai jelentőségük lehet, másrészt a terápia hatékonyságát is befolyásolhatják. Negatív prognosztikai faktor a pozitív családi anamnézis, genetikai predispozíció, az első tünet megjelenése korai életkorban, kiterjedtség (AT, AU, ophiasis), körömérintettség, a pszichés stressz-, életmód, atópiás dermatitis, illetve egyéb autoimmun betegségek (Hashimoto thyreoiditis, lupus erythematosus) együttes előfordulása (1,12,13,14). A legmeghatározóbb prognosztikai faktor az első epizód alkalmával észlelt kiterjedtség (15).

Lokális terápiák

A helyi kezelések során alkalmazható készítmények: potens kortikoszteroid krém, intralézionális triamcinolon dermojet infiltráció, calcineurin inhibitorok, kontakt immunterápia irritáló, szenzibilizáló ágensek alkalmazásával; dibutylester (SADBE), diphenylcycloproperone (DPCP), valamint fényterápia (fotokemoterápia: PUVA), narrow-band UVB, 308 nm UVB excimer laser, illetve 5% minoxidil krém / oldat / hab formában, mely utóbbi a kiterjedt esetekben; AT, AU-ban hatástalannak bizonyult (14,15). A középsúlyos, topikális-terápiarezisztens, illetve súlyosabb ($\geq 50\%$ -os hajvesztés) esetekben az egyik leghatékonyabb kezelési mód a topikális immunterápia, DPCP alkalmazása mellett 60-70%-os terápiás hatékonyság érhető el, mellékhatás profilja is kedvező (16).

Legújabb eredmények alapján, a klinikai vizsgálatokban alkalmazott topikális JAK-gátló szerek bár megnyújtják a hajciklus anagén fázisát (17), kevésbé bizonyultak hatásosnak a súlyos / kiterjedt esetekben, azonban a szemöldök és szempillák területének kezelésére néhány hatásos kezeléssel számoltak be. Egy 10 fős vizsgálatban 2%-os tofacitinib krémet alkalmaztak naponta kétszer 6 hónapig, melyet követően egy esetben jelentkezett 61%-os hajvisszanövés, 2 esetben 35%-os, a többi 7 esetben azonban nem észleltek terápiás választ (18). Egy AU esetben 0,6%-os ruxolitinib krémet naponta kétszer alkalmazva, 12 hét alatt a szemöldökök csaknem teljes visszánövését érték el, azonban a fejtetőn gyér, <10%-os hajvisszanövés jelentkezett (19).

Szisztémás terápiák

Jelenleg nincs EMA által elfogadott szisztémás terápia AA-ban, valamint egységes álláspont sincs arra vonatkozóan, hogy annak bevezetése pontosan mikor és milyen esetben indokolt, azonban néhány empirikus terápiás algoritmus elérhető a szakirodalomban (1. ábra) (20,21). Leginkább alarmírozó tényezők a rapid, kiterjedt, $\geq 50\%$ mértékű-, vagy krónikusan fennálló hajvesztés (4). Emellett, egyes irodalmi adatok, melyek során kortikoszteroidokat alkalmaztak (szisztémás és lokális), azt mutatták, hogy minél később kezdődik meg a szisztémás kezelés, annál kevésbé várható hatékony terápiás válasz (0-3 hó 97%, 4-12 hó: 57%, 12 hó: 6%-os kozmetikailag elfogadható hajvisszanövés), tehát optimális esetben 3 hónapon belül célszerű megkezdeni a szisztémás terápiát, azonban 12 hónapon túl megkezdve a terápiás válasz rosszabbnak bizonyult (22).

A konvencionális terápiák közül a kortikoszteroid lökésterápiáról, valamint "off label" alkalmazható disease-modifying drugs (DMARD); ciklosporin-, azathioprin-, methotrexat-, dapson-, hydroxychloroquine-, sulphasalazine kezelésekről, illetve az egyes gyógyszerek kombinációban történő adásának kedvező hatékonyságáról számoltak be irodalmi adatok (12,23,24,25). A kezelés során jelentkező mellékhatásaik miatt azonban hosszú távú használatuk nem jön szóba, biztonságos alkalmazhatóságuk időtartama véges. A legtöbb esetben a terápia befejezését,

1. ábra

Az alopecia areata kezelésében alkalmazott empirikus terápiás algoritmus (21)

elhagyását-, vagy akár csupán dóziscsökkentést követően jelentős a relapszusok előfordulása (70-100%) (26).

