

Atópiás dermatitis

Urticariák



Dr. Gáspár Krisztián

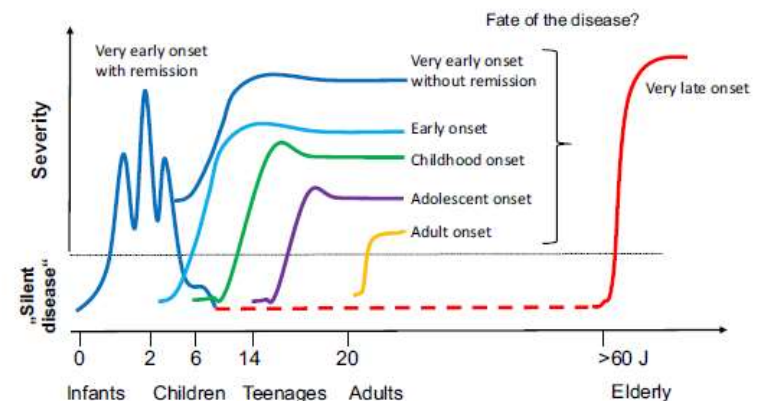
Debreceni Egyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati Klinika



AD prevalenciája, jelentősége

- Prevalencia elmúlt 30 évben jelentősen nőtt, fejlett országokban platózik
- Gyermekkorai prevalencia: ~**10-20 %**
- Felnőttkori prevalencia: ~**2-10%**
- Gyakoribb fekete bőrű, nő, városi lakos
- **Első életéven** belül kezdődik **50%**, **első öt éven** belül **80%**, felnőttkorban akár 20% (HUN: ~ 2%)
- Felnőttkori forma gyakoribb, mint régen gondolták
- Gyulladt bőrön keresztüli allergiás **szenzitivizáció** növeli az asthma és allergiás rhinitis rizikóját
- Bőrgyógyászati beutalások nagy részét teszi ki
- Súlyos formája nehezen kezelhető

Betegség kezdete alapján 6 típus



AD diagnosztikus kritériumai

- **Major kritériumok (min. 3)**

- Viszketés
- Bőrtünetek típusos morfológiája, lokalizációja
- Krónikus, visszatérő bőrtünetek
- Atópia az anamnézisben

Hanifin & Rajka

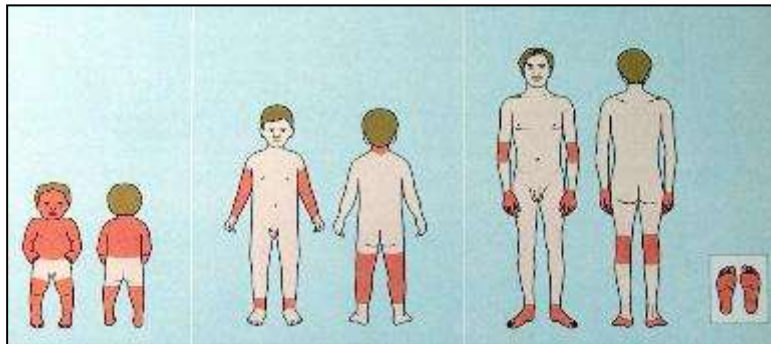
szenzitivitás: 93,1%, specificitás: 77,6%



- **Minor kritériumok (min. 3)**

- Xeroderma, fehér dermographizmus, cheilitis, sötét szemkarikák, kettős alsó szemhéjredő, rhagasok a fülek mögött, palmáris hyperlinearitás, ichthyosis, keratosis pilaris, eczema a tenyereken és talpakon, megnövekedett hajlam a bőrfertőzések kialakulására, pityriasis alba faciei

AD klinikai jellemzői

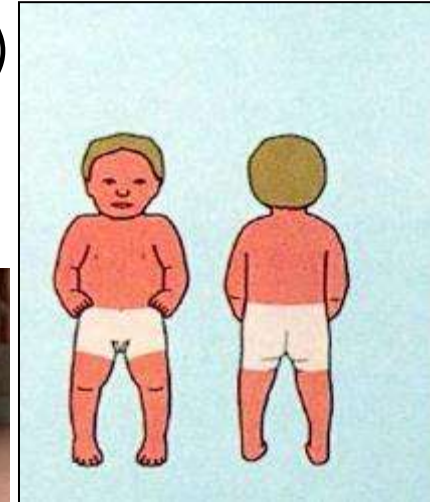


Típus	Életkor
Csecsemőkori forma	3 hó – 2 év
Gyermekekori forma	2-12 év
Serdülő/felnőtt forma	12-60 év
Időskori forma	60 év felett



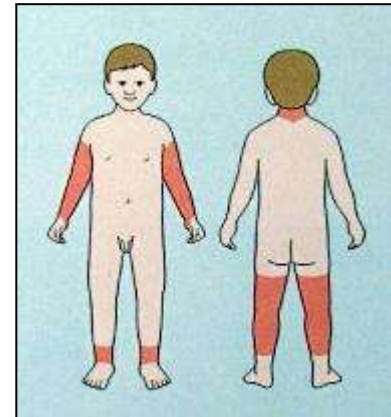
Csecsemőkori atópiás dermatitis

- Arc, hajás fejbőr, végtagok fesztítő felszíne (de testszerte is)
- Erythema, papula, vesicula, excoriatio, nedvezés, pörkök
- A pelenkával borított terület megkímélt
- Kezdet 1-6 hónapos korban

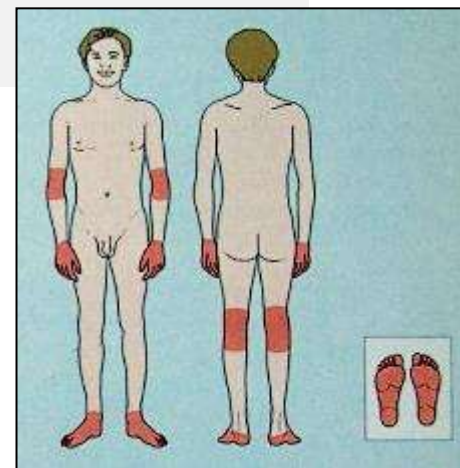


Gyermekekori atópiás dermatitis

- A tünetek változnak
- Gyakran érintett a könyök- és térdhajlat, bokák, kéztő
- Bármilyen testtájon megjelenhet
- A tünetek szárazabbak, lichenifikáció, excoriatio, papulák és nodusok



Serdülő-felnőttkori AD



- Általában arc, nyak, felsőtest
- Betegek 30%-a atópiás kézekcéma
- Lichenifikált, excoriált plakkok, prurigo



AD heterogenitása

Egy spektrum betegségcsoport részének tekinthető

1. Krónikus kéz ekzema (kivéve az igazolt allergiás kontakt formát)
2. Krónikus szemhéj ekzema
3. Emlőudvar ekzemája
4. Nummuláris ekzema
5. Folliculáris ekzema
6. Lichenoid ekzema
7. Dyshidrosis
8. Prurigo nodularis
9. Lichen simplex chronicus
10. Asteatotikus ekzema
11. Terhességi ekzema
12. Időskori idiopátiás ekzema

Diagnosztika

Klasszikus formák esetén:

1. Krónikus lefolyás
2. Erősen viszkető jelleg
3. Száraz bőr
4. Karakteres morfológiájú és eloszlású tünetek
5. Atópia a személyes vagy családi anamnézisben (asthma, allergiás rhinitis, AD)

terápia

EGYÉB ATOPIÁS
BETEGSÉGEK

„Atópiás menetelés”

Nem klasszikus formák esetén:

1. Krónikus lefolyás
2. Erősen viszkető jelleg
3. Száraz bőr mellett állnak fenn a tünetek
4. Egyéb ismert okok kizárhatóak (allergiás kontakt ekzema, egyéb ekzemák, immundeficiencia, psoriasis, lymphoma, cink deficiencia)

DERMATITIS
DERMA

Allergia

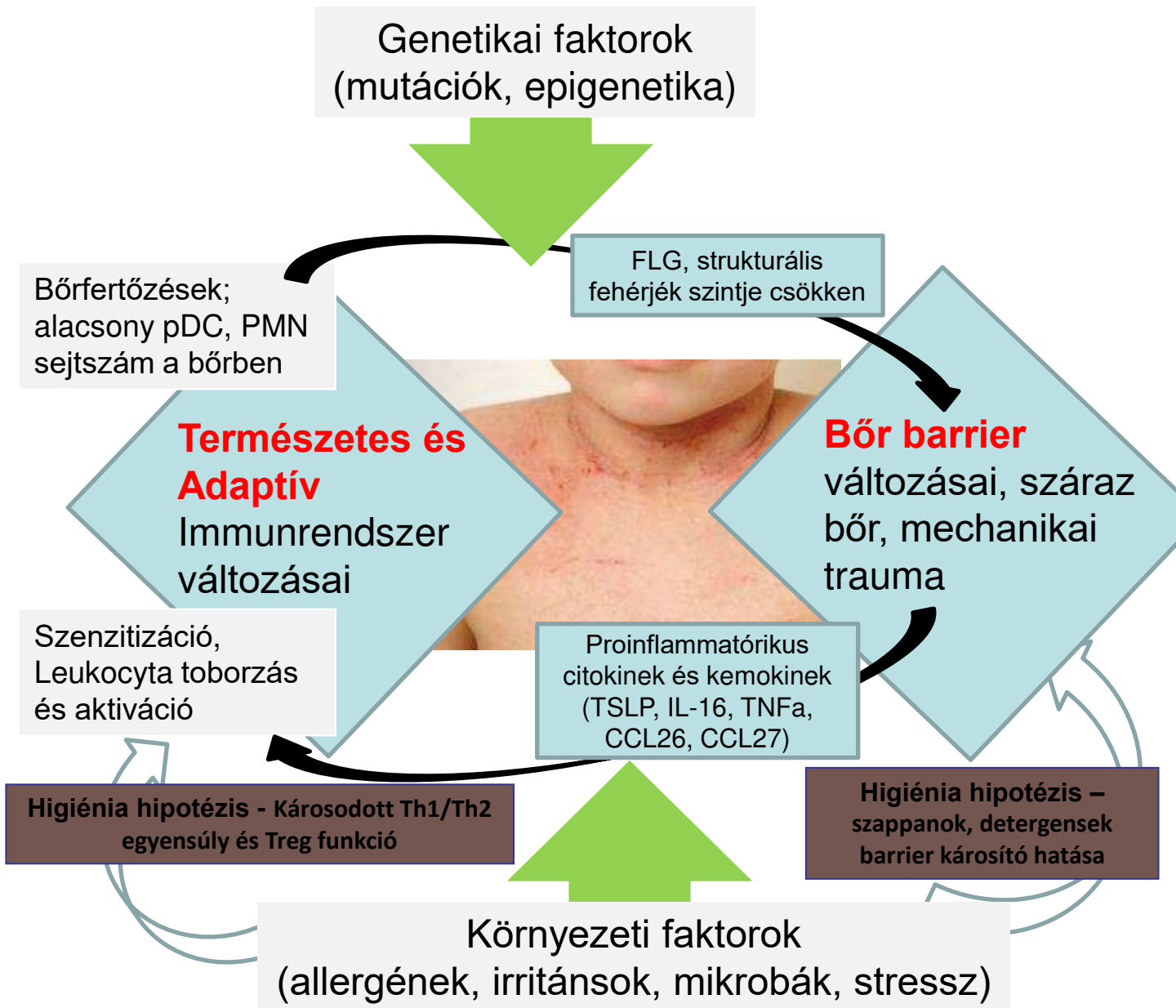
MO
SZE

Allergén specifikus
immunterápia (AIT)

Szöveti vizsgálat
(súlyos, terápiarezisztens esetek)

diagnózis,
terápiaválasztás

Patogenezis



Szoros és egymástól nem függetleníthető összefüggés van az **epidermális barrierfunkció** és az **immunológiai mechanizmusok** abnormalitása között, háttérükben **genetikai és környezeti** változásokkal

Multifaktoriális betegség - AD

Genetika	Gyulladásos útvonalak	Barrier károsodás	Exogén faktorok	Viselkedés, életmód
Filaggrin	IL-4/IL-13	Filaggrin ↓	Klimatikus viszony	Stressz
IL-4R	IL-31	Ceramidok ↓	UV	Szojtatás
IL-18	IL-5	AMP-k ↓	Microbiota	Elhízás
IL-31	IL-22/IL-23	TEWL ↑	Irritánsok	Dohányzás
TLR2	TSLP	pH eltérés	Allergének	Sport
Egypetűjű ikrek: 72% konkordancia	TLR-ek		Gyógyszerek	Foglalkozás
Kétpetűjű ikrek: 23% konkordancia			Légszennyeződés	

Genetika – AD

Karakteres vezető mutáció: *Filaggrin (FLG)* génben

2006. – A major **loss of function** mutációk detektálása (R501X és 2282del4 mutációk). Később minor mutációk (R2447X, S3247X, 3702delG) is (eddig 45 *FLG* mutációt találtak)

- 1. Prediszponál a betegség korai megjelenésére, tartósabb fennállására és súlyosabb prognózisra**
- 2. Prediszponál az asthma, allergiás rhinitis, allergiás szenzitizáció és súlyos bőrfertőzések kialakulására**
- 3. A populációtól függően *FLG* mutációk az AD 14-56% -ban található meg**
- 4. AD-s betegek szignifikáns számában nincs ismert *FLG* mutáció**
- 5. Észak-Európa átlag populációjának 10%-a is hordoz *FLG* mutációt, AD nélkül**

