

III. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 2011. JÚNIUS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Köszöntő

Epstein–Barr-vírus és autoimmunitás

D-vitamin MCTD-ben

Arthritis terápiás ajánlás

Polymyalgia rheumatica

és arteritis temporalis kezelési irányelvek

Szemle

Kultúrkör

Beszámoló

Immunológiai szótár

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 • JÁNOSSY TAMÁS
KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ • MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ
NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTÉK MÁRTA • 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: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

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

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos 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**

Felöl vezető: **VÉRTEŠ GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION	3
Szekanecz Zoltán	
REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES	
Az Epstein-Barr-vírus szerepe egyes autoimmun betegségek patomechanizmusában / Role of Epstein-Barr virus infection in the pathomechanism of some autoimmune diseases	4
Füst György	
EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES	
D-vitamin-elégtelenség kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) / Low vitamin D levels in patients with mixed connective tissue disease (MCTD)	16
Hajas Ágota, Sándor János, Zöld Éva, Csáthy László, Végh Judit, Gyimesi Edit, Szegedi Gyula, Bodolay Edit	
TERÁPIÁS AJÁNLÁSOK / THERAPEUTIC GUIDELINES	
Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja / Recommendations for the treatment of arthritis using synthetic and biologic disease-modifying agents	26
Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium	
Új brit irányelvek a polymyalgia rheumatica, arteritis temporalis kezelésében / New British recommendations for the treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis	42
Palkonyai Éva, Vereckei Edit, Simoncsics Eszter, Temesvári I. Péter	
SZEMLE / FROM THE LITERATURE	
Az IL1RN locus mutációja autoinflammatoricus kórkép kilakulásához vezet / Mutations in the IL1RN locus lead to autoinflammation	47
Orbán Ilonka	
A quinapril nem hatékony a limitált cutan szisztémás sclerosis vascularis eltéréseinek kezelésében – kommentár / Lack of efficacy of quinapril on vascular damage in limited cutaneous systemic sclerosis – commentary	48
Szamosi Szilvia	
Spondylarthritis monitorozása a klinikai gyakorlatban / Tools for monitoring spondyloarthritis in clinical practice	49
Bodnár Nóra	
Bőr, csontok (és porcshövet): A dermalis fibroblast kapcsolat / Skin and bones (and cartilage): the dermal fibroblast connection	51
Balogh Emese	
KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER	
Églegény	53
Gesztes Ákos	
BESZÁMOLÓ / CONGRESS REPORT	
2. International Immunology Summit, Berlin, 2011. február 24–26.	55
Szabó Zoltán	
IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY	56

Tisztelt Kolléganők és Kollégák, Kedves Olvasók!



Áprilisban megtartottuk idei első szerkesztőbizottsági ülésünket. Ezen ugyan csak kevés kolléga tudott részt venni, mégis számos újító, jobbító javaslatot beszéltünk meg a kiadó munkatársaival együtt. Ezek közé tartozik a továbbképző jelleg fokozása és a kongresszusi beszámolók számának növelése mellett a Doktori Iskolákkal való együttműködés keretében az

immunológiai témában született PhD munkák rövid bemutatása és a kreditpontos továbbképzések, tesztek elindítása is.

Az idei 2. szám már részben ezen törekvéseinket tükrözi. Még a nyári szabadságolások előtt szeretnénk átnyújtani az újabb teljes lapszámot, hátha befér az utazókofferbe vagy hátizsákba a ruhadarabok mellé...

A továbbképző összefoglalók sorában Füst György professzor (Budapest) az Epstein-Barr-vírus és az autoimmun betegségek kialakulásának összefüggéseit elemzi. Ugyancsak ismeretes, hogy számos autoimmun-gyulladásos kórkép a D-vitamin (D-hormon) alacsony szintjével jár együtt. Bodolay Edit professzornő munkacsoportja, Hajas Ágota elsőszereplőségével (Debrecen) saját, a kevert kötőszöveti betegségben végzett kísérletes munkájuk eredményeit foglalja össze. A terápiás ajánlások között szerepel a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium legújabb, az arthritisek kezelésé-

re vonatkozó, az Egészségügyi Közlönyben nemrég megjelent protokolljának újraközlése, valamint, Palkonyai Éva dr. (Isle of Wight, Anglia) tollából, a polymyalgia rheumatica és az arteritis temporalis kezelését bemutató új brit irányelvek összegzése. Ezúttal négy kolléga (Orbán Ilonka, Budapest; Szamosi Szilvia, Bodnár Nóra és Balogh Emese, Debrecen) foglalja össze szakirodalmi ismereteit. Szabó Zoltán (Debrecen) a Berlinben rendezett 2. International Immunology Summit-ről írt kongresszusi beszámolót. A Kultúrkör rovat Gesztes Ákos (Budapest) egy újabb költeményét tartalmazza.

Kívánom, hogy akár a rekkenő hőségben egy limonádé/fröccs/sör (nem kívánt rész törlendő) mellett egy árnyas fa lombjai alatt vagy a medenceparton, akár nyári zápor-zivatar idején a szobában szeretettel forgassák lapunkat.

Továbbra is várjuk közleményeiket, esetbemutataikat, leveleiket, építő kritikáikat a kiadóba (medkiad@euroweb.hu) vagy a főszerkesztőnek küldve (szekanecz.zoltan@med.uni-deb.hu).

Minden kedves olvasónknak jó nyaralást és tartalmas feltöltődés kívánok.

Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Az Epstein–Barr-vírus szerepe egyes autoimmun betegségek patomechanizmusában

FÜST GYÖRGY

Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutató Laboratórium, Budapest

Az Epstein–Barr-vírus (EBV) tulajdonságainak, az EBV-fertőzés lefolyásának, a latenciastádiumoknak, az EBV által okozott mononucleosis infectiosa (MI) és egyéb betegségek, valamint az EBV-szerológia rövid összefoglalása után jelen cikk az EBV szerepére fókuszál két autoimmun betegségben, sclerosis multiplexben (SM) és szisztémás lupus erythematosusban (SLE). Különböző bizonyítékok, mint pl. a MI és az SM földrajzi eloszlása közötti hasonlóság, az SM magas rizikója az MI-n átesett emberekben, az EBV nuclearis antigénjei elleni IgG antitestek emelkedett szintje évekkel az SM első tüneteit megelőzően, az SM extrém ritkasága EBV-szernegatívokban mutat arra, hogy a késői gyermekkorban, serdülőkorban vagy fiatal felnőttkorban bekövetkező EBV-fertőzés szerepet játszik az SM patomechanizmusában, bár az EBV-SM kapcsolat mechanizmusára vonatkozó adatok nem egyértelműek. – Számos megfigyelés mutat arra is, hogy az EBV az SLE patomechanizmusában is közreműködik, de ezek nem azonosak az EBV-SM kapcsolat bizonyítékaival, pl. az SLE nem fordul gyakrabban elő MI után. Az SLE-sek EBV-szerológiai válasza nemcsak mennyiségileg, de minőségileg is különbözik a normál választól, az EBV-mennyiség emelkedett az SLE-sekben, és erős keresztreakció mutatható ki egyes EBV antigének és patológiailag fontos autoantigének között. Ezek a megfigyelések, valamint az EBV esetleges szerepére mutató rövidében tárgyalt eredmények rheumatoid arthritisben és myasthenia gravisban arra mutatnak, hogy az EBV-fertőzés egyike lehet azoknak a környezeti tényezőknek, amelyek a genetikailag hajlamos egyéneknél elősegíthetik egyes autoimmun betegségek kifejlődését.

Kulcsszavak: EBV, sclerosis multiplex, SLE, mononucleosis infectiosa

ROLE OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN THE PATHOMECHANISM OF SOME AUTOIMMUNE DISEASES

After a short overview of features of the Epstein-Barr virus (EBV), course of the EBV infection, latency stages, infectious mononucleosis (IM) and other diseases caused by the EBV as well as EBV serology, the review focuses on the eventual role of the EBV in the pathomechanism of two autoimmune diseases, multiple sclerosis (MS) and systemic lupus erythematosus (SLE). Several evidences such as the similarities between the geographic distribution of the IM and MS, increased risk of MS occurrence after IM, highly elevated level of IgG antibody against EBV nuclear antigens preceding MS, very rare MS occurrence in EBV-seronegatives, indicate that the EBV infection which occurs in older children, adolescents or young adults may significantly contribute to the pathomechanism of MS, although the mechanism of the EBV-MS connection is still highly debated. Several observations suggest the role of the EBV infection in the pathomechanism of the SLE too but these evidences are different of those of the EBV-MS connection, e.g. SLE risk is not elevated after IM. In SLE patients the EBV serological response is not only quantitatively but qualitatively too different of the normal response, the viral load is elevated and there is a strong cross-reaction between some EBV antigens and pathologically relevant autoantigens. These observations as well as briefly discussed findings on the eventual role of EBV in rheumatoid arthritis and myasthenia gravis indicate that the EBV can be one of the potential environmental factors which facilitate the development of some autoimmune diseases in genetically prone individuals.

Keywords: EBV, sclerosis multiplex, SLE, mononucleosis infectiosa



Jelen összefoglaló elsősorban az Epstein-Barr-vírus- (EBV-) fertőzés és két autoimmun betegség, a sclerosis multiplex (SM) és a szisztémás lupus erythematosus (SLE) közötti kapcsolat bizonyítékaival és e kapcsolatok mechanizmusával foglalkozik. Az EBV-ről szóló irodalom túlnyomó többsége azonban nem erről a kérdésről, hanem a vírus okozta daganatok keletkezésének mechanizmusáról szól. Az e kérdések iránt érdeklődőknek ajánlom Minárovits János külföldi kollégáival együtt írt nemrég megjelent összefoglaló cikkét [1], amelyben sok szó esik az EBV és az autoimmun betegségek közötti kapcsolatról is.

Az EBV ubikviter mikroorganizmus, szaporodása egészséges emberekben és ennek kisiklása: az EBV okozta daganatok

Az Epstein-Barr-vírus tulajdonságai

Az Epstein-Barr-vírus (EBV) ubikviter, lényegében minden felnőtt emberben jelen lévő mikroorganizmus. DNS-vírus, a herpeszvírusok családjába, a gamma-herpeszvírusok alcsaládjába tartozik (HHV-4-nek, 4-es típusú humán herpeszvírusnak is nevezik) (1. táblázat). A vírus szerkezete a többi herpeszvírushoz hasonló: a belsejében elhelyezkedő lineáris kettős spirálú DNS-t egy ikozahedrális szerkezetű, igen sok kis részből álló, 100–120 nm átmérőjű nucleocapsid, ezt egy amorf anyag, az ún. tegument veszi körül, a vírus külső határán pedig a burok (envelope) található, amelyben több olyan víruseredetű fehérje van jelen, amelyek az EBV-nek a receptorához való kapcsolódásához szükségesek. Ezek között a legfontosabb az ún gp350 (350 kD glikoprotein). A vírus genomja több fehérjét kódol, amelyek antigéntermészetűek, és amelyek a fertőzött sejt felszínén csak bizonyos stádiumok során expresszálódnak (l. később). Ezek a nuclearis antigének

1. táblázat. Az Epstein-Barr-vírus legfontosabb tulajdonságai

- A herpeszvírusok családjába, a gamma-herpeszvírusok alcsaládjába tartozik (HHV-4)
- Szerkezet: szferikus, átmérő: 150–200 nm kapszid, membrán, membránfehérjék
- Gén: dsDNS, cirkuláris
- Fő targetsejtjei: B-lymphocyták, epithelsejtek
- Receptor a B-lymphocytákon: CD21, latens fertőzés, episomaképződés
- A vírus latencia formái (III, II, I), litikus ciklus, replikációs ciklus a B-lymphocytákban és az epithelsejtekben
- A B-sejtek immortalizációja
- Az EBV génjei

(EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP), a transzmembrán fehérjék (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B) és a csak a litikus stádiumban (l. később) termelődő korai antigének, mint pl. az early antigének (EBV-EA), membránantigének (EBV-MA), a virális capsid antigén (EBV-VCA). Az EBV-fertőzött sejtekre jellemző még az EBER1 és EBER2 kis molekulatömegű RNS-ek expressziója és a BHRF, valamint a BART gének átíratáról processzált számos virális micro-RNS kifejeződése.

Az EBV életciklusa a szervezetben

Az EBV képes a B-lymphocytákat megfertőzni, aktiválni, és ezekben élethosszig latensen perzisztálni (2. táblázat). A B-lymphocyták mellett a száj-torok epithelsejtjeit is megfertőzi.

2. táblázat. Az EBV-fertőzés sajátosságai, a vírus által okozott betegségek

- Az EBV az emberek többségét megfertőzi, csaknem minden felnőttben kimutatható
- Átvitel legtöbbször nyállal (kissing disease)
- A fertőzés legtöbbször gyermekkorban következik be, gyakran követi mononucleosis infectiosa, melynek gyakorisága az infekciós korai életkorral párhuzamosan nő
- Az EBV több malignus tumor egyedüli vagy leggyakoribb kórokozója: endémiás Burkitt-lymphoma, nasopharyngealis carcinoma, Hodgkin-kór, non-Hodgkin-lymphoma, gyomorrák (ritkán), gyógyszeres immunszuppresszió vagy AIDS-okozta lymphomák
- Közreműködhet több autoimmun betegség keletkezésében

Az EBV életciklusa a szervezeten belül meglehetősen bonyolult. Az elsőként megfertőződő epithelsejtek átadják a vírust a B-lymphocytáknak a tonsillákban. A vírus receptora a B-lymphocytákon a 2-es típusú komplementreceptor (CR2, CD21), de a vírus bejutásához szükségesek az MHC II antigének is. Ez a receptor a nyugalmi stádiumban lévő B-lymphocytákon van jelen, így az EBV is ezeket fertőzi meg elsődlegesen. A jelenleg legelfogadottabb forgatókönyv szerint az EBV hatására a nyugalmi állapotban lévő sejt blasttá aktiválódik, majd – az antigén által elindított normál B-lymphocytadifferenciálódási folyamatokhoz hasonlóan – a blastokból latensen EBV-fertőzött memória B-sejt válik. Ennek során a vírus többféle ún. latenciaprogramot indít el a fertőzött B-sejtekben:

1. A nyugvó B-sejtek kezdeti fertőzése során az EBV az ún. „latencia III” „growth” programot iniciálja. Ennek során a sejteken az EBNA minden fajtája és az LMP fehérjék is expresszálódnak.
2. Az előző stádiumban keletkező B-lymphoblastok a tonsilla centrum germinativumaiba vándorolnak, ahol

több fehérje expressziója megszűnik, és csak az EBNA-1, valamint az LMP-1 és LMP-2 expresszálódik. Ezt nevezik „latencia II” vagy „default” programnak. E program kifejeződése teszi lehetővé, hogy a centrum germinativumokban a B-blast memória B-sejtje alakuljon át, és ott maradjon vagy visszajusson a kerin-gésbe.

3. Itt az EBV-fertőzött B-sejteken fehérje nem expresszálódik (latencia I. stádium) csak akkor, amikor ezek osztódnak; ilyenkor a felszínükön kifejeződik az EBNA-1. Az EBNA-1 teszi lehetővé, hogy a vírusgenom a leánysejtekbe is átjusson.

A vírussal perzisztensen fertőzött, a latencia I. program alatt álló B-sejt átalakulhat plazmasejtté. A plazmasejtekben a vírus az ún. litikus, replikatív programot indítja el, amely teljes fertőzőképes vírusok termelődéséhez vezet, amelyek új nyugvó B-sejteket fertőzhetnek meg, de megfertőzhetik a száj-garat epithelialis sejtjeit. Ezek azután új nyugvó B-sejteket fertőzhetnek meg, és így alakul ki az EBV-infekció ciklusa a szervezetben belül.

Az EBV terjedése, különbségek a fertőződési életkor szerint

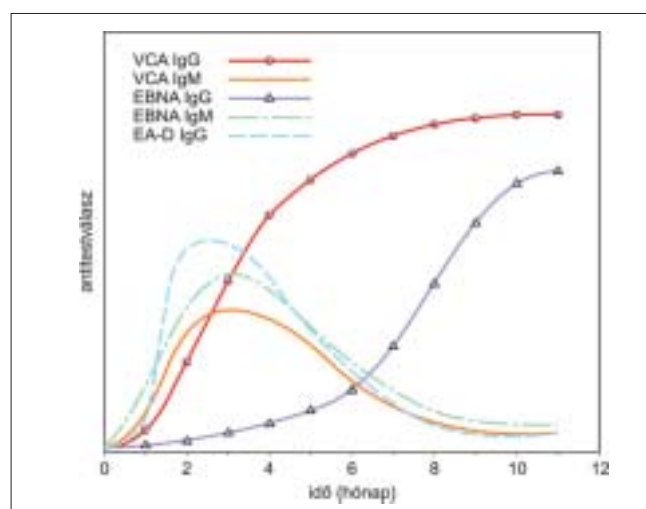
A vírus emberről emberre elsősorban a nyál útján terjed, kisebb gyermekkorban köhögéssel, fertőzött étellel. Ha az infekció ekkor következik be – ez a helyzet a fejlődő világban és a fejlett országok szegény néprétegeinek körében –, akkor az esetek többségében tünetmentesen vagy enyhe, jellegtelen tünetek kíséretében zajlik le. Serdülő- és fiatal felnőttkorban azonban elsősorban csókolózás útján terjed a vírus, és ekkor gyakran alakul ki súlyos tünetekkel kísért betegség, mononucleosis infectiosa. Ezért ezt „kissing disease”-nek is nevezik. A mononucleosis infectiosa fő tünetei a borzongás, hidegrázás, láz, fáradtság, végtagfájdalmak, fotofóbia, fejfájás, torokgyulladás, valamint a lép és a nyirokcsomók duzzanata. Az infekció korai időszakában, amikor a celluláris immunválasz még nem indul meg, a B-sejtek fertőződése és aktivációja, litikus ciklusa igen intenzív. Ebben az időszakban az EBV-vel latensen fertőzött sejtek aránya elérheti az összes B-sejt 50%-át is. A betegség későbbi szakaszában intenzív citotoxikus T-sejt-válasz indul meg, amely elpusztítja a sejteket (e folyamatnak tulajdonítható a tünetek többsége), és a tünetek elmúltával párhuzamosan mind a latensen fertőzött sejtek frekvenciája, mind pedig a citotoxikus T-sejtek száma állandó, alacsony szintre esik vissza.

A mononucleosis infectiosa mellett szerencsére lényegesen ritkábban az EBV egyéb betegségeket is okoz, amelyek oka a vírus által fertőzött sejtek tumoros elfajulása. Ezek során a fertőzött sejtek az eddig ismertetett normál latencia-programok helyett más programok irányítása alá kerülnek.

Ilyen betegségek az Afrikában endémiás Burkitt-lymphoma és a Délkelet-Ázsiában endémiás nasopharyngealis carcinoma (NPC). Az NPC anaplasticus formája szinte 100%-ban az EBV-vel társult. EBV DNS mutatható ki a Hodgkin-lymphomák mintegy 50%-ában és a gyomorrákok 10%-ában is.

Az EBV elleni immunválasz sajátosságai, az EBV-szerológia

A vírus különböző antigénjei ellen termelődő antitestek időben eltérő módon jelennek meg és tűnnek el (ha eltűnnek) a fertőzöttek véréből (1. ábra). A legfontosabb antitestek közé tartoznak az IgM és IgG ellenanyagok a virális kapszid antigénekre (VCA), az IgG ellenanyagok a korai D-antigénekre (EA-D) és az ellenanyagok a sejtmagi/nuclearis (EBNA) antigénekre. Az aspecifikus, ún. heterofil antitestek (korábban ennek kimutatására szolgált a Paul-Bunnell-reakció) csak a mononucleosis infectiosa első heteiben mutathatók ki. Legelőször a VCA-IgM ellenanyag jelenik meg, és 4–6 héttel később kezd eltűnni. Ezután válik kimutathatóvá a VCA-IgG ellenanyag, amelynek mennyisége a 2–4. héten eléri a maximumát, majd az kissé csökken. Ez a csökkenés azonban egy adott szinten megáll, és ez az ellenanyag az egész életen keresztül kimutatható. Az EA-D ellenanyag szintén az akut fertőzéses fázisban, de csak aránylag későn jelenik meg, és ezután 3–6 hónapon belül a titere csökken, de a fertőzöttek kb. 20%-ában az infekciót követő néhány évig továbbra is kimutatható. A fertőzés után rövid idővel jelenik meg az IgA típusú ellenanyag az EBV kapszid antigénjére (EBV VCA-IgA) és egy IgG típusú ellenanyag az EBV korai antigénjére (EA-R IgG)



1. ábra

Az Epstein-Barr-vírus elleni immunválasz időbeli lefolyása (Panbio Diagnostics, <http://www.panbio.com/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=39>)

EA-D: korai antigén (early antigen); EBNA: Epstein-Barr-vírus nuclearis antigén; VCA: virális kapszid antigén

is. Az EBNA antigénnel reagáló ellenanyagok rendszerint később, az akut fertőzés lecsengése után, általában a kezdeti fertőzést követő kb. 2–4 hónap elteltével jelennek meg, és az egész életen át kimutathatók. Az EBV ellenanyagok kimutatásainak kombinációit alkalmazva diagnosztizálható az EBV-fertőzés. A VCA-IgG (és néha az EBNA-1 IgG) meghatározását elvégzik tünetmentes személyeknél is, hogy lássák, a páciens fogékony-e EBV-infekcióra, vagy korábban átesett-e már fertőzésen.

Az EBV esetleges szerepe a sclerosis multiplex keletkezésében

Epidemiológiai és szeroepidemiológiai bizonyítékok

A sclerosis multiplex (SM) életre szóló neurológiai autoimmun betegség. A betegség mechanizmusa feltehetően heterogén. A patológiás celluláris immunválasz, amely feltehetően a központi idegrendszer axonjait befedő velőhüvely (myelin) proteinjei (pl. myelin bázikus protein, MBP) ellen irányul, valószínűleg fontos szerepet játszik. Az autoimmun reakció gyakran klinikai shubokban jelentkező gyulladást idéz elő a központi idegrendszerben, gyengül a vér-agy gát barrierfunkciója, végeredményben pedig a velőhüvely pusztulása és az érintett idegek funkciójának zavara következik be. Az SM nők között kb. kétszer gyakoribb, mint a férfiak körében.

Az SM a Föld különböző zónáiban eltérő gyakorisággal jelentkezik. Egyes területeken, pl. Európa vagy az USA északi területein a prevalencia 100/100 000 felett van, másutt viszont, mint a trópusi országokban, Japánban vagy az eszki-mók között a betegség nagyon ritka. Az ilyen egyenlőtlen eloszlásnak vagy genetikai, vagy környezeti (elsősorban infek-tív ágensek) okai vannak, vagy e faktorok kombinációja okozza. Már a hatvanas években felvetettek erre vonatkozóan egy nagyon érdekes magyarázatot, amelyet akkor poliomyelitis hipotézisnek neveztek el. Ezt a poliomyelitis járvány (a védőoltás bevezetése előtt ez az ötvenes évek végén és a hatvanas évek elején nagyon gyakori volt) sajátosságainak tanulmányozásából vonták le. A poliomyelitis vírus a vakcináció előtti időkben gyakorlatilag minden gyereket megfertő-zött, de a bénulás szerencsére aránylag ritka volt. A járvány egyik legfeltűnőbb sajátossága az volt, hogy a bénulás való-színősége az életkorral párhuzamosan nőtt, kisebb gyerme-kekben ez 1:1000, míg felnőttekben 1:75 volt. Ennek alapján állították fel Poskanzer és mtsai [2] azt az elméletüket, amely szerint az SM egy ubikviter infekció eredménye, amely azonban csak a fertőzöttek egy részében manifesztálódik. A kérdés persze az volt, hogy kikben. Ennek a kérdésnek a megválaszolására dolgozták ki az igen széles körben ismert-

té vált ún. higiéné hipotézist [3]. Ennek a hipotézisnek a lényege az, hogy azok az egyének, akik rossz higiénés körülmények között élnek, nagyon hamar érintkezésbe kerülnek számos fertőző ágenssel, parazitákkal, vírusokkal, baktériumokkal, és miután átestek az ezek által okozott betegségekben, aránylag védetté válnak az autoimmun és allergiás betegségekkel szemben. Az összefüggés azzal magyarázható, hogy a korai gyermekkorban bekövetkező infekciót gyengébb gyulladáshoz vezető reakciók és autoimmun folyamatok kísérik, mint amely a későbbi, már teljesen érett immunrendszerrel szembe kerülő fertőzőes betegségek esetében következik be. Nagyon sokáig ezzel a higiéné hipotézissel magyarázták az SM azon nagyon jellegzetes tulajdonságát is, hogy a fejlődő országokban ritkább, mint a fejlett világban, és ez utóbbin belül gyakoribb az északi vidékeken, ahol a higiénés viszonyok jobbak, mint a déli országokban vagy az USA déli területein. Az első erre vonatkozó vizsgálatokat Izraelből közölték még a hatvanas években [4]. Nagyon érdekes eredményekre vezettek azok a vizsgálatok is, amelyeket a különböző életkorban a magas SM-rizikójú országokból az alacsony rizikójúba, ill. fordított irányba bevándoroltak körében végeztek az USA-n belül és nemzetközi vonatkozásba is [5]. A korábban végzett vizsgálatok egyértelműek voltak: azoknak az SM-megbetegedési esélye, akik gyermekkorukban magas rizikójú területekről az alacsony rizikójúba költöztek, jelentősen csökkent a nem bevándorolt kortársaikhoz képest [6]. Ugyanakkor azok között, akik pl. a karibi országokból Nagy-Britanniába költöztek, nem nőtt az SM előfordulás, de az ő gyermekeik már ugyanolyan gyakran betegedtek meg, mint a Nagy-Britanniában született szülők gyermekei [7]. A későbbi vizsgálatok, különösen azok, amelyek az USA-n belüli migrációt vizsgálták, már nem voltak ilyen egyértelműek, ennek a magyarázata feltehetően a higiénés viszonyok javulása az USA déli államaiban.

Az általános higiéné hipotézis mellett más magyarázatok is felmerültek a fertőző ágensek és az SM közötti kapcsolatra vonatkozóan. A legtöbb ilyen vizsgálat az EBV szerepére vonatkozott az SM patogenezisében (3. táblázat). Az erre mutató első megfigyelést Fraser és mtsai [8] közzétették a hetvenes évek végén, akik kimutatták, hogy az SM-es betegek vérből izolált lymphocyták erősebben transzformálódtak az EBV hatására, mint az egészségesek sejtjei. Néhány évvel később írták le először [9], hogy az SM-es betegekben gyakoribb az EBV-szeropozitivitás és magasabbak az EBV-antitest-titerek, mint az egészséges kontrollokban.

Az azóta eltelt három évtized során nagyon lassan bár, de fokozatosan gyűlnek a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy az EBV és az SM között szoros kapcsolat áll fenn. Ezek a vizsgálatok csak a legutóbbi években kerültek igazán az érdeklődés homlokterébe, 2010-ben például már megkétszereződött a PubMed-ből az „EBV and SM” kifejezésre adott találatok száma az előző évhez képest. A kapcsolatra utaló bizonyítékok a következők (4. táblázat):

3. táblázat. Az EBV és a sclerosis multiplex közötti kapcsolatra mutató megfigyelések

- Gyakorlatilag minden SM-es beteg EBV-fertőzött, az EBV szeronegítvoknál az SM extrém ritka
- Az SM-es gyermekekben és felnőttekben új EBV-fertőzést nem észleltek
- Erős kapcsolat az EBV-infekciós korai életkor és az SM gyakorisága között. Az SM gyakoribb azoknál, akiknek mononucleosis infectiosájuk volt
- Hasonlóságok a mononucleosis infectiosa és a SM járványtanában (életkor, nemi különbségek, földrajzi hasonlóságok, társadalmi státussal való összefüggés)
- A magas EBNA-1 IgG-titerű embereknek sokszoros az esélye arra, hogy később SM-jük legyen, mint az alacsony titerűeknek
- A magas EBNA-1 IgG-titerű SM-es betegekben súlyosabb a betegség lefolyása

4. táblázat. Az EBV és a SM közötti kapcsolat lehetséges mechanizmusai

- Molekuláris mimikri egyes EBV-antigének és a myelin bázikus protein egyes epitópjai között
- Bystander károsodás hipotézis
- Szuperantigén hatás, α B crystallin a tévesen sajátjának tekintett molekula
- EBV-fertőzött autoreaktív B-sejtek által mediált károsodás

1. Az EBV-infekció bekövetkezési ideje és az SM-gyakoriság közötti kapcsolat. Mint már említettem, az SM lényegesen gyakoribb a jó, mint a rossz higiénés körülmények között élő lakosság körében. Ugyanakkor az is egyértelműen bizonyított, hogy a rosszabb higiénés körülmények között a gyermekek túlnyomó többsége már a kora gyermekkorban megfertőződik az EBV-vel. Ennek legegyszerűbb magyarázata, hogy az elsősorban a nyállal terjedő vírus az együtt fogyasztott étellel, együtt használt játékokkal stb. könnyen áterjed az egyik kisgyermekről a másikra. Az ebben az életkorban bekövetkező EBV-fertőzés csaknem minden esetben tünetmentesen zajlik le. Ezzel ellentétben (mint már ezt is említettem) a tizenévesek és a fiatal felnőttek esetében a legtöbbször csókolózás során bekövetkező EBV-fertőzés gyakran tünetes, mononucleosis infectiosa formájában zajlik le. Amikor összehasonlították az SM előfordulási gyakoriságát három csoportban: i) akik nem lettek EBV-fertőzöttek, ii) akik kisgyermekkorban, ill. iii) idősebb korban fertőződtek meg a vírussal), kiderült, hogy a nem fertőzöttek (EBV-szeronegatívok) között az SM-előfordulás extrém módon ritka volt (részletesen lásd később). Ugyanakkor a betegség lényegesen gyakoribb volt a később tünetesen fertőződtek, mint a kisgyermekkorban tünetmentesen fertőződtek között [10, 11]. A mononucleosis infectiosában megbetegedettek között

több mint kétszer gyakoribb az SM, mint az azonos korú, de e betegségen át nem esett egyének között; egy korábbi, 14 cikket magában foglaló [10] és újabban 18 cikkre kibővített metaanalízis [12] tanúsága szerint a különbség extrém módon szignifikáns ($p < 10^{-54}$). Természetesen, ha feltételezzük, hogy az EBV-infekció közreműködik az SM keletkezésében, akkor a higiénés hipotézist az EBV-SM vonatkozásában módosítani kell: a kisgyermekkorban bekövetkező fertőződés nem valamilyen általános gyulladás-autoimmun folyamat életkori sajátossága miatt lenne védőhatású, hanem azért, mert a már kisgyermekkorban megfertőződtek védve vannak az SM szempontjából nagy rizikót jelentő későbbi életkorban bekövetkező EBV-fertőzéssel szemben (a szuperinfekció ugyan nem zárható ki, de erre vonatkozóan még igen kevés az adat).

2. Hasonlóságok a mononucleosis infectiosa és az SM járványtanában. A két betegség járványtanában számos hasonlóság mutatható ki. A mononucleosis infectiosa leggyakrabban 15–24 éves korban, az SM tíz évvel később, 25–34 éves korban jelentkezik [13]. Mindkét betegség fiatalabb korban jelentkezik nőkben, mint férfiakban. Mind az SM, mind a mononucleosis infectiosa gyakori az iparilag fejlett országokban. Ezzel ellentétben, az SM-hez hasonlóan a mononucleosis infectiosa is igen ritka a rossz higiénés körülmények között a trópusi országokban élők, az eszkimók és a japánok körében. Különösen érdekes az utóbbi megfigyelés [14], hiszen Japán fejlett ipari ország, és így lakói jó higiénés körülmények között élnek. A paradox megfigyelés arra a szokásra vezethető vissza, hogy a japánok gyakran esznek többen is közvetlenül ugyanabból az edényből, és így a nyállal való fertőződés már igen fiatal korban bekövetkezhet. Még a fejlett országokon belül is mindkét betegség gyakoribb a jobb anyagi körülmények között élők, és az USA-ban gyakoribb a fehérek, mint az afroamerikaiak, ill a fehérek, mint az ázsiai eredetűek között [13].

3. Az EBV-szeropozitivitás gyakoribb az SM-betegek, mint a hasonló korú kontroll egyének között. Ennek a kérdésnek a vizsgálatát nagymértékben megnehezíti, hogy az EBV ubikviter fertőzés, a vírus és az ellene irányuló ellenanyagok egy része egész életen át kimutathatók. Ennek ellenére sikerült különbséget igazolni az SM-betegek és az összlakosság EBV-szeropozitivitásának mértéke között. A felnőtt SM-betegekben végzett vizsgálatok eredményeit először Ascherio és Munger foglalta össze 2007-ben [5]: 13 közleményt tekintettek át, amely 1779 betegre és 2526 egészséges kontrollra terjedt ki. A kontrollok 94%-a, míg az SM-betegek 99,5%-a volt EBV-szeropozitív. Ebből kiszámítható, hogy az EBV-szeronegatívok esélye az SM-re extrém módon alacsony az EBV-szeropozitívokhoz képest (OR: 0,06; $p < 0,000000001$). Ugyanezt a konklúziót erősítették meg a gyermekekben végzett vizsgálatok is. Gyermekkorban az EBV-fertőzöttség még lényegesen alacsonyabb, mint a felnőttekben. Így pl. Alotaibi és mtsai [15] vizsgálatai szerint az SM-es gyermekek 83%-a,

a nemben és életkorban egyeztetett kontrollok 42%-a volt EBV-szeropozitív. Hasonló eredményeket közöltek mások is: az egyik új vizsgálatban a betegek, ill. a kontroll gyerekek 98,6, ill. 72,1%-a [16]; a másikban 86, ill. 64%-uk volt EBV-szeropozitív [17]. (A gyermekkorban az EBV-szeronegativitással kísért SM egy része valószínűleg nem valódi SM, hanem ezzel könnyen összetéveszthető, más idegrendszeri betegség). Még ennél is egyértelműbb bizonyítékot szolgáltatott az EBV-szeropozitivitás és az SM közötti kapcsolatról az a vizsgálat, amelyet 2010-ben Levin és mtsai végeztek [18]: az USA hadseregében aktív szolgálatot teljesítő egyének sorozatban eltett vérmintáit használták a vizsgálat céljára. 305 SM-beteg és 605 illesztett kontroll mintáit vizsgálták. A sorozatban levett és tárolt szérumminták lehetővé tették az EBV-infekció hozzávetőleges időpontjának meghatározását, a kontrollok esetében is ennenk megfelelő dátumot vettek alapul. Tíz beteg és 35 kontroll egyén volt a vizsgálat kezdetén szeronegatív. Mind a 10 olyan katona, aki később SM-beteg lett, szeropozitívvá vált az SM kezdete előtt, míg a kontrollok, tehát azoknak, akik nem lettek SM-betegek, csak a 35,7%-a (10/35). Ez a vizsgálat is azt bizonyította, hogy az EBV-fertőzésen át nem esett egyének kockázata arra, hogy sclerosis multiplexben betegedjenek meg, extrém módon alacsony, de a fertőzés bekövetkezése után ez a kockázat meredeken emelkedik. Más ubikviter vírusok, mint pl. a herpeszvírusok (HSV1, HSV2, varicella-zoster vírus, cytomegalovírus, kanyaróvírus, mumpszvírus és rubeolavírus) esetében nem mutatható ki hasonlóan egyértelmű összefüggés az SM-mel, mint az EBV esetében [5].

