Új terápiás lehetőségek hidradenitis suppuratívában

New therapeutic approaches in hidradenitis suppurativa

KINYÓ ÁGNES DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.²

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹,
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ
Honvédkórház, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Hidradenitis suppuratívában (HS) a betegség kialakulásához egy komplex mechanizmusú, multifaktoriális folyamat vezet, amely végén az apokrin mirigyekkel ellátott bőrfelület krónikus gyulladása jelentkezik. Habár a betegség pathogenezeise nem teljesen ismert, az elmúlt években számos gyulladásos sejt vagy útvonal szerepét igazolták, ilyen az interleukin 1 β (IL-1 β), a tumor nekrosis faktor TNF α , az IL-17, és az IL-12 és IL-23. Ezek az útvonalak számos terápiás lehetőséget nyújtanak. Jelenleg csak az adalimumab törzskönyvezett HS-ben, de a folyamatban lévő klinikai vizsgálatok sokasága számos lehetséges kezelési lehetőséget ígér ebben az amúgy nehezen menedzselhető betegségben.

SUMMARY

Complex multifactorial pathogenesis of hidradenitis suppurativa eventually results in chronic inflammation of the apocrine gland-bearing areas of the skin. However, the pathogenesis is not fully understood, there are many immune cells and inflammatory pathways of which role is clearly defined in the last years in HS, such as interleukin 1 β (IL-1 β), tumour necrosis factor alpha (TNF α), IL-17, IL-12 and IL-23. These pathways provide multiple targets for medical treatment. Currently, only adalimumab is licenced in HS, but the numerous ongoing clinical trials promise huge potential therapeutic options in this debilitating disease.

Kulcsszavak:

**hidradenitis suppurativa – terápia –
TNF α -gátló – IL-17-gátló**

Key words:

**hidradenitis suppurativa – therapy –
TNF α -inhibitor – IL-17 inhibitors**

A hidradenitis suppurativa (HS) a test apokrin verejtékmirigyekkel ellátott területein jelentkező, gyulladt csomókkal, váladékozó sipolyjáratokkal járó immun-mediált betegség. Kialakulásában genetikai tényezőknek, mint pl. a γ -szekretáz mutációja, illetve életmódbeli tényezőknek, mint a dohányzás és a túlsúly van szerepük. A betegség kialakulásának megértéséhez, és a terápiás lehetőségek tanulmányozásához érdemes a gyulladásban részt vevő faktorokat áttekinteni (1. ábra) (1,2). A kulcstényező a szőrtüszők okklúziója, majd a cisztaképződés, melyet a fokozott keratinizáció és a follikuláris epitélium hiperpláziája okoz. A keratin termelődése révén a ciszta egyre nagyobb lesz, ami már a kezdetekben is a pro-inflammatorikus citokinek (TNF α , IL-1 β), illetve IL-17 és IFN γ termelődéséhez vezet (1-3), azonban a ciszta előbb-utóbb bekövetkező rupturája további gyulladásos reakciót és immunválaszt indukál. Ez a betegség súlyosságától függően gyulladt abszcesszusokat, vagy hegesedést, szinuszjáratokat eredményez. A léziók patogenezisében mind a Thelper sejteknek, mind az antimikrobiális peptideknek (cathelicidin családból az LL-37 vagy

humán β -defenzin) szerepe van, ezek jóval nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint a normál bőrben (2). A HS gyakran társul más immun-mediált betegségekkel, pl. gyulladásos bélbetegségekkel, vagy spondylitis ankylopoeticával. A fenti betegségekben alkalmazott TNF α -gátló kezelés eredményesen csökkentette a HS léziók gyulladását (4), így az első nagy áttörés a közepesen súlyos-súlyos HS kezelésében a TNF α -gátló szer, az adalimumab törzskönyvezése volt 2015-ben. Azóta jelentős változás nem történt a betegség terápiajában (5,6), azonban az utóbbi években folyó számos klinikai vizsgálat és esetközlések arra utalnak, hogy az elkövetkező években több új, effektív gyógyszer megjelenése is várható.

