

III. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2011. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Köszöntő

ASIA-szindróma

PMLE rheumatoid arthritisben

Biológiai terápia juvenilis arthritisben

Antifoszfolipid szindróma

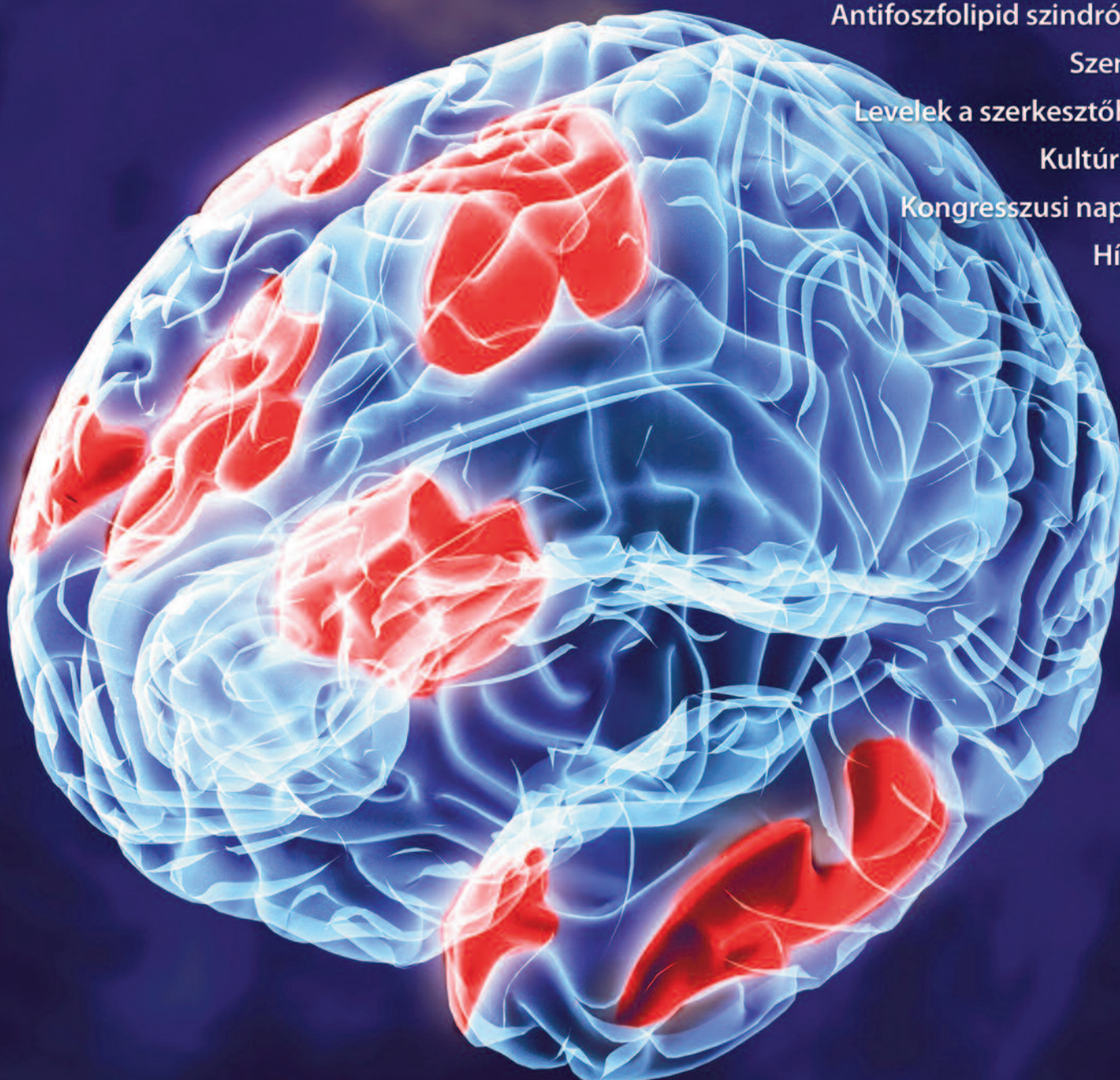
Szemle

Levelek a szerkesztőhöz

Kultúrkör

Kongresszusi naptár

Hírek



ISSN 2061-0203

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN • KIADJA A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT. • WWW.MEDICINAKIADO.HU

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • RAJNAVÖLGYI ÉVA • ZEHER MARGIT

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

SZEGEDI GYULA (elnök)

**BÁLINT GÉZA • BERKI TÍMEA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CSABA BÉLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA • ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS
FÜST GYÖRGY • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC • HUNYADI JÁNOS • JÁNOSY TAMÁS
KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ • MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ
NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÁLÓCZI KATALIN • POÓR GYULA • REMENYIK ÉVA • SÁRMAY GABRIELLA • SÍPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER
SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA • SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

**ANN AGER (Cardiff) • GERGELY PÉTER JR (Basel) • GLANT TIBOR (Chicago) • ALISA E. KOCH (Ann Arbor) • LAKOS GABRIELLA (Chicago)
MIKECZ KATALIN (Chicago) • THOMAS PAP (Münster) • PERL ANDRÁS (Syracuse) • SZODORAY PÉTER (Oslo)
PAUL-PETER TAK (Amsterdam) • JOHN VARGA (Chicago)**

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja
Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

Telefon: (1) 331 0781, (1) 312 2650; fax: (1) 312 2450;

e-mail: medkiado@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi
osztályunk munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, EKKER GYÖRGYI**
e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítótér, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND BT.**

Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írás és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

Nyomdai munkálatok: **Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest**

Felelős vezető: **VÉRTES GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY / EDITORIAL

Adjuvánsindukált autoimmun (ASIA-, Shoenfeld-) szindróma / Adjuvant-induced autoimmune (ASIA-, Shoenfeld-) syndrome 4

Szekanecz Zoltán

EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL ARTICLE

A biológiai terápia és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PMLE) összefüggései reumatoid arthritisben: a JC-vírus lehetséges szerepe / Biological therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy (PMLE) in rheumatoid arthritis: the role of JC-virus 9

Bodoki Levente oh., Szekanecz Zoltán

TERÁPIÁS AJÁNLÁSOK / THERAPEUTIC GUIDELINES

Ajánlás az anti-TNF- α biológiai terápia alkalmazására 18 éves életkor alatt juvenilis idiopathiás arthritisben / Recommendations for the management of juvenile idiopathic arthritis 19

Constantin Tamás, Foeldvari Iván

Az antifoszfolipid szindróma kezelése / Therapy of antiphospholipid syndrome 31

Soltész Pál

SZEMLE / FROM THE LITERATURE

ACR ajánlás az RA kezelésére 35

Váncsa Andrea

Az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 szerepe az ízületi megbetegedések pathogenezisében 36

Kardos Zsófia

Mátrix metalloproteináz-13-deficiens, osteoarthritis egerekben nem alakul ki porcerosio, chondrocyta hypertrophia és osteophyta 37

Koncz Tibor

A Bcl-xL antiapoptotikus protein negatívan szabályozza az osteoclastok resorptiós aktivitását egerekben 38

Gaál János

Az 1. típusú kannabinoid receptor véd a korral járó osteoporosissal szemben a csontvelői stromasejtek osteoblast és adipocyta irányú differenciálódásának szabályozásával 39

Gaál János

A meditáció és a vizuális imagináció hatása egy immunrendszert érintő betegségre, a dermatomyositisre 39

Bálint Géza

Bevezetés a Toll-like receptor jelátviteli utakba – amit egy reumatológusnak erről tudni kell 40

Juhász Péter

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ / LETTER TO THE EDITOR

Ha van PCP, van-e SCP is? 42

Szegedi Gyula

KULTURKÖR / CULTURAL CORNER

Hegyes kopár magaslaton 43

Gesztes Ákos

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 44

HÍREK / NEWS 46



Tisztelt Kolléganők és Kollégák, Kedves Olvasók!



Az új esztendő első számának megjelenése apropóján elsőként hadd fogalmazzak meg néhány gondolatot a lap jövőjét illetően. Egyre nehezebb magyar nyelvű tudományos lapokat fenntartani, azokat színvonalas tartalommal megtölteni. Nyilvánvaló, hogy akinek eredeti kutatása van, azt, különösen a mai, teljesítménycentrikus világban, angol nyelven közli, im-

pakt faktoros lapban. Ez lényegében kizárja, hogy magyar nyelven jelenhessenek meg eredeti közlemények, akár az Immunológiai Szemlében is. Lassan tehát csaknem teljesen le kell tennünk arról, hogy lapunk eredeti kutatási eredményeket tartalmazzon. Ezzel párhuzamosan tehát a lap teljes mértékben egy színes, tartalmas továbbképző fórummá alakul, mely elsődlegesen referátumokat, irányvonalakat, módszertani ajánlásokat, folyóiratreferátumokat közöl. Talán e tekintetben még hazai aktivitás is elvárható, különösen a vezető hazai immunológiai és reumatológiai műhelyektől. Ezért tisztelettel kérem újfent olvasóinkat, kollégáinkat, barátainkat, hogy az általuk ismert és szeretett szakterület újabb eredményeit összefoglalók, referátumok formájában mutassák be. Ez különösen azok számára fontos, akik az eredeti, angol nyelvű közleményeket nem tudják olvasni, de ezáltal folyamatosan képet kaphatnak a tudományos haladásról. Különösen az elméleti, kísérletes és alkalmazott immunológia területén szenvedünk hiányt, klinikai összefoglalókat nagyobb számban nyújtanak be.

2011-ben további terveink vannak: többek között a klinikopatológiai rovat „felélesztése”, szerkesztőségi közlemények publikálása, a levelezési rovat aktivizálása (e tekintetben külön köszönetet mondok Gömör Béla és Szegedi Gyula professzor uraknak, aki a polyarthrititis témában initottak aktív levelezést). Szeretnénk mindenkit biztatni, hogy bármi-

lyen szakmapolitikai, társasági hírral keressék meg lapunkat. E számban például hírt adunk a Reproaktív Immunológiai Társaság megalakulásáról és számos, közeljövőben tartandó rendezvényről. Még a tavasz folyamán szerkesztőbizottsági ülést is tartunk.

Ezek után, a tavasz beköszöntével és a tulipánok nyílásával egy időben (itt most nem a magyar-holland focimeccsre gondolok ...) ígéreteinkhez híven, az első negyedév végén átnyújtjuk Önöknek az idei első teljes számot. Az első valóban szerkesztőségi közleményben a vakcinák, adjuvánsok és egyes autoimmun-reumatológiai kórképek közös hátterére utaló új, ASIA kórképcsoporthoz mutatom be. Bodoki Levente (Debrecen) a biológiai terápiák során jelentkező progresszív multifokális leukoencephalopathia (PMLE) újabb ismereteit foglalja össze. A szakmai ajánlások sorában ezúttal Soltész Pál (Debrecen) az antifoszfolipid szindróma, Constantin Tamás (Budapest) és Foeldvari Iván (Hamburg) a juvenilis arthritisek kezelésére vonatkozó irányelveit közöljük. Több kolléga (Bálint Géza, Budapest; Gaál János, Debrecen; Juhász Péter, Budapest; Kardos Zsófia, Miskolc; Koncz Tibor, Debrecen; Váncsa Andrea, Debrecen) osztja meg velünk az általuk olvasott fontos közlemények lényegi elemeit. Már említettük a Gömör Béla-Szegedi Gyula levelezést, emellett Gömör Béla professzor (Budapest) egy személyes „élmény” kapcsán azon lehangoló tapasztalatát osztja meg velünk levelében, hogy a médiát igazából mi is érdekli a tudomány területén. És a Kultúrkör rovatból ezúttal sem hiányozhat Gesztes Ákos (Budapest) egy újabb gyöngyszeme.

Továbbra is várjuk közleményeiket, esetbemutataikat, leveleiket, építő kritikáikat a kiadóba (medkiad@euroweb.hu) vagy a főszerkesztőnek küldve (szekanecz.zoltan@med.unideb.hu). Előre is megköszönve, hogy 2011-ben is velünk tartanak, megújulást, friss tavaszi évkezdést, szakmai sikereket és jó egészséget kívánok minden kedves olvasónknak.

Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Adjuvánsindukált autoimmun (ASIA-, Shoenfeld-) szindróma

SZEKANECZ ZOLTÁN

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A fibromyalgia szindróma, a krónikus fáradtság szindróma, a myofascialis fájdalom szindróma, az öbölháborús betegség, a szilikonimplantátum-asszociált szindróma és a multiplex vegyi érzékenység patogenetikai és klinikai vonatkozásban számos tekintetben átfedést mutatnak. Kialakulásuk pontos háttere nem ismert, infektív, gyulladásos-autoimmun és pszichoszomatikus teóriák egyaránt elterjedtek. Úgy tűnik, ez a kórképcsoport, hasonlóan más autoimmun-reumatológiai betegségekhez, védőoltásokat követően is kialakulhat. Yehuda Shoenfeld professzor munkacsoportja 2010-ben egy új betegségentitást, az adjuvánsindukált autoimmun szindrómát (ASIA) közölte, mely – többek között – az adjuvánssok, a vakcinák és más kémiai anyagok (konzerválószer, fémek, szilikon) alkalmazásához köti az említett kórképek kialakulását. Az ASIA szindrómát Shoenfeld-szindrómának is nevezik.

Kulcsszavak: fibromyalgia, krónikus fáradtság szindróma, vakcináció, adjuvánssok, ASIA-szindróma, Shoenfeld-szindróma

ADJUVANT-INDUCED AUTOIMMUNE (ASIA-, SHOENFELD-) SYNDROME

Fibromyalgia syndrome, chronic fatigue syndrome, myofascial pain syndrome, Gulf War syndrome, silicone implant-associated syndrome and multiple chemical sensitivity are, in many ways, overlapping diseases due to common pathogenetic and clinical entities. Infectious, autoimmune-inflammatory, as well as psychosomatic theories may explain these disorders. These diseases, similarly to several other autoimmune-rheumatic conditions, may occur after vaccination. Vaccines contain microbes, adjuvants and chemicals. The group of Professor Yehuda Shoenfeld has described this disease family as adjuvant-induced autoimmune (ASIA) syndrome, which is also known as Shoenfeld-syndrome.

Keywords: fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, adjuvants, vaccination, ASIA syndrome, Shoenfeld-syndrome

Bevezetés

A reumatológia és neuropszichiátria határterületén az elmúlt évtizedekben néhány betegségentitást definiáltak, amelyek sok tekintetben összefüggnek [1–3]. Idetartozik a fibromyalgia szindróma (FMS), a krónikus fáradtság szindróma (CFS), a myofascialis fájdalom szindróma (MFS), az öbölháborús betegség (Gulf War Syndrome, GWS), a szilikonimplantátum-asszociált szindróma (SIAS), a multiplex vegyi érzékenység (multiple chemical sensitivity, MCS). Ezek patogenetikai és klinikai vonatkozásban számos tekintetben átfedést mutatnak. Kialakulásuk pontos mechanizmusa nem ismert [1, 2, 4–13].

Yehuda Shoenfeld professzor munkacsoportja 2010-ben egy új betegségentitást, az adjuvánsindukált autoimmun

szindrómát (ASIA) közölte, mely – többek között – az adjuvánssok, a vakcinák és más kémiai anyagok (konzerválószer, fémek, szilikon) alkalmazásához köti a fenti betegségcsoport legtöbb elemének kialakulását [1, 14, 15]. A betegséget utóbb Shoenfeld-szindrómának is elnevezték.

A továbbiakban először nagyon röviden bemutatjuk a felfedezett betegségentitásokat, majd ismertetjük az ASIA-szindrómára vonatkozó elképzeléseket.

A fibromyalgia betegségcsoport

Az FMS fájdalmas, nem gyulladásos mozgásszervi betegség, amely általános gyengeséggel és generalizált fájdalommal jár. Összességében a populáció kb. 5%-át érinti, de pl. az

öbölháborús katonák között 34% volt a prevalenciája [2, 5, 12]. Infektív, autoimmun, gyulladásos, neuroendokrin és pszichoszociális mechanizmusokat egyaránt feltételeznek a betegség hátterében. Ma az FMS-t leginkább a centrális szenzitivitás betegségének tartják, amely alacsonyabb fájdalomküszöbvel jár. Még a legnagyobb kohorszokban sem sikerült semmilyen következetes mikrobiális, immunológiai, hisztológiai, morfológiai eltérést találni a fibromyalgiás tenderpontok területén, amely pontosabb magyarázatot adna a patogenezisre [2, 5, 6, 12, 16, 17]. A klinikumot tekintve ismeretes, hogy az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) 1990-es klasszifikációs kritériumrendszere alapján a diagnózis legalább 3 hónapja fennálló generalizált fájdalom és meghatározott 18 tenderpontból legalább 11 pont adott nyomásra (4 kp/cm²) jelentkező érzékenysége alapján állítható fel [18]. Az FMS-es beteg jellemzően középkorú, egyébként egészséges, de hajszolt, feszült, szorongó, törekvő nő. A klinikai képhez tartozik a fájdalom és fáradtság, mint major tünetek mellett az átmeneti vagy tartós depresszió, alvászavar, arthralgia, tremor, migrén, tenziós fejfájás, zsibbadások, hidegérzékenység, „restless legs”, hajhullás, izzadás és „vegetatív” szervi (cardiopulmonalis, gastrointestinalis, urogenitalis, allergiás, globusérzés) tünetek [2,12].

A CFS-t számottevő izomgyengeség, bizonyítható pszichés vagy szomatikus ok nélkül fellépő, hosszan tartó (>6 hónap), súlyos fáradtság, asthenia jellemzi. Kb. 1000 lakosra jut egy eset. Jelenleg az tűnik a legvalószínűbbnek, hogy a számos közös patogenetikai tényező (elsődlegesen pszichés, emellett vírusok, Mycoplasmák, Borrelia, alacsony NK és IgG, kóros immunkomplexszint, neuroendokrin anomáliák) alapján a CFS és az FMS ugyanazon betegség minimálisan eltérő két manifestációja [2, 7, 12, 17].

Az MFS-re számos izomcsoport, elsősorban a rágóizmok visszatérő spasmusa jellemző, az ízületek morfológiai eltérése nélkül. A spasmusokat lokális fájdalom, izomgyengeség és a mozgástartomány beszűkülése kíséri. MPS-ben is triggerpontok azonosíthatók, ahol hiperirritábilis lokuszok és fokozott acetil-kolin-felszabadulás mutatható ki. Kialakulásában mechanikai (bruxismus, fogcsikorgatás), pszichés (stressz) és hormonális okok (antikoncepciusszedés) feltételezhetők [2, 9, 12, 19, 20].

A GWS a háborúból 1992-ben hazatért amerikai veteránokban jelentkező FMS-szerű klinikai kép formájában. Generalizált fájdalom az esetek kétharmadában, valódi FMS a katonák egyharmadában volt kimutatható. Emellett enyhe-középsúlyos szomatikus tünetek, az emlékezés és gondolkodás zavara, alvászavar, esetenként depresszió, impotencia, szédülés jelentkeztek. Ma a GWS-t is az FMS egyik variánsának tekintik. Fő kiváltó tényezők a kutakból kiömlő olaj inkomplett égése során keletkező toxikus termékek lehetnek [2, 8, 12, 21, 22].

A szilikon számos gyulladásos betegség, pl. a scleroderma patogenezisében szerepet játszhat [10], emellett antipolimer autoantitestek képződését váltja ki [23]. A SIAS-bete-

gekre arthralgia, myalgia, sicca tünetek, bőrkiütések és neuropathia jellemző. A mai álláspont szerint a SIAS az FMS egyik variánsa, a két kórkép egyértelműen nem különíthető el egymástól [2, 3, 11, 24].

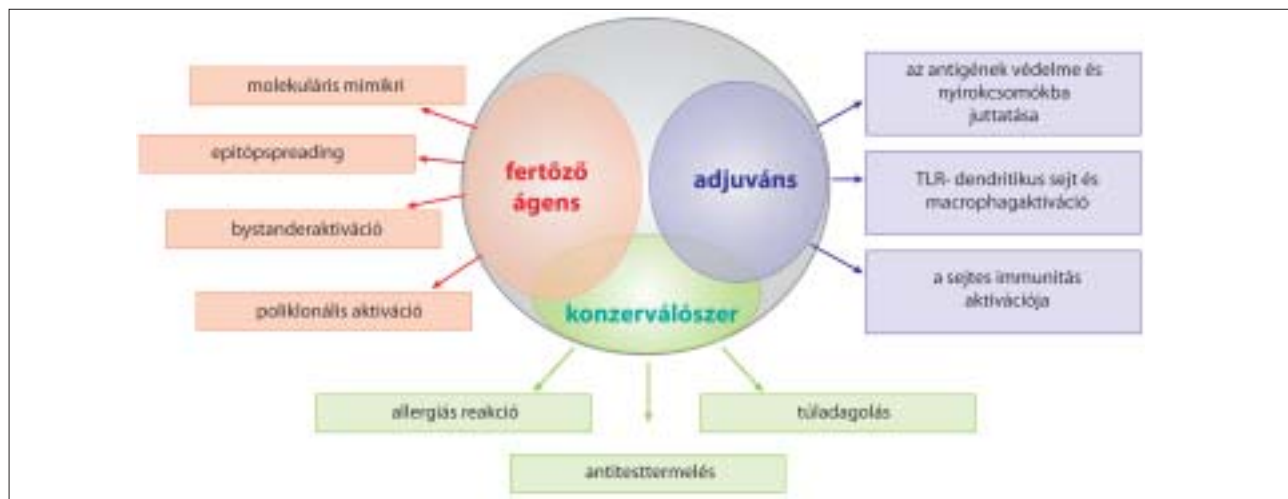
Mivel mindegyik fent bemutatott klinikai entitás patogenezisében szerepet tulajdonítanak a vegyszereknek és más kémiai anyagoknak, az MCS is jelentős átfedést mutat a többi kórképpel. Leginkább a GWS-ben szenvedő katonák voltak kitéve ilyen hatásoknak, de az MCS az FMS és CFS kórképekkel is jelentős átfedést mutat [2, 3, 13, 25, 26].

Az FMS és a rokon kórképek nem gyógyíthatók. Kezelésük során számos gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárást próbáltak ki. Utóbbiak közé kognitív és viselkedésterápiák, fizioterápia tartoznak [2, 3, 6]. Sokáig nem volt egyértelmű ajánlás a betegcsoport gyógyszeres kezelésére. Végül 2008-ban közzétették az EULAR evidenciákon alapuló 9 pontos ajánlását [6]. Eszerint minden eljárás közül a balneoterápia és az izomerősítés tűnik leghatékonyabbnak. A gyógyszerek közül a fájdalmat leginkább az amitriptilin csökkenti, a funkciót viszonylag legjobban az SSRI antidepresszánsok javítják. Az ajánlások szerint az FMS és a rokon kórképek komplex, multidiszciplináris megközelítést igényelnek. A nem farmakológiai eljárások közül a balneoterápiát és a mozgásterápiát tartják kifejezetten hatékonynak, míg a kognitív viselkedésterápia néhány betegnél hatásos lehet. Fájdalomcsillapításra elsősorban a tramadol, esetleg a paracetamol és enyhe opiátok javasoltak, kortikoszteroidok nem. A többi szer közül az amitriptilin, fluoxetin, duloxetin, milnacipran, moclobemid, pirlindol, tropisetron, pramipexol és pregabalin hatékonyságára vannak bizonyítékok [6].

ASIA- (Shoenfeld-) szindróma

A 2010-ben leírt új betegségentitás lényegében közös patogenetikai alapra hozza a fent említett betegcsoportot. Elsődlegesen az oltóanyagokban levő mikrobiális antigéneket, adjuvánsokat és konzerválóanyagokat, valamint egyéb kemikáliákat teszik felelőssé a betegcsoport legalábbis egy részének kialakulásáért [1, 4, 15, 27] (1. ábra). A fertőző ágensek molekuláris mimikri, epitópszóródás („spreading”) és poliklonális aktiváció révén indítják el az immunválaszt. Az adjuvánsok az antigének védelmét és nyirokcsomókba szállítását segítik, valamint aktiválják a Toll-like receptorokat (TLR), az antigénprezentáló sejteket és a lymphocytákat. A konzerválószerke allergiás reakciókat, antitesttermelést, túlادagolás esetén pedig toxikus reakciókat indukálnak [1, 15, 27–29].

Valóban számos példa van arra, hogy vakcináció után, feltehetőleg az adjuvánsok hatására, autoimmun reakció, manifest autoimmun betegség, köztük – a teljesség igénye nélkül – Guillain-Barré-szindróma, myelitis transversa, arthralgia/arthritis, myositis/myalgia, immunthrombocytopenia,



1. ábra

A mikrobiális antigének, adjuvánsok és konzerválószeres feltételezett immunológiai hatásai az ASIA-betegség kialakulása során

scleroderma, nephritis, encephalomyelitis, egyéb autoimmun betegség alakul ki [1, 15, 27, 30–32].

A fibromyalgia csoport betegségét sorra véve, az intramuscularis védőoltást követően a beadás helyén perzisztáló alumínium adjuváns hatására az oltást követő 3 hónap – 8 év (!) (átlagosan 53 hónap) között MFS, illetve CFS alakult ki [1, 33, 34]. Az öbölháború katonái többféle védőoltást kaptak. Megfigyelték, hogy csaknem mindegyik GWS-ben szenvedő katona vérében szkvalén elleni antitestek jelentek meg. A szintén beoltott, de GWS-t nem kapó katonákban ilyen anti-

testet nem sikerült kimutatni. A szkvalén patogenetikai szerepét CFS-ban, FMS-ban is feltételezik [1, 35, 36]. A SIAS esetében a szilikon humán adjuváns betegséget okozhat. Említettük az antipolimer antitestek lehetséges szerepét, de számos egyéb autoantitest is megjelenik szilikon hatására. Klinikailag gyakran hasonlít arthritiszre [1, 23, 24, 37]. Az 1. táblázatban foglaltuk össze az MFS, SIAS és GWS esetek, valamint egyéb posthepatitis B (HBV) és más vakcinációs esetek klinikai manifesztációit. Ezek alapján egy előzetes kritériumrendszert is megfogalmaztak [1] (2. táblázat).

1. táblázat. A posztvakcinációs betegségek klinikai manifesztációi [1]

Tünetek	MFS (n = 250)	SIAS (n = 100)	GWS (n = 4600)	Korábbi HBV- vakcináció (n = 100)	Minden korábbi vakcináció (n = 30 000)
Myalgia/myopathia/ izomgyengeség	+++	+++	+	++	+
Arthralgia/arthritis	+++	+++	++	++	+
Fáradtság/alvászavar	+++	+++	+++	++	+
Neurológiai/kognitív zavarok	+	++	++	+++	+
Láz	+	–	–	+	+
Gastrointestinalis tünetek	+	–	+	++	+
Légzőszervi tünetek	–	–	+	–	+
Bőrtünetek	–	+	+	+	+
Definiált autoimmun betegség dg.	+	+	–	+	+/-
	(33% SM)				
Autoantitestek	?	+	–	++	–
Gyorsult We	++	–	–	++	+

+: <30%; ++: 30–60%; +++: >60%.

GWS: öbölháborús betegség (Gulf War Syndrome); MFS: myofascialis fájdalom szindróma; SIAS: szilikonimplantátum-asszociált szindróma

2. táblázat. Az ASIA-szindróma azonosítására ajánlott kritériumok [1]

Major kritériumok:

- külső stimulusok (infekció, vakcina, szilikon)
- klinikai manifesztációk (myalgia/myositis/izomgyengeség, arthralgia/arthritis, krónikus fáradtság/alvászavar, neurológiai manifesztációk, pszichés manifesztációk/ emlékezőképesség/kognitív zavar, láz, szájszárazság)

Minor kritériumok:

- autoantitestek megjelenése
- a kiváltó ok megszüntetése javulást eredményez
- típusos szöveti biopszia lelet
- egyéb klinikai manifesztációk (pl. irritabilis bél)
- HLA-asszociáció (pl. HLA-DRB1, -DQB1)
- Manifeszt autoimmun betegség (pl. SM, scleroderma)

IRODALOM

- [1] Shoenfeld, Y., Agmon-Levin, N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.*
- [2] Bennett, R.: Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998; 10: 95-103.
- [3] Buskila, D.: Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2001; 13: 117-127.
- [4] Sarzi-Puttini, P., Torta, R., Marinangeli, F., et al.: Fibromyalgia syndrome: the pharmacological treatment options. *Reumatismo*, 2008; 60 (Suppl. 1.): 50-58.
- [5] Chong, Y. Y., Ng, B. Y.: Clinical aspects and management of fibromyalgia syndrome. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2009; 38: 967-973.
- [6] Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Bliddal, H., et al.: EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 536-541.
- [7] Avellaneda, F. A., Perez, M. A., Izquierdo, M. M., et al.: Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry*, 2009; 9 (Suppl. 1): S1.
- [8] Ismail, K.: A review of the evidence for a "Gulf War syndrome". *Occup. Environ. Med.*, 2001; 58:754-760.
- [9] Meyer, H. P.: Myofascial pain syndrome and its suggested role in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.*, 2002; 6: 274-283.
- [10] Levy, Y., Rotman-Pikielny, P., Ehrenfeld, M., Shoenfeld, Y.: Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus*, 2009; 18: 1226-1232.
- [11] Wolfe, F.: „Silicone related symptoms” are common in patients with fibromyalgia: no evidence for a new disease. *J. Rheumatol.*, 1999; 26: 1172-1175.
- [12] Buskila, D.: Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000; 12: 113-123.
- [13] Lacour, M., Zunder, T., Schmidtke, K., et al.: Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)—suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2005; 208: 141-151.
- [14] Appel, S., Chapman, J., Shoenfeld, Y.: Infection and vaccination in chronic fatigue syndrome: myth or reality? *Autoimmunity* 2007; 40: 48-53.
- [15] Israeli, E., Agmon-Levin, N., Blank, M., Shoenfeld, Y.: Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*, 2009; 18: 1217-1225.
- [16] McCabe, C. S., Cohen, H., Hall, J., et al.: Somatosensory conflicts in complex regional pain syndrome type 1 and fibromyalgia syndrome. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2009; 11: 461-465.
- [17] McKay, P. G., Duffy, T., Martin, C. R.: Are chronic fatigue syndrome and fibromyalgia the same? Implications for the provision of appropriate mental health intervention. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.*, 2009; 16: 884-894.
- [18] Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., et al.: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.*, 1990; 33: 160-172.
- [19] Vazquez-Delgado, E., Cascos-Romero, J., Gay-Escoda, C.: Myofascial pain syndrome associated with trigger points: a literature review. (I): Epidemiology, clinical treatment and etiopathogeny. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 2009; 14: e494-e498.
- [20] Kuan, T. S. Current studies on myofascial pain syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.*, 2009; 13: 365-369.
- [21] Gronseth, G. S.: Gulf war syndrome: a toxic exposure? A systematic review. *Neurol. Clin.*, 2005; 23: 523-540.
- [22] Emmerova, M., Jirava, F.: Is Gulf War Syndrome really a mystery? *Med. Confl. Surviv.*, 2004; 20: 209-217.
- [23] Wolfram, D., Oberreiter, B., Mayerl, C., et al.: Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. *Immunol. Lett.*, 2008; 118: 96-100.
- [24] Baldwin, C. M., Jr., Kaplan, E. N.: Silicone-induced human adjuvant disease? *Ann. Plast. Surg.* 1983; 10: 270-273.
- [25] Cooper, C.: Multiple chemical sensitivity in the clinical setting. *Am. J. Nurs.*, 2007; 107: 40-47., quiz 48.
- [26] Spencer, T. R., Schur, P. M.: The challenge of multiple chemical sensitivity. *J. Environ. Health*, 2008; 70: 24-27.
- [27] Rose, N. R.: Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus*, 2010. 19: 354-358.
- [28] Hornung, V., Bauernfeind, F., Halle, A., et al.: Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 847-856.
- [29] Eisenbarth, S. C., Colegio, O. R., O'Connor, W., et al.: Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature*, 2008; 453: 1122-1126.
- [30] Slade, B. A., Leidel, L., Vellozzi, C., et al.: Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009; 302:750-757.
- [31] Lasky, T., Terracciano, G. J., Magder, L. et al.: The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 1797-1802.
- [32] Haug, C.: The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA*, 2009; 302: 795-796.
- [33] Gherardi, R. K., Coquet, M., Cherin, P., et al.: Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*, 2001; 124: 1821-1831.

