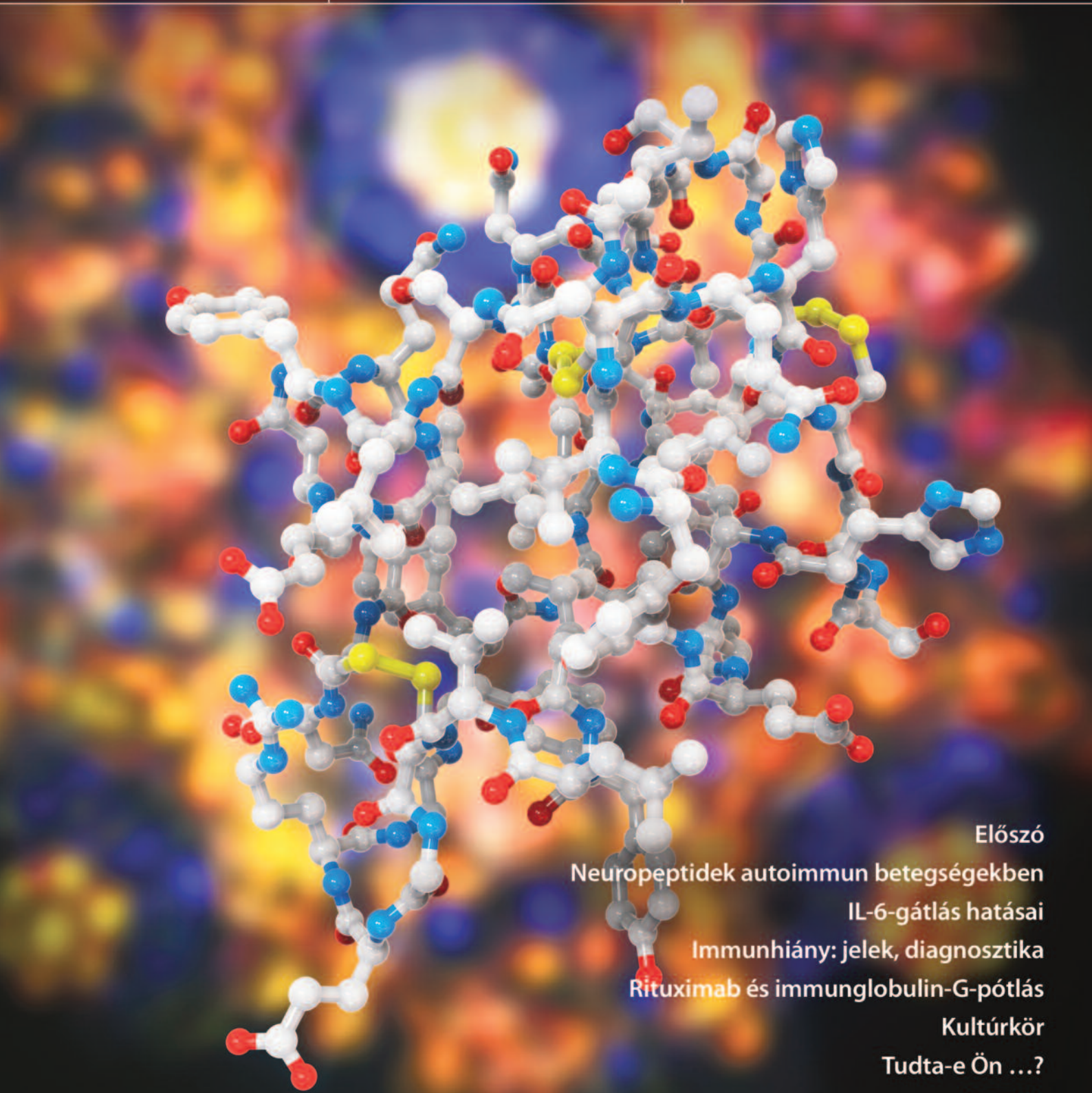
VIII. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2016. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVA 2009-BEN | MEDICINA KÖNYVKIADÓ | WWW.MEDICINA-KIADO.HU



Előszó
Neuropeptidek autoimmun betegségekben
IL-6-gátlás hatásai
Immunhiány: jelek, diagnosztika
Rituximab és immunglobulin-G-pótlás
Kultúrkör
Tudta-e Ön …?
Szemle
Kongresszusi naptár

ISSN 2061–0203

KÖZEPESEN SÚLYOS VAGY SÚLYOS AKTÍV RHEUMATOID ARTHRITISBEN BIZONYÍTOTTAN CSÖKKENTI AZ ÍZÜLETI KÁROSODÁS PROGRESSZIÓJÁT, JAVÍTJA A FIZIKÁLIS FUNKCIÓKAT.

LEKÜZDI A GYORSAN PROGREDIÁLÓ RA-T

(METOTREXÁTTAL KOMBINÁLVA)

ORENCIA™
(abatacept)

Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Minőségi és mennyiségi összetétel: Orencia: 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: minden előretöltött fecskendő 125 mg abataceptet tartalmaz milliliterenként. Ismert hatású segédanyag: 0,014 mmol (0,322 mg) nátrium előretöltött fecskendőként,azaz gyakorlatilag nátriummentes. Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: 250 mg abatacept injekciós üvegenként. Ismert hatású segédanyag: 0,375 mmol (8,625 mg) nátrium. Feloldás után 25 mg abatacept milliliterenként.