A HS kezelése alapvetően a lokális és szisztémás kezelésre, valamint a sebészeti megoldásra épül. Arra, hogy egy beteg esetében melyik terápiától várható jobb eredmény, már a betegség első észlelésekor, és a módosított Hurley beosztás meghatározásakor lehet következtetni. A Horváth és mtsai által kidolgozott módosított Hurley-beosztás lényege éppen a hegesedéssel járó, elsősorban műtéti megoldást igénylő, illetve a dominálónan gyulladásal

1. ábra

Citokinek és lehetséges terápiás célpontok hidradenitis suppuratívában
(adaptálva a *Jenei és mtsai.* közleményéből, a szerzők engedélyével 2020 J Invest Dermatol)

járó, sebészi beavatkozással nem igazán kezelhető formák elkülönítése (7). A kezelés hatékonyságának megítélésére a klinikai vizsgálatokban a HiSCR-t alkalmazzák, ez 50%-os csökkenést jelent az aktív csomók számában, míg az abszcesszusok és drenáló fisztulák száma nem növekedett a kiindulási értékekhez képest (8). A jelenleg elérhető kezelési lehetőségeket a 1. táblázat foglalja össze. Annyi megjegyzendő, hogy az enyhe-mérsékelt formákban eddig jó hatékonyságot mutató tetraciklin gyártása leállt, és a gyógyszert már más európai gyógyszertárakból sem lehet behozatni. Így egy jelentős betegcsoport, akinek a biológiai terápia nem indokolt, de a lokális klindamicinre nem reagálnak, elveszítettek egy egyébként jó hatásfokú szisztémás kezelést. A klindamicin-rifampicin kezelés bár igen effektív, de a gastrointestinalis mellékhatások miatt a betegeknek csak egy hányada tolerálja heteken keresztül, és mivel a hasmenés, hasfájás megjelenéséért sokszor a rifampicin felelős, hasonló mellékhatás profil jellemző a moxifloxacin-rifamed-metronidazol kombináció szedése mellett is.

TNF α -gátlók

A tumor nekrózis faktor alfa (TNF α) szerepe HS-ben régóta ismert, a léziós HS bőrben és a HS betegek szérumában is szignifikánsan magasabb a szintje, mint az egészséges kontrollokban (9,10). A humán TNF α gátló IgG monoklonális antitest adalimumab máig az egyetlen

törzskönyvezett biológiai terápia a HS kezelésében. A psoriasisban ismert alkalmazástól eltérően a HS betegekben a heti 40mg injekció vált be a gyakorlatban (2. táblázat), és a legutóbbi hosszútávú klinikai vizsgálat alapján 168 hét után is megőrizte hatékonyságát (10). Az infliximab egy kiméra monoklonális IgG1 anti-TNF- α antitest, melyet intravénásan alkalmaznak, hatékonyságáról egyetlen randomizált klinikai vizsgálat (RCT) áll rendelkezésünkre (12).

Interleukin-1 gátló kezelések

Az interleukin-1 (IL-1) proinflammatorikus citokincsaládból az IL-1 α és IL-1 β szerepe a gyulladásos betegségekben jól ismert. A rekombináns IL-1 receptor antagonistáknak mind az IL-1 α és IL-1 β kötődését gátolja az IL-1 1-es típusú receptorához (IL-1Ra), ezáltal csökkenti az IL-1 aktivitását. Egy 12 hetes RCT vizsgálatban napi 100mg subcutan adott anakinra >50%-os javulást mutatott a betegek 78 %-ában, mely alapján az IL-1 útvonal ígéretes alternatívája lehet a TNF α -gátló adalimumabnak (10,11). A bermekimab az IL-1 α -hoz kötődő humán monoklonális antitest, mellyel jelenleg is folynak klinikai vizsgálat. Két korábbi vizsgálat mind intravénás, mind szubkután alkalmazás mellett jó hatékonyságot mutatott, a HiSCR-t a betegek mintegy 60%-a érte el (10,11).