JAK-inhibitorok

A közelmúltban számos gyulladásos betegség patogenezisében (psoriasis, atópiás dermatitis, vitiligo, rheumatoid arthritis (RA), myeloproliferatív kórképek - polycythemia vera), valamint alopecia areataban is felmerült a JAK által közvetített jelátviteli utak meghatározó szerepe. Az utóbbi néhány évben, a fenti indikációk egy részének terápiájában, egyes JAK- gátló készítmények FDA által elfogadásra kerültek, valamint a tavalyi évben a súlyos-, hospitalizációt igénylő-, 2 évnél idősebb COVID-19 fertőzött betegek kezelésére remdesivirrel kombinálva, sürgősséggel engedélyezett terápiás mód lett a baricitinib alkalmazása (27).

A JAK-inhibitorok hatása a JAK-STAT szignál-transzdukciós útvonalon keresztül érvényesül. Négy különböző JAK-receptor különíthető el: JAK1, JAK2, JAK3 és tyrosine kináz 2 (TYK2). A JAK-inhibitorok szelektívek, azonban nem specifikusak egy bizonyos JAK-receptorra, hatásuk különféle immunológiai útvonalat érinthet (28). Terápiás hatékonyságuk a relatíve széles

spektrumú-, nem-specifikus, anti-inflammatorikus hatásukban rejlik, melyek során képesek blokkolni többféle citokin által mediált jelátviteli utat. Az I és II típusú citokinek kötődését követően, a JAK-receptorok aktivációja, foszforilációja következik be, melynek révén azok 7 féle STAT molekula (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6) megkötésére képesek (29). A STAT molekulák aktiválódást követően a nucleusbba transzlokálódnak, majd a DNS-hez kötődve a célgének transzkripcióját idézik elő. A hajnövekedéshez kapcsolódó kulcsfontosságú JAK-STAT útvonalak a STAT5A/B, STAT3, JAK1, JAK3, melyek a katagén és telogén fázisban expresszálódnak nagyobb számban, a korai anagén fázisban szuppresszáltak. A megfelelő JAK-STAT útvonal gátlása elősegíti a hajnövekedést a hajfollikulusok összetevőinek proliferációja révén és egyéb, még nem teljesen ismert mechanizmusok által. A jelátviteli út gátlásával, a vasculáris endotheliális grow faktor upregulációja jön létre, mely kedvező hatással van az angiogenezisre is (30). Hatására szignifikánsan csökken a T-sejtek, Th17 sejtek száma, a Th1 - Th2 differenciáció, valamint a dendritikus és NK sejtek aktivitása és száma, illetve a macrophag aktiváció szuppresszált (31,32).

Az AA terápiájában egyre ígéretesebbnek és jól

új terápiás lehetőségek		klinikai vizsgálat alopecia areatában	terápiás dózis
JAK inhibitorok	tofacitinib	fázis III	2x2,5mg és 2x5mg/nap
	ruxolitinib	fázis III	2x10mg, 2x15mg, 2x20mg /nap vagy 20mg /m ²
	CTP-543 deuterium módosított ruxolitinib	fázis III	1x8mg, 1x16mg /nap vagy 1x12mg, 1x24mg /nap
	baricitinib	fázis III	1x2mg, 1x4mg /nap
	PF-06621600 ritilecitinib	fázis III	1x200mg /nap 4 hétig, majd 1x50mg /nap
	PF-06700841 brepocitinib	fázis III	1x60mg /nap 4 hétig, majd 1x30mg

1. táblázat

A klinikai vizsgálatokban jelenleg alkalmazott terápiás modalitások és vizsgált terápiás dózisaik alopecia areatában

tolerálhatónak bizonyulnak a klinikai vizsgálatokban a első generációs JAK-inhibitorok: *tofacitinib* (JAK 1/3), *ruxolitinib* (JAK 1/2), *baricitinib* (JAK 1/2) (1. táblázat) (12,31,33,34). A target terápiák közül középsúlyos-, súlyos AA kezelésére a legtöbb tapasztalat, vizsgálati eredmény az első, 2014-ben történt alkalmazása óta (35), tofacitinib alkalmazásával van. A klinikai vizsgálatok során az AA súlyosságának meghatározására többségében a Severity of Alopecia Tool (SALT) score-t alkalmazzák, mely a hajas fejbőrre lokalizált, teljes hajvesztésre vonatkozó, százalékos érték.