Terápiás javallatok: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Rheumatoid arthritis: Az ORENCIA metotrexáttal kombinálva olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagáltak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD-ok), beleértve a metotrexátot (MTX) vagy egy tumor necrosis faktor (TNF)-alfa inhibitort.

Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Rheumatoid arthritis: Az ORENCIA metotrexáttal kombinálva olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem megfelelően reagáltak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD-ok), beleértve a metotrexátot (MTX) vagy egy tumor necrosis faktor (TNF)-alfa inhibitort.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis: Az ORENCIA metotrexáttal kombinálva olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben (JIA) szenvedő 6 éves és ennél idősebb gyermekek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően az egyéb DMARD gyógyszerekre, beleértve legalább egy TNF-inhibitort is.

Adagolás és alkalmazás: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Felnőttek: Az ORENCIA sc. alkalmazása elkezdhető intravénás (iv.) telítő adaggal vagy anélkül. A sc. ORENCIA-t tekintet nélkül a testtömegre, egy 125 mg-os dózisban, hetente, subcutan adott injekció formájában kell alkalmazni. Ha a kezelés elkezdéséhez egyszeri iv. infúziót adnak (iv. telítő adag a sc. alkalmazás előtt), akkor az első 125 mg abataceptet az iv. infúzióhoz képest egy napon belül be kell adni, amit hetenkénti sc. adott 125 mg abatacept injekció követ. Az intravénás ORENCIA-kezelésről subcutan alkalmazásra átálló betegeknek az első subcutan dózist a következő, tervezett intravénás dózis helyett kell adni. Nincs szükség a dózis módosítására más DMARD-kal, kortikoszteroidokkal, szalicilátokkal, nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) vagy analgetikumokkal kombinált alkalmazás esetén. Az ORENCIA subcutan alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Rheumatoid arthritis; Felnőttek: A táblázatban megadott adagokban, 30 perces intravénás infúzióban kell beadni. A kezdeti alkalmazást követően az ORENCIA az első infúzió beadása utáni 2.és 4. héten, majd ezt követően 4 hetenként alkalmazandó.

Az ORENCIA adagja[a]		
A beteg testtömege	**Adag**	**Injekciós üvegek száma[b]**
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg, és ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

a - Kb. 10 mg/kg.
b - injekciós üvegenként 250 mg abatacept adagolását biztosítja.

Nincs szükség a dózis módosítására más DMARD-kal, kortikoszteroidokkal, szalicilátokkal, nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) vagy analgetikumokkal kombinált alkalmazás esetén. *Juvenilis idiopathiás arthritis, Gyermekpopuláció:* A 6–17 éves, 75 kg-nál kisebb tömegű, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek számára javasolt adag 10 mg/kg. A 75 kg-os vagy ennél nagyobb tömegű gyermekek esetén a felnőtt adagolási rendet kell követni az ORENCIA alkalmazásánál, de nem szabad meghaladni az 1000 mg-os maximális dózist. Az ORENCIA-t 30 perces intravénás infúzióban kell alkalmazni. Az első alkalmazást követően az ORENCIA-t 2 és 4 héttel az első infúzió után kell beadni, majd azt követően pedig 4 hetente. Az ORENCIA biztonságosságát és hatásosságát 6 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták, ezért az ORENCIA a 6 évnél fiatalabb gyermekek kezelésére nem ajánlott. *Speciális populáció, Idős betegek:* Nincs szükség a dózis módosítására. *Vese- és májkárosodás:* Az ORENCIA-t nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Adagolási javaslat nem adható. *Az alkalmazás módja:* Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben subcutan alkalmazásra. Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát (1 ml) be kell adni, de kizárólag subcutan injekció formájában. Az injekciók beadási helyét változtatni kell, és az injekciókat soha nem szabad olyan helyre adni, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, vörös vagy infiltrált.

Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: Az egész, teljesen felhígított ORENCIA oldatot 30 perc alatt egy steril, pirogénmentes, alacsony protein-megkötő képességű filterrel (pórusméret 0,2–1,2 µm) ellátott infúziós szerelékeken keresztül kell beadni. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával vagy segédanyagaival szembeni túlérzékenység. Súlyos és nem megfelelően kezelt fertőzések, mint pl. sepsis és opportunista fertőzések. **Terhesség és szoptatás:** az ORENCIA alkalmazása nem javallt a terhesség alatt kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ORENCIA-kezelés alatt és 14 hétig az utolsó abatacept adag alkalmazását követően. A terhesség alatt abatacepttel kezelt nőknél az abatacept átjuthat a placentán a csecsemők szérumába. Ennek következtében ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának kockázata. Az élő kórokozókat tartalmazó vakcinák alkalmazásának biztonságossága az *in utero* abatacept-expozíciónak kitett csecsemőknél nem ismert. Az *in utero* abatacept-expozíciónak kitett csecsemőknél élő kórokozókat tartalmazó vakcinák alkalmazása az anya terhesség alatti utolsó abatacept-expozíciója után 14 hétig nem ajánlott. Nem szabad szoptatnia az anyának az ORENCIA-kezelés alatt és az utolsó abatacept adag alkalmazásától számított 14 hétig. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Az abatacepttel kezelt betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások (≥ 5%) a fejfájás, a hányinger és a felső légúti fertőzések voltak. A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások: nagyon gyakori (≥ 1/10): felső légúti fertőzés; gyakori (≥ 1/100 –< 1/10): alsó légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, herpes fertőzések, rhinitis, pneumonia, influenza, leukopenia, fejfájás, szédülés, paraesthesia, conjunctivitis, hypertonia, kipirulás, emelkedett vérnyomás, köhögés, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, dyspepsia, a szájüreg kifekélyesedése, stomatitis aphtosa, hányás, kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, bőrkiütés, alopecia, pruritus, végtagfájdalom, fáradtság, gyengeség. Az Orencia 125 mg oldatos injekcióval jelentett gyakori mellékhatások még az injekció helyén fellépő reakciók, injekció beadását követően fellépő reakciók (pruritus, szorító érzés a torokban, dyspnoe). Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: Mellékhatások polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekek esetén: A mellékhatások, melyek előfordultak, hasonló típusúak és gyakoriságúak voltak a felnőttek esetében tapaszaltakéhoz az alábbiak kivételével: gyakori: felső légúti fertőzés (beleértve a sinusitist, nasopharyngitist és rhinitist is), otitis (media és externa), haematuria, láz. A mellékhatások részletes leírását lásd az alkalmazási előírásban. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, UB8 1DH, Nagy-Britannia

Osztályozás: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben; korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz). Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz; rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszerek (I). **Bruttó fogyasztói ár:** Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 4x: 276.453 Ft*, Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, 98.273 Ft*.
TB támogatás: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz: Az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. melléklet 6/a1. és 6/b. pontok szerint. Tételes elszámolású gyógyszer. (*www.oep.hu/gyogyszer Publikus gyógyszertörzs (PUPHA) alpont – Publikus gyógyszertörzs végleges), EU/1/07/389/001-010. Bővebb információért olvassa el a gyógyszerek alkalmazási előírását (http://www.ema.europa.eu/)!
Az alkalmazási előírás dátuma: 2015. december 17.
További információért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez: Bristol-Myers Squibb Kft., 1024 Budapest, Lövőház u. 39.
Tel.: +36-1-301 9700
Kód: 427HU16PR03261-01
Lezárás dátuma: 2016. 03. 24.

VIII. ÉVFOLYAM • 1. SZÁM • 2016. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

Szekanecz Zoltán

Főszerkesztő-helyettesek

Berki Timea • Czirják László • Kacskovics Imre • Prohászka Zoltán • Zeher Margit

Kiadói szerkesztő

Cornides Ágnes

Szerkesztőbizottság

Bálint Géza • Bodolay Edit • Buzás Edit • Constantin Tamás • Csaba Béla • Csiki Zoltán • Dobozy Attila • Erdei Anna
Falus András • Géher Pál • Gergely Péter • Gömör Béla • Hodinka László • Hudecz Ferenc • Hunyadi János • Jánossy Tamás
Kemény Lajos • Kiss Emese • Kotlán beatrix • Kovács Attila • Kovács László • Mócsai Attila • Nagy György • Nagy László
Nékám Kristóf • Németh Péter • Péntek Márta • Poór Gyula • Rajnavölgyi Éva • Remenyik Éva • Sármay Gabriella • Sipka Sándor
Surányi Péter • Szántó Sándor • Szegedi Andrea • Szekeres Júlia • Széll Márta • Szűcs 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 Györgyi**
e-mail: kerosztály@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
Felelős vezető: **Vértes Gábor** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3
Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES
Neuropeptidek szerepe autoimmun gyulladásos kórképekben / Role of neuropeptides in immune-mediated inflammatory conditions 4
Botz Bálint

Az IL-6-gátlás vascularis és metabolikus hatásai / Vacular and metabolic effects of IL-6 inhibition 17
Szekanecz Zoltán, Váncsa Andrea

Az immunhiány klinikai jelei és diagnosztikája / Clinical signs and diagnosis of immunodeficiencies 25
Griger Zoltán

Immunglobulin-G-pótlás rituximabasszociált hypogammaglobulinaemiában / Immunglobulin G replacement for the treatment of rituximab-associated hypogammaglobulinaemia 35
Szamosi Szilvia, Szekanecz Zoltán

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER
Séta a Tevere szigetén / Walk on Tiber Island 40
Krutsay Miklós

Az Orvosi Numizmatikai Szakosztály életéből / On the life of Medical Numismatic Section 44
Jakó János

TUDTA-E ÖN...? / HAVE YOU EVER KNOWN...? 23, 43
Gömör Béla, Szekanecz Zoltán

SZEMLE / JOURNAL CLUB
A nyelőcső- és anorectalis érintettség bizonyítéka nagyon korai szisztémás sclerosisban / Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre 46
Kovács Attila

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 48

Tisztelt Kolléganők és Kollégák, kedves Olvasóink!