Terápiás lehetőségek
Életmódbeli változtatások
Dohányzásról való leszokás Testsúly csökkentés
Lokálisan alkalmazható szerek
Clindamycin 1% Rezorcín 15% Intralézionális triamcinolon
Szisztémás antibiotikumok
Tetraciklin Klindamicin és rifampicin Moxifloxacin, rifampicin és metronidazol
Biológiai terápiák
Adalimumab, infliximab, ustekinumab, anakinra
Kis molekulájú gátlószerek
Apremilast
Sebészi megoldás
Deroofing, excízió

1. táblázat

Terápiás lehetőségek hidradenitis suppurativában
(Vossen és mtsai. alapján, 2018 Front Immunol)

Szelektív PDE4-gátlók

Az apremilast egy igen specifikus kis molekulájú gyógyszer, mely a foszfodiészteráz 4 gátlásán keresztül emeli az intracelluláris ciklikus adenzin-monofoszfát szintjét, és ezáltal szabályozó hatást fejt ki a gyulladásos sejtekre. A plakk psoriasis kezelésére törzskönyvezett készítménynél indikáción túli alkalmazásról vannak közlések. Ezekon túl egy RCT vizsgálat eredménye ismert, melyben napi 2x30mg apremilast szedése mellett enyhe-közepesen súlyos HS-ben a HiSCR-t a betegek 53,3%-a érte el 16 hét után, és szignifikánsan csökkent a tályogok és csomók száma (10).

A fenti kezelési lehetőségek vizsgálatának eredménye már jól ismert, többnyire lezárt vizsgálatról, vagy pedig már a klinikai gyakorlatban is alkalmazott szerről van szó. Azonban az experimentális kísérletek és a már fázis II vizsgálat alatt álló új gyógyszerek sokasága is mindenképp figyelmet igényel, a továbbiakban ezek ismertetése történik (2. táblázat).

Anti-IL-12 és anti-23

A HS hátterében lezajló gyulladásos folyamatokban kulcsszerepet játszó IL-17-re az IL-12-citokin szupercsaládban tartozó IL-23 gyakorol hatást, növelve az IL-17 mennyiségét a gyulladásos sejtekben (13). A humán IgG1 anti-p40 monoklonális antitest ustekinumab mind az IL-12-re, mind az IL-23-re hatást gyakorol, semlegesítve az általuk indukált folyamatokat (14). Egy open-label 40

hetes vizsgálatban 47% érte el a HiSCR-t, és 35%-ban észleltek 50%-os javulást a módosított Sartorius skálán. A guselkumab egy teljesen humán IgG1- λ monoklonális antitest, mely az IL-23 p19 alegységéhez kötődve gátolja az IL-23 aktivitását. A guselkumab alkalmazásával végzett prospektív klinikai vizsgálatok jelenleg is zajlanak, de a retrospektív esettanulmányok a psoriasisban alkalmazott 100mg a 0., 4., majd minden 8. héten dózis hatására a betegek 63%-ában javulást írtak le közepesen súlyos HS-ben (15,16). Az ugyancsak a p19-et célzó risankizumab egy humanizált IgG1 monoklonális antitest. A risankizumabról is csak retrospektív adatok állnak rendelkezésre, de egy fázis II RCT vizsgálat kivitelezése van folyamatban (17).

IL-17 gátlók

A már említett, a HS kialakulásában központi tengelyt adó IL-17 gátlása mindenképp ígéretes terápiás lehetőséget jelent (13), és a jelenleg is vizsgálat alatt álló gyógyszerek közül talán ez a csoport áll legközelebb a törzskönyvezéshez a betegségben. Az IL-17 citokin család 6 citokinből áll (IL-17A–F), és 5 különböző receptor altípus ismert (IL-17RA–RE). Az IL-17A-t és F-t számos immunsejt szekretálja, az IL-17B, C és D leginkább epithelialis eredetű, míg az IL-17 receptorok számos sejttípuson kifejeződnek több szöveten is. Az IL-17C emelkedését már igazolták HS léziós bőrből (18). Az IL-17 gátlása a különböző proinflammatorikus citokinek sokaságán keresztül érvényesül, ezek a citokinek a TNF, IL-1 β , IFN γ , GM-CSF és IL-23.