Tofacitinib

Szelektíven gátolja a JAK1 és JAK3 receptorok által közvetített jelátviteli utat, az IFN-gamma, IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21 által indukált STAT foszforiláció gátlása révén (32). A legnagyobb számú, retrospektív, felnőtt populációban (18-70 év, átl.: 34,5 év) alkalmazott klinikai vizsgálatban 90 beteg vett részt. A betegek 2x5mg ill. 2x10mg/ nap tofacitinib terápiában részesültek prednisolon kiegészítéssel vagy anélkül. 65 betegnél jelentkezett terápiás válasz; AT, AU, illetve a kevesebb, mint 10 éve fennálló betegség eseteiben 77%-ban jelentkezett hajvisszanövés, a betegek 58%-ban a SALT score 50%-os javulása volt tapasztalható a kezelés 4-18. hónapja között. Az AA-val kezelt betegeknek jobb eredményeket értek el a SALT score tekintetében (AA: 91,9% vs. AT/AU: 59%). 13 betegnél (20%) teljes mértékű hajvisszanövés jelentkezett (32, 18).

Egy másik, 13 adolescens beteg (12-17) bevonásával történt klinikai vizsgálatban, 9 esetben jelentkezett jelentős mértékű terápiás válasz 6,5 hónap alatt, a SALT score 93%-os javulásával (19).

Tofacitinibbel kezelt alopecia areátás betegek metaanalitikus vizsgálatai kapcsán (275 beteg

részvételével) kielégítő mértékű vagy teljes hajvisszanövés a betegek 54%-ánál jelentkezett, részleges eredmény az esetek 26,1%-ában volt megfigyelhető. A betegek negyedénél jelentkezett relapszus, mely leginkább a gyógyszer elhagyásával volt összefüggésbe hozható. Enyhe mellékhatások jelentkeztek a kezelés során, leggyakrabban felső légúti tünetek, fejfájás, acne (30).

Ruxolitinib

Szelektíven gátolja a JAK1, JAK2, bizonyos mértékben a TYK2 jelátviteli utat. Ugyancsak anti-inflammatoros hatása kapcsán a keringő TNF-alfa, IL-6 inflammatoros citokinek redukcióját okozza, valamint az IL-17 jelátviteli utat, STAT3 foszforilációját gátolja (32). Ruxolitinib alkalmazása kapcsán többségében esetközlések találhatók az irodalomban. Egy 12 fő bevonásával történt klinikai vizsgálatban, 3-6 hónapon át alkalmazott 2x20mg/ nap ruxolitinib terápia kapcsán 9 betegnél (75%) a terápia 3. hónapjában $\geq 50\%$ -os-, a kezelés 6. hónapjára a 9 beteg közül 7-nél $>95\%$ -os hajvisszanövés volt látható (36). Legújabb, 12 klinikai vizsgálatot magába foglaló, a tofacitinib és ruxolitinib terápia hatásosságát összegző metaanalízis alapján (346 beteg; 288 db 2x5mg tofacitinib és 58 db 2x20mg ruxolitinib terápiában részesült) a SALT 50 értéket a betegek 66%-a érte el. Bár a ruxolitinib terápiában részesülő csoport válaszaránya jobb volt a tofacitinib csoporthoz képest (79% vs. 62%), azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (37).

Egy másik, összehasonlító klinikai vizsgálatban a ruxolitinib terápiában részesülő betegeknek szignifikánsan hamarabb jelentkezett terápiás válasz, mint a tofacitinib terápiában részesülő betegeknek (ruxolitinib 4,15 hét $\pm$ 3,27 hét vs. tofacitinib 7,06 hét $\pm$ 2,47, $p=0,003$) (38). A hosszabb terápiás periódusú (≥ 6 hó) JAK-gátlóval történő klinikai vizsgálatokban a betegek nagyobb

arányban érték el a SALT 50 értéket, mely alapján a terápia adekvát hatékonyságának megítéléséhez legalább 6 hónap gyógyszeres kezelés lehet szükséges. 4 klinikai vizsgálat eredményei alapján a terápia elhagyását követően a betegek 74%-ánál jelentkezett relapszus 3 hónapon belül, illetve 6 hónapon belül 85,7%-ban, mely alapján alacsonyabb fenntartó dózis adása jöhet szóba a betegség hosszútávú terápiájában (37,39,40,41).

A ruxolitinib szintén jól tolerálható készítmény, grade I és II infekciók és egyéb enyhe mellékhatásokról számoltak be.