Környezeti faktorok

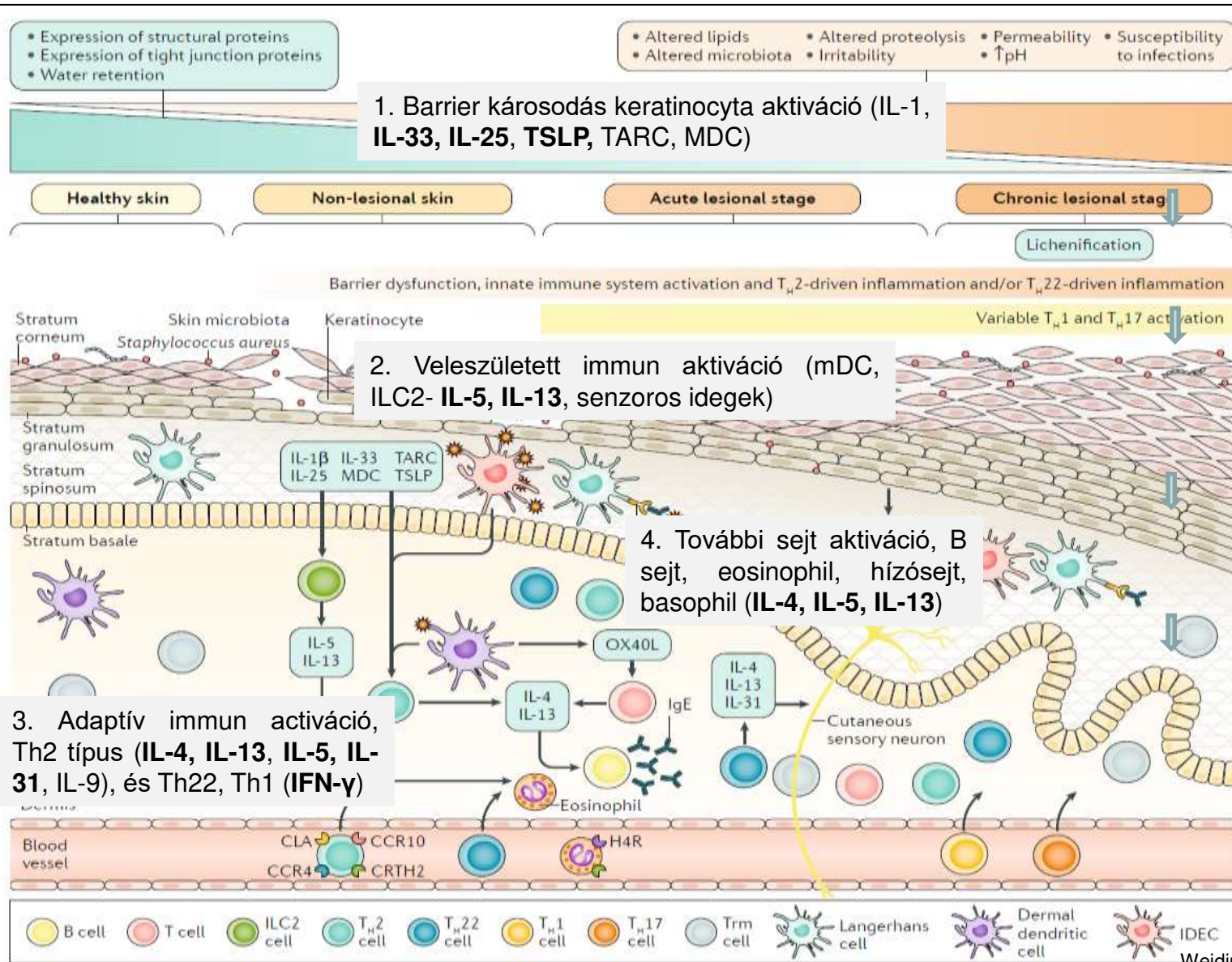
- **Specifikus**

- Allergének: nutritív, inhalatív (aero), kontakt
- Infekció: S. aureus, herpes simplex, Pityrosporum

- **Nem specifikus**

- Mechanikai irritáció (vakarás)
- Környezeti hatások (klíma)
- Stressz (neuropeptidek)
- Gyógyszerek (oltások)
- Terhesség (Th egyensúly? Hormonok?)

Patomechanizmus - AD



Komorbiditások - AD

Bizonyított a kapcsolat AD és:

- Egyéb 2-es típusú gyulladásal járó betegségek: asthma, allergiás rhinitis, ételallergia, nazális polipózis, eosinophil esophagitis
- Immun-mediált betegségek: alopecia areata, vitiligo
- Pszichés betegségek: depresszió stb.
- Bőrfertőzések: bakteriális, gombás, vírusos, parazita fertőzések

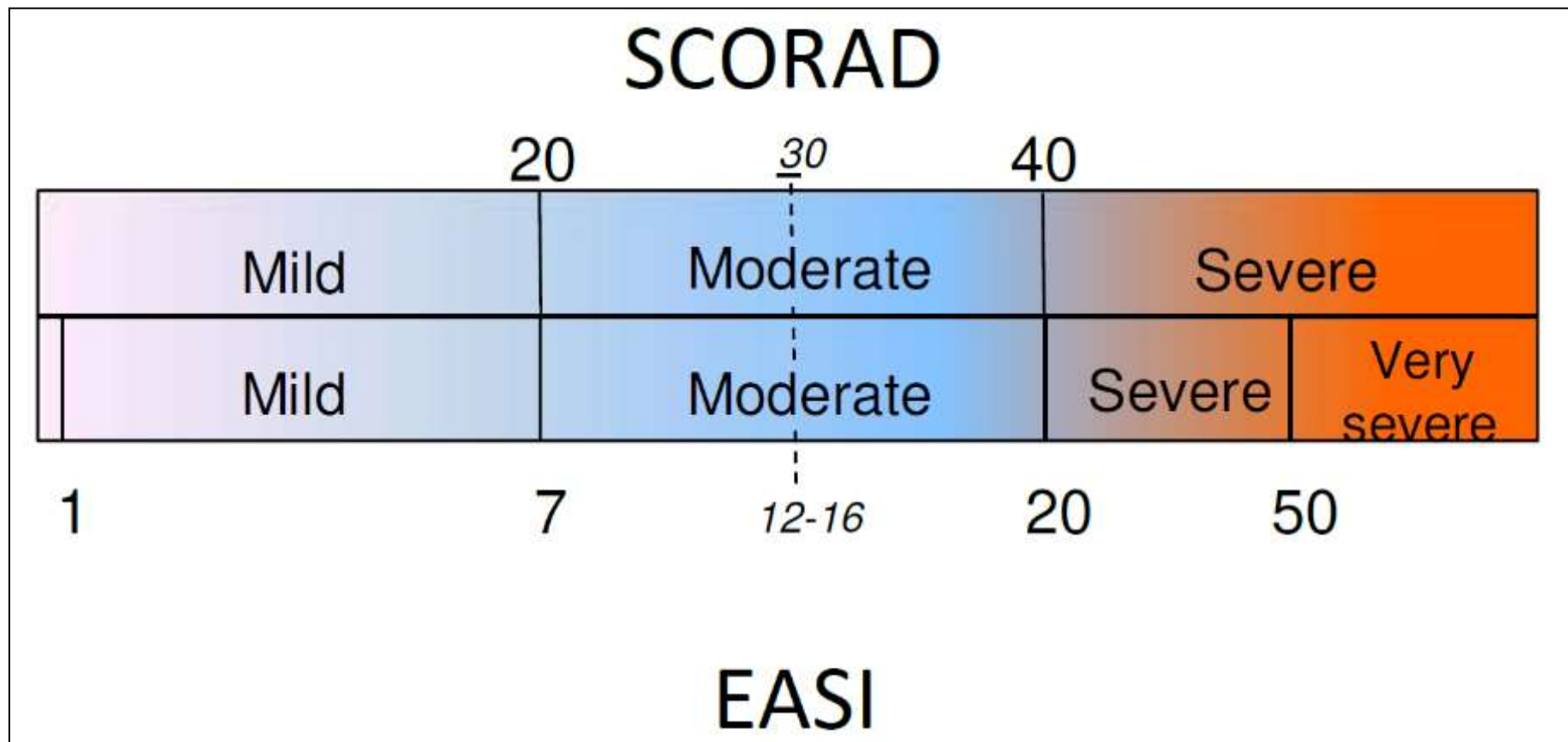
Nincs bizonyítva: kardiovaszkuláris betegségek és AD kapcsolata

Clinical Implications

- Atopic dermatitis is not associated with most cardiovascular risk factors, myocardial infarction, or stroke.
- Atopic dermatitis has integrated lessons about comorbidities learned for psoriasis.
- Comprehensive clinical research saves resources and avoids waste.

Nijsten T. JID. 2017.

AD súlyossága



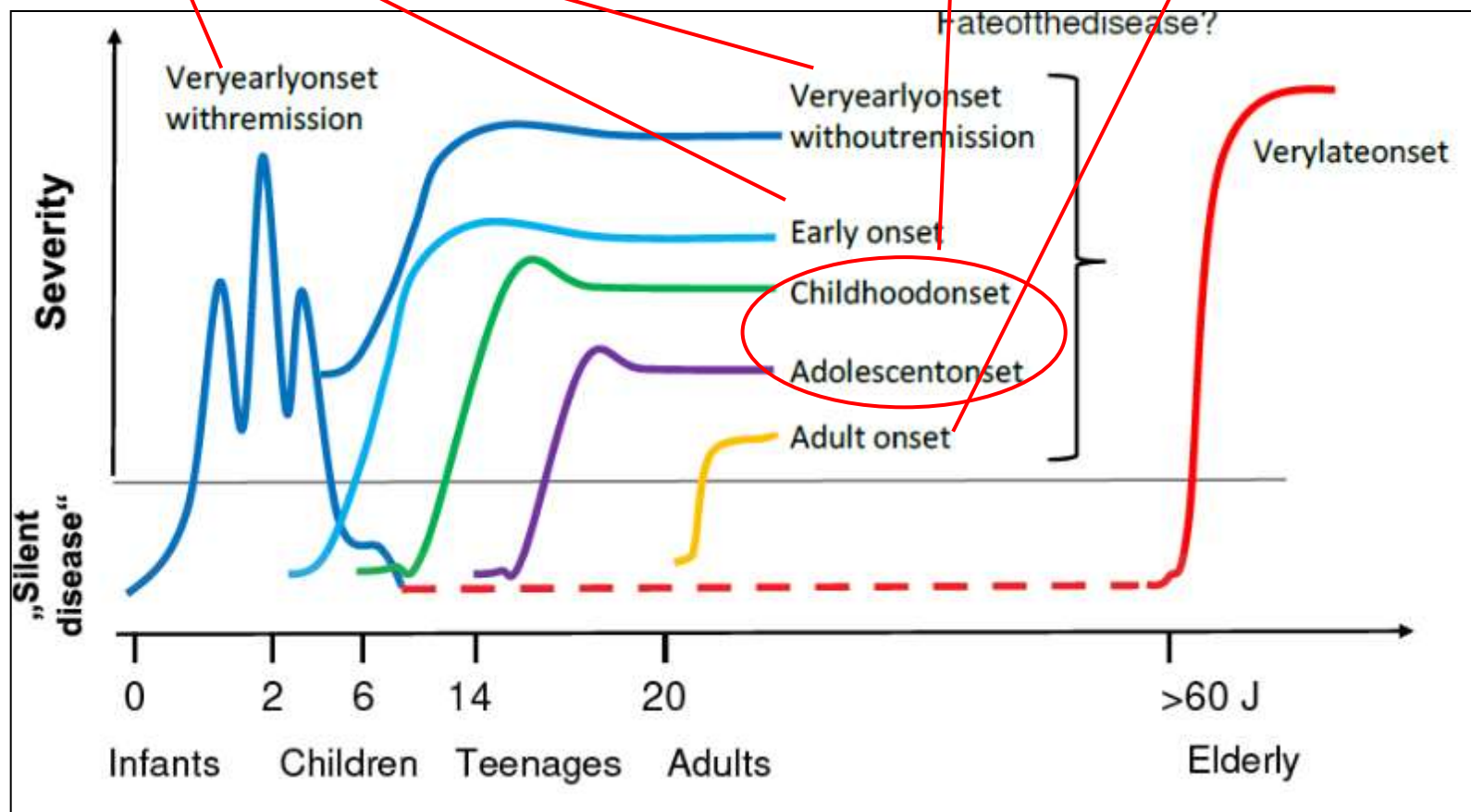
+ DLQI

AD kezdete

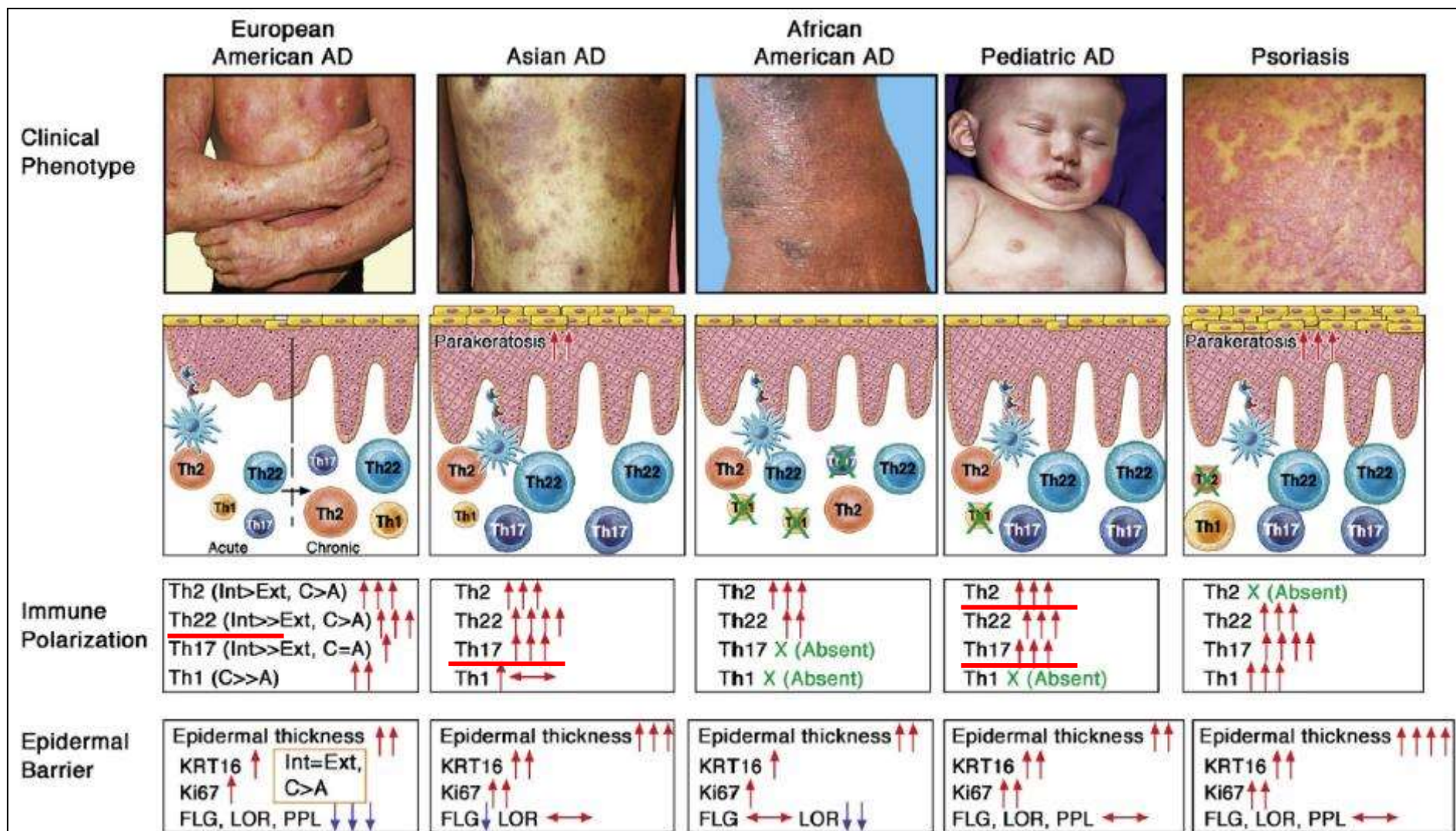
60-80%

10-20%

20%
Női dominancia
Enyhe tünetek
Minimális szenzitizáció



AD endotípusok



Terápia! Biomarkerek!