- [34] Exley, C., Swarbrick, L., Gherardi, R. K., Authier, F. J.: A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med. Hypotheses*, 2009; 72: 135-139.
- [35] Gherardi, R. K.: [Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome]. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2003; 159: 162-164.
- [36] Asa, P. B., Cao, Y., Garry, R. F.: Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp. Mol. Pathol.*, 2000; 68: 55-64.

- [37] Bar-Meir, E., Teuber, S. S., Lin, H. C., et al.: Multiple autoantibodies in patients with silicone breast implants. *J Autoimmun* 1995; 8: 267-277.

(Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, DEOEC Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98, 4032. Telefon/fax: 52/255-091; E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)

Immunológiai szótár

alloantigének Különböző (allélikus) formái annak az antigénnek, amelyet ugyanaz a génlokusz kódol a faj valamennyi egyedében. Bizonyos hisztokompatibilitási antigéneket például ugyanaz a lokusz kódol, de egyedi eltérések tapasztalhatók.

allogén Fajon belüli genetikai különbözőség (transzplantációs terminológia)

allograft Egy adott faj két, genetikailag különböző egyede közötti graftcsere; pl. nem beltenyésztett törzsön belül az egyes egyedek között, vagy két beltenyésztett törzs egyedei között.

allograft-kilökődés Az allograft immunológiai kilökődése, amely a recipiens szöveteiben létrejövő, a graft ellen irányuló specifikus immunválasz következménye. A donor és a recipiens hisztokompatibilitási antigénjeinek inkompatibilitása okozza. A kilökődés alapvetően a sejtközvetített immunválasz eredménye, és a graft lymphocytás infiltrációja jellemzi. Antitestek általában nem játszanak fontos szerepet.

allotípus Proteinmolekulák közötti, szerológiai azonosítható különbség, amely egy egyszerű genetikai lokusz alléljaként öröklődik. Számos allotípus az immunglobulin nehéz és könnyű láncban levő aminosavcseréknek felel meg, pl. a Gm-allotípus és a Km-allotípus. Azt az epitópot, amelyet ezek az aminosavak hoznak létre, allotópnak nevezzük. Az allotópok az immunglobulinok konstans és variábilis régiójában egyaránt előfordulnak.

allotóp (allotípus-determináns) A proteinnek az a szerkezeti része, amely megkülönbözteti az illető fajon belül más egyedek azonos proteinjétől.

alternatív komplementaktiválási út (alternatív út) Az a folyamat, amely során a C3 komplementkomponens lehasad, és C5-C9 képződik, a C1, C2 vagy C4 komponensek részvétele nélkül. A folyamatot aktiválhatják bakteriális endotoxinok specifikus antitest jelenléte nélkül, különféle gomba- vagy baktériumeredetű poliszacharidok vagy humán IgA.

alumíniumadjuváns Proteinantigéneket oldatukból erőteljesen adszorbeálva, azokkal csapadékot képező alumíniumvegyületek, pl. alumínium-hidroxid gél, alumínium-foszfát, alumínium-szulfát és sói, mint pl. az ammónium-alumínium-szulfát $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ és a kálium-alumínium-szulfát. Állatokba oltva a csapadék depót hoz létre, amelyből az antigén csak lassan szabadul fel.

alveolaris macrophag Mononukleáris fagocita, amely a tüdőalveolusok falához lazán tapadva található. A keringő monocytából származik, amelyek in situ mennek keresztül érési folyamatokon. A tüdő fejlődése során korán jelennek meg, és metabolikusan alkalmazkodnak a nagy O_2 -nyomáshoz és a tüdő sejtfelszíni anyagainak jelenlétéhez. Ez utóbbit fagocitózissal távolítják el, amelynek következményeként jellegzetes citoplazmikus, ún. „myelinfigurák” jönnek létre. Az alveolusokba jutó részecskéket – ideértve a mikroorganizmusokat is – szintén eltávolítják. A T-sejtekre immunszuppresszív hatással vannak, mivel folyamatosan prosztoglandint (PGE_2) és vérlemezke-aktiváló faktort (PAF) termelnek. Krónikus gyulladásban epitheloid sejtekké és óriássejtekké differenciálódhatnak, amelyek proteolitikus enzimeket, kemotaktikus faktorokat (IL-8) és fibroblastnövekedési faktorokat (PDGF) termelnek.

aly Beltenyésztett egértörzs immunhiányos mutációja. Ezekben az egerekben nem fejlődnek ki a nyirokcsomók és a Peyer-plakkok, egyéb lymphoid szöveteik azonban normálisnak tűnnek.

amyloidosis A szövetekben oldhatatlan proteinszálak lerakódása által okozott betegség, amely gyakran az érintett szervek működésképtelenségét okozza. A szisztémás amyloidosisnak két fő formája van: a) reaktív amyloidosis, amelyet az akut fázis proteineiből származó szálak jellemeznek; ezeket szérum amyloid protein-A-nak (SAA) nevezzük. Ez a forma található krónikus gyulladásos betegségekben, mint pl. reumatoid arthritisben. b) Immunsejtes amyloidosis, amelyben a szálak immunglobulin könnyű láncokból származnak. Ez a forma a szabad könnyű láncok túlermelődésére jellemző (myeloma multiplex, Waldenström-macroglobulinaemia).

A biológiai terápia és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PMLE) összefüggései rheumatoid arthritisben: a JC-vírus lehetséges szerepe

BODOKI LEVENTE OH., SZÉKANECZ ZOLTÁN

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus progresszív sokízületi gyulladás, mely az ízületek destrukciója és deformitása révén a betegek fájdalmas mozgáskorlátozottságát, rokkantságát és életminőségük jelentős romlását idézi elő. Mai lehetőségeinkkel, így a biológiai terápiával az RA-ban szenvedők panaszai enyhíthetők, a progresszió lassítható, időlegesen akár meg is állítható. Ilyen biológiai terápiás szer a B-sejt-gátló rituximab, amelyet hazánkban 2006-ban törzskönyveztek az RA második vonalbeli kezelésére. Az RTX, bár egyedül is hat, methotrexattal kombinálva csökkenti az RA tüneteit, a gyulladást, lassítja a radiológiai progressziót. Kedvező továbbá, hogy a rituximab mellékhatásprofilja szűkebb, mint a TNF- α -ellenes kezelésé.

2006 decemberében figyelték meg az első progresszív multifokális leukoencephalopathia (PMLE) eseteket a lymphomák és néhány esetben az RA RTX kezelése mellett. Ugyancsak közöltek PMLE eseteket natalizumab (sclerosis multiplex) és efalizumab (psoriasis) mellett. A PMLE ritka, de halálos szubakut központi idegrendszeri betegség, amit a Polyomavirus genusba tartozó JC-vírus okoz.

Ebben a munkában a téma nemzetközi irodalmáról adunk áttekintést, majd a kölni egyetemmel kollaborációban végzett, a JC-vírus szerepére vonatkozó kutatások kezdeti eredményeit foglaljuk össze.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, PMLE, rituximab, JC-vírus

BIOLOGICAL THERAPY AND PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY (PMLE) IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ROLE OF JC-VIRUS

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive inflammatory disease, which may cause joint deformities leading to limitations of motion and disability. Current therapeutic tools, such as biological therapy, may relieve symptoms, slow down or even halt progression. Rituximab (RTX) is a biologic agent, an antibody against B cell CD20 antigen. RTX was approved for the treatment of RA in 2006.

The first cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PMLE) were reported during biological therapy in December 2006. PMLE may occur during RTX treatment of lymphomas and, in very few cases, RA, as well as during natalizumab (multiple sclerosis) or efalizumab (psoriasis) treatment. PMLE is a very rare, subacute, deadly disease of the central nervous system caused by the Polyomavirus JC-virus.

Here we review the literature on PMLE caused by biological therapy and also present preliminary data on the role of JC-virus.

Keywords: rheumatoid arthritis, PMLE, rituximab, JC-virus

Bevezetés

Rituximabkezelés rheumatoid arthritisben

A rheumatoid arthritis (RA) autoimmun patogenezisű, gyulladásos mozgásszervi kórkép, amely megfelelő terápia és gondozás hiányában mozgáskorlátozottsághoz, sőt rokkantság-

hoz vezethet. Az RA nem ritka betegség, geográfiai különbségeket mutatva prevalenciája 0,5–1% között van, így hazánkban legalább 50 ezer beteggel kell számolnunk [1, 2].

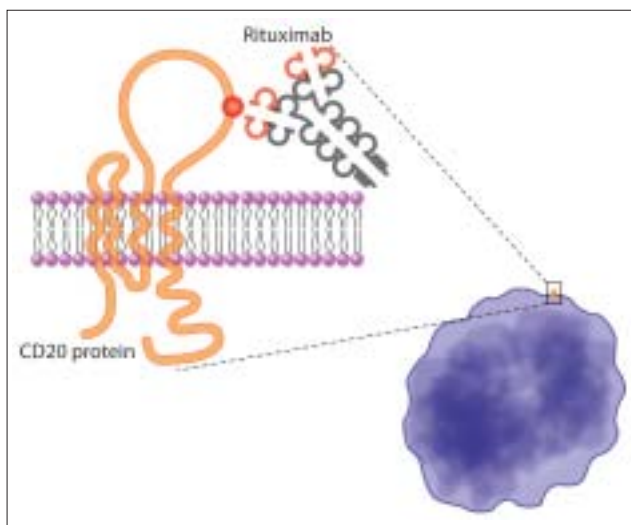
Az RA kezelésében alkalmazott kortikoszteroidok és betegségmódosító szerek (DMARD: methotrexat, leflunomid, sulfasalazin) a betegek 15–20%-ában hatástalanok vagy ezeket mellékhatások miatt le kell állítani [1, 3, 4]. Az immunrendszer

és a gyulladásos kaszkád egy adott pontján ható, célzott biológiai terápia, ezen belül a tumornecrosis faktor (TNF- α) gátlók (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) jelentős áttörést jelentettek az RA terápiájában [5–7]. Sajnos azonban ezek egyrészt nem minden esetben adhatók, másrészt ezekkel sem érhető el 100%-ban siker. A TNF-gátlókra rezisztens betegek aránya is 10–15%-ra tehető [6, 8], ezért szükség van új terápiás stratégiák kialakítására.

A rituximab (RTX) egy egér-humán kiméra CD20-ellenes monoklonális antitest, amely a B-lymphocyták felszínén található CD20-hoz kötődve ezen sejtek pusztulását idézi elő [8–10] (1. ábra). Már jó ideje sikerrel alkalmazzák non-Hodgkin lymphomás betegek esetében, 2006-ban pedig hazánkban is törzskönyvezték TNF- α -gátlókra nem reagáló RA második vonalbeli kezelésére [10, 11]. A közelmúltban megjelent, az RTX-szel kapcsolatos Európai Reumaliga (EULAR) konszenzus állásfoglalás [8], mely összefoglalja a szerrel kapcsolatos jelenlegi álláspontot, a gyakorlati alkalmazhatóságot.

A rituximab (MabThera, Roche) 500 mg-os ampullás kiszorításban érhető el. A szert két 1000 mg-os (2 ampulla) infúzióban alkalmazzuk az 1. és 15. napon. Ezzel teljes B-sejt-depleció érhető el, vagyis a CD19+ sejtek eltűnnek a keringésből. Újabb kezelésre legalább 6 hónap eltelte után nyílik lehetőség.

A nagyobb klinikai vizsgálatok [12–15] igazolták, hogy bár a szer monoterápiában is hat, methotrexattal (MTX) kombinálva az Amerikai Reuma Kollégium (ACR) kritériumainak megfelelően hatékonyabb. Az RTX csökkenti az RA tüneteit, a gyulladást, lassítja a radiológiai progressziót. Farmakoökonomiai vizsgálatok igazolták költséghatékonyságát is [15, 16]. Az RTX-et szerte a világon bázisterápiára (beleértve legalább egy TNF-gátlót) refrakter RA-s betegeken alkalmazzák [8], hazánkban TNF-gátlóra refrakter esetekben a második vonalban alkalmazható a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium protokollja szerint [1].



1. ábra

A rituximab molekuláris szerkezete

A biológiai terápia kockázatai

Ami a biológiai szerek mellékhatásait illeti, az anti-TNF-kezelés kapcsán gyűlt össze a legtöbb tapasztalat [5]. Általánosságban mind az öt anti-TNF szernél hasonló kockázatok figyelhetők meg, némi különbséggel. A TNF- α -ellenes kezelés legfőbb veszélye az infekció. Elsősorban a latens tuberculosis fellobbanása jellemző, általában nem új fertőzésről van szó. Emellett autoimmun jelenségek, demyelinisatiós kórképek, esetleg szekunder tumorok jelenthetnek veszélyt [7, 18].

Az RTX mellékhatásprofilja a TNF- α -étől több tekintetben eltér. B-sejt-gátlás mellett a tbc-rizikó nem fokozódik, így RTX-kezelés előtt tbc-szűrés nem szükséges. Ezzel szemben, miután bizonyos vírusfertőzések gyakoribbak lehetnek, a hepatitis B- és C-szűrés kötelező. RTX esetében a szekunder autoimmun jelenségek és a demyelinisatio nem jelentenek problémát, sőt B-sejtes autoimmun kórképekben, így SLE-ben, Sjögren-szindrómában a B-sejt-gátlás igen hatékony. Vannak B-sejt-gátlóval tapasztalatok sclerosis multiplexben is. A lymphomagyakorosság nemhogy növekedne RTX mellett, hanem, mint láttuk, épp ezek kezelésére fejlesztették ki. Ugyancsak megfigyelték, hogy az RTX autoimmun kórképekben is csökkentheti a szekunder lymphoma kialakulását. Emellett magunk és mások a RTX-terápia vasculoprotectiv hatását vetették fel [7, 8, 10, 11, 19–22].

Az RTX-kezelés összességében tehát viszonylag kevés mellékhatással jár. Az első infúzió után jelentkezhet láz, tachycardia, szédülés, amely a nagyfokú citokinkiáramlásnak köszönhető. Később ez már nem ismétlődik. Emiatt premedikáció szükséges RTX-kezelés előtt: 100 mg kortikoszteroid, antihisztamin és paracetamol. Az infekció a B-sejt-számcsökkenés ellenére sem gyakoribb. Ritka mellékhatásai továbbá a thrombocytopenia, mellkasi fájdalom, láz, légzőszervi infekció, cystitis, bőrrytherma.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia biológiai terápia mellett

Az amerikai Food and Drug Administration (FDA) már 2005 februárjában figyelmeztetett a biológiai terápia csoportjába tartozó natalizumab- (anti- α 4 β 1 integrin; 1. táblázat) terápia esetén fellépő veszélyes mellékhatásra, a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PMLE) gyakoribb jelentkezésére. A natalizumabot (Tysabri) 2004 novemberében regisztrálták sclerosis multiplex kezelésére, illetve kipróbálás alatt áll Crohn-betegségben és arthritisekben is. Ez a molekula volt az első IgG4 izotípusú antitest a VLA-4 integrin adhesziós receptor α 4-alegysége ellen. Ez a komplex aktivált lymphocyták, monocyták és egyéb leukocyták felszínén expresszálódik. Már 2005-ben is tapasztalták 2 betegnél a PMLE kialakulását natalizumabterápia mellett [23]. 2006 decemberében figyelték meg az első PMLE eseteket RTX-kezelés mel-

1. táblázat. A PMLE kiváltásában szerepet játszó szerek főbb tulajdonságai és az eddigi esetek

	Rituximab	Natalizumab	Efalizumab
Célpont	CD20	$\alpha 4$ integrin alegység	αL -integrin (LFA-1, CD11a) alegység
Érintett sejtek	B-sejtek	T-sejtek	T-sejtek
PMLE esetek	57	13	3
Halálos esetek	51	3	3
Mortalitási ráta	89%	23%	67%
Becsült gyakoriság	1/4000	1/1000	1/400

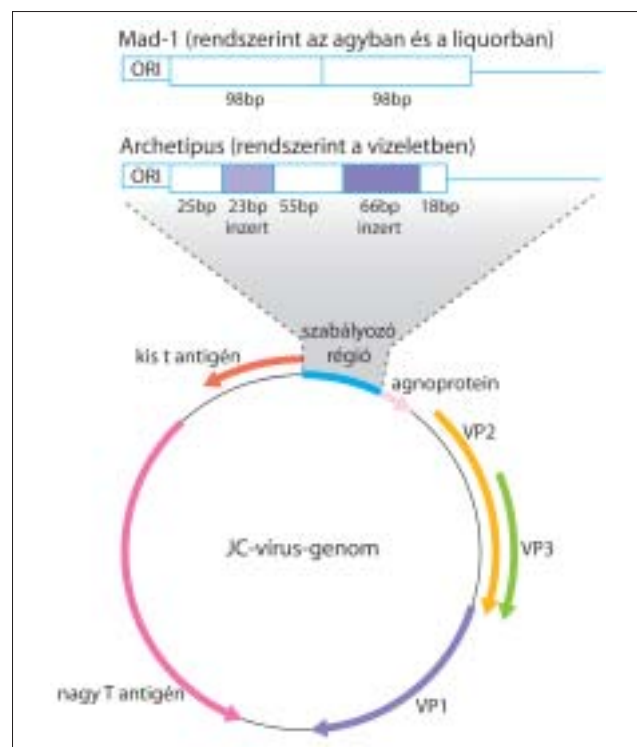
lett lymphomás betegekben, így az FDA figyelmeztetése erre a szerre is kiterjedt [23–26]. Végül 2008 októberében a psoriasisban használt, szintén integringátló efalizumab (Rap-tiva; anti-LFA-1 integrin antitest) alkalmazása mellett is leírtak hasonló eseteket [23]. Ezt követően az efalizumabot a gyártó visszavonta a forgalomból. 2005-ben a natalizumabot is visszavonták, de 2006 júniusában mégis visszahozták a piacra [23]. A három szer kapcsán a múltban jelentett eseteket az 1. táblázat foglalja össze.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia – irodalmi áttekintés

JC-vírus és PMLE

A Polyomaviridae család Polyomavirus genusába tartozó JC-vírus és BK-vírus burok nélküli, dupla szálú DNS-vírusok (2. ábra). Nevüket azon daganatos betegek nevének kezdőbetűiből kapták, akikben először izolálták őket. Szerológiai kutatások során kiderült, hogy szinte a világon igen gyakoriak a Polyomavirus-fertőzések. A fertőzések legtöbbször azonban tünetmentes vagy igen enyhe tünetekkel jár. Természetes gazdáikban nem okoznak rosszindulatú daganatos elfajulást, de laboratóriumi körülmények között, kísérleti állatokban indukálhatnak tumort. Az infekció a legsúlyosabb komplikációkat daganatos vagy immunszupprimált betegekben okozza.

Korábban nem sokat tudtunk a vírus átviteléről, illetve a targetsejtekről. A legújabb eredmények alapján kijelenthető, hogy a vírus vizelettel és légúti szekrétumok révén terjed. A BK-vírus leginkább a vesét, a JC-vírus szintén a vesét, valamint a B-sejteket és a monocyta-macrophag rendszert érinti. A JC-vírus sejt kultúrákban a szerotoninerg 5-HT_{2a} receptorokhoz kötődve képes megfertőzni az astrogliasejteket. Ez a receptor más humán sejteken is expresszálódik, többek között a vese epithelialis sejtjein, a B-lymphocytákon, thrombocytákon, gliasejteken és neuronokon.



2. ábra

A JC-vírus szerkezete [27]

Bár, mint láttuk, a JC-vírus receptorai sok humán sejten kifejeződnek, illetve a JC-vírust már sok humán sejtéből izolálták, mégis igen nehéz a vírust humán sejttenyésztésben szaporítani. A vírus 5,13 kb nagyságú, dupla szálú DNS-sel rendelkezik. A virális transzkripció a DNS mindkét szálán zajlik. A nagy T és a kis t antigének korai génjei, amelyek a virális transzformációban, génregulációban és -replikációban vesznek részt, az óramutató járásával ellentétes irányban vannak kódolva. A nem kódoló szabályozó régiók és a késői gének, amik az agnoproteint és a víruskapszid VP1, VP2 és VP3 proteinjeit kódolják, az óramutató járásával megegyező irányban vannak kódolva. A kódoló régiót eddig még nem hozták közvetlen kapcsolatba a betegség patogenezisével. Ellenben

a szabályozó régió tartalmaz olyan egységeket, amelyek a neurológiai affinitásért felelősek. A szabályozó régió szekvenciája az archetipus, amiből az összes többi változat származik. A cerebrospinalis folyadékból és az agyszövetből izolált vírus ugyanis szabályozó régiójában mindig tartalmaz valamilyen genetikai eltérést, többek között duplikációkat, tandem ismétléseket, inszerciákat és deléciákat. Ezek mindenképpen szükségesek a vírus reaktivációjához és a betegség patogenezisének elindulásához. A JC-vírus transzkripciója és replikációja nukleáris faktorok megkötésén is múlik, ilyen például az NF-1 [27].

A vírus elleni immunitás kutatása már az 1970-es évek óta tart. Az első eljárás a hemagglutináció-gátlás volt, amely a JC-vírus humán erythrocytákat agglutináló hatásán alapszik. Ezen kívül rekombináns VP1 proteint és kvantitatív enzim immunoassay-t is felhasználtak IgG antitestek detektálására. Ezek segítségével több populációban is felmérték a JC szeropozitivitás mértékét: kb. a lakosság 2/3-ában azonosították, de az adatok nagyban változtak aszerint, hogy melyik tesztet, illetve melyik földrajzi régióban vizsgálták.

Azt is megállapították azonban, hogy a JC-vírus szeropozitivitás és az intrathecalis megjelenés sem hajlamosít a PMLE kifejlődésére. Az immunitásban nagy szerepe van a CD8+ citotoxikus T-sejteknek, amelyek megakadályozzák a fertőzés esetén a vírus továbbterjedését a szervezetben. Immunkompetens egyénekben a vírus replikációja blokkolva van, a vírus nem tud szaporodni, a fertőzés látens marad. Ha azonban károsodott immunrendszerű páciensről van szó, a BK-vírus megjelenik a vizeletben, a JC-vírus pedig a központi idegrendszerben. A fertőzés egyébként terhesekben is aktiválódhat, de a magzatra minden bizonnyal nincs hatással. A szekunder viraemia után a BK-vírus a vizeletkiválasztó rendszert károsítva haemorrhagiás cystitist okozhat, míg a JC-vírus – mivel átmegy a vér-agy gáton – a központi idegrendszerben progresszív multifokális leukoencephalopáthiához vezethet. A JC-vírus a progresszív multifokális leukoencephalopathián kívül JC-vírus encephalopathiát és meningitist is okozhat [27–29].

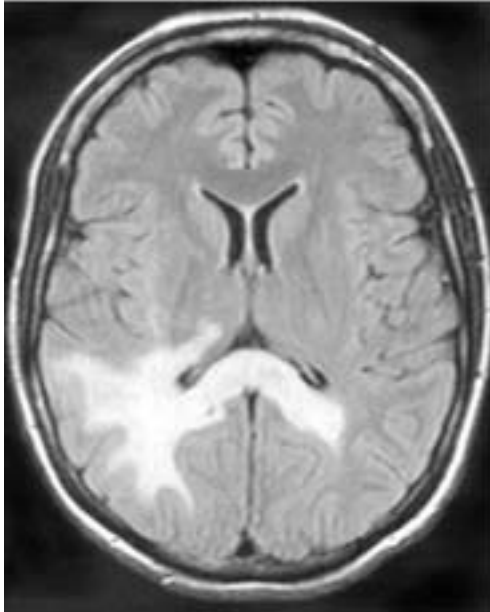
A PMLE ritka, de halálos, szubakut betegség [27, 28]. A PMLE-t először 52 évvel ezelőtt Astrom és munkatársai [30] írták le, mint a CLL és a Hodgkin-kór komplikációját. A betegség virális természetére 1967-ben derült fény [31], magát a JC-vírust pedig először 1971-ben izolálták [27, 32]. A betegség prognózisát figyelve kijelenthető, hogy a betegek 1-4 hónap alatt meghalnak, a maximum túlélés pedig két év. A HIV megjelenése, tehát az 1980-as évek előtt a PMLE igen ritkán jelent meg, legfőképpen hematológiai malignus betegségekben bukkant fel. A HIV megjelenése után a betegség az AIDS betegek 5%-ában mutatkozott. Az 1979-es 1,5 haláleset/10 000 000 lakos/év az 1987-es évre 6,1 haláleset/10 000 000 lakos/évre emelkedett. A PMLE ma elsősorban szerzett immunhiányos tünetegyütteshez (AIDS), lymphomákhoz, leukaemiákhoz, carcinomákhoz, sarcoidosishoz, tu-

berculosishoz, szervtranszplantáció utáni gyógyszeres, immunosuppresszív kezeléshez társultan alakul ki. Éppen ezért elsősorban a középkorú, illetve az idősebb generáció betegsége. Ritka betegség ugyan, de – mint láttuk és adatok is ezt támasztják alá –, a HIV-fertőzés elterjedtsége miatt egyre gyakrabban jelentkezik. Ritkán észlelték anoxia után is. A JC-vírus elsősorban az oligodendrocytákat támadja meg, diffúz demyelinisatiót okozva. Az elváltozás elsősorban a cerebrális hemisphaeriumok és a cerebellum fehérállományát érinti. Jellemzőek az igen nagy méretű astrocyták, amelyek szabálytalan alakúak, és a normális mennyiségű DNS többszörösét tartalmazzák. A szövettani képen a gyulladásos sejtek azonban mindig hiányoznak, az agyszövetben soha nincs perivascularis lymphocytás beszűrődés. A nervus opticus, illetve a gerincvelő általában nem érintett. Érdekeség, hogy PMLE-s betegekben többször figyeltek meg agyvérzést, annak ellenére, hogy ez egy fehérállományt érintő betegség [26, 27, 33].

A klasszikus tünetek a dementia, fokális corticalis diszfunkció, hemiparesis, látászavar, disarthria. Jelentkezik még izomgyengeség, szenzoros deficit, hemianopsia, kognitív diszfunkció, aphasia, koordinációs és egyensúlyzavar. Fejfájás általában nem kíséri. Láz sem jellemző, és egyéb szisztémás tüneteket sem találhatunk. A cerebrospinalis folyadék általában eltérés nélküli, ritkán enyhe nyomásemelkedés, fehérvérsejtszám-emelkedés, illetve proteintúlsúly észlelhető. A folyamat akár tetraplegiáig és comáig is progrediálhat. Komputertomográfia segítségével hipodenzitást látunk. A mágneses rezonanciás vizsgálat T2 képein is szinte mindig kimutatható a PMLE, multifokális fehér rendellenesség formájában (3. ábra). Az elektroencefalográfiás eredmény nem jellegzetes. A betegségben az antitesttiter is alacsony, mert a vírus nem vált ki jelentős immunválaszt. Maga a JC-vírus-DNS a liquorban, illetve a vizeletből PCR-technikával mutatható ki. A vírus kimutatása mindenképpen szükséges a biztos diagnózishoz. Klinikai tünetek és radiológiai elváltozások birtokában csak a „valószínűleg progresszív multifokális leukoencephalopathia” diagnózis mondható ki [27, 34].

Agyi biopsziás mintákban jól láthatók a virális zárványtestek (4. ábra). A demyelinizálódott fehérállományban a JC-vírral fertőzött gliasejtek kimutathatók (5. ábra).