Baricitinib

Szelektíven gátolja a JAK1, JAK2, kisebb mértékben JAK3 jelátviteli utat. Gátolja az IL-6, IL-23 citokinek indukálta JAK-jelátviteli utat. Egér modelben csökkenti a CD8+ T sejt infiltrációt, valamint az MHC I és II expressziót (42). Legújabb, 110 felnőtt beteg bevonásával történő fázis II, III multicentrikus, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatok során a 2 mg-ot szedő betegek 33,3%-a, a 4mg-ot szedő betegek 51,9%-a érte el a kitűzött ≤ 20 SALT score értéket a 36. hétre, mely a placebo csoporthoz képest (3,6%) szignifikánsnak bizonyult (43). Fontos megjegyezni, hogy egyre nagyobb figyelem irányul arra, hogy a JAK inhibitorok farmakokinetikája gyermekeknél különbözik a felnőttekhez képest. 40 kg alatti testsúly esetén a baricitinib félleletideje rövidebb, gyorsabban kiürül a szervezetből, mint a felnőtt populációban, mely miatt a baricitinib 3-4x-i adagolása

jöhet szóba naponta az optimális hatás elérése céljából (44).

Egy JAK inhibitorok alkalmazását összesítő metaanalízis alapján, (30 study, 289 beteg összesített eredményei alapján) JAK-gátlók adásával összességében 72,4%-ban volt elérhető terápiás válasz (45,7%-ban kozmetikailag kielégítő mértékben, 21,4%-ban részleges hajvisszanövés jelentkezett). A vizsgálatok alapján a JAK-gátlókra reagálók és nem-reagálók között nem volt szignifikáns eltérés az életkort, nemet, az AA fennállásának időtartamát, az alkalmazott JAK-gátló szert vagy az alkalmazás időtartamát tekintve, azonban számos egyéb adat utal arra, hogy ≥ 10 éve fennálló AT, AU esetén kevésbé lehet terápiás választ elérni (14,40,45). A JAK-inhibitor terápia megkezdését követően hajvisszanövés átlagosan 2,2 hó, teljes hajvisszanövés átl. 6,7 hó alatt jelentkezett a responsive esetekben. A terápia elhagyásával minden esetben relapszus lépett fel az azt követező 2-3 hónapban (22,40,45).

JAK inhibitorok mellékhatásai

Többségében jól tolerálható, orálisan adagolható kismolekulájú szerek. A leggyakoribb mellékhatásaik között szerepelnek az enyhe infekciók (felső légúti-, uroinfekciók) (24,6%), lipid abnormalitások (11,8%), fejfájás (6,1%), emelkedett transzamináz értékek (1,6%), citopéniák, leukopenia (1,0%) valamint hypercholesterinaemia, herpes zoster, herpes simplex

JAK-inhibitor	dózis	enyhe mellékhatások		súlyos mellékhatások	
		gyakori	ritka	gyakori	ritka
TOFACITINIB	2x10mg vagy 2x20mg / nap	fejfájás, hányinger, húgyúti infekciók, felső légúti infekciók, virális gastroenteritis, paronychia, anaemia, thrombocytopenia, neutropenia, $\uparrow$ transzaminázok, $\uparrow$ LDH, $\uparrow$ kreatinin $\uparrow$ HDL, $\uparrow$ LDL,	mycoticus infekció	varicella zoster	nem-melanoma bőrtumor, tuberculosis, Pneumocystis jirovecii, pneumonia, szédülés
RUXOLITINIB	2x20mg / nap	húgyúti infekciók, trombocytopenia, neutropenia, $\uparrow$ LDL, $\uparrow$ HDL, $\uparrow$ kreatinin	virális gastroenteritis, mycoticus infekció, $\uparrow$ transz- aminázok	varicella zoster	tuberculosis, P jirovecii pneumonia, sepsis, septikus shock, nem-melanoma bőrrák
BARICITINIB	1x4mg vagy 1x8mg / nap	húgyúti infekciók, anaemia, neutropenia, $\uparrow$ HDL, $\uparrow$ LDL, $\uparrow$ kreatinin	virális gastroenteritis felső légúti infekciók		tuberculosis, P jirovecii pneumonia, varicella zoster, nem-melanoma bőrrák