Általános terápiás alapelvek

- Kezelése többirányú megközelítést igényel. Figyelembe kell venni:
 - AD kezelése **hosszantartó** („gyógyíthatatlan”)
 - csak **tüneti terápia** (bőrszárazság, viszketés, gyulladás), de **triggerek** azonosítása és kerülése is!
 - **exacerbációk** megelőzése és kezelése fontos
 - **compliance/adherencia** alapja – pontos **betegtájékoztatás!**

Általános terápiás alapelvek

- Terápiás irányelvek alapja az EDF (European Dermatology Forum) Irányelvek, európai **szakmai** közösségek, társaságok ajánlása alapján (JEADV 2025; Sep; 39:1537-66.)

DOI: 10.1111/jdv.20639

GUIDELINES

**EA
BV** JEADV JOURNAL OF
THE EUROPEAN
ACADEMY OF
DERMATOLOGY &
VENEREATOLOGY

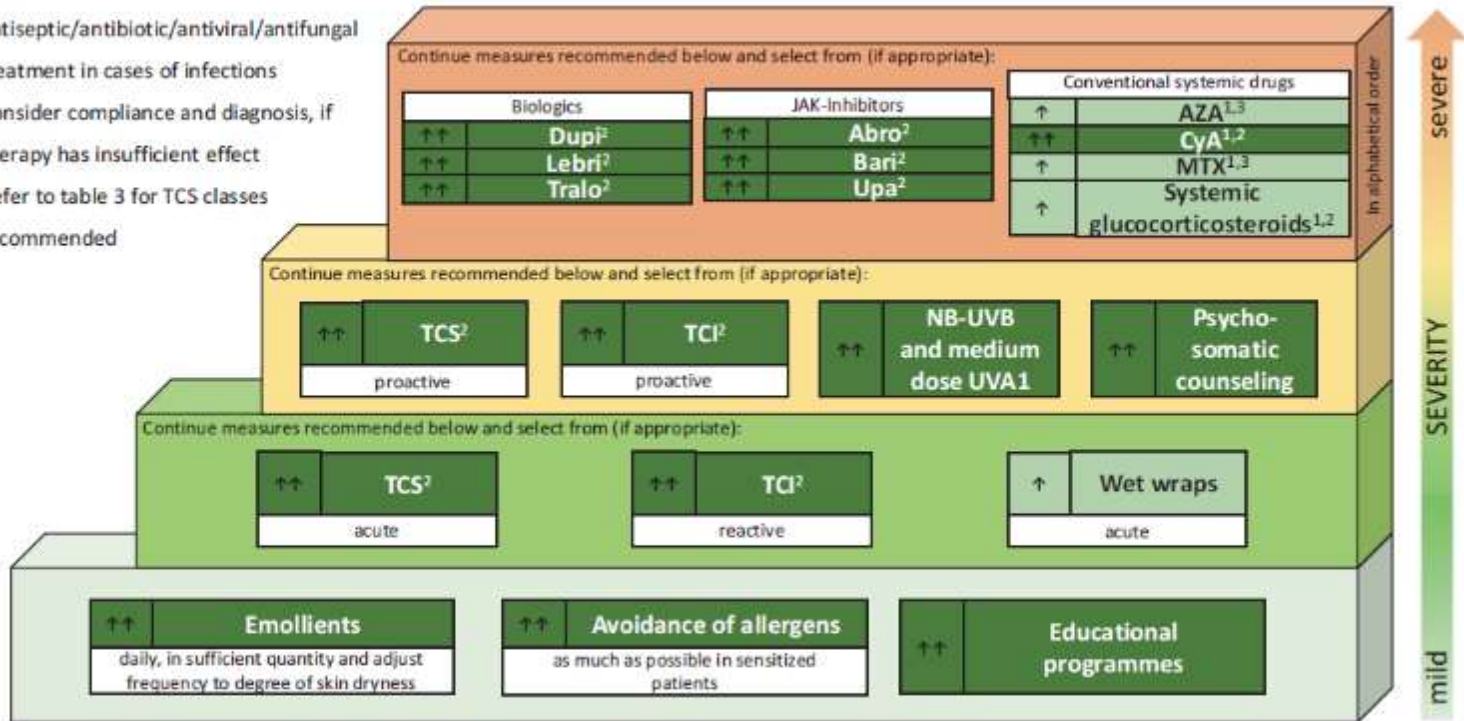
European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update

A. Wollenberg^{1,2,3}  | M. Kinberger⁴  | B. Arents⁵ | N. Aszodi² | S. Barbarot⁶  |
T. Bieber⁷ | H. A. Brough^{8,9} | P. Calzavara-Pinton¹⁰ | S. Christen-Zaech¹¹ |
M. Deleuran¹²  | M. Dittmann⁴ | N. Fosse¹³ | K. Gáspár¹⁴ | L. A. A. Gerbens¹⁵ |
U. Gierler¹⁶ | G. Girolomoni¹⁷  | S. Gregoriou¹⁸  | S. Holland¹⁹ | C. G. Mortz²⁰ |
A. Nast⁴  | U. Nygaard²¹ | E. M. Reh binder^{22,23} | J. Ring²⁴  | M. Rossi¹⁰ |
E. Serra-Baldrich²⁵ | D. Simon²⁶ | Z. Z. Szalai²⁷ | J. C. Szepietowski^{28,29}  |
A. Torrelo³⁰ | T. Werfel³¹ | R. N. Werner⁴  | C. Flohr^{32,33} 

AD komplex kezelése

EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema Stepped-care plan for adults with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to table 3 for TCS classes recommended



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=cyclosporin; Dupi=dupilumab; Lebri=lebrikizumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

Bázisterápia

- **Komplex terápia** nélkülözhetetlen része (akut és krónikus szakaszban is). **Teljes testen** kell alkalmazni
- **Bőrszárazság csökkentése** a barrier helyreállítása révén: hiányzó esszenciális zsírsavak lokális pótlása, TEWL csökkentése, str. corneum hidratálása; mikrobiom és a pH megváltoztatása; AMP szint növelése; FLG és loricrin expresszió növelése; T sejt és DC infiltráció csökkentése; antimikotikus, **anti-puritus, anti-inflammatorikus** hatások **Aktív hatóanyagok (pl. licochalcone, polidocanol, symstive)!**

ÚJDONSÁG!

Emolliens 2.0: van különbség emolliens és emolliens között!

- Alkalmi hatékony
- Csökkenti a viszketést és viszkető érzést.
- Napi min. 2x (heti 200-600 mg) tünetek esetén és napi 1x preventív hatású tünetmentesen is.

Fototerápia AD-ben – evidencia szintek

Krónikus AD:	Keskeny hullámhosszú UVB (1b, A) PUVA (1b, A)
Akut, súlyos AD:	Nagy dózisú UVA-1 (1b, A)

Szisztémás terápiák

- **Cyclosporin-A (1a, A)**
- **Azathioprin (1a, A)**
- Mycophenolate-mofetil
- **Per os kortikoszteroid, rövid kurzus**
- **Methotrexat**
- Antihisztaminok
- **Biológiai terápia (dupilumab)**
- **JAK inhibitorok (baricitinib, upadacitinib)**
- Allergén specifikus immunterápia
- Antibiotikumok

Szisztémás terápiák

1. táblázat: Általános ajánlások AE elleni szisztémás gyógyszerek alkalmazására olyan felnőtt betegeknél, akik szisztémás kezelésre alkalmasak (a részleteket lásd a megfelelő fejezetben)

	Hagyományos szisztémás kezelések			Biológiai szerek		JAK-inhibitorok		„Mentő” kezelés
	Ciklosporin	Metotrexát	Azatioprin	Dupilumab	Tralokinumab	Baricitinib	Upadacitinib	Szisztémás kortikoszteroidok
Ajánlás	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Felnőtt adag ¹	≥16 éveseknek engedélyezett. Szokásos adagolás felnőtteknek: 2,5-5 mg/ttkg naponta két részre osztott dózisban	indikáción túl alkalmazható; gyakran alkalmazott adagolása felnőtteknél: kezdő dózis: 5-15 mg hetente; maximum dózis: 25 mg hetente	indikáción túl alkalmazható; gyakran alkalmazott adagolása felnőtteknél: 1-3 mg/ttkg naponta	≥6 éveseknek engedélyezett; felnőttek: kezdő dózis felnőtteknél 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W	felnőtteknek engedélyezett; kezdő dózisa 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W	felnőtteknek engedélyezett; adagolás felnőtteknél: napi 4 mg, lehetséges napi 2 mg-ra csökkenteni a kezelésre adott választól függően	≥12 éveseknek engedélyezett; adagolás felnőtteknél: napi 15 vagy 30 mg; ≥65 éveseknél: napi 15 mg	általánosan engedélyezett felnőttek és gyermekek számára; legnagyobb dózis: 1 mg/ttkg naponta
A válasz kialakulásáig eltelt idő (hét) ²	1-2	8-12	8-12	4-6	6-8	1-2	1-2	1-2
A relapszusig eltelt idő (hét, a szakértők tapasztalatai alapján) ²	<2	>12	>12	>8	>8	<2	<2	<2
Monitorozás	kvalitatív vérékép, vese- és májfunkció, vérnyomás	kvalitatív vérékép, vese- és májfunkció, PIIINP-ha rendelkezésre áll, krónikus fertőzésekre irányuló szűrés	kvalitatív vérékép, vese- és májfunkció, TPMT-aktivitás ha rendelkezésre áll, krónikus fertőzések-re irányuló szűrés	nem szükséges	nem szükséges	kvalitatív vérékép, lipidprofil, májfunkció	kvalitatív vérékép, lipidprofil, májfunkció	nem szükséges rövid távú kezelés esetén, megfontolandó vércukorszint és mellékvese-szuppresszió vizsgálata nagy dózisok/hosszú távú kezelés esetén
Válogatás a legrelevánsabb nemkívánatos eseményekből	szérum kreatininszint ↑, vérnyomás ↑	hányinger, kimerültség, májenzimek ↑, mielő-toxicitás	gyomor-bélrendszeri zavarok, idioszinkráziás túlérzékenységi reakciók, hepatotoxicitás, mielotoxicitás	Kötőhártya-gyulladás	felső légúti fertőzések	fejfájás, emelkedett LDL-koleszterinszint, felső légúti fertőzések, akne	felső légúti fertőzések, akne	bőratrófia, hízás, alvászavar, hangulatváltozások, hiperglikémia vagy újonnan kialakuló cukorbetegség, peptikus fekélyek/gastritis, csontritkulás

Biológiai terápia

Biológiai terápiák, melyek hatékonynak bizonyultak

Biológiai terápiák, melyek nem bizonyultak hatékonynak

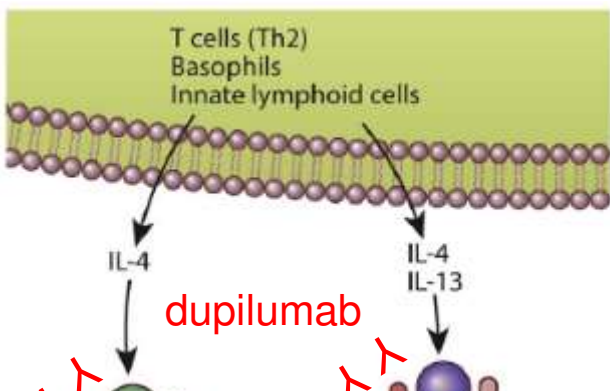


- Dupilumab – anti-IL4/IL13
- Tralokinumab – anti-IL-13
- Lebrikizumab – anti-IL-13
- Nemolizumab – anti-IL-31

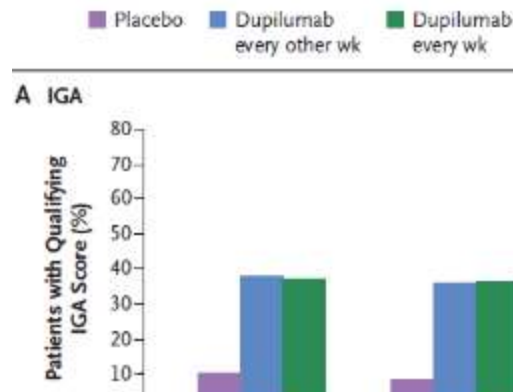
- Omalizumab – anti-IgE
- Mepolizumab – anti-IL-5
- Secukinumab – anti-IL-17
- Fezakinumab – anti-IL-22
- Tezepelumab – anti-TSLP

praxima, tralokinumab, lebrikizumab
dupilumab (aIL4Ra) ÚJDONSÁG!

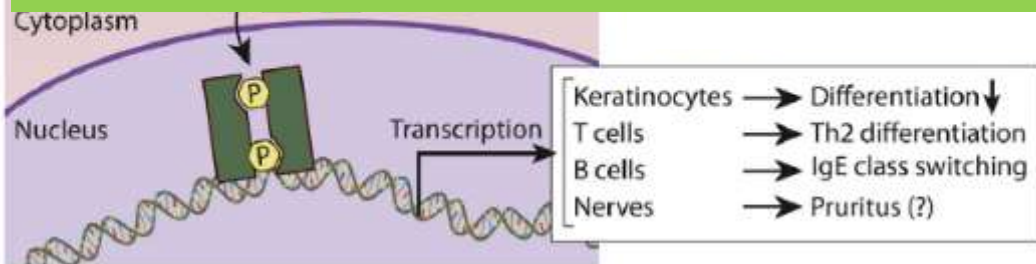
Dupilumab AD terápiájában



Dupilumab: humán monoklonális antitest az IL4R α ellen, mely által egyszerre blokkolja az IL-4 és IL-13 hatását.