A betegségnek effektív terápiája nincs. Cidofovir HIV-fertőzöttek PMLE-jében jó eredményeket mutatott a túlélés tekintetében. Újabb vizsgálatok szerint a cidofovir által biztosított túlélés sem biztosít szignifikánsan hosszabb élettartamot a betegek számára. A cytarabin sok AIDS-betegben volt képes a betegség stabilizálására. A tünetek ugyan megmaradtak, de a PMLE nem progrediált tovább. A mirtazapin, egy szerotoninreceptor-blokkoló készítmény is alkalmazható a betegség terápiájában. Sejtkultúrákon nyert eredmények alapján még egy antimaláriás szer, a mefloquin alkalmazása is felmerült. Habár a betegség még mindig gyógyíthatatlan, a HIV-fertőzés kezelésének kilencvenes években történt rob-

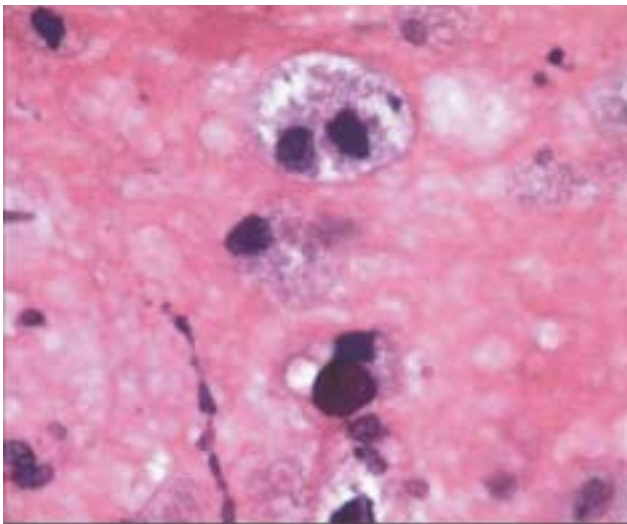


3. ábra

Agyi MRI, T2 súlyozás. A laesio a temporalis és occipitalis lebenyek és a corpus callosum területén helyezkedik el

(Forrás: <http://www.theaidsreader.com/display/article/1145619/1388691>)

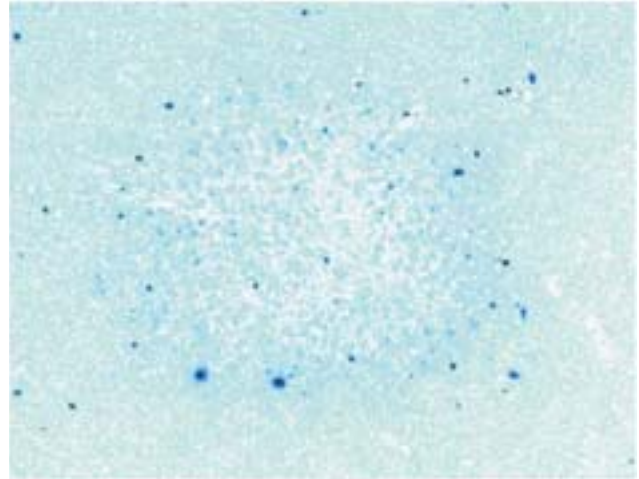
banásszerű fejlődése miatt a HIV-pozitív PMLE-s betegek ma már tovább élnek. Elektronmikroszkóp segítségével virionok tömege mutatható ki az oligodendroglia sejtek magjában. Amikor a PMLE-t diagnosztizálják, a betegség már az irreverzibilis agykárosodás stádiumában van [26, 34, 35].



4. ábra

Agyi biposziás minta virális inclusiós testekkel (HE festés, 1000× nagyítás)

(Forrás: <http://www.theaidsreader.com/display/article/1145619/1388691>)



5. ábra

A fehérállomány demyelinizálódott része, JC-vírustal fertőzött gilasejtekkel körülvéve [26]

PMLE rituximabkezelés mellett (2007–2010)

Az American College of Rheumatology (ACR) 2007-ben foglalkozott először a témával [36]. Calabrese és munkatársai [36] adatai szerint natalizumabterápia mellett a betegek 0,1%-ában alakul ki PMLE. Az RTX szerepéről is beszámolnak. Két, rituximabbal kezelt beteg esetén is tapasztalták a betegség megjelenését. 2007-ben az ACR 36 PMLE-s betegen végzett vizsgálatot esetén. Ezen betegek kétharmada szenvedett SLE-ben, ami arra enged következtetni, hogy az SLE önmagában is hajlamosít PMLE-re. A túlélés szempontjából a legfontosabb az immunszupprimált állapot minél korábbi visszafordítása [23, 25, 26, 36].

Yokoyama és a Japán Hematológiai Társaság munkacsoportja [24] 2008-ban egy 48 éves nő esetén keresztül mutaja be a progresszív multifokális leukoencephalopathia kórlefolyását. Ezen keresztül képet kaphatunk a betegség súlyosságáról és a megfelelő antivirális szerek kifejlesztésének szükségességéről. A betegnek diffúz nagy B-sejtes lymphomája volt, terápiaként pedig RTX-et, cyclophosphamidot, doxorubicint, vincristint és prednizolont (R-CHOP) kapott. Az öt R-CHOP-kezelés alatt a beteg bizonyos neurológiai tüneteket (beszédzavar, egyensúlyzavar) vett észre magán, valamint magas láza is volt. Pneumocystis jiroveci-pneumóniája is kifejlődött. Később a tünetek súlyosbodtak, és spasticus paresis is jelentkezett. T2 súlyozott MRI-képeken hiperintenzitás jelentkezett a jobb cerebellaris hemisphaeriumban. A cerebrospinalis folyadékból ki lehetett mutatni a JC-vírust. Intravénás és intrathecalis cytarabin infúzió ellenére a beteg 5 hónappal a progresszív multifokális leukoencephalopathia diagnózisa után meghalt. A japán kutatók is kiemelik, mint azt korábban is láttuk, hogy a PMLE biztos diagnózisához több vizsgálatra van szükség. A teljes fizikális vizsgálat és klinikai kép mellett neurológiai képalkotó eljárások is szükségesek. Akár agybiopszia is indikált lehet, a

beavatkozás invazivitása ellenére. Ez rossz általános állapotú, idős embereknel elhagyható, megelégedve a képkötő eljárások nyújtotta információval. PCR segítségével a liquorból kevésbé invazív eljárással is kimutathatjuk a JC-vírus DNS-ét. Ennek szenzitivitása 74, specificitása pedig 96%-os. Az MRI is jellegzetes képet ad. T1 súlyozott képeken a jelintenzitás csökkenését, T2 súlyozott képeken a jelintenzitás erősödését várjuk a kóros régiókban [24].

Epker és munkatársai [34] 2009-ben 5 betegről számolnak be, akikben PMLE-t diagnosztizáltak. Ezek a betegek dermatomyositisben, Waldenström-betegségben, kettejük non-Hodgkin-lymphomában szenvedett, egyiküknek pedig vese-transzplantációja volt. A következő eredményekre jutottak: majdnem minden, a celluláris immunitás károsodásával járó betegség esetén fokozott a PMLE esélye; a PMLE diagnózisához nélkülözhetetlen a pozitív PCR, a klinikai kép, egy jellegzetes CT és MRI. A HIV-fertőzött PMLE-s betegek HAART-terápiával kezelhetők.

A témával kapcsolatban 2009-ben a Blood is megjelentetett egy átfogó statisztikát [26]. Carson és munkatársai [26] az FDA 1997–2008-ig terjedő adatait tekintik át. Összesen 57 beteg adatait gyűjtötték össze, akik PMLE-ben betegedtek meg RTX-kezelés során. A betegek mindegyike HIV-negatív volt. Ez volt az első nagy tanulmány ebben a témában, amely csak HIV-negatív betegek adatait használta fel. Az 57 beteg közül 52 lymphoproliferatív betegségekben, 2 SLE-ben, egy RA-ban, egy autoimmun pancytopeniában, egy pedig immun-thrombocytopeniában (ITP) szenvedett. A betegség megjelenése és az utolsó RTX-terápia közötti átlagos időtartam 5,5 hónap volt. A PMLE diagnosztizálása után a betegek még átlagosan két hónapig éltek. Összességében a PMLE 90%-ban halálosnak bizonyult.

A cikk szerzői és mások is kiemelik, hogy a HIV-fertőzés megjelenése előtt a PMLE esetek döntő többsége hematológiai malignus folyamat után alakult ki. Hematoonkológiai kórfolyamatok esetén az esély PMLE kialakulására 0,07%. Leginkább veszélyeztetettek a krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedők, 0,5%-os valószínűséggel. A legtöbb tanulmány szerint a PMLE-s betegek 80%-a HIV-fertőzött, 13%-a hematoonkológiai kórfolyamatban szenved, 5%-uk transzplantáción átesett beteg, míg 2%-uk valamilyen krónikus fertőzésben szenved. Az RTX-szel kapcsolatban először kilenc évvel az FDA engedélye után, 2006-ban mutatkoztak problémák. 2006-ból származnak az első adatok non-Hodgkin-lymphomában szenvedő emberek súlyos virális fertőzéseiről RTX-terápia mellett. A fertőzéseket többek között hepatitis B-vírus (HBV), cytomegalovírus (CMV), herpes simplex vírus (HSV), varicella zoster vírus (VZV), nyugat-nílusi vírus és JC-vírus okozták. 2007-ben már nemcsak az FDA, hanem a European Medicines Agency (EMA) és a World Health Organisation (WHO) is figyelmeztetett a veszélyre két SLE-s beteg PMLE szövődménye kapcsán. 2008 szeptemberében az FDA „Dear Health Care Professional” leveleket adott ki,

melyekben egy RA-s beteg esetét bemutatva közlik, hogy a beteg 18 hónappal az utolsó RTX-terápiát követően meghalt [26, 36].

Ami a PMLE-s betegek kezelésének egyéb körülményeit illeti, az FDA statisztikájában szereplő betegek közül a RTX-kezelés mellett 7 beteg haemopoeticus őssejt transzplantációt, 26 beteg purinanalógokat, 39 beteg alkiláló szereket is kapott. Sok esetben RTX-et és kortikoszteroidot együtt alkalmaztak, volt eset, hogy az RTX és a kortikoszteroid mellett azathioprint is szedett a beteg. Az SLE-s és az RA-s betegek kortikoszteroidokat, alkiláló szereket, MTX-et és TNF-gátló biológikumokat is kaptak. Átlagosan 16 hónapos infúziós kezelés, átlag 6 ciklus után alakult ki PMLE RTX mellett [26, 36].

A klinikai tünetek megoszlása a következő volt: 54%-ban jelentkezett dezorientáció, 33%-ban motoros gyengeség vagy hemiparesis, 25%-ban a motoros koordináció zavara, 21%-ban beszédzavar, 18%-ban látászavar. A PMLE diagnózis MRI segítségével, illetve a JC-vírus liquorból való kimutatásával történt. A laboratóriumi leletek közül a legfontosabb a CD4+-sejtszám: az 500 sejt/mikroliter sejtszám alatti betegek esetében a betegség gyorsabban alakult ki. Az egyik betegnél bebizonyosodott azonban, hogy ez sem mindig teljesül, mert normális CD4+ sejtszám mellett lett beteg. Összesen 5 beteg nem halt meg a PMLE következtében. Két beteg nem kapott kezelést, a többiek cytarabin-, mirtazapin-, cidofovir- és risperidonkezelésben részesültek [26, 36].

Az RTX-szel összefüggésbe hozható betegség patomechanizmusa nem pontosan ismert. Valószínűleg sokkal összetettebb, mint egy egyszerű B-sejt-depléción. Valószínűleg a JC-vírus-partikulumokat tartalmazó pre-B-sejtek is bekerülnek a keringésbe a vírus reaktivációja során. Tanulmányok bizonyítják, hogy a T-sejtek aktivitása és citokinprofilja is megváltozik az RTX-kezelés során. Arra is fény derült, hogy a JC-viraemia megállapítása kis pozitív prediktív értékű az RTX-szel kezelt betegekben, mert a JC-viraemia incidenciája magas a lakosság körében [23, 26, 27, 36–38].

Kiemelik minden RTX-terápiát alkalmazó orvos továbbképzésének szükségességét. Emellett a betegek is oktatásra szorulnak, valamint fel kell őket világosítani a PMLE kialakulásának lehetőségéről. A gyógyszergyártóknak és az orvosoknak pedig jelenteni kell minden PMLE-s esetet RTX-terápia alatt és attól függetlenül is. A PMLE egyre gyakoribb megjelenése pedig a vírusellenes szerek új generációinak kifejlesztését is el kell, hogy indítsa. Ezzel összhangban a Genentech és a Biogen Idec biotechnológiai vállalatok és a Roche gyógyszergyár 2008–2009-ben nyílt leveleket írtak, melyekben az RTX és a PMLE kapcsolódásáról számoltak be. Arra hívták fel a praktizáló orvosok figyelmét, hogy minden PMLE-es esetet, amely az RTX vagy egyéb biológiai terápiás szerek alkalmazása kapcsán lép fel, jelentsenek [23, 36].

Próbáltak összefüggést keresni az RTX és a másik két PMLE-t okozó szer, a natalizumab és efalizumab között. Korábban azt gondolták, hogy csak azok a gyógyszerek játsza-

nak szerepet a PMLE kialakulásában, amelyek a VLA-4 integrinen keresztül hatnak (natalizumab), de a két másik gyógyszer arra hívta fel a figyelmet, hogy a betegséget okozó JC-vírus szerepét és reaktiválódását kellene jobban megismerni. A kutatás ekkor olyan irányt vett, amelyben megpróbálták kimutatni, hogy ezek a gyógyszerek milyen esetekben teszik a betegeket érzékenyebbé a betegség kialakulására. A PMLE extrém ritka, de bizonyos állapotok hajlamosítanak rá (AIDS, malignus betegségek, SLE stb.). Ha a vírus reaktiválódik, bekerül a központi idegrendszerbe, és halálos PMLE-t okoz. A natalizumab hatásai gyorsan visszafordíthatók, ezért ha sikerülne a PMLE-re nagy kockázatúakat azonosítani, a betegek meggyógyulhatnak. A natalizumab segítségével arra vonatkozóan is adatokat szereztek, hogy az RTX hogyan válthatja ki a PMLE-t. Mindkét gyógyszer, eltérő mechanizmusokkal ugyan, de növeli a csontvelőből a haemopoeticus őssejtek és a pre-B-sejtek kiáramlását. Ezen sejtek egy része azonban JC-vírust tartalmaz, és így a kórokozó replikálódhat [23, 29–42].

A virusteória és a B-sejtekre való hatás mellett az FDA azt is közölte, hogy, legalábbis a natalizumab esetében, a kockázat az infúziók számával párhuzamosan növekszik [43].

A fenti események időbeli sorrendjét és az FDA intézkedéseit a 2. táblázat foglalja össze.

Kutatás a Kölni Egyetemen: rövid áttekintés

A Kölni Egyetem klinikája is rendszeresen kezel RA-ban, egyéb autoimmun betegségekben és hematológiai kórképekben szenvedő betegeket RTX-szel. ERASMUS ösztöndíj keretében alkalmam volt betekinteni az ottani munkába, és

részt venni a biológiai terápia ilyen irányú mellékhatásainak kutatásában. Az adatok feldolgozása és a publikáció készítése folyamatban van, a munkacsoport vezetőjétől (dr. med. Andrea Rubbert-Roth) arra kaptam felhatalmazást, hogy ebben a munkában előzetes adatokat közöljek.

Összesen 24 beteg dokumentációjához és az egyetem számítógépes rendszerében lévő laboratóriumi eredményeikhez kaptam hozzáférést. Munkám során azt vizsgáltam, hogy az RTX-kezelés milyen feltételek mellett hajlamosít idegrendszeri tünetek kialakulására.

A legfiatalabb beteg 34 éves, a legidősebb 79 éves, az átlagéletkor 58,2 év. A 24 betegből 17 beteg RA-ban, 2 Wegener-granulomatosisban, egy RA-SLE overlap szindrómában, egy sarcoidosisban, egy antifoszfolipid szindrómában, egy juvenilis arthritisben (JIA), egy RA-Wegener granulomatosis overlap szindrómában szenved.

A sarcoidosisos betegnek 2006-ban már PMLE-je volt, amely korábbi RTX-kezelés nélkül jelentkezett. Ő 2006 óta cidofovir infúziót kap, eddig 8 kezelésben részesült, azóta állapota stabil.

A betegek átlagos betegségtartama 12 év. Az RA-s betegek között RF-pozitivitás 48%-ban, anti-CCP-pozitivitás 60%-ban volt tapasztalható. Korábbi DMARD-kezelést 32%-ban kaptak a betegek, szteroidkezelésben pedig 84%-uk részesül. Korábbi TNF- α -gátló kezelésben 68%, leflunomidkezelésben 48%, cyclophosphamidkezelésben 8% részesült. Az RTX infúziós kúrák száma átlagban 3,5 volt. Az RTX alkalmazása során általában félévente kapták a betegek az infúziót az 1. és a 15. napon, összesen 1000 mg-ot. IgG-csökkenés 39%-ban, IgA-csökkenés 4%-ban, IgM-csökkenés 20,3%-ban fordult elő. A B-sejtek számának csökkenése az esetek 83,33%-ában volt tapasztalható.

A JC- és BK-vírus-titerek meghatározása LightMix polyomavirus JC és BK kittel történt (TiB MOLBIOL, Köln). A szérum össz-IgG-, IgA- és IgM-koncentrációját turbidimetriával, a

2. táblázat. Az FDA intézkedései

	Rituximab	Natalizumab	Efalizumab
FDA piaci engedély	1997. november	2004. november	2003. október
PMLE figyelmeztető levelek	2006. december 2008. szeptember	2005. február 2006. június 2008. augusztus	2008. október 2009. február 2009. március
Gyógyszergyártók figyelmeztetései	2006. december 2008. szeptember	2006. június	2008. október 2008. november 2009. február
Piaci korlátozás	Nincs	2005. február– 2006. június kivonva, majd monoterápiában visszatért	2009. áprilisban kivonva
Intézkedések az USA-ban	Gyógyszer-elővigyázatosság, betegfelvilágosítás	TOUCH program. Csak monoterápia adható	

3. táblázat. Klinikai és laboratóriumi paraméterek összefüggései a JC-fertőzéssel

	JC-pozitív (n = 8)	JC-negatív (n = 16)
Átlagéletkor (év)	55	60
Átlagos betegségtartam	12	12
RF-pozitivitás (%)	22	62,5
Anti-CCP-pozitivitás (%)	44	68,8
DMARD-ot szedők (%)	22	40
Kortikoszteroidot szedők (%)	77	88
Korábbi TNF-gátló (%)	66	73
Korábbi leflunomid (%)	44	53
Korábbi cyclophosphamid (%)	11	7
Átlagos RTX ciklusok száma	3,3	3,7
Alacsony IgG (%)	22	47
Alacsony IgA (%)	0	7
Alacsony IgM (%)	22	20
Alacsony B-sejt-szám (%)	77	87

B-sejt-számot (CD19+ sejtek) citofluorimetriával, anti-CD19 antitest segítségével határoztuk meg.

A 24 betegből összesen 8 beteg (33,3%) vizeletében találtunk PCR-technika segítségével JCV-pozitivitást, értelem-szerűen 16 beteg (66,7%) JC-negatív volt. A 24 beteget JC+ és JC- csoportokra bontva, az egyes paraméterekkel való összefüggéseket a 3. táblázat szemlélteti.

Vizsgálatainkkal az RF- és anti-CCP-pozitivitás esetében észleltünk szignifikáns különbséget ($p < 0,05$). Mindkét esetben a JC-pozitivitás alacsonyabb RF-, illetve anti-CCP-koncentrációval társult.

Mint említettük, ezek korai vizsgálatok, amelyek további elemzést, megerősítést igényelnek, egyértelmű magyarázatot jelenleg nem tudunk adni a jelenségre. Ismert, hogy az RTX hatására csökken az RF és az anti-CCP [44]. A vizsgált betegcsoportban a JC-pozitívak körében volt effektívebb az RTX, okozott kifejezettebb RF- és anti-CCP-csökkenést. A kifejezettebb hatás társulhatott gyakoribb JC-vírus-reaktivációval.

Összességében azonban mindenképp az a konklúzió, hogy RTX-kezelés előtt kívánatos volna a betegek szűrése JC-vírusra és pozitivitás esetén más biológikumot lenne érdemes választani. Az a tény azonban, hogy a betegek csupán egyharmada volt JC-pozitív, közülük senkinél sem alakult ki PMLE és az irodalomban is elenyésző a klinikailag manifesztálódó PMLE a több százezer kezelt beteghez képest, továbbra is azt bizonyítja, hogy az RTX igen biztonságos szer, minimális PMLE-kockázattal.

IRODALOM

- [1] Szekanecz, Z., Aleksza, M., Antal-Szalmas, P., al.: Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin

treatment in systemic sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects. *Clin. Rheumatol.*, 2009; 28: 347-350.

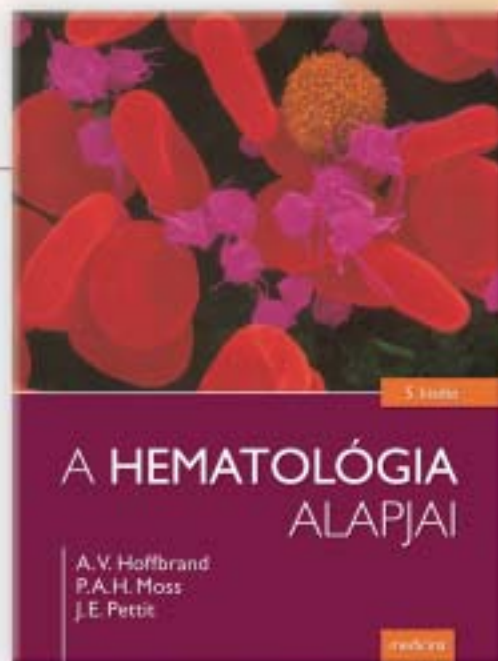
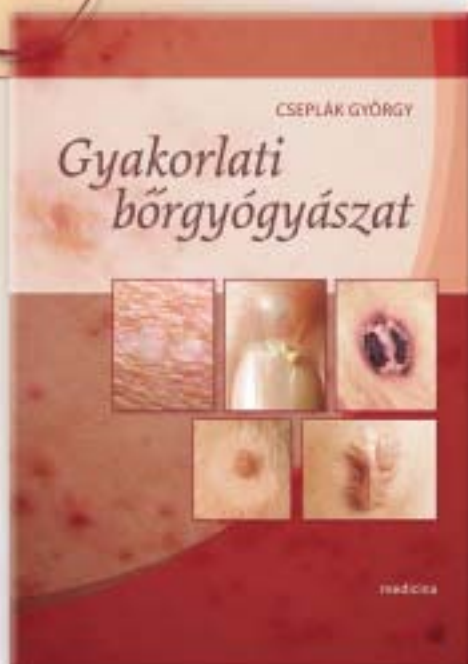
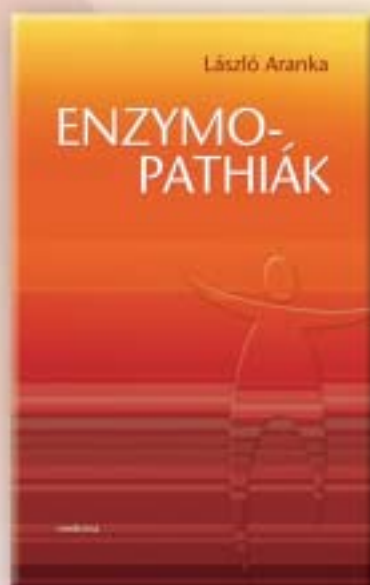
- [2] Kiss, C. G., Lovei, C., Suto, G., et al.: Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 1688-1690.
- [3] Gaffo, A., Saag, K. G., Curtis, J. R.: Treatment of rheumatoid arthritis. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2006; 63: 2451-2465.
- [4] Fleischmann, R., Iqbal, I., Nandeshwar, P., Quiceno, A.: Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf.*, 2002; 25: 173-197.
- [5] Tamasi, L., Szekanecz, Z.: Biological therapy of arthritis and systemic autoimmune diseases. *Orv. Hetil.*, 2007; 148 (Suppl. 1): 63-70.
- [6] Senolt, L., Vencovsky, J., Pavelka, K., et al.: Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.*, 2009; 9: 102-107.
- [7] Szekanecz, Z., Szanto, S., Szabo, Z., et al. Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 820-824.
- [8] Smolen, J. S., Keystone, E. C., Emery, P., et al.: Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 143-150.
- [9] Goldblatt, F., Isenberg, D. A.: Anti-CD20 monoclonal antibody in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2008; 181: 163-181.
- [10] Amital, H., Szekanecz, Z., Szucs, G., et al.: Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1155-1157.
- [11] Brodsky, V., Czirjak, L., Geher, P., et al.: Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review. *Orv. Hetil.*, 2007; 148: 1883-1893.
- [12] Cohen, S. B., Emery, P., Greenwald, M. W., et al.: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2793-2806.
- [13] Emery, P., Fleischmann, R., Filipowicz-Sosnowska, A., et al.: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 1390-1400.
- [14] Keystone, E., Emery, P., Peterfy, C. G., et al.: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 216-221.
- [15] Singh, J. A., Christensen, R., Wells, G. A., et al.: Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009; (4): CD007848.
- [16] Bagust, A., Boland, A., Hockenhull, J., et al.: Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technol. Assess.*, 2009; 13 (Suppl. 2.): 23-29.
- [17] Andras, C., Ponyi, A., Constantin, T., et al.: Dermatomyositis

- and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 438-444.
- [18] Lozeron, P., Denier, C., Lacroix, C., Adams, D.: Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch. Neurol.*, 2009; 66: 490-497.
- [19] Pijpe, J., van Imhoff, G. W., Spijkervet, F. K., et al.: Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 2740-2750.
- [20] Hauser, S. L., Waubant, E., Arnold, D. L., et al.: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 676-688.
- [21] Kerekes, G., Soltesz, P., Der, H., et al.: Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2009; 28: 705-710.
- [22] Gonzalez-Juanatey, C., Llorca, J., Vazquez-Rodriguez, T. R., et al.: Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum.*, 2008; 59: 1821-1824.
- [23] Carson, K. R., Focosi, D., Major, E. O., et al.: Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol.*, 2009; 10: 816-824.
- [24] Yokoyama, H., Watanabe, T., Maruyama, D., et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int. J. Hematol.*, 2008; 88: 443-447.
- [25] Carson, K. R., Bennett, C. L.: Rituximab and progressive multifocal leukoencephalopathy: the jury is deliberating. *Leuk Lymphoma*, 2009; 50: 323-324.
- [26] Carson, K. R., Evens, A. M., Richey, E. A., et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 2009; 113:4834-4840.
- [27] Tan, C. S., Koralnik, I. J.: Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.*, 2010; 9: 425-437.
- [28] Lima, M. A., Marzocchi, A., Autissier, P., et al.: Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Virol.*, 2007; 81: 3361-3368.
- [29] Du Pasquier, R. A., Kuroda, M. J., Zheng, Y., et al.: A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*, 2004; 127: 1970-1978.
- [30] Astrom, K. E., Mancall, E. L., Richardson, E. P. Jr.: Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*, 1958; 81: 93-111.
- [31] Muller, J., Watanabe, I.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. A virus disease? *Am. J. Clin. Pathol.*, 1967; 47: 114-123.
- [32] Maginnis, M. S., Atwood, W. J.: JC virus: an oncogenic virus in animals and humans? *Semin. Cancer Biol.*, 2009; 19: 261-269.
- [33] Focosi, D., Marco, T., Kast, R. E., et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: what's new? *Neuroscientist*, 2010; 16: 308-323.
- [34] Epker, J. L., van Biezen, P., van Daele, P. L., et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy, a review and an extended report of five patients with different immune compromised states. *Eur. J. Intern. Med.*, 2009; 20: 261-267.
- [35] Wilcox, R. D.: Cidofovir: progress in the treatment of progressive multifocal encephalopathy (PML)? *HIV Clin.*, 2002; 14: 1-2.
- [36] Calabrese, L. H., Molloy, E. S., Huang, D., Ransohoff, R. M.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 2116-2128.
- [37] Tan, C. S., Dezube, B. J., Bhargava, P., et al.: Detection of JC Virus DNA and Proteins in the Bone Marrow of HIV-Positive and HIV-Negative Patients: Implications for Viral Latency and Neurotropic Transformation. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 881-888.
- [38] Tan, C. S., Ellis, L. C., Wuthrich, C., et al.: JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Virol.* 2010; 84: 9200-9209.
- [39] Ransohoff, R. M.: PML risk and natalizumab: more questions than answers. *Lancet Neurol.*, 2010; 9: 231-233.
- [40] Warnke, C., Adams, O., Kieseier, B. C.: Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 2489; author reply 2490.
- [41] Lysandropoulos, A. P., Du Pasquier, R. A.: Demyelination as a complication of new immunomodulatory treatments. *Curr. Opin. Neurol.*, 2010; 23: 226-233.
- [42] Korman, B. D., Tyler, K. L., Korman, N. J.: Progressive multifocal leukoencephalopathy, efalizumab, and immunosuppression: a cautionary tale for dermatologists. *Arch. Dermatol.*, 2009; 145: 937-942.
- [43] West, T. W., Cree, B. A.: Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann. Neurol.*, 2010; 68: 395-399.
- [44] Thurlings, R. M., Vos, K., Wijbrandts, C. A., et al.: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 917-925.