Jézus feltámadásának ünnepén, a húsvéti áhítat, locsolkodás, pihenés és ünneplés bizonyára minden kedves olvasónkat felfrissített, és szellemileg, testileg feltöltődve folytatjuk a munkát. Ennek apropóján nyújtjuk át az Immunológiai Szemle idei első lapszámának közleményeit, melyet a tavaszi virágokhoz hasonlóan, színes csokorba kötöttünk.

Először a pécsi farmakológiai munkacsoport ifjú tagja, Botz Bálint vezet be bennünket a neuropeptidek világába, különös tekintettel ezen molekulák autoimmunitásban betöltött szerepére. Az elmúlt évek slágertémája az immunológiai-reumatológiai kórképek cardiovascularis-metabolikus társbetegségei. A dyslipidaemia, atherosclerosis kialakulásában az interleukin-6 citokin kiemelt szerepet játszik, és gátlásával esetleg csökkenthető a komorbiditások kockázata. Ezt a témát járjuk körbe Váncsa Andrea kolléganőmmel (Debrecen) közösen jegyzett összefoglalónkban. Érdekes módon ebbe a lapszámba két immunhiány-immunglobulin pótlás témájú közlemény is került. Griger Zoltán (Debrecen) az immunhiány jeleit és diagnosztikáját járja körül, Szamosi Szilvia (Debrecen) pedig egy speciális helyzetet tárgyal, amikor is a B-sejtgátlás mellett alakul ki immunglobulin-alultermelés.

Kovács Attila (Szolnok) egy, a korai szisztémás sclerosisos betegek gastrointestinalis érintettségét tárgyaló külföldi közleményt referál az olvasók számára.

Ezen továbbképző jellegű tanulmányok mellett, szépérzékünket fokozandó, Krutsay Miklós (Ajka) a Tevere szigetén tesz velünk együtt virtuális sétát. Jakó János (Nyíregyháza) pedig, szokás szerint, az Orvosi Numizmatikai Szakosztály tavaly novemberi üléséről küldött beszámolót. Végül Gömör Béla professzorral (Budapest) folytatjuk a Tudta-e Ön ... rovatunkat, ezúttal két fejezetben.

Magam és munkatársaim reméljük, hogy a tavaszodás, a természet nyiladozása mellett lapunkat is élvezettel nyitogatják majd.

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Immunológiai Szemle/Immunology Quarterly • 2016. VIII. évfolyam, 1. szám

Neuropeptidek szerepe autoimmun gyulladásos kórképekben

Botz Bálint[1, 2]

[1] Pécsi Tudományegyetem, Szentágothai János Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológiai Kutatócsoport
[2] Pécsi Tudományegyetem, Radiológiai Klinika

Az ideg-, immun- és endokrin rendszer közötti kapcsolat mediátormolekulák révén valósul meg, ezek közé tartoznak a hormonok, citokinek, valamint a neuropeptidek is. Számos neuropeptid jelentőségét igazolták autoimmun gyulladásos betegségek patomechanizmusában mint immunomodulátorok és a gyulladásos fájdalom mediátorai. Egyesek, mint például a tachikininek vagy a kalcitonin génnel rokon peptid elsősorban gyulladáskeltők, míg mások, mint például a szomatosztatin, galanin vagy az α-melanocyta-stimuláló hormon inkább antiinflammatorikus hatásúak. Bizonyos neuropeptidek, mint a vazoaktív intestinalis polipeptid vagy a hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid pro-, ill. antiinflammatorikus hatásokkal egyaránt rendelkeznek. Mivel e peptidek receptorai az idegelemeken és immunsejteken egyaránt megtalálhatók, ezért szelektív befolyásolásuk a gyulladásgátlás és fájdalomcsillapítás új lehetőségeit jelentheti az autoimmun betegségek gyógyszeres terápiájában. Jelen összefoglaló közlemény elsősorban azoknak a neuropeptideknek a jelentőségét ismerteti, melyek esetében már humán betegmintákon végzett kutatási eredmények is rendelkezésre állnak, külön kitérve a gyógyszerfejlesztés kihívásaira és jövőbeli lehetséges irányaira is.