Dupilumabot 2017. tavaszán engedélyezték közepesen súlyos és súlyos AD kezelésére felnőtteknél, majd 2019. őszén a 12-18 éves serdülőknél; jelenleg 0,5-12 éves súlyos AD-ban is

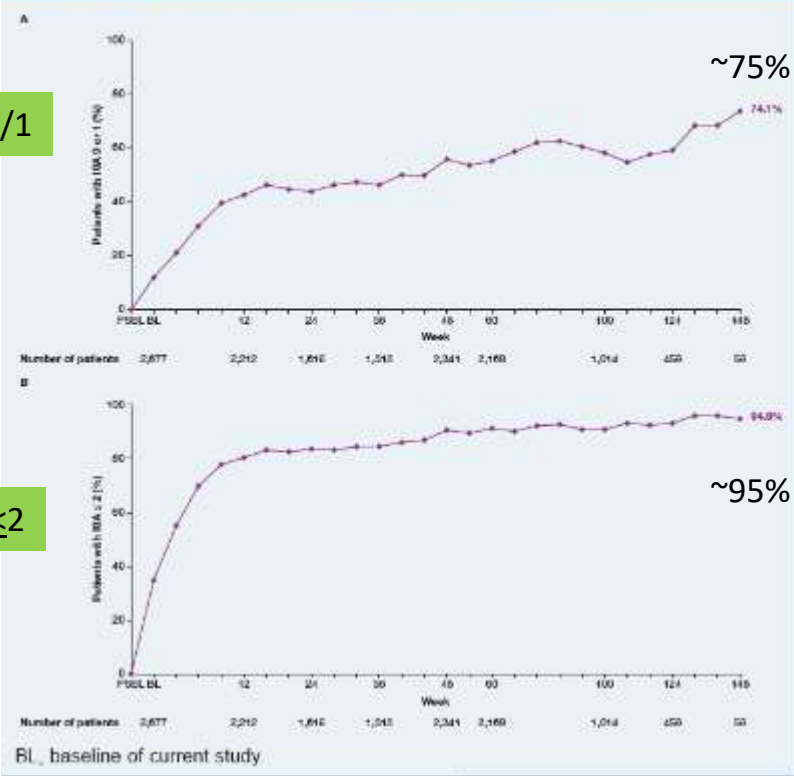


CONCLUSIONS

In two phase 3 trials of identical design involving patients with atopic dermatitis, dupilumab improved the signs and symptoms of atopic dermatitis, including pruritus, symptoms of anxiety and depression, and quality of life, as compared with placebo. Trials of longer duration are needed to assess the long-term effectiveness and safety of dupilumab. (Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; SOLO 1 ClinicalTrials.gov number, NCT02277743; SOLO 2 ClinicalTrials.gov number, NCT02277769.)

Hosszútávú gyulladáscsökkentő hatás

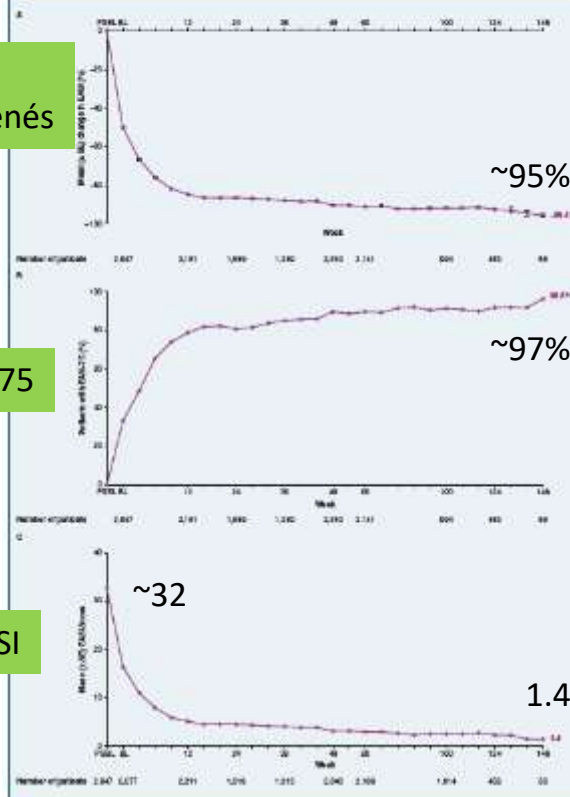
Figure 1. (A) Proportion of patients achieving an IGA Score of ≤ 1 from PSBL to Week 148, (B) proportion of patients achieving an IGA score of ≤ 2 from PSBL to Week 148.



IGA 0/1

IGA ≤ 2

Figure 2. (A) Percent change in EASI from PSBL to Week 148, (B) proportion of patients achieving EASI-75 from PSBL to Week 148, (C) mean EASI over time from PSBL to Week 148.



EASI csökkenés

EASI 75

aEASI

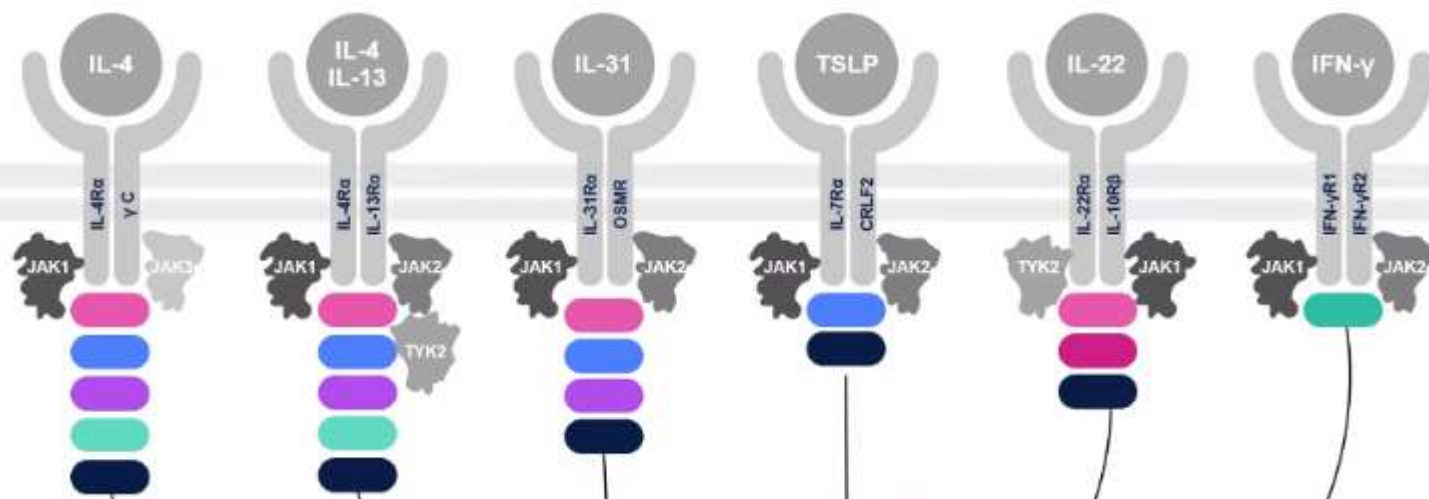
Hogyan kaphatják a betegek a dupilumabot?

- Biológiai terápiás centrumban
- Egyedi méltányossági kérelem NEAK keresztül
- Közepes-súlyos AD beteg 12 évnél idősebb
- Súlyos AD beteg 6-12 év között
- Konvencionális kezelésekre sikertelenség/intolerancia/mellékhatás

Hogyan kaphatják a betegek a dupilumabot?

- **Add-on** (bázisterápia és helyi gyulladáscsökkentő kezelés)
- **Felnőtt:** kezdeti loading dózis 600 mg sc., majd 2 hetente 300 mg sc. injekció
- **Gyermekek:** 12-18 év között minden második héten 200 mg (< 60 kg testtömeg esetén) vagy 300 mg ($\geq$ 60 kg testtömeg esetén). 6-12 év között négyhetente 300 mg, amely kéthetente 200 mg-ra emelhető (legalább 15 kg, de kevesebb mint 60 kg testtömeg esetén) vagy kéthetente 300 mg (legalább 60 kg testtömeg esetén).
- **Indítás előtt szükséges:** laborvizsgálat, hasi UH, mellkas rtg
- **Monitorizálás:** nem szükséges
- **Gyakoribb mellékhatások:** conjunctivitis, eosinophilia, inj. helyén bőrreakciók

Legfontosabb citokinek AD pathogenezisében



JAK1 kulcsszerepe

keratinocita
differenciáció gátlása

Viszketés serkentése

Lipid szintézis gátlása

AMP szintézis gátlása

Epidermális hyperplasia
lichenifikáció

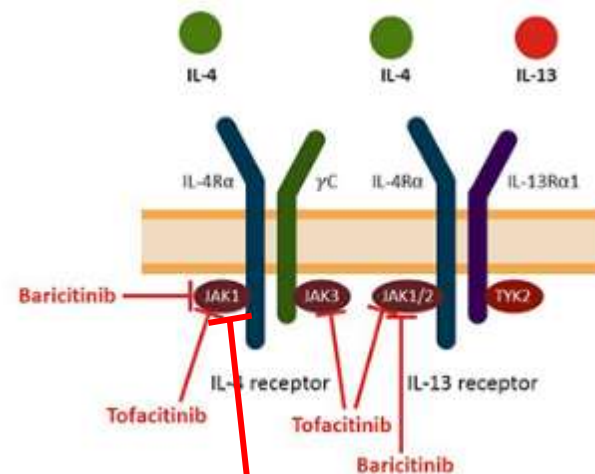
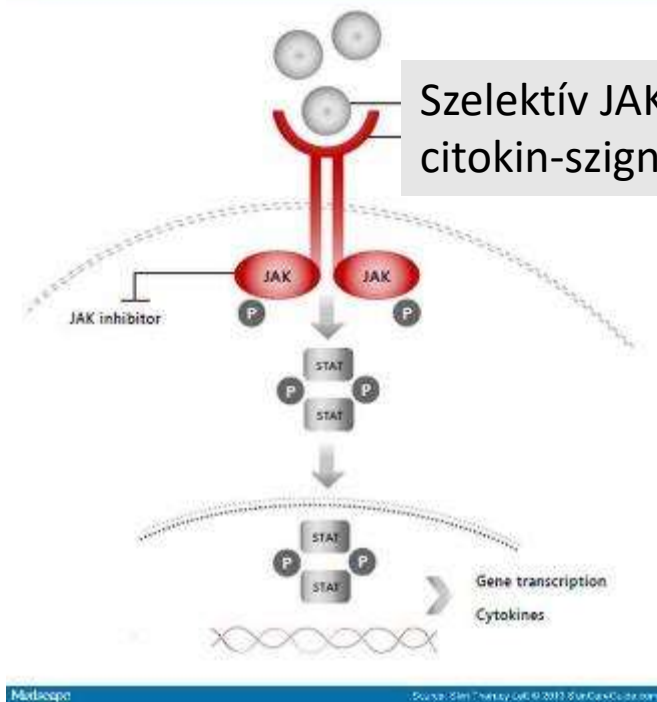
Gyorsult KC
apoptosis mediálása

Type2 gyulladás
segítése

Intracelluláris szignál útvonalak – JAK gátlás

Mi történik a sejtekben?

Szelektív JAK inhibitorok: a JAK (1,2,3) általi citokin-szignálok gátlása



Upadacitinib, Abrocitinib

Baricitinib és upadacitinib szelektív hatása

- Szelektív, célzott és reverzibilis gátlás.
- Nagyfokú szelektivitással és kiegyensúlyozottan gátolja a JAK1 és a JAK2, illetve a JAK1 enzimet.
- AD patogenezisében szerepet játszó számos citokin hatását gátolja.

2020 (>2)

Baricitinib EMA approval for moderate-to-severe adult AD

2021 (>12)

Upadacitinib EMA approval for moderate-to-severe adult AD

2022 (>12)

Abrocitinib EMA approval for moderate-to-severe adult AD

Hogyan kaphatják a betegek a JAK gátlókat?

- Biológiai terápiás centrumban
- Egyedi méltányossági kérelem NEAK keresztül
- Közepes-súlyos AD beteg 18 évnél idősebb
- Konvencionális kezelésekre sikertelenség/intolerancia/mellékhatás

Hogyan kaphatják a betegek a JAK gátlókat?

- **Add-on** (bázisterápia és helyi gyulladáscsökkentő kezelés)
- Alkalmazásuk ellenjavallatát (esetlegesen a megkezdett terápia felfüggesztését) képezhetik a **vérkép** eltérések (alacsony neutrophil < 1 G/L, lymphocyta szám < 0,5 G/L és hemoglobin érték < 8 g/dL), **májfunkciós** eltérések (emelkedett májfunkciós paraméterek, súlyos májbetegségek), **lipid** eltérések (emelkedett szérum lipid-szintek), **vesebetegség** (ha a kreatinin-clearance < 30 ml/min), krónikus, vagy visszatérő **fertőzések** (pl. felső légúti fertőzések, tuberculosis (látens TB), **herpeszvírus** fertőzések (ajakherpesz, övsömör), **hepatitis**, emelkedett **thrombotikus rizikó** (pulmonális embólia, mélyvénás thrombózis), **diverticulosis** (vagy arra hajlamosító gyógyszerek pl. NSAID együttes szedésekor) jelenléte.
- **Indítás előtt szükséges:** laborvizsgálat (vérkép, vese-, májfunkció, lipidszintek); vírusszerológia (hepatitis); quantiferon teszt; rutin mellkas rtg és hasi UH, valamint korábbi thromboemboliás betegségekre rákérdezni

Hogyan kaphatják a JAKi-t?

BARICITINIB

- **Dózis:** napi 4 mg, mely tartós betegség kontroll esetén napi 2 mg-ra csökkenthető; 75 év felett, GFR 30-60 ml/perc között, illetve krónikus, vagy visszatérő fertőzésekben napi 2 mg
- **Terápia időtartama:** ineffektivitás (8 hetes terápiát követően nincs EASI75 javulás), vagy hatásvesztésig, vagy tolerálhatatlan mellékhatás jelentkezéséig

ABROCITINIB

- **Dózis:** napi egy alkalommal 200 mg, vagy 100 mg (50 mg). A fenntartó legalacsonyabb hatásos dózis. 65 év felett, illetve 12-18 éves kor között (ha a testsúly legalább 30kg) napi egyszer 100 mg javasolt.
- **Terápia időtartama:** ineffektivitás (16 hetes terápiát követően nincs EASI75 javulás), vagy hatásvesztésig, vagy tolerálhatatlan mellékhatás jelentkezéséig

UPADACITINIB

- **Dózis:** napi egy alkalommal 15 mg, vagy 30 mg (ha a beteg állapota magas betegségteherrel jár DLQI > 10), illetve nem reagál 15 mg-ra. A fenntartó a legalacsonyabb hatásos dózis. 65 év felett, illetve 12-18 éves kor között (min. 30kg) napi egyszer 15 mg javasolt.
- **Terápia időtartama:** ineffektivitás (12 hetes terápiát követően nincs EASI75 javulás), vagy hatásvesztésig, vagy tolerálhatatlan mellékhatás jelentkezéséig
- **Monitorizálás:** 3 havonta vese-, májfunkció, vérkép, lipidszintek, CK
- **Gyakoribb mellékhatások:** felső légúti infekciók, herpesz fertőzés, lipidszint emelkedés, májenzimzint emelkedés, CK emelkedés, GI panaszok, thromboemboliás szövődmények, akne
- Élő, attenuált **vakcinák** adása kezelés alatt és előtt közvetlenül nem javasolt

A biológiai terápiák és JAK gátlás összehasonlítása AD-ben

	Biológiai	JAK-inhibitor
Szelektivitás	Magas	Közepes
Hatás kifejeződésének ideje	Viszonylag lassú	Gyors
Biztonságosság	Nagyon jó hosszú távon is Alig szükséges laborkontroll jelenlegi adatok szerint	Elfogadható haszon/kockázat arány Keskeny terápiás ablak, fontos a megfelelő dózis meghatározása Laborkontrollok és egyéb ellenőrzések szükségesek
Alkalmazás módja	Injekció	Tabletta
Ár	Magas	Alacsonyabb
További beteg stratifikáció	Szükséges	Szükséges
Betegség módosító hatás	Lehetséges	Nem tudott még

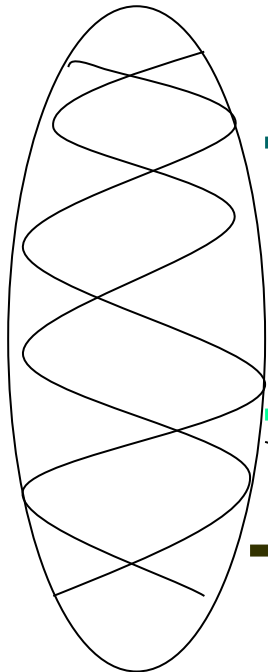
Atópiás dermatitis

Allergens

Bacteria, viruses

Chemicals, climate

Dry skin, drugs



Genetikai

predispozíció

(családi anamnézis,
atópiás betegségek)

Terápia*

Betegedukáció

?