(Bodoki Levente, DEOEC Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4032. Telefon/fax: 52/255-091. e-mail: bodokilevente@legnet.hu



Újdonságaink



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16. tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket a honlapunkon

www.medicina-kiado.hu

valamint márkaboltjainkban

1091 Budapest, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618

1091 Budapest, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596

1088 Budapest, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855

7624 Pécs, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/1720

6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

Ajánlás az anti-TNF- α biológiai terápia alkalmazására 18 éves életkor alatt juvenilis idiopathiás arthritiszben

CONSTANTIN TAMÁS¹, FOELDVARI IVÁN²

¹ Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermekreumatológia Részleg, Budapest

² Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie,
Kompetenz-Zentrum für Sklerodermie und autoimmune Uveitis im Kindesalter
Am Klinikum Eilbek, Hamburg, Germany

Juvenilis idiopathiás arthritisz

A juvenilis idiopathiás arthritisz (JIA) heterogén betegségek csoportját jelöli, amely betegségeket a krónikusan fennálló ízületi gyulladás, ízületi fájdalom és az ízületi mozgástartomány beszűkülése jellemez. A szisztémás forma esetében az arthritiszhez quotidian mintázatot mutató lázmenet és hol megjelenő, hol eltűnő erythematosus rash, lymphadenopathia és serositis társulhat. A JIA növekedésbeli elmaradást, ízületi kontraktúrákat, a szem gyulladásos betegségét, ezen keresztül tartós látásromlást (akár vakságot is) és permanens fizikai rokkantságot okozhat.

A JIA befolyásolja a gyermek személyes és szociális funkcióit, fejlődését. Régen a gyermekek gyakran hiányoztak az iskolából, és egyéb koruknak megfelelő tevékenységeket sem tudtak végezni. Felnőttként nagyobb valószínűséggel lettek alacsony jövedelműek, gyakran egyáltalán nem voltak képesek munkát vállalni. A betegség fizikai és emocionális hatásai mellett a családoknak (és a társadalomnak) a finansziális problémákkal is szembe kellett nézniük, hiszen a szülők gyakran csak részállást tudtak vállalni, vagy fel kellett adják a munkájukat annak érdekében, hogy beteg gyermeküket ápolják.

Ugyanakkor napjainkban, köszönhetően részben a modern gyógyszeres terápiás lehetőségeknek, ezekkel a következményekkel ritkán kell a családoknak számolniuk. A kezelés mellett a betegek jelentős része fizikai aktivitásában nem, vagy csak résztevékenységek során korlátozott. Iskolai eredményeik és képzettségük megfelel egészséges kortársaikénak.

A JIA az egyik leggyakoribb krónikus betegség, incidenciája 0,1/1000 gyermek, prevalenciája pedig 1/1000 gyermek. Még ez az általánosan elfogadott adat is alábecsülheti azonban a valódi előfordulási gyakoriságot. Manners és mun-

katársai a JIA előfordulási gyakoriságát 4/1000-nek találták [1]. Hazánkban valamivel meghaladja a 2,0 milliót a 18 évesnél fiatalabb gyermekek száma. Közülük 1 755 346 gyermek életkora kevesebb, mint 16 év (Szociális Ágazati Információs Rendszer, demográfiai adatok, KSH, 2008). A fenti adatok alapján tehát legalább 1700–2000, de a valóságban vélhetően akár 5–8000 krónikus arthritiszben szenvedő kiskorú gyermekkel számolhatunk.

A JIA kezelése, klinikai gyakorlat

A JIA kezelése holisztikus és multidiszciplináris szemlélettel kell nyugodjon, 3 fő alappillére a gyógyszeres, a fizioterápiás és az ortopéd sebészeti kezelés.

A terápia célja az ízületi gyulladás és fájdalom csökkentése, az ízület károsodásának és az ízületi mozgástartomány beszűkülésének megelőzése, továbbá a leendő relapsusok elkerülése, mindezekkel együtt az életminőség javítása. Napjainkban a terápia célja a remisszió.

A JIA gyógyszeres terápiája során a nem szteroid gyulladáscsökkentőket [non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)], az intraarticularisan, intravénásan vagy per os formában alkalmazott glükokortikoid készítményeket és az úgynevezett betegségmódosító terápiákat [disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)] alkalmazzuk. A DMARD-ok „gold standardja” JIA esetében a methtrexat. A methotrexatterápia során a terápiára rövid távon rezisztens betegek becsült aránya polyarticularis JIA (arthritisz legalább 5 ízületben) esetében 15%. A methotrexatterápia sikertelensége esetén a biológiai terápiától várhatunk az ACR által meghatározott javulási kritériumoknak megfelelő 50–70% közötti javulást.

A tumornecrosis faktor alfa (TNF- α) egy proinflammatoricus szabályozó molekula, amely kulcsszerepet játszik a JIA patogenezisében. A TNF- α túlprodukciója felelős a destruktív gyulladásos folyamatért. Azok a gyógyszerek, amelyek gátolják a TNF- α hatását, egyben előnyös hatást gyakorolnak a betegségben megfigyelhető gyulladásos folyamatra.

Etanercept

Az etanercept egy rekombináns humán TNF-receptor fúziós protein, amely kompetitív módon gátolja a TNF- α sejtfelszíni receptorhoz való kötődését. Aktív poliarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére törzskönyvezték 4–18 év közötti gyermekek és serdülők esetében, akiknél a methotrexatkezelés eredménytelennek bizonyult, vagy a szer intolerancia miatt nem adható.

Európában 4 éves életkor alatt off-label terápiának minősül, az Amerikai Egyesült Államokban 2 éves életkortól van törzskönyveztve. Meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy az irodalmi adatok alapján a 4 éves életkori határnak nincs racionális oka, 4 éves életkor alatt hasonló hatékonysággal és biztonsággal alkalmazható, mint idosebb gyermekek esetében. Ennek alapján az indikációs lista törzskönyvi módosítása várható, és 2 éves életkortól lesz alkalmazható az etanercept.

Az etanerceptterápia hossza nem meghatározható, de a teljes remisszió elérését követően 12–24 hónapig javasolt a kezelés folytatása. A terápia megszakítását követően a betegek legkevesebb 30%-ában visszaesés tapasztalható.

Klinikai hatékonyság

JIA indikációban egy randomizált kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek. A kezdeti 3 hónapos nyílt követés során minden beválogatott beteg hetente 2-szer 0,4 mg/kg etanerceptet kapott. A harmadik hónap végén az etanerceptkezelésre reagáló betegek folytatták a vizsgálat kettős vak szakaszát. A 69 beteg közül 51 (74%) reagált az etanerceptkezelésre, és lépett be a kettős vak szakaszba. A nyílt követéses szakasz végén 51 beteg (74%) reagált (30%-os javulás) az etanerceptkezelésre. A vizsgálat kettős vak szakaszában a betegek 28%-ának esetében a betegség fellángolását tapasztalták az etanercepttel kezelt csoportban, ugyanez az arány 81% volt a placebo csoportban ($p = 0,003$). Az etanercepttel kezelt betegek csoportjában a betegek 80%-ának javult az állapota legalább 30%-kal, míg ugyanez az arány a placebo csoportban 35% volt ($p < 0,01$) [3].

Az eredeti RCT során az etanercept biztonságos és jól tolerálható terápiának bizonyult. Nem fordult elő haláleset. A kettős vak vizsgálat során nem volt szignifikáns különbség a mellékhatások előfordulási gyakorisága között az etanercept és a placebo csoportot összehasonlítva. A leggyakoribb mel-

lékhatás a nyílt követéses vizsgálat során az enyhe-mérsékelt fokú bőrreakció volt az injekció alkalmazásának helyén. Felső légúti fertőzés 35%-ban, fejfájás 20%-ban, rhinitis 16%-ban, hasi fájdalom 16%-ban, hányás 14%-ban, pharyngitis 14%-ban, hányinger 12%-ban, kiütés 10%-ban fordult elő [3].

A fertőzések többnyire enyhének bizonyultak, és hasonló lefolyást mutattak, mint az etanerceptet nem kapó JIA-s betegek esetében. Két beteg esetében varicellainfekciót és aszeptikus meningitis klinikai tüneteit észlelték, mindkét esetben szövődménymentes gyógyulásról számoltak be [3].

Az eredeti RCT-t követően a nyílt fázis során immáron a 4 és a 8 éves hosszú távú követés adatai is ismertek [4–6]. A nyílt kiterjesztett vizsgálatban 58 beteg vett részt (318 betegév). Az ACR Pedi 30, 50, 70, 90 és 100 javulási arány 83%, 77%, 61%, 41% és 18%-nak adódott. A betegek 48%-a lépett be a vizsgálat 8. évébe (8 éves folyamatos etanerceptkezelés), az ACR70 javulási arány 100%-nak adódott e betegek csoportjában. Terápiás sikertelenség miatt a betegek 12%-a, mellékhatás miatt pedig mindössze 7%-uk hagyta abba az etanerceptkezelést. A hatékonyság mellett a biztonságossági profil is fenntartható volt, a hosszabb expozíciós idő nem járt a mellékhatások halmozódásával (súlyos mellékhatások átlagos előfordulási gyakorisága: 0,12/betegév). Az orvosilag szignifikáns infekciók száma 0,03/betegévnek adódott. Nem fordult elő rosszindulatú betegség (beleértve a lymphomákat), opportunista kórokozó által okozott fertőzés, demyelinisációs betegség vagy halál [5].

A biztonságosság és a hatékonyság tekintetében hasonló eredményre jutottak a nyílt, posztmarketing vizsgálatok is. Mellékhatások tekintetében a varicellainfekció, valamint a krónikus iridocyclitis és Crohn-betegség fellángolásának veszélyére hívják fel a figyelmet.

A regiszteradatok alapján tudjuk, hogy az etanerceptterápia nem egyformán hatékony a szisztémás és a nem szisztémás kezdetű JIA csoportjaiban. A nem szisztémás kezdetű JIA (polyarthritis-, oligoarthritis-, enthesitis- és psoriasisasszociált arthritisek) esetében a terápiás hatékonyság előnyösebb, ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a szisztémás betegségben szenvedőknek csak kevesebb mint 30%-a reagál a terápiára [7, 8]. Szisztémás kezdetű JIA-ban az IL-1 és az IL-6 támadáspontú gyógyszerek alkalmazásától várhatunk eredményt, azonban ez nem tárgya a jelen értekezésnek.

Az etanercept alkalmazható monoterápiában vagy a klinikai gyakorlatban bázisterápiával, elsősorban methotrexattal kombinálva. 1 éves terápia adatait összehasonlítva megállapították, hogy a methotrexat-etanercept kombináció hatékonysága az ACR30, ACR50 és az ACR70 javulási arányt vizsgálva szignifikánsan jobb, mint az etanercept monoterápiának [9].

Ugyancsak a németországi JIA regiszter adatai alapján a mono- és a kombinációs terápia tolerálhatóságát összevet-

hetőnek ítélték, az etanercept monoterápia esetében a mellékhatások aránya 0,15/betegévnél, kombinációs terápia esetében 0,16/betegévnél adódott [9].

Bizonyos betegségek esetében az egyes anti-TNF-terápiák hatékonysága eltérő. Uveitis esetében az etanercept hatékonysága elmarad az infliximab és az adalimumab hatékonyságától, ezért uveitisszel szövődött JIA esetében nem az etanercept az elsőként választandó biológiai terápia [9–15]. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy nem lép fel több uveitis etanercept mellett, mint etanercept terápia nélkül [15]. Az uveitis kialakulásának kockázatát csökkenti a biológiai terápia mellett alkalmazott methotrexatkezelés.

Ugyancsak fel kell hívni a figyelmet az etanerceptkezelés mellett jelentett Crohn-betegség eseteire is [9, 16, 17]. Patomechanizmusában feltételezik, hogy a szolúbilis TNF- α neutralizációja citokinreboundot idézhet elő, ami a fellángolást okozhatja. Ezzel szemben a monoklonális antitestek a lamina propriát infiltráló T-sejtekben apoptosist indukálnak, ami a gyulladásos bélbetegséget javítja, ez a hatás viszont az etanercept esetében nincs meg. E két tényező együttes hatása a Crohn-betegség kialakulása vagy fellángolása lehet. Genetikai tényezők is szerepet játszhatnak az IBD kialakulásában, a Blau-szindrómában és a Crohn-betegségben kimutatott NOD2/CARD15 mutáció hordozása rizikófaktor lehet az etanerceptkezelés mellett kialakuló Crohn-betegségnek [17].

Az etanercept adagolása

0,4 mg/testtömeg-kg (dózisonként legfeljebb 25 mg) heti kétszeri alkalmazása (az 1 ml oldószerben feloldott 25 mg szerből) bőr alá adott injekció formájában úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el. Alternatív adagolási séma a hetente egyszer adott 0,8 mg/kg dózis, mely mellett sem a terápia hatékonysága, sem biztonságossága nem romlott [18, 19].

Adalimumab

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest.

Európában aktív poliarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére törzskönyvezték 13–18 év közötti gyermekek és serdülők esetében, akiknél a methotrexatkezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható. Az Amerikai Egyesült Államokban 4 éves életkor felett alkalmazható. Már Európában is rendelkezik EMEA engedéllyel 4 éves életkortól történő alkalmazására, törzskönyvi engedélyezése pedig folyamatban van.

Az adalimumabterápia hossza nem meghatározható, de a teljes remisszió elérését követően legalább 2 évig javasolt a kezelés folytatása.

Klinikai hatékonyság

JIA indikációban egy randomizált kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek. A 16 hetes adalimumabkezelés során a methotrexatterápiában nem részesülő betegek 74%-a (64/86) és a methotrexatterápiában is részesülő betegek csoportjának 94%-a érte el az ACR Pedi 30 javulási értéket. A kettős vak vizsgálat során a methotrexatkezelésben nem részesülő adalimumabot kapó gyermekek 43%-ában észlelték a betegség fellángolását, ez az arány a placebo csoportban 71% volt ($p = 0,03$). Az adalimumab mellett methotrexatkezelésben is részesülő betegek esetében a fellángolás aránya 37%-nak adódott, míg a placebo-methotrexat kezelés esetében ez az arány 65% volt ($p = 0,02$). A kezelés 48. hetében a methotrexatkezelést is kapó betegek esetében az ACR Pedi 30, 50, 70 és 90 javulási arányt elérő betegek aránya szignifikánsan magasabb volt az adalimumab, mint a placebo csoportban, ez az összefüggés nem mutatott szignifikáns különbséget, ha a methotrexat-adalimumab és az adalimumab monoterápiát hasonlították össze (bár itt is a methotrexattal is kezelt betegek érték el magasabb arányban az ACR Pedi 30, 50, 70, és 90 javulási értéket). Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy a vizsgálat célja nem a monoterápia és a kombinációs terápia összehasonlítása volt, így a vizsgálat egyes ágain alacsony volt a betegszám. A leggyakrabban észlelt mellékhatás az injekció beadásának helyén kialakult helyi bőrreakció (minden esetben enyhe vagy mérsékelt fokúnak értékelték). A terápiás válasz a kezelés 104 hetében fenntartható volt. Súlyos mellékhatás mindössze 14 beteg esetében jelentkezett. 7 esetben fertőzés alakult ki (1 bronchopneumonia, 1 herpes simplex vírus infekció, 1 pharyngitis, 1 pneumonia, 1 nem meghatározott vírusinfekció és 2 herpes zoster vírus infekció). 12 beteg esetében a terápiát a kialakult mellékhatások miatt szakították meg. Halál, rosszindulatú betegség, opportunista fertőzés, tuberculosis, demyelinisációs betegség, lupuszerű („lupus-like”) betegség kialakulását nem jelentették adalimumabkezelés során [20].

JIA-hoz társuló krónikus uveitis esetében átlagosan 18,7 hónapos adalimumabterápia mellett a betegek esetében 60%-ban megállt a betegség progressziója, 35%-uk esetében csökkent a gyulladás aktivitása és csökkent az átlagos évenkénti fellángolások száma [21]. A szerzők felhívják a figyelmet, hogy a fiatalabb betegekben és a rövidebb kórlefolású esetekben jobb eredményeket értek el [21]. Egyéb esetszerűekben (nem kontrollált vizsgálatok) még ennél is jobb terápiás hatékonyságról számolnak be, a betegek több mint 80%-ának esetében mutatott az uveitis javulást egy német és egy amerikai munkacsoport anyagában [22, 23].

Az adalimumab hatékony Crohn-betegség esetében is. 23 gyermekkorú Crohn-beteg (9 biológiai terápia szempontjából naiv és 14 gyermek, akinek a betegsége infliximabterápiára rezisztens volt, vagy a beteg nem tolerálta a terápiát) 48 héten át részesült adalimumabterápiában. A betegek 87, 88,

70, 86 és 91%-a mutatott terápiás választ a 2., 4., 12., 24. és 48. héten, míg a remisszió aránya 36,3, 60,8, 30,5, 50 és 65,2% volt. Súlyos mellékhatást nem észleltek [24].

Az adalimumab adagolása

Az adalimumab ajánlott adagja 13 éves és idősebb, polyarticularis JIA-ban szenvedő betegek részére minden második héten egyszeri 40 mg adalimumab subcutan injekcióban.

Megjegyzés: Az adalimumab az FDA engedélye alapján az Amerikai Egyesült Államokban 4 éves kor felett alkalmazható a megfelelő indikációban, az Európai Unióban az EMEA határozata értelmében 13 éves életkor felett alkalmazható a megfelelő indikációban. Magyarországon 4–13 éves életkor között az adalimumab csak „off-label” indikációban alkalmazható a testtömeg alapján meghatározott dózisban (1. táblázat).

1. táblázat. Az adalimumab dózisa testsúly alapján

Testtömeg (kg)	Adalimumab dózisa
15–30	20 mg sc. minden második héten
≥30	40 mg sc. minden második héten

Infliximab

Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest. Törzskönyvi indikációs listájában nem szerepel a JIA. A JIA indikációval alkalmazott infliximabkezelés off-label terápiának minősül.

Klinikai hatékonyság

JIA indikációban egy randomizált kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek, polyarticularis, methotrexatrezisztens JIA-ban szenvedő betegek bevonásával. Annak ellenére, hogy a 14 hétig tartó 3 mg/kg dózisú infliximabbal kezelt betegek nagyobb aránya érte el az ACR Pedi 30 terápiás választ, a különbség a placebóval összehasonlítva nem volt szignifikáns (63,8% és 49,2%) ($p < 0,12$). A 16. héten (miután már valamennyi beteg 6 mg/kg dózisban infliximabkezelésben részesült), a betegek 73,2%-a érte el az ACR Pedi 30 javulási kritériumot. Az 52. héten az ACR Pedi 50 és az ACR Pedi 70 választ a betegek 69,6%-a és 51,8%-a érte el [25].

Az infliximabot a betegek általában jól tolerálták, de a biztonságossági profil a 6 mg/kg dózisban volt előnyösebb. 3 mg/kg dózis alkalmazása mellett magasabb arányban for-

dult elő infúziós reakció, infliximabellenes antitest és anti-DNS autoantitest megjelenése. Infúziós reakció a 3 mg/kg dózis alkalmazása mellett a betegek 35%-ában (21/60), a 6 mg/kg dózis alkalmazása mellett a betegek 17,5%-ában (10/57), a placebóval kezelt betegek 8,3%-ában (5/60) fordult elő. A súlyos infúziós reakció gyakoribb volt a 3 mg/kg csoportban (4 beteg), mint a 6 mg/kg csoportban. A leggyakrabban jelentett infúziós reakció a vomitus, a láz, a fejfájás és a hypotensio volt. 3 beteg esetében a 3 mg/kg csoportból és 1 beteg esetében a 6 mg/kg csoportból valószínűleg anaphylactoid reakciót észleltek. Általában az infúziós reakciók megszűntek az infúzió leállításával, vagy az infúzió sebességének csökkentésével [25].

A súlyos mellékhatások aránya magasabb volt a 3 mg/kg csoportban (62,4%), mint a 6 mg/kg csoportban (32,9%) vagy a placebo csoportban (24,0%). Egy beteg a placebo csoportban septicus shockban meghalt a vizsgálat második hetében, 10 nappal a placebo infúziót követően. Egy másik beteg a 3 mg/kg infliximab csoportból szintén meghalt, az ő esetében 3 hónappal az utolsó infliximab infúziót követően a betegség súlyos fellángolását tapasztalták, összejt-transzplantációs listára került, azonban a beavatkozás előtt exitált.

Infekció a betegek 66,6%-ában alakult ki (a placebo csoportban 46,7%), többségük felső légúti fertőzés. A 3 mg/kg csoportból 3 beteg esetében oportunisták fertőzést jelentettek. Súlyos fertőzés összesen 6 beteg esetében alakult ki (4 pneumonia, 1 varicella zoster fertőzés, 1 tünetmentes tüdő-tuberculosis) az infliximabbal kezelt betegek csoportjában (placebo csoportban 2 beteg esetében észleltek súlyos fertőzést) [25].

A vizsgálat ideje alatt újonnan ANA megjelenését tapasztalták 8/54 beteg esetében (14,8%) a 3 mg/kg csoportban, 1/46 beteg esetében (2,2%) a 6 mg/kg csoportban (placebót kapó betegek esetében nem fordult elő ez a mellékhatás). Hasonlóan anti-DNS antitest újonnan 7/54 beteg esetében (13,0%) jelent meg, míg a 6 mg/kg és a placebo csoportban nem fordult elő ez a mellékhatás [25].

A hosszú távú nyílt követéses vizsgálatba 78/122 beteg lépett be (64%). A kezelést 42 beteg hagyta abba, 11 beteg a beleegyezés visszavonása miatt, 8 a hatástalanság miatt, 8 esetben a beteg, az orvos vagy a szponzor kívánságára. Az infliximab infúziót (átlagos dózis: 4,4 mg/kg/infúzió) általánosságban a betegek jól tolerálták. Infúziós reakció a betegek 32%-ában (25/78) fordult elő, magasabb arányban azokban a betegekben, akik szérumában infliximabellenes antitestet tudtak kimutatni (58%, 15/26). A kezelés 204. hetében ACR Pedi 30/50/70/90 választ és a remissziót elérő betegek aránya: 44%, 40%, 33%, 24% és 13% volt. Az egy esetben észlelt tünetmentes pulmonalis tuberculosis infiltrátuma az infliximabkezelés megszakitását és az anituberculo-ticus kezelés megkezdését követően felszívódott, PPT-tesztje negatív lett. Pneumóniát 2 beteg esetében, infúziós szindró-

mát szintén 2 beteg esetében jelentettek az 52–204 hét között. Újonnan megjelenő ANA-pozitivitást 26%-ban, újonnan megjelenő anti-DNS-pozitivitást 7%-ban észleltek. Collagenosis kialakulását egyetlen esetben sem írták le. Rosszindulatú betegségről nem számoltak be [26].

Az infliximab hatékonysága gyermekkori Crohn-betegségben régóta ismert, és jelenleg ebben az indikációban a leggyakrabban alkalmazott biológiai terápia [27–29].

Uveitis tekintetében hatékonysága az etanerceptét meghaladja [11–14].

Az infliximab adagolása

Az infliximabot intravénás infúzió formájában kell alkalmazni 5–6 mg/kg dózisban (szükség esetén 10 mg/kg/dosi adagig emelhető), az első infúziót követően a 2., a 6. héten, majd 8 hetente.

A TNF-gátló biológiai terápiák biztonságossága

A TNF-gátló biológiai terápiák alkalmazása mellett sokféle mellékhatást tapasztaltak már. Összességében elmondható, hogy a terápiák kiváló mellékhatás-profilúak.

Etanercept esetében (604 beteg adatainak elemzése alapján, 1149 betegév), amely a legnagyobb számban alkalmazott biológiai terápia gyermekkori, etanercept monoterápia során 0,15 mellékhatást tapasztaltak/beteg/év. Ez az arány etanercept-methotrexat kombinált terápia mellett 0,16 mellékhatás/beteg/évnek adódott [9]. A holland regiszter adatai szerint a mellékhatások előfordulási gyakorisága 0,029/beteg/év [8]. A mellékhatások gyakorisága nem nő a kezelés hosszával, az etanercept eredeti randomizált vizsgálatában a mellékhatások aránya az 1. és a 8. évben is 0,04/beteg/évnek adódott [5].

A TNF-gátlók mellékhatásait infektív és nem infektív mellékhatások csoportjába sorolhatjuk. A fertőzések között első sorban banális infekciókat jelentettek, a valóban súlyos fertőzés (antibiotikus kezelés vagy kórházi felvétel szükségesége) igen ritka [30]. Az egyes jelentett fertőzések és a terápia közötti kapcsolat a legtöbb esetben csak feltételezhető, de egyértelműen nem bizonyítható [9–16]. A felnőtt betegek adatait elemző regiszterek szerint a kezelés első három hónapjában a legnagyobb a rizikó.

A fertőzések között a viszonylag gyakoribbak közé tartozott a varicellainfekció (4 varicellás beteg 127 JIA-s beteg etanerceptkezelés során, 258 betegév) [16]. A varicella ellen rendelkezünk védőoltással, amely azonban élő, attenuált kórokozót tartalmaz, ezért immunsuppresszív terápiában részesülő betegek nem oltathatók vele. Igaz, egyes újabb vizsgálatok szerint methotrexat és biológiai terápia mellett is biz-

tonsággal és jó effektussal alkalmazható a varicellaoltás, egyelőre azonban a napi gyakorlat számára új ajánlás megfogalmazásához további vizsgálatok szükségesek. A TNF-gátlók alkalmazására a „step-up” terápiás stratégia során többnyire methotrexatkezelésre rezisztens betegség esetében kényszerülünk; ezekben az esetekben a terápia felfüggesztésére az oltás érdekében többnyire nincs lehetőség. Ezért minden JIA-ban szenvedő, szeronegatív beteg esetében, amennyiben a szükséges terápia ezt lehetővé teszi, a kórlefolyás elején érdemes a varicella elleni vakcinációval élni. Kérdéses esetben, terápia mellett, az egyéni előny-kockázat mérlegelése mellett a Szent László Kórház oltási tanácsadójában van lehetőség a kezelt betegek oltására.

A TNF-gátló terápiák elméletileg növelik a tuberculosus fertőzések kockázatát. A gyermekkori alkalmazás mellett extrém ritka mellékhatás [31].

Az egyes TNF-gátlók mellékhatásprofilja eltérő. Az infliximab esetében viszonylag gyakran találkozhatunk szisztémás infúziós reakcióval (0,22/beteg/év) [16]. Az etanercept esetében az egyik leggyakoribb, de szerencsére az esetek döntő többségében ártalmatlan mellékhatás az injekció beadásának helyén kialakuló lokális bőrpír (0,046/beteg/év) [16]. Megjegyzendő, hogy a szer alkalikus pH-ja miatt gyakran az adalimumab injekció beadásának helyén is kellemetlen érzésről számolnak be a betegek.

A nem infektív mellékhatások között kell megemlíteni a Crohn-betegséget és az atípusos uveitist is, az etanerceptterápia mellett újonnan kialakuló Crohn-betegséget több esetben is jelentettek [16, 17, 19].

Az anti-TNF biológiai terápia és a malignus betegségek kockázata

2009-ben az FDA figyelmeztetést adott ki az anti-TNF biológiai terápiák gyermekgyógyászati alkalmazásával kapcsolatban jelentett daganatos betegségek miatt. Pusztán az abszolút számok közlésével nem kis riadalmat keltettek a biológiai terápiát kapó gyermekekben és családjukban. Annak érdekében azonban, hogy a jelen ismereteink szerinti kockázatot megítéljük, számos adatot kell megvizsgálnunk.

Az FDA jelentése 48, biológiai terápia mellett kialakult malignus betegség ismerete alapján készült. Az egyes szövettani altípusokat a 2. táblázat részletezi.

Meg kell jegyezni, hogy a hepatosplenicus lymphomás esetek infliximabkezelés mellett jelentkeztek, és ezek a betegek azathioprin- vagy 6-MP-terápiában is részesültek.

A malignus betegségek biológiai terápiák indikációja szerinti osztályozását a 3. táblázat tartalmazza.

Jól látható, hogy az esetek többsége gyulladáshoz vezető betegség miatt alkalmazott biológiai terápia mellett jelentkezett.

2. táblázat. Biológiai terápiák mellett jelentett malignus betegségek szövettani altípusai

Szövettani típus	Esetszám
Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma	10
NHL	7
HL	6
ALL	6
Malignus melanoma	3
Pajzsmirigy-carcinoma	3
Basalsejtes carcinoma	1
Lymphoma és AML	1
Leimyosarcoma	1
Nephroblastoma	1
Vesecarcinoma	1
Hepaticus tumor	1
Metastaticus hepatocellularis cc.	1
Malignus mastocytosis	1
Neuroblastoma	1
Colorectalis cc.	1
Yolk sac tumor	1
Myelodysplasia	1
Hólyagcarcinoma	1

3. táblázat. A malignus betegségek osztályozása a biológiai terápia indikációja szerint

Indikáció	Esetszám
Crohn-betegség	21
Colitis ulcerosa	4
JIA	15
SPA	3
PsA	1
Sarcoidosis	1
In utero expositio	2
Nem ismert	1

Az egyes biológiai terápiák mellett jelentkező malignus betegségek arányát a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat. Tumoros betegségek megoszlása az egyes biológiai terápiák esetén

Biológiai terápia	Malignus betegségek száma	Csak az USA-ból jelentett malignus betegségek	Terápia betegében összesen (USA)
Infliximab	31	15	22 645 betegév
Etanercept	15	6	26 800 betegév
Adalimumab	2		

Ha csak a gyermekreumatológiai indikációkat tekintjük, akkor az 5. táblázatban látható adatokat kapjuk.

5. táblázat. Gyermekkori reumatikus betegségben alkalmazott anti-TNF-kezelés mellett jelentkező malignus betegségek

Biológiai terápia	Esetszám
Infliximab	5
Etanercept	14
Adalimumab	1

Mindezek alapján jól látható, hogy ha a reumatikus betegségben szenvedő betegek esetleges kockázatonövekedését akarjuk vizsgálni, akkor csak az etanerceptkezelések adatait kell figyelembe vegyük, mivel itt a leghosszabb a kumulatív expozíciós idő.

Ha azt számoljuk ki, hogy a malignus betegségek incidenciája mekkora anti-TNF-terápia mellett, akkor a 6. táblázatban látható számokat kapjuk. Feltüntetjük a malignus betegségeknek az Amerikai Egyesült Államokban mért háttérincidenciáját is (vagyis, hogy az átlagpopulációban milyen gyakorisággal fordul elő malignus betegség).