Secukinumab-Bimekizumab-Brodalumab

A secukinumab egy teljesen humán IgG1 kappa monoklonális antitest, magas IL-17A szelektivitással. A szer hatásosságát számos esettanulmány, egy *ex vivo* vizsgálat igazolta, valamint jelenleg is futnak RCT vizsgálatok (19). A secukinumab adagolása megegyezik a psoriasisban használt protokollal, 0., 1., 2., 3., 4 héten 300mg, majd 4 hetente 300 mg. További potenciális kezelési alternatíva a bimekizumab, egy humanizált IgG1 monoklonális antitest, mely mind az IL-17A-hoz és IL-17F-hez is képes kötődni. A szer RCT fázis II vizsgálata lezárt, a fázis III jelenleg is fut (20). A CJM112 egy IgG kappa monoklonális antitest, mely az IL-17A-hoz és az IL-17AF heterodimer izoformához is kötődik, bár a fázis II vizsgálat már befejeződött, az eredmények még nem ismertek (21). A psoriasis kezelésében már törzskönyvezett brodalumab humán monoklonális antitest az IL-17RA receptorhoz kötődve képes blokkolni az IL-17A, IL-17C és IL-17F aktivitását is. A brodalumab 2 open label, kohort vizsgálat zajlott, az egyikben kéthetente, míg a másikban hetente kaptak a betegek 210mg subcutan injekciót, és mind a 10-10 résztvevő beteg elérte a HiSCR-t (22,23).

CD40-gátlók

A TNF-R családba tartozó CD40 egy sejtfelszíni receptor, mely elsősorban a B-sejteken és bizonyos antigén

Cél molekula	Terápia	Adagolás	Státusz
TNFα	Adalimumab Infliximab	hetente 40 mg subcutan 5 mg/kg 8 hetente intravénásan	törzskönyvezett lezárult vizsgálat
IL-1	Anakinra Bermekimab	napi 100 mg subcutan kéthetente 7,5 mg/kg subcutan és intravénásan	lezárult vizsgálat lezárult vizsgálat
PDE4	Apremilast	napi 2x30 mg per os	lezárult vizsgálat
IL-23	Guselkumab Risankizumab	subcutan subcutan	Fázis II Fázis II
IL-17A/F	Secukinumab Bimekizumab CJM112	subcutan subcutan subcutan	Fázis III Fázis II és III Fázis II
CD40	Iscalimab	subcutan	Fázis II
LTA4	LYS006	per os	Fázis II
IL-36	Spesolimab	subcutan	Fázis II
JAK-gátlók	INCB054707 Upadacitinib PF-06650833 Brepocitinib Ropsacitinib	per os per os per os per os per os	Fázis II Fázis II Fázis IIa Fázis II Fázis II
C5a komplement	Vilobelimab (IFX-1) Avacopan (CCX168)	subcutan per os	Fázis II Fázis II
CXCR1/2	LY3041658	subcutan	Fázis II

2. táblázat

Törzskönyvezett és vizsgálat alatt álló klinikai szerek összesítése hidradenitis suppuratívában
(Aarts és mtsai. alapján, 2021 Drugs)

prezentáló sejteken fejeződik ki. Mivel a HS betegek léziós bőrén és vérében történt RNS-szekvenáló vizsgálatok során jelentősen növekedett B-sejt receptor szintet találtak, a B-sejtek ígéretes potenciális terápiás célpontnak tűnnek HS-ben (24,25)). A CFZ533-ként is ismert iscalimab egy teljesen humán monoklonális ellenanyag, mely a CD40 útvonalat gátolja, a fázis II vizsgálatok jelenleg is zajlanak közepesen súlyos-súlyos HS-ben (26).

LTA4-gátlók – LYS006

A leukotrién A4 hidroláz (LTA4H) egy epiteliális sejtek által kibocsátott intracelluláris enzim, mely epoxid hidrolázként segíti elő, hogy a leukotrién A4-ből (LTA4) leukotrién B4 keletkezzen (LTB4). Az LTB4 egy proinflammatorikus mediátor, mely számos immunsejt, köztük a neutrofil sejtek aktiválására képes (27). A LYS006 egy kis molekulájú LTA4H-gátló, melynek fázis II vizsgálata jelenleg is folyamatban van közepesen súlyos-súlyos HS-ben (28).