Urticaria – patomechanizmus, klinikum, diagnosztika, kezelés

Urtica és urticaria

Urtica:

- Csalángöb → stratum papillare körülírt oedema (ok: érfalak permeabilitása nő, vasodilatáció).
- Kialakulása: hízósejtekből felszabaduló mediátorok

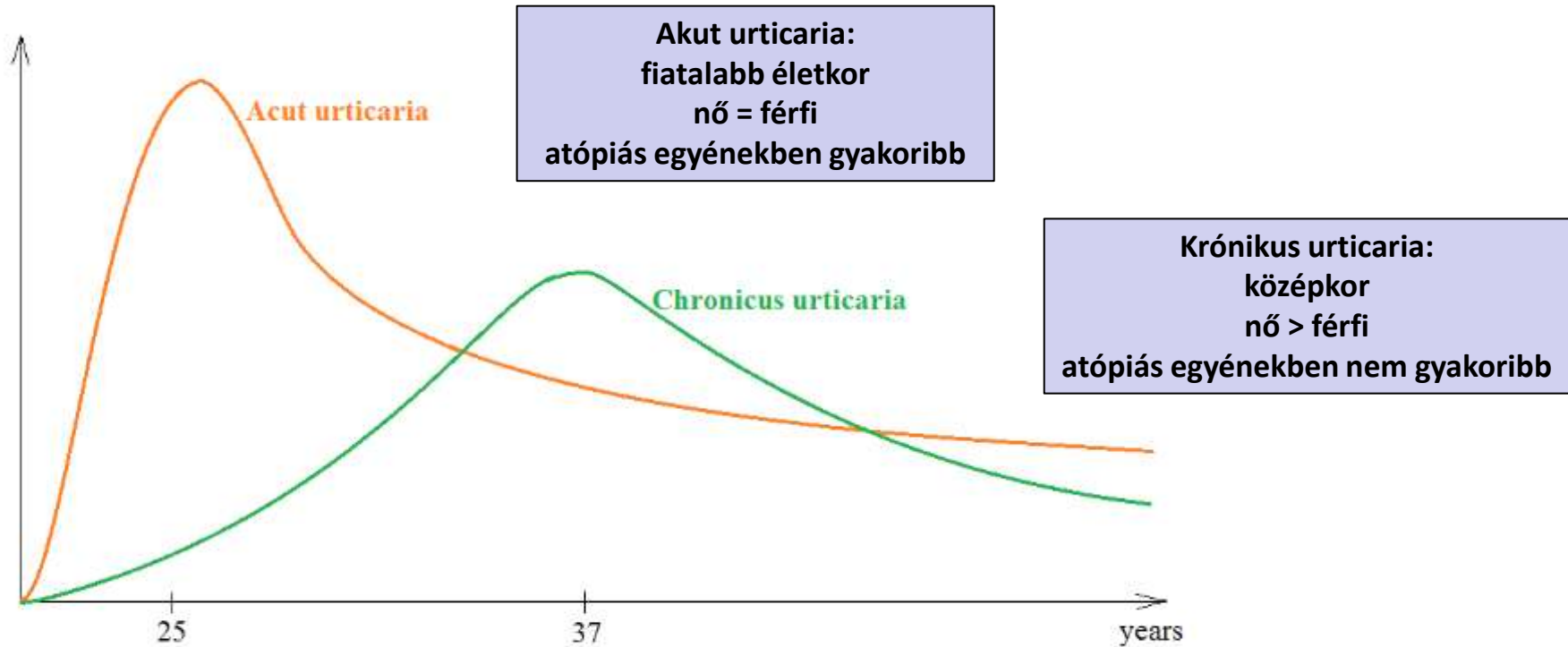
Urticaria:

- Betegség, melyben urticák jelennek meg.
- Akut: néhány napig tart; nyom nélkül gyógyul. Az élet során többször ismétlődhetnek.
- Krónikus: több mint 6 hétig; csaknem naponta urtica.
- Egy darab csalángöb fennállási ideje adott lokalizációban (<24 óra, vagy napok!)
- **Angioödema** kísérheti az urticariás bőrtüneteket
- **FONTOS** elkülöníteni: urticaria angioödemával és csak angioödema urtica nélkül



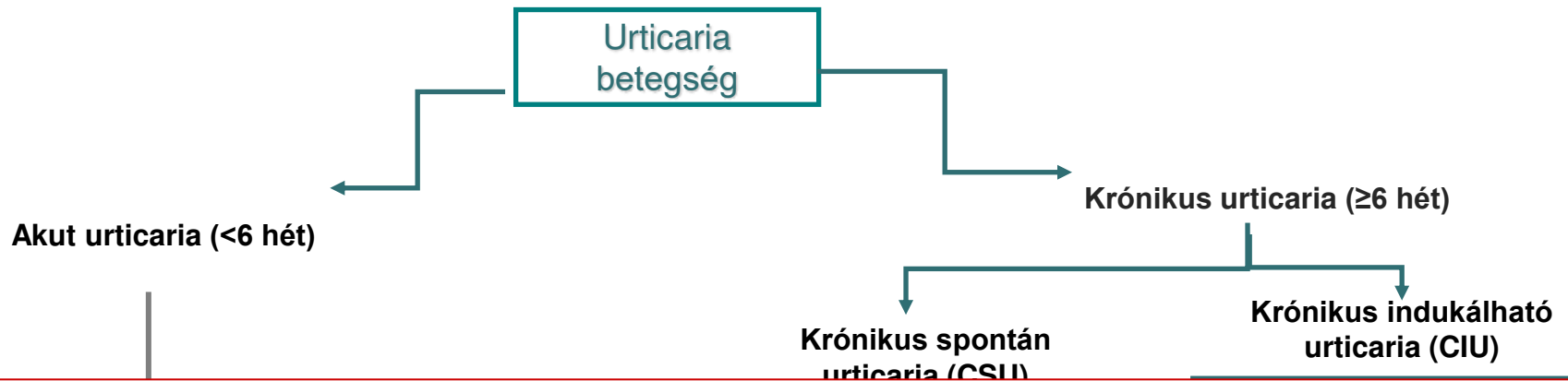
Akut és krónikus urticaria két különböző betegség

- nem egymásból alakulnak ki



A görbék az akut és krónikus urticaria életkori eloszlását mutatják

Urticaria beosztása és fő okai



Eltérő okok vezetnek akut és krónikus urticariához

Nem minden urticaria allergiás eredetű

(intolerancia)

- Egyéb

- Egyéb

- Cholinerg urticaria
- Víz indukált aquagen urticaria

Akut urticaria

- Gyakori
- *(populáció 15-23%-ában Henz et al. 1998)*
- 6 héten belül elmúlik
- Önmagát limitáló, részletes kivizsgálás nem szükséges, kivéve ha ételallergia merül fel vagy NSAIDs kiváltotta adverz gyógyszerreakcióról van szó
- Pontos anamnéziszfelvétel és a beteg tünetmentesítése fontos
- **Infekció** (felső légúti vagy gastroenterális vírusinfekciók) vagy infekció és gyógyszer
- Étel-gyógyszer intolerancia
- Étel-, gyógyszer-, rovarcsípés allergia

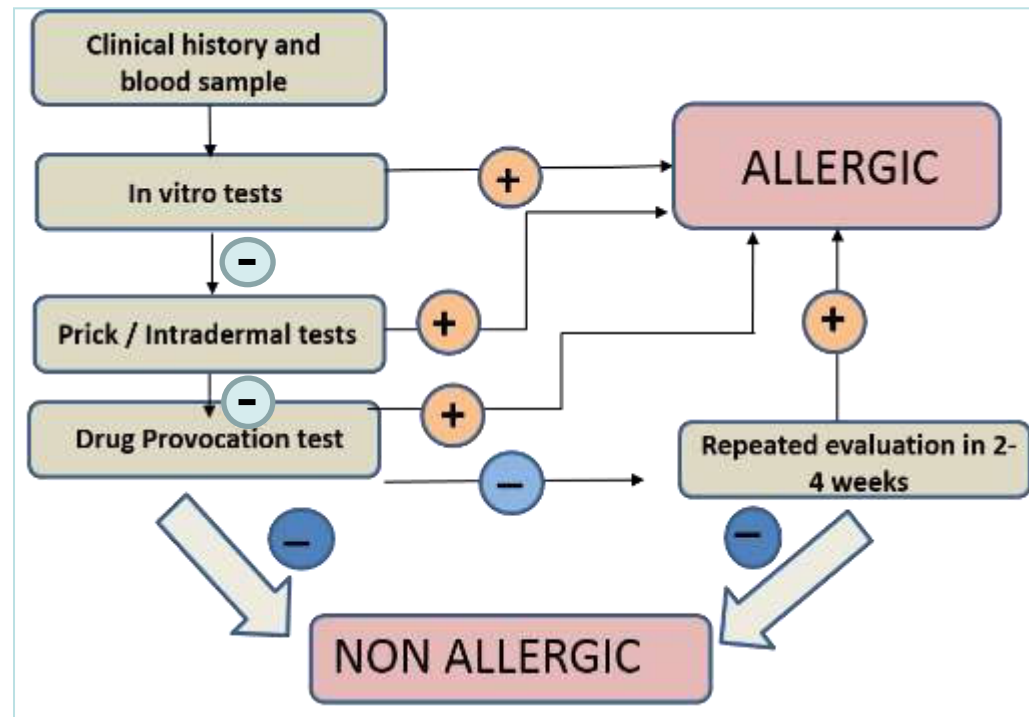
Formák	Altípusok	Rutin diagnosztikus tesztek (javasolt)	Kibővített kivizsgálás anamnesis alapján
			Kiváltó stimulusok meghatározása
Spontán urticaria	Akut spontán urticaria	Nem javasolt	Nem javasolt
	Krónikus spontán urticaria	Vérkép, We, CRP, IgG-anti TPO, totál IgE	(i) Infekció (pl. Helicobacter pylori)
		Gyanús gyógyszer elhagyása (pl.NSAID)	(ii) Funkcionális autoantitestek (basophil teszt)
			(iii) Pajzsmirigy hormonok és autoantitestek
			(iv) Bőrtesztek (allergia?)
			(v) Pszeudoallergen mentes diéta 3 hétig
			(vi) Triptáz
Indukálható urticaria	Hideg urticaria	Hideg provokáció, küszöbtesztelés	(vii) Lézionális bőr biopszia
	Késői nyomási urticaria	Nyomási teszt	Vérkép, WE, CRP, krioproteinek, infekciók kizárása
	Meleg urticaria	Meleg provokáció, küszöbtesztelés	Nem
	Solaris urticaria	Különböző hosszúságú látható és UV fény	Nem
	Szimptomás dermatographismus	Dermographizmus	Egyéb fotodermatozisosok kizárása
	Vibrációs angioödéma	teszt (vortex)	Vérkép, We, CRP
	Aquagén urticaria	Testhőmérsékletű nedves ruha használata 20 percig	nincs
	Cholinerg urticaria	Testmozgás és forró fürdő provokáció	Nem
	Contact urticaria	Bőrtesztek (p.l. prick test, prick-by-prick teszt)	Nem

Diagnosztikai lépések gyógyszer okozta akut urticariában

In vitro vizsgálatok: specifikus IgE mérések immunoassay, BAT, **LTT**

Ajánlatos a vizsgálatokat az urticaria után 6 hónapon belül elkezdni

A DPT nem ajánlott korábbi súlyos gyógyszerallergia vagy szervi érintettség esetén (TEN, DRESS, anaphylaxia)



Az in vitro vizsgálatok eredményeit magas kockázatú betegeknél mindenképpen, de lehetőleg minden esetben ismerni kell a bőrpróbák előtt, hogy elkerülhető legyen a betegek szükségtelen kockázata.