6. táblázat. Malignus betegségek incidenciája anti-TNF-terápia mellett (USA)

Biológiai terápia	Incidencia (malignus betegség/1000 beteg/év)
Infliximab	0,66
Etanercept	0,22
Malignus betegségek háttérincidenciája	0,2

Az adatok 2010-es elemzése során hasonló eredményre jutottak. 2009 decemberéig a gyermekek etanerceptexpozíciója a 4–17 éves korosztályban 49 716 betegévnek, a 18–22 éves korosztályban pedig 33 887 betegévnek adódott. 1998 és 2009 augusztusa között összesen 18 malignus betegséget (4 leukaemiát, 7 lymphomát és 7 szolid tumort) jelentettek ebben a betegpopulációban (4–21 éves korosztály). A JIA-ban nem szenvedő gyermekek malignus betegségének kockázatát a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute adatai alapján számították. Mind a két csoportban a malignus betegségek kockázata 1,5/100 000 betegévnek („person-years”) adódott. Bár az összes tumoros betegség kockázata nem magasabb, mint az átlag gyermekpopuláció kockázata, az észlelt tumorokon belül a lymphomák aránya magasabb volt, mint amit az országos incidenciaadatok alapján várnánk (RR: 3,8) [32].

Ennek az adatnak az értékelése során figyelembe kell venni, hogy feltételezhetően a lymphomás esetek magasabb száma okozza a tumoros betegségeknek a teljes JIA-s populációban megfigyelhető rizikónövekedését [33].

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján tehát megállapítható, hogy egyelőre nem bizonyított, hogy az etanerceptkezelés mellett (amely a reumatikus betegségben szenvedő gyermekeket reprezentálja) nőne a tumoros betegségek kockázata. Természetesen erre a fontos kérdésre (a ritka mellékhatások valódi kockázatának mértékére) csak az egyes JIA populációk (DMARD +/-, biológiai terápia +/-) prospektív megfigyelése fog választ adni. Ezt a célt szolgálja az egyes nemzeti és szponzorált regiszterek limitációt meghaladó nemzetközi JIA regiszter létrehozása is, mint amilyen a PRINTO és PReS szervezésében működő Pharmachild project.

Ezek a megfigyelések egybevágóak a felnőtt betegek regiszterei alapján ismert adatokkal. RA-s betegek esetében nem tudták a kockázat növekedését kimutatni azzal összefüggésben, hogy a beteg részesült-e biológiai terápiában vagy sem [34–36]. A lymphoma kialakulásának kockázata a TNF-gátló kezelésben részesülő RA-s betegek esetében szintén magasabb, mint az átlagpopuláció kockázata, de nem magasabb, mint a biológiai terápiában nem részesülő RA-s betegek kockázata [35–39].

Számos nyitott kérdés korlátozza az adatok teljes körű elemzését. A nem kontrollált autoimmun betegségek felnőttkorban növelik a tumorok kialakulásának kockázatát [40]. Az egyes malignus betegségek kialakulása esetében tehát nemcsak a terápia, de a betegség patogenetikai szerepét is vizsgálni kell. Jelen tudásunk szerint a biológiai terápiában nem részesülő JIA-s betegek tumoros megbetegedésének kockázata kis fokban, de meghaladja az átlag gyermekpopuláció kockázatát (HR: 2,8) [33]. Mennyi lehetett a hibásan JIA-nak diagnosztizált, valójában már eredetileg is ALL/lymphomás betegek aránya a jelentett esetek között? Tudjuk, hogy a haemoblastosisok mozgásszervi tünetekkel, akár folyadékgyülemmel kísért arthritisszel, JIA-hoz megtévesztően hasonló klinikai képpel jelentkezhetnek. Megjegyzendő, hogy a McCroskery és munkatársai által közölt 18 malignus betegség közül 4 volt leukaemia, és ebből 3 esetben az etanerceptterápia megkezdését követő 4 hónapon belül került felismerésre az ALL [32]. Nem ismert a JIA alcsoportok aránya. Vajon hány százalékot tesz ki a szisztémás JIA a malignomás esetek között? Az infliximabbal kezelt IBD-ben szenvedő betegek 6-MP- vagy AZA-terápiában is részesültek. Az eltérő betegségek (indikációk) és egyéb terápiák miatt az összehasonlítás értéke limitált. Szintén kérdéses, hogy az IBD-s betegek vizsgálata során alkalmazott, és több esetben feltételezhetően sokszor ismételt képalkotó vizsgálatok során elszennvedett sugárzás milyen mértékű szerepet játszott a tumorok kialakulásában.

Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy a jelentett esetek között meglepően sok olyan tumoros betegség fordult elő,

amely az átlag gyermekpopulációban csak nagyon ritkán fordul elő. Nem a tumoros betegségek magasabb incidenciájával kell tehát számolnunk a biológiai terápiák gyermekgyógyászati alkalmazása során, hanem adott esetben ritka tumor szokatlan prezentációjával. A háttérincidenciával megegyező előfordulási adatok tehát nem csökkenthetik a gondozó orvos éberségét.

Vélhetően különböző carcinogen hatások, immundefektusok, a DNS-repair hibái és egyéb triggermechanizmusok szerencsétlen összjátéka szükséges ahhoz, hogy egy biológiai terápiában részesülő betegben tumoros betegség alakuljon ki. Ezek megismerése által egyszer talán előre tudjuk majd jelezni a személyre szabott kockázat mértékét.

Anti-TNF támadáspontú biológiai terápiára való alkalmasság JIA esetében

A TNF-gátló biológiai terápiák rendelkeznek EMEA-engedéllyel polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére. Ennek megfelelően a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium és az Egészségügyi Minisztérium a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról szóló szakmai protokollja szerint juvenilis idiopathiás arthritis estében biológiai terápia indítható, ha a betegség polyarticularis formája áll fenn, és a betegség legalább 3 hónapig adott 15 mg/m²/hét methotrexatkezelés ellenére aktív, azaz 5 vagy több ízület duzzadt és 3 vagy több ízület mozgáskorlátozott, fájdalmas, érzékeny és a vörösvérsejtsüllyedés gyorsult vagy a CRP emelkedett, illetve a beteg átlapota 0,25 mg/kg/nap vagy ennél nagyobb szteroidadag mellett is a fentiek szerint aktív. Indokolt a biológiai terápia akkor is, ha a felsorolt kezelések toxikusnak bizonyultak.

Jelen ajánlás megfogalmazása során a magyar mellett figyelembe vettük a német [Konsensus-Statement des 7. Wörlitzer Expertengespräches 2004 für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie és Update der interdisziplinären S2-Therapieleitlinie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (2. Auflage) Konsensusgruppe * Therapie der JIA, 2010] és angol [Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis, National Institute for Clinical Excellence, 2005] biológiai terápiás protokollt is.

Az egyes JIA alcsoportok közül polyarticularis érintettséggel leggyakrabban a RF-negatív és -pozitív polyarticularis JIA (per definitionem), az extendált oligoarthritis és a szisztémás kezdetű JIA esetében találkozhatunk. Ugyanakkor a sokizületi érintettség lehetősége nem kizárt psoriasisasszociált és enthesitisasszociált arthritis esetében sem. Mivel a bázisterápiára rezisztens esetekben jelenleg nem rendelkezünk hatékony terápiával, polyarticularis érintettség esetében indokolt az alkalmazásuk (jelenleg off label indikáció psoriaticus és enthesitisasszociált arthritisben).

Beválasztási kritériumok

1. A kezdeti formától független, vagyis a juvenilis idiopathiás arthritis alábbi alcsoportjaiban:
 - szisztémás
 - polyarticularis (rheumatoid faktor pozitív és negatív)
 - extendált oligoarticularis
 - psoriaticus
 - enthesitisasszociált
2. Az alábbi tünetek esetében (aktív betegség definíciója):
 - 5 vagy több duzzadt ízület és
 - 3 vagy több ízület nyomásérzékeny, vagy mozgástartománya beszűkült és a passzív mozgítás során a beteg fájdalmat jelez.
3. amennyiben a standard terápia sikertelennek bizonyult.

A bevásztási kritériumokat legalább 3 hónapos standard methotrexatterápiát követően kell megítélni.

A standard terápia definíciója:

- Legalább 3 hónapig 15 mg/m²/hét dózisban per os vagy subcutan alkalmazott methotrexatkezelés.

Kizárási kritériumok

- Terhes fiatal nőbeteg.
- Szoptató fiatal nőbeteg.
- Szexuálisan aktív fiatal nőbeteg, ha nem alkalmaz megbízható kontraceptív eljárást.
- Súlyos aktív fertőzés.
- Közepes vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV. stádium).
- Aktív tuberculotikus fertőzés.
- Malignus betegség.
- Demyelinisatiós betegség.
- Szisztémás lupus erythematosus vagy „lupus-like” betegség szervi manifesztációjának jelenléte esetében.

Relatív kontraindikációk

- Akut és krónikus lokális és szisztémás komoly infekció esetében a kezelőorvos megítélése alapján a kezelés megkezdhető.
- Latens tuberculosis esetén egyedi mérlegelés alapján antituberculosus gyógyszer alkalmazása mellett a terápia megkezdhető. A kezelés megkezdéséről pulmonológiai konzíliummal közösen kell dönteni.
- HBV- és HCV-fertőzés esetén a kezelőorvos megítélése alapján különös gondossággal mellett a terápia megkezdhető. A kezelés megkezdéséről hepatológiai konzíliummal közösen kell dönteni.

- Immundeficientia esetén a kezelőorvos egyéni mérlegelése alapján a kezelés megkezdhető. A kezelés megkezdéséről immunológus konzíliummal közösen kell dönteni.

Kiegészítések

- Relatív kontraindikáció esetén a beteget a kezelés fokozott rizikójáról tájékoztatni kell, a beteg tájékozott beleegyezését külön dokumentálni kell.
- Ha csak ANA- és aDNS-titer-emelkedést detektálunk, amihez nem csatlakoznak klinikai tünetek, akkor a kezelés nem kontraindikált.
- Terápia mellett fogant terhesség esetén a terápiát meg kell szakítani, de a terhességet nem.

A terápia befejezésének kritériumai

1. A terápiát be kell fejezni súlyos mellékhatás esetén:
 - Malignus betegség.
 - Súlyos, a terápiához köthető toxicitás.
 - Terhesség esetén a terhesség és a szoptatás időtartamára átmenetileg meg kell szakítani a terápiát.
 - Súlyos fertőzés esetén (a fertőzés szanálásáig a terápiát átmenetileg fel kell függeszteni).
2. A terápiát fel kell függeszteni a terápia sikertelensége esetén.

A terápia sikertelen, ha 6 hónap terápiát követően nincs terápiás válasz (definíciót lásd lentebb).

Terápia hatékonysága

A terápia hatékonyságát az ACR JIA javulási kritériumok alapján kell megítélni, amelynek során 6 paramétert kell rögzíteni és értékelni:

1. a gyulladt ízületek száma (duzzadt vagy nyomásérzékeny vagy mozgásában korlátozott és fájdalmas ízületeket tekintjük klinikailag gyulladtnak),
2. a mozgáskorlátozott ízületek száma,
3. az orvos véleménye a betegség globális aktivitásáról vizuális analóg skálán megítélve,
4. a beteg vagy szülő véleménye a betegség globális aktivitásáról vizuális analóg skálán megítélve,
5. a gyermekkorra adaptált Health Assessment Questionnaire (CHAQ) értéke,
6. a vörösvérsejt-süllyedés értéke.

A terápia válasz definíciója

Az előbbi 6 változóból legalább 3 esetében legalább 30%-os javulás figyelhető meg, és nem több, mint egy változó esetében tapasztalható 30%-ot meghaladó romlás. A terápia hatékonyságát az eljárásban jártas orvosnak kell megítélni ACR kritériumok alapján. A felmérést minimum 6 havonta meg kell ismételni.

A kezelés megkezdése előtt elvégzendő vizsgálatok

1. Belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálat és a status rögzítése.
2. Ízületi status meghatározása: a duzzadt, nyomásérzékeny, mozgáskorlátozott ízületek pontos leírásával.
3. Az alábbi laborvizsgálatok elvégzése szükséges:
 - vérkép
 - vörösvérsejt-süllyedés (Westergren)
 - CRP
 - GPT, GGT
 - kreatinin
 - CK
 - vizelet
 - immunszerológiai vizsgálatok közül: ANA, aDNS,
 - a Mantoux-teszt a BCG-oltást követően a latens tbc vizsgálatára alkalmatlan, ezért a Quantiferon-vizsgálat elvégzését javasoljuk,
 - VZV-, HBV-, HCV-szerológia.
4. Mellkas-röntgen- és Quantiferon-vizsgálattal ki kell zárni az aktív és a latens tuberculosis lehetőségét. Pozitív mellkas-röntgenfelvétel, illetve pozitív Quantiferon-vizsgálat esetén pulmonológiai konzílium szükséges.
5. Szemészeti szakvizsgálat szükséges az uveitis kizárása érdekében. Amennyiben a JIA uveitisszel szövődött, akkor a választandó anti-TNF támadáspontú biológikum az adalimumab vagy az infliximab (13 éves életkor alatt off-label indikáció).

Követési paraméterek

1. Belgyógyászati vizsgálat elvégzése negyedévente szükséges.
2. Ízületi status meghatározása negyedévente szükséges, a duzzadt, nyomásérzékeny, mozgáskorlátozott ízületek lokalizációjának leírásával.
3. Laborvizsgálatok:
 - vérkép
 - süllyedés

- CRP
- májfunkciós vizsgálatok közül: GPT, GGT
- vesefunkció: kreatinin
- CK
- vizelet

Kiegészítések a követés során végzett laborvizsgálatokhoz:

A fenti laborvizsgálatokat a kezelés megkezdését követően 2 hét múlva, 4 hét múlva, majd havonta az első évben, aztán negyedévente szükséges elvégezni.

Immunszerológiai vizsgálatokat (ANA, aDNS), ha ezt a klinikai tünetek indokolják, soron kívül, egyéb esetben évente szükséges elvégezni. Klinikai tünetek hiányában a titeremelkedés nem indokolja a kezelés megszakítását.

Quantiferon-vizsgálatot tuberculosisra utaló klinikai tünetek esetén soron kívül, egyéb esetben évente javasolt elvégezni a latens tbc kizárása érdekében.

4. Radiológiai vizsgálatok

A releváns ízület(ek)ről 1-2 évente, individuális indikáció alapján szükséges röntgenfelvételeket készíteni.

Mellkas-röntgenvizsgálatot csak tuberculosis gyanúja esetén szükséges ismételni.

Kiegészítés a beválogatási kritériumokhoz

Indokolt lenne olyan terápiai protokoll kidolgozása a társadalombiztosítóval együttműködésben, amely a betegség prognosztikai faktorainak komplexitását figyelembe véve dönt a biológiai terápia indokoltságáról. A JIA prognózisát vizsgálhatjuk a betegség aktivitása, az ízületi destrukció és az extraszisztémás manifesztációk (pl. az uveitis) kimenetele alapján. Számos kedvezőtlen prognosztikai faktort határoztak meg JIA esetében is. A kedvezőtlenebb kimenetelt jelzi a fiatalabb életkor a diagnózis időpontjában, az RF- vagy az anti-CCP antitest pozitivitás, a polyarthritis, a szisztémás tünetek jelenléte, a hosszú időn keresztül detektált gyorsult süllyedés, SJIA esetében a 6 hónapon túl is jelen lévő thrombocytosis. Fontos, hogy a beteg kezelése során az egyes prognosztikai faktorokat ne önállóan, hanem az egyéb klinikai adatok kontextusában vizsgáljuk. A gyermek egészségi állapotát egészében, és ne csak például az aktív gyulladás mutató ízületek abszolút számát vizsgáljuk. Egy collagenosis-hoz csatlakozó enyhe polyarthritis sok ízület érintettségével kisebb terhet jelent a gyermeknek, mint egyetlen boka- vagy csípőízület destruktív arthritise. Ilyen értelemben az egyik legfontosabb negatív prognosztikai faktor a betegség indulásakor észlelt és a későbbiek során perzisztáló beszűkült funkcionális képesség.

Off-label indikációk

Hatástalan anti-TNF-terápia

Elsőként választható anti-TNF-biologikum az etanercept (4 éves életkor felett) és az adalimumab (13 éves életkor felett). Összehasonlító vizsgálat nem történt, prioritása egyik gyógyszernek sem alátámasztható. Jelenleg a legnagyobb tapasztalat az etanercepttel van. Az adalimumab mellett szól a ritkább adagolási séma, ami gyermekkorban jelentős könnyebbséget jelenthet (hetente vs. kéthetente adott sc. injekció). Ugyanakkor a hosszabb féléletidő és kimosási periódus infekció, műtét esetén például hátrányt is jelenthet.

Amennyiben az etanercept alkalmazása mellett klinikailag szignifikáns synovitis észlelhető, akkor két terápiás lehetőség áll rendelkezésre.

Váltás másik anti-TNF-terápiára

Ahogy felnőttkorban, úgy gyermekkorban is racionális döntés az egyik TNF-gátló gyógyszerre mutatott rezisztencia esetén egy másik TNF támadáspontú terápiára történő váltás [40, 42].

Egy 163 beteg adatait elemző tanulmány szerint sikertelen kezelés miatt infliximab-etanercept váltás történt 32/68 beteg (47%) esetében, fordítva ez az arány 13/95-nek adódott (14%) [16].

Még a harmadik anti-TNF-terápiára történő váltás mellett is szólnak adatok. A korábban etanerceptre, infliximabra vagy mindkettőre rezisztens betegség esetében is az adalimumabkezelésre adott terápiás válasz 3/6-nak (50%) adódott [43]. Általánosságban elmondható, hogy ha terápiás sikertelenség miatt történik a váltás, akkor a jó terápiás válasz esélye kisebb, mint ha mellékhatás miatt kell gyógyszert váltani. Két anti-TNF támadáspontú biologikumra is rezisztens betegség esetén érdemes egy más hatásmechanizmusú terápiát választani.

Abatacept

Az abatacept nem anticitokin stratégián alapuló terápia, hanem az úgynevezett kostimuláció blokádját útján ható gyógyszer. A T-sejtek aktivációjához két szignálra van szükség az antigénprezentáló sejt felől. Egyrészt az MHC molekulához kötött antigén prezentációja a T-sejt receptornak, másrészt a második, kostimulációs szignál, amely a CD28 és a CD80/CD86 molekula interakciójának köszönhetően jön létre. A CTLA-4 (cytotoxicus T-lymphocytá-asszociált antigén) interferál ezzel a kötéssel, ezzel biztosítva a T-sejt-aktiváció homeosztázisát.

Az abatacept egy teljesen humán fúziós fehérje, amely egyrészt a CTLA-4 extracelluláris doménjéből, másrészt egy

komplementet nem aktiváló IgG1 molekula modifikált Fc-régiójából áll. Az abatacept kompetitív módon köti a CD80 és CD86 molekulát, ezáltal interferál a kostimulációval, vég eredményben gátolja a T-sejt-aktivációt.

Felnőtt RA-s betegek esetében az abatacept hatékony terápiának bizonyult anti-TNF-terápiára rezisztens betegség esetében [44–47].

JIA indikációban egy randomizált, kontrollált tanulmányt végeztek. A kezdeti 4 hónapos nyílt fázisba 190 JIA-s beteget vontak be. A betegek ennek során 10 mg/kg dózisban kapták az abatacept infúziót az 1., 15., 29., 57. és 85. napon. A nyílt fázis végén a betegek kétharmada érte el legalább az ACR30 javulási arányt. 95 beteg (50%) 50%-os vagy jobb, 54 beteg (28%) 70%-os vagy jobb és 24 beteg (13%) 90% vagy jobb javulási arányt mutatott. 24 gyermek (13%) esetében a JIA remisszióba került. 133 beteg (70%) korábban nem részesült anti-TNF-terápiában. Közülük 101 beteg (76%) ért el ACR30 vagy ennél jobb terápiás választ. Ez az arány a korábban már anti-TNF-terápiát kapó betegek esetében 22/57-nek, 39%-nak adódott.

A legalább ACR30 javulási választ adó betegek léptek be a kettős vak, placebokontrollált vizsgálatba, amelynek során havonta 10 mg/kg dózisban részesültek abatacept vagy placebo infúzióban (1:1 arányban). A betegség fellángolásáig eltelt medián idő 6 hónap volt a placebo csoportban. Az arthritis fellángolása 33/62 beteg (53%) esetében következett be a placebo csoportban, míg mindösszesen 12/60 beteg (20%) esetében az abatacepttel kezelt csoportjában ($p = 0,0003$). A betegség aktivitása javult az abatacepttel kezelt csoportjában, míg romlott a placebo csoportban.

Súlyos mellékhatás csak a kezdeti nyílt fázisban fordult elő. Egy varicellafertőzésről számoltak be, egy beteg esetében ovarialis cystát fedeztek fel. Egy beteg esetében a 89. napon akut lymphoid leukaemiát diagnosztizáltak, azonban meg kell jegyezni, hogy ebben a betegben már szignifikáns anaemiát észleltek a vizsgálatba való belépéskor. A kezdeti nyílt fázisban a leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (13%), a hányinger (10%), a köhögés (9%), a hasmenés (9%), a felső légúti infekció (7%) és a láz (6%) volt. 8 beteg (4%) esetében jelentkezett enyhe, következmény nélkül múló infúziós reakció, amely a későbbiek során nem ismétlődött.

A kettős vak fázis alatt a mellékhatások gyakorisága azonos volt az abatacepttel kezelt és a placebót kapó betegek csoportjában. A leggyakoribb mellékhatás az infekció volt (45%). Akut infúziós reakció egyetlen betegben jelentkezett (2%). Anafilaxiás reakciót egyetlen esetben sem észleltek.

Az egész vizsgálat alatt klinikailag súlyos infekciót, oportunisták okozó által okozott fertőzést egyetlen esetben sem észleltek. ANA autoantitest 11–14%-ban jelent meg a vizsgálat során, egyetlen esetben sem követte szisztémás autoimmun betegség kialakulása [48].

Az extenziós fázisba 153/190 beteg (80,6%) lépett be. Az 589. napon a kettős vak fázisban abatacepttel kezelt be-

tegek 90%-a, 88%-a, 75%-a, 57%-a és 39%-a érte el az ACR Pedi 30, 50, 70, 90, és 100-as javulási értéket. Hasonló javulási arányokat írtak le a kettős vak fázisban placebót kapó, majd az extenziós fázisba átlépő betegek esetében. Azok a betegek, akik a kezdeti nyílt fázisban nem érték el az ACR Pedi 30 terápiás választ, szintén átléptek az extenziós fázisba, és folytatták az abataceptterápiát. Az extenziós fázis végén 73%-uk, 64%-uk, 46%-uk, 18%-uk és 5%-uk érte el az ACR Pedi 30, 50, 70, 90 és 100-as javulási arányt. Sem tuberculo-sis, sem malignus betegség nem fordult elő [49].

A betegek egy jelentős része a vizsgálatba való belépés előtt anti-TNF biológiai terápiában részesült. A teljes vizsgálat során végig abataceptterápiát kapó betegek között 5 ilyen beteg volt. Esetükben az 589. napon 5, 5, 3, 3 és 2 beteg érte el az ACR Pedi 30, 50, 70, 90 és 100-as javulási arányt. A kettős vak fázisban placebót kapó betegek közül 6 gyermek kapott korábban anti-TNF-terápiát. Közülük 4, 3, 2 beteg érte el az ACR Pedi 30, 50 és 70-es javulási arányt. A kezdeti nyílt fázis során ACR Pedi 30 javulási arányt el nem érő, de az extenziós fázisba belépő betegek közül 5 beteg részesült korábban anti-TNF-terápiában. Közülük 4, 3 és 2 beteg érte el az ACR Pedi 30, 50 és 70-es javulási arányt [49].

A fenti adatok tükrében megállapítható, hogy a kezdeti anti-TNF-terápiára nem reagáló betegek egy jelentős része javulást mutat abataceptkezelésre, illetve abataceptterápia esetében hosszú kezelést követően ítéltető meg a terápiás hatékonyság.

Az abatacept 6 éves életkor felett törzskönyvi indikációval rendelkezik TNF-gátló terápiára rezisztens polyarticularis JIA esetében.

Rituximab

A rituximab CD20-ellenes antitest. TNF-terápiára nem reagáló közepesen súlyos és súlyos RA-ban törzskönyvi indikációval rendelkezik.

Gyermekkori alkalmazásával kapcsolatban csak nagyon kevés információval rendelkezünk, polyarticularis JIA terápiájáról esetriportokban, esetszerűekben számoltak be [50, 51]. Hosszú ideje fennálló (tünetek medián hossza a rituximabterápia előtt: 25 év), a vizsgálat idejében többségében már felnőtt (medián életkor: 26 év), TNF-gátló terápia mellett is aktív betegségben szenvedők esetében sikerrel alkalmazták, az esetek felében jó terápiás választ detektáltak [51].

Esetriportokban szisztémás és polyarticularis típusú JIA sikeres rituximabterápiájáról számoltak be [52–54].

Uveitis

A JIA-ban szenvedő betegek 10%-ában a kórlefolyás során uveitis alakul ki. Uveitis esetében az etanercept a monoklo-

nális antitestekkel összehasonlítva kevésbé hatékony [10, 12, 14]. Ezért amennyiben a JIA uveitisszel szövődik, és akár a JIA, akár a krónikus iridocyclitis miatt biológiai terápia alkalmazása szükséges, az elsőként választható TNF-gátló gyógyszerek az adalimumab és az infliximab [21, 22, 55].

Amennyiben etanerceptterápia mellett uveitis jelentkezik, akkor szintén javasolt a biológiai terápia váltása [56]. Meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy etanerceptkezelés mellett nem jelentkezik több uveitis, mint a biológiai terápiában nem részesülő betegek csoportjában. Az etanercept mellett alkalmazott methotrexatterápia csökkenti az uveitis kialakulásának kockázatát [57].

Ha a két gyógyszer mellékhatásprofilját (infliximab mellett jelentett súlyos infekciók és gyakori infúziós reakciók) és alkalmazási módját (infúziós vs. sc. injekció) is figyelembe vesszük, akkor a napi klinikai gyakorlatban az adalimumab javasolható.

Crohn-betegség

Amennyiben etanerceptkezelés mellett Crohn-betegség jelentkezik, racionális döntésnek tűnik infliximabra vagy adalimumabra váltani [24, 27–29].

Juvenilis spondylarthropathiák (SPA)

A juvenilis spondylarthritisek a 16 év alatt kezdődő, HLA-B27-asszociált betegségek csoportja, az International League of Associations for Rheumatology (ILAR) klasszifikációja alapján „enthesitis-related arthritis”-ként határozhatjuk meg [58].

A spondylarthritisek terápiájának nincs gyermekkori guideline-ja, elsősorban a felnőttkori ajánlásokat adaptáljuk [59–62]. Ezen ajánlások alapján biológiai terápia indokolt definitív SPA esetén ≥ 4 hetes folyamatos betegségaktivitás esetén [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján ≥ 4], amennyiben a betegség rezisztensnek bizonyul két antireumatikus dózisban legalább 3 hónapon keresztül alkalmazott NSAID gyógyszerre, illetve perifériás arthritis esetében intraarticularis szteroid és sulfasalazin terápia ellenére aktív synovitis igazolható [63].

Gyermekkori ERA/SPA biológiai terápiájáról néhány esetben ismertetés, kis elemszámú esetszerű áll rendelkezésre. Az egyik első beszámoló során 8 beteg esetében kiváló és tartós terápiás hatásról számoltak be [64]. 10 beteg esetében, akik a korábbi NSAID- és bázisterápiára nem reagáltak, a biológiai terápia (8 beteg esetében infliximabot, 2 beteg esetében etanerceptet alkalmaztak) hatékonynak bizonyult, mind a gyulladt ízületek számát, mind a enthesitisek számát, valamint a CHAQ DI-t tekintve [65]. Egy francia munkacsoport 20 beteg adatainak retrospektív elemzése alapján megállapította, hogy a betegek 59%-a remissziót ért el a biológiai terápia

pia (19 esetben etanerceptet, 3 esetben infliximabot és 1 esetben adalimumabot alkalmaztak – 3 beteg esetében terápiaváltás történt a vizsgálati periódus során) megkezdését követő 3 hónap múlva, ezt az arányt 12 hónapos kezelést követően pedig 70%-nak írták le [66]. A német Etanercept Regiszter 107 enthesitisasszociált arthritisben szenvedő betegének adatait elemezve is arra jutottak, hogy az etanercept hatékony és biztonságosan alkalmazható ERA-ban [67]. Érdekes, hogy míg a németországi regiszter betegeinek 12%-a az ERA csoportba tartozik (2007-es adat), addig ez a betegpopuláció a holland regiszterben csak 4% (2010). A holland regiszter betegek között a betegek jelentős része a sokszor kombinált bázisterápia mellett is hosszú éveken keresztül aktív betegségben szenvedett, mielőtt az etanerceptkezelést megkezdtek; ahogy a szerzők is megjegyezték, annak ellenére, hogy az etanercept immár évtizede elérhető Hollandiában is [68]. A licenc hiánya magyarázhatja, hogy sok beteg vélhetően indokolatlanul nem jut hozzá az adekvát terápiához. Esetriportokban és -szériákban a juvenilis SPA infliximabkezeléséről is előnyös adatokat közöltek [69, 70].

Arthritis psoriatica

Felnőttkori arthritis psoriaticában a TNF-gátlókat kiterjedten vizsgálták, és igen hatékonyak találták mind az ízületi, mind a bőrgyógyászati betegség gyógyításában. A TNF-gátlók mel-

lékhatásprofilja hasonlóan bizonyult a szeronegatív polyarthritisekben alkalmazott DMARD-ok mellékhatásprofiljához [71]. Ugyanakkor sajnos nagyon kevés vizsgálat történt gyermekkori PsA-ban. A holland biológiai terápiás regiszterben 18 juvenilis PsA-ban szenvedő beteg szerepel. 17/18 beteg arthritisre jelentős javulást mutatott a TNF-gátló-kezelés során, egyetlen beteg sem szakította meg a terápiát hatástalanság miatt. Három betegnek javult, kettőnek romlott a psoriasis, egy betegnek pedig a terápia alatt újonnan jelentkezett psoriasis. Összességében a szerzők a TNF-gátlók alkalmazását PsA-ban nagyon hatékony terápiának értékelték [72].