4. A magas EBV-antitest-titerek és az SM közötti kapcsolat. Először Ascherio és mtsai [19], majd Sundstrom és mtsai [20] számoltak be arról, hogy az SM-betegtől a betegség kialakulása előtt levett vérmintákban magasabbak egyes EBV-ellenanyagok titerei, mint az azonos korú és nemű kontroll egyénekben. Az előbbi vizsgálatban az EBNA-1, EBNA-2 és az EA-D antitestek, az utóbbiban az EBNA-1 antitestek titerében találtak magasabb értéket a betegek korábbi vérmintáiban. Nem volt azonban különbség a betegek és kontrollok mintái között a cytomegalovírus, ill. a kanyaróvírus elleni antitestek titerében. Nagyon értékes adatokat szolgáltatott az a longitudinális vizsgálat, amelyet Levin és mtsai 2005-ben végeztek [21]. Szintén az USA hadseregének minta- és adatbázisát használva, 83 SM-beteg és a hozzájuk korban, nemben, etnikumban és a vérvétel időpontjában illesztett kétszer anynyi kontroll egyén sorozatos vérmintáiban határozták meg a különböző EBV-antitestek titerét. Megállapították, hogy a későbbi SM-betegek és a kontroll egyének 20 éves kornál korábban levett vérmintáiban nem volt különbség az EBV-antitestek szintjében. A későbbi mintákban azonban a beteggé vált csoportban már szignifikánsan magasabb EBNA-1-titert mértek, míg a kontroll egyének EBV-antitest titerei konstansak maradtak. A szerzők úgy magyarázták a 20-as évek elején hirtelen megnövekvő EBNA elleni antitest titert, hogy

ezekben az egyénekben vagy felülfertőzés következett be, a vírus reaktiválódott, vagy egyéb, még nem ismert folyamatok állnak a titeremelkedés hátterében. Az SM-rizikó az antitestek titerével párhuzamosan nőtt: az 1 : 1280 titerű egyének kockázata csaknem tízszer magasabb volt, mint a csupán 1 : 80 titerűeké. Ezek az eredmények is megerősítették a magas EBV-antitest-szint, és ezen belül is elsősorban a nuclearis antigének (EBNA) elleni antitest szoros kapcsolatát a későbbi SM-mel. Egy másik vizsgálatban DeLorenze és mtsai [22] 15–20 évvel a betegség diagnóza előtt levett vérmintákban is igazolták az EBNA-1 elleni antitest titerek emelkedését az illesztett kontrollokéhoz hasonlítva. A négyszeres emelkedés közel kétszeres SM-rizikót jelentett. Elvileg a magas EBNA-antitest-szint és az SM összefüggése magyarázható lehetne úgy is, hogy ugyanazok a genetikai faktorok hajlamosítanak a betegségre és az antitestszint-emelkedésre is. Ezt a lehetőséget azonban igen valószínűtlenné tették azok a legújabb vizsgálatok [23–25], amelyek az SM legerősebb genetikai rizikófaktor, a HLA-DRB1*1501 és a magas EBNA-1 IgG antitest szint előfordulását hasonlították össze SM-betegekben és egészséges kontrollokban. A vizsgálatokból egyértelműen kiderült, hogy mindkettő erős SM-kockázatot jelentett, de a két rizikófaktor egymástól független: a magas EBNA-antitest-szint nem volt eltérő a HLA-DR*1501 hordozókban és a nem hordozókban.

5. A magas EBV-antitest-szintek és a betegség lefolyása közötti kapcsolat. Mivel igen sok vizsgálat igazolta, hogy az SM-betegekben megemelkedett az EBV, ezen belül is elsősorban az EBNA-1 elleni antitestek titere, joggal merült fel a kérdés, hogy van-e összefüggés az antitesttiterek és a betegség lefolyása között. Bár felvetették korábban azt is, hogy a liquorban mérhető magas EBV-antitest-szint a központi idegrendszeren belüli, intrathecalis ellenanyag-szintézis eredménye lenne, ezt a legújabb vizsgálatok egyértelműen megcáfolták [26]. A magas EBNA-1 elleni ellenanyag szint klinikai jelentőségére vonatkozó adatok is ellentmondásosak. Farrell és mtsai [27] 100 SM-betegben vizsgálták az EBNA-1 IgG-szint és a betegség altípusai közötti összefüggéseket, valamint az MR-képeken az akut gyulladásra jellemző halmozó, új SM-laesiók kifejlődése és az EBNA-1 IgG-titer közötti kapcsolatot. A legmagasabb ellenanyagtitereket a relapsáló-remittáló formában mérték, a klinikailag izolált szindrómában (egyetlen klinikai történet relapsus nélkül), ill. primer progresszív formában szignifikánsan alacsonyabb volt az EBNA-1 IgG antitestek szintje. Az antitesttiterek erősen szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a halmozó MR-laesiókkal, az MR-laesiók kiterjedésével (T2 laeisiós térfogat) és a funkcionális állapot súlyosságát jellemző EDSS pontszámmal is (expanded disability status score). A szerzők szerint eredményeik bizonyítják a kapcsolatot az EBNA-1 IgG-szint és a betegség aktivitása között. Lünemann és mtsai [28] azt találták, hogy a magas EBNA-1-ellenes antitest szint előrejelezte a klinikailag izolált szindróma definitív SM-be való átmenetét, azaz egy

második relapsus megjelenését, és korrelált a T2 laesiók számával, a Barkhof-kritériumok (az SM diagnózisának felállításához szükséges MR-kritériumok) számával, valamint a betegek 5 éves követése során kifejlődő új laesiók számával és a rokkantsági skálával (EDSS) is. Ezzel ellentétben Ingram és mtsai [29] nem találtak szignifikáns kapcsolatot az SM klinikai aktivitása és az EBNA-1 IgG-szintek között.

Az EBV és az SM közötti kapcsolat lehetséges mechanizmusai és az EBV-elmélettel össze nem egyeztethető megfigyelések

Az előbbiekben leírt megfigyelések nagyon valószínűvé teszik, hogy az EBV szerepet játszik az SM patogenezisében, és esetleg hatást gyakorolhat a betegség klinikai lefolyására is. A kapcsolat mechanizmusára vonatkozóan számos elmélet született (5. táblázat), azonban ezek közül egy sem tekinthető olyanak, amelyet cáfoló bizonyítékokat ne közöltek volna. Néhány olyan megfigyelés is van, amely arra mutat, hogy az EBV egymagában nem tekinthető az SM kóroknak, vagy fel kell tételeznünk a vírus és a betegség közötti kofaktorokat. Ilyen bizonyíték például, amelyre eddig nem született elfogadható magyarázat, hogy miért csökken az SM előfordulási gyakorisága azok között is, akik nem kisgyermekkorban vándorolnak a magas kockázatú régiókból az alacsony kockázatúba. A másik a Feroe-szigeteken bekövetkező SM-járvány, amely 1943 és 1960 között zajlott le, néhány évvel azután, hogy a brit csapatok 1940-ben elfoglalták e szigetet. Mivel az EBV jelen volt a szigetlakók között a katonák megjelenése előtt is, csak egy, az EBV-t aktiváló fertőző ágens, vagy egy másik, eltérő EBV törzs behurcolása lehetne a járványért felelős.

5. táblázat. Az EBV és az SLE közötti kapcsolat bizonyítékai

- Az EBV-fertőzés megnövekedett gyakorisága a fiatal SLE-s betegekben
- Magas EBV-mennyiség az SLE-sek szervezetében
- Az EBV nuclearis antigénjei elleni aberráns immunválasz gyermekkori SLE-ben
- Keresztreakció az EBV egyes antigénjei és az SLE auto-antigének között, állatkísérletes bizonyítékok
- A latens EBV-fertőzés defektív kontrollja SLE-ben

Az EBV és az SM közötti kapcsolatot a következő mechanizmusokkal próbálták megmagyarázni (öf.: [30, 31]):

1. Molekuláris mimikri egyes EBV antigének és a myelin bázikus protein egyes epitópjai között. A feltételezés szerint a sejt immunreakció fő célpontja, az EBV egyes antigénjei homológok a myelin bázikus protein (MBP) egyes epitópjaival

(molekuláris mimikri), ezért az EBV elleni sejt immunválasz az MBP ellen is irányul; ez vezetne a myelin elleni autoimmun gyulladásához. Ez a hosszú időn keresztül favorizált hipotézis ma már kevésbé egyértelmű, mivel a keresztreakció más vírusok és az MBP között is fennáll, mégis erős epidemiológiai kapcsolat csak az EBV-vel bizonyítható. Tehát – bár nem zárható ki teljesen a keresztreakció szerepe – az EBV és az SM közötti kapcsolatért ez egymagában nem lehet felelős.

2. Bystander károsodás hipotézis. Ennek a hipotézisnek az a lényege, hogy EBV-vel fertőzött B-sejtek jelen vannak a központi idegrendszeren belül is, az EBV-specifikus T-sejtek megtámadják a fertőzött B-sejteket, és ez a reakció vezet a környező szövetek pusztulásához. E hipotézis mellett szólt Serafini és mtsai [32] nagy érdeklődéssel kísért közleménye, amely szerint az SM-betegek agyában az ectopiás meningealis folliculusokban és az SM-laesiók perivascularis infiltrátumaiban nagy számban fordulnak elő EBV-fertőzött B-sejtek. Ez egyszerű magyarázatot szolgáltatott volna az EBV és az SM közötti kapcsolatra: a fertőzött B-sejtek ellen irányuló specifikus citotoxikus T-lymphocytaválasz hatására következik be a környező szövetek pusztulása. Ezt a tetszetős és nagy visszhangot kiváltott [33] elméletet azonban az azóta közölt vizsgálatok kétségessé tették: három különböző vizsgálat során nem vagy csak kis mennyiségben tudtak EBV-fertőzött B-lymphocytákat SM-betegek agyában kimutatni [34–36]. Az eltérések magyarázatára általában a szövettani technikák érzékenysége közötti különbségeket hozzák fel [37].

3. Szuperantigén hatás, az α B crystallin a tévesen sajátjának tekintett molekula. A szuperantigén hatás feltételezett mechanizmusa szerint az EBV egyes antigénjei szuperantigénként aspecifikusan az MHC II-pozitív citotoxikus sejtek nagy százalékát lennének képesek aktiválni. Valóban találtak is ilyen polireaktív, az EBNA egyes epitópjaival reagáló sejteket SM-esek perifériás T-sejtjei között [38]. Ezzel a feltételezéssel azonban nem magyarázható, hogy miért éppen a központi idegrendszert támadják meg ezek az aktivált T-sejtek. Az α B crystallin kis molekulatömegű hőszokkfehérje, amely különböző mikroorganizmusokkal történő infekció hatására a lymphoid sejteken expresszálódik. Ha feltételezzük, hogy a központi idegrendszeren belüli fertőzés esetén is ugyanez történik, akkor az ilyen infekció α B crystallin fokozott expressziójához vezethet az oligodendrocytákon. Az α B crystallin a myelin egyik immundomináns antigénje, így az e sejteken expresszálódó α B crystallin elleni T-sejt-válasz a myelin ellen is irányulhat, és lokális gyulladást indukálhat. A folyamat EBV-specifitása mellett szól, hogy a B-sejteken az EBV hatására valóban expresszálódik a α B crystallin fehérje [39]. Az elmélet fő hiányossága, hogy nem magyarázza meg az agyon belüli immunológiai folyamat kezdeti lépéseit. Legújabb kanadai szerzők arról számoltak be, hogy a vér-agy gátat képező endothelsejtek (primer humán agyi microvasculáris endothelsejtek) megfertőzhetők az EBV-vel, és ez az infekció az endothelsejtek aktiválásához, gyulladáskeltő cito-

kinek, kemokinek keletkezéséhez, adhéziós molekulák fokozott expresszáldásához és a perifériás vér mononuclearis sejtjeinek az endothelsejtekhez való kitapadásához vezet [40]. Mivel a vér-agy gát károsodása, amely SM-ben mindig kimutatható, előfeltétele annak, hogy a myelinspecifikus lymphocyták a központi idegrendszerbe kerüljenek, ezek az eredmények az EBV és az SM közötti kapcsolat újabb aspektusára mutatnak. Feltételezik, hogy a folyamat az EBV reaktíválódásával indulna meg.

4. EBV-fertőzött autoreaktív B-sejtek által mediált károsodás. Az elmélet [37, 41] szerint a genetikailag erre prediszponált egyénekben az autoreaktív, EBV-vel fertőzött B-sejtek bejutnak a központi idegrendszerbe, ahol patológiás antitesteket termelnek, és olyan kostimulációs jeleket bocsátanak ki, amelyek csökkentik az autoreaktív T-sejtek apoptosist, és így meghosszabbítják a sejtek túlélését. A genetikai prediszpozíciót Pender szerint az okozná, hogy csökken a CD8+ sejtek által mediált immunitás az EBV-fertőzött B-sejtek ellen, így ezek korlátlanul szaporodhatnak, bejuthatnak a központi idegrendszerbe. Azok az autoreaktív B-sejtek, amelyek a myelin ellen irányulnak a genetikailag hajlamos (HLA-DRB1*1501 hordozó) egyénekben, ott aktiválják a hasonló specifitású CD4+ T-sejteket, amelyek a myelin antigénnel keresztreakálva megindíthatják a központi idegrendszeren belüli, demyelinisatiohoz vezető gyulladásos folyamatot. Az elmélet nagyon sok megfigyelésre magyarázatot adhat, de több, ma még nem teljesen bizonyított előfeltételen (EBV-fertőzött B-sejtek a központi idegrendszeren belül, a CD8+ sejtek defektív funkciója) alapszik.

Az EBV-infekció és az SLE közötti kapcsolatot igazoló megfigyelések

Az SM-hez hasonlóan, számos, bár sokszor eltérő jellegű (l. később) bizonyíték szól az EBV-fertőzés és az SLE közötti kapcsolatról.

1. Néhány esetismertetés az SLE kifejlődéséről tanúskodik rövid idővel a mononucleosis infectiosa után [42, 43].

2. Szerológiai bizonyítékot találtak felnőttekben és gyermekekben is. James és mtsai 2001-ben [44] 192 SLE-s betegben és 392 korban és nemben illesztett kontrollban végeztek EBV-szerológiai vizsgálatot, a betegek 99,5%-a, a kontrollok-nak „csak” 95%-a volt szeropozitív. A különbség szignifikáns volt, és a párhuzamosan vizsgált egyéb herpeszvírusok esetében ilyen különbséget nem észleltek. Ugyanez a csoport korábban gyermekekben végzett hasonló összehasonlító vizsgálatot [45], és extrém erősségű különbséget kaptak, a szeropozitivitás az SLE-s gyerekek 99%-ában, a kontrolloknak csupán 70%-ában volt kimutatható, az SLE-sek esélyaránya arra, hogy EBV-szeropozitívak legyenek csaknem 50-szeres volt ($p < 10^{-12}$).

3. Nemcsak a szeropozitivitásban, de az EBV-antitestek titerében is különbséget találtak az SLE-sek és a kontrollok között [46, 47]. Ez a titeremelkedés azonban elsősorban nem vagy nemcsak az EBNA-1 elleni antitestekre vonatkozik. Így pl. Esen és mtsai [48] új vizsgálataikban nem találtak különbséget az SLE-sek és a kontrollok között az EBNA-1 elleni antitestek szintjében, az EA/D antigénnel reagáló ellenanyagok szintjét azonban más szerzők korábbi munkájához hasonlóan [49] szignifikánsan magasabbnak találták a betegekben.

4. A kvantitatív különbségek mellett jelentős az eltérés az SLE-s gyermekek és az egészséges kontrollok között az EBV-antitestek epitópspecifitásában is. A betegek antitestjei inkább az EBNA-1 fehérje karboxi-terminális és amino-terminális régióival reagáltak, míg az egészségeseké a protein középső régiójával [50]. Olyan kísérleti adatok által alátámasztott hipotézisek is születtek, amelyek szerint a EBV-infekciót követő antitestválasz különbözik azok között, akik később SLE-sek lesznek, illetve nem lesznek [51]. Ezzel kapcsolatban igen fontos megfigyelésnek látszik, hogy az SLE patogenezisében esszenciális szerepet játszó egyes autoantitestek (antifoszfolipid, anti-Ro, anti-La, antinuclearis antitestek) már hosszú évekkal a betegség első tüneteinek kifejlődése előtt megjelennek [52]. A lupus autoimmunitás progresszív folyamatnak tekinthető, amely valamilyen még nem ismert kiváltó faktor hatására előbb a benignus autoimmunitás, majd a patológiás autoimmunitás fázisába megy át, és csak ezt követi a klinikai tünetekben is megnyilvánuló betegség [53]. A másik lényeges, a betegség előtt levett vérmintákban tett megfigyelés, amelynek ismerete az EBV-vel történő kapcsolat megértéséhez szükséges, hogy az SLE-sekben mind az anti-Sm, mind pedig az anti-Ro antitest válasz először egyetlen és jellemző epitóp elleni autoantitest válasz formájában jelenik meg, az igen sok Sm, ill. Ro antigéndetermináns között ez jellemzően a PPPGMRPP, ill. a TKYKQRNGWSHK [54]. Az EBV-infekció során a mononucleosis infectiosa betegektől sorozatosan levett vérmintákban egy olyan EBNA-1 epitóp (PPPGRRPFHPVGEA) elleni antitestet találtak, amely keresztreakál azzal az Sm B1 epitóppal (PPPGMRPP), amely az elsőként megjelenő anti-Sm autoantitestet képezi [46]. Ezt az EBNA-1 szekvenciát az SLE-s betegek széruma felismeri, az egészséges embereké azonban nem. Ha nyulakat vagy egeret az EBNA-1 keresztreakáló epitóppal (PPPGRRP) immunizáltak, az Sm B' PPPGMRPP epitóp elleni autoantitestek jelentek meg az állatok nagyobb részében, és lupusszerű tünetek léptek fel [55]. Hasonló állatkísérletes bizonyítékokat nyertek az anti-Ro rendszerben is, ahol az elsőként megjelenő Ro epitóp elleni autoantissal keresztreakáló EBNA-1 epitóppal nyulakat immunizálva anti-Ro antitestek képződését és lupusszerű tüneteket (leukopenia, thrombocytopenia, vesekárosodás) észleltek [54]. Mindezen eredményekre alapozva Harley és James [53] felállított egy hipotézist, amely szerint az EBV-infekciót követő specifikus immunválasz más-képp zajlik le azokban, akik később SLE-sek lesznek, és azok-

ban, akik nem. Az utóbbi csoportban a keresztreaktív EBNA-1 epitópok elleni antitestek az infekció után eltűnnek, míg az SLE-sekben megmaradnak, és ennek eredményeképpen anti-Sm B', ill. anti-Ro antitestek jelennek meg. Ezek először csak a kiváltó epitóp ellen irányulnak, később azonban az ún. epitópspredding jelenség eredményeként megjelennek a fehérjék egyéb antigéndeterminánsai, ill. egyéb fehérjék és nukleinsavak elleni autoantitestek is. E mellett legújabbán azt is kimutatták, hogy az EBNA-1 elleni autoantitesteknek anti-DNS specificitásuk is van [56].

5. Az ún. EBV viral load, tehát a vérben kimutatható EBV DNS mennyisége sok vizsgálat tanúsága szerint lényegesen magasabb SLE-ben, mint a kontrollokban. Az EBV-vel fertőzött B-sejtek arányszáma kb. tízszer magasabb a betegekben, és a viral load akár 40-szer is magasabb lehet [57, 58]. Korrelációt lehetett kimutatni a viral load és a betegség aktivitása között [59]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az SLE-s betegekben a krónikus EBV-fertőzés másként folyik, mint a nem SLE-sekben: a betegekben krónikus perzisztens infekció vagy reaktiváció zajlik. Ennek fő oka az lehet, hogy az SLE-sekben defektív az EBV-infekció kontrollja. Így Kang és mtsai [58] vizsgálatai szerint a gamma-interferont termelő CD69+ CD8+ EBV-ellenes citotoxikus T-sejtek száma csökkent SLE-ben, bár a különbség nem volt szignifikáns. Gross és mtsai [59] szerint azonban a különbség a B-sejt homeosztázis regulációs zavarának tulajdonítható.

6. Egyéb közvetettebb mechanizmusok is elképzelhetők az EBV és az SLE közötti kapcsolat magyarázatára. Így pl. legújabbán leírták, hogy az EBV egyik latens membránfehérjéje, az LMP1 (amelyről ismeretes, hogy onkogén, mert a CD40 helyébe lépve a B-sejtek daganatos átalakulását elősegítheti), kiválthatja az autoimmunitás kifejlődését egy lupusra hajlamosított egértörzsben [60].

Az EBV és a betegség közötti kapcsolat eltérései SM-ben és SLE-ben

Bár mindkét betegség esetében erős bizonyítékok szólnak az EBV-fertőzés és a kórfolyamat kapcsolata mellett, világosan kell látnunk, hogy ez a kapcsolat eltérő az SM és az SLE esetében. Az eltérések több lényeges ponton is kimutathatók:

1. Mint ezt korábban leírtam, metaanalízisek tanúsága szerint az SM lényegesen gyakoribb azokban, akik korábban mononucleosis infectiosán estek át, ez SLE esetében nem áll fenn. Ezt több korábbi megfigyelés mellett egy új dániai vizsgálat is bizonyítja, amelyet az SLE-s betegek 20 éven át győjtött kohorszán végeztek: nem találtak összefüggést a mononucleosis infectiosát igazoló Paul-Bunnell-teszt pozitivitása és a későbbi SLE-előfordulás között [61]. Mivel a mononucleosis infectiosa a későbbi életkorban bekövetkező

EBV-infekció jele, ez a különbség arra mutat, hogy az SLE esetében nemcsak a serdülőkorban és fiatal felnőttkorban bekövetkező EBV-infekció lehet a rizikófaktor, mint ezt az SM esetében észlelték.

2. SLE-s betegekben igen magas a viral load, SM-ben azonban nem különbözik az egészséges emberekben észlelttől [62]. Ez arra mutat, hogy csak SLE-ben történik az EBV-fertőzés krónikus reaktivációja, SM-ben nem. Azt is jelzi, hogy csak SLE-ben mutatható ki a korai EBV antigének elleni immunválasz.
3. SLE-ben (mint ezt az előbbiekben részletesen ismertettem) más az EBV-ellenes immunválasz epitópspecificitása, mint egészségesekben, és a vírus egyes keresztreaktív epitópjai elleni immunválasz közreműködhet az SLE kialakulásában. Ezzel ellentétben SM-ben csak kvantitatív, de nem kvalitatív a különbség a betegek és az egészségesek között az EBV antigének és elsősorban az EBNA-1 elleni immunválaszban [26].
4. Végül láttuk, hogy SM-re igen jellemző az EBNA-1 elleni antitestek magas titere, amely már a betegség kezdete előtt kimutatható, és befolyásolhatja az SM klinikai lefolyását is. Ezzel ellentétben egyes adatok szerint (kevés ilyen vizsgálatot végeztek még) SLE-ben EBNA-1 elleni antitesttiter-emelkedés nem mutatható ki [48].

Az EBV és az egyéb autoimmun betegségek

Az SM-hez és az SLE-hez hasonlítva aránylag kevés vizsgálatot végeztek az EBV és az egyéb autoimmun betegségek közötti kapcsolatra vonatkozóan. Ezek többsége is a rheumatoid arthritisszel (RA) foglalkozott. A következő megfigyelések támogatják ennek a kapcsolatnak a meglétét.

1. Az EBV nuclearis antigénjei, az EBNA elleni antitest titere magasabb RA-ban, mint egészséges kontrollokban [63].
2. A sejtes immunválasz defektív voltára utal, hogy az RA-s betegekben nyert tenyésztett perifériás vér lymphocytákban gyakrabban következik be lymphoblastoid transzformáció. Hasonlóan az SLE-nél már említett (nem egyértelmű) vizsgálathoz [58], azt észlelték egy munkában, hogy az EBV-specifikus citotoxikus T-sejtek gamma-interferon-termelése csökkent RA-ban [64].
3. A legerősebben a molekuláris mimikri meglétére vonatkozó vizsgálatok mutatnak arra, hogy az EBV szerepet játszhat az RA patogenezisében. A leglényegesebbnek az erős RA-rizikóval társuló, ún. shared HLA genotípus, a HLA-DR1*0401 QKRAA szekvenciája és az EBV gp110 glikoproteinje közötti hasonlóság látszik. A

gp110 antigén csak a litikus szakasz során expresszálódik. Mind az antitestek, mind a celluláris immunválasz keresztreakciót mutat a HLA genotípus és az EBV antigén között, és ezeknek az immunreakcióknak során gyulladásos válasz is kifejlődik a RA-s betegekben [47]. Ugyancsak fontosnak látszik, hogy azok a CD8+ lymphocyták, amelyek az EBV két fehérjét (BZLF1 és BMLF1) hordozzák, jelen vannak az RA-s betegek ízületi leteiben [65].

4. Az EBV kimutatható az RA-s betegek 8-62%-ának ízületi synovialis folyadékában, és a viral load (az SLE-hez hasonlóan) sokkal magasabb az RA-s betegek lymphocytáiban [66] és synovialis membránjában vagy folyadékában, mint a kontrollokéban [67]. A synovialis szövetben kimutatható EBV DNS szint (viral load) és a HLA-DR4-hordozás együttes jelenléte a RA-rizikó 40-szeres növekedését jelentette a DR4-negatív és EBV DNS negatív egyénekhez hasonlítva [67].
5. Végül az RA-ra specifikus citrullinált proteinek elleni antitestek keletkezésében szerepet játszhat az EBV. Kimutatták, hogy az EBV-antigének poszttranszlacionálisan citrullinálódhatnak, és így reagálni képesek a citrullinált fehérjék ellen irányuló antitestekkel, és a citrullinált EBNA-1 olyan immunválaszt is indukálhat, amely a citrullinált proteinek ellen irányul [68].

Végül az RA-ban bevezetett biológiai (TNF-alfa elleni) terápia kapcsán felmerült az a lehetőség, hogy a terápia hatására reaktiválódhat az EBV, és ez hozzájárulhat az ilyen betegekben ritkán kifejlődő lymphomák keletkezéséhez. Az újabban közölt vizsgálatok szerint azonban ilyen reaktiváció nem következik be [69, 70]. Meg kell még említeni egy nagyon érdekes, 2010-ben közölt vizsgálatot [71], amely szerint azok a betegek, akiknek a csontvelőjében EBV mutatható ki, sokkal jobb klinikai választ adnak rituximabkezelésre, mint az EBV-negatívak.

Még egy új eredményről feltétlenül fontosnak látszik beszámolni az összefoglaló végén. Cavalcante és mtsai [72] 2010-ben arról számoltak be, hogy összehasonlították 17 myasthenia gravisban (MG) szenvedő beteg és 6 nem MG-s beteg thymusában az EBV-vel fertőzött sejtek előfordulását. Különböző módszereket (in situ hibridizáció, immunhisztokémia, PCR) használva minden MG-s beteg thymusában (ezen belül is a centrum germinativumokban) ki tudták mutatni az aktív EBV-fertőzés jeleit, míg a kontroll thymusok egyikében sem. CD8+ T-sejtek, NK-sejtek és plasmacytoid dendritikus sejtek is jelen voltak az EBV-fertőzött sejtek mellett. Az eredmények arra mutatnak, hogy az MG-s betegek thymusában diszregulált EBV-fertőzés zajlik, amely ellen az immunrendszer felveszi a harcot. Ezek a folyamatok hozzájárulhatnak a thymustól függő patológiás események keletkezéséhez MG-ben.

Nyitott kérdések, és ezek megoldási lehetőségei

Az autoimmun betegségekre jellemző az erős genetikai meghatározottság, az e betegségekre leginkább hajlamosító gének az MHC II osztályban találhatók. A DRB1*1501 az SM-re és az SLE-re, az ún. 8.1 kiterjesztett haplotípus részét képező DR3-DQ2 haplotípus az SLE-re, a DR*0401 pedig az RA-ra hajlamosít. Ezeknek a genotípusoknak a hordozói fokozottan veszélyeztetettek, de mégis csak kis hányadukban fejlődik ki az adott betegség. Ez egyéb gének szerepére is utalhatna, azonban ezeknek a hatása eltörpül az MHC II osztályú gének hatásához képest. Így egyértelmű, hogy környezeti faktorok is befolyásolják az autoimmun betegségek kialakulását. Ezek között a környezeti faktorok között találjuk az infekciókat. Nem minden infekció van azonban kapcsolatban e betegségekkel, csak ezek kis része. Ezek közül az infekciók közül az EBV az, amelynek az SM-mel, az SLE-vel, az RA-val és a MG-vel való kapcsolata igen valószínűnek látszik. Ez a kapcsolat azonban nem jelent ok-okozati kapcsolatot, bár ez nem zárható ki. Sajnos az ok-okozati kapcsolat bizonyítása igen nehéznek, talán lehetetlennek látszik. Mint láttuk, az EBV csaknem mindenkit megfertőz, az infekció különböző életkorokban következhet be, és minél később történik az infekció, annál valószínűbb, hogy ez tünetekkel jár. Elvileg lehetséges, hogy kora gyermekkorban adott vakcinával az EBV-infekciót megakadályozzuk. Az EBV gp350 alegység vakcina biztonságosnak és immunogénnek bizonyult [73]. Végeztek is ilyen preventív oltásokat gp350 alegység vakcinával olyan gyermekeknek, akiket szervátültetés miatt immunszuppresszív kezelésben kellett részesíteni, hiszen ebben az esetben fennállhat a lymphoma keletkezésének veszélye. A kísérlet eredménye az volt, hogy a vakcináció kivédte ugyan a mononucleosis infectiosus tüneteket az EBV-fertőzés után, de magát az EBV-infekciót nem akadályozta meg minden oltott gyermekben [74]. Így kétségesnek látszik, hogy egy gyermekkori EBV-vakcináció kivédheti vagy csökkentheti az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét.

A másik bizonyíték az antivirális szerek terápiás hatása lenne az EBV-vel látszólag kapcsolatban álló autoimmun betegségekre. Több ilyen próbálkozás is zajlott SM-ben, azonban ezek nem, vagy csak nem egyértelműen voltak eredményesek [13].

Ha nem is tudjuk egyértelműen bizonyítani, hogy az EBV-infekció ok-okozati kapcsolatban áll az autoimmun betegségekkel, magának a kapcsolatnak a tanulmányozása igen fontos információkat nyújthat az autoimmun betegségek még csak részben ismert patomechanizmusáról. Így pl. ha megértjük azt, hogy milyen folyamatok felelősek SM-ben a betegségre hajlamosító és esetleg a progressziót is elősegítő magas anti-EBNA-1 IgG-szintért, bizonyosan közelebb kerülünk az SM keletkezési mechanizmusának megismeréséhez. Munkacsoportunk ebben az irányban végez kutatásokat, melynek eredményeit rövidesen közölni szeretnénk.

Köszönetnyilvánítás

A cikk az OTKA-NKTH 800842 sz. pályázat keretében készült. Hálásan köszönöm dr. Minárovits Jánosnak (Országos Epidemiológiai Központ, Mikrobiológiai Kutatócsoport) és prof. dr. Illés Zsolt-nak (Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika), hogy a kéziratot elolvasták, átjavították, és értékét számos hasznos javaslattal növelték.

IRODALOM

- [1] Niller, H. H., Wolf, H., Minarovits, J.: Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity*, 2008; 41: 298-328.
- [2] Poskanzer, D. C., Schapira, K., Miller, H.: Multiple Sclerosis and Poliomyelitis. *Lancet*, 1963; 2: 917-921.
- [3] Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H., et al.: The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*, 2010; 160: 1-9.
- [4] Leibowitz, U., Antonovsky, A., Medalie, J. M., et al.: Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1966; 29: 60-68.
- [5] Ascherio, A., Munger, K. L.: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*, 2007; 61: 288-299.
- [6] Gale, C. R., Martyn, C. N.: Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 1995; 47: 425-448.
- [7] Elian, M., Dean, G.: Motor neuron disease and multiple sclerosis among immigrants to England from the Indian subcontinent, the Caribbean, and east and west Africa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993; 56: 454-457.
- [8] Raser, K. B., Haire, M., Millar, J. H., et al.: Increased tendency to spontaneous in-vitro lymphocyte transformation in clinically active multiple sclerosis. *Lancet*, 1979; 2: 175-176.
- [9] Sumaya, C. V., Myers, L. W., Ellison, G. W., et al.: Increased prevalence and titer of Epstein-Barr virus antibodies in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1985; 17: 371-377.
- [10] Thacker, E. L., Mirzaei, F., Ascherio, A.: Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol*, 2006; 59: 499-503.
- [11] Ascherio, A., Munger, K. L.: 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence. *Clin Exp Immunol*, 2010; 160: 120-124.
- [12] Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., et al.: An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One*, 2010; 5.
- [13] Ascherio, A., Munger, K. L.: Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2010; 5: 271-277.
- [14] Takeuchi, K., Tanaka-Taya, K., Kazuyama, Y., et al.: Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*, 2006; 56: 112-116.
- [15] Alotaibi, S., Kennedy, J., Tellier, R., et al.: Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *Jama*, 2004; 291: 1875-1879.
- [16] Pohl, D., Krone, B., Rostasy, K., et al.: High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 2006; 67: 2063-2065.
- [17] Banwell, B., Krupp, L., Kennedy, J., et al.: Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol*, 2007; 6: 773-781.
- [18] Levin, L. I., Munger, K. L., O'Reilly, E. J., et al.: Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010; 67: 824-830.
- [19] Ascherio, A., Munger, K. L., Lennette, E. T., et al.: Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Jama*, 2001; 286: 3083-3088.
- [20] Sundstrom, P., Juto, P., Wadell, G., et al.: An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*, 2004; 62: 2277-2282.
- [21] Levin, L. I., Munger, K. L., Rubertone, M. V., et al.: Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *Jama*, 2005; 293: 2496-2500.
- [22] DeLorenze, G. N., Munger, K. L., Lennette, E. T., et al.: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. *Arch Neurol*, 2006; 63: 839-844.
- [23] De Jager, P. L., Simon, K. C., Munger, K. L., et al.: Integrating risk factors: HLA-DRB1*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Neurology*, 2008; 70: 1113-1118.
- [24] Sundstrom, P., Nystrom, M., Ruuth, K., et al.: Antibodies to specific EBNA-1 domains and HLA DRB1*1501 interact as risk factors for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2009; 215: 102-107.
- [25] Simon, K. C., van der Mei, I. A., Munger, K. L., et al.: Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology*, 2010; 74: 1365-1371.
- [26] Jafari, N., van Nierop, G. P., Verjans, G. M., et al.: No evidence for intrathecal IgG synthesis to Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 in multiple sclerosis. *J Clin Virol*, 2010; 49: 26-31.
- [27] Farrell, R. A., Antony, D., Wall, G. R., et al.: Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology*, 2009; 73: 32-38.
- [28] Lunemann, J. D., Tintore, M., Messmer, B., et al.: Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010; 67: 159-169.
- [29] Ingram, G., Bugert, J. J., Loveless, S., et al.: Anti-EBNA-1 IgG is not a reliable marker of multiple sclerosis clinical disease activity. *Eur J Neurol*, 2010; 17: 1386-1389.
- [30] Pender, M. P.: Preventing and curing multiple sclerosis by controlling Epstein-Barr virus infection. *Autoimmun Rev*, 2009; 8: 563-568.
- [31] Ascherio, A., Bar-Or, A.: EBV and brain matter(s)? *Neurology*, 2010; 74: 1092-1095.
- [32] Serafini, B., Rosicarelli, B., Franciotta, D., et al.: Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*, 2007; 204: 2899-2912.
- [33] Ascherio, A.: Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2008; 8: 331-333.
- [34] Willis, S. N., Stadelmann, C., Rodig, S. J., et al.: Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain*, 2009; 132: 3318-3328.
- [35] Peferoen, L. A., Lamers, F., Lodder, L. N., et al.: Epstein-Barr virus is not a characteristic feature in the central nervous system in established multiple sclerosis. *Brain*, 2009; 133: e137.
- [36] Sargsyan, S. A., Shearer, A. J., Ritchie, A. M., et al.: Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2010; 74: 1127-1135.
- [37] Pender, M. P.: The Essential Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Neuroscientist*, 2010.