Diagnosztikai lépések élelmiszerek okozta akut urticaria esetén

1. **Kórtörténet (részletes):** nagyon fontos
2. **Prick teszt:** alacsony specifitással és pozitív prediktív értékkel rendelkezik (50%), de jó a szenzitivitása és negatív prediktív értéke (90%). Prick teszt natív élelmiszerekkel (gyümölcsök, zöldségek) végezhető.
3. **Intradermális vizsgálat:** elvégzése étel allergénnel nem ajánlott, mert gyakran álpozitív eredményt okoz.
4. **In vitro teszt:** szérum specifikus IgE mérés csak akkor ajánlott, ha a prick teszt nem végezhető el. Nem ajánlott mindkét teszt (prick és IgE) elvégzése.
5. **Eliminációs étrend/diéta:** hasznos lehet, de nehéz értékelni
6. Gold standard: **Placebo-kontrollált kettős vak élelmiszer provokáció** (korábbi anaphylaxias reakció esetén nem ajánlott) (NB: anafilaxiás ko-faktorok szerepe!)
7. Open Food Challenge (OFC) : elsősorban a gyermekeknél, ha az előző tünetek nem szubjektívek, ha negatív OFC eredmény gyanítható

Diagnosztikai lépések a rovarméreg allergiában (akut generalizált urticaria és anafilaxia)

- Figyelni kell, hogy azokat a betegeket vizsgáljuk ki akiknél generalizált szisztémás reakciók jelentkeztek és ne vizsgáljuk ki azokat a betegeket, akiknél csak nagy helyi reakciók figyelhetők meg
- A szérum specifikus IgE mérés és / vagy a bőr (prick, intrakután) tesztek ajánlottak

Differenciál diagnózis

- Maculopapulosus cután mastocytosis (urticaria pigmentosa)
- *Urticaria vasculitis*
- *Felnőttkori Still betegség*
- Bradykinin-mediált angioödéma (pl. HAE)
- Testmozgás-indukálta anaphylaxia
- CAPS (urticaria, visszatérő láz, arthralgia, vagy arthritis, szemgyulladás, gyengeség, és fejfájás, hallásvesztés), FCAS, MWS, vagy NOMID
- *Schnitzler szindróma* (visszatérő urticaria, monoklonális gammopathia, visszatérő láz csont- és izomfájdalmak, arthralgia, vagy arthritis, és lymphadenopathia)
- *Wells szindróma* (granulomatous dermatitis eosinophiliával/eosinophil cellulitis)
- Bullosus pemphigoid (a hólyagok megjelenése előtt)
-

Nem immun-mediált túlérzékenységi reakció (pszeudoallergia)

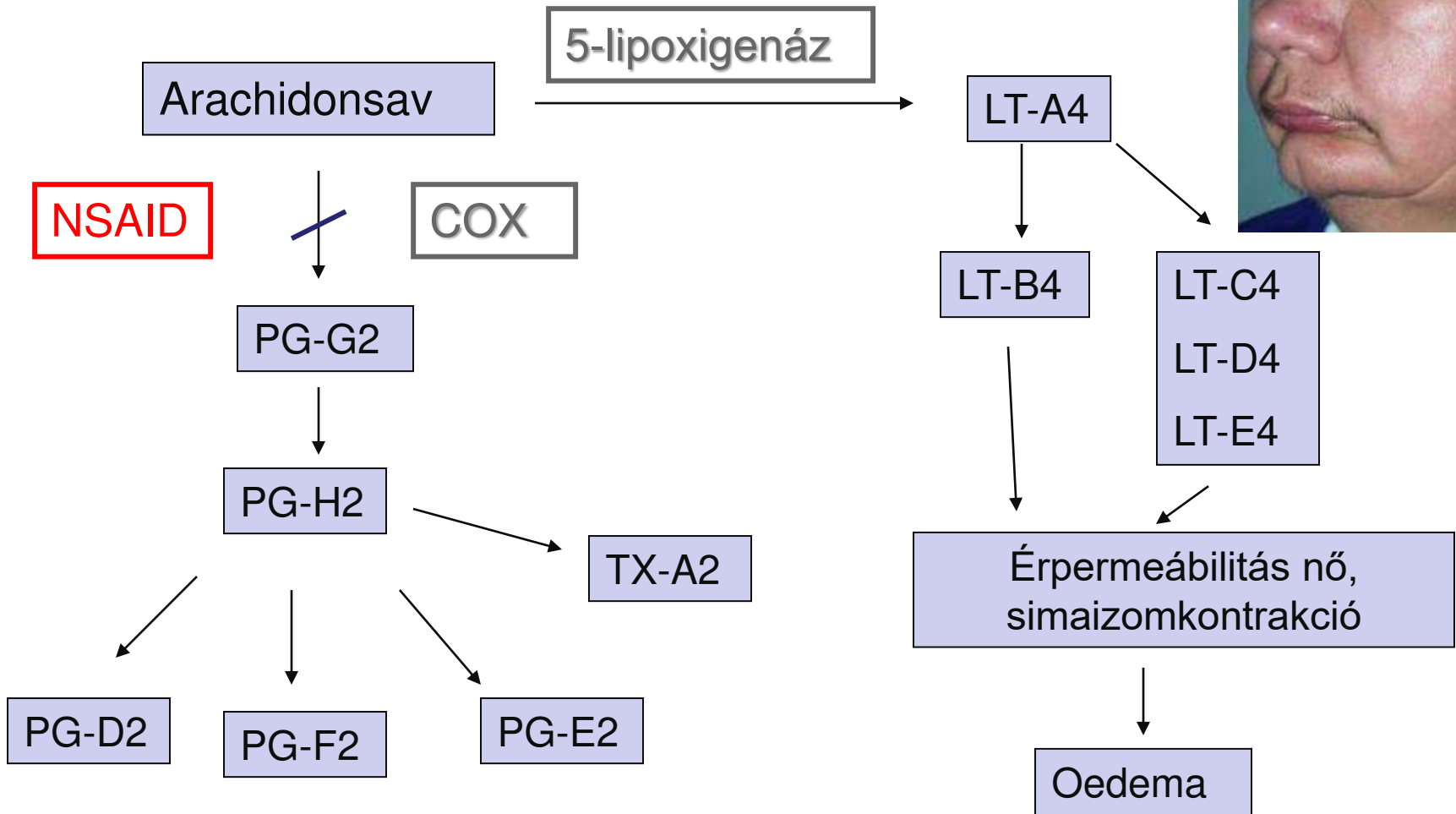
- Klinikailag az IgE mediált azonnali típusú allergiás reakciót utánozza
- **Nincs** kimutatható **adaptív immunválaszi** aktiváció, nem detektálható IgE, IgG, T sejt, B sejt aktivitás
- A veleszületett immunválasz sejtjei játszanak főként szerepet (mediátoraik)
- Gyakorisága eléri a valódi IgE mediált allergiás reakciók gyakoriságát
- Általában **enyhe vagy középsúlyos** tünetek (erythema, urticaria), de lehet súlyos anaphylaxiával járó is
- Általában **lassabban fejlődik ki** (> 15 perc) és nagyobb dózisú gyógyszer, élelmiszer váltja ki, mint a valódi IgE mediált reakciót
- **Első expozíciónál is** kialakulhat
- In vitro laboratóriumi **tesztek** és szerológia negatív, **bőrtesztek negatívak**

Gyógyszerek, melyek leggyakrabban okoznak pseudoallergiát

- Rtg kontraszt anyagok (Iomeprol, Iohexol and others)
- Plazma expanderek
- NSAID: aspirin, COX-1 gátlók
- Pyrazolonok
- Quinolonok (ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin)
- Neuromuszkuláris blokkolók (rocuronium, suxamethonium)

Szerzett angioedema (pseudoallergia)

- Leukotrién útvonalon keresztül mediált – pseudoallergiás reakció (leggyakrabban aspirin, NSAID)



Ételek okozta pseudoallergia

- Pontos szerepük urticariában nehezen ítélnél meg (akut és CSU)
- **Felborult egyensúly** a hisztamin termelődés, bevitel és lebontás között
- **Additívumok** (benzoát, szulfít) és természetes ételösszetevők szerepe okozhatja
- Hisztamin **tartalmú** anyagok fokozott bevitele: kolbász, savanyú káposzta, tonhal, bor, spenót, paradicsom, tartósító szerek, additívumok
- Hisztamint **felszabadító** anyagok: ovomucoid, héjas állatok, eper, paradicsom, csokoládé, papaya, banán, dió-mogyoró, alkoholok,
- Tyramin fokozott bevitele: sajtok, kaviár, hering, szalámi, csokoládé, borok
- Kóros hisztamin metabolizmus: Deamino oxydase (**DAO**) enzim hiánya, a hisztamin lebontás fő enzime

Akut urticaria kezelése

- Kiváltó ágens azonosítása és eliminálása
- Antihisztaminok - H1 antagonisták
 - H1 receptorokon keresztül gátolják a hisztamin hatását.
 - I. generációs (szedatív) és II. generációs (nem szedatív) antihisztaminok
- Kortikoszteroidok
 - antiallergiás és antiexsudatív hatás → csökkent mediátor felszabadulás, gátolják az arachidonsav metabolizmust
- Lokálisan kortikoszteroid externa és hűsítő rázókeverék
- Szükség esetén hashajtás, diéta



Anafilaxiás sokk terápiája

Azonnali teendő:

1. Légutak, légzés, keringés, tudatállapot felmérése
2. Adrenalin (Tonogén) - 0,3-0,5 mg im. Felnőtteknek,
- 0,1-0,3 ml gyerekeknek felkarba, combba
- sze. 10-15 perc múlva megismételhető!!
3. Iv. is adható az adrenalin, 0,1-0,3 mg fiz. sóval 10 ml-re hígítva, ha im. és folyadékpótlásra refrakter.
4. Folyamatos hemodinamikai monitorozás szükséges!

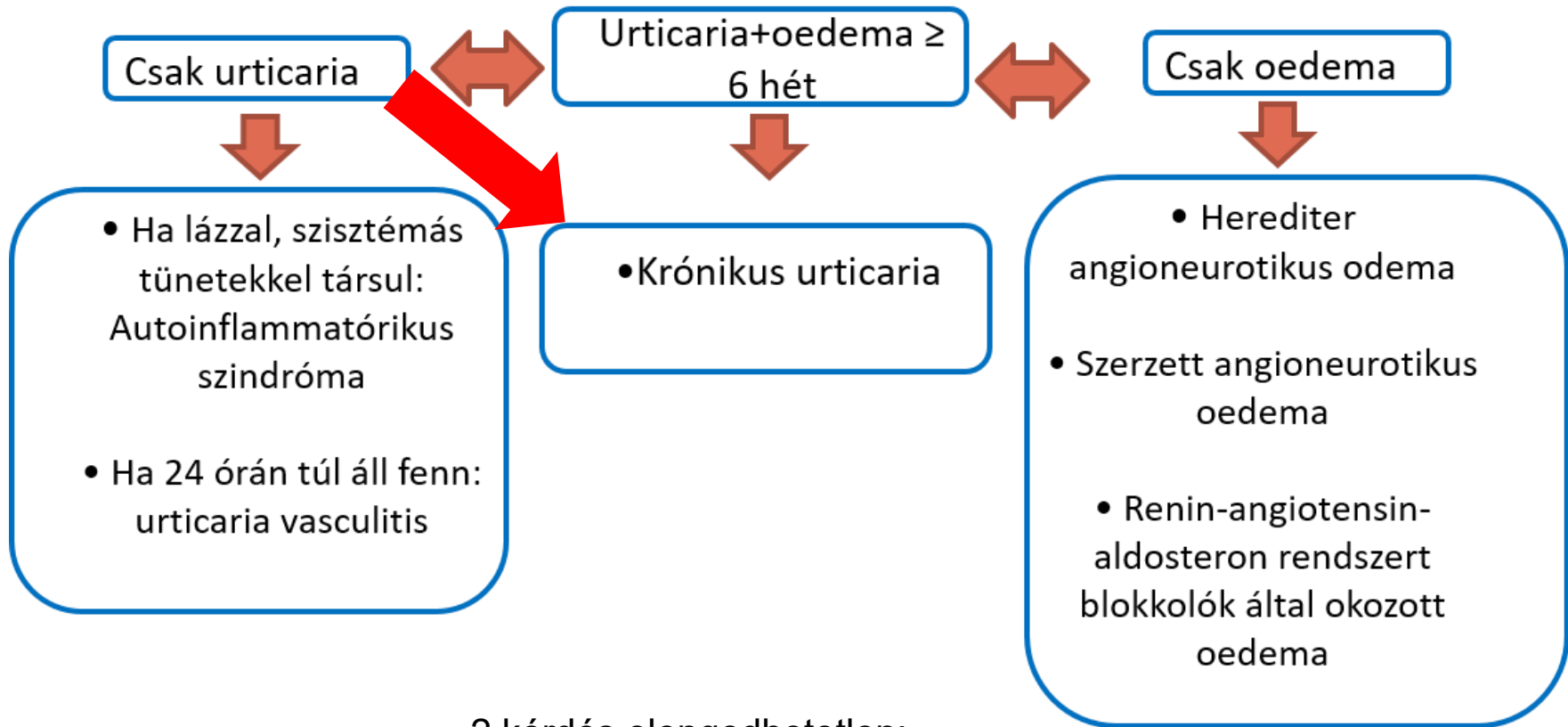
Általános tennivalók:

1. Pozícionálás
2. Légútbiztosítás (endotracheális intubáció v. conicotomia válhat szükségessé)
3. Oxigén 6-8 L/min
4. Véna biztosítás, volumenpótlás krisztalloiddal (RingerLaktát)
- súlyos hypotensio esetén volumen-expander (kolloid oldat pl. HES)
5. A kiváltó injekció, v. rovarcsípés helyét leszorítva a felszívódás lassítható
6. Asystolia esetén: komplex újraélesztés: Atropin, transcutan pacemaker

Anafilaxiás sokk prevenció

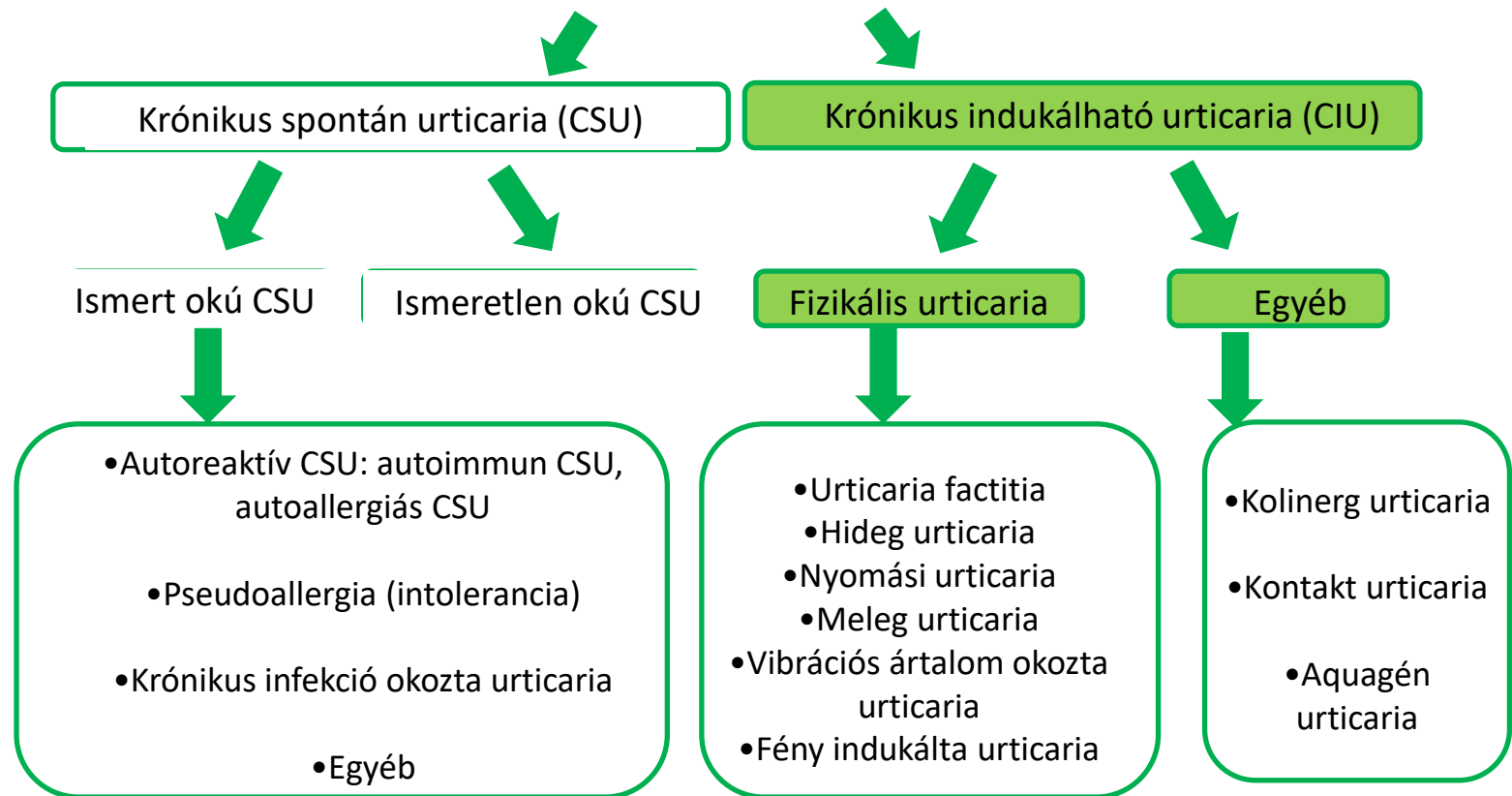
- Az anafilaxiát kiváltó ok tisztázása
- Keresztreakciót adó allergének kerülése (írásos beteg tájékoztató)
- Gyógyszerallergia esetén az azonos molekulát tartalmazó készítmények, ill. szükség esetén a teljes hatástani csoport kerülése
- Allergiás reakciót elősegítő béta-blokkoló, ACE gátló kezelés elhagyása, ha lehetséges
- **Önbelövő adrenalin inj.** felírása (Anapen)!!!
- Deszenzitizálás (rovarcsípés allergiákban)