IL-36-gátlók - Spesolimab

Az IL-1 szupercsaládba tartozó IL-36 ugyancsak proinflammatorikus hatással rendelkezik, az immunsejtek infiltrációját, kemotaktikus és gyulladásos molekulák

szekrécióját segíti elő. Megkülönböztetünk IL-36α, IL-36β, IL-36γ izoformát és IL-36Ra receptort. Számos autoimmun és immun-mediált betegségben merült fel a szerepük az utóbbi években, és a léziós HS szövetminták RNS vizsgálata is azt bizonyította, hogy mind az IL-36A, IL-36B és IL-36G expressziója emelkedett, és ezt a fehérje szintű vizsgálatok is megerősítették (29). Hatásukat T-sejteken, dendritikus sejteken és keratinocitákon fejtik ki. HS-ben az IL-36R antagonistá monoklonális spesolimab ellenanyag vizsgálatát tervezik, jelenleg csak palmoplantaris pustulosisban vannak vele vizsgálatok.

JAK-gátlók

A Janus kináz gátló családból a JAK1, JAK2, JAK3 és a tirozin-protein kináz TYK2 számos gyulladásos betegségben merül fel lehetséges terápiás célpontként, HS-ben a JAK1-inhibitor INCB054707-vel zajlott fázis II vizsgálat, de az eredményét még nem publikálták. Ugyancsak JAK1-gátló az upadacitinib, ennek a fázis II vizsgálata HS-ben folyamatban van. 3 másik kináz gátlóval zajlik fázis II vizsgálat, az Irak4-gátló brepocitinibbel, a PF-06650833 egy Tyk2/JAK1 inhibitor, míg a ropsacitinib Tyk2 inhibitor, és egy fázis I vizsgálat az Irak4-gátló KT-474-gyel (30,31).

C5a-gátlók - Vilobelimab (IFX-1) és Avacopan

A HS-ben nem csak a szerzett, hanem a veleszületett immunitásnak, ezen belül a bőr immunitásában különösen a komplement rendszernek is jelentős szerepe van. Komplement aktivitásról számoltak be azok a vizsgálatok, melyek a HS betegek plazmájában detektáltak emelkedett C5a és C5b-9 szintet, valamint a HS léziókban a mélyebb rétegekben C1q, C3b és C4d komplement depozitumokat (32). A C5a erős kemotaktikus és aktiváló hatást gyakorol a neutrofil sejtekre, tehát a gátlása terápiás célpont lehet HS-ben. A vilobelimab (IFX-1) egy monoklonális IgG4 kappa antitest, mely szelektíven kötődik a C5a-hoz, gátolva annak aktivitását. Az első open-label vizsgálat a szerrel 12 beteg esetében számolt be arról, hogy 50 nap után 75%, míg 134 nap után 83,3%-uk érte el a HiSCR-t, a fázis II vizsgálatok eredménye még nem ismert. Az avacopan egy kis molekulájú per os C5aR antagonist, az RCT vizsgálata során 2x10mg, illetve 2x30mg adagolásban vizsgálták, de az eredményeket még nem publikálták.

CXCR1 és CXCR2

A CXCR-1 és CXCR-2 a fehérvérsejtek, tehát a neutrofilek felszínén is kifejeződő receptorok, melyek neutrofilek odaáramlását és a citotoxikus hatás fokozását segítik elő. Mivel a HS kialakulásában a neutrofileknek kiemelt szerepe van, a CXCR1 és 2 gátlás ígéretes terápiának tűnik. A LY3041658 jelzésű monoklonális ellenanyag a CXCR1-hez és CXCR2-höz kötődő kemokineket neutralizálja, a szerrel jelenleg is folyamatban van egy fázis II vizsgálat (10).

A HS az utóbbi 10 évben került a fókuszba, köszönhetően a biológiai terápiák térnyerésének. Már az adalimumab törzskönyvezése is nagy áttörést jelentett, de a tapasztalatok azt mutatják, hogy ez nem minden betegnél jelent megoldást. Nagyon ígéretes az a sok klinikai vizsgálat, mely jelenleg is zajlik, és remélhetőleg a közeljövőben több új gyógyszert is üdvözölhetünk a HS terápiás palettáján.