- [38] Lunemann, J. D., Edwards, N., Muraro, P. A., et al.: Increased frequency and broadened specificity of latent EBV nuclear antigen-1-specific T cells in multiple sclerosis. *Brain*, 2006; 129: 1493-1506.
- [39] van Sechel, A. C., Bajramovic, J. J., van Stipdonk, M. J., et al.: EBV-induced expression and HLA-DR-restricted presentation by human B cells of alpha B-crystallin, a candidate autoantigen in multiple sclerosis. *J Immunol*, 1999; 162: 129-135.
- [40] Casiraghi, C., Dorovini-Zis, K., Horwitz, M. S.: Epstein-Barr virus infection of human brain microvessel endothelial cells: A novel role in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2010.
- [41] Pender, M. P.: Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol*, 2003; 24: 584-588.
- [42] Harley, J. B., Harley, I. T., Guthridge, J. M., et al.: The curiously suspicious: a role for Epstein-Barr virus in lupus. *Lupus*, 2006; 15: 768-777.
- [43] James, J. A., Harley, J. B., Scofield, R. H.: Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2006; 18: 462-467.
- [44] James, J. A., Neas, B. R., Moser, K. L., et al.: Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1122-1126.
- [45] James, J. A., Kaufman, K. M., Farris, A. D., et al.: An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*, 1997; 100: 3019-3026.
- [46] McClain, M. T., Rapp, E. C., Harley, J. B., et al.: Infectious mononucleosis patients temporarily recognize a unique, cross-reactive epitope of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. *J Med Virol*, 2003; 70: 253-257.
- [47] Toussiro, E., Roudier, J.: Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008; 22: 883-896.
- [48] Esen, B. A., Yilmaz, G., Uzun, S., et al.: Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatol Int*, 2010.
- [49] Zandman-Goddard, G., Berkun, Y., Barzilai, O., et al.: Exposure to Epstein-Barr virus infection is associated with mild systemic lupus erythematosus disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2009; 1173: 658-663.
- [50] McClain, M. T., Poole, B. D., Bruner, B. F., et al.: An altered immune response to Epstein-Barr nuclear antigen 1 in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 360-368.
- [51] Poole, B. D., Templeton, A. K., Guthridge, J. M., et al.: Aberrant Epstein-Barr viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2009; 8: 337-342.
- [52] Arbuckle, M. R., McClain, M. T., Rubertone, M. V., et al.: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1526-1533.
- [53] Harley, J. B., James, J. A.: Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2006; 64: 45-50.
- [54] McClain, M. T., Heinlen, L. D., Dennis, G. J., et al.: Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med*, 2005; 11: 85-89.
- [55] Poole, B. D., Gross, T., Maier, S., et al.: Lupus-like autoantibody development in rabbits and mice after immunization with EBNA-1 fragments. *J Autoimmun*, 2008; 31: 362-371.
- [56] Yadav, P., Tran, H., Ebegbe, R., et al.: Antibodies Elicited in Response to EBNA-1 May Cross-React with dsDNA. *PLoS One*, 2011; 6: e14488.
- [57] Moon, U. Y., Park, S. J., Oh, S. T., et al.: Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther*, 2004; 6: R295-302.
- [58] Kang, I., Quan, T., Nolasco, H., et al.: Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 2004; 172: 1287-1294.
- [59] Gross, A. J., Hochberg, D., Rand, W. M., et al.: EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *J Immunol*, 2005; 174: 6599-6607.
- [60] Peters, A. L., Stunz, L. L., Meyerholz, D. K., et al.: Latent membrane protein 1, the EBV-encoded oncogenic mimic of CD40, accelerates autoimmunity in B6.Sle1 mice. *J Immunol*, 2010; 185: 4053-4062.
- [61] Ulf-Møller, C. J., Nielsen, N. M., Rostgaard, K., et al.: Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 1706-1712.
- [62] Lindsey, J. W., Hatfield, L. M., Crawford, M. P., et al.: Quantitative PCR for Epstein-Barr virus DNA and RNA in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009; 15: 153-158.
- [63] Ferrell, P. B., Aitchison, C. T., Pearson, G. R., et al.: Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 1981; 67: 681-687.
- [64] Klatt, T., Ouyang, Q., Flad, T., et al.: Expansion of peripheral CD8+ CD28- T cells in response to Epstein-Barr virus in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2005; 32: 239-251.
- [65] Balandraud, N., Meynard, J. B., Auger, I., et al.: Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 1223-1228.
- [66] Scotet, E., David-Ameline, J., Peyrat, M. A., et al.: T cell response to Epstein-Barr virus transactivators in chronic rheumatoid arthritis. *J Exp Med*, 1996; 184: 1791-1800.
- [67] Toussiro, E., Roudier, J.: Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. *Joint Bone Spine*, 2007; 74: 418-426.
- [68] Pratesi, F., Tommasi, C., Anzilotti, C., et al.: Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 733-741.
- [69] Miceli-Richard, C., Gestermann, N., Amiel, C., et al.: Effect of methotrexate and anti-TNF on Epstein-Barr virus T-cell response and viral load in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathies. *Arthritis Res Ther*, 2009; 11: R77.
- [70] McKeown, E., Pope, J. E., Leaf, S.: Epstein-Barr Virus (EBV) Prevalence and the Risk of Reactivation in Patients with Inflammatory Arthritis Using Anti-TNF Agents and in those who are Biologic Naive. *Open Rheumatol J*, 2009; 3: 30-34.
- [71] Magnusson, M., Brisslert, M., Zendjanchi, K., et al.: Epstein-Barr virus in bone marrow of rheumatoid arthritis patients predicts response to rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 1911-1919.
- [72] Cavalcante, P., Serafini, B., Rosicarelli, B., et al.: Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol*, 2010; 67: 726-738.
- [73] Moutschen, M., Leonard, P., Sokal, E. M., et al.: Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine*, 2007; 25: 4697-4705.
- [74] Rees, L., Tizard, E. J., Morgan, A. J., et al.: A phase I trial of Epstein-Barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation*, 2009; 88: 1025-1029.

(Prof. Dr. Füst György, Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutató Laboratórium, e-mail: fustge@kut.sote.hu)

D-vitamin-elégtelenség kevert kötőszöveti betegségben (MCTD)

HAJAS ÁGOTA¹, SÁNDOR JÁNOS², ZÖLD ÉVA¹, CSÁTHY LÁSZLÓ³, VÉGH JUDIT¹, GYIMESI EDIT¹, SZEGEDI GYULA¹, BODOLAY EDIT¹

¹ Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék

² Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Népegészségügyi Kar, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

³ Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

Bevezetés: A D-vitaminnak a csontanyagcserére, a lipidparaméterekre, vérnyomás-szabályozásra kifejtett hatása mellett jelentős szerepe van az autoimmun kórfolyamatok elindításában és azok fenntartásában. Befolyásolja az ellenanyag-termelést, a gyulladásos citokinprodukción, és hiánya súlyosbíthatja az autoimmun betegség kórlefolyását. **Célkitűzés:** A szerzők kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) vizsgálták a betegek D-vitamin-státusát. Arra kerestek választ, milyen összefüggés van a D-vitamin-szint, a betegek klinikai tünetei, laboratóriumi/immunszerológiai jellemzői, az endothelsejtmarkerek között. **Betegek és módszerek:** A DEOEC III. Sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 125 MCTD-s nőbeteg és 48 korban és nemből azonos kontroll személy vett részt a felmérésben. Egy- és többváltozós statisztikai módszerrel vizsgálták a D-vitamin, a klinikai tünetek, autoantitestek [anti-U1-RNP, anti-kardiopilin (anti-CL) és endothelsejt elleni antitest (AECA)], szérumcitokinszintek (IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-23, IL-17 és IL-10), keringő endothelsejtmarkerek [endotelin-1, trombo-modulin (TM) és von Willebrand-faktor antigén (vWFAG)], valamint a szérumlipidszintek (teljes koleszterin, triglicerid, LDL- és HDL-koleszterin, apolipoprotein A1 és apolipoprotein B) közötti összefüggést. **Eredmények:** Az MCTD-s betegek átlagos D-vitamin-mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban (MCTD: $26,16 \pm 13,5$ ng/ml, kontroll: $34,92 \pm 9,64$ ng/ml; $p < 0,001$). Az alacsony D-vitamin-szint szignifikánsan összefüggött a magas szérumbeli IL-6 ($p < 0,001$), IL-23 ($p = 0,011$), IL-10 ($p = 0,033$) citokinszintekkel, a TM ($p = 0,001$) és endotelin ($p = 0,033$) szérumkoncentrációjával. A D-vitamin-szint és a fibrinogén- ($p = 0,010$), koleszterin- ($p = 0,042$), ApoA1- ($p = 0,004$) koncentráció, valamint az arteria carotisok intima-media vastagsága között negatív korrelációt találtak ($p < 0,001$). Alacsony D-vitamin-szint mellett a cardiovascularis történések gyakoribbak voltak az MCTD-s betegekben ($p < 0,001$). **Konklúzió:** MCTD-s betegekben gyakori a D-vitamin-hiány, ami kapcsolatot mutat a szisztémás gyulladás markereivel és a lipidanyagcsere eltéréseikkel, ami szerepet játszhat a cardiovascularis betegségek kialakulásában.

Kulcsszavak: kevert kötőszöveti betegség, D-vitamin, citokinek, autoantitestek, cardiovascularis betegség

LOW VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (MCTD)

Objectives: The aim of the present study was to evaluate the vitamin D status in patients with mixed connective tissue disease (MCTD) and to determine which clinical symptoms, laboratory parameters and endothelial cell markers are associated with low vitamin D levels. **Patients and methods:** 125 female MCTD patients and 48 age- and sex-matched healthy controls were enrolled in the study. The clinical symptoms, autoantibodies (anti-U1-RNP, anti-cardiolipin – anti-CL and anti-endothelial cell antibody – AECA), serum cytokines (IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-23, IL-17 and IL-10), soluble endothelial cell markers (endothelin, thrombomodulin – TM, and von Willebrand factor antigen – vWFAG) and serum lipids (total cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B) were investigated for an association with vitamin D levels by univariate and multivariate statistical analyses. **Results:** The mean vitamin D levels were significantly lower in MCTD patients, as compared with the control group (26.16 ± 13.50 ng/ml vs. 34.92 ± 9.64 ng/ml; $p < 0.001$). In laboratory parameters, vitamin D levels were inversely associated with serum IL-6 ($p < 0.001$), IL-23 ($p = 0.011$), IL-10 ($p = 0.033$)

cytokine levels, TM ($p = 0.001$) and endothelin ($p = 0.033$) levels. Low vitamin D levels were also significantly associated with carotid artery intima media thickness ($p < 0.001$), fibrinogen ($p = 0.010$), total cholesterol ($p = 0.042$) and ApoA1 ($p = 0.004$) levels. Among the clinical symptoms, the cardiovascular involvement showed an inverse correlation with vitamin D status in MCTD ($p < 0.001$). **Conclusions:** The prevalence of vitamin D insufficiency is high in patients with MCTD. We assume that vitamin D insufficiency along with inflammatory parameters and lipid abnormalities may provoke cardiovascular events in MCTD.

Keywords: mixed connective tissue disease, vitamin D, cytokines, autoantibodies, cardiovascular disease

A D-vitamin zsírban oldódó vegyület, amit a szervezet endogén úton is képes előállítani, és hormonszerű hatásai miatt ma a D-vitamint hormonnak tekintik. Aktív D-vitamin elnevezés alatt a kalcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] értendő. A D_3 -vitamin (kolekalciferol) ultraibolya sugárzás hatására a bőrben elő-anyagból, a 7-dehidro-koleszterinből képződik [1]. A D-vitamin a szervezetbe étkezéssel is juthat, mint D_2 -vitamin (ergokalciferol), míg D_3 -vitamin (kolekalciferol) elsősorban endogén formában képződik a bőrben UVB fény hatására.

A táplálékkal bejutott vagy a bőrben képződött D-vitamin a máj 25-hidroxiláz enzime alakítja 25-hidroxi-D-vitaminná [$25(\text{OH})\text{D}$], majd a vesében az 1-alfa-hidroxiláz enzim hatására aktív 1,25-dihidroxi-D-vitaminná (kalcitriol, [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]) alakul. A klinikai gyakorlatban a $25(\text{OH})\text{D}$ plazmaszintjének mérését használják a szervezet D-vitamin-ellátottságának megítélésére.

Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ az egyik legfontosabb génregulátor, ligandként a D-vitamin-receptorokhoz (VDR) kötődik, a retinoid X-receptorral (RXR) heterodimert képezve bejut a sejtmagba, és különböző gének promotor régióihoz kapcsolódva több gén működését befolyásolja, szabályozza az mRNS-szintézist, a jelátviteli mechanizmusokat [2]. Ennek eredményeképpen az aktív D-vitamin gátolja a sejtproliferációt, befolyásolja a sejt differenciálódást és az apoptózist. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -receptort (VDR) jelenleg több mint 30 sejtben kimutatták.

A D-vitamin klasszikus hatása az intestinis kalcium- és foszforfelszívódás fokozása [3, 4]. A VDR-eken keresztül kifejtett autokrin és parakrin hatása révén gátolja a keratinocyták és a daganatos sejtek proliferációját, és megakadályozza, valamint csökkenti a transzplantátum kilökődését [5].

Az aktív D-vitamin befolyásolja az immunrendszer működését, szabályozza a CD4+ T-sejtek differenciálódását és aktivációját, gátolja a Th1 irányú differenciálódást segítő IL-12 citokin termelődését, a Th1 sejtek proinflammatorikus citokin ($\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$) produkcióját. Az IL-6 citokin termelődését csökkenti, ezáltal gátolja a naiv Th-sejtek Th17 effektor sejtek irányába történő differenciálódását, és a Th17 sejtek IL-17 citokin termelését. Ugyanakkor fokozza a CD4+CD25+ Foxp3+ regulatórikus T-sejtek számát és funkcióját, valamint elősegíti a Th2 sejtek működését is.

Az aktív D-vitamin gátolja a myeloid prekurzorok dendritikus sejtje történő differenciálódását és érését, csökkenti az MHC-II és a kostimulátorok (CD80, CD86, CD40), valamint más, érést elősegítő proteinek (CD1a, CD83) felszíni megje-

lenését, a dendritikus sejtek antigénprezentáló képességét [6, 7]. A dendritikus sejtek funkciójának befolyásolása révén a D-vitamin az immunrendszer működését a tolerogenitás irányába tolja el [8–11].

A klinikai vizsgálatok egyre növekvő száma alapján általánosan elfogadott, hogy a szervezet optimális D-vitamin-ellátottságáról 30 ng/ml vagy e fölötti értéknél beszélhetünk [12]. Az epidemiológiai felmérések egyértelműen igazolják, hogy D-vitamin-hiányos állapotban az autoimmun kórképek – a szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), 1-es típusú diabetes mellitus (Typ1DM), sclerosis multiplex (SM) prevalenciája nő, és a betegség kórlefolyása súlyosabb [13–15]. Amital és mtsai megfigyelései alapján a D-vitamin-hiányos SLE-s betegekben gyakrabban aktiválódik a betegség [16].

Egyre több irodalmi adat bizonyítja a D-vitamin-hiány és a cardiovascularis morbiditás és mortalitás közötti összefüggést. Az elégtelen D-vitamin-szint növeli a cardiovascularis rizikófaktorokat, mint a hipertensio, dyslipidaemia, diabetes mellitus, obesitas [17–20]. Myocardialis infarctuson, stroke-on átesett betegek többségében alacsony D-vitamin-szinteket mértek [21, 22].

A kevert kötőszöveti betegség (MCTD) krónikus gyulladással járó szisztémás autoimmun kórkép. A betegségre jellemző autoantitest a sejtmag uridinben gazdag ribonukleoproteinje ellen termelődő anti-U1-RNP [23, 24]. Az MCTD klinikai tünetei a szimmetrikus polyarthritis, Raynaud-jelenség, myositis, sclerodactylia, puffadt kezek, a nyelőcső motilitászavara és pulmonalis érintettség; pulmonalis artériás hipertensio és az interstitialis légzőszervi érintettség [25–27].

Korábbi munkánkban azt találtuk, hogy az endotheldiszfunkció, a dyslipidaemia, a cardiovascularis betegségek gyakoribbak MCTD-ben, mint az azonos korú kontrollpopulációban [28, 29].

Munkánk célja volt, hogy felmérjük, milyen az MCTD-s betegek D-vitamin-ellátottsága, és vizsgáljuk azt, hogy van-e összefüggés a betegek D-vitamin-szintje, valamint a klinikai tünetek, a laboratóriumi/immunszerológiai paraméterek és a cardiovascularis betegség előfordulása között.

Betegek és módszerek

A DEOEC III. Sz. Belgyógyászati Klinikán gondozott 125 MCTD-s nőbetegét vizsgáltunk. Minden beteg megfelelt az Alarcon-

Segovia és Villarreal által leírt MCTD klasszifikációs kritériumoknak [30]. A kontroll csoportot 48, korban és nemben azonos személy alkotta.

A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte, a betegek a jóváhagyott beleegyező nyilatkozatot olvasták és aláírták. Minden betegben végeztünk légzésfunkciós tesztek (teljestest-pletizmográfia, DLCO), nyelőcső-, gyomorbél passzázs vizsgálatot, echokardiográfiát, EMG-, ENG-vizsgálatot, kéz-láb összehasonlító röntgenfelvételt, csuklózületi MR-t és mellkas-röntgen/CT/HRCT-vizsgálatot.

Myositist pozitív izombiopszia és/vagy EMG és emelkedett CK-érték alapján diagnosztizáltunk. Raynaud-jelenséget hidegprovokációs teszttel és körömágy-kapillármikroszkópiával igazoltuk (Nikon Corp, Bécs, Ausztria). Pulmonalis artériás hipertenziót véleményeztünk, ha a Doppler-echokardiográfiával mért jobb kamrai szisztolés nyomás nyugalomban >25 Hgmm volt. Jobb szívfél katéterezés 20 betegben történt a Doppler-echokardiográfiával párhuzamosan.

Az MCTD klinikai aktivitását az SLE activity measure (SLAM) score segítségével ítéltük meg. Magas aktivitású betegségnek tartottuk a 6 vagy e feletti SLAM értéket [31, 32].

A felméréskor 125 MCTD-s betegből 47 beteg részesült nem szteroid gyulladásgátló terápiában, 24 beteg kortikoszteroid (KS) és sulfasalazin kombinációt kapott, 32 beteg KS-t és metotrexatot szedett, míg 22 beteg a KS-t önmagában kapta.

Cardiovascularis betegséget véleményeztünk, ha 1. a betegnek akut myocardialis infarctusa volt; 2. angioplasticával vagy coronaria bypass műtéttel kezelt coronariabetegség állt fenn; 3. a beteg angiográfiával, Doppler-vizsgálattal, noninvasív vizsgálattal igazolt angina pectorisban szenved; 4. dilatativ cardiomyopathiát igazoltunk.

Laboratóriumi vizsgálatok

D-vitamin-szint meghatározása

A 25(OH)D-szinteket a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben határoztuk meg. A vérmintákat nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával analizáltuk Jasco HPLC system (Jasco, Tokyo, Japán) és Bio-Rad reagens kiset használva (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). A minták előkészítése a gyártó utasítása szerint történt. Az eredményeket ng/ml-ben tüntettük fel. A D-vitamin-szint meghatározása a korábban leírtak szerint történt [33].

A 125 MCTD-s beteg és a 48 kontroll személy D-vitamin-szintjét a nyári periódusban (júniustól októberig) határoztuk meg. A szérumokat a citokin és az autoantitest meghatározáshoz -70 °C-on tároltuk. Élettani D-vitamin-szintnek a 30 ng/ml feletti 25(OH)D-értékeket tekintettük. 21-29 ng/ml közötti 25(OH)D-érték esetén D-vitamin-elégtelenséget, míg 25(OH)D <20 ng/ml esetén D-vitamin-hiányt véleményeztünk [34].

Minden betegnél történt teljes vérkép, vörösvértest-süllyedés-, CRP-, szérumkreatin-kináz-, szérumkalcium-, vizeletvizsgálat, vese- és májfunkciós tesztek, TSH- és parathormon- (PTH-) meghatározás. A teljes koleszterin szint meghatározása spektrofotometriával, a triglicerid- és HDL-koleszterin-szintek mérése immunturbidimetriával történt. Az LDL-koleszterin meghatározásához direkt enzimatikus kolorimetriás tesztet alkalmaztunk (Roche, LDL plus 2. Gen, Basel, Svájc). Az apolipoprotein A1 (ApoA1) és apolipoprotein B (ApoB) mérése immunefelometriás módszert használtunk (Orion diagnostica, Espoo, Finnország).

Immunszerológiai vizsgálatok

Az antinukleáris antitestek (ANA) azonosítása Hep-2 sejtvonalon indirekt immunfluoreszcenciával történt.

Az autoantitestek szérumkoncentrációját ELISA-módszerrel mértük (anti-U1-RNP – Pharmacia and Upjohn, Freiburg, Németország; antikardiolipin, anti-β2GPI – Cogent Diagnostics, Edinburgh, Anglia; Orgentec, Németország).

Az endothelsejt elleni antitestek mérése ELISA-technikát alkalmaztunk, a korábban leírt módszerünk szerint [35].

A szérum IFN-γ-, IL-12-, IL-17-, IL-6-, IL-23- és IL-10-szintjének meghatározása

A szérumcitokinszinteket ELISA-módszerrel határoztuk meg a gyártó utasítása szerint (IL-23: Bender MedSystems, Burlingame, CA, USA; IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 és IFN-γ: R&D System, Minneapolis, MN, USA). A minimálisan detektálható citokin-koncentráció IL-6 esetében 0,7 pg/ml, IL-23 esetében 78 pg/ml, IL-10 esetében 7,8 pg/ml, IL-17 esetében 15 pg/ml és IFN-γ esetében 5,6 pg/ml volt. Az intra- és interassay variációs koefficiens <5% és <10% volt. A trombomodulin- (TM-) (Diagnostica Stago, Asnieres, Franciaország) és endotelin-1- (ET-1-) (Biomedica, Bécs, Ausztria) szinteket ELISA-technikával mértük a gyártó utasítása szerint. A TM-szint mérésekor 5 U/ml, ET-1 esetében 0,1 fmol/ml volt az alsó mérési határ. Az intra- és interassay variációs koefficiens <5% és <10% volt.

A von Willebrand-faktor antigén (vWFAg) meghatározása immunturbidimetriás módszerrel történt (Diagnostica Stago, Asnieres, Franciaország).

Arteria carotis intima-media vastagság (IMT) meghatározása

A duplex UH-vizsgálatot a HP Sonos 5500 készülékkel, 5-10 MHz-es lineáris transzducerrel végeztük. Longitudinális és transzverzális metszeteket készítettünk a carotis rendszerről. Mediolateralis szondaállással hosszmetseti képet nyertünk

az arteria carotis communisokról, majd EKG-kapuzás mellett, végdiasztolében készített nagy nagyítású képen 10 mm-re proximálisan a carotis bulbustól carotis IMT méréseket végeztünk. A carotis IMT-t a vizsgálófejjel szemben lévő falon megjelenő első (lumen-intima határ) és második (media-adventitia határ) echogén vonal távolságaként adtuk meg a leading edge módszert követve. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, a méréseket átlagoltuk, az eredményeket mm-ben adtuk meg.

Statisztikai analízis

A betegek és kontrollok klinikai és laboratóriumi paramétereit t-próbával hasonlítottuk össze, a szórássegyezést Levene-próbával ellenőriztük.

A D-vitamin-szintek és az MCTD aktivitása, autoantitestek, biológiai markerek és cardiovascularis rizikófaktorok közötti kapcsolatot Pearson-féle korrelációval vizsgáltuk. A kapcsolatot többváltozós lineáris regressziós analízissel is megvizsgáltuk a zavaró tényezők (életkor, testtömegindex, pozitív cardiovascularis családi anamnézis, dohányzás, diabetes mellitus, menopauza) hatásainak kiküszöbölése érdekében.

Nem standardizált és standardizált regressziós koefficienszeket számoltunk. A D-vitamin-koncentráció és a klinikai tünetek közötti összefüggés megítélésére egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziót használtunk.

Az adatok feldolgozása SPSS 11.5 statisztikai szoftverrel történt. Az eredményeket $p < 0,05$ érték esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

A 125 MCTD-s nőbeteg életkora átlagosan $53,65 \pm 9,51$ év, a betegség fennállási ideje $12,96 \pm 7,47$ év volt.

Az MCTD-s betegek D-vitamin-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a korban és nemben hasonló kontroll csoporté (MCTD- kontroll: $26,16 \pm 13,5$ ng/ml szemben $34,92 \pm 9,64$ ng/ml; $p < 0,001$). A 125 MCTD-s beteg 24,8%-ának D-vitamin-szintje alacsony volt (20-30 ng/ml közötti 25(OH)D), míg a betegek 34,4%-ában D-vitamin-hiányt (25(OH)D < 20 ng/ml) találtunk.

Az 1. táblázatban az MCTD-s betegek és kontrollok cardiovascularis rizikófaktorait, endothelsejtmarkereit és citokinszintjeit összegeztük. A szisztolés vérnyomás (MCTD és kontroll: $139,76 \pm 22,3$ vs. $128,54 \pm 17,86$ Hgmm; $p = 0,001$), a testtömegindex ($28,22 \pm 5,46$ vs. $24,85 \pm 4,77$ kg/m²; $p = 0,002$), a teljes koleszterin szint ($6,11 \pm 1,17$ vs. $5,42 \pm 1,02$ mmol/l; $p < 0,001$) szignifikánsan magasabb volt az MCTD-s betegekben, mint a kontroll csoportban.

Az MCTD-s betegekben az ApoA1 érték ($1,44 \pm 0,4$ vs. $1,72 \pm 0,47$ g/l; $p = 0,001$) alacsonyabb volt a kontroll érté-

kekhez képest, míg a szérum triglicerid-, LDL-, HDL-koleszterin- és ApoB-szintekben nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek és kontrollok között.

Az MCTD-s betegek homociszteinkoncentrációja jelentősen emelkedett a kontroll csoport értékeihez viszonyítva (MCTD és kontroll: $15,2 \pm 5,21$ vs. $8,11 \pm 3,16$ μ mol/l; $p < 0,001$).

Az arteria carotisok intima-media vastagsága (IMT) lényegesen nagyobb volt MCTD-s betegekben, mint a kontroll csoportban (MCTD és kontroll: $0,65 \pm 0,14$ vs. $0,58 \pm 0,08$ mm; $p = 0,001$).

A gyulladást jelző markerek közül a C-reaktív protein ($18,47 \pm 14,81$ vs. $1,41 \pm 1,03$ mg/l; $p < 0,001$) és a fibrinogén szérumszintje ($4,18 \pm 0,98$ vs. $2,99 \pm 1,05$ g/l; $p < 0,001$) MCTD-ben nőtt a kontrollhoz képest, és az endothelsejt-aktivációval összefüggő markerekben, mint a trombosmodulin (TM-), a von Willebrand-faktor antigén (vWFa-) és endotelin-1- (ET-1-) szintekben is emelkedést észleltünk (MCTD és kontroll: TM: $8,06 \pm 9,34$ vs. $3,16 \pm 1,36$ ng/ml; $p < 0,001$, vWFa: $210,38 \pm 100,95$ vs. $107,43 \pm 31,12$ %; $p < 0,001$, ET-1: $1,04 \pm 1,15$ vs. $0,53 \pm 0,66$ fmol/ml; $p = 0,001$).

A vizsgált proinflammatoricus citokinek, az IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-23, IL-17, valamint a regulatív IL-10 citokinek szérumszintjét is magasabbnak találtuk MCTD-ben, mint a kontroll csoportban (MCTD és kontroll: IFN- γ : $33,4 \pm 22,63$ vs. $13,57 \pm 4,69$ pg/ml, $p < 0,001$; IL-6: $26,49 \pm 13,25$ vs. $10,00 \pm 4,20$ pg/ml, $p < 0,001$; IL-12: $148,86 \pm 47,30$ vs. $67,19 \pm 19,59$ pg/ml, $p < 0,001$; IL-23: $339,83 \pm 131,59$ vs. $87,42 \pm 29,74$ pg/ml, $p < 0,001$; IL-17: $40,90 \pm 9,52$ vs. $15,52 \pm 5,27$ pg/ml, $p < 0,001$; IL-10: $19,36 \pm 12,73$ vs. $9,47 \pm 2,89$ pg/ml, $p < 0,001$).

A betegek D-vitamin-szintje, laboratóriumi paraméterei, az MCTD aktivitása és klinikai tünetei közötti összefüggést a 2. táblázatban tüntettük fel. Azt találtuk, hogy az anti-U1-RNP ($p = 0,001$), az anti-CL IgA ($p = 0,015$) antitestek szérumkoncentrációja inverz korrelációt mutatott az alacsony D-vitamin-szinttel. A Th17 sejt differenciálódást elősegítő IL-23 ($p = 0,011$) és az IL-6 ($p < 0,001$), valamint a regulatórikus funkciójú IL-10 ($p = 0,033$) citokinek mennyisége a többváltozós lineáris regressziós elemzésben szignifikánsan összefüggött a D-vitamin-hiányállapottal. Az IFN- γ , IL-12 és az IL-17 citokinek szérumkoncentrációja is magasabb volt MCTD-ben, mint a kontrollban, de többváltozós lineáris regressziós analízis nem igazolt összefüggést a D-vitamin-szinttel.

Negatív korrelációt találtunk az endothelsejt-funkciót jelző ET-1 ($p = 0,033$), a TM ($p = 0,001$) szintek, valamint az IMT-növekedés ($p < 0,001$) és az alacsony D-vitamin-szint között.

A hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok közül a szérum teljes koleszterin ($p = 0,042$), az ApoA1- ($p = 0,004$), a homociszteinszint ($p = 0,046$), valamint a fibrinogénszint ($p = 0,010$) inverz korrelációt mutatott a D-vitamin szinttel.

Az MCTD aktivitása magasabb volt azokban a betegekben, akik D-vitamin-hiányban szenvedtek ($p = 0,001$).

Egyváltozós statisztikai elemzésben az alacsony D-vita-



1. táblázat. A cardiovascularis rizikófaktorok, antitestek és gyulladásos citokin szintek összehasonlítása az MCTD-s betegek és kontrollok között

Jellemzők	MCTD (n = 125) átlag ± SD	Kontroll (n = 48) átlag ± SD	t-teszt	
			p	p*
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	139,76 ± 22,3	128,54 ± 17,86	0,001	0,038
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	86,56 ± 10,52	88,33 ± 16,29	0,486	<0,001
Testtömegindex (kg/m ²)	28,22 ± 5,46	24,85 ± 4,77	0,002	0,159
Teljes koleszterin (mmol/l)	6,11 ± 1,17	5,42 ± 1,02	<0,001	0,240
Triglicerid (mmol/l)	1,88 ± 1,03	1,58 ± 0,77	0,055	0,015
LDL (mmol/l)	3,58 ± 0,98	3,31 ± 0,83	0,081	0,477
HDL (mmol/l)	1,64 ± 0,54	1,76 ± 0,51	0,218	0,980
Apolipoprotein A1 (g/l)	1,44 ± 0,4	1,72 ± 0,47	0,001	0,144
Apolipoprotein B (g/l)	0,96 ± 0,34	0,91 ± 0,13	0,265	0,015
Homocisztein (μmol/l)	15,2 ± 5,21	8,11 ± 3,16	<0,001	0,001
Intima-media vastagság (mm)	0,65 ± 0,14	0,58 ± 0,08	0,001	0,037
C-reaktív protein (mg/l)	18,47 ± 14,81	1,41 ± 1,03	<0,001	<0,001
Fibrinogén (g/l)	4,18 ± 0,98	2,99 ± 1,05	<0,001	0,707
Anti-RNP (normál <10 U/ml)	21,24 ± 20,69	4,95 ± 3,38	<0,001	<0,001
Anti-CL IgG (normál <10 U/ml)	15,71 ± 18,49	5,85 ± 3,08	<0,001	<0,001
Anti-CL IgA (normál <10 U/ml)	3,56 ± 3,79	3,16 ± 1,99	0,589	0,354
Anti-CL IgM (normál <10 U/ml)	10,31 ± 21,86	2,53 ± 1,68	0,004	<0,001
AECA (normál <5 U/ml)	29,94 ± 27,61	17,24 ± 10,15	0,001	<0,001
Trombomodulin (ng/ml)	8,06 ± 9,34	3,16 ± 1,36	<0,001	<0,001
vWFAg (%)	210,38 ± 100,95	107,43 ± 31,12	<0,001	<0,001
Endotelin-1 (fmol/ml)	1,04 ± 1,15	0,53 ± 0,66	0,001	0,005
IL-6 (pg/ml)	26,49 ± 13,25	10,00 ± 4,20	<0,001	<0,001
IL-10 (pg/ml)	19,36 ± 12,73	9,47 ± 2,89	<0,001	0,005
IL-12 (pg/ml)	148,86 ± 47,30	67,19 ± 19,59	<0,001	0,001
IL-17 (pg/ml)	40,90 ± 9,52	15,52 ± 5,27	<0,001	0,006
IL-23 (pg/ml)	339,83 ± 131,59	87,42 ± 29,74	<0,001	<0,001
INF-γ (pg/ml)	33,4 ± 22,63	13,57 ± 4,69	<0,001	<0,001

Rövidítések: RNP = ribonukleoprotein, AECA = endothelsejt elleni antitest, vWFAg = von Willebrand-faktor antigén
* Levene-próba

min-szint összefüggött a pulmonalis artériás hipertensio előfordulásával (p = 0,038), a szekunder antifoszfolipid szindrómával (p = 0,045) és a cardiovascularis betegséggel (p = 0,002) (3. táblázat). Többváltozós logisztikus regressziós analízissel, a zavaró tényezőkre (életkor, testtömegindex, családi anamnézis, dohányzás, diabetes mellitus, menopauza, szérumglükózszt) történő korrigálás után a D-vitamin-hiány és a cardiovascularis betegség jelenléte közötti összefüggés szignifikáns maradt (p <0,001) MCTD-ben.

Megbeszélés

D-vitamin-hiánnyal összefüggő betegségek

Az 1990-es évek óta egyre több adat bizonyítja, hogy a D-vitamin-hiányállapot egyike azoknak a faktoroknak, amely meghatározó tényező abban, hogy az autoimmun kórképek

prevalenciája egyes földrészeken, éghajlati övben és népcsoportokban növekszik [36–38]. A D-vitamin jelentőségére utal az a régi megfigyelés is, hogy a különböző autoimmun betegségek gyakorisága jellegzetes észak-déli megoszlást mutat [39–41]. Egyértelmű összefüggést találtak az Typ1DM, SM, RA, SLE és a gyulladásos bélbetegségek (IBD) prevalenciája, az észak-déli földrajzi szélességi fok, napfény-expozíció, illetőleg a D-vitamin-szintek között [5, 12, 42–44].

Irodalmi adatok alapján RA-s betegek 60%-ának elegendően a D-vitamin-értéke, a betegek további 16%-ának D-vitamin-hiányállapota van [45]. Az SLE-s betegek kétharmadában mutattak ki D-vitamin-elégtelenséget, 18%-ában D-vitamin-hiányt [46]. Az elmúlt évek megfigyelései azt is bizonyítják, hogy autoimmun kórképekben D-vitamin hiányában a betegség aktivitása is gyakoribb, a kórlefolyás súlyosabb, és a D-vitamin-hiány növeli a cardiovascularis események bekövetkezésének valószínűségét [16, 47, 48].

Az elmúlt évtizedben bizonyossá vált, hogy az athero-



2. táblázat. A D-vitamin-szint^a összefüggése az autoantitestekkel, endothelsejtmarkerekkel, cardiovascularis rizikó-faktorokkal és betegségaktivitással MCTD-ben Pearson-korreláció és többváltozós^b lineáris regresszió alapján

Változók	Átlag ± SD	Pearson-korreláció	p	Lineáris regresszió			
				b ^c	béta ^d	p	r ²
Anti-RNP (U/ml)	21,24±20,69	-0,246	0,022	-0,262	-0,154	0,215	0,132
Anti-CL IgG (U/ml)	15,71±18,49	-0,130	0,227	-0,265	-0,172	0,154	0,175
Anti-CL IgA (U/ml)	3,56±3,79	0,396	0,015	0,270	0,450	0,015	0,332
Anti-CL IgM (U/ml)	10,31±21,86	0,038	0,754	0,080	0,047	0,768	0,074
AECA (IU/ml)	29,94±27,61	-0,186	0,099	-0,441	-0,225	0,117	0,092
IL-6 (pg/ml)	26,49±13,25	-0,618	<0,001	-0,475	-0,554	<0,001	0,529
IL-10 (pg/ml)	19,36±12,73	-0,338	0,004	-0,301	-0,327	0,033	0,122
IL-12 (pg/ml)	148,86±47,30	-0,407	0,008	-0,730	-0,217	0,320	0,342
IL-17 (pg/ml)	40,90±9,52	-0,029	0,902	-0,549	-0,355	0,377	0,189
IL-23 (pg/ml)	339,83±131,59	-0,473	0,002	-5,055	-0,550	0,011	0,412
IFN-γ (pg/ml)	33,40±22,63	-0,196	0,076	-0,325	-0,199	0,167	0,102
TM (ng/ml)	8,06±9,34	-0,402	<0,001	-0,313	-0,473	0,001	0,252
vWFAg (%)	210,38±100,95	0,230	0,040	0,690	0,107	0,449	0,106
ET-1 (fmol/ml)	1,04±1,15	-0,181	0,072	-0,022	-0,251	0,033	0,139
IMT (mm)	0,65±0,14	-0,415	<0,001	-0,004	-0,371	<0,001	0,241
Szisztolés RR (Hgmm)	139,76±22,30	-0,106	0,239	-0,179	-0,104	0,307	0,130
Diasztolés RR (Hgmm)	86,56±10,52	0,018	0,841	0,004	0,005	0,962	0,059
Triglicerid(mmol/l)	1,88±1,03	-0,040	0,661	-0,004	-0,049	0,639	0,056
Koleszterin (mmol/l)	6,11±1,17	-0,204	0,022	-0,019	-0,212	0,042	0,099
LDL (mmol/l)	3,58±0,98	-0,184	0,040	-0,011	-0,152	0,146	0,077
HDL (mmol/l)	1,64±0,54	-0,038	0,670	-0,004	-0,106	0,307	0,091
ApoA1 (g/l)	1,44±0,40	0,399	<0,001	0,013	0,392	0,004	0,190
ApoB (g/l)	0,96±0,34	0,011	0,929	0,001	0,055	0,728	0,193
Homocisztein (ömol/l)	15,20±5,21	-0,225	0,012	-0,084	-0,208	0,046	0,093
CRP (mg/l)	18,47±14,81	-0,179	0,085	-0,143	-0,132	0,260	0,219
Fibrinogén (g/l)	4,18±0,98	-0,263	0,036	-0,033	-0,418	0,010	0,188
SLAM score	5,46±2,63	-0,389	<0,0010	-0,065	-0,324	0,001	0,199

Rövidítések: RNP = ribonukleoprotein, AECA = endothelsejt elleni antitest, TM = trombomodulin, vWFAg= von Willebrand faktor antigén, ET-1 = endotelin-1, IMT= intima-media vastagság, RR = vérnyomás, ApoA1 = apolipoprotein A1, ApoB= apolipoprotein B, CRP = C-reaktív protein, SLAM= systemic lupus activity measure

^a D-vitamin-szint: átlag = 26,16 ng/ml; SD = 13,5; n =125
^b korrigálva a zavaró tényezőkre (életkor, testtömegindex, cardiovascularis betegség a családi anamnézisben, dohányzás, diabetes mellitus, menopauza, szérumlükóz)
^c nem standardizált koefficiens
^d standardizált koefficiens

sclerosis kialakulásában autoimmun reakciónak és a tartós szisztémás gyulladásnak meghatározó szerepe van [49–51]. A kevert kötőszöveti betegség (MCTD) több szervet egyidejűleg károsító krónikus gyulladással járó autoimmun kór-kép. A proliferatív vasculopathia sajátos jellemzője az MCTD-nek. Az MCTD-s betegekben az immunpatológiai folyamat része az endothelsejt-aktiválódással járó pulmonalis artériás hipertensio, gyakoriak a thromboticus események, a szekunder antifoszfolipid szindróma, a dyslipidaemia [24, 32, 52]. Munkánkban elsőként vizsgáltuk az MCTD-s betegek D-vitamin-ellátottságát. A vizsgált 125 MCTD-s beteg 59,2%-ában élettani tartomány alatti D-vitamin-szintet mértünk. A

betegek 24,8%-a D-vitamin elégtelenségben, 34,4%-a D-vitamin-hiányban szenved.