Kulcsszavak: neuropeptid, gyulladás, autoimmunitás, rheumatoid arthritis, scleroderma, SLE, atópiás dermatitis, tachikinin, szomatosztatin, PACAP, VIP, CGRP, neuropeptid Y, galanin, endomorfin, α-MSH, urokortin, adrenomedullin

ROLE OF NEUROPEPTIDES IN IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY CONDITIONS

The cross-talk between components of the nervous, immune, and endocrine system is orchestrated by mediator molecules such as hormons, cytokines, and neuropeptides. The importance of numerous neuropeptides was proven in the pathomechanism of autoimmune inflammatory diseases both as potent immunomodulators and as mediators of nociceptive signaling. Some neuropeptides like tachykinins or calcitonin gene-related peptide are primarily proinflammatory, whereas others such as somatostatin, galanin, or α-melanocyte stimulating hormone are mainly anti-inflammatory. Several neuropeptides like vasoactive intestinal polypeptide or hypophysis adenylate cyclase-activating polypeptide possess both pro- and anti-inflammatory effects. As the receptors of these mediators are expressed in both neural structures and immune cells selective modulation of their functions could provide a novel promising approach in the pharmacological therapy of pain in inflammation occurring in autoimmune diseases. This review focuses primarily on neuropeptides whose importance has been underlined by both preclinical and clinical results, discussing current challenges and future perspectives in drug development.

Keywords: neuropeptide, inflammation, autoimmunity, rheumatoid arthritis, scleroderma, SLE, atopic dermatitis, tachikinin, somatostatin, PACAP, VIP, CGRP, neuropeptid Y, galanin, endomorphin, α-MSH, urocortin, adrenomedullin

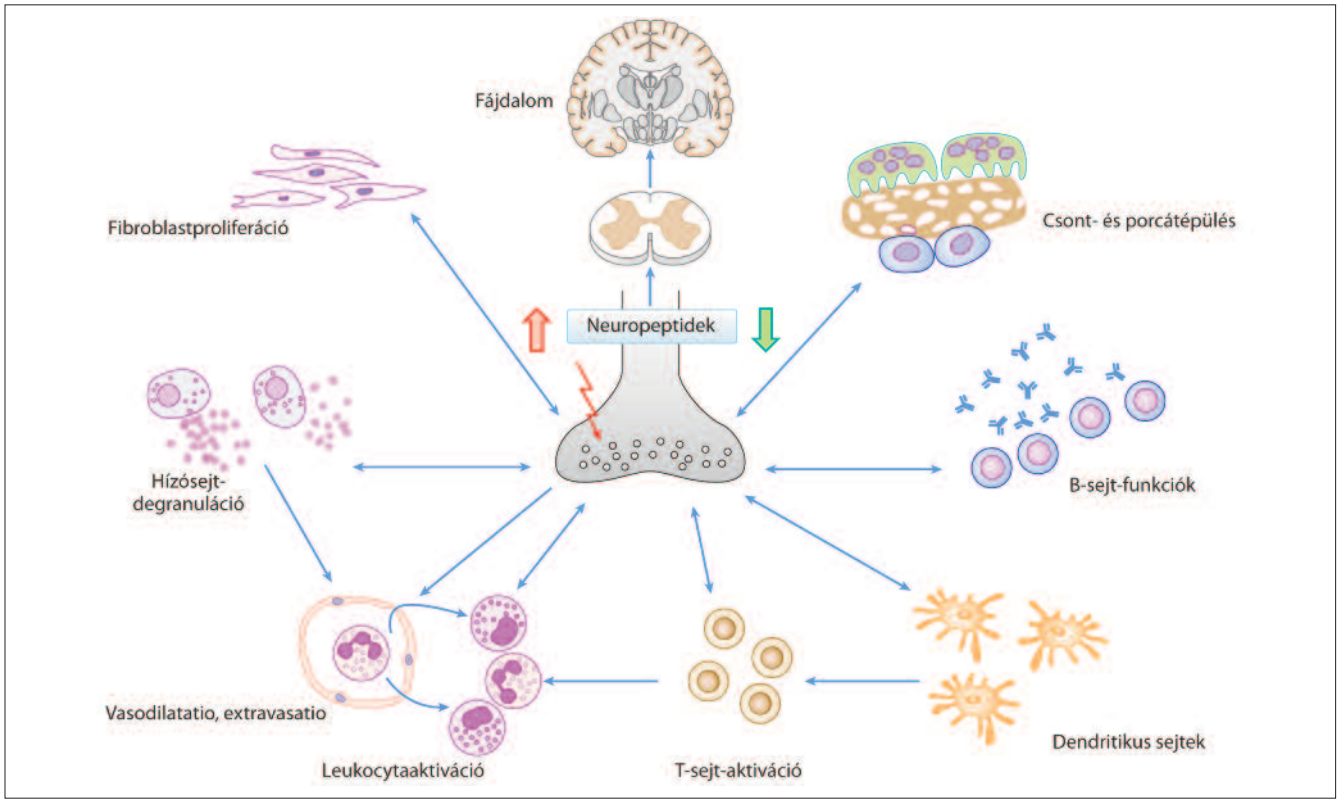
A neuropeptidek szerepe és jelentősége autoimmun gyulladásos betegségekben