2. táblázat

A JAK inhibitorok dokumentált mellékhatásai a megjelölt dózisokban (31)

előfordulása gyakoribb (2. táblázat), (31). A JAK-inhibitorokat egyéb indikációban és akár nagyobb dózisokban is adva, (például a főként idősebb korosztályt érintő, gyakoribb prevalenciájú kórképnél: RA-ben a tofacitinibbel kezelt betegek vonatkozásában) tumorok előfordulását írták le. AA-ban, egyetlen esetben sem fordult elő malignitás vagy tuberkulózis reaktivációja a klinikai vizsgálatokban és esetismertetések során alkalmazott dózisokban, míg a RA-ban, egy több, mint 5000 fős vizsgálatban 107 betegnél alakult ki malignitás (tüdő-, emlő-, gyomorrák, lymphoma) a terápia során. A tumorok esetleges előfordulásának rizikója dózis dependens, 2x10mg tofacitinib / nap alkalmazása felett magasabb (45,46).

RA kezelése kapcsán egyéb készítményekkel kombinálva (baricitinib - methotrexate vagy NSAID-al) a tuberculosis reaktivációjáról, valamint gastrointestinalis perforációval járó esetekről számoltak be (47).

Egyéb, szelektív JAK-gátló szerek

CTP 543

Szelektív JAK1-, JAK2-gátló készítmény, a ruxolitinib deuteriummal módosított formája. Alkalmazásával fázis II, III vizsgálatok vannak folyamatban a gyógyszer optimális dózisének meghatározására, valamint hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére, melyben klinikánk is részt vesz (48).

Ritlecitinib (PF-06651600), brepocitinib (PF-06700841)

Klinikai vizsgálat alatt álló, második generációs, szelektív JAK3-, ill. JAK1/TYK2-gátlók. AA kezelésében fázis IIa, III vizsgálatban alkalmazott készítmények. Egy klinikai vizsgálatban a vizsgálat 24. hetére SALT 30 értéket ért el a brepocitinibbel kezelt betegek 50%-a, a ritlecitinibbel kezelt betegek 65%-a, a placebo karon lévő betegek 2%-a. Két brepocitinibbel kezelt betegnél súlyos mellékhatásként rhabdomyolysis jelentkezett (49).

Második generációs, szelektív JAK-inhibitorok; filgotinib (JAK1), decernotinib (JAK3) egyelőre RA-ben bizonyultak hatékonynak, egyes adatok szerint AA kezelésében is hatékony, kevesebb mellékhatással és toxicitással járó kezelési módok (50).

Biológiai terápiák

Dupilumab

Középsúlyos és súlyos atópiás dermatitis kezelésére elfogadott terápiás modalitás. IL-4 receptor alfa elleni monoklonális antitest, mely az IL-4 és IL-13 citokinek által indukált jelátvitelt, Th2-es típusú immunválaszt gátolja. Mindkét betegség (AA, AD) patomechanizmusában a JAK-STAT útvonal érintett, dupilumab hatására a jelátviteli út aktivitása csökken. Az AA betegek között az atópiás hajlam a leggyakoribb komorbiditás (asthma,

allergiás rhinitis, ekzema) prevalenciája 38,2%, a súlyosabb esetek nagyobb részében fennáll (51). Az AA és dupilumab alkalmazása közötti összefüggés ellentmondásos. Néhány esetismertetés számol be az AA javulásáról egyidejűleg AD-es, dupilumabbal kezelt betegeknél, melyekben hajvisszanövés leggyakrabban a terápia 3-6 hónapja között jelentkezett, de előfordult az első dózis beadását követően is (52). Valószínűsíthetően a folyamat hátterében a Th2 útvonal gátlása állhat, amely az AA léziókban kimutatható (53). Másrésről, felmerült dupilumab asszociált AA kialakulása, mind olyan betegeknél, akiknél a terápiát megelőzően már fennállt foltos hajhullás, illetve olyan esetekben is, amikor a dupilumab terápia bevezetését követően jelentkezett AA, majd annak elhagyását követően hajvisszanövés indult. Ez utóbbi hátterében gyógyszer okozta adverz reakció, de novo AA, illetve dupilumab okozta Th2 downreguláció indukálta Th1 útvonal felerősödése valószínű. Jelenleg fázis II vizsgálatok vannak folyamatban dupilumab hatásosságának vizsgálatára AA +/- AD betegeknél (32,54,55,56).

Ustekinumab

IL-12/IL-23p40 monoklonális antitest, hatékonyan alkalmazott terápia psoriasisban és Crohn betegségben. A közelmúltban 3 felnőttkorban és 3 gyermekkorban alkalmazott kezelést követően írtak le kedvező terápiás hatékonyságot, azonban a dupilumabhoz hasonlóan ustekinumab terápia mellett jelentkező AA-ról is található néhány irodalmi adat (57,58,59).