D-vitamin-szint és autoantitestek jelenléte és típusa közötti összefüggés MCTD-ben

Az MCTD klasszifikációjához szükséges, hogy a betegségre jellemző anti-U1-RNP antitest kimutatható legyen a betegek szérumában. Az MCTD-s betegek szérumában azonban más típusú autoantitestek is jelen lehetnek. Az anti-U1-RNP autoantitest mellett leggyakrabban az endothelsejt elleni antites-

3. táblázat. A D-vitamin-szint és klinikai tünetek közötti összefüggés vizsgálata egyváltozós és többváltozós logisztikus regresszióval

Klinikai tünetek	N (%)	Egyváltozós			Többváltozós		
		OR [95% CI]	p	r ² ^a	OR [95% CI] ^b	p	r ²
Polyarthrit	104 (83,2)	0,97 [0,94-1,01]	0,126	0,03	0,96 [0,92-1]	0,062	0,177
Raynaud-jelenség	86 (68,8)	1 [0,97-1,03]	0,880	<0,001	0,99 [0,96-1,03]	0,698	0,035
Myositis	71 (56,8)	1 [0,97-1,03]	0,950	<0,001	0,99 [0,96-1,03]	0,720	0,087
Duzzadt kezek	42 (33,6)	0,98 [0,95-1,01]	0,223	0,017	0,99 [0,96-1,03]	0,602	0,139
Nyelőcsőmotilitás-zavar	86 (68,8)	1 [0,97-1,03]	0,880	<0,001	1 [0,96-1,03]	0,874	0,047
Pericarditis	27 (21,6)	1 [0,96-1,03]	0,817	0,001	0,98 [0,94-1,02]	0,333	0,160
Fotoszenzitivitás	41 (32,8)	1,01 [0,98-1,04]	0,407	0,008	1 [0,97-1,03]	0,972	0,037
Pulmonalis artériás hipertensio	41 (32,8)	0,97 [0,94-1]	0,038	0,052	0,96 [0,93-1]	0,059	0,150
Interstitialis légzőszervi betegség	80 (64)	0,98 [0,95-1,01]	0,133	0,025	0,98 [0,95-1,02]	0,347	0,048
Szekunder antifoszfolipid szindróma	53 (42,4)	0,97 [0,94-1]	0,045	0,046	0,97 [0,94-1]	0,092	0,097
Cardiovascularis betegség	63 (50,4)	0,95 [0,92-0,98]	0,002	0,117	0,93 [0,9-0,97]	<0,001	0,283

^a Nagelkerke-féle r²

^b korrigálva a zavaró tényezőkre (életkor, testtömegindex, cardiovascularis betegség a családi anamnézisben, dohányzás, diabetes mellitus, menopauza, szérumglükóz)

tek (AECA), foszfolipid struktúrák elleni antitestek fordulnak elő. Mindhárom autoantitest aktiválni képes az endothelsejteket, sejtfelszíni adhéziós proteinek termelődnek, csökken az endothelsejt antikoaguláns hatása, fokozódik a thromboshajlam és a gyulladás, ami növeli a cardiovascularis rizikót [53, 54].

Eredményeink azt igazolják, hogy az MCTD-s betegek magas anti-U1-RNP antitest koncentrációja szoros összefüggést mutat a betegek szérumában mért alacsony D-vitamin-szinttel. Az anti-U1-RNP antitest önmagában is képes aktiválni az endothelsejtet, aminek következménye az endothelremodeling intimahyperplasiával, mediahypertrophiával.

Hasegawa és mtsai megfigyeléseihez hasonlóan a saját eredményeink is alátámasztották, hogy MCTD-s betegek szérumában anti-CL és anti-β2GPI antitestek vannak, amelyek jelenléte növeli az artériás vagy ismétlődő vénás thrombosisok és az antifoszfolipid szindróma rizikóját [55, 56]. Agmon-Levin és mtsai megfigyelése szerint az APS-es betegek 49,5%-ának D-vitamin-szintje 15 ng/ml alatt volt [57]. A saját adataink is azt bizonyítják, hogy D-vitamin-hiányállapotban nő a thrombosisok előfordulási gyakorisága, ami MCTD-ben antifoszfolipid szindróma formájában jelentkezik.

MCTD-s betegeinkben az életkorra, testtömegindexre, dohányzásra, menopauzára, diabetes mellitusra korrigált többváltozós statisztikai módszert alkalmazva összefüggést találtunk az alacsony D-vitamin-szint és a TM, vWFAG és ET-1 magas mennyisége között. A vizsgált markerek az endothelium aktivált állapotát tükrözik. Korábbi munkánkban a cardiovascularis betegségben szenvedő MCTD-s betegeinkben is maga-

sabbnak találtuk a TM- és vWFAG-szintet, mint a cardiovascularis betegség nélküli MCTD-s csoportban [29].

D-vitamin és gyulladásos citokinek MCTD-ben

A CD4+ T-sejtek heterogén sejtpopulációt jelentenek, pro- és antiinflammatoricus hatású citokinek termelésére képesek [62]. A Th1 sejtek IFN-γ-t, a Th2 sejtek pedig IL-4, IL-5, IL-13, és IL-10 regulatórikus citokineket termelnek. A Th17 sejtek kontrollálatlan IL-17 citokin produkciója kulcsfontosságú szerepet játszik a sejtek, szövetek károsításában. A Th17 sejtek az IL-23/IL-17 útvonalon keresztül autoimmun folyamatot indíthatnak el, és tarthatnak fenn [63-66].

Munkánkban az MCTD-s betegeinkben a magas IL-6 citokin szinttel egyidejűleg emelkedett az IL-23 és IL-17 citokinek mennyisége, ami megerősíti azt a tényt, hogy a Th17 sejtek aktívan részt vesznek az MCTD patológiás kórfolyamatában.

Az MCTD-s betegek alacsony D-vitamin-mennyisége szorosan összefüggött a magas IL-6 és IL-23 citokin szinttel. Egyes szerzők az 1-es és 2-es típusú citokinek szérumszintjét is emelkedettnek találták MCTD-ben [58, 59], míg mások csökkent IL-4- és fokozott IFN-γ- szekréciót írtak le [60, 61].

Magas szérumbeli IL-17-szinteket találtak SM-ben, psoriasisban és több autoimmun kórképben [67]. Az IL-17-tútermelés szisztémás sclerosisban és felnőttkori Still-betegségben a betegség korai fázisára volt jellemző [68, 69], míg SLE-ben az irodalmi adatok ellentmondásosak [70, 71].

Eredményeink azt sugallják, hogy MCTD-ben a citokinek

típusa és azok szérumkoncentrációja biomarkernek tekinthető. Az alacsony D-vitamin-szint befolyásolja a proinflammatoricus citokineket termelő CD4+ helper T-sejtek differenciálódását és azok citokintermelését. A Th2 sejtek által termelt IL-10 regulatív hatású citokin, amely szintjének emelkedése MCTD-ben kompenzatórikus mechanizmus eredménye lehet, amely védi a szerveket a gyulladásos folyamattól. Úgy tűnik, hogy az IL-10-túlprodukciónak MCTD-ben nem elégséges ahhoz, hogy gátolni tudja az IFN- γ , az IL-6 és IL-23 citokinek hatását.

D-vitamin- és lipidszintek

Az alacsony D-vitamin-érték mellett a betegek teljes koleszterinszintje magas volt, míg a triglicerid, az LDL- és HDL-koleszterin mennyisége és a D-vitamin koncentrációja között nem találtunk kapcsolatot. Adatainkhoz hasonlóan Auwerx és mtsai is pozitív korrelációt találtak a D-vitamin- és az ApoA1-koncentráció között [72]. Liu és mtsai az alacsony D-vitamin-szint és a HDL-koleszterin között pozitív kapcsolatot, míg a D-vitamin és triglicerid között negatív asszociációt találtak. Eredményeik azonban a saját adatainkhoz hasonlóan nem voltak szignifikánsak a zavaró tényezők korrigálása után [73]. Mások az alacsony D-vitamin-érték és az LDL-koleszterin és triglicerid magas mennyisége között szignifikáns összefüggést tudtak kimutatni [19].

D-vitamin és cardiovascularis betegség

A betegekben inverz korrelációt találtunk az IMT és a D-vitamin-csökkenés között, ami arra utal, hogy a D-vitamin-hiány állapot fokozza az atherosclerosis kialakulásának kockázatát [29]. Az arteria carotis intima-media vastagságának meghatározása gyors és megbízható módszer a vascularis eltérések korai kimutatására [29]. Az IMT mérése alkalmas a szubklinikai atherosclerosis kimutatására, és erős prediktív értékű a myocardialis infarctus és stroke előrejelzésében [74]. A 2-es típusú DM-ben a D-vitamin-hiány magas prevalenciáját találták, és a D-vitamin hiánya szorosan összefüggött a megnövekedett IMT-vel [75]. MCTD-s betegekben a cardiovascularis betegség anginában, akut myocardialis infarctusban, ischaemiás szívbetegségben vagy dilatativ cardiomyopathiában nyilvánult meg.

A cardiovascularis betegség jelenléte és a D-vitamin-szintek között a zavaró tényezők korrigálása után is szignifikáns negatív korrelációt észleltünk MCTD-s betegekben.

A Framingham Offspring Study eredményei alapján a D-vitamin-hiányos állapot cardiovascularis rizikófaktornak tekinthető a hagyományos rizikófaktorok mellett [22]. Egy 16 603 személyt érintő keresztmetszeti vizsgálatban a cardiovascularis betegségen (myocardialis infarctus, angina vagy stroke)

átesett egyének D-vitamin-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a cardiovascularis betegség nélküli populációban [76].

Összegezve eredményeinket elmondható, hogy MCTD-s betegekben gyakori a D-vitamin-hiány állapot, és az alacsony D-vitamin-szint hozzájárulhat az MCTD-ben észlelt cardiovascularis betegségek magas prevalenciájához. A betegekben az alacsony D-vitamin-érték a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorokkal, autoantitestekkel és gyulladásos citokinek emelkedésével fokozza a betegekben a cardiovascularis események bekövetkezését.

MCTD-ben a tartósan fennálló gyulladás károsítja az ereket, felgyorsítja az atherosclerosis folyamatát, és a lipidabnormalitások tovább rontják az atherosclerosis kialakulásának eshetőségét.

Az MCTD-s betegek nem megfelelő D-vitamin-ellátottságának jelentős szerepe lehet a patológiás szöveti gyulladás fenntartásában és a cardiovascularis betegségek gyakori előfordulásában.

IRODALOM

- [1] DeLuca, H. F.: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80: 1689S-1696S.
- [2] Yu, C., Fedoric, B., Anderson, P. H., Lopez, A. F., Grimbaldston, M. A.: Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2011; 43: 41-46.
- [3] Nagy, J., Kovács, T., Kövesdy, C.: A D-vitamin pleiotrop hatásai, különös tekintettel a cardiovascularis rendszerre. *Hypertonia és nephrologia*, 2010; 14: 265-272.
- [4] Kövesdy, C., Nagy, J.: A D-vitamin protektív hatásai krónikus vesebetegekben. *Hypertonia és nephrologia*, 2010; 14: 273-279.
- [5] Speer, G.: A D-nap. A D-vitamin helye a daganatprevencióban és a kiegészítő kezelésben. *Magyar Onkológia*, 2010; 54: 303-314.
- [6] DeLuca, H. F., Cantina, M.: Vitamin D, its role and uses in immunology. *FASEB J.*, 2001; 15: 2579-2585.
- [7] Penna, D., Adorini, L.: Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.*, 2000; 164: 2405-2411.
- [8] Arnson, Y., Amital, H., Shoenfeld, Y.: Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 1137-1142.
- [9] Daniel, C., Sartory, N. A., Zahn, N., et al: Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 324: 23-33.
- [10] Zold, E., Szodoray, P., Nakken, B., et al.: Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun. Rev.*, 2011; 10: 155-162.
- [11] Bodolay, E.: D-vitamin szisztémás autoimmun kórképekben: A D-vitamin immunregulatorikus hatása. *Metabolizmus*, 2011; 9: 56-61.

- [12] Holick, M. F.: Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.*, 2009; 19: 73-78.
- [13] Littorin, B., Blom, P., Schölin, A., et al.: Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 2006; 49: 2847-2852.
- [14] Kamen, D. L., Cooper, G. S., Bouali, H., et al.: Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.*, 2006; 5: 114-117.
- [15] Cutolo, M., Otsa, K., Uprus, M., et al.: Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimm. Rev.*, 2007; 7: 59-64.
- [16] Amital, H., Szekanecz, Z., Szücs, 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.
- [17] Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., et al.: Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am. J. Cardiol.*, 2010; 106: 963-968.
- [18] Forman, J. P., Giovannucci, E., Holmes, M. D., et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 2007; 49: 1063-1069.
- [19] Karhapää, P., Pihlajamäki, J., Pörsti, I., et al.: Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J. Intern. Med.*, 2010; 268: 604-610.
- [20] Pittas, A. G., Sun, Q., Manson, J. E., et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2021-2023.
- [21] Pilz, S., Tomaschitz, A., Drechsler, C., et al.: Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol. Nutr. Food. Res.*, 2010; 54: 1103-1113.
- [22] Wang, T. J., Pencina, M. J., Booth, S. L., et al.: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008; 117: 503-511.
- [23] Sharp, G. C.: MCTD: a concept which stood the test of time. *Lupus*, 2002; 11: 333-339.
- [24] Greidinger, E. L., Foecking, M. F., Magee, J., et al.: A major B cell epitope present on the apoptotic but not the intact form of the U1-70-kDa ribonucleoprotein autoantigen. *J. Immunol.*, 2004; 172: 709-716.
- [25] Aringer, M., Steiner, G., Smolen, J. S.: Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.*, 2005; 31: 411-420.
- [26] Végh, J., Soós, G., Csipő, I., et al.: Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: successful treatment with Iloprost. *Rheumatology Int.*, 2006; 26: 264-269.
- [27] Végh, J., Hegedüs, I., Zeher, M., et al.: Diastolic function of the heart in mixed connective tissue disease. *Clin. Rheumatol.*, 2007; 26: 176-181.
- [28] Bodolay, E., Seres, I., Szodoray, P., et al.: Evaluation of paraoxonase (PON) activity in patients with mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 237-243.
- [29] Soltész, P., Bereczki, D., Szodoray, P., et al.: Endothelial cell markers reflecting endothelial cell dysfunction in patients with mixed connective tissue disease. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12: R78.
- [30] Alarcon-Segovia, D., Villarreal, M.: Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: R. Kasukawa, G.C. Sharp, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam, Elsevier Science, 1987; 33-40.
- [31] Liang, M. H., Socher, S. A., Roberts, W. N., et al.: Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum.*, 1988; 31: 817-825.
- [32] Hassan, A. B., Gunnarson, I., Karlsson, L., et al.: Longitudinal study of interleukin-10, tumor necrosis factor- α anti-U1-snRNP antibody levels and disease activity in patients with mixed connective tissue disease. *Scand. J. Rheumatol.*, 2001; 30: 282-289.
- [33] Zold, E., Szodoray, P., Gaal, J., et al.: Vitamin D Deficiency in Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10: R123.
- [34] Vieth, R., Bischoff-Ferrari, H., Boucher, B. J., et al.: The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 649-650.
- [35] Bodolay, E., Csipő, I., Sipka, S., et al.: Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2004; 22: 409-415.
- [36] Pelajo, C. F., Lopez-Benitez, J. M., Miller, L. C.: Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun. Rev.*, 2010; 9: 507-510.
- [37] Selmi, C., Tsuneyama, K.: Nutrition, geoepidemiology, and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2010; 9: A267-70.
- [38] Cantorna, M. T.: Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 2000; 223: 230-233.
- [39] Adorini, L.: Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003; 987: 258-261.
- [40] Brown, S. J.: The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann. Pharmacother.*, 2006; 40: 1158-1161.
- [41] Lim, W. C., Hanauer, S. B., Li, Y. C.: Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 2: 308-315.
- [42] Smolders, J., Peelen, E., Thewissen, M., et al.: The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.*, 2009; 8: 621-626.
- [43] Cutolo, M., Otsa, K.: Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*, 2008; 17: 6-10.
- [44] Adorini, L., Penna, G.: Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatol.*, 2008; 4: 404-412.
- [45] Garcia-Lozano, J. R., Gonzalez-Escribano, M. F., Valenzuela, A., et al.: Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunogenet.*, 2001; 28: 89-93.
- [46] Toloza, S. M., Cole, D. E., Gladman, D. D., et al.: Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*, 2010; 19: 13-19.
- [47] Kerr, G. S., Sabahi, I., Richards, J. S. et al.: Prevalence of Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Rheumatoid Arthritis and Associations with Disease Severity and Activity. *J. Rheumatol.*, 2011; 38: 53-59.
- [48] Wu, P. W., Rhew, E. Y., Dyer, A. R., et al.: Ramsey-Goldman. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2009; 61: 1387-1395.
- [49] Frostegard, J.: Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun. Rev.*, 2002; 1: 233-237.
- [50] Rhew, E. Y., Ramsey-Goldman, R.: Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus—role of inflammatory mechanisms. *Autoimmun. Rev.*, 2006; 5: 101-105.



- [51] Sherer, Y., Zinger, H., Shoenfeld, Y.: Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2010; 43: 98-102.
- [52] Vegh, J., Szodoray, P., Kappelmayer, J., et al.: Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease (MCTD) associated with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Scand. J. Immunol.* 2006; 64: 69-76.
- [53] Soltész, P., Kerekes, G., Dér, H., et al.: Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: Considerations of prevention and treatment. *Autoimmun. Rev.*, 2011 Jan 31.
- [54] Hoffman, R.W., Maldonado, M.E.: Immune pathogenesis of mixed connective tissue disease: a short analytical review. *Clin. Immunol.*, 2008; 128: 8-17.
- [55] Hasegawa, E. M., Caleiro, M. T. C., Fuller, R., et al.: The frequency of anti- α 2-glycoprotein I antibodies is low and these antibodies are associated with pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. *Lupus*, 2009; 18: 618-21.
- [56] Hajas, A., Szodoray, P., Barath, S., et al.: Sensorineural hearing loss in patients with mixed connective tissue disease: immunological markers and cytokine levels. *J. Rheumatol.*, 2009; 36: 1930-1936.
- [57] Agmon-Levin, N., Blank, M., Zandman-Goddard, G., et al.: Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 145-150.
- [58] Hassan, A. B., Rönnelid, J., Gunnarsson, I., et al.: Increased serum levels of immunoglobulins, C-reactive protein, type 1 and type 2 cytokines in patients with mixed connective tissue disease. *J. Autoimmun.*, 1998; 11: 503-508.
- [59] Bodolay, E., Aleksza, M., Antal-Szalmás, P., et al.: Serum cytokine levels, type 1 and intracellular T cell cytokine profiles in mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.*, 2002; 29: 2136-2142.
- [60] Funauchi, M., Sugishima, H., Minoda, M., et al.: Serum level of interferon-gamma in autoimmune diseases. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 1991; 164: 259-267.
- [61] Funauchi, M., Minoda, M., Horiuchi, A.: Relationship between serum interleukin-4 or interferon-gamma level and B cell abnormality in patients with collagen vascular diseases. *Ryuma-chi.*, 1991; 31: 493-501.
- [62] Romagnani, S.: Human Th17 cells. *Arth. Res. Ther.*, 2008; 10: 206-218.
- [63] Bettelli, E., Korn, T., Oukka, M., et al.: Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*, 2008; 453: 1051-1057.
- [64] Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M.H., et al.: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by a production of interleukin-17. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 1910-1914.
- [65] Murphy, C. A., Langrish, C. L., Chen, Y., et al.: Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 1951-1957.
- [66] Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W. M., et al.: IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005; 201: 233-240.
- [67] Afzali, B., Lombardi, G., Lechler, R. I., et al.: The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007; 148: 32-46.
- [68] Kurasawa, K., Hirose, K., Sano, H., et al.: Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 2455-2463.
- [69] Chen, D.Y., Chen, Y.M., Lan, J.L., et al.: Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 2305-2312.
- [70] Wong, C. K., Lit, L. C. W., Tam, L. S., et al.: Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: Implications for Th17-mediated inflammation in autoimmunity. *Clin. Immunol.*, 2008; 127: 385-393.
- [71] Nalbandian, A., Crispin, J. C., Tsokos, G. C.: Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009; 157: 209-215.
- [72] Auwerx J., Bouillon, R., Kesteloot, H.: Relation between 25-hydroxyvitamin D3, apolipoprotein A-I, and high density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler. Thromb.*, 1992; 12: 671-674.
- [73] Liu, E., Meigs, J. B., Pittas, A. G., et al.: Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J. Nutr.*, 2009; 139: 329-334.
- [74] O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A., et al.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 14-22.
- [75] Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2006; 65: 593-597.
- [76] Kendrick, J., Targher, G., Smits, G., et al.: 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, 2009; 205: 255-260.

(Dr. Bodolay Edit, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tan-szék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: edit.bodolay@gmail.com, T/F: (36-52)-255-218)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel

Készítette:

Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium

1. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll indoklása, felépítése és folyamatos bővítése

A gyulladásos reumatológiai betegségek jelentős terhet rónak a betegre, az egészségügyi ellátórendszerre és a társadalomra. A mozgáskorlátozottság és a komorbiditások, elsősorban a megnövekedett cardio- és cerebrovasculáris kockázat miatt az arthritises betegek várható élettartama akár 4–7 évvel rövidebb lehet az átlagpopulációhoz képest. Az arthritisek jelentőségét és társadalmi terheit a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium (RFSZK) korábbi, a szintetikus bázisterápiás szerekre és a biológiai terápiára vonatkozó ajánlásai tartalmazzák részletesebben [1–3].

Mindezek miatt a korai diagnosztika és a korai agresszív terápia elsőrendő fontosságú. Egyértelmű, hogy az arthritisek kezdete utáni első 3 hónap (nagyon korai arthritis) kiemelten fontos a betegség prognózisa, a strukturális károsodások kialakulása szempontjából. Ezt az elvet szolgálja mind az Európai Reumatológiai (EULAR) és az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) közös klasszifikációs kritériumrendszere, mind az EULAR friss terápiás ajánlása, melyek 2010-ben jelentek meg [4, 5].

A betegek és az orvosok elvárásai is változtak az elmúlt évtizedben. A nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) és kortikoszteroidokkal elérhető tüneti javulás (fájdalom- és gyulladáscsökkentés) mellett olyan új dimenziók elérése vált szükségessé, mint a strukturális károsodás (radiológiai progresszió) megelőzése, a funkció és az életminőség javulása, sőt legújabbban a teljes klinikai és radiológiai remisszió, akár a gyógyszeres kezelés felfüggesztése után is [4]. Utóbbi dimenziók csak a szintetikus, de még inkább a biológiai betegségmódosító szerek (disease-modifying drugs, DMARD) segítségével érhetők el.

A protokoll célja: a reumatológus szakorvosok tájékoztatása az ízületi gyulladások biológiai terápiájáról és egyúttal eljárási utasítás a kezelés végzésére feljogosított egészségügyi szolgáltatók és szakszemélyzet számára.

Az arthritisek terápiájának témaköre olyan sebességgel bővül, hogy a statikus, több évre szóló irányelvek rohamos gyorsasággal évnélnek el. Ezért ez az ajánlás moduláris felépítésű, azaz folyamatosan kiegészíthető, az egyes fejezetek módosíthatók.

Az ajánlás a jelenleg törzskönyvezett szintetikus és biológiai DMARD készítményekre vonatkozó adatokra támaszkodik. Az új készítményekre vonatkozó új bizonyítékok súlyozása, a készítmények körének bővítése a folyamatos karbantartás útján történik.

Az anyag az orvosi evidenciákat hangsúlyozza. Az ajánlás mindenkor az aktuálisan érvényes finanszírozási protokollal együtt érvényes.

A protokoll az összeállításkor rendelkezésre álló orvosi bizonyítékokon alapul. Ajánlásai és előírásai nem esnek szükségszerűen egybe a közfinanszírozás szabályaival. Az egyes készítmények biztosítói támogatással történő rendelése során a hatályos finanszírozási előírásokat kell követni.

A jelen ajánlás a korábbiakhoz képest [1–3] jelentősen módosított, aktualizált. Miután hazánkban 2006 óta (öt éve) szinte rutinszerűen alkalmazható a biológiai terápia, lehetőség nyílt az anyag jelentős lerövidítésére.

Az egyes készítmények elrendelése és alkalmazása során a hatályos „Alkalmazási előírás” rendelkezései szerint kell eljárni. A korábbi ajánlások betegkiválasztásra és a kezelések követésére szolgáló dokumentummintái ajánlásnak tekintendők, azonban adattartalmukat rögzíteni kell a kezelt beteg orvosi dokumentációjában.

1.2. Az arthritisek hagyományos és biológiai betegségmódosító terápiájának definíciója

Az arthritisek, így a rheumatoid arthritis (RA), spondylitis ankylopoetica (SPA), arthritis psoriatica (APs) és juvenilis idiopathiás arthritisek (JIA) kezelésében a betegség lefolyását meghatározó immunológiai-gyulladásos kórfolyamat fé-

kezésére alkalmazott gyógyszeres kezelést hagyományosan bázisterápiának, eszközeit betegségmódosító gyógyszereknek (DMARD) nevezzük. A szintetikus, kémiai DMARD-ok elkülönítendő a fehérjetermészetű, biológiai DMARD-októl (biologikumok). Miután a biológiai terápia ma a mindennapok részévé vált, a továbbiakban nem indokolt a DMARD és biológiai terápia elnevezés külön használata, hanem szintetikus, illetve biológiai DMARD szerekről beszélünk.

2. Diagnosztikai eljárások

2.1. Rheumatoid arthritis

Az RA, földrajzi régióktól függően, a populáció mintegy 0,3–2%-át érinti. Hazánkban egy, a közelmúltban végzett felmérés alapján 14 és 65 éves kor között a prevalencia nőknél 0,37%-nak, férfiaknál 0,23%-nak bizonyult. Az adatokat idősekre is extrapolálva a prevalencia 0,5%. Az RA a várható élettartamot mintegy 3–7 évvel rövidíti meg. A nő : férfi arány 3 : 1, leggyakrabban a negyedik-ötödik évtizedben jelentkezik. Döntően a kéz és láb kisízületei, a csuklók, térdek, bokák és a felső nyaki gerincszakasz ízületeinek gyulladását és tönkremenetelét okozza. Az ízületeken kívül érintett szervrendszerek az idegrendszer (alagút szindróma), tüdő (pneumonitis, fibrosis, rheumatoid tüdő), szív, érrendszer (atherosclerosis), csontok (osteoporosis) és a szem (sicca szindróma, episcleritis). Emellett nagyobb nyirokcsomók, máj-, lépnagyobbodás, anaemia, amyloidosis is kialakulhat. RA-ban (és a többi arthritisben) megnő a fertőzésveszély, felgyorsul az érelmeszesedés, ezáltal növekszik a szív- és érrendszeri halálozás, és valószínűleg megnövekszik a szekunder daganatok (főleg lymphomák) rizikója is (1, 2).

Az RA felismerését az EULAR/ACR 2010. évi klasszifikációs kritériumrendszere segíti (3). Ennek lényege a tüneteken és laboratóriumi eltéréseken alapuló pontszámrendszer. A maximális 10 pontból 6 vagy több esetén állítható fel az RA diagnózisa. Ez alapvetően klinikai diagnózis, már akkor meg kell állapítani az RA-t, amikor strukturális elváltozások még nincsenek.

Az RA diagnózis felállításának szükséges de nem elégséges feltételei:

- legalább egy ízület egyértelmű synovitis (duzzanata) és
- ez a synovitis más nyilvánvaló okkal nem magyarázható.

2.2. Spondylitis ankylopoetica

Az SPA prevalenciája 0,1–0,3%. Hazánkban a 15 év feletti férfiak között prevalenciáját 0,4%-nak, a nők között ezt 0,08%-nak találták. Az örökletesség mértéke 72%, főleg a HLA-B27

génnek van jelentősége. A betegség hétszer gyakrabban fordul elő férfiak között. A kezdet többnyire a 15–30 éves korra esik. Az esetek 70%-ában csak a gerinc és a tőízületek (sacroiliacalis ízületek, csípők) érintettek, 30%-ban a perifériás forma áll fenn. A mozgásszervi tünetek közé a szimmetrikus sacroileitis és a csigolyák gyulladása (spondylitis) tartozik. A perifériás formában a térdek, bokák, kezek érintettek. Az extraskeletális tünetek közül a szem (anterior uveitis), szív- és érrendszer (aortitis, aortainsufficiencia), tüdő (felső lebeny fibrosis), vese (nephritis), amyloidosis emelhetők ki [7].

Az SPA a szeronegatív spondylarthropathiák (SNSA), újabb, angolszász elnevezéssel a spondylarthropathiák (SpA) közé tartozik. Míg korábban az SPA diagnózisát a New York-i kritériumok alapján állítottuk fel, ma, miután nagyrészt ez befolyásolja a kezelés módját, az ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) axialis és perifériás SpA (ebbe bele tartozik az SPA és a spondylitis psoriatica is) szerint felosztva közölte az új klasszifikációs kritériumokat [8]. Ez is a minél korábbi felismerést és kezelést szolgálja, nem várva meg a kifejezett strukturális károsodások kialakulását.

Az axialis SpA diagnózisának szükséges feltétele, ha egy 45 évnél fiatalabb betegben legalább 3 hónapja derékfájdalom áll fenn. Ezen túlmenően az SpA akkor igazolódik, ha

- képalkotó vizsgálattal (röntgen és/vagy MRI) sacroiliitis igazolódik, és legalább egy klinikai tünet/jel fennáll (gyulladásos típusú derékfájás, arthritis, sarokenthesitis, uveitis, psoriasis, dactylitis, gyulladásos bélbetegség, NSAID-re jó terápiás válasz, SpA a családi anamnézisben, HLA-B27-pozitivitás, magas CRP), vagy
- ha HLA-B27-pozitivitás mellett a fentiek közül legalább két klinikai tünet/jel áll fenn [8, 9].

Perifériás SpA igazolható, amennyiben arthritis vagy enthesitis vagy dactylitis áll fenn, és ehhez legalább egy fő SpA tünet (uveitis, psoriasis, gyulladásos bélbetegség, megelőző fertőzés, HLA-B27-pozitivitás, képalkotóval sacroiliitis) vagy legalább két egyéb SpA tünet (arthritis, enthesitis, dactylitis, gyulladásos derékfájdalom, SpA a családi anamnézisben) szerepel [8].

2.3. Arthritis psoriatica

Bár a psoriasis a népesség 1-2%-át érinti, ezen belül 10%-ban (0,2-40%) jelentkezik APs. Az APs átlagos prevalenciája 0,07%. A férfi : nő arány kb. 1 : 1, a betegség leggyakrabban 20–40 éves korban lép fel. A psoriasis mellett a mozgásszervi érintettségnek megfelelően több klinikai forma létezik (distalis ujjízületet érintő; szimmetrikus, RA-szerű; nagyízületeket érintő, oligoarticularis; mutiláló; spondylitises formák). Gyakorisági sorrendben a csuklók, láb kisízületek, térdek, kéz

kisízületek, könyökök és bokák érintettek. A mozgásszerveken kívül érintett lehet a szív (pericarditis, aortainsufficiencia, -aneurysma, block), szem (conjunctivitis, episcleritis), máj, vese (nephritis), emellett amyloidosis alakulhat ki [7].

Az APs diagnózisa a klasszikus módon (psoriasis és jellegzetes klinikai tünetek) állítható fel. Azonban a korai szakaszban a fenti ASAS perifériás SpA klasszifikáció is alkalmazható [8]. Amennyiben axialis vagy perifériás SpA-t állapítanak meg, a hatályos BNO-10 szerinti kódszámokkal azonosítható betegséget kell megadni az orvosi dokumentációban. Ugyancsak használhatók a CASPAR klasszifikációs kritériumok is, amelyek egy pontrendszerben a psoriasisos bőr- és körömváltozásokat, a negatív RF-tesztet, dactylitist és a juxtaarticularis új csontképződés radiológiai jeleit tartalmazza [4].

2.4. Juvenil is idiopathiás arthritis

A JIA prevalenciája 1/1000-re tehető. A betegség extrém ritka 6 hónapos kor előtt, leggyakrabban 1–3 éves, illetve 8–12 éves korban jelentkezik. A fiú : lány arány a klinikai alcsoportoktól függ. A főbb klinikai formák közül a polyarticularis JIA-ban (35%) ≥ 5 ízületet érintő szimmetrikus polyarthritis jelentkezik, az esetek egyharmadában rheumatoid faktor pozitívitással. A lány : fiú arány 3 : 1. A kisízületek, nyaki gerinc érintettsége lép fel. Az oligoarticularis JIA (45%) általában az alsó végtagok nagyízületeit érintő, aszimmetrikus, rheumatoid faktor negatív oligoarthritis. Ebben a formában uveitis is jelentkezhet. A lány : fiú arány a korai formánál 4 : 1, a későinél 1 : 2. A késői forma az SPA-hoz hasonlít, sacroileitisszel járhat. A szisztémás JIA (20%) lázzal, szisztémás tünetekkel (bőrkiütés, máj, lépmegegyobbodás) jár. A lány : fiú arány 1 : 1. Külön forma a juvenilis APs is [7].

3. Kezelés

3.1. Szintetikus betegségmódosító szerek

A részleteket illetően a korábbi, szintetikus DMARD-okra vonatkozó terápiás ajánlásra hivatkozunk [3]. A klinikai bizonyítékok szintjének és az ajánlások erejének beosztását a Függelék (9.1.) tartalmazza. Itt a tudnivalókat csak röviden foglalkozunk össze.

3.1.1. Methotrexat

A methotrexat (MTX) hatékonyságát több randomizált, placebo-kontrollált (RCT) klinikai vizsgálat, valamint Cochrane-elemzés is igazolta. Több klinikai vizsgálat metaanalízise során megállapították, hogy valamennyi klinikai paraméter (reggeli ízületi merevség, fájdalmas és duzzadt ízületek száma) javult (5-8) (Ia evidenciaszint). Összességében a legkedvezőbb hatékonyság-toxicitás arányú szernek találták [12,

13, 15] (Ia). A compliance tekintetében az MTX-kezelés folytatható a legtovább [16] (Ia). Az MTX a radiológiai progressziót lassítja, de önmagában nem állítja meg [17] (Ia). Az MTX hatását 3-4 hét után fejti ki. Végeredményben a betegek mintegy 35%-a nem reagál kellően MTX-re [12, 13, 16-18] (Ia). A legutóbbi Cochrane-elemzés szerint az MTX-et tartalmazó kombináció nem hatékonyabb a monoterápiánál [14]. Az MTX hatékony RA-ban, APs-ben és JIA-ban, de SPA-ban nem [11, 14, 19, 20]. A mellékhatások (véképzeltérések, gastrointestinalis intolerancia, hepatotoxicitás, tüdőfibrosis) kivédésére napi 1 mg folsav kiegészítést javasolnak, ha ez hatástalan, folsav adása javasolt [21, 22] (Ia). Oralis MTX-intolerancia esetén parenteralis adagolás javasolt, amely legalább ennyire hatékony [23] (IV). A parenteralis MTX indikációi az RA, psoriasis, APs és legújabbban a JIA is.