IRODALOM

1. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP.: Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *Int J Mol Sci.* (2020) 21(22), 8436.
2. Jenei A, Dajnoki Z, Medgyesi B és mtsai.: Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* (2019) 139(4), 964-968.
3. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP.: Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol.* (2018) 14(9), 2965.
4. Kimball AB, Okun MM, Williams DA és mtsai.: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* (2016) 375(5), 422-434.
5. Zouboulis CC és mtsai.: European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) 29(4), 619-644.
6. Kinyó Á, Gyulai R.: A hidradenitis suppurativa ellátása – európai ajánlás és gyakorlati útmutatás Bőrgyógyászati és Venerológiai szemle 2016. 92(5), 221-227.
7. Horváth B, Janse IC, Blok JL és mtsai.: Hurley staging refined: a proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol.* (2017) 97(3), 412-413.
8. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, és mtsai.: Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* (2014) 171(6), 1434-1442.
9. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC.: Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol.* (2009) 89(6), 601-603.
10. Aarts P, Dudink K, Vossen ARJV és mtsai.: Clinical Implementation of Biologics and Small Molecules in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Drugs.* (2021) 81(12), 1397-1410.
11. van Straalen KR, Schneider-Burrus S, Prens EP.: Current and future treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J of Dermatol.* (2020) 183(6), 178-187.
12. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdell FA.: Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized doubleblind placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 62(2), 205-217.
13. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ.: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.* (2006) 27(1), 17-23.
14. Blok JL, Li K, Brodmerkel C és mtsai.: Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol.* (2016) 174(4), 839-846.
15. Casseres RG, Kahn JS, Her MJ, Rosmarin D.: Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* (2019) 81(1), 265-267.
16. Kovacs M, Podda M.: Guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33(3), 140-141.
17. Marques E, Arenberger P, Smetanová A és mtsai.: Successful treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with risankizumab after failure of anti-tumour necrosis factor alpha. *Br J Dermatol.* (2021) 184(5), 966-967.
18. Navrazhina K, Frew JW, Krueger JG.: Interleukin 17C is elevated in lesional tissue of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* (2020) 182(4), 1045-1047.
19. Marasca C, Megna M, Balato A, Balato N, Napolitano M, Fabbrocini G.: Secukinumab and hidradenitis suppurativa: friends or foes? *JAAD Case Rep.* (2019) 5(2), 184-187.
20. Glatt S, Helmer E, Haier B és mtsai.: First-in-human randomized study of bimekizumab a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F in mild psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* (2017) 83(5), 991-1001.
21. Lim SYD, Oon HH.: Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. *Biologics.* (2019) 13, 53-78.
22. Frew JW, Navrazhina K, Grand D és mtsai.: The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83(5), 1341-1348.
23. Frew JW, Navrazhina K, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Krueger JG.: Weekly administration of brodalumab in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *Br J Dermatol.* (2021) 184(2), 350-352.
24. Chand Dakal T, Dhabhai B, Agarwal D és mtsai.: Mechanistic basis of co-stimulatory CD40-CD40L ligation mediated regulation of immune responses in cancer and autoimmune disorders. *Immunobiology.* (2020) 225(2), 151899.

25. Gudjonsson JE, Tsoi LC, Ma F és mtsai.: Contribution of plasma cells and B cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis. JCI Insight. (2020) 5(19), 144336.
26. Espié P, He Y, Koo P és mtsai.: First-in-human clinical trial to assess pharmacokinetics pharmacodynamics safety and tolerability of iscalimab an anti-CD40 monoclonal antibody. Am J Transplant. (2020) 20(2), 463–473.
27. Snelgrove RJ.: Leukotriene A4 hydrolase: an anti-inflammatory role for a proinflammatory enzyme. Thorax. (2011) 66(6), 550–551.
28. Markert C, Thoma G, Srinivas H és mtsai.: Discovery of LYS006 a potent and highly selective inhibitor of leukotriene A(4) hydrolase. J Med Chem. (2021) 64(4), 1889–1903.
29. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüddel I, Bechara GF.: Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. Br J Dermatol. (2018) 178(3), 761–767.
30. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ.: JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. (2017) 16(12), 843–862.
31. Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, Vucic D.: Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. Nat Rev Drug Discov. (2021) 20(1), 39–63.
32. Ghias MH, Hyde MJ, Tomalin LE és mtsai.: Role of the complement pathway in inflammatory skin diseases: a focus on hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol. (2020) 140(3), 531–536.

Érkezett: 2021.09.03.

Közlésre elfogadva: 2021.09.10.