A TNF-gátlók alkalmazása mellett beszámoltak psoriasis kialakulásáról (korábban bőrgyógyászati betegségben nem szenvedő betegek esetében psoriasis alakult ki). 2009 augusztusáig 207 esetet közöltek az egész világon. Az esetek 80%-ában a bőrtünetek jól reagáltak konvencionális psoriasisellenes kezelésre, és nem volt szükséges az alkalmazott biológiai terápia megváltoztatására. Amennyiben a bőrgyógyászati kezeléssel nem sikerül uralni az újonnan jelentkező psoriasist, akkor megfontolandó a TNF-gátló terápia váltása („switch”) [73].

Irodalomjegyzék a szerzőtől kérhető.

(Dr. Constantin Tamás, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, 1094 Tűzoltó u. 7-9. telefon: (1) 215-1380, fax: (1) 217-5770, e-mail: ctamas@gyer2.sote.hu)

Immunológiai szótár

anafilaxia Az azonnali típusú túlérzékenységi reakció súlyos, generalizált formája, amelyet a hisztamin és a vascularis permeabilitási faktorok kiterjedt hatása okoz. Mechanizmusa azonos az egyéb, I. típusú hiperszenzitivitási reakciókéval, vagyis az antigénnek a hízósejtekhez kötött IgE-antitesttel való reakcióját követően vascularis permeabilitási faktorok és gyulladás-keltő anyagok szabadulnak fel. A tünetek fajoként különböznek. Emberben a perifériás keringés összeomlása, alacsony vérnyomás, bronchus-összehúzódás és csalánkiütés figyelhető meg. Súlyosabb esetek végzetesek is lehetnek, különösen az antigén iv. injekcióját követően; okozhatja még méh- vagy darázscsípés; arra érzékeny egyéneknél táplálék (különösen földimogyoró). Ezek a reakciók ritkák.

anafilaxiás reakció Akut sokk szindróma, amely anafilaxiás sokkra emlékeztet, de nem immunológiai reakció okozza. Azok között az anyagok között, amelyek injekciója ezt a reakciót kiváltja, anesztetikumok és röntgenkontrasztanyagok találhatók. Ezek nagy mennyiségű hisztamin és egyéb vascularis permeabilitási faktor felszabadulását okozzák, amely a hízósejtekre gyakorolt közvetlen hatás vagy a komplementrendszer aktiválásának eredménye lehet.

anafilatoxinok Hatóanyagok olyan csoportja, amelyek gyulladást közvetítenek. A szérumban keletkeznek a komplementkaskád aktiválása során. Az anafilatoxinok közvetlenül hatnak, a hízósejtek degranulálása és hisztaminbocsátás révén növelik az erek permeabilitását. Állatokba oltva szisztémás anafilaxiához hasonló tüneteket okoznak. Anafilatoxin aktivitásúak a kis molekulatömegű C3a és C5a (és a C4a) fragmensek, amelyek a C3, a C5 és a C4 hasítása után keletkeznek és szabadulnak fel.

anergia (klonális anergia) A jelenség lényege, hogy egy bizonyos antigénnel korábban már aktivált lymphocyták az eredeti antigénnel újból találkozáskor képtelenek arra válaszreakciót adni. T- és B-lymphocytákkal egyaránt előfordul, de a kifejezés elsősorban arra a válaszképtelenségre utal, amely során a T-sejtek számára az antigénprezentálás nem tökéletes, pl. a kostimulációs tényezők hiányának. Normális esetben ezeket a jeleket az antigénprezentáló sejten levő kostimulátor molekulák (nem az MHC-II-peptid komplex) biztosítják. Bizonyos „nem professzionális” MHC-II-pozitív sejtek azonban kostimulációs jelek nélkül prezentálják az antigént, ami anergiához vezethet.

Ajánlás az antifoszfolipid szindróma kezelésére

SOLTÉSZ PÁL

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Cardiovascularis Részleg

Az antifoszfolipid szindróma (APS) egy autoantitest-indukált szerzett thrombophilia, melyet artériás és/vagy vénás thromboemboliás folyamatok, valamint ismétlődő vetélések és korai magzati halálozás jellemez. Az antifoszfolipid antitesteknek (aPL) patológiai szerepük van az akcelerált atherosclerosis folyamatában [1–3].

A primer APS kezelésében alapvető a thromboemboliás folyamat kezelése. Szekunder APS-ben az antithromboticus kezelés mellett az alapbetegség adekvát kezelése (autoimmun betegségek, lymphoproliferatív betegségek, onkológiai betegségek) elengedhetetlen. Mindkét forma jelentkezhet több szervet érintő thromboticus folyamat katasztrofális klinikai formájában (katasztrofális antifoszfolipid szindróma), melynek kezelése antithromboticus és kombinált immun-suppresszív terápiával kísérhető meg [1–5].

A tradicionális vascularis rizikófaktorok szerepe az APS folyamatában nem egyértelmű, de úgy tűnik, hogy az APS-es betegek zömében a thromboticus események során egyidejűleg egyéb rizikófaktorok is jelen vannak (pl. hypertonia, dohányzás, hypercholesterinaemia). A thrombosisrizikó megállapításánál alapvető az aPL-profil ismerete. Az APS klasszifikációja ismételt lupus antikoaguláns (LA) és/vagy antikardiolipin (aKL) antitest pozitivitást ír elő közepes vagy magas titerben, míg a közelmúltban a β_2 -glükoprotein I elleni antitestek (β_2 GPI) is bekerültek a diagnosztikus rendszerbe. Az LA önmagában is erős rizikótényező thrombosis szempontjából. A magas titerű aKL-pozitivitás, az egyidejű a β_2 GPI, illetve LA-, aKL-pozitivitás további rizikót növelő konstellációk [6].

Az APS kezelési stratégiájára vonatkozó ajánlások még nem letisztultak a kontrollált nagy klinikai vizsgálatok hiánya miatt.

Thrombosisok kezelése

Vénás thromboemboliák

Antifoszfolipid szindrómás betegeknél a leggyakoribb kezdeti megjelenési forma a vénás thromboembolia, amely a be-

tegek 32%-ánál jelentkezik. A kezelés megegyezik az átlagpopulációban használt terápiával: legalább 5 napon át heparinkészítmény, majd átfedéssel warfarin-/kumarinkezelés beállítása. A 2-3 közötti cél-INR mellett 80–90%-kal csökken az újabb thrombosis veszélye a placebóval kezelt, illetve kezeletlen esetekhez képest. Hosszú távon a retrospektív esettanulmányok azt sugallták, hogy a thromboemboliák kezelésében a 3 feletti INR-érték hatékonyabb, mint az aspirin vagy a 2-3 közötti INR. Az utóbbi idők 2 nagyobb vizsgálata viszont nem talált különbséget a közepes intenzitású (INR: 2-3) és a nagy dózisú (INR > 3) kezelés között. Ezen vizsgálatok értékeléséből kiemelendő, hogy a visszatérő thrombosisok aránya hasonló volt a csoportokban, a vérzéses szövődmények tekintetében csak a „minor” vérzések jelentkeztek nagyobb arányban a magasabb INR mellett, a „major” vérzéses szövődmények nem. A warfarin-/kumarinkezelés általában élethosszig javasolt. Nem tudjuk még megmondani, hogy ezt a hosszú időtartamú kezelést hogyan módosítsuk az aPL antitestek titerének gyengülése, esetleges eltűnése, a megelőző thrombosisban szerepet játszó triggererek megszűnése esetén (trauma, műtét, ösztrogénterápia) [1–5].

Artériás thrombosisok

Az artériás thrombosisok APS-ben leginkább a cereбрális érrendszeret érintik, mintegy 13%-ban stroke az első klinikai manifesztáció, míg 7%-ban TIA. Az aPL antitest pozitív, első stroke-on átesett betegeknél a thromboemboliás szövődmények kivédésében a warfarin és az aspirin egyenrangúnak tűnik. A vérzéses komplikációk tekintetében is hasonló gyakoriság volt észlelhető a két csoport között. Artériás agyi thrombosis első epizódja esetén egyaránt javasolható warfarin-/kumarinterápia (INR: 1,4–2,8) vagy aspirin. Ugyanez vonatkozik antikoaguláns kezelés nélkül, vagy nem terápiás INR mellett előforduló újbóli agyi thrombosis eseteire. Nem cereбрális artériás thrombosis első epizódja vagy antikoaguláns kezelés nélkül, vagy nem terápiás INR mellett bekövet-

kező újabb thrombosis esetén erősebb cél-INR-értékű (INR: 2-3) warfarin-/kumarinkezelés indokolt. Amennyiben a recidív események az ideálisnak mondható INR-értékek mellett következnek be, három lehetőség van: magasabb cél-INR beállítása, átállás LMWH-ra vagy a warfarin-/kumarinterápia kiegészítése thrombocytagátló terápiával. Ez utóbbit az artériás és vénás oldal párhuzamos védelme is indokolja [1-5, 7-9].

Akcelerált atherosclerosis

A cardiovascularis betegségek magas prevalenciájával és incidenciájával kell számolnunk APS-ben szenvedő betegekben. Az aPL antitestek, kiemelten a β_2 -glükoprotein I elleni antitest (a β_2 GPI) indukálják az endothel proinflammatoricus fenotípusúvá alakulását. Ennek megfelelően a terápiának túl kell mutatni az antikoaguláns és thrombocytagátló effektuson, és az antiinflammatoricus hatásra is törekedni kell.

A sztatinok (hidroxil-3-metilglutaril-koenzim-A-reduktáz-inhibitorok) pleiotrop hatásai – antiinflammatoricus, immunmoduláns – révén fontos szerepet játszhatnak az APS kezelésében. Állatkísérletes adatok alapján: megakadályozzák az aPL antitestek által előidézett endothelakitvációt, befolyásolják az atheromaképződésben részt vevő celluláris és protein-komponenseket, csökkentik az adhéziós molekulák expresszióját, a CD40-szintet, modulálják az immunválaszt, hatásokra fokozódik az eNOS-expresszió.

Az aszpirin pozitív szerepét az APS terápiájában az is magyarázza, hogy a thrombocytagátló hatáson túl gátolja az adhéziós molekulák expresszióját, az endothelsejtek aktivációját, segíti az NO-produkciót. A heparinoknak szintén vannak gyulladásellenes hatásai: az adhéziós molekulák gátlása, az érásszociált mieloperoxidáz mobilizálása, a vascularis NO elérhetőségének javítása, NF κ B útvonal gátlása, immunmoduláns hatások. Speciális a hydroxychloroquin protektív hatása ebben a vonatkozásban, ugyanis SLE-s betegekben igazolták, hogy a plakk-képződést kedvezően befolyásolja. Cardiotoxicitásuk viszont korlátozza használatukat [1-5, 10].

Visszatérő thrombosisok kezelése

Antikoaguláns kezelés mellett a visszatérő thrombosisok aránya alacsony egyszer észlelt aPL antitest pozitivitás mellett. A definitív APS diagnózisú betegek (perzisztáló aPL antitest pozitivitás) csoportjában az első vénás thrombosis után ritkább az ismétlődés, mint az artériás thrombosisok, illetve a már visszatérő események esetén. A stroke-on átesett, egyszer észlelt aPL antitest pozitív betegeknél is alacsony az ismétlődés esélye. Ezzel ellentétben a definitív APS-es, artériás vagy visszatérő eseményeken átesett betegek körében, akik 2-3 közötti INR-t biztosító antikoaguláns kezelésben részesülnek, az ismételt események rizikója magas. Ebben a

csoportban is ritka az újabb thrombosis 3-4 közötti INR mellett, ezek általában akkor következnek be, amikor az INR 3 alá esik. Ezek alapján az APS-es betegeknél a visszatérő thrombosis, illetve az ezekkel összefüggésbe hozható halálos rizikója magasabb, mint a „major” vérzéses komplikációk aránya. A rendelkezésre álló adatok alapján nem tisztázott az aszpirin és warfarin kombináció használatának értéke rezisztens esetekben, valamint a cardiovascularis rizikófaktorok befolyásolásában. A fent említett konklúziók 16 vizsgálat eredményeire támaszkodnak, így jól tervezett vizsgálatok után az ajánlások megváltozhatnak [5, 6].

Összegezve, jelenlegi ismereteink szerint az APS-es betegeket két csoportra bonthatjuk: 1. akiknél alacsony az ismétlődő thrombosis esélye – első vénás thrombosison átesettek, 2. magas kockázatú betegek – visszatérő események vagy artériás, főleg cerebrális thrombosisok. Ezek alapján javasolt terápiás megfontolások:

1. Alacsony kockázatú definitív APS-es betegek (első vénás thrombosis): INR: 2-3.
2. Artériás thrombosis vagy ismétlődő thrombosisok esetén INR > 3.
3. Vénás thromboembolián vagy stroke-on átesett, egyszeri aPL antitest pozitív betegeknél egy második megerősítő tesztre van szükség. Ha csak egyszeri antitest-pozitivitás igazolódik, akkor az átlagpopuláció esetén alkalmazott kezelési elvek használatosak (INR: 2-3, kis dózisú aszpirin) [1, 5].

Terhességi vonatkozások

Thromboprofilaxis APS-ben a terhesség alatt

Az aPL antitest pozitív, korábban thrombosis miatt nem kezelt, de egy vagy több 10. terhességi hét után bekövetkezett vetélésen átesett várandósok optimális kezelése ellentmondásos. Napi 2×5000 E UFH és 75-81 mg aszpirin adásával szignifikánsan csökkenthetők a terhességi veszteségek, de van támogató adat az aszpirin monoterápia hatásosságára is (75 mg/nap).

Az aPL-pozitív terhes nők, akiket korábban thrombosis miatt nem kezeltek, de 2 vagy több korai, vagy 1 késői vetélésük volt, aszpirin és heparin kombinációs kezelésben részesüljenek a terhességük alatt. A napi 81 mg aszpirin szedését már a fogantatás idején javasolt elkezdni, míg a heparint (5000-10000 E UFH 2-szer naponta vagy profilaktikus dózisú LMWH) a terhesség igazolásakor elégséges elindítani, és a 3. trimeszter végéig alkalmazzuk.

Azoknak a terheseknek, akik korábban thrombosiszt szenvedtek, a terhesség alatt és a post partum periódusban kis dózisú aszpirin és teljes dózisú LMWH terápia indokolt. A post partum időszakban adott LMWH minden szülészeti kompliká-

cióban szenvedő APS-es betegnek javasolt, ugyanez érvényes a tünetmentes aPL antitest pozitív nőkre is.

A thromboprophylaxis a szülés alatt természetesen növelheti a vérzéses komplikációkat. Epiduralis anesztézia alkalmazása esetén a profilaktikus antikoaguláns kezelést legalább 12 órával, a terápiás antikoaguláns kezelést pedig legalább 24 órával a beavatkozás előtt fel kell függeszteni. Az aszpirin esetében az ajánlások nem egyértelműek: az Amerikai Regionális Anesztézia Társaság nem javasolja az aszpirin-szedés abbahagyását, de vannak aneszteziológusok, akik 3-7 nappal a spinalis szúrás előtt megkövetelik az aszpirin leállítását.

APS-es terhesek esetén a rendszeres ellenőrzés a magzati fejlődés szempontjából is elengedhetetlen. A méh és a köldökzsinór artériájának Doppler-vizsgálata a 2. trimeszterben pótolhatatlan a komplikációk (preeclampsia, placentaelégtelenség) előrejelzésében.

A szülés után a fokozott thrombosisveszély miatt szintén fontos a szoros követés. Azok esetén, akik a terhesség előtt orális antikoaguláns kezelést kaptak, célszerű a terápia mihamarabbi visszaállítása [8].

Antifoszfolipid katasztrófa szindróma (CAPS)

Az APS speciális, az esetek mintegy felében fatális kimenetelű, progresszív formája, melynek kialakulása általában valamilyen kiváltó faktorhoz köthető, pl. infekció, trauma, műtét, daganat, az antikoaguláns terápia abbahagyása. A klasszikus formától eltérően ebben az esetben a kis és közepes erek thromboticus eseménye dominál, a leggyakrabban érintett szervek az agy, a tüdő, a vese, a gastrointestinalis tractus és a szív. Mindez sokszervi elégtelenséghez (MODS) és szisztémás gyulladásos válaszreakcióhoz (SIRS) vezet.

Mivel a kórkép ritka, így a terápiás ajánlások a közölt eseteken és a nemzetközi CAPS Regiszteren alapulnak. Amennyiben a CAPS gyanúja felmerül a klinikai kép alapján, minél korábban el kell kezdeni az agresszív kezelést. A kezelés sokoldalú: nagy dózisú iv. szteroid, parenteralis antikoagulálás, IVIG, plazmaferézis friss fagyasztott plazma (FFP) felhasználásával. Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos thrombocytopenia lép fel, a rituximab előnyös lehet, valamint egyes klinikai szituációkban cyclophosphamid is segíthet. Amennyiben infekció vezetett a CAPS létrejöttéhez, akkor iv. antibiotikus kezelés szintén indikált.

A heparin kedvező hatása a thrombus kialakulásának gátlása és a már meglévő thrombus oldása mellett azzal magyarázható, hogy ELISA-tesztekben gátolja az aPL antitestek kötődését, gátolja az antitestek által előidézett komplement-aktivációt. Hirudin, illetve fondaparinux használatkor komplementgátló hatást nem sikerült igazolni, bár ezeket a szereket heparinindukált thrombocytopenia esetén alkalmazták.

A nukleáris faktor- κ B (NF κ B) a SIRS és MODS fontos mediátora, mely tünetcsoportok gyakoriak CAPS-ban. A β_2 GPI-ellenes antitestek a prokoaguláns/inflammatoricus hatásait az NF κ B útvonalon keresztül hozzák létre, a kortikoszteroidok gátolják ezt az útvonalat, gátolják mind a humorális, mind a sejtes immunválaszt, ezáltal a SIRS során létrejövő heves citokinválaszt.

Plazmaferézissel eltávolíthatók a patológiás aPL antitestek, a citokinek, a komplementkomponensek. A kezeléseket FFP alkalmazásával ajánlott végezni, melynek előnye, hogy tartalmazza a természetes antikoagulánsokat és alvadási faktorokat. Nem tudjuk, hogy nem FFP-vel végzett ferézisekkel a CAPS kimenetele hogyan módosul. Ugyancsak nincs egyértelmű ajánlás az IVIG és plazmaferézis egyidejű alkalmazására, általában a ferézisek befejeztével ajánlott IVIG-et adni.

Az anti-CD20 monoklonális antitest, a rituximab adására néhány esetben került mindössze sor CAPS-ban thrombocytopenia vagy autoimmun haemolyticus anaemia észlelésekor. Egy kivétellel teljes hematológiai remissziót sikerült elérni [11, 12].

IRODALOM

- [1] Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M. A.: The treatment of antiphospholipid syndrome: A harmonic contrast. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2007; 21: 1079-1092.
- [2] Lim, W., Crowther, M. A., Eikelboom, J. W.: Management of antiphospholipid syndrome: A systematic review. *JAMA*, 2006; 295: 1050-1057.
- [3] Crowther, M. A., Ginsberg, J. S., Julian, J., et al.: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 1133-1138.
- [4] Finazzi, G., Marchioli, R., Brancaccio, V., et al.: A randomized clinical trial of high-intensity of warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J. Thrombosis Haemostasis*, 2005; 3: 848-853.
- [5] Ruiz-Irastorza, G., Hunt, B. J., Khamashta, M. A.: A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheumatism*, 2007; 57: 1487-1495.
- [6] Galli, M., Luciani, D., Bertolini, G., Barbui, T.: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than cardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*, 2003; 101: 1827-1832.
- [7] Rai, R., Cohen, H., Dave, M., Regan, L.: Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *British Medical J.*, 1997; 314: 253-257.
- [8] Pazner, R., Dulitzki, M., Lanevitz P., et al.: Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001; 86: 1379-1384.

- [9] The APASS Writing Committee: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*, 2004; 291: 576-584.
- [10] Belizna, C. C., Richard, V., Thuillez, C., et al.: Insights into atherosclerosis therapy in antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 2007; 7: 46-51.
- [11] Asherson, R.: The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 2006; 6: 64-67.
- [12] Erkan, D.: Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 2006; 6: 98-103.

(Dr. Soltész Pál, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Intenzív Terápiás és Angiológiai Részleg, Debrecen, Móricz Zs. Krt. 22., 4032. Tel/fax: 52/414-969, e-mail: soltesz@iiiibel.dote.hu)

Ez lenne a tudomány helye ma Magyarországon?

Még az elmúlt év őszén szentelte fel Erdő Péter bíboros az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet új kórházi kápolnáját. Az eseményt nagyszabású ünnepséggé szervezték, a kormányzati, társadalmi és tudományos élet számtalan képviselőjének meghívásával. Egyben az újonnan kialakított közösségi központ avatására is sor került.

Az ünnepség színhelye az előadóterem volt, ahol, mint a kápolnaszentelésén is, a sajtó képviselői közelharcot vívtak egymással, hogy kameráik, mikrofonjaik optimális helyzetbe kerülhessenek. Ahogy az szokásos, az előadói pulpitusnál rögzítették mikrofonjaikat. Az egyes médiumok feliratát viselő mikrofonok kis erdeje látszódtott az aktuális szónok előtt.

Beszélt az intézmény főigazgatója, az esztergom-budapesti érsek, a nemzeti erőforrás miniszter és az országgyűlés egyik alelnöke. S mi történt ekkor? Következett az utolsó felszólaló, a Magyar Tudományos Akadémia főtákar. Első szavainál, mintegy varázsütésre, minden mikrofon gazdája oda-rohant az ünnepélyes hangulatban szónokló MTA-főtákarhoz, és kirántotta hangközvetítő eszközét fixált helyéről, és futva távozott. Egy mikrofon sem maradt ott!

Gondolkozzunk el ezen a demonstratív történeten! Minden TV- és rádiószerkesztőség azt az utasítást adta volna küldött tudósítójának, hogy „Várd meg valamennyi fontos előadó beszédét, feltétlenül rögzítsd azokat, de ahogy az MTA főtákar kezd beszélni, siess, fejezd be a hangrögzítést! Az ügysem érdekel már senkit.” Vagy nem adott senki, senkinek utasítást, csak valamennyi, a hangrögzítésért felelős szakember spontán cselekedett a fent leírtak szerint az adott másodpercekben? Vagy csak egy személy döntését majmol-ták a többiek szolgálai? – Akármilyen is a magyarázat, a pánik-szerű cselekedet nem eshetett jól a szinte megkövült MTA-főtákar. De túl az őt ért személyes sértésen, ennek az eseménynek az üzenete a tudomány markáns lebecsülése volt a média részéről. Minden és mindenki fontos a média számára, aki mögött hivatal és ismertség áll, de a tudomány, még ha annak legmagasabb intézményéről és vezető képviselőéről van is szó, durván mellőzhető. Legyünk jó szándékúak, és tételezzük, fel, hogy csak véletlen eseményről volt szó? Reménykedjünk, hogy így van, bár én nem hiszem.

Gömör Béla

KOVÁCS ATTILA

Orvosi nevető lexikon

Vena portae: idős kapusnő

Vérkép: naturalista kórházi festő műve

Vigantol: D-vitamin szállítmányt boldogan talicskáz

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

ACR ajánlás az RA kezelésére

(American College of Rheumatology recommendations for the treatment of RA: an issue of choices. Landewé, R. B. M., Nature Clin. Pract. Rheumatol., 2009; 5: 8-9.)

A szerző az ACR 2008-ban megjelent gyógyszeres terápiás ajánlását [1] értékeli. Reumatológus szakértőkből álló munkacsoportot kértek fel a hatalmas feladatra, hogy evidencia-alapú útmutatást készítsenek a gyakorló reumatológusok számára az RA terápiáját illetően. Ez az áttekintés nemcsak az indikációkra terjed ki, de egyéb doménekre is, például tuberculosisszerűs, mellékhatások monitorozása, a klinikai válasz felmérése, valamint a költségek és a beteg preferenciája a döntéshozatalban. Ugyanakkor az ajánlásoknak praktikusnak, számos betegre alkalmazhatónak, tisztának és egyértelműnek, bizonyítottan tudományosnak, kétséget nem hagyónak kell lenniük.

Először is, a reumatológusokból álló munkacsoport és az ACR dícséretet érdemel az irodalom átfogó kutatása és interpretációja, valamint az elérhető ismeretek egybeolvasztására tett kísérlet miatt.

A szerző áttekinti, hogy a szakértők által tett javaslatok hogyan befolyásolják az ajánlás praktikusságát az orvosi döntéshozatalban. Megfontolva a jelenlegi áttörést az RA terápiás lehetőségeiben, egy evidenciaalapú, használható ajánlás létrehozására tett kísérletet a szakértői csoport.

Amint várható volt, a szakértők csoportja főként a biológiai és DMARD terápiák indikációs körére fókuszált. Kétségtelenül ez, illetve a döntéshozatal – melyek számos betegnek szánt tájékoztatót illusztrálnak – kelti fel a legtöbb olvasó figyelmét.

Ezek a döntéshozatal (egy biológiai terápiás, egy DMARD) vezetik az olvasót a lehetséges választásokon keresztül, figyelembe véve a betegség tartamot, a betegség aktivitást, a prognosztikai faktorokat. Bár a szerző értékeli ennek a megközelítésnek a gyakorlatiasságát, megjegyzi, hogy a valóságban ez sokkal komplikáltabb, nem ennyire leegyszerűsíthető. Először is, ezek a döntéshozatal azt sugallják, hogy a reumatológusnak el kell jutnia a megfelelő terápiához ezeket a prediktorokat használva. A klinikai gyakorlatban azonban egyéb faktorok is, mint pl. a betegcompliance, komorbiditás, egyéb gyógyszerek befolyásolhatják a választást.

A szerző véleménye szerint az olvasó elsődlegesen a döntéshozatal alapján határoz majd, és tartózkodni fog a kísérő szöveg elolvasásától.

Másodszor, ez a modell nemcsak azt sugallja, hogy a három döntéshozatal elégséges a jobb és rosszabb betegségkimenetel megjóslására, de azt a benyomást kelti, hogy bizonyos terápiák jobban befolyásolják azt. Egy modell azt sugallja például, hogy azok a betegek, akiknek betegség tartama rövid, nincs kedvezőtlen prognosztikai faktoruk, jól vannak hydroxychloroquin-, illetve minocyclinterápia mellett, amennyiben alacsony a betegség aktivitásuk. Amennyiben viszont közepes

vagy magasabb a betegség aktivitás, a methotrexat, leflunomid, illetve sulfasalazin adása jön szóba. Ez az ajánlás nem nyugszik tudományos alapokon. Tény, hogy a DMARD-okat kevés esetben vizsgálták és hasonlították össze a prognosztikailag különböző alcsoportokban. Egyes vizsgálatok, amelyek gyakran használatosak gyógyszerregisztrációs célból, csak a kedvezőtlen prognosztikai faktorokkal rendelkező és magas betegség aktivitású betegeket veszik be. Ezek a vizsgálatok határozott evidenciákat nyújtanak a legjobb elérhető terápiákról a legsúlyosabb betegeket illetően, de semmit nem mondanak a DMARD-ok hatásairól a kevésbé súlyos betegeken. Direkt evidencia hiányában gyakran alkalmazzuk az ezekből a vizsgálatokból nyert információkat a közhittel együtt olyan betegekre, akiknek a betegsége kevésbé súlyos, illetve aktív. Habár a cikk csak részlegesen oldja meg a problémát az evidenciaszintek tárgyalásával, melyen minden ajánlás alapul, a döntéshozatal nem mutatja meg, hogy hol fejeződik be a tudományos evidencia, és hol kezdődik a közhit.

A harmadik és legfontosabb, hogy a szakértők csoportja szabadon választotta a vizsgált DMARD-okat, illetve a glükokortikoidok betegségmódosító hatását nem vette figyelembe, és tartózkodott azoknak a vizsgálatoknak a megbeszélésétől, amelyek a terápiás stratégiát tárgyalják. A DMARD-ok kiválasztása önkényesen történt az USA-ban használt gyakorisági sorrend szerint. Pl. a minocyclin kiválasztása tükrözi ennek a gyógyszernek a népszerűségét az USA-ban, viszont ritkán használatos az RA terápiájában az USA-n kívül. Az azathioprin és ciclosporin kizárása limitálja a dokumentum használhatóságát azokban a betegeken, akik esetében a szokásos terápiák kontraindikáltak (pl. valamilyen komorbiditás miatt). Fontosabb a szerző véleménye szerint az, hogy a glükokortikoidok DMARD hatását nem fogadják el. A glükokortikoidok hatékonysága önmagában, illetve kombinációs terápia részeként az RA kezdeti terápiájában széles körben tanulmányozott, és ezt szándékosan figyelmen kívül hagyták. Végül, meglepő módon a munkacsoport egyáltalán nem foglalkozott a stratégiai vizsgálatok kiemelkedő fontosságú területeivel.

Ezek a vizsgálatok a TICORA, BeSt és CAMERA a betegség aktivitás paramétereinek alkalmazásával azt a gondolatot ébresztik bennünk, hogy a megfelelően beállított terápia, a lehető legalacsonyabb betegség aktivitás elérése fontosabb lehet a kimenetel befolyásolásában, mint az aktuális DMARD választás. Európai szempontból az újdonság az ACR ajánlásban, hogy korábban nem kezelt rövid betegség tartamú, rossz prognosztikai faktorokkal rendelkező, magas betegség aktivitású betegség esetében alkalmaznak első vonalban biológiai terápiát annak ellenére, hogy ennek tudományos alátámasztottsága gyenge.