Egyéb vizsgálati szerek

Abatacept

Citotoxikus T-lymphocytá asszociált protein 4 (CTLA 4) - fúziós proteinje, immunglobulin kostimuláló modulátor, mely csökkenti a T-sejtek proliferációját, valamint az IFN-gamma aktivitását. Genom-asszociációs vizsgálatok genetikai fogékonyságot mutattak ki a CTLA 4 locussal AA-ban. RA-ban FDA által elfogadott terápiás modalitás. Egy open label klinikai vizsgálatban résztvevő, 15 AA-val kezelt beteg közül 9-nél jelentkezett különböző mértékű terápiás válasz a vizsgálat 24. hetére, 125mg/nap abatacept subcutan alkalmazása mellett (60).

Platelet-rich plasma (PRP) terápia

A terápiás beavatkozás során autológ teljes vér centrifugálásából nyert, különböző arányú plazma, vérlemezke vagy buffy coat extraktumot injektálnak lokálisan az AA léziókba. A PRP vérlemezlékben, növekedési faktorokban (GF) (vérlemezke-, fibroblaszt-, epithelialis-, insulin-like-, transzformáló-, vaszkuláris-endotheliális eredetű, és keratinocita GF-ok), IL-8-ban gazdag extraktum, melyeknek a hajciklus anagén fázisának indukciójában és fenntartásában lehet szerepük. Egy 45 fős, kettős vak-, placebo- és triamcinolon

acetonide kontrollált klinikai vizsgálatban szignifikáns hajvisszanövés jelentkezett az AA-val kezelt betegeknél (61).

Egy másik, 90 fős, placebo kontrollált, 5%-os minoxidil oldatos terápiával összehasonlító klinikai vizsgálat alapján az 5% minoxidil oldattal kezelt csoportban és a PRP terápiában részesülő csoportban szignifikáns hajnövekedést írtak le a placebo csoporthoz képest. A PRP-vel kezelt csoportnál a hajvisszanövés hamarabb volt megfigyelhető, illetve a kontroll trichoscopos vizsgálatok során a PRP injekciós terápia hatékonyabbnak bizonyult az 5%-os minoxidil oldatot alkalmazó csoporthoz képest. A PRP injekciók adása krónikus, kiterjedt AA kezelésére korlátozottan alkalmazható, a nagyobb felületet érintő, fájdalommal járó beavatkozás miatt (62).

Az AA kezelésére a közelmúltban néhány esetben hatékony terápiás választ értek el fecalis microbiota transzplantáció (FMT) kapcsán, valamint multifokális AA kezelésében Brevilin A szelektív-, második generációs JAK-inhibitor alkalmazása során. A készítmények hatásosságának megítéléséhez további klinikai vizsgálatok szükségesek (63,64).

Összefoglalás

A kiterjedt tünetekkel járó alopecia areata életminőségre gyakorolt hatása jelentős, rendkívüli pszichés terhet ró mind az érintett betegek, mind hozzátartozóik részére. A jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek közül a JAK-inhibitorok hosszútávon ígéretes, hatékony és biztonságos terápiás megoldást jelenthetnek a súlyosan érintett betegek célzott kezelésében, azonban további multicentrikus vizsgálatok szükségesek a hatékonyság és alkalmazhatóság pontos meghatározásához, magas szintű evidenciák felállításához. A JAK-inhibitorok, AA diagnózisban jelenleg "off label" OGYÉI engedéllyel adhatók, alkalmazásuknak továbbá határt szab a gyógyszer rendkívül magas ára is. Fontos szem előtt tartani, hogy a jól reagáló esetekben is, a terápia megszakításával a hajhullás az esetek többségében recidivál, hosszútávon fenntartó terápia szükséges.