Az emberi szervezet fiziológiás egyensúlyának fenntartásában az ideg-, endokrin és immunrendszer összehangolt működése döntő jelentőségű. A rendszerek közti kommunikáció megvalósulhat sejt-sejt közötti direkt kapcsolatok, vagy pedig parakrin és endokrin jelátvivő molekulák révén receptoriális úton is. Ez utóbbi esetében a neuropeptidek jelentősége kiemelkedő, mivel kapcsolatot teremtenek az idegi struktúrák, ill. az endokrin és immunrendszer között. Klasszikus értelemben neuropeptideknek csak az idegelemekből felszabaduló peptiderg mediátorokat tekintettük, azonban az utóbbi két évtized kutatásai révén igazolódott az is, hogy ezen peptidek nagyon sok nem neurális szövetféleségben is expresszálódnak. Közös tulajdonságuk, hogy különböző G-protein-kapcsolt receptorokat aktiválnak, ill. az, hogy egy-egy mediá-

tornak általában több különböző receptora van, amelyek különböző szövetekben eltérő expressziós mintázatot mutatnak. Ennek köszönhetően ugyanazon peptid különböző szövetekben nagyon változatos, sokszor teljességgel eltérő hatásokat képes kiváltani. A neuropeptidek egy része elsősorban proinflammatorikus, vazoaktív és immunsejt-aktivációt segítő hatású, mint például a tachikininek és a kalcitonin gén rokon peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP), mások, mint pl. a galanin (GAL) vagy a szomatosztatin/kortisztatin inkább gyulladásgátló hatásúak. Egyes mediátorok, például a vazoaktív intestinalis peptid (VIP) vagy hypophysis adenilátcikláz-aktiváló peptid (pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP) pedig kettős, pro-, ill. antiinflammatorikus hatást is közvetíthetnek a hatás helyétől és a receptoriális mintázattól függően.

A neuropeptidek közül egyesek elsősorban érző idegrostokból szabadulnak fel, így hagyományosan szenzoros neuropeptideknek nevezzük őket, ilyenek többek között a tachikininek, CGRP, GAL, szomatosztatin/kortisztatin, ill. az endogén opioidok [19]. Mások, mint a neuropeptid Y (NPY), elsősorban az autónom idegrostokon, míg bizonyos peptidek (pl. a VIP) pedig autonóm és szenzoros rostokban egyaránt termelődnek. Ugyanakkor számos, a neuropeptidek közé sorolt mediátor (pl. adrenomedullin, urokortinok) esetében a nem neurális szövetek számítanak a termelődés elsődleges helyének. Ennek fényében fontos megjegyezni, hogy a módszerek érzékenységének fejlődésével ma már jól látható, hogy az előbbiekben felsorolt kategóriák legjobb esetben is önkényesek, hiszen az ún. neuropeptidek nagy részére igaz, hogy számtalan nem neurális sejttípuson (többek közt az immunsejtekben) is biológiailag hatásos mennyiségben termelődik [102].

Korán felvetődött a gondolat, miszerint az idegvégződések által felszabadított neuropeptideknek egyes immunbetegségekben is jelentőségük lehet, mint pl. rheumatoid arthritisben (RA), szisztémás lupus erythematosusban (SLE) vagy sclerodermában (SSc) (17, 21, 35, 75, 86). A további kutatások igazolták, hogy a neurogén jelátvitel fontos szerepet játszik a gyulladásos betegségek patomechanizmusában, azáltal, hogy szabályozza az értónust, a hízósejtek aktivációját, továbbá a leukocyták és lymphocyták funkcióit (1. ábra). Emellett az idegvégződésekből felszabaduló neuropeptidek a kötő- és támasztószövetek átépülését is képesek befolyásolni [61, 102, 120]. Az is igazolást nyert, hogy a neuropeptidkibocsátásért felelős érző idegvégződések kémiai úton való



1. ábra

Gyulladáskeltő stimulusok hatására a peptiderg idegvégződések kettős hatással válaszolnak. Egyrészt ingerületet közvetítenek a központi idegrendszer felé, melynek eredménye érző idegrostok esetében a fájdalom kialakulása is. Ugyanakkor egyidejűleg lokálisan neuropeptideket szabadítanak fel, amelyek képesek a gyulladásos folyamat és az immunválasz további erősítésére, valamint a skeletalis szövetek homeosztázisának befolyásolására. Saját mediátoraik révén ugyanakkor utóbbiak is visszahatnak az idegvégződésekre, befolyásolva azok peptidtermelését. Mivel egy-egy végződés számos különböző hatásprofilú mediátor felszabadítására képes, ezért az eredő hatás előnyös, vagy éppen kifejezetten káros is lehet

szelektív kikapcsolása paradox módon súlyosabb lefolyású betegséget idéz elő pl. RA állatmodelljében, mely igazolja ezen mediátorok nagyrészt protektív szerepét [12, 49]. A neuropeptidek hatásának receptorszintű agonizmusa vagy éppen antagonizmusa mindezek alapján komoly perspektívát jelenthet az autoimmun betegségek gyógyszeres terápiájában, azonban mindeddig csak kevés mediátor esetében sikerült hatékony és szelektív analógokat azonosítani. Ez az összefoglaló a teljesség igénye nélkül elsősorban azokra a peptidekre összpontosít, amelyek szerepét autoimmun gyulladásos betegségekben már egyértelműen igazolták, és a gyógyszerkutatás érdeklődését is felkeltették.