Habár néhány korai RA-ban végzett vizsgálat azt igazolta, hogy a biológikumok hatékonysága jelentős, a Best-vizsgálat eredményeinek interpretációja alapján korai RA-s betegekben a biológikumok kezdeti haszna marginális, vagy nem jobb, mint a kezdeti DMARD mono- vagy kombinációs terápia.

A szakértők csoportja számos ajánlást fejlesztett ki, tekintettel az egyéb doménekre, mint biztonságosság, utánkövetés és tbc-szűrés. A szerző a továbbiakban két következtetést von le: a legtöbb ajánlás a szakértők konszenzusán alapul inkább, mint tudományos evidencián, ez kihívást jelent a reumatológiai tudományos társaságnak, és ez a terület olyan széleskörű és fontos, amely minden doménre vonatkoztatva egy-egy részletes dokumentumot igényelne.

Az ACR ajánlások sikere még évekig nem fog tisztázódni, és egyéb faktorok mellett attól függ, vajon a dokumentum

használói – a gyakorló reumatológusok – számára valóban segít-e döntést hozni a betegek kezelésében. A szerző respektálja a horribilis mennyiségű munkát, amelyet a szakértői csoport végzett abból a célból, hogy praktikus ajánlásokat nyújtson a klinikai reumatológusoknak, bár a fent tárgyalt okok miatt a dokumentum használhatósága limitált.

IRODALOM

- [1] Saag, K. G., Teng, G. G., Patkar, N. M., et al.: American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.*, 2008; 59: 762–784.

Váncsa Andrea

Az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 szerepe az ízületi megbetegedések patogenezisében

(The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. Chuan-Ju Liu, *Nature Clinical Practice, Rheumatology*, 2009; 5: 38-45.)

(Az összefoglaló az 1992 és 2008 között publikált angol nyelvű cikkek összefoglalója, melyeket a Medline keresője az 'ADAMTS', a 'COMP' és a 'GEP' kulcsszavak megadásával talált arthritis vonatkozásában.)

Az ízületi betegségeket a túlzott proteolitikus aktivitás általi extracelluláris mátrix lebontás, majd a későbbi porc- és csontvesztés jellemzi.

A COMP (cartilage oligomeric matrix protein) egy 524 kDa-os, diszulfid-kötést tartalmazó, öt alegységből álló glikoprotein. Fragmentumai megtalálhatóak traumás, arthrosisos és RA-s betegek károsodott porcában, synoviumában és szérumban. A porcot bontó enzimek gátlásával lassítható vagy meg is állítható ezen betegségek progressziója, így azok elkülönítése mind patofiziológiai, mind terápiás szempontból fontos.

A COMP fiziológiás degradáló enzimeit *in vitro* vizsgálatokkal igazolva az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12. Az ADAMTS-ok (a desintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) proteolitikus aktivitású, szekretált cink-metalloproteinázok, amelyek legalább egy I. típusú trombospondin ismétlődést tartalmaznak. A család tagjai számos betegség patogenezisében játszanak szerepet (ADAMTS-2: Ehlers-Danlos-szindróma, ADAMTS-5: aggregándegradáció).

Az ADAMTS-7 és a COMP közötti *in vivo* kapcsolatot koimmunoprecipitációs assay-vel igazolták. Az anti-COMP felismeri a specifikus ADAMTS-7 proteint, de a kontroll IgG antitestek nem, vagyis az ADAMTS-7 specifikusan kötődik a COMP-hoz. Hasonló módon igazolták a COMP kapcsolódását az ADAMTS-12-höz is.

Az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 COMP-kötő mintázatának vizsgálata szerint legalább 4 C-terminális trombospondin-

métlődés szükséges ahhoz, hogy az enzimek kapcsolódni tudjanak a COMP-hoz.

Az ADAMTS-7 megtalálható a csontban, a porcban, a synoviumban, az inakban, a szalagokban, egyszóval mindenben, amiben COMP van. Kisebb mennyiségben jelen van a meniscusokban, a vázizomzatban és a zsírszövetben is.

Ellentétben az aggregáns nem hasító ADAMTS-7-tel, az ADAMTS-12 *in vitro* képes az aggregáns bontására. Az enzim megtalálható a porcban, az inakban, a synoviumban, a vázizomzatban és a zsírszövetben.

Immunfestéssel a COMP az ADAMTS-7-tel vagy az ADAMTS-12-vel együttesen túlnyomórészt a porcsejtek felületén és citoplazmájában fordul elő. Az enzimek membránhoz kötődése tehát legalábbis részben a COMP által mediált.

Rágszálóembrió végzett immunhisztokémiai vizsgálattal a COMP kimutatható volt a porcsejtekben és az osteoblastokban. Az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 magas titerben volt jelen a porcsejtek proliferációs és praehypertrophias zónájában, az osteocytákban, az osteoblastokban, a periosteumban és a perichondriumban.

Az intakt ADAMTS-7 és rekombináns katalitikus doménje is időfüggő módon hasítja a COMP-ot baktériumokban. Két, 51–95 kDa-os fragmentum keletkezik. A 100 kDa-os fragmentum csak a katalitikus domént használva keletkezik, ami azt jelzi, hogy az intakt ADAMTS-7 a COMP-ot több mint egy helyen hasítja.

Az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 okozta COMP-degradáció *in vivo* jelentőségének meghatározására 6 arthrosisos beteg porcminájából származó COMP-fragmentumokat hasonlítottak össze a rekombináns ADAMTS-7 és ADAMTS-12 *in vitro* hasítási termékeivel. Valamennyi porcmintha bőségesen tar-

talmazott az in vitro keletkezettekhez hasonló méretű fragmentumokat (110 kDa).

A TNF és az IL-1 β hasonlóan számos más metalloproteinázhoz, humán porcsejtben PCR-rel kimutathatóan fokozza az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 mRNS expresszióját. Humán magzati fibroblastokban a citokinek közül csak a TGF- β indukálja az ADAMTS-12 expresszióját, vagyis a citokinek által mediált ADAMTS-12-expresszió sejtspecifikus lehet.

TNF, IL-1 β jelenlétében nagyobb mennyiségű ADAMTS-7 és ADAMTS-12 által degradált 110 kDa-os COMP-fragmentum keletkezik, mint azok hiányában, míg anti-ADAMTS-7 és anti-ADAMTS-12 jelenlétében jóval kevesebb. A két antitest együttes jelenlétekor a COMP-degradáció teljesen gátlódik, csak intakt 524 kDa-os COMP mutatható ki.

Az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 ízületi megbetegedésekben betöltött jelentőségének kimutatása az enzimekre génhiányos egereken lenne lehetséges.

PCR-rel az ADAMTS-7 mRNS-e szignifikánsan magasabb szinten mutatható ki RA-s porcban ($p < 0,001$), míg alig emelkedett arthrosisban, az ADAMTS-12 mRNS-e mind az arthrosisban ($p < 0,05$), mind az RA-s mintában ($p < 0,001$) magasabb, mint a normál porcban.

In vitro vizsgálatok szerint a β_2 -makroglobulin az

ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 szubsztrátjaként működik, és megóvjá a COMP-ot az ezen enzimek általi degradációtól.

A GEP (granulin-epithelin precursor) nagyobb mennyiségben található a porcsejtben, ahol direkt módon a COMP-hoz kötődve fokozza a porcsejtek proliferációját. Eddig még nem publikált adatok szerint a GEP nemcsak a COMP-ot, hanem az ADAMTS-7-et és az ADAMTS-12-t is köti. A GEP gátolja a TNF-indukált proteázokat és a trombint is, valamint specifikusan gátolja az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 általi COMP-degradációt.

A GEP magasabb koncentrációban van jelen az arthrosisban és az RA-s synoviumban. Két szinten szabályozza az ADAMTS-7-et: egyrészt gátolja a TNF-indukált ADAMTS-7-expressziót, valamint gátolja az ADAMTS-7 és a COMP kötődését. Míg a β_2 -makroglobulin sok más enzimet is gátol, addig a GEP az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 általi COMP-degradáció specifikus inhibitorának tűnik.

Az ADAMTS-7 és az ADAMTS-12 gátlása egy potenciálisan új lehetőség az ízületi betegségek kezelésére, illetve biomarkerként is felhasználhatók lehetnek ezen betegségek aktiválásának nyomon követésére.

Kardos Zsófia

Mátrix metalloproteináz-13-deficiens, osteoarthritis egerekben nem alakul ki porcerosio, azonban chondrocytahypertrophia és osteophyte igen

(Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development. Little, C. B., Arthritis & Rheumatism, 2009; 60: 3723-3733.)

A szerzők közleményükben a mátrix metalloproteináz-13 (MMP-13) szerepét vizsgálták osteoarthritisben.

MMP-13 knockout és vad típusú egerekben 10 hetes korban a jobb térd medialis meniscusának sebészi destabilizációjával praearthrosis állapotot hoztak létre, ami progresszív porcdegenerációhoz vezet enyhe synovialis gyulladással. Az ízületet a műtéti beavatkozás után 4 és 8 héttel vizsgálták. Mérték az ízületi porc aggregátnesztését, a strukturális károsodást. Nézték a chondrocytahypertrophia jelenlétét a nem kalcifikált porc zónában, és értékelték az osteophytaképződést minden operált és 3-3 nem operált térdízületnél.

Az ízületi károsodás mindkét csoportban súlyosabb volt a tibián. A 4. héten a két csoport között nem volt lényeges különbség, a 4. és 8. hét között a strukturális károsodás és erosio a tibián szignifikánsan fokozódott a vad típusú egereknél, de az MMP-13-deficienseknél nem. 8 héttel a műtéti beavatkozás után a vad típusú egereknél jelentősen nagyobb volt a károsodás az MMP-13 knockout egerekkel összehasonlítva. Az aggregátnesztés a 4. és 8. hét között nem növekedett a vad csoportban, az MMP-13-deficienseknél azonban igen (ez a femuron volt észlelhető). A 8. héten vizsgálva az MMP-13-deficiens egerek szignifikánsan több aggregátn vesztet-

tek. A destabilizáló műtétet követően mindkét csoportban megindult az osteophytaképződés. A 4. héten az osteophyták mérete szignifikánsan nagyobb volt az MMP-13-deficiens csoportban, a 8. héten vizsgálva azonban nem volt különbség a két csoport között. Vizsgálták a chondrocytahypertrophia jelenlétét a nem kalcifikált ízületi porc zónában, ami osteoarthritisben a porcdegradáció velejárója. A két csoport között nem találtak különbséget: mind a vad, mind az MMP-13 knockout egerek operált térdében jelen voltak a hypertrophizált chondrocyták, pericellulárisan X típusú kollagént és MMP által hasított aggregátn neoepitópokat találtak. Az MMP-13 knockout egerekben a növekedési lemez fokális záródását észlelték a tibián és a femuron is, ez a vad típusú egereknél nem volt megfigyelhető.

Ez az első vizsgálat, amely egerekben az MMP-13 kulcsszerepét bizonyítja a porcdegradáció létrejöttében a térd destabilizációs műtétet követően kialakuló osteoarthritis során. A porcerosiók kialakulása meghatározza a prognózt osteoarthritisben. Az alapvető porc extracelluláris mátrix (aggregátn, II., IX., XI. típusú kollagén hálózat) proteolízise erosiohoz vezet, és a porc a normál mértékű mechanikai behatások során is károsodhat. Az aggregátnesztés megelőzi a

későbbi kollagenolízist, és valószínűleg előfeltétele annak. Az ADAMTS enzimek felelősek az aggregációért, és korábbi vizsgálatok bizonyítják, hogy ADAMTS-5-deficiens egerekben nem jön létre porckárosodás osteoarthritisben. Az, hogy a vizsgálatban a 4. héten nem volt különbség a két csoport között a porckárosodásban, arra utal, hogy az osteoarthritis korai fázisa nem MMP-13-függő, inkább az ADAMTS okozta aggregáció zajlik ekkor. Az MMP-13-deficiens csoportban a femuron észlelt nagyobb aggregátumvesztést a szerzők azzal magyarázzák, hogy mivel a tibián nem alakulnak ki eróziók, nagyobb mechanikai terhelés éri a femurt, ami az ADAMTS-aktivitás fokozódásához vezet. Ez azonban MMP-13 hiányában nem okoz porckárosodást. A legegyszerűbb magyarázat arra, hogy miért nem jön létre a porcdegradáció az MMP-13 knock-out egerekben az, hogy az MMP-13 hiányában lényegesen csökkent a II. típusú kollagén proteolízise. Lehetséges, hogy ehhez hozzájárul az MMP-13 egyéb szubsztrátjainak (pl.

biglikán, fibromodulin, tenascin-C, IX. típusú kollagén) csökkent proteolízise is. Az MMP-13 képes aktiválni egyéb MMP-eket, és befolyásolni olyan kaskádokat, amelyek megváltoztatják a gyulladás lefolyását.

Az, hogy ezek az eredmények hogyan hasznosíthatók a humán gyógyászatban, még további vizsgálatokat igényel. Az MMP-13 enzimnek emberben is fontos szerepe van az osteoarthritis során kialakuló porcdegradációban, az MMP-13 hisztin legaktívabban a II. típusú kollagént. Több vizsgálat kimutatta, hogy emberben az előrehaladott osteoarthritis porcban a chondrocyták az MMP-13 mRNS-ét overexpresszálják. Ezek az eredmények alátámasztják azt az elképzelést, hogy az MMP-13 specifikus gátlásának fontos szerepe lehet az osteoarthritisben kialakuló porckárosodás megakadályozásában.

Koncz Tibor

A Bcl-xL antiapoptotikus protein negatívan szabályozza az osteoclastok resorptiós aktivitását egerekben

(The antiapoptotic protein Bcl-xL negatively regulates the bone-resorbing activity of osteoclasts in mice. Mitsuyasu Iwasawa, J. Clin. Invest., 2009; 119: 3149–3159.)

A humán myeloid leukaemia patogenezisében is szerepet játszó B-sejtes lymphoma 2 (Bcl-2) fehérjecsald tagjainak vizsgálata időről időre a kutatók érdeklődésének homlokterébe kerül. Ezen család tagjainak egy része proapoptotikus, másik része antiapoptotikus hatású. Ez utóbbi tulajdonsággal rendelkezik a Bcl-xL fehérje is, amely bcl-x gén alternatív splicingja útján keletkezik. Ezen fehérje hatásainak vizsgálata mindeddig nehézségekbe ütközött, tekintve hogy a bclx knock-out állatok embrionális korukban elhalnak az idegrendszer, a haemopoieticus, valamint a májsejtek gyorsult apoptózisa miatt. A szerzők ezért létrehoztak egy olyan sejtvonalat, amelyben előidézték ezen gén osteoclastspecifikus klonális delécióját. Ezt úgy érték el, hogy úgynevezett Bclxfl/fl egereket állítottak elő, melyek esetében a bcl-x gén minden olyan sejtben kihasítódik a genomból, ahol egy Cre nevű rekombinááz enzim aktiválódik. Ezen egereket katapszin K-Cre transzgénikus, vagyis olyan egerekkel keresztezték, melyekben a Cre rekombinááz enzim génjét csak az érett osteoclastokban expresszálódó katapszin K lokuszába ültették. Ilyen módon elérték, hogy a Bcl-x knock-out állapot (Bcl-x KO) csak az érett osteoclastokban alakuljon ki. Ezt követően a Bclx KO egerek csontjait in vivo és in vitro is megvizsgálták, és összehasonlították a kontrollként szolgáló Bcl-xfl/fl egerekkel.

A Bclx KO egerek normálisan fejlődtek, de 1 éves korukra a trabecularis állományban kvantitatív CT-vel vizsgálva a csonttrabeculák közötti távolság nőtt, a trabeculák elvéko-

nyodtak, a trabeculák száma és a femur distalis részén mért csontdenzitás csökkent a kontroll Bcl-xfl/fl egerekhez képest. Már 8 hetes korukban szövettanilag igazolhatóan nőtt az erodált csontfelszínnek a normál csontfelszínhez viszonyított aránya is.

A csontanyagcsere biokémiai markereit is megvizsgálták, és azt találták, hogy a vizsgált állatokban a szérum C-terminális telopeptid keresztkötés (CTX) szintje a Bclx KO egerekben fokozott volt anélkül, hogy a formációs markerek szintje emelkedett volna. A kontroll állatokban hasonló változást nem figyeltek meg.

Az in vitro vizsgálatokban a Bclx KO egerekből származó osteoclastok resorptiós aktivitása, és ezzel együtt apoptózisra való hajlama is fokozódott a kontrollokhoz képest.

A Bcl-xL fehérje csontresorptiót fokozó hatásának pontos mechanizmusa azon alapul, hogy a Bclx KO osteoclastokban egy olyan kináz enzim molekula (c-Src) aktivitása és extracelluláris szintje emelkedik, amely kórosan fokozza a csontbontást.

A vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a Bcl-xL antiapoptotikus gén nemcsak az osteoclastok apoptózisának, hanem csontbontó funkciójának szabályozásában is részt vesz. Ennek a témának a további kutatása közelebb vihet az osteoclastműködés molekuláris mechanizmusainak megismeréséhez.

Gaál János

Az 1. típusú kannabinoid receptor véd a korral járó osteoporosis ellen a csontvelői stromasejtek osteoblast és adipocita irányú differenciálódásának szabályozásával

(Cannabinoid receptor type 1 protects against age-related osteoporosis by regulating osteoblast and adipocyte differentiation in marrow stromal cells. Idris, A. et al. *Cell Metab.*, 2009; 10: 139–147.)

Újabb adatok szerint az 1. típusú kannabinoid receptor (CB1) útvonal nemcsak a fiatalkori csúcs csonttömeg kialakításában, hanem a későbbi csontvesztés ütemének csökkentésében is szerepet játszik. A CB1-deficiens egerek (CR1-/-) esetében a csontvelői stromasejtek (BMSC) differenciálódása inkább az adipocita, mint az osteoblast irányba történik, ami összefüggésben lehet a korral járó osteoporosis kialakulásával. A CR1-/- egerek 3 hónapos korukban magasabb csúcs csonttömeget érnek el, mint a vad típus egyedei, de 12 hónapos korukra a csontturnover lelassul, elsősorban a formáció elégtelensége miatt.

A szerzők hisztomorfometriás vizsgálatokat végeztek és a csontanyagcsere laboratóriumi markereit vizsgálták annak megállapítására, hogy a CB1-deficiens állapot hogyan hat az egerek csúcs csonttömegére és csontképzésére. Úgy tűnik, hogy előrehaladott életkorban a CB1-deficientia hajlamosít osteoporosis kialakulására a BMSC-k adipocita irányú differenciálódásának fokozásával. A vad típusú törzzsel összehasonlítva a CR1-/- egerek csontformációs kapacitása csökkent,

és a BMSC-k nagyobb hányadán voltak kimutathatók adipocitaspecifikus markerek. Ezzel van összhangban az a megfigyelés, miszerint a vad típusú egerekben a CB1 receptorok farmakológiai gátlása csökkent csontformációval és fokozott adipocita irányú differenciálódással járt együtt. A CB1 receptor gátlás után a prekursor sejtekben az osteoblast irányú differenciálódást gátló és adipocita irányú differenciálódást fokozó ciklikus AMP szintjét magasabbnak találták, mint az ilyen kezelésben nem részesült egerekben.

A szerzők azt sugallják, hogy az állatok fiatal életkorában más, egyelőre nem tisztázott alternatív szignalizációs mechanizmusok képesek a CB1-gátlást kompenzálni, de idősebb életkorban ezek a mechanizmusok már kimerülnek.

A közlemény eredményei arra utalnak, hogy a CB1 ligandok alkalmazása a későbbiekben szerepet kaphat a korral járó osteoporosis kezelésében.

Gaál János

A meditáció és a vizuális imagináció hatása egy immunrendszert érintő betegségre, a dermatomyositisre

(The effects of meditation and visual imagery on an immune system disorder: dermatomyositis. Collins, R. P., Dunn, L. F., *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2005; 11: 275–284.)

A szerzők klinikailag, patológiailag klasszikus dermatomyositisben szenvedő 54 éves nő esetét ismertetik. A beteg betegségének kezdetén elutasította a felajánlott intravénás immunglobulin és prednisonkezelést, és a meditációt, valamint képzeletében a mozgás- és belső szerveit egészségesen megjelenítő vizuális imaginációt választotta.

A szerzők matematikai-statisztikai formulát választottak annak elemzésére, hogy a karok izomereje, a bőr állapota, a beteg fájdalma és a meditáció, illetve imagináció, valamint a lelki stressz összefüggnek-e. 294 napon keresztül végezték a méréseket. Kiderült, hogy 10 perces meditáció a jobb kar izomerejét 0,05%-kal, a bal kar izomerejét 0,07%-kal növelte, a fájdalmat 0,5%-kal, a bőrkiütést 1,1%-kal csökkentette. A vizuális imagináció további, statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett. A lelki stressz szignifikáns romlást eredményezett.

A legnagyobb, beteget ért stressz – édesanyja halála – 25%-kal növelte a bőrelváltozást, 6,1%-kal a fájdalmat. A stressz hatása azonban néhány napon belül elmúlt.

294 nap elteltével a beteg bőre egészségessé vált, izomereje, EMG-je, az izomszövet képe igen nagymértékben javult. Két év múlva mind a beteg bőre, mind izomereje normálisnak bizonyult.

A szerzők csekélynek tartják annak valószínűségét, hogy spontán remisszió esetét közölték, különben sem tudhatjuk, a spontán remissziók mögött nem állnak-e lelki tényezők. A Megbeszélésben taglalják azokat az adatokat, amelyek szerint „mind-body” reaktiválással az immunrendszer befolyásolható.

Bálint Géza

Bevezetés a Toll-like receptor jelátviteli utakba – amit egy reumatológusnak erről tudni kell

(Toll-like receptor signaling pathways – what do rheumatologists need to know? O'Neill, Luke, A. J., Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008; 4: 319–327.

A Toll-like receptorok (TLR-ek) a természetes immunrendszer ma ismert legfontosabb receptorcsaládját alkotják. A receptorok fertőzések első vonalbeli érzékelőiként a patogének konzervált struktúráit felismerve jelátviteli utakat aktiválnak, amellyel számos, mind a természetes, mind az adaptív immunrendszer effektorválaszait közvetítő fehérje termelését indukálják. Ilyen fehérjék a gyulladásos citokinek, mint az interleukin-1 és -6 (IL-ek), a tumornecrosis faktor (TNF) és az interferon-alfa (IFN), a kemokinek, adhézións molekulák, gyulladásos mediátorok képződését serkentő enzimek (ciklo-oxigenáz-2, nitrogén-oxid-szintáz) és szöveti degradációs enzimek (pl. mátrix metalloproteinázok). A TLR-ek felfedezése előtt a gyulladásos fehérjék termelődését kiváltó tényezők ismeretlenek voltak. Ezért a TLR-ek kiemelt kutatási területet képeznek a reumatoid arthritis és szisztémás lupus erythematosus új terápiás célpontjainak keresésében. Pontosabb megismerésük a természetes immunrendszer és a gyulladás molekuláris alapjainak ismeretét illetően nagy előrelépést jelent.

A citokinek és egyéb gyulladásos mediátorok folyamatos kutatásának hasznát a célzott terápiák klinikai sikere bizonyítja. A klinikai gyakorlatban alkalmazott TNF-gátló gyógyszerek költségesek, hatékonyságuk nem 100%-os, csak parenteralisan adagolhatók és hosszú távú hatásai nem tisztázottak. Emellett nem a citokinek termelését serkentő tényezőkre hatnak, ezért a kezelés leállítása után a betegség tünetei visszatérhetnek.

Fertőzések hatására képződő citokinek termelését a TLR-ek indukálják, így kulcsfontosságú célpontok lehetnek a mai biológiai terápiák hiányosságainak orvoslásában. Tény, hogy a gyulladt szövetekből származó „danger szignálok” ugyanolyan aktiválódást váltanak ki a TLR-nél, mint a fertőzések – ez teszi különösen érdekessé az olyan krónikus betegségekkel kapcsolatban, mint pl. az RA.

Feltételezés szerint az RA provokáló tényezője valamilyen fertőzés, amely a TLR-aktiváción keresztül gyulladást provokál. A gyulladt szövetekből felszabaduló ligandok további TLR-aktivációhoz vezetnek – különösen genetikailag fogékony egyéneknél – krónikus gyulladást indukálva. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) bizonyos TLR-ek megfelelő immunkomplexekben lévő saját RNS-sel és DNS-sel érzékenyíthetők, IFN-alfát – az autoimmunitás kulcskomponensét – indukálva.

A TLR jelátvitel megértése nagyon fontos a gyulladásos ízületi betegségek molekuláris alapjainak megismeréséhez, következésképpen a TLR-aktivitást gátló új módszerek azonosításához, amelyek jelentős klinikai előnnyel járhatnak a jelenlegi biológiai terápiákhoz képest.

Az emberi szervezetben 10 féle TLR ismert, közülük az

ízületi gyulladásal összefüggésben különösen a TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 és a TLR9 játszik fontos szerepet. A TLR2 a TLR1-gyel egyesülve képes érzékelni baktériumokból származó triacilált lipopeptideket, vagy a TLR6-tal diacilált lipopeptideket. A TLR3 vírusokból származó kettős szálú RNS-t, a TLR4 Gram-negatív baktériumok sejtfalában lévő lipopoliszacharidokat (LPS), a TLR7 és TLR8 egyszálú RNS vírusokat képes érzékelni, míg a TLR9 hipometilált CpG motívumokat észlel, amelyek az emberi DNS-hez képest mind vírus, mind bakteriális DNS-ben nagyobb mennyiségben találhatók meg.

Számos közlemény igazolja, hogy a TLR-ek saját struktúrákat is képesek érzékelni, mint például a TLR2 és a TLR4 a mátrix biglikán- és hialuronánfragmentumait, különböző hősokkfehérjéket és magas mobilitású Group-1 proteineket. Ezen kívül a TLR4 képes felismerni egyéb extracelluláris mátrix komponenseket is. A TLR3, TLR7 és TLR8 képes érzékelni a saját RNS-t, míg a TLR9 képes felismerni a saját DNS-t. Mivel ezek a TLR-ek mind expresszálnak a reumatoid ízület sejtjein, feltételezhetjük, hogy a TLR-ek ezeket az endogén ligandokat érzékelve indukálnak gyulladást. RA-s betegek synovialis fibroblastjai a TLR2 jelzés következtében nagyon potens citokineket termelve odavonzzák és ott tartják a gyulladásos sejteket az ízületben.

A TLR-ek downstream szignálja valószínűleg homodimerizációval (pl. TLR4-TLR4) vagy heterodimerizációval (TLR1-TLR2 és TLR2-TLR6) indul, ami a receptorokhoz tartozó intracelluláris domének dimerizációjához vezet. A szignál domén alkotórésze a Toll-IL-1 receptor (TIR) domén. A TLR1-TLR2 dimer részletes szerkezetének megismerése lehetővé tette a ligand-receptor kötődésbe való betekintést (egy triacilált lipopeptid köti össze őket a receptorok hidrofób zsebeihez kötődve). Feltételezik, hogy a komplexben részt vevő receptorok intracelluláris TIR doménjei összecsatlakozva egy új felszín formálnak, amely így különböző adaptor fehérjék csatlakozását teszi lehetővé. A TLR4 esetében az adaptor fehérjék a Mal (MyD88-adaptor-szerű fehérje) és a TRAM (TRIF related adaptor molekula), amelyek szerkezetének ismerete szükséges az antagonisták megtervezéséhez.

A különböző struktúrákba betekintve valószínű, hogy a TLR2 és TLR4 más koreceptorok segítségével funkcionálhat receptorként proteinalapú ligandok (hősokkproteinek), vagy szénhidrátiligandok (hialuronánfragmentumok) számára. Előfordulhat az is, hogy ezek a fehérje- és szénhidrátiligandok endogén lipidek termelődését indukálják, amelyeket a TLR2 és a TLR4 a CD36 vagy a koreceptor MD2 segítségével érzékel. Ez utóbbi feltételezés tűnik valószínűbbnek, és emiatt ezen lipidek azonosítása is nagy előrelépést jelentene az antagonisták megtervezésénél.

A TLR-en keresztüli szignáláshoz specifikusan csatlakozó

adaptor fehérjék is szükségesek (MyD88, Mal, TRIF, TRAM), amelyek a receptordimerizáció során újonnan kialakuló intracelluláris felülethez kapcsolódnak.

A Myd88 a TLR3 kivételével az összes TLR univerzális adaptor. Csatlakozása után a jelátvitel elsősorban két IL-1 receptor asszociált kináz (IRAK), az IRAK1 és IRAK4 segítségével történik, amely a TNF receptor asszociált faktor (TRAF) 6 aktiválásához, majd a nukleáris faktor kappa-B és a mitogén-aktivált proteinkináz aktiválásához vezet. A TLR7 és TLR9 esetén az IRAK1 az interferon regulációs faktor 7 (IRF) transzkripció faktorát aktiválja, mely IFN-alfa termelődést indukál. Fentiek alapján az IRAK1 és IRAK4 is érdekes terápiás célponttá válik RA-ban és SLE-ben.

A Mal szükséges ahhoz, hogy a Myd88 a TLR2-höz és TLR4-hez csatlakozhasson. Komplex biokémiai szabályozás alatt áll, egyrészt ubikvináció downregulálhatja, foszforiláció aktiválhatja, illetve aktiválásához hasítást is igényel az Asp198 pozícióban. A Mal fontosságát jelzi, hogy génjénél leírt single nucleotid polymorphism (Ser180Leu csere) fokozott fogékonyságot jelent olyan fertőző betegségekre, mint a malária és a tuberculosus. Kiemelten fontos továbbá a Mal a fő proinflammatoricus hatású TLR2-n és TLR4-en keresztüli szignáláshoz.

A harmadik adaptor a TRIF, a TLR3-hoz csatlakozik, ami a TRAF3 által a szerin- és/vagy treonin-proteinkináz TBK1 (TANK-binding kináz-1) aktiválásához vezet. A TBK1 a számos citokint indukáló IRF3 aktiválásához szükséges. Részt vesz a TLR4 szignálásban is, de a MyD88-hoz hasonlóan összekötő adaptor, a TRAM csatlakozását igényli.