CU differenciál diagnosztikája

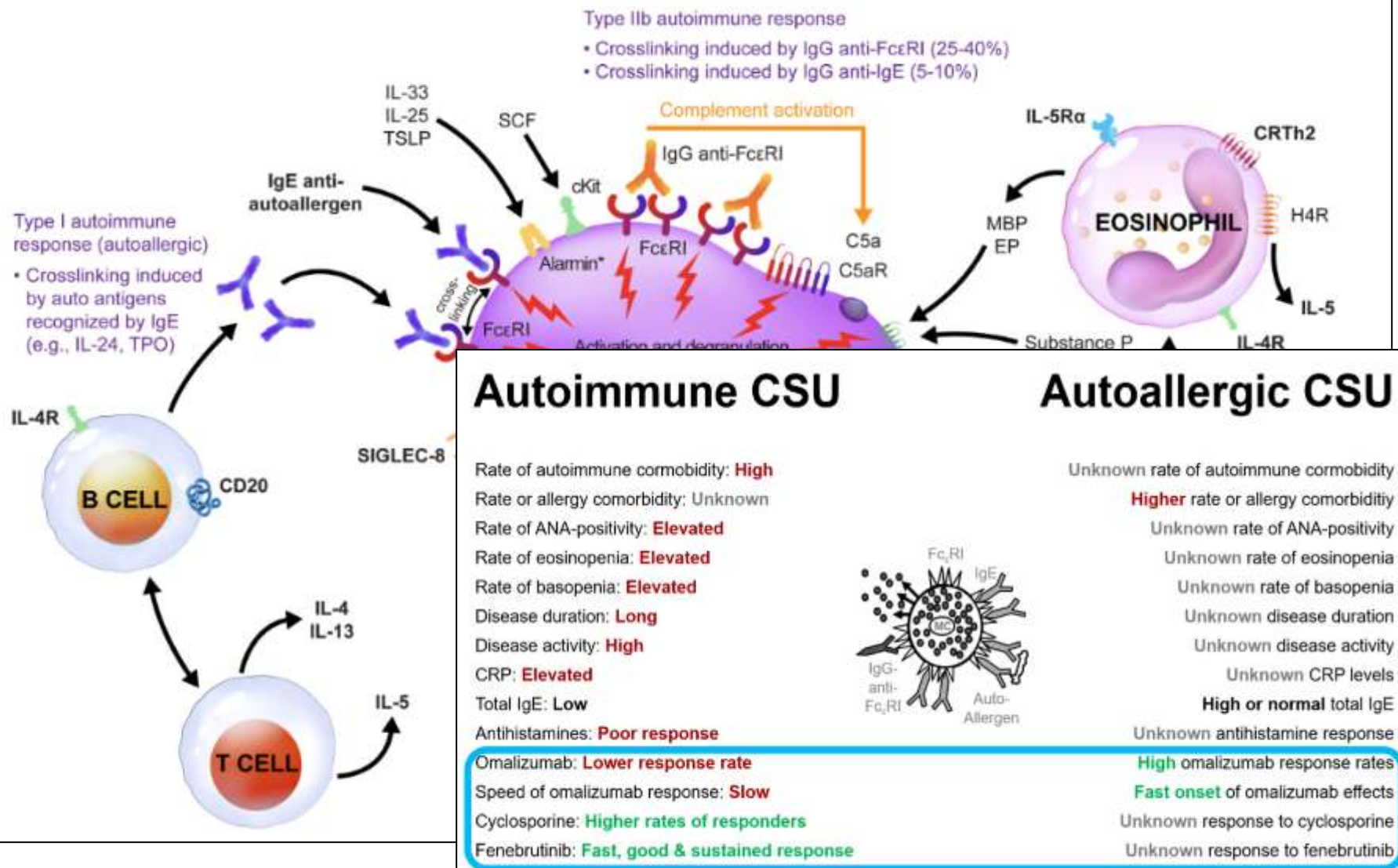


2 kérdés elengedhetetlen:
Oedema és urtica is fennáll-e?
Meddig áll fenn egy kiütés?

Krónikus urticaria (CU) felosztása



Mi vezethet a krónikus urticaria kialakulásához?



Hideg urticaria, urticaria e frigore

Kiváltó ok:

hideg vízzel vagy levegővel történő érintkezés, hideg tárgy fogása, hideg étel vagy ital fogyasztása



Diagnózis:

jégkockát helyezünk az alkarra 5 percre, majd a tüneteket 20 perc múlva leolvassuk. Csak a csalángöb megjelenése tekinthető pozitív reakciónak, a hyperaemia nem



Késői nyomási urticaria

Klinikum:

Nyomási inger után 4-6 órával alakulnak ki a csalánkiütések és több óráig akár 48 óráig is tarthatnak. Kevésbé viszket, inkább égő érzés és fájdalom jellemző, sőt ízületi fájdalom is kísérheti.

Diagnózis:

Különböző nyomási tesztek pl. 8-10 kg tömeggel 10-20 perc terhelés az alkaron, majd 6-8 óra múlva urtica ill. dermatografométer: a nyomási inger hatására a tünetek csak órák múlva jelentkeznek



Lokális meleg urticaria, urticaria e calore

Kiváltó ok:

meleg tárggyal való közvetlen érintkezés

Klinikum:

a lokális meleg inger hatására percekben belül kialakulnak a csalánkiütések

Diagnózis:

alkarhoz érinteni 44°C-os forró vizes kémcsövet 4-5 percig



Urticaria e solare, urticaria solaris, fény-urticaria

Kiváltó ok:

a bőrt ért közvetlen napfény hatásra alakul ki, ritka



Klinikum:

napfény hatása után percekkel kialakul és a napfényről való távozás után általában gyorsan, néha órák múlva tünetmentesedik. A fénynek kitett területeken jelenik meg, ritkán a ruhával fedett területen is. A csalánkiütéseket égő, viszkető érzés kíséri, a napfény erősségétől függően súlyosabbak lehetnek a tünetek, anaphylaxiás reakció is kialakulhat



Diagnózis:

fototesztek: UVC, UVB, UVA
hullámhosszal és látható fénnel
kis fény dózisok szükségesek:

UVA - 0,1-15 J/ cm²;
UVB – 2,5-150 mJ/cm²



Urticaria factitia - fokozott dermografizmus

A fizikai urticariák leggyakoribb formája, gyakran társul atopás dermatitisszel és egyéb fizikai urticariával.

Kiváltó ok: a bőr dörzsölése, vakarása

Klinikum:

2 forma:

- egyszerű, aszimptomatikus dermografizmus: a kiütések 6-7 percen belül jelennek meg és 15-30 perc múlva kezdenek elhalványodni
- tüneti, szimptomás dermografizmus: <5 perc alatt jelentkeznek a csalánkiütések és min. 30 percig tartanak

Diagnózis:

tompa eszközzel hát bőrére egymást metsző vonalak rajzolása (dermografizmus)



Víz okozta urticaria

Nagyon ritka, gyakran társul egyéb fizikai urticariákkal (factitia, kolinerg, hideg)

Kiváltó ok:

vízzel való közvetlen kontaktus,

Klinikum:

kicsi, pontszerű perifolliculáris kiütések döntően a törzsön, általában a tenyér és a talp megkímélt. Klinikai képe alapján nem lehet elkülöníteni a kolinerg urticariától.

A kontaktus után 20 percen belül jelentkeznek és 30-60 perc múlva el is tűnnek

Diagnózis:

fontos kizárni az egyidejűleg fennálló kolinerg vagy hideg urticariát. Tesztelés: 35 °C-os vizes borogatás a törzsre 30 percig

Kolinerg urticaria

Kiváltó ok:

a testhőmérséklet emelkedése ($>1^{\circ}\text{C}$), melyet fizikai terhelés, pszichés stressz, meleg fürdő is kiválthat. Gyakori, általában fiatalokon.

Klinikum:

viszkető, égő érzést követően kisselemű csalánkiütések (1-3 mm), melyek nyakon és törzsön kezdődnek, majd összeolvadhatnak. Fontos elkülöníteni a fizikai terhelés indukálta anaphylaxiától.

Diagnózis:

0,01 mg acetilkolin 0,1 ml sóoldatban intradermálisan adva

specifikus provokációs teszt: testmozgással emelik a beteg testhőmérsékletét vagy

ha testhőmérsékletet min. $0,7^{\circ}\text{C}$ -kal megemelik 40°C -os vízben való fürdéssel



Kontakt urticaria



Kiváltó ok:

bőrre került anyag (latex, állati szőr, élelmiszer, növény, gyógyszer, kémiai anyagok)

Patomechanizmus:

allergiás túlérzékenység (IgE mediált) vagy nem immunológiai okok

Klinikum:

a kontaktus helyén 20-60 perc múlva urtica alakul ki, mely 1-24 óra alatt visszafejlődik, megjelenési formái: lokális urticaria, generalizált urticaria, Quincke oedema, anaphylaxiás reakció

Diagnózis: azonnali leolvasással epicutan teszt, specifikus IgE

Mi jellemző az autoimmun urticariára?

CSU egy formája

Betegek kb. 30%-a tartozik ide

Az Fcε receptor és/vagy az IgE molekula elleni IgG típusú autoantitestek okozzák

Női dominancia

Éjszaka vagy hajnalban jelentkező csalánkiütések, melyek napközben tünetmentesednek 5-10 óra alatt

Súlyos tünetek, >5 nap/hét, gyakori oedemák

Gyakori társulás egyéb autoimmun kórképekkel (autoimmun thyreoiditis, anti-TG, anti-TPO antitestek, vitiligo, alopecia areata)

Gyakran nincs effektív javulás az antihisztamin terápiára



Autoimmun urticaria diagnosztikája

1. Az autológ szérum bőrvizsgálat (**ASST**) - szűrővizsgálat

Minták: hisztamin 10 µg/ml (poz. kontroll)
0.9% fiziológiás só (neg. Kontroll)
50 µl szérum

Pozitív: Szérum indukált urtica vörös és átmérője **≥1.5mm** mint a só által indukált bőrtünet **30 perc után**

Specifititás: 69% **Szenzitivitás:** 70%

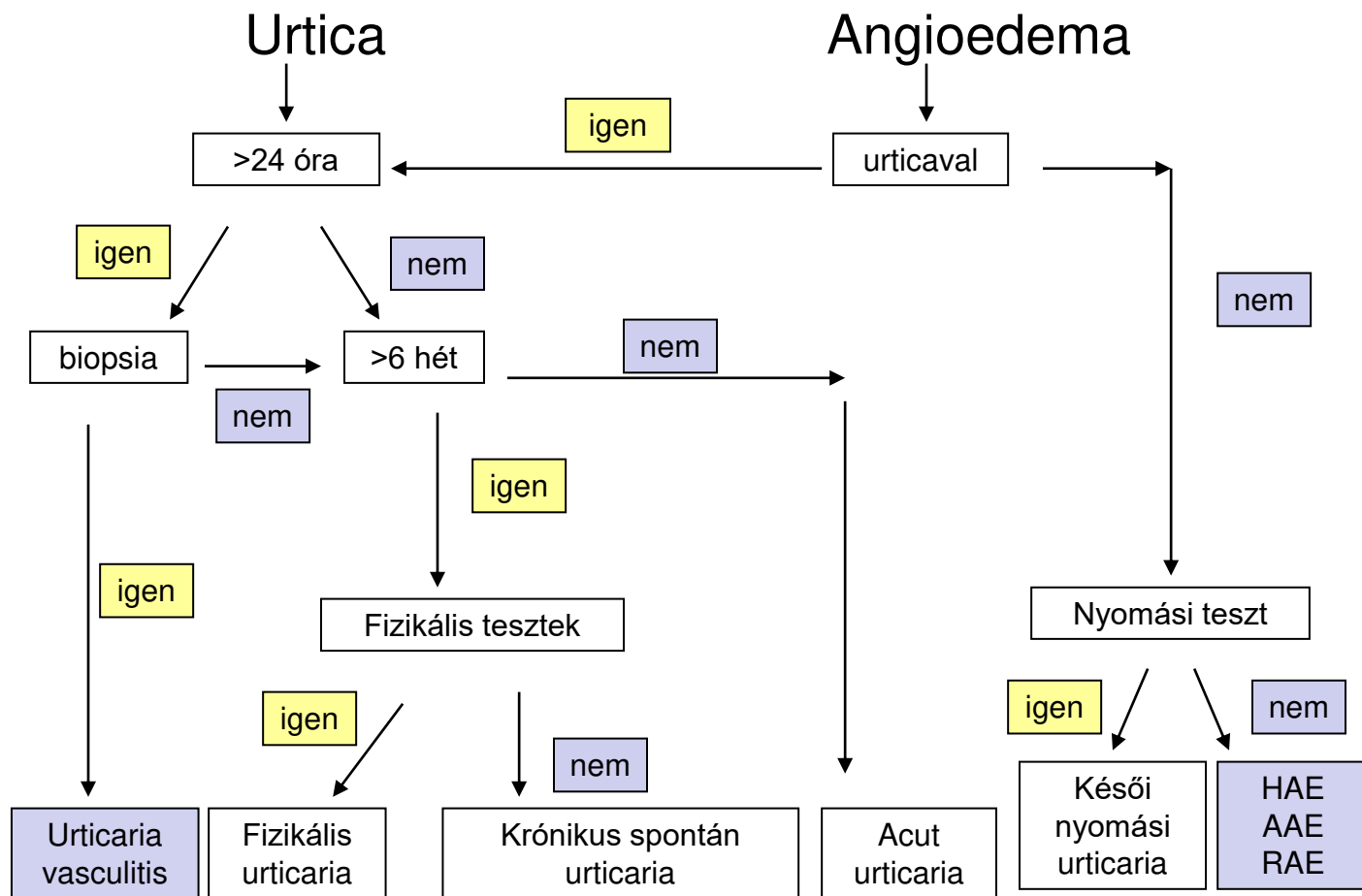
2. Megerősítő vizsgálatok

Funkcionális tesztek (Bioassays)	Kötődési tesztek (Immunoassays)
1. Bazofil hisztamin felszabadulás mérése („gold standard”)	1. Western Blot
2. Bazofil CD63 aktivációs teszt	2. ELISA