IRODALOM

1. Jang YH, Park KH, Kim SL és mtsai.: Alopecia areata in the elderly: a 10-year retrospective study. *Ann Dermatol.* (2015) 27(4), 411-6.
2. Park MS, Piao YJ, Park YO és mtsai.: Analysis the prognostic factors of alopecia areata. *Korean Journal of Dermatology* (2004) 42(7), 825-832.
3. Kassira S, Korta DZ, Chapman LW és mtsai.: Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis. *Int Journal of Dermatology* (2017) 56, 801-805.
4. Cranwell WC, Lai VVY, Photiou LT és mtsai.: Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. (2019) 50(2), 163-170.
5. Buckley J, Rapini RP: Totalis alopecia. *StatPearls* [Internet] (2021) July 22 update. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563225/>
6. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A és mtsai.: Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Experimental Dermatol.* (2020) 29(8), 703-725.
7. Rajabi F, Drake LA, Senna MM és mtsai.: Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Derm.* (2018) 179, 1033-1048.
8. McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ és mtsai.: What causes alopecia? *Exp Dermatol.* (2013) 22(9), 609-626.
9. Thompson JM, Mirza MA, Park MK és mtsai.: The role of micronutrients in alopecia areata: a review. *Am J Clin Dermatol.* (2017) 18(5), 663-679.
10. Ferreira SB, Gavazzoni Dias MFR, Ferreira RB és mtsai.: Rapidly progressive alopecia areata totalis in a COVID-19 patient, unresponsive to tofacitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2021) 35(7), 411-412.
11. Flvenson D: COVID-19: association with rapidly progressive forms of alopecia areata. *Int Journ Derm.* (2021) 60(1), 127.
12. Ralph M. Trüeb, Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias: Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2018) 54(1), 68-87.
13. Waskiel-Burnat A, Rakowska A, Sikora M és mtsai.: Alopecia areata predictive score: A new trichoscopy-based tool to predict treatment outcome in patients with patchy alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* (2020) 19(3), 746-751.
14. Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM és mtsai.: Italian guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* (2019) 154(6), 609-23.
15. Messenger AG, McKillop J, Farrant P és mtsai.: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Derm.* (2012) 166(5), 916-926.
16. Nowicka D, Maj J, Jankowska-Konsur A és mtsai.: Efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: a comparison of two treatment regimens. *Postepy Dermatol Alergol.* (2018) 35(6), 577-581.
17. Meephansan J, Thummakriengkrai J, Ponnikorn S és mtsai.: Efficacy of topical tofacitinib in promoting hair growth in non-scarring alopecia: possible mechanism via VEGF induction. *Arch Dermatol Res.* (2017) 309(9), 729-738.
18. Liu LY, Craiglow BG, King BA. Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(2), 403-404.
19. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol.* (2016) 152(4), 490-491.
20. Strazzulla LC, Hsi Chun Wang E, Avila L és mtsai.: Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *JAAD* (2018) 78(1), 1-12.
21. Lauren C, Strazzulla BA és mtsai.: Alopecia areata. An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *JAAD* (2018) 78(1), 15-24.
22. Park MS, Piao YJ, Park YO és mtsai.: Analysis the prognostic factors of alopecia areata. *Korean Journal of Dermatology* (2004) 42(7), 825-832.
23. Nissen CV, Wulf HC: Hydroxychloroquine is ineffective in treatment of alopecia totalis and extensive alopecia areata: a case series of 8 patients. *JAAD Case Rep.* (2016) 2(2), 117-118.
24. Stephan F, Habre M, Tomb R: Successful treatment of alopecia areata with hydroxychloroquine: report of 2 cases. *J Am Acad Derm.* (2013) 68(6), 1048-9.
25. Aghaei S: An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2008) 74(6), 611-613.
26. Peloquin L, Castelo-Soccio L: Alopecia Areata: An update on treatment options for children. *Paediatr Drugs* (2017) 19(5), 411-422.

27. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19. (2020) Nov 19. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19>.
28. Haikarainen ATVT, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *Bio Drugs* (2019) 33(1), 15-32.
29. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M és mtsai.: Type I/II cytokines, JAKs and new strategies for treating autoimmune diseases. *NAT Rev Rheumatol.* (2016) 12(1), 25-36.
30. Guo L, Feng S, Sun B és mtsai.: Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *JADV* (2020) 34(1), 192-201.
31. Gilhar A, Keren A, Paus R: JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet* (2019) 393 (10169), 318-319.
32. Pourang A, Mesinkovska NA: New and emerging therapies for alopecia areata. *Drugs* (2020) 80(7), 635-646.
33. Montilla AM, Gómez-Grazia F, Gómez-Arias PJ és mtsai.: Scoping review on the use of drugs targeting JAK/STAT pathway in atopic dermatitis, vitiligo, and alopecia areata. *Dermatol Ter (Heidelberg)*. (2019) 9(4), 655-683.
34. Damsky W, King BA: JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* (2017) 76(4), 736-744.
35. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2014) 134(12), 2988-2990.
36. Mackay-Wiggan J, Sallee BN, Hsi Chun Wang E és mtsai.: An open-label study evaluating the efficacy of abatacept in alopecia areata. *JAAD* (2021) 84(3), 841-844.
37. Yu DA, Kim YE, Kwon O és mtsai.: Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2021) 87(5), 621-627.
38. Almutairi N, Nourb TM, Hussain NH: Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-label comparative study. *Dermatology* (2019) 235(2), 130-136.
39. Dillon KAL: A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* (2021) 14, 691-714.
40. Phan K, Sebaratnam DF: JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta - analysis. *JEADV* (2019) 33(5), 850-856.
41. Wang E, Sallee B, Tejeda C, Christiano A. Montagna symposium 2017 - Janus kinase inhibitors for treatment of alopecia areata. *J Invest Dermatol.* (2018) 138(9), 1911-1966.
42. Jabbari A, Dai Z és mtsai.: Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine* (2015) 2(4), 351-5.
43. King B, Ko J, Forman S és mtsai.: Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 0190-9622 (21), 01088-4.
44. Kim H, Brooks KM és mtsai.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Proposed Dosing of the Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor Baricitinib in Pediatric and Young Adult CANDLER and SAVI Patients. *Clin Pharmacol Ther.* (2018) 104(2), 364-373.
45. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV és mtsai.: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis.* (2016) 75(5), 831- 841.
46. Hamilton CE, Craiglow BC: JAK inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Inv Derm.* (2020) 20(1), S31-S36.
47. Smolen JS, Genovese MC, Kawabata T és mtsai.: Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time on treatment. *J Rheumatol.* (2019) 46(1), 7-18.
48. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of CTP-543 in adult patients with moderate to severe alopecia areata (THRIVE-AA2) (THRIVE-AA2). (2021) March 15. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04797650>.
49. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E és mtsai.: A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 85(2), 379-387.
50. Triyankulsri K, Suchonwanit P: Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther.* (2018) 12, 2323-2335.
51. Kageyama R, Ito T, Hanai RS és mtsai.: Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int J Mol Sci.* (2021) 22(5), 2618.
52. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, García-Legaz-Martínez M és mtsai.: Improvement of alopecia areata with Dupilumab in a patient with severe atopic dermatitis and review the literature. *Australas J Dermatol.* (2020) 61(2), 223-225.
53. Suarez-Farinas M, Ungar B, Noda S és mtsai.: Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136(5), 1277-1287.
54. Flanagan K, Sperling L, Lin J.: Drug-induced alopecia after dupilumab therapy. *JAAD Case Rep.* (2018) 5(1), 54-56.
55. Chung J, Slaughter CL, Simpson EL. Alopecia areata in 2 patients treated with dupilumab: New onset and worsening. *JAAD Case Rep.* (2019) 5(8), 643-645.
56. Gallo R, Trave I, Parodi A: Massive Acute Alopecia of the Scalp in a Patient Treated with Dupilumab. *Acta Derm Venereol.* (2020) 100(13), 00191.
57. Verros C, Rallis E, Crowe M. Letter: Alopecia areata during ustekinumab administration: Co-existence or an adverse reaction? *Dermatol Online J.* (2012) 18(7), 14.
58. Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S és mtsai.: Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol.* (2016) 137(1), 301-304.
59. Aleisa A, Lim Y, Gordon S, Her MJ és mtsai.: Response to ustekinumab in three pediatric patients with alopecia areata. *Pediatr Dermatol.* (2019) 36(1), 44-45.
60. Mackay-Wiggan J, Sallee BN, Wang EHC és mtsai.: An open-label study evaluating the efficacy of abatacept in alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2021) 84(3), 841-844.
61. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P és mtsai.: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol.* (2013) 169(3), 690-4.
62. El Taieb MA, Ibrahim H, Nada EA és mtsai.: Platelet rich plasma versus minoxidil 5% in treatment of alopecia areata: a trichoscopic evaluation. *Dermatol Ther.* (2017) 30(1).
63. Rebello D, Wang E, Yen E és mtsai.: Hair Growth in Two Alopecia Patients after Fecal Microbiota Transplant. *ACG Case Rep J.* (2017) 4, 107.
64. Muscianese M, Magri F, Leoncini P és mtsai.: Alopecia areata treated with topical and systemic brevilin A: A case series. *Dermatologic Therapy* (2021) 34(2), 1477

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.09.