3.1.2. Leflunomid

A leflunomid (LEF) indikációja aktív RA és APs. Klinikai hatássósága és biztonságossága több RCT-ben és a Cochrane-adatbázisban is igazolódott: MTX-szel nagyjából egyenértékű [24, 25] (Ia). Hatása 4 hét alatt kialakul, és két éven túl is megmarad [24, 25] (Ia). A LEF is lassítja a radiológiai progressziót [24, 26] (Ia). A fő mellékhatások a hasmenés, hajhullás és fejfájás, ritkábban hypertonia. Enyhe májenzim-emelkedést a kezelt betegek harmadában, számottevőt 7%-ban észleltek [27] (Ib).

3.1.3. Sulfasalazin

A sulfasalazin (SSZ) metaanalízisekben, így a Cochrane-adatbázis szerint is, RA-ban hatásosabbnak bizonyult, mint az antimaláriás szerek, viszont kevésbé hatásos, mint az MTX vagy a LEF [12, 13, 18, 28] (Ia). Hatása kb. 4-8 hét alatt alakul ki. Korai SPA-ban bizonyítottan hatékony [29] (Ia). A leggyakoribb mellékhatások a hányinger, hányás, hasi fájdalom, fejfájás, láz [21].

3.1.4. Chloroquin

A chloroquin (CQ) az utóbbi évtizedben, az MTX-hez és LEF-hez képest mérsékelt hatása miatt monoterápiaként háttérbe szorult, de a Cochrane-elemzés véleménye szerint kombinációban RA-ban ma is alkalmazható [30, 31] (Ia). Monoterápiában csak enyhe tünetek esetén, korai, nem differenciált esetekben (pl. nem dönthető el, hogy RA vagy SLE áll-e fenn), esetleg arthritis és szisztémás autoimmun kórkép társulása esetén ajánlott. MTX és LEF kontraindikáció vagy toxicitás esetén is alkalmazható [4]. Hatása lassan, 3-6 hónap alatt alakul ki. Ami a mellékhatásokat illeti, a betegségmódosító szerek metaanalíziseinek értékelése alapján az antimaláriás szerek bizonyultak a legkevésbé toxikusnak [21] (III).

Leggyakoribb mellékhatásai a bőrküetés, gyomorfájdalom, maculadegeneráció, corneaelszíneződés, myopathia.

3.1.5. Parenteralis arany

Ezt a készítményt, miután alig elérhető, ma már ritkán alkalmazzuk az RA kezelésében. Egyértelmű klinikai hatékonysága miatt azonban az új EULAR ajánlás tartalmazza [4]. Klinikai hatékonyságát a gyulladásos tünetek, radiológiai progresszió vonatkozásában számos vizsgálat és a Cochrane-elemzés is igazolta az elmúlt évtizedekben [4, 32] (Ia). Sajnos a hatás/mellékhatás profilja kedvezőtlen, és hatását lassan, csak 3-4 hónap után fejt ki. A betegek 30-40%-ában lépnek fel mellékhatások (fémesszájíz, vasomotorreakció, allergiás dermatitis, csontvelő-depresszió, nephrosis szindróma, tüdőfibrosis és chrysiasis) [21] (IV).

3.1.6. Ciclosporin A, azathioprin és cyclophosphamid

Ezeket a szereket ma csak végső esetben, az MTX, LEF, CQ, SSZ és biológikumok kontraindikációja vagy toxicitása esetén javasolt alkalmazni [4]. A ciclosporin A-t (CsA) RCT-kben és a Cochrane-elemzés során szignifikánsan hatásosabbnak találták a placebónál [33] (Ia). RA-ban maximum egy évig való alkalmazását javasolják [33] (Ia). Hatása 4-6 hónap alatt alakul ki. Mellékhatásai közül a legfontosabb a nephrotoxicitása, valamint a hypertensio, hepatotoxicitás, gingivahyperplasia [21] (IV).

Az azathioprint (AZA) RCT-kben és a Cochrane-elemzésben is hatásosnak találták, de csak rövid távon [39] (Ia). Összehasonlító vizsgálatokban az MTX-nél gyengébbnek bizonyult [35] (III). A mellékhatások közül a csontvelő-szuppresszió, gastrointestinalis intolerancia és az infekció a legfontosabbak. Mellékhatás-rizikója meghaladja a hatékonyságát, ezért jelenleg az RA tartósabb kezelésére nem ajánlják [21, 34] (Ia).

A cyclophosphamiddal (CPH) kapcsolatos legtöbb klinikai adat még az 1960-70-es évekből származik, de később a CPH toxicitása és az újabb szereket (MTX, biológikumok) bevezetése miatt háttérbe szorult az alkalmazása. A Cochrane adatbázis metaanalízise alapján szignifikánsan csökkenti a betegség aktivitását [36] (Ia). Hatása az SSZ-szel és a CQ-val megegyező, de az MTX-nél gyengébb [36] (Ia). Fontosabb mellékhatásai (csontvelő-depresszió, oligospermia, ovariumdiszfunkció, gastrointestinalis mellékhatások, haemorrhagiás cystitis, hypogammaglobulinaemia, pulmonalis interstitialis fibrosis, onkogenitás) miatt a kockázat RA-ban meghaladja az előnyt [21, 36] (Ia). A CPH-t RA-ban ritkán rheumatoid vasculitis kezelésére, illetve autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció előkezelésére alkalmazzák.

3.2. A biológiai terápia regisztrált készítményei

A klinikai vizsgálatok, szisztematikus áttekintések és Cochrane-elemzések alapján az infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, tocilizumab, abatacept és anakinra szignifikánsan javítja az arthritises betegek klinikai tüneteit és RA-ban csökkentik a radiológiai progressziót is (Ia) [4, 37-41].

3.2.1. Tumornekrózis faktor α (TNF- α -) gátlók

3.2.1.1. Infliximab

Az infliximab 75%-ban humán, 25%-ban (Fab) egér kimerá monoklonális immunglobulin, mely specifikusan kötődik a humán TNF- α -hoz, a szolúbilis mono- és trimerhez és a sejtfelszínen expresszáldó transzmembrán formával egyaránt, így a sejtfelszínen keresztbekötéseket is képezhet. Limfotóxinhoz nem kötődik. Felezési ideje 10,5 nap. Regisztráció hazánkban: RA, SPA és APs reumatológiai indikációban. Adagolása: RA-ban 3 mg/tskg, SPA-ban és APs-ben 5 mg/tskg infúzióban a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente. Az infliximabot RA-ban MTX-szel kombinálni kell, SPA-ban és APs-ban ez nem szükséges.

3.2.1.2. Etanercept

Az etanercept a rekombináns humán TNF- α -receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF- α -hoz és limfotóxin α -hoz egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. Regisztráció hazánkban: RA, JIA, SPA és APs indikációban. Adagolása: felnőttekben hetente 50 mg, JIA-ban hetente kétszer 0,4 mg/kg subcutan injekcióban.

3.2.1.3. Adalimumab

Az adalimumab tisztán humán monoklonális anti-TNF- α ellenanyag (IgG1). Az infliximabhoz hasonlóan specifikus és magasabb affinitású. Három molekulája 3 TNF- α -molekulát kötve stabil komplexet képez. Felezési ideje 14 nap. Regisztráció hazánkban: RA, SPA, JIA és APs indikációban. Adagolása: kéthetente 40 mg subcutan injekcióban.

3.2.1.4. Golimumab

A golimumab humán IgG1 κ izotípusú anti-TNF- α antitest, amelyet egér hybridoma sejtvonallal állítanak elő rekombináns DNS

technológiával. Felezési ideje kb 12 nap. Regisztráció hazánkban: RA, SPA és APs. Adagolása: havonta 50 mg subcutan injekcióban, a hónap mindig ugyanazon napján beadva.

3.2.1.5. Certolizumab pegol

A certolizumab pegol *Escherichia coli*-ban expresszált, majd polietilén-glikollal (PEG) konjugált TNF- α elleni rekombináns, humanizált antitest Fab' fragmentum. Felezési ideje 14 nap. Regisztráció hazánkban: RA. Adagolása: 400 mg a 0., 2. és 4. héten, majd kéthetente 200 mg subcutan injekcióban.

3.2.2. Alternatív támadáspontú biologikumok

3.2.2.1. Rituximab

A rituximab egér/humán kiméra monoklonális ellenanyag, amely specifikusan kötődik a B-lymphocyták korai alakjainak (és egyes érett B-sejtek) felszínén expresszált CD20 membránfehérjéhez, és citotoxikus reakció révén a célsejt elpusztul. Felezési ideje 20 nap, teljes kiürülése 24 hétnél hosszabb. Regisztráció hazánkban: RA (legalább egy TNF- α -gátló sikertelensége esetén). Adagolása: egy kezelési ciklus két 1000 mg infúzió beadásából áll, melyet két hét időközzel kell beadni. Az infúziós reakció kivédésére az infúziók előtt 30 perccel intravénásan 100 mg metilprednizolont, per os paracetamolt és antihisztamint kell adni. A ciklusokat legalább 6 hónapos időközökkel szabad ismételni.

3.2.2.2. Tocilizumab

A tocilizumab humán IgG1 izotípusú, interleukin-6- (IL-6-) receptor elleni antitest, amelyet kínai hörcsög ovarium sejtkultúrában, rekombináns DNS technológiával állítanak elő. Felezési ideje koncentrációfüggő: a kezelés kezdetén 14 nap, amely négyhetente adott 8 mg/kg dózis mellett 8 napra csökken. Regisztráció hazánkban: RA (első és másodvonalbeli kezelés). Adagolása: 8 mg/tskg havonta infúzióban.

3.2.2.3. Abatacept

Az abatacept a CTLA4 felszíni lymphocytamarker (mely az antigén-prezentáló sejt CD80/CD86 felszíni molekulájához kötődve gátolja a T-sejt aktiválódását) és IgG módosított Fc fragmentuma összekapcsolásával képzett fúziós fehérje. Kötődése révén akadályozza a CD28-CD80/CD86 kostimulációt, így a T-lymphocytá aktiválódását. Felezési ideje 13 nap. Regisztráció hazánkban (első és másodvonalbeli kezelés): RA, JIA. Adagolása: egy infúzió (250–1000 mg testsúlytól függően) a 0., 2. és 4. héten, majd havonta.

3.2.2.4. Anakinra

Az anakinra az interleukin-1 fiziológiás receptorantagonistájának (IL-1Ra) kissé módosított rekombináns változata. Az IL-1Ra az IL-1 gén harmadik terméke, nagy affinitással kötődik az IL-1-receptorhoz, agonista hatás nélkül. Felezési ideje 4–6 óra. Indikációja: RA és cryopyrinasszociált periodikus szindróma (CAPS). Hazánkban nincs bejegyezve.

3.2.2.5. Canakinumab

A canakinumab egér hybridoma Sp2/0 sejtekben rekombináns DNS technológiával előállított, humán, interleukin-1-béta (IL-1 β) elleni monoklonális antitest. Indikációja: CAPS szindróma. A gyermekreumatológia területén észlelt Muckle-Wells és CINCA-NOMID (krónikus infantilis neurológiai-bőr-izületi, neonatális kezdetű multisztémás gyulladásos betegség) betegségekben törzskönyvezett biologikum, hazánkban rendelkezésre áll. Adagolása: 150 mg 40 kg testtömeg felett; ez alatt 2 mg/ttkg. Minden 8. héten, subcutan injekció formájában alkalmazzák.

3.2.2.6. Denosumab

A denosumab az osteoclastaktivációban és a csontbontásban szerepet játszó RANK ligand (receptor aktivátor nukleáris kappa B) elleni monoklonális antitest. Indikációja hazánkban: postmenopausalis osteoporosis. A denosumab specifikus hatásmechanizmusa alapján az arthritises eróziók kialakulását is gátolja. Jelenleg az arthritises indikációhoz szükséges klinikai gyógyszervizsgálatok még folyamatban vannak, eróziógátló hatását azonban már több közlemény igazolja. A denosumab biztonságos (osteoporosisban, placebohoz viszonyítva), de nincs adat rheumatoid arthritisben más biologikummal együtt történő adásának biztonságosságáról. Ezért ha denosumab alkalmazása arthritises beteg postmenopausalis osteoporosisának kezelése céljából történik, ezt különös gondossággal kell kísérni, az ízületi gyulladások biológiai terápiájának biztonsági előírásai szerint. Ha ilyen beteg arthritisének kezelésére biologikum adása merül fel, a speciális kockázatot mérlegelni kell, figyelembe véve azt az alapelvet, hogy egyszerre két biologikum adása különösen kockázatos, az alkalmazási előíratok szerint tilos.

3.3. A biológiai terápia klinikai hatásai és kockázatai

3.3.1. A hatékonyság bizonyítékai

A közelmúltban számos Cochrane-elemzés és szisztémás áttekintés jelent meg a kilenc biologikum hatásosságáról [37–42].

Az „első generációs” szerek (infiximab, etanercept, adalimumab és anakinra) összehasonlítása során a három TNF- α -gátló hatékonyságát egyenértékűnek találták, míg az anakinrát ehhez képest jóval szerényebbnek [39, 41] (Ia). A három TNF- α -gátló a number needed-to-treat (NNT) értékek alapján is azonosnak bizonyult (az ACR50 hatás eléréséhez szükséges NNT mindhárom esetben 4) [43] (Ia). A „második generációs” biológikumok (golimumab, certolizumab pegol, rituximab, tocilizumab és abatacept) kapcsán ugyancsak ezek hatásbeli egyenértékűségét véleményezték [37] (Ia). Az öt szernél az ACR50 válasz eléréséhez szükséges NNT hasonló (4–6 közötti) volt [38] (Ia). Egy, az EULAR ajánláshoz készült szisztematikus áttekintésben az arthritisben alkalmazott kilenc biológikum összehasonlítása során az MTX hatástalansága esetén mind a 9 szer szignifikáns javulást eredményezett [40] (Ib). A legkisebb hatékonyság az anakinráé volt [40]. Egy TNF- α -blokkoló hatástalansága után értékelhető javulás a golimumab, rituximab, tocilizumab és abatacept esetében volt észlelhető [40] (Ib). Kevés a bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az etanercept, infiximab és adalimumab egymás közti váltása hatékony lenne [40] (IIIb). Az MTX-szel történő kombináció mind a 9 biológikum esetében fokozott hatékonyságot eredményez [40] (Ib). Ezek a megállapítások döntően az RA-ban szerzett adatokon nyugszanak, de a szerek hatékonysága igazolható SPA-ban, APs-ben és JIA-ban is [44–46].

3.3.2. A biztonságosság evidenciái

A biológiai terápia mellett észlelt mellékhatások és kockázatok (lásd később) közül egyértelműen az infekciók, ezen belül a tuberculosis (tbc) áll az élen, különösen a TNF- α -gátlók esetében. Nagy tanulmányok alapján a tbc és egyéb bakteriális fertőzések leginkább a kezelés első 6 hónapjában jelentkezhetnek [40, 47] (IIIb). A tbc szempontjából a monoklonális antitestek nagyobb kockázatot jelentenek, mint az etanercept [40, 41] (IIIb). Az etanercept mellett az összes kockázatot tekintve kevesebb terápiamegszakítás történik, mint infiximab, adalimumab vagy anakinra esetén [41] (Ib). A nagy metaanalízisekből egyértelműnek tűnik, hogy az elmúlt évtizedben egyik biológikum sem jelentett fokozott kockázatot malignitás szempontjából a hagyományos DMARD szerekhez képest [40, 48] (IIIb). Különösen figyelemmel kell kísérni a következő krónikus fertőzések szóródásának lehetőségét: krónikus obstruktív légúti fertőző betegség (COPD), hepatitis B és C, varicella/herpes zoster (IIIb).

3.4. A biológiai terápia általános gyakorlati elvei

3.4.1. Csak az a beteg bocsátható biológiai terápiára, aki általa igazolt teljes körű tájékoztatást kapott a várható hatásról és a kockázatokról. A kezelést javasoló szakorvosnak ta-

núsítania kell, hogy a beteg együttműködik a kezelés és az ellenőrzés szabályainak betartásában.

3.4.2. A beteg a biológiai terápia előtti döntéskor nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legálább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Krónikus infekciók esetén szerológiai bizonyíték nem fogadható el az aktivitás jelének (kivéve HIV-pozitivitást), azonban pozitív szerológiai eredmény esetén (különösen opportunisták kórokozók) bizonyítani kell a klinikailag manifeszt infekció hiányát.

3.4.3. Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban antinukleáris antitest (ANA), anti-dsDNS és/vagy antikardiolipin-pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációjának irányában.

3.4.4. Demyelinizáló betegségben szenvedő beteg esetében TNF- α -gátló terápia nem indítható. Tisztázatlan hematológiai betegség esetén, ide értve a lymphoproliferatív betegség gyanúját is, az anti-TNF- α -terápiát nem szabad megkezdeni.

3.4.5. Jelen álláspont szerint súlyos (a NYHA beosztás szerint III-IV. stádiumban lévő) szívelégtelenséggel járó betegségekben biológiai terápia nem indítható. Az ennél enyhébb szívelégtelenség esetén az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni. Ezzel szemben olyan adatok láttak napvilágot, amelyek szerint egyes biológikumok csökkenthetik a gyulladásos reumatológiai beteg cardiovascularis rizikóját [49, 50]. Anti-TNF- α -kezelés mellett csökken a myocardialis infarctus [51, 52] és az RA-ban gyakoribb szívelégtelenség rizikója [53].

3.4.6. A biológiai terápia legfontosabb kockázata a tuberculosis (tbc) jelentkezése, elsődlegesen TNF- α -gátlók mellett. Biológiai terápia kapcsán az átlagosnál gyakrabban figyeltek meg tbc-reaktívációt és extrapulmonális tbc-t is. A kezelés megkezdése előtt a fertőzés és megbetegedés veszélyét a tbc jelenlegi, országos epidemiológiai helyzete alapján kell mérlegelni. Biológiai terápia megkezdése előtt a betegnél a Tüdőgyógyász Szakmai Kollégium irányelvei szerint tbc-szűrést kell végezni [54]. Az aktív tbc lehetőségének kizárására, illetve látens tbc-fertőzés felderítésére elsősorban valamelyik interferon-gamma- (IFN- γ -) termelésen alapuló tesztet kell elvégezni (B evidencia). Ennek hiányában a klasszikus PPD bőrteszt végzése javasolt, de utóbbinál figyelembe kell venni az álnegativitást vagy álpozitivitást okozó tényezőket. Aktív tbc gyógyulása előtt biológiai terápia nem kezdhető el. Korábban nem kezelt vagy nem megfelelően kezelt, látens tbc, illetve pozitív IFN- γ teszt esetén a biológiai terápiában részesülő személyeket profilaktikus antituberkulotikum-kezelésben kell részesíteni (kilenc hónapig INH vagy

négy hónapig rifampicin monoterápia). A tbc-profilaxist legalább egy hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt kell elkezdni. A biológiai terápiában részesült betegeknek – különösen a tbc egyéb fokozott kockázati tényezőjének megléte esetén – a kezelés befejezése után legalább két évig évente egy alkalommal tbc-ellenőrző vizsgálaton (mellkas-röntgen-, klinikai vizsgálat) kell részt venniük. Miután a rituximab esetében a tbc veszélye kicsi, és jelenleg előzetes TNF- γ -gátló kezelés után alkalmazzuk, amelyet megelőzően már történt tbc-előszűrés, ezért a tbc-szűrés megismétlése nem kötelező, de óvatosságból ajánlott. Ugyancsak ajánlott a kockázati csoportba tartozó betegek biológiai terápia alatti újratesztelése [54–56].

3.4.7. Biológiai terápia mellett a hepatitis B-fertőzés reaktívációját észlelték, ezért a biológiai terápia megkezdése előtt HBV-szűrés szükséges. A HBV-pozitivitás a biológiai terápia relatív kontraindikációját képezi. (Nincs hasonló bizonyíték a hepatitis C kockázatára, ezért a HCV-szűrés nem kötelező, de ajánlott.)

3.4.8. Malignus folyamat esetén tízéves túlélést követően kezdhető biológiai terápia. A bőr basaliomája esetén a várakozási idő öt év.

3.4.9. Terhesség és szoptatás alatt mai tudásunk szerint szintetikus és biológiai DMARD adása nem javasolt. Terhesség átlagosan 3–6 hónap DMARD-mentesség után, nagy körültekintéssel vállalható.

3.4.10. Tervezett védőoltások tekintetében biológiai terápia alatt élő kórokozóval való oltás tilos, és ez a szintetikus DMARD-ok esetében is megfontolandó. Előlt kórokozóval való tervezett vakcináció során az oltás előtt és után az adott biológikumra jellemző felezési időt kell kihagyni. Az abatacept és rituximab, hatásmechanizmusuk révén csökkenthetik a pneumococcus, influenzavírus, illetve a tetanus elleni védőoltások hatásosságát. Ezért a tervezett védőoltásokat a megfelelő kezelés megkezdése előtt célszerű megadni. A vakcinációval kapcsolatban új EULAR ajánlás jelent meg [57].

3.4.11. Elektív műtételnél a sebgyógyulást követően az adott biológikumra jellemző felezési idő eltelte után lehet a biológiai terápiát folytatni. Sürgős műtétek természetesen bármikor elvégezhetők.

3.5. Betegségspecifikus kezelési ajánlások

3.5.1. Rheumatoid arthritis

Az EULAR 2010-ben megjelentette 3 vezérelvből és 15 útmutatásból álló terápiás ajánlását. A helyi szakmai és finanszírozási körülmények figyelembevételével, hazánkban is min-

denképpen ajánlatos alapvetően az EULAR ajánlás [4] és az ehhez készített bizonyítékokat elemző háttéranyag [40] figyelembevétele és lehetőség szerinti követése. A továbbiakban ezt próbáljuk hazai viszonyokra adaptálni. (A részleteket, háttérmagyarázatokat és irodalmi hivatkozásokat illetően utalunk a két közleményre.)

Vezérelvek:

1. Az RA kezelését elsősorban reumatológusok végezzék.
2. A kezelést a legoptimálisabb stratégiával, a beteg beleegezésével kell végezni.
3. A kezelés költséghatékonyágát mindig mérlegelni kell.

Ajánlások:

1. A diagnózis megállapítását követően a szintetikus betegségmódosító terápiát haladéktalanul el kell kezdeni (Ia evidenciaszint, A az ajánlás ereje).

A betegség kezdetekor a „terápiás ablak” maximum 3–6 hónap. Minden késlekedés bizonyítottan rontja a klinikai és radiológiai kimenetelt, miközben korai DMARD-kezeléssel a betegek jelentős részénél remisszió (DAS28 $\leq 2,6$) vagy alacsony betegségaktivitás (LDA; DAS28 $\leq 3,2$) érhető el. Ehhez néhány esetben nem szükséges az RA biztos diagnózisa [5], hanem már feltételezett diagnózis esetén is elkezdhető a kezelés.

2. Mindenképpen remisszió vagy LDA elérése a cél minden betegben, ameddig ezt el nem érjük, gyakran (1–3 havonta) igazítani és monitorozni kell a kezelést (Ib, A).

A remisszió vagy az LDA szignifikánsan jobb kimenetelhez vezet. RA-ban, főleg korai esetekben a remisszió a minél korábban elérendő cél, míg tartósan (évek óta) fennálló betegség esetén az LDA is megfelelő alternatíva. A cél folyamatos szem előtt tartása mellett 1–3 havonta végzett felmérés és terápiamódosítás célravezetőbb, mint a véletlenszerű gondozás. A célt (remisszió vagy LDA) optimálisan 3 hónapon (de legkésőbb 6 hónapon) belül el kell érni. A kontroll időpontokban az aktivitás leérése optimálisan komplex mérőeszközökkel (DAS28, SDAI vagy CDAI) történhet.

3. Aktív RA-ban az MTX az első választás (Ia, A).

Mint láttuk, a hatás-kockázat tekintetében az MTX az első választandó szer. Magasabb (heti 20–25 mg) adagban bizonyítottan hatékonyabb, mint alacsonyabbakban (heti 15 mg). Az MTX monoterápiában is igen hatékony, és jelentősen fokozza a biológikumok hatékonyságát is. Hosszú távon is biztonságos. Az MTX hatékony DMARD-naiv, korai RA-betegekben. Az MTX

más DMARD monoterápia után adva is hatékony. Orális MTX ellenjavallata esetén parenteralis MTX javasolt.

4. Methotrexat-ellenjavallat vagy toxicitás esetén leflunomid, sulfasalazin vagy injekciós arany adása javasolt (Ia, A).

Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a LEF, SSZ vagy arany az MTX-nél kevésbé hatékony volna. Mivel azonban az MTX kapcsán rendelkezünk a legtöbb bizonyítékkal, a három szer valamelyikét csak MTX-ellenjavallat vagy -intolerancia esetén szabad adni. Az antimaláriás szerek (CQ) hatékonysága mérsékelt, de kombinációban viszonylag gyakran alkalmazzák. Ezért a CQ-t csak az említett szereket követően, vagy kombinációban javasolt adni.

5. DMARD-naív betegekben, a kortikoszteroid adásától függetlenül, inkább monoterápia, mintsem kombináció adása javasolt (Ia, A).

Az elmúlt két évtizedben néhány vizsgálat azt sugallta, hogy a DMARD kombináció klinikai előnyt jelentene MTX monoterápia mellett is aktív betegség esetén. Azonban ezek nem megfelelően kontrollált vizsgálatok voltak, és a reagáló betegek aránya a kombinációs csoportban nem volt magasabb, mint a monoterápiát kapókban. Ráadásul a legtöbb kombinációs vizsgálatban kortikoszteroidot is kaptak a betegek, ami magyarázhatja a DMARD kombináció látszólagos előnyét. Újabb vizsgálatok nem erősítik meg a kombináció jogosságát, és DMARD-naív betegekben a kombináció biztonságossága is rosszabb, mint a monoterápiáé.

6. A kezelés kezdetén kis dózisu kortikoszteroid kezelés (a bázisszer mellett adva) fokozza a hatékonyságot, de a szteroid adagját a klinikai választól függően mielőbb csökkenteni kell (Ia, A).

A betegség első hónapjaiban a DMARD mellé adott kis dózisu (<10 mg/nap) kortikoszteroid egyértelműen javítja a kimenetelt. Ebben a helyzetben a kortikoszteroid nemcsak tüneti szer, hanem DMARD-ként is viselkedik. A betegség kezdetén rövid ideig nagyobb szteroidadagokkal érdemes kezdeni. A klinikai helyzettől és a toxicitástól függően a kortikoszteroid adagját amilyen hamar lehet, csökkenteni kell, majd a szteroid el is hagyható.

7. Ha az első bázisterápiával a cél nem érhető el és rossz prognosztikai faktorok állnak fenn, biológiai terápia, rossz prognózis hiányában másik bázisszerre váltás ajánlott (V, D).

A prognózist (kimenetelt) már a betegség kezdetén fel kell mérni. Bizonyítottan rossz kimenetelt jelent a) az RF és/vagy citrullinált peptid/protein elleni autoantitest (ACPA) szeropozitivitás, különösen a magas koncentráció; b) a magas betegségaktivitás (komplex mérőskálán), illetve magas duzzadt ízületi szám és CRP/We; c) korai radiológiai erőzők. A közelmúltban validált mátrix és más rizikómodellek alkalmazhatók a kimenetel megítélésére. (Egy példát a mátrixalapú rizikóbecslésre a Függelék 9.2. pontja tartalmaz.) Az első vonalbeli kezelésre nem reagáló, de az említett rossz prognosztikai faktorokkal nem rendelkező betegeknél másik szintetikus DMARD-ra váltás, majd 3-6 hónapos kezelés ajánlott. Az MTX monoterápia után is aktív, rossz prognózisú betegségben biológikum és DMARD kombinációt kell indítani. Utóbbi esetben, 3 hónapos MTX monoterápia után is aktív betegekben a biológikum mellé adott MTX mellett jobb kimenetelt észleltek, mint SSZ+HCQ adása esetén.

8. Amennyiben a beteg nem reagál egyik vagy másik szintetikus immunszuppresszív szerre, a kortikoszteroid adásától függetlenül, biológiai terápiát kell kezdeni: valamelyik TNF- α -gátló lehet az első választás, MTX-szel kombinálva (Ib, A).

Jelenleg az öt TNF- α -gátló és tocilizumab adható szintetikus DMARD hatástalansága után. A rituximab és abatacept második választás lehet. A TNF- α -gátlók első választása a szakértők véleménye, a tocilizumab és abatacept elterjedésével ez az ajánlási pont módosulhat, hiszen mindkettő alkalmazható első vonalban is.

9. Az első TNF- α -gátló kudarca esetén másik TNF- α -gátló, rituximab, tocilizumab vagy abatacept javasolt (Ib, A).

Mint láttuk, a rituximab, tocilizumab, golimumab és abatacept esetén rendelkezünk elég bizonyítékkal arra vonatkozóan, hogy az első TNF- α -gátló kudarca esetén hatékonyak [40], míg az infliximab, etanercept és adalimumab egymás közötti váltására vonatkozóan igen kevés az adat [40].

10. Refrakter, súlyos RA esetén, amennyiben a fenti szintetikus bázisszerek és biológikumok kontraindikáltak, kivételes esetben azathioprin, ciklosporin A, vagy nagyon ritkán cyclophosphamid is adható (Ia, B).

Az RA több évtizedes tartama esetén előfordulhat, hogy a betegség minden említett szintetikus és a 9 biológiai DMARD-ra is refrakter. Ezért megvan az elvi lehetőség ezen három szer alkalmazására, de ezeknél a kockázat már jelentősen meghaladhatja az elvárt eredményt. Egyéb, korábban szóbaeső DMARD-ok (D-penicillamin,

minocyclin, orális arany, tacrolimus és chlorambucil) alkalmazhatóságát teljesen elvetették.

11. Minden betegnél intenzív monitorozás szükséges, flexibilis terápiaváltással (Ib, B).

Ennek számos elemét korábban már ismertettük. Az intenzifikált stratégia része a MTX-szteroid és MTX-biológikum kombináció, a szoros monitorozás és a kudarc esetén gyors váltás, mindaddig, amíg valamelyik kezelési célt (remisszió vagy LDA) el nem érjük. Mindez különösen a rossz prognózist mutató betegekben válhat szükségessé.

12. Amennyiben a beteg tartós remisszióban van és már a kortikoszteroidokat is elhagytuk, a biológiai szer adagja is csökkenthető, különösen ha a beteg kombinációban szintetikus bázisszert szed tovább (IIIb, B).

Ma már több klinikai vizsgálatból származó bizonyíték és metaanalízis eredmény utal arra, hogy remisszió elérése után a biológiai terápia felfüggesztése megfontolható, bár az ezután esetleg bekövetkező relapsus nehezebben uralható [58, 59]. Ezért csak hosszabb (>12 hónapos) remisszió után kezdhető el a biológikum adagjának fokozatos és óvatos csökkentése, majd elhagyása. Elsőként a kortikoszteroidot szükséges elhagyni, és ha a remisszió fennmarad, kezdhető el a biológikum elvonása. Utóbbi a dózisok közti időtartam növelését vagy dóziscsökkentést jelent, miközben a teljes dózisi szintetikus DMARD kezelést folytatni kell.

13. További, hosszú távú remisszió esetén a szintetikus bázisszer adagcsökkentése is megkísérelhető, a beteg és orvos közös döntése alapján (IV, C).

Miután a kortikoszteroid és a biológikum is elhagyásra került, és még mindig tartós remisszió áll fenn, megkísérelhető a szintetikus DMARD leépítése is, de erre vonatkozóan valóban nagyon kevés bizonyíték áll rendelkezésre. A dóziscsökkentés az orvos és beteg közös döntése alapján kezdődik el. A szintetikus DMARD teljes elhagyása előbb-utóbb valószínűleg a betegség fellángolásához fog vezetni.

14. Nagyon rossz prognózis esetén elsőként is methotrexatot tartalmazó kombináció vagy biológiai szer indítható (IIb, C).

Igen kis számú betegnél, nagyon rossz prognózis esetén, az anti-TNF- α biológikum+MTX kombinációval való indítás is szóbajön. Erre vonatkozó bizonyíték csak TNF- α -gátlókra van. Néhány vizsgálatban az MTX-naív

betegekben elsőként alkalmazott TNF- α -gátló és MTX mellett nagyobb arányban alakult ki kedvező klinikai válasz, mint MTX monoterápia kudarca után.

15. A követés és terápiamódosítás során a betegségaktivitás mellett figyelni kell a strukturális károsodásra (radiológiai progresszió), a társbetegségekre és a biztonságra (IIIb, C).

A terápia során végig mérlegelni kell a haszon-kockázat arányt és a társbetegségeket. A kezelés mellett felgyorsuló radiológiai progresszió aktívabb stratégiát von maga után.

Az EULAR ajánlás alapján tehát, a korábbi hazai ajánlásokhoz [1, 2] képest

- az MTX/DMARD monoterápia utáni kombináció elvethető;
- az MTX monoterápia utáni stratégiát a prognózis dönti el, pl. valamely rizikómodell alapján (közepes-jó prognózis: más DMARD-ra váltás, rossz prognózis: biológikum + DMARD);
- ajánlott az MTX monoterápiára kiszámolt prognózis modellek alapján a 30% alatti RRP értéket közepes-jó prognózisnak, a 30% feletti RRP értéket rossz prognózisnak tartani. 40% feletti RRP érték esetén a prognózis kifejezetten rossz, ez esetben fontolható meg az első vonalban alkalmazott biológiai terápia + MTX (a példát lásd a Függelék 9.2. pontban);
- legalább 12 hónapos remisszió esetén a kortikoszteroid leépítése és elhagyása, majd a biológiai terápia adagjának csökkentése vagy az intervallumok növelése megkísérelhető. Mai tudásunk szerint a biológiai terápia teljes elhagyása nem ajánlott, mert ez az esetek döntő többségében korai relapsust eredményez. A szintetikus DMARD kezelés folytatása ajánlott.
- Újabb elemzések alapján a DAS28 $\leq 2,6$ szint elérése esetén is lehetséges aktív synovitis. Ezért a teljes remisszió ajánlott határa SDAI = 3,3, CDAI = 2,8 (ezek kb. DAS28 2 pontnak felelnek meg). Javasolt a „4 $\times$ 1”-es feltétel figyelembevétele is: legfeljebb egy nyomásérzékeny, legfeljebb egy duzzadt ízület, az aktivitás értéke legfeljebb 1 cm (10 mm) a VAS-on és legfeljebb 1 mg/dl (10 mg/l) CRP együttes fennállása esetén mondható ki teljes remisszió. (Az RA remisszióra vonatkozó EULAR/ACR ajánlás jelenleg készül.)

Ezek szerint az ajánlás a prognózis alapján a következőképpen módosul:

1. A biztosan kórismézett (ACR/EULAR ajánlásban ≥ 6 pont 10-ből), kedvező-közepes prognózisú, aktív RA esetén MTX (ellenjavallat esetén napi 20 mg LEF vagy

napi 2000 mg SSZ) monoterápia indítása, és heti 20 mg-ig való feltitrálása javasolt. Amennyiben a remisszió (korai RA esetén) vagy LDA (tartós RA esetén) 3 hónapos, effektív dózisú DMARD-kezelés mellett bekövetkezik, a terápia folytatása, ellenkező esetben más DMARD monoterápiára váltás javasolt. Kortikoszteroid adása az első 3-6 hónapban javasolt.

- Amennyiben három hónapos, effektív dózisú DMARD monoterápia ellenére az alapbetegség aktív (DAS28 >3,2), biológikum + MTX kombináció indítása javasolt. Az első biológikum TNF- α -gátló lehet, de tocilizumab vagy abatacept is alkalmazható, mivel annak alkalmazási előírata szerint ma ez is első vonalban alkalmazható készítmény. Az MTX továbbra is teljes dózisban alkalmazandó. MTX ellenjavallat esetén, amennyiben az alkalmazási előírat engedi, a biológikum monoterápiában adható, vagy más DMARD-dal történő kombinálása javasolt. Oralis MTX intolerancia esetén először parenteralis MTX megkísérelhető. Amennyiben 12 hét (3 hónap) után a DAS28 csökkenése nem éri el a 0,6-et, a biológikum hatástalansága mondható ki. Ha nem sikerül a remisszió vagy LDA elérése, vagy az adott biológikum mellett felfüggesztést indokló mellékhatás jelentkezik, másik biológikumra váltás indokolt. A második és további kezelések stratégiája az elsővel megegyező.
- Azok a betegek, akiknél az RA diagnosztikus pontjából legalább nyolc igazolható, rheumatoid faktor és/vagy ACPA-szintjük közepes vagy magas, gyulladásos aktivitásuk 5,1 DAS28 pont felett van, első panaszuk óta még nem telt el 6 hónapnál hosszabb idő, és a betegségük prognózisa rossz, rögtön MTX és biológikum kombinált kezelés kezdhető. A korai biológiai terápia csak az adott készítmény hatályos alkalmazási előírának figyelembevételével történhet.
- Amennyiben a 2. és 3. pontban leírt stratégia során teljes remisszió alakul ki, és legalább 12 hónapon át fennmarad, a kortikoszteroidok elhagyása után a biológiai terápia leépítése megkezdhető (az intervallumok növelésével vagy dóziscsökkentéssel), miközben a szintetikus DMARD adását változatlan dózisban folytatjuk. Újabb 12 hónapos remissziót követően a szintetikus DMARD adagja is fokozatosan csökkenthető. A terápia fokozatos leépítése során a beteg mindenkor állapotát és a betegség prognózisát folyamatosan szem előtt kell tartani. A teljes elhagyásra kicsi az esély, mert az adatok szerint a betegek nagy részében újból aktivitás jelentkezik. A gyógyszerleépítés szempontjából az LDA nem elégséges.