ASST szenzitivitása és specificitása növelhető klinikai és laboratóriumi paraméterek együttes vizsgálatával

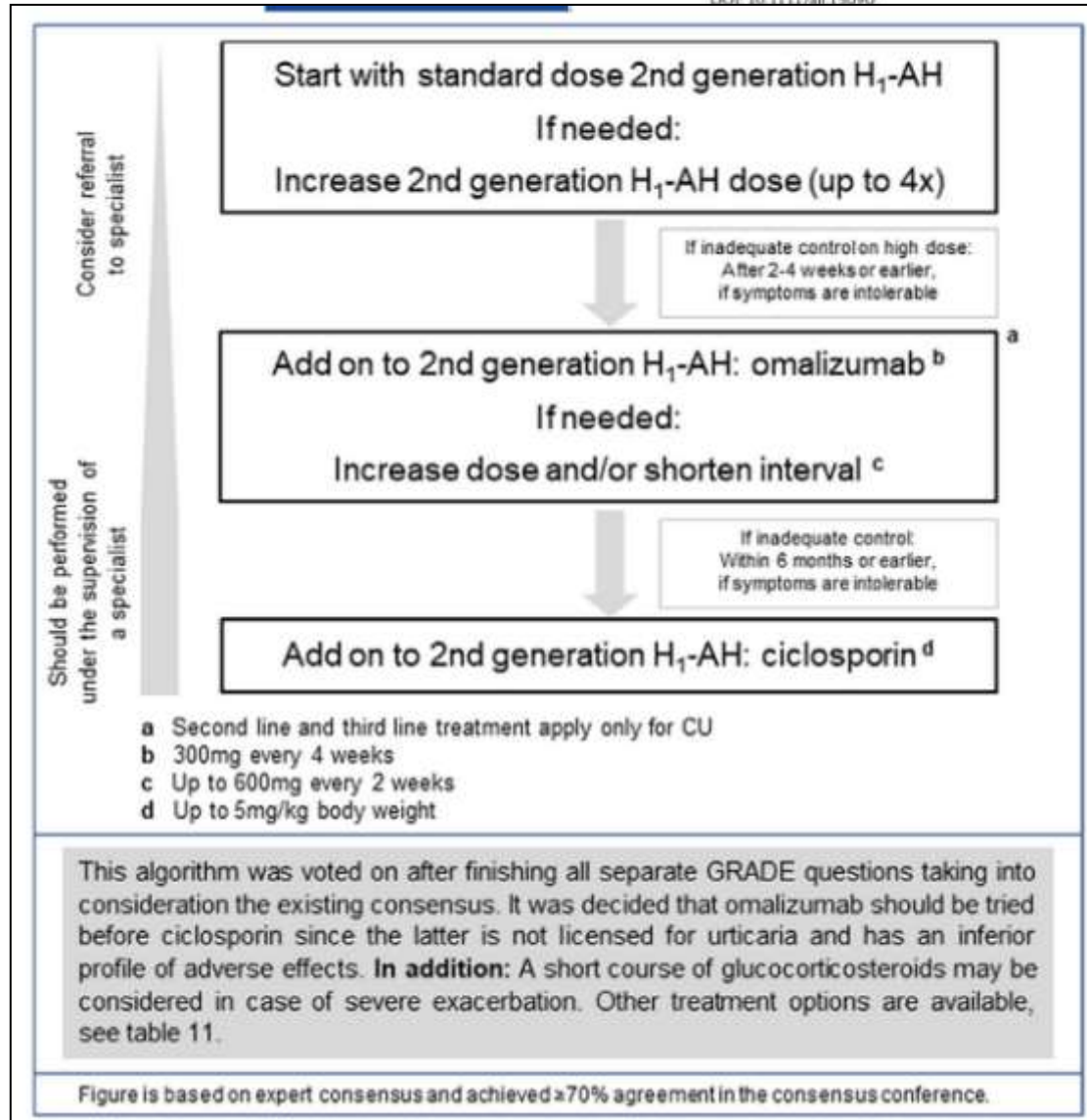
ASST pozitivitás	Urtica gyakorisága (>5 nap/hét)	Ödéma jelenléte	A-TPO és/vagy a-TG	Éjszakai tünet	Szenzitivitás	Specificitás	PPV %	NPV %
x	x	X	X	x	0,97 (32/33)	0,86 (19/22)	91,4	95,0



CSU terapia - 2022

Allergy 2022 Mar;77(3):734-766

Allergy WILEY

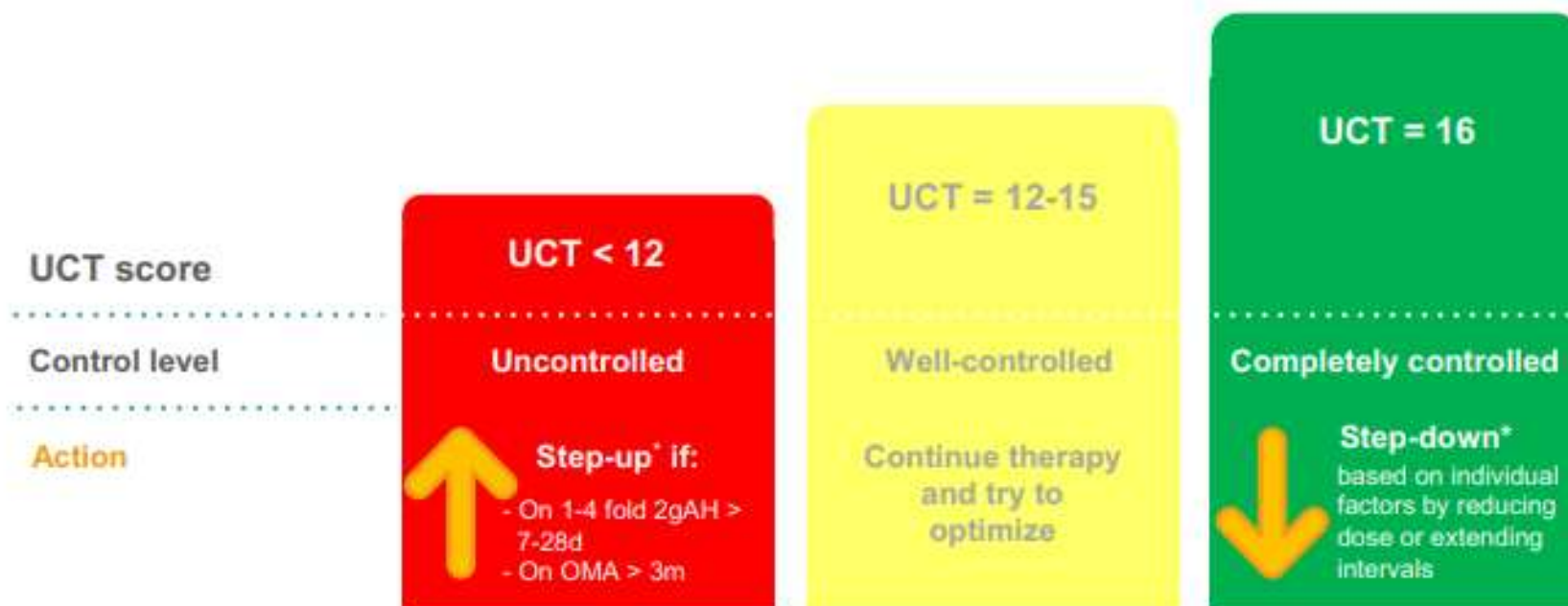
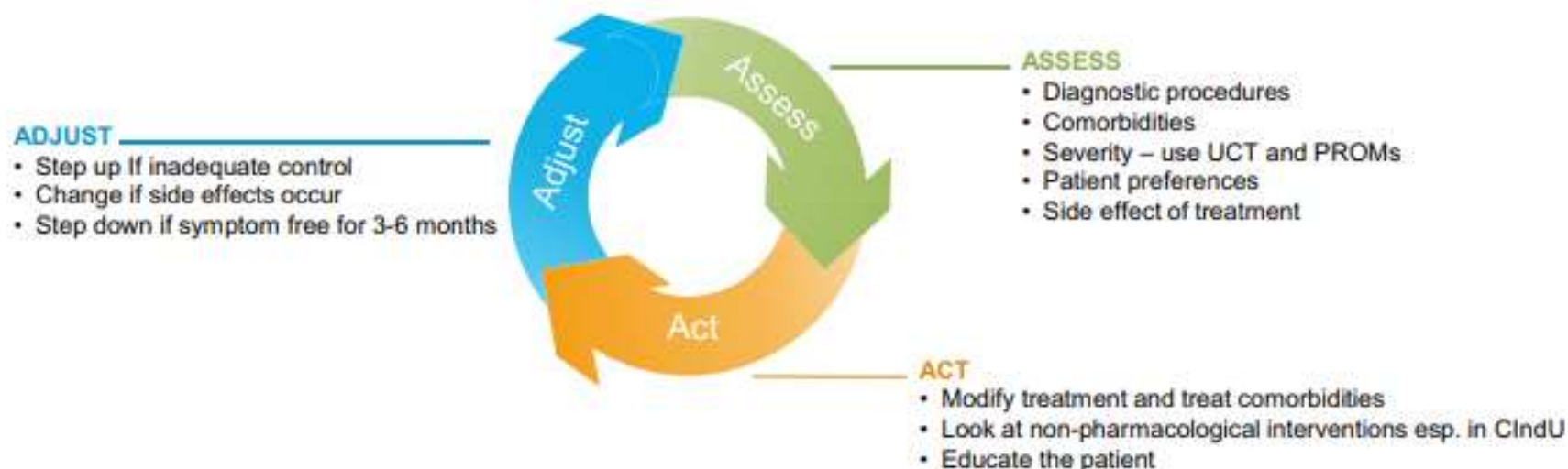


CI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI
tion, classification, diagnosis, and
ria

nzah Abdul Latiff² | Mohamed Abuzakouk³ |
o⁵ | Diane Baker⁶ | Barbara Ballmer-Weber^{7,8} |
en-Shoshan¹⁰ | Jonathan A. Bernstein¹¹ |
nut Brockow¹³ | Zenon Brzoza¹⁴ |
Martin K. Church^{1,16} | Paulo R. Criado¹⁷ |
Dressler¹⁹ | Luis Felipe Ensina²⁰ | Luz Fonacier²¹ |
Gáspár²² | Aslı Gelincik²³ | Ana Giménez-Arnau²⁴ |
çalo²⁶ | Clive Grattan²⁷ | Martine Grosber²⁸ |
s Hébert³⁰ | Michihiro Hide^{31,32} | Allen Kaplan³³ |
sel³⁵ | Emek Kocatürk³⁶ | Kanokvalai Kulthanan³⁷ |
Antti Lauerma³⁹ | Tabi A. Leslie⁴⁰ |
kris⁴² | Raisa Y. Meshkova⁴³ | Martin Metz^{1,41} |
Mortz⁴⁴ | Alexander Nast¹⁹ |
y Pawankar⁴⁶ | Paolo D. Pigatto⁴⁷ |
bel Rojo Gutiérrez⁴⁹ | Sarbjit S. Saini⁵⁰ |
Bulent E. Sekerel⁵² | Frank Siebenhaar^{1,41} |
a⁵⁴ | Petra Staubach-Renz⁵⁵ | Luca Stingeni⁵⁶ |
zegedi²² | Simon Francis Thomsen⁵⁸ |
estergaard⁶⁰ | Bettina Wedi⁶¹ | Zuotao Zhao⁶² |

Aktivalja a

Chronic urticaria: Management decisions and treatment adjustments*



* For CIndU individual decisions are based on estimated trigger exposure (e.g. cold-urticaria in winter)

Fizikai urticariák kezelése (tapasztalati úton)

Hideg urticaria	H1 antihisztaminok, Bricanyl , Diaphyllin , Penicillin
Késői nyomási urticaria	H1 antihisztaminok, Dapsone, Chloroquine, Leukortien antagonisták, IVIG, szteroid
Meleg urticaria	H1 antihisztaminok
Szoláris urticaria	H1 antihisztaminok, fényvédők, PUVA deszenzibilizálás
Tüneti dermografizmus Urticaria facticia	H1 és H2 antihisztaminok, UVB Sandomigran , Divascan , Stugeron
Vibrációs urticaria	H1 antihisztaminok
Aquagen urticaria	H1 antihisztaminok
Kolinerg urticaria	H1 antihisztaminok, Belloid, Atarax, antikolinerg szerek ?

Omalizumab

- Humanizált IgG típusú, anti-IgE monoklonális antitest
 - Megkötí a keringő IgE-t a Cε3 régióban – ugyanaz a régió, amellyel az FcεRI receptorhoz kötődne
 - Nem kötődik a receptorára bekötődött IgE-hez, illetve FcεRI receptorhoz
 - Az IgE-hez kötődve kis méretű, biológiailag inert komplexeket képez, amelyek a komplement rendszert nem aktiválják
-
- Felnőtt és serdülő (12 éves és idősebb) beteg, aki nem reagál megfelelően a H1 antihisztamin kezelésre (**UAS7**)
 - Dózisa 300 mg subcutan injekció, négy-hetente
 - Javasolt rendszeresen újraértékelni a kezelés folytatásának szükségességét.