Tachikininek

A tachikinin peptidcsalád legfontosabb tagja az elsőként felfedezett és legalaposabban feltárt funkciójú P-anyag (substance P - SP). Az SP-n kívül azonban még számos hasonló szerkezetű mediátor is idetartozik, mint pl. a neurokinin A (NKA) és B (NKB), továbbá az ún. hemo- és endokininek [102]. A tachikinineknek három receptora (NK1-3) ismert, amelyeket egyénileg változó affinitással aktiválnak [81]. A tachikininek döntően fájdalomkeltő (pronociceptív) hatásúak, emellett igen potens vasodilatator és a plazma extravasatióját fokozó tulajdonságuk is van [19, 61]. Mivel receptoraik immunsejteken is megtalálhatók, így direkt immunregulátoros hatásokkal is rendelkeznek [54]. Stimulálják a lymphocyták proliferációját, a citokinek termelődését, ill. a T-sejtek és neutrofil granulocyták kemotaxisát is [33]. A hízósejtek degranulációját elősegítve hisztamin- és szerotoninfelszabadulást idéznek elő, mely pozitív feedback mechanizmus révén elősegíti a neuropeptidek felszabadulását az érző idegvégződésekből [125].

Az SP és egyéb tachikininek szerepét korán felvetették gyulladásos ízületi betegségekben. A legtöbb rendelkezésre álló közlemény arról számolt be, hogy RA-s betegek esetében a szérum és a synovialis folyadék SP-szintje jelentősen magasabb, amely ugyanakkor nem függ össze a betegség fennállásának idejével vagy súlyosságával, míg az NKA szintje az ízületi folyadékban csökken (3, 5, 52, 71). Az emelkedett synoviális SP-szinttel összhangban RA-s betegek synoviumában fokozott NK1–receptor- (az SP elsődleges receptora) expressziót észleltek, mely korrelált a radiológiai progresszióval, a vérsejtsüllyedéssel, továbbá a szérumban mért C-reaktív protein (CRP) és gyulladásos citokin (IL-6, MCP-1) szinttel is [36, 46, 110]. In vitro az SP serkentette RA-s betegekből izolált synoviocyták enzimtermelését (PGE2, kollagenáz) és proliferációját [79]. Ezen felül az SP serkenti az ízületi angiogenesist [116]. RA-s betegek monocytáin hatva az SP és NKA fokozza a TNF-α és a szabad gyökök termelődését, mely ciclosporin A adásával kivédhető, így felvetették, hogy a ciclosporin A terápiás hatásához a tachikininek gyulladáskeltő funkciójának ellensúlyozása is hozzájárul [72]. Más szerzők TNF-inhibitor etanercept alkalmazásakor RA-s betegekben a szérum SP-szintjének csökkenését észlelték [97]. Az SP-t és az NK1-receptort korábban az arthritises oedema és ízületi fájdalom kulcsmediátorainak tartották. Ebből kiindulva jelentős erőfeszítések történtek az SP antagonizmusa révén ható fájdalomcsillapító/gyulladásgátló hatóanyagok kifejlesztésére [61]. A biztató állatkísérletes eredményekből kiindulva számos NK1-antagonista hatóanyagjelölt jutott el a klinikai kipróbálás fázisába, azonban mint gyulladásgátló vagy fájdalomcsillapító szerek nem bizonyultak elég hatásosnak, jelenleg egyedül antiemetikumként alkalmazzák őket a klinikai gyakorlatban [30, 134]. Az eddig kipróbált NK1-antagonista hatóanyagjelöltek esetében egyesek a szöveti károsodás csökkenését tapasztalták arthritis állatmodelljeiben [94]. Más szerzők arról számoltak be, hogy NK1-antagonisták az ízületi duzzanatot némileg mérsékelték, ugyanakkor a gyulladásos fájdalmat alig befolyásolták [83, 133]. Az utóbbi évek során elérhetővé vált SP-gén-hiányos állatmodelleken végzett kísérletek eredményei ezt alátámasztották. Ez alapján az SP hiánya nem akadályozza meg az arthritises fájdalom kialakulását [11, 32].

Az RA kialakulásában játszott szerepén túlmenően az SP-termelődés upregulálódását figyelték meg atópiás dermatitis (AD) állatmodelljében is [95], mások pedig az NK1-receptor-antagonizmus gyulladásgátló hatásáról számoltak be [115]. A nyirokcsomókban hatva az SP szerepet játszik a szenzitizáció kialakulásában [118]. Ugyanakkor ismételt SP-előkezelés antiinflammatorikus hatásúnak bizonyult AD egérmodelljében [98]. Az állatkísérletes adatokkal összhangban AD-s betegeket vizsgálva a plazma SP-szintjének növekedését figyelték meg, amely az alapbetegség aktivitásával korrelált [132]. Az immunomodulatorikus hatásokon felül az SP az allergiás pruritus kialakulásának is fontos mediátora, ez alapján az SP-antagonizmust mint az AD-ben fellépő viszketés kezelésének egy lehetséges támadáspontjának is javasolták [121]. Szisztémás lupus erythematosus (SLE) állatmodelljében az SP expressziójának fokozódását figyelték meg az érintett vesékben, míg a nyirokszövetekben, így a lépben is csökkent e peptid termelődése [18]. SSc-s és Raynaud-kóros betegek vizsgálata során azt találták, hogy az egészséges önkéntesekkel szemben a betegek SP intraartériás adására vasodilatatio helyett paradox módon vasoconstrictióval reagáltak. Ez felveti a diszfunkcionális tachikininszignalizáció lehetséges szerepét ezeknek a betegségeknek a patomechanizmusában [40, 87].