3.5.2. Spondylitis ankylopoetica

A biológiai terápia a módosított New York-i vagy az új ASAS klasszifikációs kritériumok szerinti [8] diagnózis fennállása esetén kezdhető meg.

Axialis érintettségő SPA-ban a bizonyítékok alapján csak a NSAID, majd biológiai terápiától várható siker; perifériás SPA-ban az RA-ban is alkalmazott szintetikus DMARD szerek megpróbálhatók [60].

Az SPA kezelése során az ASAS/EULAR 2006-ban publikált 10 irányelvét vesszük alapul [60], amely 2009-ben némi módosításon esett át (www.asas-group.com):

- Az SPA kezelésének kialakításában szereplő tényezők:
 - a betegség aktuális manifesztációi (axialis, perifériás, enthesialis, extraarticularis tünetek és jelek,
 - az aktuális tünetek mértéke, klinikai leletek és prognosztikai indikátorok (betegségaktivitás/gyulladás, fájdalom, funkció, rokkantság, fogyatékos-ság, strukturális károsodás, csípőérintettség, gerincdeformitások),
 - általános klinikai státusz (kor, nem, társuló betegségek, alkalmazott gyógyszerek),
 - a beteg kívánságai és elvárásai.
- Az SPA-s betegek monitorozásának magába kell foglalnia: a beteg kórtörténetét (pl. kérdőívek), klinikai paramétereit, laboratóriumi tesztjeit és képalkotó vizsgálatait, valamennyit összhangban a klinikai megjelenéssel és az ASAS „core set”-tel. A monitorozás gyakoriságát egyénenként kell meghatározni a tünetektől, súlyosságtól és gyógyszeres kezeléstől függően.
- Az SPA optimális gondozása a nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelések kombinációját igényli (Ia-Ib, A).
- Az SPA nem gyógyszeres kezelésének magába kell foglalnia a betegek oktatását és a rendszeres testmozgást. Az egyéni és csoportos fizioterápiát kell fontolóra venni. A betegkegyesületek és önszervező csoportok hasznosak lehetnek (Ib-IIa, A-B).
- A NSAID-ok első vonalbeli szerként ajánlottak fájdalomban és merevségben szenvedő SPA-s betegek kezelésében. Azoknál, akik fokozott gastrointestinalis (GI) rizikóval rendelkeznek, nem szelektív NSAID-ok plusz gyomorvédő szerek, vagy szelektív COX-2-inhibitorok használhatók (Ib, A).
- Analgetikumok, mint a paracetamol és az opioidok, megfontolhatók azon betegek fájdalomcsökkentésé-

re, akik számára a NSAID-ok elégtelenek, kontraindikáltak és/vagy rosszul tolerálhatók (evidencia nincs).

7. A musculoskeletalis gyulladás helyére lokálisan adott kortikoszteroid injekciók megfontolhatók. A szisztémás kortikoszteroidok használatát axialis betegségben nem támasztják alá bizonyítékok (Ib, B).
8. Axialis SPA-ban nincs bizonyíték a betegségmódosító reumaellenes szerek (DMARD-ok) hatékonyságára, beleértve a sulfasalazint és a methotrexatot az axialis betegség kezelésében. A sulfasalazin megfontolható perifériás arthritises betegeknél (Ia, A).
9. Anti-TNF- α -kezelést kell kapnia azoknak a betegeknek, akiknek tartósan aktív betegségük van az ASAS ajánlások szerinti hagyományos kezelésekre ellenére (Ib, A). Nem támasztja alá bizonyíték a DMARD-ok szükségszerű használatát az anti-TNF- α -kezelés előtt vagy azzal együtt axialis betegségben szenvedő betegekben.
10. Teljes csípőarthroplastica megfontolandó életkortól függetlenül azon betegeknél, akiknek makacs fájdalom, rokkantságuk van, és a strukturális károsodás radiológiai bizonyítéka fennáll. Gerincműtét, pl. korrekciós osteotomia és stabilizációs eljárások válogatott betegekben hasznosak lehetnek (IV, D).

Ezek alapján a betegek 70%-ában jelentkező axialis SPA-ban, mivel a szintetikus DMARD-ok hatékonysága nem bizonyított, a biológiai terápia elkezdésének további feltétele (a 2009-ben módosított ASAS ajánlás szerint (www.asas-group.com), hogy legalább két, különböző NSAID maximális, ill. tolerálható dózisban, összesen legalább 4 hétig, igazoltan nem csökkenti a betegség aktivitását (BASDAI ≥ 4 ; lásd alább). (Megjegyzés: a biológiai terápia alatt a NSAID a kezelőorvos megítélése szerint tovább adható, illetve elhagyható, de a betegség kezelése alapjának tekintendő rendszeres gyógytorna folyamatosan végzendő.)

Amennyiben a beteg dominálón SPA-hoz csatlakozó perifériás ízületi gyulladásban szenved, akkor a módosított ASAS ajánlás szerint egy bázisterápiás próbálkozás, lehetőleg sulfasalazin adása, javasolt, de nem kötelező a biológiai terápia megkezdése előtt. (Megjegyzés: RA-val ellentétben a biológiai terápia végzésének nem feltétele „bázisterápiás” készítmény párhuzamos adása, a már elkezdett „bázisterápiás” szer további folytatása a kezelőorvos döntése szerint történik.)

Amennyiben a beteg fő panasa az enthesitis, akkor további feltétel, hogy legalább két lokális kortikoszteroid injekció ellenére a betegség aktív marad. (Megjegyzés: a biológiai terápia alatt a lokális injekciók adásának nincs ellenjavallata.)

A betegség aktivitását a BASDAI-val határozzuk meg. Aktívnek tekinthető az SPA, ha a BASDAI (0–10) átlaga >4 . Amennyiben az index átlaga nem éri el a 4-et, akkor az SPA kezelésében és a biológiai terápiák alkalmazásában jártas szakorvos véleménye alapján is elkezdhető a kezelés. A véleménynek a klinikai tünetek súlyosságán és az akut fázis fehérvérké magas szintjén (We, CRP) és a képalkotó eljárások (gyors radiológiai progresszió a hagyományos röntgenfelvételen, gyulladásos aktivitás a gerinc és a sacroiliacalis ízületekben MR-felvételeken) eredményén kell alapulnia.

A BASDAI-érték (0–10) a kezelés 12–14. hetére legalább 50% relatív vagy 2 egység abszolút csökkenése esetén tekinthető a biológiai terápia hatásosnak. Amennyiben ez a feltétel nem teljesül, az adott biológiai terápiát nem lehet tovább folytatni. A BASDAI-t a kezelés folytatása során 3 havonta mérni kell, amennyiben legalább két egymást követő alkalommal a 14. héten elért javuláshoz képest az index romlik, a kezelést abba kell hagyni.

A biológiai terápia leépítésére, illetve elhagyására vonatkozóan SPA-ban egyáltalán nincsenek bizonyítékok.

3.5.3. Arthritis psoriatica

A psoriasis a bőrt és az ízületeket egyaránt érintheti, ezért a diagnosztika és a betegség nyomon követése a bőrgyógyász és a reumatológus szakorvos közös feladata. Amennyiben a bőrelváltozás dominál, a bőrgyógyász, amennyiben az arthritis áll előtérben, a reumatológus indikálja a biológiai terápia megkezdését. A bőrbetegség biológiai terápiája az arra törzskönyvezett gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint történik.

Az APs kórisméjét az elfogadott kritériumrendszerek (lásd fent) egyikével igazolni kell. A klasszikus, ismertetett Moll-Wright-rendszer mellett, axialis érintettségű APs esetén az ASAS kritériumrendszer [9] is használható.

Az APs kezelésekor a GRAPPA csoport 2009-ben publikált ajánlását javasolt szem előtt tartani [61].

Ezek szerint a különböző formákban az alábbi gyógyszerek alkalmazása javasolt (zárójelben az ajánlás erőssége):

1. Perifériás arthritis
 - enyhe: NSAID (A), intraarticularis kortikoszteroid injekciók (D)
 - középsúlyos-súlyos: sulfasalazin (A), LEF (A), MTX (B), CsA (B), majd TNF- α -gátló (A)
2. Axialis APs:
 - enyhe-középsúlyos: NSAID (A), fizioterápia (A), oktatás, analgetikumok, lokális injekció a sacroiliacalis ízületbe (A)
 - középsúlyos-súlyos: TNF- α -gátlók (A)

3. Enthesitis

- enyhe: NSAID, fizioterápia, kortikoszteroidok (D)
- középsúlyos: DMARD-ok (lásd előbb) (D)
- súlyos: TNF- α -gátlók (A)

4. Dactylitis

- minden esetben: NSAID (D), kortikoszteroidok (D)
- rezisztens: DMARD-ok (lásd fent) (D)
- súlyos: infliximab (A)

Az aktív betegség határértékei, az izolált dactylitis és az enthesitis mérési módja nincsenek meghatározva. A szakértők véleménye szerint a perifériás arthritis értékelésére a DAS28 rendszer jó közelítést ad, az axialis érintettség a BASDAI útján jól jellemezhető. Ezért az APs aktivitásának határértékeiként a DAS28 (vagy SDAI, CDAI) RA értékeit, az axialis érintettség aktivitási határaként az SPA BASDAI határértéket kell a biológiai terápia indikációs határértékeiként tekinteni. (A bőrbetegség aktivitását a bőrgyógyász határozza meg a PASI alapján.)

A radiológiai károsodás az APs-re módosított Sharp-, Sharp-van der Heijde- vagy Ratingen-skálákkal egyaránt mérhető. A három hónap alatti legalább 10%-os progresszió tekinthető a biológiai terápia indokának.

A fenti ajánlás szerint tehát a perifériás APs DMARD-terápiájában az MTX (oralis vagy parenteralis), LEF, SSZ és CsA alkalmazása elfogadott. A biológiai terápia azokban a betegekben kezdhető meg, akik legalább három hónapon át 20 mg/hét MTX- vagy 20 mg/nap LEF- vagy 2000 mg/nap SSZ- vagy 2,5 mg/tskg/nap CsA-kezelésben vagy ezek alacsonyabb adagú kombinációjában részesültek, és gyulladásos aktivitásuk nem csökkent vagy a kezelést mellékhatások miatt le kellett állítani.

Axialis APs-ben, az SPA-hoz hasonlóan, a biológiai terápia két NSAID-kurzus hatástalansága (BASDAI >4) esetén, reumatológiai szempontból, haladéktalanul megkezdhető.

Enthesitis és dactylitis esetén NSAID, kortikoszteroid, DMARD, majd TNF- α -gátló sorrend használható.

A terápia hatékonyságát illetően az APs remissziós kritériumai a Psoriatic Arthritis Remission Criteria (PsARC) vagy Clegg-féle kritériumokként ismertek, egyes gyógyszervizsgálatokban kerültek alkalmazásra, azonban még klinikai validálás alatt állnak. Ezért egyszerűsége miatt a biológiai terápia hatásmérésére hazánkban APs esetén is a DAS28 (perifériás arthritis), illetve a BASDAI (axialis érintettség) értékeket kell alkalmazni.

A biológiai terápia leépítésére, illetve elhagyására vonatkozóan APs-ben nincsenek bizonyítékok.

3.5.4. Juvenilis idiopathiás arthritis

A polyarticularis JIA kezelésére a korai szakban NSAID-, kortikoszteroid- és, a felnőttkori RA-hoz hasonlóan, szintetikus

DMARD kezelés (kezdetben optimálisan 10 mg/m²/hét MTX) adása javasolt. JIA-ban mind az oralis, mind a parenteralis MTX indikált.

Biológiai terápia indítható, ha polyarticularis JIA-ban a betegség legalább 3 hónapig adott 15 mg/m²/hét MTX-kezelés ellenére aktív, azaz 5 vagy több ízület duzzadt és 3 vagy több ízület mozgáskorlátozott, fájdalmas, érzékeny és a We gyorsult vagy a CRP emelkedett, illetve a beteg állapota 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.

A kezelés eredménytelen, és az adott szer abbahagyása, váltás szükséges, amennyiben 3 hónap után a javulás mértéke nem érte el a 30%-ot legalább 3-ban a következő paraméterek közül:

1. duzzadt ízületek száma (66 ízület),
2. a mozgáskorlátozott ízületek száma (71 ízület),
3. az orvos általános értékelése (VAS),
4. a beteg vagy a szülő általános értékelése (VAS),
5. CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire),
6. vörösvérsejt-süllyedés (We).

3.6. Egyéb gyakorlati megfontolások

3.6.1. Rendszeres ellenőrzések DMARD-kezelés mellett

Az MTX-kezelés indításakor a máj- és vesefunkció, vérkép, mellkas-röntgenvizsgálat végzendő el. Az első hat hónapban havonta, majd kéthavonta kell vérkép-, máj- és vesefunkció-ellenőrzéseket végezni. A LEF-kezelés elején kéthetente, majd az első hat hónapban havonta vérkép-, májfunkció-, vesefunkció-ellenőrzés indokolt. Ezt követően a laborkontrollokat 1-2 havonta kell végezni. SSZ-kezelés mellett az első 3 hónapban 2-4 hetente, majd háromhavonta vérkép-, májfunkció-ellenőrzés javasolt. CQ-terápia mellett félévente vérkép- és szemészeti ellenőrzés szükséges. A ritkán alkalmazott CsA-, AZA-, CPH- és aranykezelés mellett havonta vérkép-, vizelet-, máj- és vesefunkció-ellenőrzés ajánlott.

A biológiai terápiában részesülő beteg nyomon követése során a rutin ellenőrzésen kívül (általános állapot, fizikális állapot, vitális paraméterek, rutin laboratóriumi vizsgálatok) különös gonddal kell kísérni a hematológiai, infektológiai, kardiológiai vagy autoimmun jelenségeket. Mellkas-röntgenfelvétel készítése negatív anamnézis esetén is félévente szükséges. A kezelés indokál szolgáló alapbetegség aktivitásának mérése és dokumentálása háromhavonta javasolt. A biológiai terápia beszüntetése után is indokolt a betegek ellenőrzése az esetleges késői mellékhatások (malignitás, demyelinizáló betegség) észlelése érdekében. Ezért legalább háromhavonta a kezelést végző kijelölt intézményben történő dokumentált klinikai vizsgálat javasolt.

3.6.2. A betegségmódosító terápia alkalmazásának feltételrendszere hazánkban

A szintetikus DMARD kezelést minden, az arthritisek kezelésében járatos reumatológus folytathatja.

A biológiai terápiát az indokul szolgáló betegség diagnosztizálásában, kezelésében és gondozásában tapasztalatot szerzett, arthritiscentrumban dolgozó szakorvos vezetheti. A kezelésben olyan egészségügyi szakdolgozó működhet közre, aki hasonló tapasztalatot és képzettséget szerzett. A biológiai terápia vezetése a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium által feljogosított osztályon és a hozzá csatolt kórházi szakambulancián történhet. (Ezek listája a Függelék 9.3. pontjában található.)

3.6.3. Biológiai terápiás készítmények klinikai gyógyszervizsgálatára vonatkozó alkalmasság feltételei

A klinikai gyógyszervizsgálatok végzésének feltételeit hazánkban a hatályos jogszabályok részletesen tartalmazzák. A vizsgálóhely személyi és tárgyi feltételeinek meglétéért a megbízó a felelős. A feltételeknek való megfelelést a jogszabályban felhatalmazott testület bírálja el, és azok megléte esetén a gyógyszerügyi hatóság engedélyezi a vizsgálat lefolytatását.

Az ízületi gyulladások kezelésére szolgáló biológiai terápiás készítmények klinikai gyógyszervizsgálata során a felsorolt szereplőkre különösen nagy felelősség nehezedik a kifejlesztett gyógyszerek hatásmechanizmusa, a befolyásolni kívánt biológiai válasz összetettsége és a megcélzott betegség önmagában is kockázatos volta miatt. Az ízületi gyulladásos betegek és a reumatológiai szakma elsődleges érdeke, hogy klinikai gyógyszervizsgálat során a betegek a lehető legnagyobb biztonságban legyenek. Ez a jelen ajánlás szakmai előírásainak betartásával képzelhető el. A nemzetközi irányelvek és a hazai előírások szerint az ízületi gyulladásos betegek betegségmódosító és biológiai válaszmódosító terápiáját csak megfelelő felkészültségű és tapasztalattal rendelkező szakorvos vezetheti. Ez különösen érvényes a még nem regisztrált biológiai vagy nem biológiai, de célzott terápiás vizsgálati készítményekre.

Ezért az ajánlás hatálya alá tartozó klinikai gyógyszervizsgálat vizsgálatvezetője vagy legalább társvizsgálója az ajánlás alapján feljogosított betegellátó egység dolgozója, a vizsgálóhely csak ilyen szolgáltató reumatológiai betegellátó egysége lehet.

3.6.4. Biológiai terápia folytatása a klinikai vizsgálat befejezése után

Különleges helyzetet teremt, amikor a beteg a klinikai vizsgálat befejezése után áttér a társadalombiztosítás által támo-

gatott biológiai terápiára. A klinikai vizsgálat során adott kezelés hatására a vizsgálat végén a betegek többségének alapbetegsége nem aktív, ezek alapján tehát nem felelnének meg a biológiai terápia megkezdési feltételeinek. Másrészt viszont a biológiai terápia abbahagyása a vizsgálat végén rövidesen relapsust eredményez. Ezért, amennyiben a klinikai vizsgálatba történő bevonás eleve is megfelelt a jelen szakmai ajánlásban ismertetett feltételeknek, akkor a klinikai vizsgálat során alkalmazott, vagy más biológikummal való kezelés folytatható. Ellenkező esetben a biológiai terápia újakezdésekor a biológiai terápiára való alkalmasság feltételeinek (pl. DAS28 >3,2) teljesülniük kell.

3.6.5. A társadalombiztosítási támogatás igénybevétele

A biológiai terápiát folytató centrumnak biztosítania kell, hogy a kezelés az ajánlásban foglalt irányelvek és gyakorlati kivitelezési utasítás betartásával történjen. A társadalombiztosítási támogatás igénybevételekor a hatályos finanszírozási előírásokat be kell tartani. Ezek adott esetben eltérhetnek a szakmai szabályoktól.

4. Rehabilitáció

A szintetikus és biológiai DMARD-terápiában részesülő arthritises betegek rehabilitációjának az alapbetegség reumatológiai rehabilitációs szakmai szabályai szerint kell folynia. Ezekhez a kezelésekhez nem kapcsolódik speciális funkcionális zavar.

5. Gondozás

A betegségmódosító terápiában részesülő arthritises betegek gondozásában a legfontosabb feladat a kezelőorvossal (biológiai terápia esetén a centrummal) való folyamatos kapcsolattartás és együttműködés biztosítása. Ez a centrum, a beteg kezelő háziorvos és a reumatológiai szakrendelés közös feladata. Ajánlott speciálisan képzett és elkötelezett szakdolgozók (nővér, asszisztens) bevonása. A részletes tájékoztatást meg kell adni a betegnek, és ennek megtörténtét dokumentálni kell. A beteget el kell látni betegkártyával, amely tartalmazza a kezelőorvos elérhetőségét.

6. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A klinikai hatásosság indikátorait, a DMARD-kezelés megkezdésének és hatásmérésének módszereit és a követés feladatait leíró fejezetek tartalmazzák.

7. A bevezetés feltételei

A biológiai terápia hazai feltételeit a 3.6.2. pont és a centrumlista (Függelék 9.3. pont) részletezi.

8. Irodalom

- [1] Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról. Magyar Reumatol., 2005; 46: 199-255.
- [2] Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról (1. módosított változat). Egészségügyi Közlöny, 2008; 58: 2811-2846.
- [3] Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az ízületi gyulladások betegségmódosító terápiájáról. Egészségügyi Közlöny, 2008; 58: 1382-1395.
- [4] Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C., et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 964-975.
- [5] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., et al.: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 1580-1588.
- [6] Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., Weisman, M. H. (eds): Rheumatoid arthritis. Mosby-Elsevier, Philadelphia, 2009.
- [7] Szekanecz, Z., Balogh, Zs., Géher, P., et al.: Az ízületi gyulladások korszerű diagnosztikája és terápiája. Orvostovábbképző Szemle, 2005; 12 (Suppl.): 11-17.
- [8] Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Landewe, R., et al.: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann. Rheum. Dis., 2009; 68: 777-783.
- [9] Sieper, J., van der Heijde, D., Landewe, R., et al.: New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann. Rheum. Dis., 2009; 68: 784-788.
- [10] Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., et al.: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum., 2006; 54: 2665-2673.
- [11] Suarez-Almazor, M. E., Belseck, E., Shea, B., et al.: Methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; Issue 2, CD000957.
- [12] Felson, D. T., Anderson, J. J., Meenan, R. F.: Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. Arthritis Rheum., 1992; 35: 1117-1125.
- [13] Felson, D. T., Anderson, J. J., Meenan, R. F.: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. Arthritis Rheum., 1990; 33: 1449-1461.
- [14] Katchamart, W., Trudeau, J., Phumethum, V., Bombardier, C.: Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst. Rev., 2010; Issue 4, CD008495.
- [15] Donahue, K. E., Gartlehner, G., Jonas, D. E. et al.: Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann. Intern. Med., 2008; 148: 124-134.
- [16] Maetzel, A., Wong, A., Strand, V., et al.: Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. Rheumatology (Oxford), 2000; 39: 975-981.
- [17] Weinblatt, M. E., Weissman, B. N., Holdsworth, D. E., et al.: Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. 84-month update. Arthritis Rheum., 1992; 35: 129-137.
- [18] Felson, D. T., Anderson, J. J., Meenan, R. F.: The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. Arthritis Rheum., 1994; 37: 1487-1491.
- [19] Chen, J., Liu, C., Lin J.: Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst. Rev., 2006; Issue 4, CD004524.
- [20] Takken, T., Van der Net, J., Helders, P. J.: Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst. Rev., 2001; Issue 3, CD003129.
- [21] Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum., 1996; 39:723-731.
- [22] Ortiz, Z., Shea, B., Suarez-Almazor M., Moher, D., et al.: Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst. Rev., 2000; Issue 2, CD000951.
- [23] Hoekstra, M., Haagsma, C., Neef, C., et al.: Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2004; 31: 645-648.
- [24] Osiri, M., Shea, B., Robinson, V., et al.: Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst. Rev., 2003 Issue 1, CD002047.
- [25] Strand, V., Cohen, S., Schiff, M., et al.: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch. Intern. Med., 1999; 159: 2542-2550.
- [26] Emery, P., Breedveld, F. C., Lemmel, E. M., et al.: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 2000; 39: 655-665.
- [27] Dougados, M., Emery, P., Lemmel, E. M., et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. J. Rheumatol., 2003; 30: 2572-2579.
- [28] Scott, D. L., Smolen, J. S., Kalden, J. R., et al.: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. Ann. Rheum. Dis., 2001; 60: 913-923.
- [29] Chen, J., Liu, C.: Is sulfasalazine effective in ankylosing spondy-

- litis? A systematic review of randomized controlled trials. *J. Rheumatol.*, 2006; 33: 722-731.
- [30] Suarez-Almazor, M. E., Belseck, E., Shea, B., et al.: Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; Issue 4, CD000959.
- [31] Dale, J., Alcorn, N., Capell, H., Madhok, R.: Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2007; 3: 450-458.
- [32] Clark, P., Tugwell, P., Bennet, K., et al.: Injectable gold for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; Issue 2, CD000520.
- [33] Wells, G., Haguenauer, D., Shea, B., et al.: Cyclosporine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; Issue 2, CD001083.
- [34] Suarez-Almazor, M. E., Spooner, C., Belseck, E.: Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; Issue 2; CD001461.
- [35] Hamdy, H., McKendry, R. J., Mierins, E., Liver, J. A.: Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A twenty-four-week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.*, 1987; 30: 361-368.
- [36] Suarez-Almazor, M. E., Belseck, E., Shea, B., et al.: Cyclophosphamide for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; Issue 2, CD001157.
- [37] Singh, J. A., Noorbaloochi, S., Singh, G.: Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010; Issue 1, CD008341.
- [38] Kristensen, L., Jakobsen, A., Bartels, E., et al.: The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand. J. Rheumatol.*, 2011; 40: 1-7.
- [39] Mertens, M., Singh, J. A.: Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; Issue 1, CD005121.
- [40] Nam, J. L., Winthrop, K. L., van Vollenhoven, R. F. et al.: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 976-986.
- [41] Singh, J. A., Christensen, R., Wells, G. A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009; Issue 4, CD007848.
- [42] Maxwell, L., Singh, J. A.: Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009; 4, CD007277.
- [43] Kristensen, L. E., Christensen, R., Bliddal, H. et al.: The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand. J. Rheumatol.*, 2007; 36: 411-417.
- [44] Dernis, E., Lavie, F., Salliot, C., et al.: Pharmacological treatment (biotherapy excluded) of peripheral psoriatic arthritis: development of recommendations for clinical practice based on data from the literature and experts opinion. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 524-531.
- [45] Goh, L., Samanta, A.: A systematic MEDLINE analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.*, 2009; 29: 1123-1135.
- [46] Ravindran, V., Scott, D. L., Choy, E. H.: A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 855-859.
- [47] Askling, J., Forged, C. M., Brandt, L., et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1986-1992.
- [48] Askling, J., van Vollenhoven, R. F., Granath, F., et al.: Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 3180-3189.
- [49] Kerekes, G., Soltesz, P., Der, H., et al.: Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1173: 814-821.
- [50] Szekanecz, Z., Kerekes, G., Soltesz, P.: Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009; 5: 677-684.
- [51] Dixon, W. G., Watson, K. D., Lunt, M., et al.: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 2905-2912.
- [52] Jacobsson, L. T., Turesson, C., Gulfe, A., et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 1213-1218.
- [53] Wolfe, F., Michaud, K.: Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am. J. Med.*, 2004; 116: 305-311.
- [54] Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium. Tuberkulózis - diagnosztikus és terápiás protokoll, 2009.
- [55] Furst, D. E., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66 (Suppl. 3.): iii2-22.
- [56] Acevedo-Vasquez, E., Ponce de Leon, D., Gamboa-Cardenas, R.: Latent infection and tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2009; 35: 163-181.
- [57] van Assen, S., Agmon-Levin, N., Elkayam, O., et al.: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 414-422.
- [58] van der Bijl, A. E., Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K. et al.: Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 2129-2134.
- [59] O'Mahony, R., Richards, A., Deighton, C., Scott, D.: Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69:1823-1826.
- [60] Zochling, J., van der Heijde, D., Burgos-Vargas, R., et al.: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65: 442-452.
- [61] Ritchlin, C. T., Kavanaugh, A., Gladman, D. D., et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1387-1394.

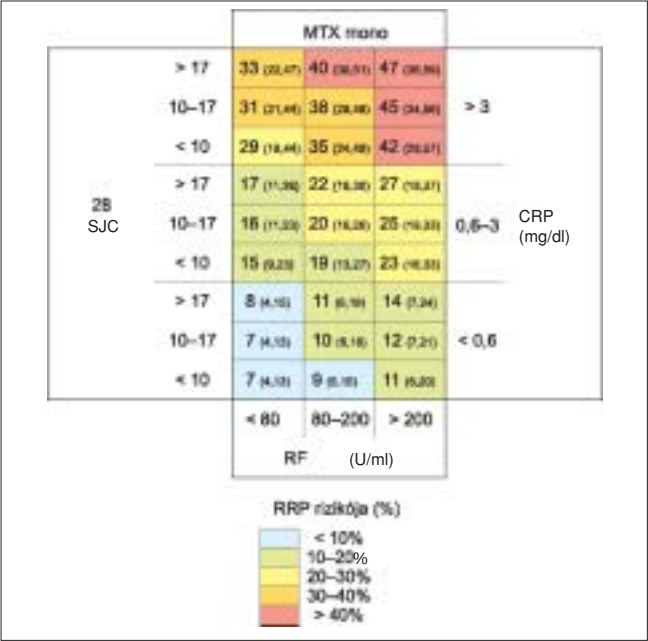


9. Függelék

9.1. A tudományos evidenciák szintjei és az ajánlások ereje

Bizonyítékkategória	Ajánlás ereje
Ia: Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise	A: I-es kategóriájú bizonyíték
Ib: Randomizált, kontrollált vizsgálat	
IIa: Kontrollált vizsgálat randomizáció nélkül	B: II-es kategóriájú bizonyíték vagy I-es kategóriájú bizonyíték extrapolációja
IIb: Kvázikísérletes vizsgálat	
III: Nem kísérletes, leíró tanulmány, mint összehasonlító, korrelációs és eset-kontroll tanulmányok	C: III-as kategóriájú bizonyíték, illetve I-es vagy II-es kategóriájú bizonyíték extrapolációja
IV: Szakértői bizottsági beszámoló vagy vélemény, illetve elismert szaktekinvéyek klinikai tapasztalata vagy mindkettő	D: IV-es kategóriájú bizonyíték, illetve II-es vagy III-as kategóriájú bizonyíték extrapolációja

9.2. A prognózis megítélésére alkalmazható mátrix rizikómodell példája*



Irodalom: Vastesaegeer et al., Rheumatology, 2009; 48: 1114- 1121.
* Más, a prognózis becslésére alkalmas rizikómodell is alkalmazható.
SJC: duzzadt ízületek száma; CRP: C-reaktív protein; MTX: methotrexat; RRP: rapid radiológiai progresszió

9.3. A hazai arthritis (biológiai terápiás) centrumok listája

- Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest
Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest
Debreceni Egyetem OEC, Reumatológiai Tanszék, Debrecen
Pécsi Tudományegyetem, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs
Szegedi Tudományegyetem Reumatológiai Tanszék, Szeged
Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztály, Debrecen
Állami Egészségügyi Központ Reumatológiai Osztály, Budapest
Flór Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály Kistarcsa
Csolnoky Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály, Veszprém
Szent Ferenc Kórház, Miskolc
Markhot Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály, Eger
Jósa András Kórház Reumatológiai Osztály, Nyíregyháza
MÁV Kórház és Rendelőintézet Reumatológiai Osztály, Szolnok
Petz Aladár Kórház Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály, Győr
Markusovszky Kórház Reumatológiai Osztály, Szombathely
Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház Nonprofit Kft., Hévíz
Pándy Kálmán Kórház Reumatológiai Osztály, Gyula
Bács-Kiskun megyei Önkormányzat Hollós J. Kórház Reumatológiai Osztály, Kecskemét
Vaszary Kolos Kórház Reumatológiai Osztály, Esztergom
Szent György Kórház Reumatológiai Osztály, Székesfehérvár
Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc (gyerekcentrum)

A szakmai ajánlás érvényessége: 2011. december 31.





Új brit irányelvek a polymyalgia rheumatica, arteritis temporalis kezelésében

PALKONYAI ÉVA¹, VERECKEI EDIT², SIMONCSICS ESZTER³, TEMESVÁRI I. PÉTER⁴

¹ St. Mary's Hospital, Isle of Wight, Egyesült Királyság

² Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

³ Rehabilitációs Centrum, Egyesített Fővárosi Szt. István és Szt. László Kórház, Budapest

⁴ Tameside General Hospital, Egyesült Királyság

Az angol egészségügyben egy-egy külön irányelv segíti a klinikust a polymyalgia rheumatica (PMR), illetve arteritis temporalis (TA) kezelésében. A fő pontok a következők: a PMR első tünetei a proximális izomfájdalom és merevség, magasabb vörösvértest-süllyedés és CRP, ezek alapján kell a betegséget felismernünk. Néha ezek a kezdeti tünetek nem típusosak. A polymyalgiás szindrómát súlyos betegség, mint például daganat vagy aktív infekció utánozhatja. PMR-ben általában kis dózisú kortikoszteroid (CS) elégséges. Életbevágóan fontos, hogy a TA-t legelső tünetei alapján felismerjük, és ha gyanúja felmerül, haladéktalanul megkezdjük a nagy dózisú CS-terápiát, hogy megelőzhessünk súlyos szövődményeket, például a vakságot. Ezekben az esetekben komolyan mérlegelendő az arteria temporalis biopsziája. További fontos kérdés a betegek klinikai-szerológiai nyomon követése, a CS adagjának rugalmas változtatása, a hosszú távú terápia, figyelemmel a betegség kiújulására és a CS-terápia mellékhatásaira. E téren a magyar gyakorlat összhangban áll ezen irányelvek főbb megállapításaival.

Kulcsszavak: polymyalgia rheumatica, PMR, arteritis temporalis, TA, kezelés

NEW BRITISH GUIDELINES THE MANAGEMENT OF POLYMYALGIA RHEUMATICA AND TEMPORAL ARTERITIS

In the British health system two separate new guidelines help the clinician in the management of polymyalgia rheumatica (PMR) and temporal arteritis (TA), respectively. The key points are the following: we have to recognise early symptoms and signs of PMR such as proximal myalgia and stiffness, high ESR and CRP. These early signs are sometimes atypical. Serious illnesses such as tumours or active infections can masquerade the polymyalgic syndrome. In PMR low dose corticosteroid (CS) therapy is generally sufficient. It's imperative to recognise early signs of TA and when suspected to start immediate high dose CS to prevent serious complications such as blindness. In these cases an urgent biopsy of the temporal artery should be considered. Further important issues are the clinical and serological monitoring of patients, adjusting the CS dose flexibly, long term therapy, the management of relapses and the side – effects of CS therapy. The Hungarian practice on this field is in keeping with the major recommendations of these guidelines.

Keywords: polymyalgia rheumatica, PMR, temporalis arteritis, TA, management

Az angol háziorvosok saját hatáskörükben látják el a mozgásszervi, reumatológiai betegek jelentős többségét. Ide tartoznak a derékfájás, arthrosis, osteoporosis, lágyrész-reumatizmus, fibromyalgia esetei. Közülük csupán a diagnosztikus és terápiás problémát jelentő esetek kerülnek reumatológusokhoz, akik ilyenképpen minden figyelmüket a mélyebb szakorvosi ismereteket igénylő gyulladásos és kötőszöveti

betegségekre fordíthatják. A háziorvosok ezen illetékességi köre fokozatosan bővül [1]. Újabban elhangzott olyan javaslat, hogy a polymyalgia rheumatica (PMR) ellátása is tartozzon a háziorvosok feladatai közé [2].

Angliában irányelvek biztosítják a bizonyítékokon alapuló, magas szintű gyógyítást, egyúttal figyelve a költségtényezőkre, a gyógyítás gazdaságosságára. Az irányelveknek a

gyakorlati életben történő megvalósulását egy ellenőrző rendszer, a gyógyítás átvilágításának, auditálásának rendszerre biztosítja. Ennek mikéntjéről másutt számoltunk be [3].

Irányelveit rendszeresen közli és korszerűsíti a brit Reumatársaság (British Society of Rheumatology, BSR) és a Reumatológiai Szakdolgozók Társasága (British Health Professionals, BHPR). Utóbbi tömöríti a reumatológiai szakápolókat, akik igen széles, az orvosokéhoz hasonlítható hatáskörrel rendelkeznek. Az ismertetendő BSR irányelvek 2009-ben (PMR, 4), illetve 2010-ben [óriássejtes arteritis (giant cell arteritis, GCA) vagy arteritis temporalis (temporalis arteritis, TA, 5) jelentek meg. Bár a PMR szövődhet TA-val és viszont, láthatjuk, hogy Angliában külön irányelv foglalkozik e két rokon betegséggel. Ennek oka az, hogy a TA klinikai megnyilvánulásai és szövődményei a reumatológiai és háziorvosi gyakorlat legsúlyosabb szövődményeit okozzák, igazi sürgősségi állapotot jelentenek vakság veszélyével, nagyér-érintettséggel. Ezért gyökeresen más a diagnosztikus és terápiás algoritmus e két betegség esetében.

A polymyalgia rheumatica kezelésének irányelvei

1. A PMR kezelésében alapelv a biztonság és egy lépcsőzetes megközelítési mód: a beválasztás kritériumai, a kizáró kritériumok, valamint a standard dózisú kortikoszteroidokra (CS) adott válasz. Ha az utóbbi nem típusos, nincs javulás, az okot jelent arra, hogy valami más betegséget keressünk, a beteget szakorvoshoz irányítsuk.

A gyakran társbetegséggént jelentkező óriássejtes vagy temporalis arteritisben (TA) már a legelső gyanújelek jelentkezésekor haladéktalanul meg kell kezdenünk a nagy dózisú CS-terápiát. PMR-ben nem indokolt ez a sürgősség, várhatunk a klinikai diagnózis felállításáig.