Az endoplazmatikus reticulumban található Unc93b fehérje funkciója nem teljesen tisztázott, de úgy néz ki, hogy esszenciális a TLR3, TLR7 és TLR9-en keresztüli szignáláshoz. Valószínűleg részt vesz az endoszomális szabályozásban is, amely néhány esetben a TLR szignáláshoz szükséges. A chloroquin terápiás hatásának része lehet az, hogy gátolja az endoszomális szignálást a TLR3, TLR7 és TLR9 esetén.

Az elmúlt évben a TLR-ek és a rajtuk keresztül zajló szignálok – főleg arthritises állatkísérletek eredményei alapján – egyre világosabb terápiás célponttá váltak. A TLR-ek a gyulladt ízületek sejtjein expresszálódnak, ligandok hozzáadásával proinflammatoricus hatás váltható ki, és bizonyos TLR-deficiens egerekben csökkent mértékű ízületi gyulladás észlelhető. A TLR-ek deléciója védelmet nyújt arthritis ellen olyan egérmodellekben, ahol spontán arthritis fejlődik ki (IL-1-receptor-antagonista knockout egér). Ezen egérmodellek további analízise alapján úgy tűnik, hogy a TLR4 mediálja a csont- és porckárosodást az IL-1 és IL-23 indukálásával, illetve nagy patogenitású IL-17-termelő helper T-sejtek proliferá-

ciójának serkentésével. A TLR2 deléciója, úgy tűnik, hogy arthritis fellángolását okozza ezekben az egerekben, ami azt sugallja, hogy a TLR2-nek valamilyen anti-inflammatoricus aktivitása is van, valószínűleg a regulátoros T-sejtekre hatva. TLR-9 knockout egereknél nem észleltek eltérést az arthritis kifejlődésében a vad típussal összehasonlítva, ami azt jelzi, hogy ennek a receptornak nincs különösebb szerepe ebben a modellben. A TLR4 terápiás potenciálját igazolja RA-ban, hogy egerek autoimmun destruktív arthritisében a specifikus TLR4-antagonista elnyomta az arthritis klinikai és szövettani jellemzőit is. A Myd88 vagy Mal domináns-negatív formáinak overexpressziója jelentősen csökkenti a TNF, IL-6, VEGF és számos mátrix metalloproteináz spontán termelődését RA-s betegekből származó rheumatoid synovialis membránok tenyésztésében.

A TLR-gátlók terápiás potenciálját igazolja egy TLR7- és TLR9-gátló, az IRS954 alkalmazása egy SLE-re hajlamos egérmodellben. Úgy tűnik, hogy gátolja a DNS-re, RNS-re és izolált immunkomplexre kialakuló IFN-alfa-indukciót humán plasmacytoid dendritikus sejtekben. A betegség progresszióját gátolva az IRS954 ígéretes terápiás ágens lehet SLE-ben.

Mikroarray tesztek alapján a glükokortikoidok is gátolták a TLR-szignált, különösen TLR4 esetén. Alapját az adja, hogy az aktivált glükokortikoidreceptor szétválasztja a TLR4-re reagáló, transzkripció aktiválást végző p65-IRF3 komplexet.

Egy természetben előforduló TLR4-antagonistát (chaperon 10) alkalmazva egy vizsgálatban 23 mérsékelt-súlyos RA-s betegből 15 mutatott jelentős javulást, 3 klinikai remisszióba is került.

A TLR-szignálás molekuláris alapú megértése nagy léptekkel halad előre a TLR-struktúra meghatározása, az adaptorproteinek szabályozása és a downstream transzkripció faktorok megismerése területén. Számos terápiás célpont közül a TLR-t és a csatlakozó molekulákat célzó stratégiák sokkal szelektívebbek lehetnek az olyan downstream szignál molekuláknál, mint a nukleáris faktor kappa-B, amelynek blokkolása jelentős toxicitással járhat. Nagy előrelépés lenne az adaptor-TLR komplexet szétválasztó erősen specifikus antagonisták vagy ágensek kifejlesztése. Kezdeti lépések már történtek olyan peptidalapú inhibitorok létrehozására, melyek az adaptorok csatlakozását gátolják. Több oldalról is megerősített, hogy a TLR-ek és szignálútjaik a gyulladásos ízületi betegségek potenciális terápiás célpontjai lehetnek. További kutatásoknak kell majd bizonyítani, hogy ezekből a beavatkozási lehetőségekből létrejönnek-e újfajta terápiák.

Juhász Péter

Ha van PCP, van-e SCP is?

Tisztelt Professzor Úr! Kedves Béla!

Annak ellenére, hogy elég régen ismerjük egymást, engedd meg, hogy tudományos folyóiratban nem szokásos formában szólítsalak.

Nagy érdeklődéssel olvastam az Immunológiai Szemlében (2010. 5. szám) megjelent eszmefuttatást, amit egy beteggeddel kapcsolatban tettél közzé. Meglehetősen sokat olvasok, sajnos az eredeti gondolatok nem szaporodnak, nincs összefüggés a megjelent közlemények száma és az igazi újdonságok között. Ebben az esetben már a cím is árulkodó és frappáns: Ha van PCP, van-e SCP is?

A kérdés már 50 évvel ezelőtt is megfogalmazódott, és nem kis vitát váltott ki a reumatológia „nagyjai” és tanítómesterem, Petrányi Gyula professzor között. A polémia alapja volt, hogy van-e létjogosultsága az SCP-nek, vagyis a szekunder krónikus polyarthritistnek, és ez mit foglal magába? A kérdés az volt, hogy van-e SCP abban az értelemben, ahogyan akkor gondolták.

Nagyon gyakori volt a poststreptococcalis betegség, a reumás láz (carditis-polyarthritist). Alig lehetett tudni valamit az autoimmun betegségekről. Az SLE-t ritkán ismerték fel, legtöbbször szív, vese, ízületi érintettség okán reumás láznak tartották.

Az idő előrehaladtával a poliszisztémás autoimmun betegségek természetrajza jórészt tisztázódott, megfelelő klasszifikációjuk megtörtént. Az is egyértelművé vált, hogy a reumás polyarthritist maradéktalanul meggyógyul, és így nem jelent strukturális alapot az úgynevezett szekunder krónikus polyarthritist számára, szemben a rheumatoid arthritisszel, ami eleve (primeren) krónikus progresszív destruktív sokizületi gyulladás. Miután a gyakorlatban volt egy szekunder krónikus polyarthritist elnevezésű fogalom, így hangsúlyozottan nyomatékot is kívántak adni annak, hogy a rheu-

matoid arthritis egy önálló krónikus sokizületi gyulladás, így született a primer krónikus polyarthritist (a PCP). A PCP elnevezés megszületésében az SCP közrejátszott (nem azzal az indoklással, hogy ha már van SCP, legyen primer is). A rheumatoid arthritis elnevezés széles körű elfogadásával viszont a PCP-SCP zavaró értelmezés megszűnt.

Valójában a kérdés nem az, hogy ha van PCP van-e SCP, hanem az, hogy egy reumás polyarthritist másodlagos, krónikus formában felbukkanhat-e. Milyen kapcsolat lehet a 40-50 évvel ezelőtti reumás polyarthritist, és adott betegnél jelenleg is fennálló mozgásszervi panaszok között, a kérdés ez. A reumás lázat ma autoimmun mechanizmussal magyarázzák. A feltételezetten meglevő immunpatológiai vonatkozású hajlam mellett valamilyen exogén vagy endogén lektin triggerelheti a hasonló betegséget; hogy mi a kiváltó tényező, remélhetőleg ebben az esetben is kiderül. A betegnek nagy szerencséje, hogy olyan orvoshoz került végre, aki még kíváncsi az anamnézisére, és emlékszik arra is, hogy mit tanultak korábban a reumatológusok!

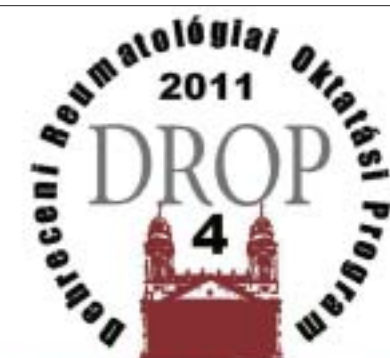
Valóban nem a nevezéktan a fontos, ennek ellenére kíváncsian várom, illetve várjuk, hogy az újonnan jelentkező shubokat milyen mechanizmusok (immunológiai?) váltják ki, és ezeknek van-e valamilyen megmagyarázható közük az anamnézisben szereplő reumás polyarthritisthez.

Megjegyzésként még annyit, hogy ettől függetlenül is a primer és szekunder jelzők sok zavart okoznak a nómenklatúrában.

Végül a címben szereplő kérdésre „Ha van PCP, van-e SCP is?” az én válaszom, hogy van PCP, de inkább a rheumatoid arthritist használjuk.

Még egyszer gratulálok, és köszönöm a lehetőséget, hogy van mihez hozzászólni.

Szegedi Gyula



2011. október 20-23., Reumatológia és infektológia

www.newcongress.hu

Hegyen s kopár magaslaton

Hegyen, s kopár magaslaton,
Ahol moha s gyopár tanyáz',
Ahol a hó a csillogó
Repül ma még a sas madár.

Havas csúcsokról induló
Mozdulatlan gleccserár
Hasít hatalmas vájatot
Midőn a hegyről száll alá.

A jégfolyam melegbe ér,
Meglavad, s lesz morénató,
Mivel temérdek hordalék
Duzzasztja fel a hófolyót.

Sekély medrében kis patak
Oromról völgybe folydogál,
Miből szomját a zergehad
Olthatja, hogyha rátalál.

Ám emberből tengersok
Találva földi édenét,
Termelve koszt s gyalázatot
Csinálja tönkre mindenét.

Gigász ipar megtermeli
Nehéz s a gyilkos érceket.
Pazarló életünk pedig
Okádja szét a mérgeket.

Hiába tudja gyermek is:
Hatalmas kincs a környezet,
Amíg vele felejteti
Akármi féle élvezet.

Fa nélkül sajnos nincs erdő!
A hal sem él olajba' meg!
Vigyázva tán a csökkenő
Világból több maradna meg!

Gesztes Ákos

Kongresszusi naptár

Hazai és itthon tartott nemzetközi kongresszusok

2011. május 2–5.

2nd Congress of Cancer Immunotherapy and Immunomonitoring (CITIM)

Budapest

Információ: www.cancerITIM.org

2011. május 12–14.

MAKIT 39. kongresszus

Balatonfüred

Információ: www.makit.hu

2011. június 1–4.

Magyar Osteológiai Kongresszus

Balatonfüred

Információ: www.osteoporosis.hu

2011. június 22–25.

10th Congress of the European Association of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Budapest

Információ: www.motesz.hu

2011. augusztus 25–26.

TAIM (Tüdőgyógyász, Allergológiai és Immunológiai)

Alapítvány kongresszusa

Debrecen

Információ: www.clubservice.hu

2011. szeptember 3–6.

IMPULSE (IMMune-related Pathologies: Understanding Leukocyte Signaling and Emerging therapies)

Visegrád

Információ: www.impulse.org.hu

2011. szeptember 22–25.

Magyar Reumatológusok Egyesülete vándorgyűlés

Eger

Információ: www.mre.hu

2011. október 12–14.

MIT (Magyar Immunológiai Társaság) vándorgyűlés

Kecskemét

Információ: www.mit.hu

2011. október 20–23.

DRÖP4 Interdiszciplináris fórum

(infekciók és reumatológia-immunológia)

Debrecen

Információ: www.newcongress.hu, www.rheumatology.hu

2013. május 2–4.

CORA (2nd Controversies in Rheumatology and Autoimmunity)

Budapest

Információ: www.kenes.com/cora2013

Külföldi kongresszusok

2011. április 15–17.

First APLAR (Asian-Pacific Rheumatology) Symposium

Tajvan

Információ: www.kenes.com/aplar

2011. május 25–28.

EULAR2011 (European League Against Rheumatism)

London, Anglia

Információ: www.eular.org

2011. június 7–11.

29th Conference of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID)

Hága, Hollandia

Információ: www.kenes.com/esp2011

2011. június 11–15.

30th EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

Istanbul, Törökország

Információ: www.eaaci2011.com

2011. június 26–29.

79th European Atherosclerosis Society (EAS) congress

Göteborg, Svédország

Információ: www.kenes.com/eas

2011. július 1–4.

Frontiers in Immunology Research 2011

Split, Horvátország

Információ: www.firnweb.com

2011. július 11–13.

British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI)

Nottingham, Anglia

Információ: www.kenes.com/bsaci2011

2011. szeptember 3–11.

16th International Summer School in Immunology

Hvar, Horvátország

Információ: www.febs-hvar2011.org

2011. október 24–29.
Hungarian Medical Association of America (HMAA)
éves kongresszus
Sarasota, Florida, USA
Információ: www.hmaa.org

2011. november 4–9.
ACR (American College of Rheumatology)
Chicago, Illinois, USA
Információ: www.rheumatology.org

2011. november 17–19.
ACA (Asian Congress of Autoimmunity)
Singapore
Információ: www.kenes.com/aca

2011. december 5–9.
British Society for Immunology
Liverpool
Információ: www.immunology.org/congress2011

2012. május 9–13.
8th International Congress on Autoimmunity
Granada, Spanyolország
Információ: www.kenes.com/autoimmunity

2012. szeptember 5–8.
European Congress of Immunology (ECI)
Glasgow
Információ: www.kenes.com

További kongresszusi információ a Doctor's Guide honlapon
(www.docguide.com).

Akinek további hazai vagy külföldi kongresszusokról van információja, kérjük, Kongresszusi Naptárunk számára jelezze
(szekanecz.zoltan@med.unideb.hu).

Immunológiai szótár

annexin A lipokortin elnevezés szinonimája. A hasonló lipokortinok családját annexin családnak nevezik.

anti-I A felnőtt emberi vörösvértestek legtöbbjén található I-vércsoport antigén ellen irányuló antitest. Azonos specifikitású hideg antitest fordul elő autoantitestként hideg antitest típusú haemolyticus anaemiában és *Mycoplasma pneumoniae*-fertőzésekben.

antiidiotípus antitest Egy bizonyos idiotóphoz szelektíven kötődő antitest. Általában úgy állítják elő, hogy egy állatot az ugyanabban a fajban készített monoklonális antitesttel (vagyis immunglobulinnal) immunizálnak.

antiidiotípus vakcina Olyan vakcina, amely egy másik antitest idiotípusdeterminánsa ellen irányul. Először egy patogén ellen termelnek antitestet (Ab1); a második antitestet (Ab2) az első antitest idiotópja ellen termelik, vagyis antiidiotípus antitest jön létre. Az Ab2 molekulák egy részének a paratópja (antigénkötő helye) hasonlíthat a patogénen levő epitóphoz, amelyet eredetileg az első antitest felismert; ez az ún. belső képmás. Az Ab2-vel végzett immunizálás egy harmadik antitest (Ab3) termelődését indukálja, amely az Ab2 és a patogén ellen irányul. Ezzel az eljárással tehát antigén helyett antitesttel immunizálhatunk. Ez a fajta immunizálás rendkívül specifikus, immunogén hatása azonban gyenge.

antigén Állatok szöveteibe juttatva specifikus immunválaszt kifejtő molekula. Ez lehet antitest- vagy sejtközvetített immunválasz, vagy az állat specifikus immuntoleranciát mutathat. Az immunválaszt kiváltó antigénnek normális esetben idegennek kell lennie az állatban, amelybe bejuttatták. A legtöbb antigén fehérje, peptid vagy poliszacharid. A makromolekuláris antigének kis epitópokat hordoznak, amelyeket az intakt antigénmolekulán specifikus antitestek képesek felismerni. A T-lymphocyták azonban csak processzált, vagyis feldolgozott fehérjeantigénekből (lásd antigénfeldolgozás) származó peptideket ismernek fel. Megjegyzendő, hogy bármely egyszerű fehérje- vagy poliszacharidmolekula hordozhat többféle epitópot. Ugyanakkor az antigén definíciója viszonylagos, mivel a specifikus immunválasz a gazdaszervezet sajátosága, nem pedig az abba bejuttatott anyagé.

antigéndrift A patogén protektív antigénjeiben időben elhúzódó módon végbemenő változás. Az organizmussal való fertőzés az eredeti fertőzésre immunis gazdaszervezetben enyhe megbetegedést hoz létre. Különösen jól megfigyelhető influenza-A vírus esetén.

antigénshift Valamely patogén protektív antigénjeiben hirtelen bekövetkező, jelentős változás, amelyet követően az eredeti organizmussal szemben immunis szervezetben is képes betegséget létrehozni. A jelenség különösen influenza-A vírussal kapcsolatosan ismert, amely esetében az egész világra kiterjedő járványok alakulnak ki.

Tisztelt Olvasó, Tisztelt MNT Tagok!

Örömmel értesítjük az MNL olvasóit és a Magyar Nőorvosok Társaságának (MNT) tagjait, hogy fővárosi bírósági bejegyzésünkkel (2010 nyara) és a MOTESZ szövetségi ülésén megszavazott tagfelvételünkkel (2010 decembere) hivatalosan is megalakult a Magyar Reproductív Immunológiai Társaság (röviden: MARIT). A Társaság alakuló ülését 2009 szeptember elején tartotta meg. Jelenleg taglétszáma 54 fő, a Társaság jogi képviselője Dr. Páris András ügyvéd. Feladataink közé tartozik, hogy a kipróbált és hasznos diagnosztikus és kezelési módszereket a klinikai gyakorlatba mielőbb átültessük, és a megfelelő betegbiztosítási szervezetekkel tárgyalva, illetve karöltve azokat a legelőnyösebben tegyük elérhetővé a lelkekben mindenképpen megviselt meddő és infertilis házaspárok számára.

A kutatómunkában a következő négy központi kérdés tanulmányozására és megoldására serkentjük a hazai kutatókat, klinikusokat:

- Hogyan menekül meg a magzat az anyai szövetkilökő mechanizmusok elől, és a visszatérő spontán vetéléseket ezen „menekülési” folyamatok sikertelensége okozza-e?
- Milyen mechanizmusokkal kerüli el a spermium azt, hogy az immunrendszer a férfi és női nemi szervekben felismerje. Ezen kérdéskörhöz kapcsolódik, hogy az ivarsejtek elleni kóros immunválasz szerepet játszik-e az infertilitás kialakulásában?
- A világ népességnövekedésének jelenlegi mértéke szabályozható-e azáltal, hogy családtervezésre az immun-fogamzásgátlás új módszereit fejlesztjük ki?
- A nemi szervek nyálkahártya immunitásának szintjén normálisan milyen mechanizmusok védenek a nemi úton terjedő betegségek ellen, és megelőzhető-e immunizációval a cervicalis dysplasia, a genitális herpesz vagy az AIDS?

Úgy gondoljuk, hogy a fenti kérdésekre adott válaszok fontos szerepet játszanak a közeljövő kihívásainak megoldásában.

A szüléset és az immunológia fontos társulását előmozdító bizonyítékok már eddig is jelen voltak a gyakorlatban – pl. az ismétlődő terhességi veszteség előfordulása olyan

nőkben, akik immunológiai háttérű betegségekben (pl. SLE) szenvednek. Az immunmoduláló védő ellenanyagok passzív bejuttatására (IVIG), továbbá a védő ellenanyag termelés és immuntolerancia stimulálására irányuló próbálkozások hatásosabbnak bizonyultak, mint bármelyik korábbi próbálkozás. A két és fél évtizeddel ezelőtti tudatlanságunkra visszatekintve figyelemre méltó az a haladás, amit az immunológiai háttérű ismétlődő vetélők csoportjának azonosításában, kezelésében elértünk.

A fenti kérdésekkel Európa és a világ számos országában ma már a nemzeti reprodukív immunológiai társaságok vezetésével szervezeten foglalkoznak, és az egyes régiókban szerzett tapasztalataikat az 1980-ban alapított Nemzetközi Reproductív Immunológiai Társaság háromévenkénti, ill. az Amerikai és/vagy az Európai Reproductív Immunológiai Társaságok által rendezett évenkénti nemzetközi kongresszusokon cserélik ki (a legutóbbi Münchenben rendezett Európai Reproductív Immunológiai Kongresszus már a VIII. volt). Az ezen fórumok által létrehívott és felügyelt nemzetközi folyóiratok (Am. J. Reprod. Immunol., J. Reprod. Immunol.) rendszeresen közlik a tudományterület figyelemre méltó kutatási adatait és a fejlődés lépéseit a diagnosztikai és terápiás módszerekben.

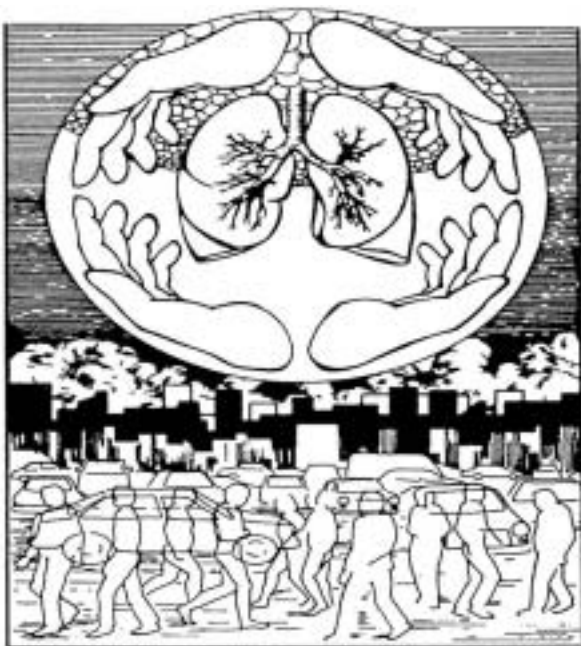
A fentiek alapján szükségesnek tartottuk hazánkban is egy ilyen jellegű tudományos szervezet létrehozását (külföldön számos egyetemen már reprodukív immunológiai részlegek, tanszékek is léteznek!), amely évente tartott tudományos üléseivel szervezné a hazai tudományos és klinikai eredmények, tapasztalatok prezentálását, nemzetközi és hazai folyóiratokban történő közlését. Ápolná és katalizálná a már meglévő nemzetközi kapcsolatokat a magyar és külföldi szakemberek között, esetleg egy közelebbi, hazánkban tartott európai kongresszus megrendezésével is. Elősegítené ezen felül, lélekszámában fogyó nemzetünkben reprodukív defektusokban érintett házaspárok regionális és országos centrumokban történő minél előnyösebb ellátását.

Az első hazai kongresszusunkat 2011. november második felében vagy december első felében tervezzük, amelyre minden társasági tagot, folyóirat-olvasót és jelentkezőt ezúton hívunk meg. A részletekről minden érdeklődőt rövidesen tájékoztatunk.

Prof. Dr. Szekeres Barthó Júlia
a Társaság elnöke

Dr. Fülöp Vilmos
társelnöke

Dr. Kiss Emese
titkára



PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A „Tüdőgyógyászati, Allergológiai
és Immunológiai Megbetegedések”
(TAIM)

Nemzetközi Alapítvány

kuratóriuma pályázatot hirdet a tüdőgyógyászat,
allergológia, immunológia, belgyógyászat,
bőrgyógyászat, gyermekgyógyászat, szemészet,
fül-orr-gégészet, fogászat, onkológia területén dolgozó
35 éven aluli orvosok részére
pályamunka készítésére.

Meghirdetett témák:

- 1. Immunszuppresszió mellett jelentkező allergiák és légúti infekciók.
- 2. Új terápiás célpontok az immunológiában és a reumatológiában.
- 3. Új ismeretek az atópiás dermatitis patomechanizmusában.

A pályamunkák beküldési határideje:
2011. május 15.

A pályamunkák terjedelme: maximum 10 oldal, ábrákkal, táblázatokkal, irodalommal
és 10–15 soros angol nyelvű összefoglalóval együtt.

A pályamunkákat a Kuratórium mellett működő Tudományos Bizottság bírálja el.

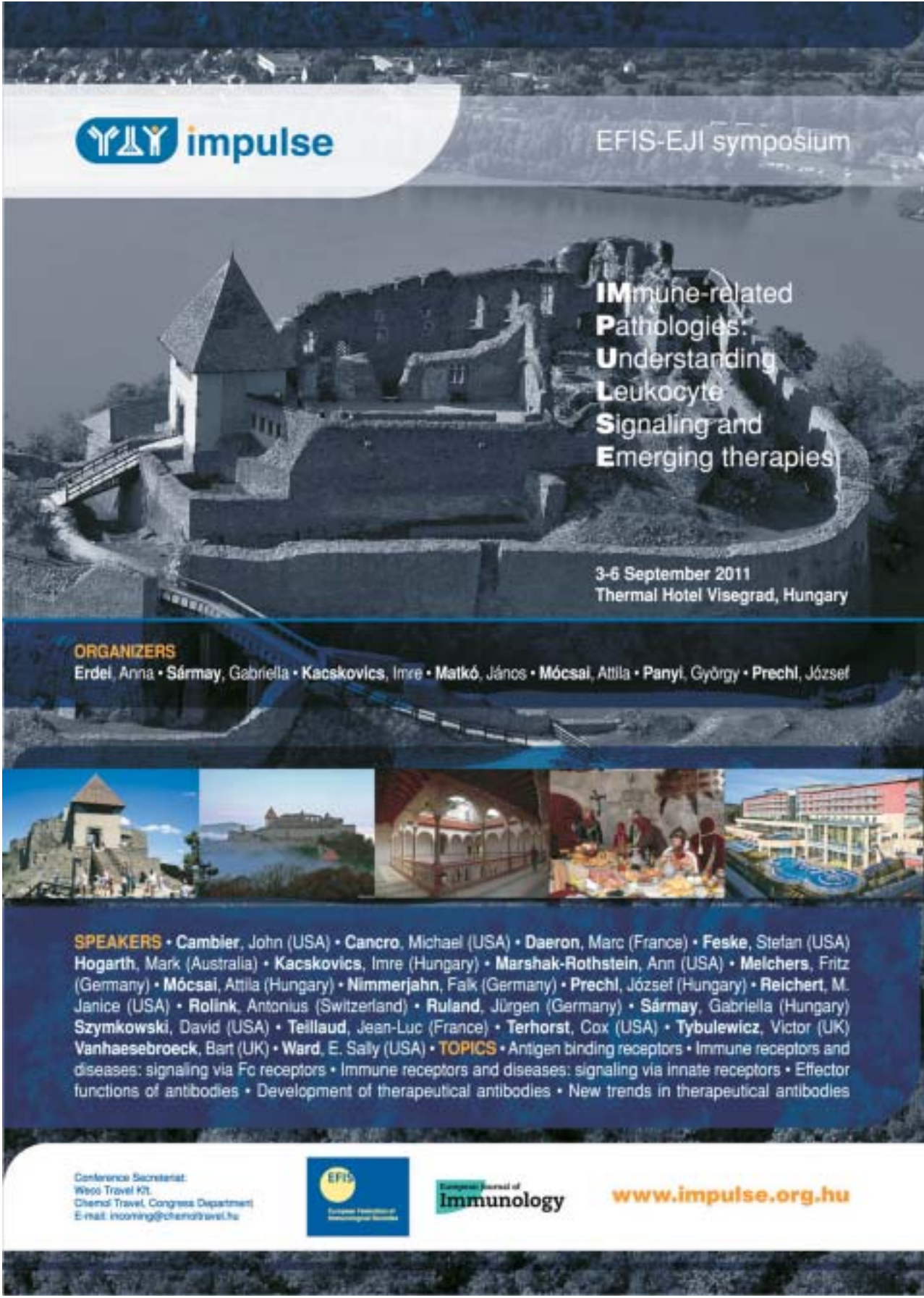
Pályadíjak:

- I. díj: 100 000 Ft
- II. díj: 60 000 Ft
- III. díj: 40 000 Ft

A pályadíjak ünnepélyes átadására 2011. augusztus 25-én (csütörtök) az Alapítvány X. Szakmai Továbbképzésének első napján kerül sor. A díjazottak előadás keretében ismertetik saját kutatómunkájuk eredményeit a tudományos konferencia résztvevői előtt.

A pályamunkát a következő címre kérjük küldeni:

Dr. Csontos Zoltán
a kuratórium elnöke
TAIM Nemzetközi Alapítvány
4026 Debrecen Bem tér 18/c
4001 Debrecen Pf. 51.



 **impulse**

EFIS-EJI symposium

**IMMUNE-related
Pathologies:
Understanding
Leukocyte
Signaling and
Emerging therapies**

3-6 September 2011
Thermal Hotel Visegrad, Hungary

ORGANIZERS

Erdel, Anna • Sármay, Gabriella • Kacs Kovics, Imre • Matkó, János • Mócsai, Attila • Panyi, György • Prechl, József

SPEAKERS • Cambier, John (USA) • Cancro, Michael (USA) • Daeron, Marc (France) • Feske, Stefan (USA) • Hogarth, Mark (Australia) • Kacs Kovics, Imre (Hungary) • Marshak-Rothstein, Ann (USA) • Melchers, Fritz (Germany) • Mócsai, Attila (Hungary) • Nimmerjahn, Falk (Germany) • Prechl, József (Hungary) • Reichert, M. Janice (USA) • Rolink, Antonius (Switzerland) • Ruland, Jürgen (Germany) • Sármay, Gabriella (Hungary) • Szymkowski, David (USA) • Teillaud, Jean-Luc (France) • Terhorst, Cox (USA) • Tybulewicz, Victor (UK) • Vanhaesebroeck, Bart (UK) • Ward, E. Sally (USA) • **TOPICS** • Antigen binding receptors • Immune receptors and diseases: signaling via Fc receptors • Immune receptors and diseases: signaling via innate receptors • Effector functions of antibodies • Development of therapeutical antibodies • New trends in therapeutical antibodies

Conference Secretariat:
Weiss Travel Kft.
Chemid Travel, Congress Department
E-mail: incoming@chemidtravel.hu



European Journal of
Immunology

www.impulse.org.hu