1.1. A PMR beválasztásának szempontjai:

- életkor 50 év felett,
- a tünetek legalább 2 hete állnak fenn,
- kétoldali válllővi vagy medenceövi fájdalom vagy mindkettő,
- reggeli merevség 45 percnél túl,
- magasabb vértesszüllyedés vagy CRP.

Utóbbiak lehetnek normálisak, mégis kimondhatjuk a diagnózist, ha a panaszok és tünetek jellemzőek, és azok CS-ra javulnak.

1.2. Kizáró tényezők:

- aktív infekció,
- aktív daganat,
- arteritis temporalis.

Kizárandók továbbá:

- egyéb gyulladásos reumatológiai betegségek (rheumatoid arthritis stb.),
- gyógyszer (pl. statinok) okozta myalgia,
- krónikus fájdalom szindróma,
- endokrin betegségek (hypothyreosis stb.),
- neurológiai betegségek (Parkinson-kór).

1.3. Kutatnunk kell TA jelei után, mert ha ilyet találunk, azonnal kezdeni kell a magas dózisú CS-terápiát (lásd TA irányelvek).

Ezek:

- hirtelen kezdetű úgynevezett „új fejfájás” (általában halántéktáji, temporalis nyomásérzékenységgel),
- homályos látás, kettős látás,
- rágási vagy nyelvclaudicatio,
- az arteria temporalis tapintható elváltozása (előbóltosul, beágyazódik, csökken a pulzus),
- agyidegtünetek, végtag-claudicatio.

1.4. Hogyan változnak a tünetek napi 15 mg CS mellett?

PMR-re utal, ha a beteg által észlelt javulás 1 héten belül legalább 70%-os. Ha az eredmény ennél szerényebb, az indok arra, hogy egyéb betegséget keressünk.

1.5. További nyomon követés erősíti meg a PMR diagnózist. Figyelnünk kell a PMR-t utánzó daganat, infekció stb. lehetőségére.

2. Javasoltak a következő vizsgálatok:

Teljes vérkép, vörösvértest-szüllyedés, CRP, vese- és májfunkció, Ca, fehérje-elektroforézis, CK, RF, anti-CCP, ANF – utóbbiak kizárás céljából –, vizelet, esetleg mellkas-rtg differenciáldiagnózis érdekében.

3. Gondoljunk rheumatoid arthritisre perifériás ízületi érintettség, eróziók esetén; szisztémás betegségre (SLE, vasculitis stb.); polymyositisre (izomgyengeség, magas CK), arthrosisra; szepikus arthritisre (rtg-jelek); infekcióra, ha magas a szüllyedés, CRP; váll periarthritisre (UH segíthet); haematuria, láz, szívzöreje esetén endocarditisre, egyéb infekcióra; fogyás esetén daganatra, myelomára; hosszú anamnézis, érzékeny myalgias pontok esetén fibromyalgiára, krónikus fájdalom szindrómára, depresszióra; a pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigy bántalmára (TSH, T3-T4, PTH indokolt lehet); parkinsonismusra merevség, kóros tartás, járászavar esetén.

4. Korán szakorvoshoz utalandók az atípusos esetek:

- életkor kevesebb mint 60 év,
- krónikus kezdet (több mint 2 hónap),
- válllő nem érintett,
- nincs gyulladásos merevség,
- dominál a fogyás, éjszakai fájdalom, neurológiai jelek,

- más reumás betegség tünetei állnak fenn,
- normális vagy adott esetben igen magas süllyedés, CRP.

Terápiás dilemmát okoz:

- a CS-re adott válasz nem kielégítő, csak átmenetileg vagy egyáltalán nem reagál a beteg,
- nem tudjuk csökkenteni a CS dózist a fellángolás veszélye nélkül (fájdalomfokozódás stb.),
- a CS ellenjavallt,
- kénytelenek vagyunk a CS-t 2 éven túl is folytatni.

Ha a klinikai kép típusos, a CS-válasz kielégítő, tartós és mellékhatások nincsenek, a beteget nyugodtan kezelheti a háziorvos.

5. Szövődménymentes PMR-ben kis dózisú CS javasolt a klinikai diagnózis felállítás után (ehhez szükséges a süllyedés, CRP). A CS dózist később fokozatosan csökkentjük.

A javasolt séma a következő: prednisonból

- 3 hétig napi 15 mg,
- 3 hétig napi 12,5 mg,
- 4-6 hétig napi 10 mg,
- majd csökkentés 4-8 hetente 1 mg-mal.

Ideális, általános érvényű dózis nincs. Rugalmasnak kell lennünk, a dózist egyedileg változtathatjuk. Vegyük figyelembe a betegség súlyosságát, aktivitását, a kísérő betegségeket, a mellékhatásokat, a beteg kívánalmát.

Enyhe esetekben im. methylprednisolon adható, kezdő adag 120 mg, 3-4 hetente ismételve, 20 mg-mal csökkentve 2-3 havonta.

A CS-t általában 1-2 évig kell folytatnunk. Ha ez nem elégséges, más diagnózist kell keresnünk, a beteget szakorvoshoz kell irányítani.

6. Gondolnunk kell a CS okozta osteoporosis megelőzésére

- 65 év felett (magas törésveszély) vagy ha már volt törés, kis erőbehatásra: biszfoszfonát, kalcium és D-vitamin adandó, DEXA nem szükséges.
- fiatalabb egyénben kalcium és D-vitamin javasolt, DEXA végzendő; ha a T-érték -1,5 alatti, biszfoszfonát javasolt.

7. Fontos a beteg folyamatos ellenőrzése, felméréndő a betegség aktivitása és a CS hatékonysága. Kontroll javasolt az első vizsgálat után 1-3 héttel, majd a 3., 6., 9., 12. hónapban. Fellángolás és mellékhatás esetén még sűrűbben.

Szempontok:

- hogyan változik a CS-terápiára a fájdalom, fáradékonyság, reggeli merevség,
- külön kell választani a kísérő betegség (arthrosis stb.) okozta tüneteket,
- nagyon kell figyelni az óriássejtes arteritis (TA) tünetire (új fejfájás, látászavar stb.),

- vannak-e mellékhatásai a CS-nek,
- felbukkannak-e olyan jelek, amelyek más, alternatív betegségre utalnak, diagnosztikus revíziót igényelve,
- vérkép, vörösvérsejt-süllyedés, CRP, karbamid, elektrolitok, vércukor ellenőrzése szükséges.

A CS-terápiát általában 1-3 évig kell folytatnunk, néha tovább is, kis dózisban. Heterogén kórképről van szó, ez rugalmasságot követel. A CS akkor állítható le, ha nincsenek gyulladásos tünetek. Lehet, hogy a vörösvérsejt-süllyedés és a CRP magas, ilyenkor nem folytatandó a CS a végtelenségig, hasznosabb a terápiás revízió. Makacs, tartós fájdalmat okozhat egyidejű arthrosis és a váll rotatorköpenyének laesiója.

8. Fellángolást elsősorban a klinikai tünetek (fájdalom stb.) jelezhetnek, magasabb süllyedés, CRP önmagában nem jelenti a betegség fellángolását.

- ha TA tünetei jelentkeznek, a TA-ra érvényes irányelveket kell követni,
- ha a PMR klinikai tünetei kiújulnak, CS adása javasolt, a korábbi magasabb dózisban,
- megkísérülhet egyetlen im. CS (pl. methylprednisolon 120 mg),
- második fellángolás esetén a CS mellett szóba jön egyéb bázisterápia (DMARD) adása, elsősorban methotrexat, azathioprin (újabb adatok alapján leflunomide).

Igen lényeges a beteg megfelelő tájékoztatása, felvilágosító füzetek segítségével is.

Az arteritis temporalis kezelésének irányelvei

Az arteritis temporalis (TA) a leggyakoribb vasculitis. Időskorban a leggyakoribb gyulladásos reumás betegség, éves előfordulása 22/100 000 beteg Angliában. Ez az egyik leggyakoribb indikáció tartós CS-kezelésre. Akut vakságnak is az egyik leggyakoribb okozója, a betegek 20%-ában okoz irreverzibilis látásromlást. A valódi orvosi sürgősségi állapotok közé tartozik. Heterogén tünetekkel járó betegség, amelyet kezelhet háziorvos és reumatológus, szemész, belgyógyász. A betegség lényege a közepes és nagy artériák krónikus vasculitise, granulomatosus gyulladása intimahyperplasiával. Főleg az extracranialis ereket és a rekesz feletti nagy ereket (aortát) érinti elsősorban. A szövődmények hátterében thrombsis és érelzáródás áll, amely a szövetekben ischaemiát okoz. Ennek következménye például az irreverzibilis egy- vagy kétoldali vakság.

1. Döntő a TA korai felismerése és diagnózisa, felfigyelve mindenekelőtt a látászavarra.

Panaszok, jellegzetességek:

- a beteg általában 50 év feletti,

- hirtelen kezdetű fejfájás temporalisan (néha occipitalisan), általában egy oldalon,
- fájdalom a hajás fejbőrön (pl. fésülködésnél),
- rágás, nyelvmozgás claudicatioja,
- látászavar (amaurosis fugax, homályos és kettős látás, akár átmeneti),
- általános tünetek – láz, fogyás, étvágytalanság, fáradékonyság, depresszió,
- polymyalgiás tünetek (proximalis, váll- és medenceövi),
- végtag-claudicatio.

Tünetek:

- abnormális arteria temporalis (érzékeny, vastag, a pulzus csökkent vagy hiányzik),
- a hajás fejbőr érintésre érzékeny,
- átmeneti vagy végleges látászavar, részleges vagy teljes (az esetek 20%-ában),
- látótérdefektus
- elülső ischaemiás opticus neuritis (halvány, duzzadt látóidegfő, vérzések),
- art. centralis retinae elzáródása
- felső agyidegek bénulásai,
- nagyerek érintettségének jelei (pulzus- és vérnyomás-eltérés, zörej, főleg a felső végtagon).

Laboratóriumi jelek:

- magas vörösvérsejt-süllyedés és CRP, anaemia, thrombocytosis, magas alkalikus foszfatáz, magas alfa1- és alfa2-globulin,
- előfordulhat TA normális gyulladásos paraméterekkel, ilyenkor a típusos klinikai képre támaszkodhatunk.

Fontos előrejelző tünet: a rágási claudicatio és diplopia beharangozzák a látásromlást.

2. Az arteria temporalis biopsziája komolyan mérlegelendő, ha a TA bármiféle gyanújele fennáll. Addig is azonnal meg kell kezdeni a magas dózisú CS-terápiát.

A klinikai diagnózist a szövettan igazolhatja: granulomatosis gyulladás, óriássejtek, intimahyperplasia. A szövettani vizsgálatnak prognosztikai értéke is van: pozitív biopszia látóideg-károsodással jár együtt, az intimahyperplasia súlyossága párhuzamos a látóideg-károsodás valószínűségével.

A biopsziát mielőbb el kell végezni, de a CS adásával nem késlekedhetünk. A CS-kúra első 14–28 napja alatt a biopszia még pozitív lehet. Olyan sebész végezze a biopsziát, akinek e téren gyakorlata van. Legalább 1 cm-es minta szükséges. Ellenoldali biopszia nem kötelező. TA egyes eseteiben a biopszia negatív lehet. Ha a klinikai kép és a laboratóriumi jelek típusosak, és a tünetek reagálnak a CS-re, a diagnózisunk TA marad.

3. Képalkotó vizsgálatok a jövőben segíthetnek a diagnózis megerősítésében és a kórlefolyás nyomon követésében (monitorozás). Ma még nem helyettesítik a temporalis biopsziát. Duplex UH ígéretes módszer az aktív érelváltozások kimutatásában. PET és MRI nagyérérintettség felismerésére alkalmas.

4. TA gyanúja esetén a beteget szakorvoshoz kell utalni, sürgős biopsziát kell mérlegelni.

5. a) TA klinikai gyanúja esetén azonnali magas dózisú CS szükséges. A prednisolon dózisa változhat a súlyosságtól függően:

- szövődménymentes TA (nincs rágási claudicatio vagy látásromlás): napi 40–60 mg,
- fokozódó látásromlás vagy amaurosis fugax (szövődményes TA): iv. methylprednisolon 500–1000 mg 3 egymást követő napon át, majd oralis CS,
- kialakult látásromlás: napi 60 mg prednisolon a másik szem védelme érdekében.

Javasolt még kalcium, D-vitamin, biszfoszfonát, és mérlegelendő a gyomorvédelem, protonpumpagátlók.

Joggal várhatjuk, hogy CS hatására a klinikai-laboratóriumi tünetek javulnak, a gyulladásos reakció megszűnik. Ha ez nem következik be, más betegséget kell keresnünk a háttérben.

5. b) Akkor csökkenthetjük a CS dózisát, ha a panaszok, tünetek, laboratóriumi eltérések javulnak, és nincs aktív folyamat utaló jel. Rugalmasan kell eldöntenünk, hogy mekkora a minimális hatékony dózis, mit kíván a beteg, vannak-e CS-mellékhatások.

A prednisolon adásának javasolt sémája a következő:

- 40–60 mg a klinikai-laboratóriumi jelek javulásáig (legalább 3-4 hét),
- a dózist 2 hetente 10 mg-mal csökkentjük, napi 20 mg dózissal,
- majd 2,5 mg-mal csökkentjük 2–4 hetenként a napi 10 mg-os napi dózissal,
- majd 1-2 havonta 1 mg-mal csökkentjük, amennyiben nem következik be visszaesés.

A dózist rugalmasan határozzuk meg. Figyelembe vesszük a betegség súlyosságát, a kísérő betegségeket, osteoporoticus törés veszélyét, a beteg kívánalmát, a mellékhatásokat.

6. Kontrollált vizsgálatok igazolták az adjuváns kis dózisú aszpirin hatékonyságát. Napi 75–100 mg javasolt, ha nincs kontraindikáció.

7. Nagyérérintettségre gyanakodhatunk, ha igen hevesek a gyulladásos tünetek, végtag-claudicatio lép fel vagy ha adekvát CS-terápia ellenére tartósan magasak a gyulladásos paraméterek. PET- és MR-vizsgálat segíthet a diagnózisban. Nagy betegcsoport 23%-ában fordult elő nagyér-érintettség. Thoracalis aortaruptura a leggyakoribb szövődmény. Egyébként a túlélés azonos mind a nagyérszövődményes, mind a nagyérszövődménymentes csoportokban, és a helyi normális populációban.

8. A terápia nyomon követésében a klinikai tünetekre támaszkodunk. Ezt támasztják alá a gyulladásos paraméterek. Figyelnünk kell a fellángolás tüneteire, a szövődményekre, a mellékhatásokra. Főleg a következőkre kell figyelünk: fejfájás, rágási és nyelvclaudicatio, látászavar, végtag-claudicatio, proximalis myalgia és reggeli merevség, osteoporosis rizikó-

tényezői és törések, egyéb CS-mellékhatások, mint pl. hízás, hypertensio, diabetes, cataracta, glaucoma, dyslipidaemia, bőrelváltozások.

Különös gonddal kell ügyelni mindazon jelekre, amelyek valamely háttérben álló más betegségre utalnak (daganat stb.).

Javasolt vizsgálatok: vérkép, vörösvérsejt-süllyedés, CRP, karbamid, elektrolitok, vércukor minden kontroll során. 2 évente mellkas-rtg (aortaaneurysma), szív-UH, esetleg PET-, MR- és DEXA-vizsgálat mérlegelendő.

A kontrollok javasolt időpontjai: első vizsgálat után 1, 3, 6 hét múlva, majd 3, 6, 9, 12 hónap elteltével az első évben.

Teendők fellángolás esetén:

Fellángolásra utal, ha a süllyedés 40 mm/óra fölé emelkedik, továbbá visszatérnek a TA tünetei, ischaemiás szövödmények, egyéb ok nélkül jelentkező láz, polymyalgiás panaszok:

- ha a fejfájás tér vissza, az előzőleg adott magasabb dózisú CS adandó,
- rágási claudicatio esetén 40 mg prednisolon javasolt,
- látászavar esetén vagy 60 mg prednisolon vagy iv. methylprednisolon javasolt,
- nagyér érintettség esetén további kivizsgálás szükséges, esetleg PET- vagy MR-vizsgálat, a kezelésben a szisztémás vasculitis terápiás sémái követendők,
- ismétlődő fellángolás: lásd később.

9. Adjuváns terápiaként szóba jön korán megkezdett methotrexat vagy más DMRD (pl. leflunomid).

Ismétlődő fellángolás esetén, vagy ha a CS-csökkentés nem vihető ki a fellángoló tünetek miatt, mérlegelendő methotrexat vagy más DMRD adása. Ezeket az immunszuppresszív szereket a 3. fellángolás esetén kell bevetni. A biológiai terápia további kutatást igényel, egyelőre még nem javasolt.

10. A beteg megfelelő tájékoztatása elősegíti a hatékony gyógyítást. Tájékoztató füzet is nagyon hasznos.

Megjegyzés a brit irányelvekhez

Magyarországon más orvosi rendszerben dolgozunk, az ellátásban lehetnek, vannak különbségek (a háziorvos szerepe, aktivitása, a háziorvos és szakorvos együttműködése, a beteg nyomon követésének szervezettsége, a reumatológus szakasszisztensek tevékenysége stb.). Ennek ellenére érdemes egy ilyen alapos kritikai tűzön átesett, igényesen kivitelezett szakmai állásfoglalást, módszertani levelet tanulmányoznunk, ajánlásait megcsízelni.

1998-ban foglalmaztuk meg e kérdéssel kapcsolatos tapasztalatainkat [6]. Visszatekintve örömmel állapíthatjuk meg, hogy a hazai felfogás és gyakorlat ezen a téren is jól összeegyeztethető a manapság a legkorszerűbbek közé tartozó brit gyakorlattal. Sőt, annak idején mi az úttörők közé tartoztunk, akik a PMR kezelésében a kis dózisú prednisolon

adását javasoltuk [7]. Ez az akkoriban még vitatott módszer mára általánosan elfogadottá vált.

Az angol irányelvek hangsúlyosan foglalkoznak a PMR/TA hosszú távú kezelésének kérdésével. Önkritikusan leszögezzük, hogy említett cikkünkben ez a fontos kérdéskör nem kapott kellő hangsúlyt. Örömmel láttuk ezért, hogy egy friss hazai tanulmány éppen a PMR hosszú távú kezelésének hazai tapasztalatairól szól [8].

A PMR/TA kérdéskörének három kritikus mozzanata van.

1. Idejében kell felfigyelnünk a PMR/TA nem mindig típusos, nem mindig nyilvánvaló klinikai és szerológiai jeleire, továbbá a háttérben rejtőző daganatra, infekcióra.
2. Adekvát, individuális, idejében megkezdett CS-terápia szükséges, gondos nyomon követés mellett módosítva a CS dózist. (Bizony, hazánkban is elengedhetetlen volna, hogy rendelkezünk 1 és 2,5 mg prednison-t tartalmazó tablettával.)
3. Mielőbb kézbe kell kapnunk az arteria temporalis szövettani eredményét. Ezen utóbbi vonatkozásban, a magyar egészségügy méltatlanul sanyarú állapota ellenére némi elégtétellel állapíthatjuk meg, hogy hála magyar sebész és patológus kollégáink rugalmasságának, a biopszia lényegesen korábban elkészül Magyarországon, mint az egyébként joggal tisztelt brit egészségügyben.

Köszönetnyilvánítás.

A szerzők ezúton is köszönetüket fejezik ki dr. Mark Pugh-nak a kézirat elkészítésében nyújtott segítségéért.

IRODALOM

- [1] Adler, M., Isenberg, D.: Working together to improve rheumatology services. Conference Reports. Clin. Med., 2006; 6: 309-311.
- [2] Scott, D. L.: Career lifetime advances in rheumatology. Clin. Med., 2010; 10: 156-163.
- [3] Vereckei, E., Simoncsics, E., Palkonyai, É., Temesvári, P.: A gyógyítás átvilágítása – klinikai auditálás. IME, 2009; 8: 35-39.
- [4] BSR and BHPR Guidelines for the management of polymyalgia rheumatica. www.rheumatology.org.uk/includes/docu..12,Nov.2009.
- [5] BSR and BHPR Guidelines for the management of giant cell arteritis. www.rheumatology.org.uk/includes/docu..15,Jan.2010
- [6] Palkonyai, É., Temesvári, P.: Polymyalgia rheumatica, arteritis temporalis. Diagnosztikai és terápiás problémák. Lege Artis Medicinae, 1998; 8: 670-674.
- [7] Temesvári, P., Palkonyai, É., Barabás, K., Szentesi, M.: Treatment strategies in polymyalgia rheumatica. 1st Central European Congress of Rheumatology, Piastany, May 14-18., 1996. Rheumatology, 1996; 10 (Suppl. 1.): 98.
- [8] Schmidt, Zs., Hittner, Gy., Poór, Gy.: A polymyalgia rheumatica hosszú távú kezelése. Magyar Reumatol., 2010; 51: 274-277.

(Dr. Palkonyai Éva, 1st. Mary's Hospital, Isle of Wight, Egyesült Királyság, e-mail: epalkonyai@gmail.com)

Az IL1RN locus mutációja autoinflammatoricus kórkép kialakulásához vezet

(Mutations in the IL1RN locus lead to autoinflammation. Gabay, C. et al., Nat. Rev. Rheumatol., 2009; 5: 480–482.)

Az utóbbi időben két új tanulmány eredményei alapján feltételezhető, hogy az interleukin-1-receptor-antagonistát (IL-1Ra) kódoló gén mutációja egy interleukin- (IL-) 1-expresszá-lóddal járó gyermekkori gyulladásos kórkép kialakulásához vezet. Milyen következménye lehet ezen felfedezésnek az IL-1 okozta gyulladásos betegségek diagnosztikai és terápiás lehetőségeire?

Aksentijevich és mtsai, valamint Reddy és mtsai a N. Engl. J. Med.-ben 2009-ben tíz gyermeknél korán megjelenő és súlyos gyulladással járó (rash, jelentős osteopenia, lyticus csontlaesiók, ízületi gyulladás) kórképet írtak le, melyekhez magas vörösvérsejt-süllyedés és CRP társult. A tízből nyolc betegnél homozigóta formában az IL1RN gén mutációját mutatták ki. Ez a gén felelős az IL1Ra-képzésért. A génmutáció miatt egy nem kiválasztható, csonka protein képződik. Két gyermeknél a 2. kromoszómán 175 kb deléciót észleltek, amely még öt gént foglal magában az IL1RN génen kívül, amelyek az IL-1 család egyes tagjait kódolják (IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9 és IL-1F10). Mindegyik IL1RN mutációt hordozó betegnél az anakinra (IL-1-blokkoló) használatával hamar és teljesen megszűntek a klinikai tünetek, és az akut fázis proteinek is rendeződtek.

Aksentijevich és mtsai az IL1RN locuson kialakult mutáció következtében létrejött új klinikai entitás megnevezésére a DIRA (deficiency of IL-1Ra) elnevezést javasolták. Megjegyzendő, hogy a gyermekek heterozigóta rokonai tünetmentesek voltak. A proinflammatoricus citokinek közül az IL-1-alfa és -béta a gyulladás kulcsszereplői. A citokineket két külön gén kódolja, 30 kDa propeptidként termelődnek, majd mindegyik aktív C-terminálissal rendelkező 17 kDa peptiddé alakul át. A legszembetűnőbb különbség az IL-1-alfa és -béta között az, hogy míg az IL-1-alfa sejtfüggő propeptid formájában is aktív, addig az IL-1-béta a kaszpáz-1 révén aktiválódik. Az IL-1Ra az IL-1-receptorhoz kapcsolódik, de nem fejt ki stimuláló hatást, hanem meggátolja az IL-1 és az IL-1-receptor közötti kapcsolatot, és ezáltal természetesen gátolja az IL-1 hatását.

Az IL-1Ra fiziológias hatását knockout egereken tanulmányozták. Ezekben az állatokban spontán polyarthritis, vasculitis, bőrgyulladás alakult ki. Az IL-1Ra-hiányos állatok fenotípusa sokkal súlyosabb a különböző gyulladásos modellekben, ami azt sugallja, hogy az IL-1Ra-nak fontos fiziológias szerepe van az IL-1 hatásának szabályozásában. Érdekes, hogy az IL-1Ra-hiányos egerekben a gyermekekben előforduló DIRA nem lépett fel. Nem megfelelő tenyészetből származó egerek és speciális környezeti tényezők magyarázhatják a fenotípusbeli különbséget ember és egerek között. Az IL-1 és IL-1Ra közötti egyensúly nemcsak a veleszületett immunitás, de az adaptív immunválasz kialakulásában is nagyon fontos. Az IL-1Ra-hiányos BALB egerekben az arthritis előfordulása

T-sejt függő, a Th17 sejtek kialakulásával hozható összefüggésbe. Érdekes, hogy a fenotípus kialakulásához mikrobiális flóra szükséges, steril környezetben nem alakul ki az arthritis. Lammachia és mtsai mutatták ki, hogy olyan egerekben, ahol az IL-1Ra-termelést szelektíven csak a myeloid sejtekből törölték, sokkal gyorsabban és súlyosabban fejlődött ki az arthritis, az IL-1Ra-szintje a nyirokcsomókban alacsonyabb, és a Th1- és Th17-válasz a kontrollokhoz képest fokozott. Figyelemre méltó Aksentijevich és munkatársainak az a megállapítása, hogy az IL-17-et expresszáló T-sejtek száma az IL-1Ra-deficiens gyermekek bőrében felszaporodott.

Az autoinflammatoricus kórképek olyan veleszületett betegségcsoportot jelentenek, amelyekre a visszatérő láz, több szervet érintő gyulladás jellemző. Ide tartozik fenti szerzők szerint a familiáris mediterrán láz, a tumornecrosis-alfa-receptor-asszociált periodikus szindróma, a hyperimmunoglobulinaemia D, a Blau-szindróma, a pyogen arthritis, a pyoderma gangraenosum acne, a cryopyrinasszociált periodikus szindróma (CAPS, cryopyrinopathiák). CAPS-ban az IL-1-szignál fokozott. Az NLRP3 – mely a cryopyrin fehérjét kódolja CAPS-ban – mutációja révén spontán aktiválódik a kaszpáz-1-mechanizmus, és IL-1-béta felszaporodásához vezet. Anakinra vagy más IL-1-blokkoló adásával a tünetek és az akut fázis proteinek szintjei gyorsan rendeződnek. DIRA esetén az IL-1Ra-deficiencia miatt alakul ki már korán az IL-1 súlyos gyulladást okozó hatása. IL-1Ra-mutációt homozigóta formában hordozók monocytái nagyobb mennyiségben tartalmaznak proinflammatoricus citokineket és kemokineket, mint az egészséges kontrollok monocytái.

A CAPS és DIRA patogenézisében egyaránt az IL-1-szignál fokozódik, mégis a DIRA súlyosabbnak tűnik, mint a CAPS. Az IL-1Ra-termelést az IL-1 és más proinflammatoricus proteinek fokozzák, és így CAPS-ban az IL-1 szintjét csökkenti. Míg CAPS-ban az IL-1-béta-termelés fokozott, addig DIRA-ban az IL-1Ra-hiány mind az IL-1-béta, mind az IL-1-alfa proinflammatoricus aktivitását fokozza. Az IL-1Ra intracellulárisan termelődik, izoformja (icIL-1Ra) intracelluláris antiinflammatoricus hatású, mely funkciója független a sejtfelszíni receptorhoz való kötődéstől. Egy ezekből az intracelluláris IL-1Ra izoformákból, az icIL-1Ra típus nagy mennyiségben expresszálódik a keratocytákban, és a komoly bőrgyulladások megelőzésében lehet szerepe. DIRA-ban a lipopoliszacharidstimulációval magas IL-1-béta és más proinflammatoricus protein termelődik. CAPS-ban hasonló körülmények a mononukleáris sejtekben nem befolyásolják az IL-1-béta és a proinflammatoricus proteinek termelését. A nagy mennyiségű lipopoliszacharid valószínűleg apoptózist indukál. Érdekes továbbá, hogy a súlyos klinikai kép ellenére DIRA-ban láz nem fordult elő, szemben a CAPS vagy más autoinflammatoricus kórké-

pekkal; ezt a diszkrepanciát nem tudták megmagyarázni. Egyik beteg, akinél a kiterjedt kromoszómadeléciót észlelték, csak részben válaszolt az anakinraterápiára. Ennek alapján az feltételezhető, hogy más génhibák is (beleértve az IL-1 család más tagjait is) hozzájárulhatnak a kórkép kialakulásához. Ezen IL-1 homológok endogén funkciója jelenleg még ismeretlen.

A DIRA és a CAPS molekuláris hátterének tisztázásával az IL-1-szignál következményei jobban megérthetők. Ezek a kórképek csak egy részét képezik az IL-1-vezérelt gyulladásos folyamatoknak, valószínű, hogy a jövőben más IL-1 okozta kórképek felfedezésére lehet számítani.

Orbán Ilonka

A quinapril nem hatékony a limitált cutan szisztémás sclerosis vascularis eltéréseinek kezelésében – kommentár

(Lack of efficacy of quinapril on vascular damage in limited cutaneous systemic sclerosis – commentary. Guiducci, S., et al., Nature Reviews Rheumatology, 2008; 4: 288-289., doi:10.1038/nrcrheum0803)

(Original article: Gliddon, A. E., et al.: Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. Arthritis Rheum., 2007; 56: 3837-3846,

A szisztémás sclerosis (SSc) klinikumának egyik döntő momentum a vasculatura károsodása, mely akár súlyos, életet veszélyeztető szövödményekhez is vezethet. Az ujjfekélyek, gangraenák az esetek egy részében sebészeti beavatkozást tesznek szükségessé, míg a pulmonalis artériás hypertonia (PAH), illetve a scleroderma renalis krízis elsősorban a betegség mortalitásáért felelősek. A scleroderma renalis krízis kezelésében az első választandó terápia az angiotenzinreceptor-blokkolók (ACEI-ok) csoportja [1]. Ennek ellenére az elmúlt 2 évtizedben nem történt olyan randomizált kontrollált vizsgálat (RCT), amelyben az ACE-inhibitorok szerepét vizsgálták a vascularis károsodások megelőzésében. Kizárólag nyílt, nem kontrollált vizsgálatok történtek, amelyek során az ACEI-k hatékonynak bizonyultak Raynaud-szindrómában és a digitális vérátáramlás javításában [2, 3].

A fenti tanulmányban olasz szerzők azt a célt tűzték ki, hogy megvizsgálják a quinapril hatóanyagú ACE-gátló hosszú távú hatékonyságát Raynaud-szindrómában, illetve a vascularis károsodások prevenciójában. Ebben a randomizált kontrollált vizsgálatban Gliddon és munkatársai ineffektívnek találták a quinaprilt; az elsődleges célpontot, az új ischaemiás ujjfekélyek számának csökkenését nem sikerült bizonyítani. A másodlagos célpontokat sem sikerült elérni; sem a Raynaud-szindrómás attackok számának és frekvenciájának csökkenése, sem a szén-monoxid-diffúziós tüdőkapacitás (DLCO-), sem pedig az SF 36-értékek javulása nem volt szignifikáns mértékű. A quinapril és placebo csoport hasonlóan bizonyult a pulmonalis artériás hypertensio kezelésében is. Az egyetlen pozitívum, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási forszírozott vitálkapacitás (FVC) a legalacsonyabb volt, statisztikailag szignifikáns javulás volt detektálható az FVC értékében 1 éves quinaprilkezelést követően.

Korábbi vizsgálatok alapján a tüdőfibrosis kialakulásában szerepe van a lokális renin-angiotenzin rendszernek [4-6]. Ugyanakkor egy másik kettős vak, randomizált kontrollált vizsgálatban enalapril adását (3 hónapig 10 mg/nap) követően az FVC-, FEV1-értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az enalaprilal kezelt csoportban, mint a kontrollok esetében [7]. Ez azt jelzi, hogy az ACE-inhibitorok még ronthatják a sclerodermás betegek spirometriás eredményeit. A quinapril- és enalaprilkezelésnek az FVC-értékekre vonatkozó ellentétes eredményességének oka kérdéses, valószínűleg a terápia időtartama is befolyásolja. A captopril hatóanyagú ACEI a szisztémás hypertenziót gyorsan normalizálja, javítja a szív-elégtelenség és a Raynaud-szindróma tüneteit [8]. Mind rövid távon (12 óra), mind pedig hosszabb követés alatt (3-5 hónap) bizonyítottan csökkenti a pulmonalis artériás közepnyomást, a vérnyomást, az átlagos vascularis rezisztenciát és jobbszívfél-katéterezés során szignifikánsan javuló pumpafunkció mérhető a captoprilal kezelt betegek körében [9]. A PAH kezelésében így a captopril hatékonysága éppen ellentétes a quinaprillal szerzett tapasztalatokkal. Ennek magyarázatául az szolgálhat, hogy az egyes vizsgálatokban eltérő volt a terápiás időtartam, vagy a kezelt betegcsoport összetétele és száma.

Összefoglalva tehát a Gliddon és mtsai által végzett randomizált kontrollált vizsgálat eredményeit, a limitált cutan alcsoportba tartozó SSc-s betegek körében a quinapril nem volt hatékony a vascularis eltérések kezelésében. A diffúz cutan alcsoportban – akinél a scleroderma renalis krízis gyakrabban fordul elő – nem történt még randomizált kontrollált vizsgálat az ACEI-k szerepére vonatkozólag. Ilyen vizsgálatra nagy szükség lenne, hogy igazoljuk az ACE-gátlók hatékonyságát a rapid lefolyású dcSSc alcsoportban.

IRODALOM

- [1.] Steen, V. D., et al.: Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann. Intern. Med.*, 1990; 113: 352–357.
- [2.] Challenor, V. F.: Angiotensin converting enzyme inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Drugs*, 1994; 48: 864–867.
- [3.] Aikimbaev, K. S., et al.: Comparative assessment of the effects of vasodilators on peripheral vascular reactivity in patients with systemic scleroderma and Raynaud's phenomenon: color Doppler flow imaging study. *Angiology*, 1996; 47: 475–480.
- [4.] Abraham, M. R., et al.: Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation*, 2002; 106: 1794–1799.
- [5.] Lefebvre, F., et al.: Modification of the pulmonary renin-angiotensin system and lung structural remodelling in congestive heart failure. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2006; 111: 217–224.
- [6.] Kuba, K., et al.: Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2006; 6: 271–276.
- [7.] Ostrowski, S., et al.: Enalapril (10 mg/day) in systemic sclerosis. One year, double blind, randomised study (ESS-1): pulmonary substudy-effects of three month treatment. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1999; 455: 289–293.
- [8.] Richard, C., et al.: Value of captopril in the treatment of systemic arterial and pulmonary hypertension with increased plasma renin in scleroderma [French]. *Rev. Med. Interne*, 1983; 4: 125–129.
- [9.] Alpert, M. A., et al.: Short- and long-term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease. *Chest*, 1992; 102: 1407–1412.

Szamosi Szilvia

Spondylarthritis monitorozása a klinikai gyakorlatban

(Tools for monitoring spondyloarthritis in clinical practice. van Tubergen, A. M., et al., *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009; 5: 608–615)

A spondylarthritis vagy spondylarthropathiák közé tartozó spondylitis ankylopoetica (SPA) krónikus betegség, amely rendszeres gondozást és monitorozást igényel a betegség aktivitásának kontrollálása, egyben a fizikai funkció megtartása érdekében. A szerzők közleményükben áttekintik a jelenleg rutin ellátásban elérhető monitorozási lehetőségeket: kérdőíveket, fizikális vizsgálatot, laboratóriumi paramétereket, valamint a képalkotó vizsgálatokat is.

Az Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) által létrehozott ajánlás kitér a betegség monitorozásának fontosságára, gyakoriságát egyénre szabottan kell meghatározni, mely függ a tünetektől, azok súlyosságától és az alkalmazott terápiától.

Hasonló törekvések vannak az arthritis psoriatica monitorozásának standardizálására, a GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and PsA) klinikai vizsgálatokban használatos ajánlást dolgozott ki, gyakorlatban használható eljárás kidolgozása folyamatban van.

Kérdőívek. ASAS ajánlás szerinti mérési lehetőségek a gyakorlatban: a beteg globális megítélése, gerincfájdalom – beleértve az éjszakai fájdalmat is –, reggeli merevség, fizikai funkció és fáradtság értékelése 0–100 mm-es vizuális analóg skálán (VAS). A fáradtság és a reggeli merevség súlyosságát és idejét a Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) részeként mérjük, szintén 100 mm-es VAS-sal. A fizikai funkciót a Bath AS Funkcional Index-szel (BASFI) mérjük föl. Objektív mérési lehetőség hiányában a BASDAI-val határozzuk meg a betegség aktivitását, ami hat kérdésből áll. Aktívnak tekinthető a betegség, ha a BASDAI értéke nagyobb mint 4, ami egyben a biológiai terápia feltételét is képezi. PsA-ban a fizikai funkció megítélésére használhatjuk a BASFI-t, de a BASDAI értéke nem egyértelmű.

Fizikális vizsgálat. Magasságot, testtartást és a gerinc mobilitását rendszeresen mérni kell SPA-s betegnél. ASAS ajánlás szerint 4 különböző módszerrel lehet mérni a gerincmozgásokat: mellkas légzési kitérés, módosított Schober-teszt, fal-occiput távolság és lateralis flexio meghatározásával. Összetett indexet is alkalmazhatunk alternatívaként, pl. a Bath AS Metrology Indexet (BASMI) az alábbiakból számítjuk: tragus-fal távolság, a lateralis gerincmozgás és nyaki gerinc rotatio, módosított Schober-teszt és az intermalleolaris távolság. 2006-ban Maksymowych és mtsai fejlesztették ki az Edmonton AS Metrology Indexet, mely a cervicalis rotációs score, a lateralis flexio, a mellkasi légzési kitérés és a csípő befelé rotációjának mérését foglalja magába. Ezen mérési lehetőségek kivitelezhetők és validak a mindennapi életben SPA-ban és PsA-ban is.

Enthesitis. SPA-ban az enthesitis kórjelző, a ligamentumok, inak csonthoz való tapadásánál kialakult gyulladást jelenti. Enthesitist felmérni klinikumban igen nehéz. Az UH-val összehasonlítva a klinikai vizsgálat szenzitivitása igen alacsony (22%) és a specificitása is mérsékelt (80%). Különböző indexeket fejlesztettek ki az enthesitis igazolására, súlyosságának megítélésére a beteg nyomásra adott válasza alapján. Hátránya, hogy időigényes.

Perifériás érintettség. ASAS a 44 ízületi vizsgálatát magában foglaló sémát ajánlja, bár a vizsgálat validálása folyamatban van SPA-ban. Elkerülendő a más fájdalmas struktúrákkal való konfúziót (pl. enthesitis), a perifériás érintettség duzzadt ízület esetében kell vizsgálni.

PsA esetében a közleményben inkább a 68 ízület vizsgálatát felölelő sémát javasolják, bár még perifériás ízületi vizsgálatra vonatkozóan nincs validált és elfogadott vizsgálati mód.

Dactylitis. Dactylitis a synovitis és az ín-, szalagtapadási helyek gyulladásának kombinációja, jellemző az egész ujj duzzanata. Sem az ASAS, sem a GRAPPA nem ajánl specifikus mérési eszközt. A Leeds Dactylitis Index – amely a duzzadt és érzékeny ujj területét méri – is csak klinikai vizsgálatokban használatos.

Laboratóriumi tesztek. Akut fázis reaktánsok közül a CRP, illetve a vörösvértest-süllyedés (ESR) szintje emelkedett lehet, bár ezt a betegek mindössze 30–40%-ában látjuk, azonban a normálérték nem zárja ki a gyulladást. Gyakrabban tapasztalunk magasabb értékeket perifériás érintettség vagy gyulladásos bélbetegség jelenlétekor. Ugyanakkor SPA-ban magasabb We- vagy CRP-érték esetén a betegség fellángolását vagy a gyógyszeres kezelésre adott választ jobban le tudjuk mérni. Jóllehet nincs specifikus laboratóriumi teszt sem SPA-ban sem PsA-ban, fontos a rendszeres vérkép-, vese-funkció-, májenzimkontroll DMARD- vagy TNF-gátló-kezelés esetén.

Betegségaktivitási score-ok. Az ASAS által kifejlesztett AS Disease Activity Score (ASDAS) – mely magába foglalja a hátfájdalom, reggeli merevség, a beteg globális megítélése, perifériás ízületi érintettség, CRP meghatározását – eddig klinikai vizsgálatokban bizonyította hatékonyságát. DAS28 PsA-ban jól mutatta a válaszkészséget klinikai vizsgálatokban.

Kezelésre adott válasz. Klinikai vizsgálatokban a kezelés hatékonyságát ASAS válaszkritériumok segítségével mérik föl. ASAS válaszkritérium SPA-ban 4 doménből tevődik össze: a beteg globális megítélése, gerincfájdalom, fizikai funkció, reggeli merevség, mindegyiket 100 mm-es skálán mérve. Az ASAS20 válaszkritérium teljesül, ha legalább 20%-os és 10 pontos javulás mutatkozik legalább három doménben, és nincs rosszabbodás a negyedikben. Hasonlóképpen működik az ASAS 40 válaszkritérium. Az ASAS 5/6-nál a vizsgált 6 doménből (az ASAS20 négy doménje, a 3 pontos BASMI és akut fázis reaktáns szint) legalább 5-nél 20%-os javulást kell elérni.

PsA-ra specifikus válaszkritérium meghatározása még folyamatban van. Az ASAS konszenzus alapján TNF-gátlóval kezelt SPA-soknál a 12. héten kell felmérni a terápia hatékonyságát, ez alapján a BASDAI legalább 50%-os csökkenését vagy abszolút 20 mm-es csökkenést kell elérni a 100 mm-es skálán.

Konvencionális rtg. Gyakran használatos SPA-ban a gerinc csontosodási folyamatának, ezáltal a betegség súlyosságának megítélésére. ASAS ajánlás alapján a cervicalis és lumbalis oldalirányú felvételt optimálisan két évente érdemes elvégeztetni. Rendszeres betekintő SI-felvétel nyomon követésre nem ajánlott, bár időnként a csípőfelvétel informatív lehet. A thoracalis gerinc radiológiai követése különö-

sen osteoporosis talaján kialakult vertebralis törés gyanúja esetén ajánlott.

Perifériás érintettségű SPA, valamint PsA esetén kéz- és lábfelvétel javasolt a progresszió megítélésére. Aktív folyamat esetén 6 havonta, krónikus esetben optimálisan 2 évente javasolt.

Klinikai vizsgálatokban számos score-t dolgoztak ki az SPA radiológiai progressziójának megítélésére [Bath AS Radiological Index (BASRI-) spine és BASRI-hip, valamint a leginkább szenzitív modified Stoke AS Spine Score-t (mSASSS)]. Hátrányuk, hogy időigényesek.

UH. Egyre szélesebb körben terjed használata a klinikumban, mert olcsó, biztonságos, könnyen elvégezhető. Segítségünkre lehet synovitis, bursitis, enthesitis és dactylitis detektálásában, valamint a synovialis folyadék UH-vezérelt aspirációjában és kortikoszteroid injekció adásában. Power Dopplervizsgálattal a hyperaemiát is ki tudjuk mutatni, mint a gyulladás indirekt jelét. Egyetlen hátránya, hogy a mélyebb struktúrák nehezen vizsgálhatók. Pontrendszerek kidolgozása folyamatban van.

MRI. Az utóbbi évtizedben az SPA diagnózis meghozatalában nagy szerepe lett az MRI-vizsgálatnak. Kimutatja az akut gyulladást, valamint a strukturális károsodást is az SI ízületben, a gerincen, de akár a perifériás ízületnél is. MRI a betegség korai szakaszában hasznos: míg a konvencionális rtg negatív, az MRI már kimutatja a csontvelői oedemát. Hátránya, hogy költséges, és nem mindenütt elérhető.

CT. Klinikumban és a klinikai vizsgálatokban is korlátozott a szerepe; jóllehet a sacroileitist, corticalis eróziókat, subchondralis sclerosist ki tudja mutatni korai stádiumban, de a gyulladás detektálásában alulmarad az MRI-vel szemben. Másrészt a vizsgálat sugárterheléssel is jár.

Összefoglalás. A diagnózis felállítását követően a kezelőorvosnak rendszeres időközönként, általában évente 1–4 alkalommal fel kell mérnie a betegség aktivitását, progresszióját, gyógyszerelését. SPA-s betegeknek a betegség aktivitásának felméréséhez a BASDAI-t (évente 2-szer, de aktív betegség esetén többször), a fizikai funkció megítélésére a BASFI-t és a gerinc mobilitását (évente) kell meghatározni. Meghatározhatjuk a gyulladás laboratóriumi paramétereit, mint We, CRP, ajánlott rendszeres vérkép-, vese-funkció-, májenzim-ellenőrzés. A klinikai gyakorlatban a diagnózis meghozatalában, valamint a betegség radiológiai progressziójának megítélésben van szerepe a konvencionális rtg-nek. Ha az rtg negatív, a betegség korai szakában MRI szóba jön. Perifériás érintettség, enthesitis esetében olcsóbb, könnyebben elérhető alternatíva az UH.

Bodnár Nóra

Bőr, csontok (és porcszövet): a dermalis fibroblast kapcsolat

[Skin and bones (and cartilage): the dermal fibroblast connection. Tuan, R. S., News and Views, 2009; 5: 471-472.]

Releváns megállapítást közöl egy nemrégiben publikált közlemény, mely szerint humán dermalis fibroblast kultúrák háromdimenziós metszeteiben osteogen és chondrogen differenciáció mehet végbe in vitro körülmények között, azaz humán dermalis fibroblastok alkalmas forrásként szolgálnak csont- és porcszövetképzéshez. A fenti evidencia új kutatási alapokat teremthet a celluláris medicina számára.

A szövettenyésztés és a regenerációs technikák előtérbe kerülése kiemelt fontosságú a musculoskeletalis medicinában az ízületeket és az intervertebralis discusokat érintő degeneratív betegségek, a kor előrehaladtával manifesztálódó kórképek (pl. osteoporosis), illetve a fizikai trauma miatt kialakult elváltozások, így a csontot, porcot és egyéb lágy szöveteket (inakat, szalagokat) érintő fracturák és szakadások kapcsán. Az utóbbi évtizedekben rutinszerűen alkalmazott konvencionális rekonstruktív technikák effektívek a fizikális funkció megőrzésében, azonban el nem kerülhető hátrányaik is vannak. A különféle bioösszetevőkből (pl. titánium, króm-kobalt és ultranagy molekulatömegű polietilén) készült arteficiális ízületek a stresszhatásokra keletkező kopási törmelékek által ronthatják a csontok minőségét, majd végső soron szekunder revíziós műtétet tehetnek szükségessé. Bár az említett bioanyagok képesek a szöveti tulajdonságok egy részének hű mintázására, de a minőségbeli tulajdonságok és a reparációs folyamatok sikeressége alapvetően a szövet biológiai aktivitásától és az azt alkotó sejttípustól függ. A celluláris aktivitást felhasználó reparatív módszerek mind szélesebb körű alkalmazása igényt teremtett egy új kutatási terület, a szövettenyésztés kiterjesztett alkalmazására, melyben élettudományi alapokon, konstrukciós módszerek felhasználásával szöveti alkotók képzése válik lehetővé. A módszer 3 alapvető komponensre támaszkodik: sejtek, hordozó, biológiai jelátviteli utak jelenléte. Technikai szempontból problémás tényezők a sejteket érintő minőségi és mennyiségi alkalmaság, a fenotípusstabilitás kérdései. Etikai és biztonságossági megfontolásokból az autológ sejteket előnyben részesítik az allogén kultúrákkal szemben.

Egy Sommer és mtsai által publikált közlemény foglalkozik részletesebben a sejtnyerés problémájával és magával a szövettenyésztéssel. Kutatásuk fő evidenciája, hogy az izolált humán fibroblastok rendelkeznek azon képességgel, amellyel in vitro osteoblastokká vagy chondrocytákká differenciálódhatnak, megteremtve az alapjait a csont- és porcszövet képzésének. Támasztószövetek képzésére autológ sejtek használata a legelőnyösebb. A dermalis fibroblastok osteogenicus és chondrogenicus potenciálja nem újszerű jelenség, számos korábbi tanulmány utalt már korábban ezen sejtek ilyen irányú differenciációs képességére. A differenciáció az osteogenesis és chondrogenesis szokásos kultúramédiumainak jelen-

létében ment végbe, előzetes szövettani és immunhisztokémiai karakterizálást követően. Eképpen az eredmények nem szolgálnak új információval a dermalis fibroblastok osteogen és chondrogen differenciációjával kapcsolatos jelátviteli utak iniciációjával és szabályozásával kapcsolatban.

A kutatás során a sejtenyésztést egy makroporozus zselatin alapanyagú mikrohordozón végezték (Cultispher-Gl®, Percell Biolytica aB, Sweden), amely a dermalis fibroblastok háromdimenziós struktúrába rendeződését teszi lehetővé. Számos hidrogélt alkalmaztak már őssejtkultúrák irányított differenciációjában háromdimenziós struktúrák létrehozásához, így alginát, agaróz, kollagén és polietilén-glikol anyagokat is. Mivel direkt összehasonlító vizsgálatokat nem végeztek a Gultispher-GL, illetve egyéb gyakran használt hidrogélek között, így nincs releváns evidencia arra vonatkozóan, hogy az említett mikrohordozó alkalmasabb lenne a sejtalapú szövettenyésztésekben a többi gélfajtánál, különös tekintettel a hosszú távú biokompatibilitás és in vivo szöveti reakciók, úgymint gyulladások és immunreakciók vonatkozásában. A jelen tanulmány tárgyát ugyan nem képező, de szintén lényeges mechanikai tulajdonságok ugyancsak kulcselemét képezik a funkcionális támasztószövet képzésének. Ennek jelentőségét erősíti, hogy még a chondrogen differenciáció potens indukciója után is, a csontvelő-eredetű mesenchymalis őssejtekből származtatható porcszövet mechanikai stabilitása elmarad a chondrocytaeredetűekhez képest.

A regeneratív szövetmegújításban a sejtalapú szövettenyésztés a legígéretesebb technikák egyikének számít. Az autológ forrásból származtatható őssejtek tűnnek a legmegfelelőbbnek, a biztonságossági és etikai komplikációk sorát minimálisra csökkentve. Ahhoz, hogy a dermalis fibroblastokat megfelelő felnőtt őssejtforrásnak tekintsük, direkt összehasonlításra van szükség a csontvelői őssejtekkel (arany standard). Ugyancsak felmerül az igény az effektív és reprodukálható sejtizolálási és expanziós technikák kifejlesztésére és a karakterizációs technikák alapjainak lefektetésére, melyekkel az izolált sejt kultúrák differenciációs képessége és a differenciált sejtek fenotípusos stabilitása jósolható. A bioanyagok megfelelő háromdimenziós struktúrájának kialakításához alapvető jelentőségű a normális sejtérés, optimális biodegradabilitás, megfelelő sejtexpanzió biztosítása, az irányított differenciáció és biokompatibilitás. A mesterségesen előállított támasztószövet kritikus követelménye, hogy az eredeti szövethez hasonló mechanikai és funkcionális tulajdonságokkal rendelkezzen, így eleget tudjon tenni a teherviselésnek és az ízületi funkciónak. A regeneratív technológiák újabb nagy kihívása az ún. multifázisos szövettenyésztés, amelynek biológiai alapját az összetett, különféle sejtekből felépülő szövetek létrehozása képezi. Számos próbálkozás

történt már ilyen multifázisos szövet kialakítására, de ennek véghezvitele nagymértékben a kiinduló sejttípus stabilitásától, differenciációs viszonyaitól függ. Jól megválasztott sejtkultúrán ilyen összetett szövet kialakulásának esélye értelem szerően nagyobb. Jelenleg nem megítélhetők a különféle sejtekből, így csontvelőből, zsírszövetből, csontszövetből, szalagokból és dermalis fibroblastokból származtatott felnőtt őssejtek differenciációs tulajdonságai.

Összefoglalásként elmondható, hogy a regeneratív medicina egy új, fejlődő tudományterülete a sejtalapú szövettenyésztés, amellyel in vitro körülmények között különféle humán szövetek, így például támasztószöveti elemek kialakítására kerül sor. Az elemzett közlemény a humán dermalis fibroblastok chondrocyta és osteocyta irányú differenciálódásával foglalkozott. A sejtmegújulás alapjaként 3 komponens jelenlétét látták esszenciálisnak, így az optimális sejttípust, a megfelelő háromdimenziós struktúra kialakítására alkalmas hordozó megválasztását és a biológiai jelátviteli utak rend-

ben történő lezajlását. Kiderült, hogy a csontvelői eredetű mesenchymalis őssejtekből származtatható porc szövet mechanikai stabilitása elmarad a chondrocytaeredetűekhez képest, ebből levonható az a következtetés, hogy nem minden sejttípus szolgál optimális forrásként a sejtmegújításra. Az autológ sejtek felhasználása nagyobb effektivitásúnak bizonyult, mint az allogén megfelelőké. A tudományterület legújabb kihívása az ún. multifázisos szövet kialakítása, mely különféle sejttípusokból álló összetett szöveti struktúra létrehozását jelenti. A sejtenyésztéssel nyert szövetek vonatkozásában lényeges szempont az új produktum eredeti szövethez viszonyított strukturális és funkcionális hasonlósága, azonban ennek biztosításában még számos nehézség adódik. A sejtenyésztés tudománya még számos megválaszolatlan kérdést, ugyanakkor feltáratlan lehetőségeket rejt magában, melyek kiaknázásával jövőbeni terápiás stratégiák finomíthatók, új módszerek forradalmasíthatók.

Balogh Emese

A Medicina Könyvkiadó legújabb kínálatából



Keresse könyveinket a honlapunkon
www.medicina-kiado.hu

valamint márkaboltjainkban

1091 Budapest, Öllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 Budapest, Öllői 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 I. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

Églegény

Vidáman él az Églegény,
Bejárva szűk kis életét,
Szívéről zárt letörte már,
Agyával mégis arra jár,
Amerre múltja megrekedt,
Sokat, hiába szenvedett.
Hibája volt: Naivan élt!
Elhitte azt, mit más mesélt!

Úgy vélte ifjan, kamaszon
E szép világ egy tavaszon
Virágaiban ráborul,
S gondolatban lángra gyúl,
Mi néki addig romban állt,
Kioltvá végleg éjszakát,
Fénybe száll a kismadár,
S tiszta lesz a rét a nyár

Nőtt a gyermek..., ember lett.
S ki még előbb hempergett,
Gondolatok rabja ma,
S magát inkább altatja,
Mintsem inkább éberen
Szenvedjen a képtelen:
Szellemember védtelen,
Emberiségképtelen

Gesztes Ákos

gyors válasz.

gyors döntés.

1. hét

2. hét

12. hét

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS Cimzia 200 mg oldatos injekció

Minden előzetlenül fekvő 200 mg certolizumab pegil tartalmú, egy milliliterben. (Oldatos injekció előzetlenül fekvőben).

Terápiás javallatok: A Cimzia metotrexáttal (MTX) a közepesen súlyos, ill. súlyos, aktív krónikus rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javasolt, amikor a betegségválasztó antirheumatikus gyógyszerekre (DMARD-ok), köztük a metotrexáttal adott terápia válasz nem megfelelő. A Cimzia monoterápiát is alkalmazható metotrexát intoleranciában vagy akkor, ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem bizonyul megfelelőnek. A Cimzia metotrexáttal kombinálva kimutathatóan lassítja a betegségrel járó ízületi károsodás progressziójának ütemét, és javítja a fizikai funkcióit.

Adagolás és alkalmazás: A kezelést a rheumatoid arthritis diagnózisában és kezelésében jártas szakorvosnak kell végrehajtania. A Cimzia javasolt kezdő adagja felnőtt betegeknek 400 mg a 0., 2. és 4. héten, amit két hetenkénti 200 mg fenntartó adag követ. Ahai az alkalmazható, a MTX adagolását a Cimzia-kezelés előtt is folytatni kell. Amennyiben a kezelés előtt 12 héten belül metotrexáttal pozitív terápiás hatások, a kezelés folytatását elutasítva meg kell fontalni. A Cimzia biztonságosságát és hatékonyságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. Működésének rendelkezésre álló adatai. Az előzetlenül fekvő 200 mg tartalmú (1 ml) készletet szubkután injekcióként adható be.

Ellenjavallatok: A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis, ill. egyéb súlyos fertőzés, pl. sepsis vagy oportunisták fertőzése. Közepesen súlyos vagy súlyos szív-érrendszeri betegség (NYHA II/III).

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: A betegeknek a kezelés előtt, alatt és után (legalább 5 hónapig is) szigorú megfigyelés alatt kell tartani az infúziók (jel) és tünetek tekintetében, beleértve a tuberkulózist is. A kezelés nem indított klinikailag jelentős, aktív fertőzésben, amíg az adott fertőzés nem kontrollálható. Ill. súlyos fertőzés jelentkezésekor a kezelést fel kell függesztetni. Különös körültekintés szükséges, ha a kezelésben fertőzések kialakulását elősegítő alapteregység vagy immunosuppresszív gyógyszerek alkalmazása szerepel. Beszúrhatok súlyos, néha letális következtű fertőzések, többek között sepsis és tuberkulózis, illetve oportunisták fertőzések előfordulása is. A kezelés előtt minden betegnek ki kell vizsgálni mind az aktív, mind az inaktív tuberkulózis fertőzés tekintetében. HIV-infektú kockázata esetén ellenőrizni kell, hogy a betegnek jelen van-e HIV-fertőzés utaló bizonyítékok. A TNF-antagonista-kezelést igénylő HIV-fertőzést a terápia előtt és után még 5 hónapig szoros megfigyelés alatt kell tartani. HIV-reaktívó kiütések is esetén a Cimzia-kezelést le kell állítani, és hatékony antiretrovirális terápia kell elindítani. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknek nem zárható ki lymphoma, leukémia vagy egyéb malignitás kialakulásának esetleges kockázata. Következtetés szükséges a kezelés megfontolásakor olyan betegeknek, akiknek körülményeiben malignitás szerepel. Elővigyázatosságot szükséges TNF-antagonisták alkalmazásakor COPD-ben szenvedő, ill. az erős dohányzás miatt malignitás fokozott kockázata miatt kettős betegnek. A kezelést fel kell függesztetni azonnal a betegeknek, akiknél pangásos szív elégtelenség új tünetei alakulnak ki vagy

a meglévő tünetek rosszabbodnak. Az igazolható jelentős hematológiai rendellenességekben szenvedő betegeknek megfontolandó a Cimzia-kezelés leállítás. Amennyiben súlyos túlérzékenységi reakciók következnek be, a kezelést azonnal fel kell függesztetni. A további különleges figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket lásd, illetve a teljes alkalmazási előírást.

Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók: A Cimzia és aspirin vagy acetilsav kombinált alkalmazása nem javasolt.

Termékenység, terhesség és szoptatás: A fogamzóképes nőknek a terhesség megkezdése érdekében meg kell előzni fogamzóképesítést kell alkalmazniuk, és ezt a Cimzia utolsó alkalmazását követően még legalább 5 hónapig is folytatniuk kell. A Cimzia terhesség előtt nem alkalmazható. A szoptatás folytatását/felfüggesztését vagy a Cimzia kezelés folytatását/felfüggesztését meg kell fontalni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre: A Cimzia károsan befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülés, fejfájás, látászavar és kimerültség bekövetkezhet a kezelést követően.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatások többsége a fertőzésekkel és a paratuberkulózissal, valamint az általános tünetekkel, az alkalmazás helyén fellépő reakciókkal kapcsolatos. Ismételt gyomor-mellékhatások: vér-kielégítéscsökkentés és légutakfertőzés tünetek, hypotensio, hepatitis, hányás, álmatlanság tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók. Nem gyakran vértünetekkel

és nyirokrendszeri rosszindulatú betegségeket (beleértve a lymphomát és a leukémiát is), újonnan kialakuló vagy súlyosbodó psoriasis jelentettek. Az egyéb (nem gyakori és ritka) mellékhatások tekintetében ld. a részletes alkalmazási előírást.

Tünetadagolás: A beteg szoros monitorozás, valamint szorosan megfigyelés alatt kezelést aláírhatja szükséges.

Inkompatibilitások: Más gyógyszerekkel nem keverhető.

Felhasználhatósági időtartam: 18 hónap.

Különleges tárolási előírások: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előzetlenül fekvőben tartva a dobozban.

Csomagolás: Egy milliliteres előzetlenül fekvőben tartott 200 mg certolizumab pegil tartalmú.

Össztartalom: Készletként átvitt orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz).

Egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk: Ez a gyógyszerkészítmény kizárólag egyetemes alkalmazásra való.

A forgalomba hozatal engedély jogosultja: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium

A forgalomba hozatal engedély száma: EU/1/09/544/001-002.

Alkalmazási előírás jóváhagyásának dátuma: 2011. február 9.

További információkat/bármely tevékenységet kérjük, olvasni a részletes alkalmazási előírást: www.ema.europa.eu, www.ucb.hu.



UCB Magyarország Kft.
1023 Bp., Árpád fejedelem útja 26-28.
Tel.: 391-0060, Fax: 275-2998, Web: www.ucb.hu

Engedélyszám: 2011/Cimzia-07, lejárati dátum: 2011. április 15.


cimzia®
(certolizumab pegol)
Gyors válasz. Gyors döntés.

2. International Immunology Summit, Berlin, 2011. február 24–26.

A 2010-ben Madridban rendezett első hasonló reumatológiai-immunológiai találkozó 350 résztvevőjéhez képest is jelentősen megnőtt a résztvevők száma, mely csaknem elérte a 800 főt. Az első nap délutánján, ill. szombat délelőtt számos nagy gyakorlati fontosságú miniszimpozium közül lehetett választani előzetes regisztráció szerint, mint pl. Klinikai betegvizsgálat (E. Keystone), Hogyan definiáljuk a beteg számára a kezelés célját? [R. Alten & T. Sensky Pictorial Representation of Illness and Self Measure (PRISM)], Hogyan érthetjük meg jobban a reumatikus fájdalom okozta pszichológiai és fizikai terhet? (P. Taylor), Mekkora a rheumatoid arthritis (RA) költségei? Hogyan érthetjük meg jobban a gazdasági elemzések és munkaképességre vonatkozó felmérések adatait? (J. Esdaile & R. van Vollenhoven), Hogyan menedzselhetünk bonyolult klinikai szituációkat a mindennapi gyakorlatban? (J. Smolen & R. Westhovens), Mit árulhatnak el számunkra az RA-s betegregiszterek adatai? (R. Landewé & A. Zink), Hogyan értékeljük a strukturális károsodást betegeink esetében? (D. van der Heijde), Hogyan alkalmazzuk az ultrahangot a mindennapi gyakorlatban? (M. D'Agostino & M. Backhaus), Milyen újdonságok vannak az immunológiában a reumatológus számára? (D. Baeten), Melyek az új klinikai célpontok lupusban? (T. Dörner & D. Isenberg), Újdonságok – SPA, PsA a mindennapi gyakorlatban (J. Braun & O. FitzGerald), Mit mondhatnak nekünk a reumatológiáról a laboratóriumi és állatmodellek? (U. Müller-Ladner & A. Nesbitt), Szükségünk van-e biomarkerekre a reumatológiában? (G. Burmester & G. Ferraccioli), Hogyan alkalmazhatjuk az új EULAR kezelési irányelveket? (M. Dougados & E. Martín-Mola). Az előbbi ízelítőtől is látszik, hogy nemcsak a szakma legismertebb, de egyben legelismertebb művelői gyűltek itt össze, és foglalták össze számunkra a reumatológia és klinikai immunológia legfrissebb eredményeit, gyakorlatban is használható-használandó újdonságait és irányelveit.

A pénteki plenáris előadói napon 4 nagy szekciót követhetünk végig. Az elsőben a rheumatoid arthritis témájában arról hallhattunk, hogyan alkalmazhatók a való életben a betegséggel kapcsolatosan megismert klinikai evidenciák. Ebből a részből néhány szemelvényt külön is kiemelhetünk. Jürgen Braun (a Német Reumatológus Társaság elnöke) és Gerd-Rüdiger Burmester (a Berliini Reumatológiai Intézet igazgatója) üdvözlét követően Ronald van Vollenhoven (Svédország) foglalta össze a rheumatoid arthritis megközelítésében az elmúlt 12–20 év alatt bekövetkezett forradalmi változásokat, amelyek kulcsmomentuma természetesen a TNF-gátlás. Ezt követően Roy Fleischmann (USA) a methotrexat (MTX) + TNF-gátló adásának előnyeit mutatta be korai RA-ban (MTX-monoterápiával szemben) több tanulmány eredményei alapján (TEAR, COMET, OPTIMA, REALISTIC). A következőben Angela Zink (Németország) a biológiai terápiás regiszterekből nyerhető tapasztalatokat mutatta be, kiemelve a mellékhatásokra vonatkozó adatokat. A regiszterek eredményei alapján a súlyos infekciók előfordulása a kezelés korai szakában a legmagasabb, idővel csökkenő tendenciát mutat. A továbbiak-

ban Edward Keystone (Kanada) a biológiai terápiás szerekre adott válasz kinetikáját elemezte. A klinikai tanulmányok alapján (pl. FAST4WARD) az újabb anti-TNF szerek által kiváltott válasz gyorsnak tűnik, ami fontos tényező a későbbi hosszú távú jó betegségkimenetel szempontjából, valamint megerősíti a beteg és klinikust egyaránt a gyógyszer használatával kapcsolatban. Désirée van der Heijde előadásában azt emelte ki, hogy milyen fontos lenne az RA-s betegek esetében előre tudni, fognak-e reagálni egy adott biológiai terápiás szerre, vagy nem. Ennek meghatározása ugyanakkor jelenleg még nagy kihívást jelent. Ebben az előadásban a kezdeti választ, mint az 1 éves klinikai kimenetel várható előrejelzőjét jelölte meg a RAPID1 vizsgálat eredményei alapján. Ezután Maxime Dougados (Franciaország) és Josef Smolen az új EULAR ajánlások klinikai gyakorlatba való átültethetőségét részletezték, kiemelve az új ACR-EULAR remissziódefiníció, valamint a korai kezelés és „treat to target” megközelítés előnyeit. Utánuk Peter Taylor (UK) következett, aki egy igen érdekes előadásban arról beszélt, mennyire távol eshet egymástól a betegség beteg és orvos általi értékelése, ill. hogy mennyire fontos lenne bevonni a beteget is a terápiás cél meghatározásába. Új módszerként a beteg önértékelésével kapcsolatosan a PRISM-indexet mutatta be (Pictorial Representation of Illness and Self Measure), mely egyfajta „betegszenvédelmi” index, ami megmutatja, mekkora részt foglal el a krónikus betegség a beteg életéből, énjéből. A következő előadásban Daniel Alehata (Ausztria) az RA kezelésével kapcsolatban a gyors beavatkozás és a szoros, rendszeres kontroll előnyeit mutatta be. A továbbiakban Clifton Bingham (USA) az RA „betegségfellángolás” (flare) új OMERACT definícióját, ill. annak megalkotását tárta elénk, majd pedig Vivian Bykerk (Kanada) az RA új ACR és EULAR kritériumait taglalta.

Külön szekció foglalkozott az immunológia legújabb innovatív eredményeivel, különös tekintettel az axialis spondyloarthritis, csontbiológia, arthritis psoriatica, képpalkotás, lupus kutatási területekre.

A péntek délutáni párhuzamos szekciókban axialis spondyloarthritis és arthritis psoriatica (Joachim Sieper, Maxime Dougados), ill. lupus (David Isenberg, John Esdaile) témákban hallhattuk a legfrissebb eredményeket. Végül estefelé a csontbetegségek célzott terápiás lehetőségeit foglalta össze Georg Schett (Németország).

Összességében, bár elég feszített programunk volt, mindenképpen megérte végigülni ezt a másfél napot, mert a mindennapi gyakorlatban is használható naprakész információhalmazt tudhattunk magunkénak a végére. Remélhetőleg hagyományként folytatódik majd a reumatológia és klinikai immunológia neves művelőinek részvételével ez az igen színvonalas, és szakmailag kiváló összefoglalást nyújtó rendezvénysorozat.

Szabó Zoltán

Immunológiai szótár

antigéndeléció Az **epitópok** elvesztése vagy elfedése a sejtekben, amelyekben normálisan előfordulnak. Okozhatja neoplasia vagy egyéb mutációs változás az illető szövetben, amely a sejtben levő genetikai anyag elvesztéséhez vagy repressziójához vezet.

antigéndetermináns Az **epitóp** szinonimája.

antigénfeldolgozás Intracelluláris mechanizmus, amely során a fehérjeantigének rövid peptidekké darabolódnak fel, s így **MHC-molekulák**hoz kapcsolódva alkalmassá válnak arra, hogy a **T-sejt receptorok** **antigén**ként felismerjék őket. Az **antigén**-feldolgozás módja eltérő az **MHC-I-** és az **MHC-II-molekulák**hoz kapcsolódó peptidok számára. (a) Az MHC-I-molekulák intracelluláris eredetű (pl. a gazdasajt genomjába beépült vírusgénekből származó fehérjék) **antigén**peptideket kötnek. Keletkezésüket követően ezeket az intracelluláris fehérjét a citoplazmában valószínűleg a **proteoszómák** peptidokra hasítják. A peptideket, amelyek kb. 9 aminosav hosszúságúak, a **TAP**-proteinek szállítják a membránon át az **endoplazmatikus retikulumba**, amely újonnan szintetizált MHC-I-molekulákat tartalmaz. A peptidok ezekhez a molekulákhoz kötődnek, és ezzel stabilizálják azok szerkezetét. A létrejött MHC-peptid komplex a Golgi-rendszerbe kerül, majd a plazmamembránra, ahol az **antigénprezentálás** folyik. (b) Az MHC-II-molekulák az extracelluláris eredetű **antigén**peptideket kötik meg. A fehérjék **endocitózist** az **antigénprezentáló** sejtekben levő specializált endoszomális részecskékben peptidekké való lebontásuk követi. Mivel az MHC-II-molekula az endoplazmatikus retikulumban invariáns lánchoz kapcsolt, így nem képes az ott található, intracelluláris eredetű peptidok megkötésére. Az MHC-II-molekula azonban a peptidokban gazdag endoszomális részecskékhez szállítódik, ahol az **invariáns lánc** lebomlik, s ezáltal a molekulák képessé válik exogén eredetű peptidok megkötésére. Az MHC-II-peptid komplex ezután a sejtfelszínre kerül, ahol az **antigénprezentálás** folyik.

antigénfelesleg **Antitest**et és **antigén**t tartalmazó keverékben a jelen levő **antigén**nek az a mennyisége, amely a keverékben levő **antitest** valamennyi **antigén**kötő helyét leköti, és ezen felül még marad szabad, lekötetlen **epitópja** (vagy **antigéndeterminán**sa). E módon szolubilis komplexek jönnek létre. A jelenség leginkább a **térháló-hipotézissel** magyarázható. Az oldható **antigén-antitest** komplexek, amelyek in vivo, **antigén**-

feleslegben jönnek létre, jelentősek az immunpatológiában, mivel kísérletes injektálásuk **Arthus-reakció**t hoz létre, és megtalálhatók **szérumbetegség**, **glomerulonephritis** és egyéb, **hiperszenzitív betegségek** esetén a laesiókban.

antigenitás Egy bizonyos anyagnak az a képessége, hogy **antigén**ként viselkedjen. A kifejezést gyakran az immunogenitás szinonimájaként használják.

antigénkompetíció Az a jelenség, amelyet **antigén**nel való stimulálást követően olyan esetben figyelhetünk meg, amikor az állatban egy másik **antigén** elleni **immunválasz** folyik. A második **antigén**nel szemben ilyenkor csökkent válasz, vagy a válasz hiánya tapasztalható.

antigénkötő hely Az **antitest**-molekulának vagy a **T-sejt receptor** (TCR) az a régiója, amely specifikusan kapcsolódik a megfelelő **epitóppal**. **Antitest**-molekulák esetén az **Fab-fragmentumban** helyezkedik el ez a régió. A **nehéz** és a **könnyű láncok** egyaránt részt vesznek a kötőhely kialakításában, amelyet mindkét lánc **variábilis régiója** által létrehozott hurkok hoznak létre. Ezek a hurkok tartalmazzák a **hipervariábilis régiókat**, amelyek szoros kapcsolatot alakítanak ki az **epitóppal**. A **vázszekvencia** aminosav-oldalláncai is részt vehetnek ennek a szerkezetnek a kialakításában. Hasonlóképpen, a T-sejt receptor **antigén**kötő helye az α - vagy β -láncok barázdába rendeződött **variábilis régióinak** doménjeiből jön létre. A T-sejt-**epitópok** **prezentálása** peptidként az **MHC-I-** vagy az **MHC-II-molekulának** ebben az ún. „zseb”-régiójában történik. Az **antigén**kötő hely és a peptid interakcióján túl a T-sejt receptorral kapcsolatban álló **CD8-** vagy **CD4-molekula** az **antigénprezentáló sejt**en levő MHC-I- vagy MHC-II-molekula **konstans doménjéhez** kapcsolódik.

antigénkötő képesség Az **antigén**nel való kapcsolódáshoz elérhető teljes **antitest**mennyiség elsődleges mértékéül szolgáló kifejezés. **Immunglobulin-osztály**tól függetlenül, a jelen levő összes effektív **antitest** mennyiségét fejezi ki.

antigénnyerés (antigen gain) A sejteknek olyan új **epitópok**hoz jutása, amelyek normálisan nincsenek jelen vagy nem hozzáférhetők az illető szövetben. Gyakran mutációs változás (pl. tumorsejtekben) vagy baktériumokban folyó lizogén konverzió következménye.