Összességében a tachikininek igen jelentős proinflammatorikus mechanizmust képviselnek gyulladásos betegségekben, azonban az antagonizálásuk felhasználására tett eddigi terápiás törekvések nem vezettek eredményre. Ennek oka feltehetően az, hogy az egyes mediátorok között igen nagy átfedések figyelhetőek meg, azaz minden ismert tachikinin képes, ugyan változó affinitással, az összes receptort aktiválni. Emiatt egy-egy mediátor izolált antagonizálása a vártnál kevésbé látványos eredményt hoz.

Szomatosztatin és kortisztatin

A szomatosztatin (SST) igen ubikviter expressziót mutató neuropeptid, amely öt különböző receptorának (SSTR1-5) változatos és szövetspecifikus expressziós mintázata révén képes nagyon különböző hatások mediálására [130]. Az SST receptorai a legtöbb immunsejttípuson, így a monocytákon, makrofágokon, lymphocytákon és dendritikus sejteken is megtalálhatók [102]. Az SST elsősorban gyulladásgátló hatású [126]. Csökkenti a lymphocyták, makrofágok és monocyták proliferációját, kemotaxisát és immunglobulin-termelését, különböző (elsősorban SSTR4) receptorokra szelektív hatóanyagjelöltekkel végzett kísérletek pedig ígéretes eredményekkel szolgáltak arthritis és egyéb gyulladásos betegségek állatmodelljeiben [50, 102]. SSTR4 receptor hiányában AD és ízületi gyulladásos betegségmodellek súlyosabb lefolyását figyelték meg [51]. Ugyanakkor a potens SST-analóg octreotid és pasireotid gyulladásgátló hatását arthritis rágcsálómodelljében az SSTR1-2 receptorok mediálják [56, 57]. Ezzel összhangban az SST gátolja RA-s betegek synovialis sejtjeinek proliferációját, ill. a gyulladáskeltő citokinek és metalloproteáz enzimek termelődését [128]. Az intraarticularisan adott SST-nek pedig jelentős gyulladásgátló és analgetikus hatása van RA-ban [39]. Érdekes klinikai megfigyelésként beszámoltak olyan esetről is, amikor egy SST-termelő daganat (somatostatinoma) eltávolítását követően rövid idővel fejlődött ki egy betegnél manifeszt RA. A szerzők felvetették, hogy a normálisnál sokszorta magasabb SST-szint gátolta meg előzőleg a betegség kialakulását [44]. Mivel a gyulladt ízületeket infiltráló immunsejtek nagy számban expresszálnak SST-receptorokat, a radioaktív izotóppal jelölt octreotiddal végzett szcintigráfiás vizsgálat segítségével a betegség aktivitása is jól követhető [31, 37]. SLE-s betegeknél octreotidkezelés során a klinikai kép és számos gyulladásos paraméter (dsDNS-titer, süllyedés, citokintermelés) szteroid adásával összevetve is jelentős mérséklődését figyelték meg [139].

A kortisztatin (CST) egy az SST-hez hasonló, de ciklikus szerkezetű neuropeptid, mely szintén elsősorban gyulladásgátló hatású, és ugyancsak az SST receptorait aktiválja. Állatkísérletekben alkalmazva sikeresen csökkentette a bőr- és ízületi gyulladásos betegségek súlyosságát, azonban autoimmun gyulladásos betegségekben betöltött szerepéről humán adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre [42, 84, 102].

Összefoglalóan mai tudásunk szerint az SST és CST jelentős endogén gyulladásgátló mediátorok, receptorspecifikus és nem szelektív analógjaikkal végzett előzetes kísérletek alapján pedig ígéretes új megközelítést jelentenek az autoimmun gyulladásos betegségek kezelésében.

PACAP és VIP

A PACAP és a VIP ubkiviter expressziót mutató neuropeptidek, amelyek az idegrendszeren kívül számos nem neurális szövetben megtalálhatók, mint pl. az érfal vagy különböző immunsejtek. A PACAP és a VIP két receptora közös (VPAC1-2), míg az ún PAC1 receptort csak a PACAP aktiválja. A receptorok szintén kifejeződnek immunsejteken, jellemző rájuk továbbá a sejtaktiváció során megmutatkozó upreguláció jelensége [135]. A PACAP/VIP a neurogén vasodilatatio fontos mediátorai, így a gyulladásos mikrokörnyezet és lekuocyta-kivándorlás kialakításában is jelentős szerepük van [14, 122, 136]. A PACAP emellett egyike az aktív leukocytákon és kisebb mértékben lymphocytákon is megtalálható formilpeptid-szerű receptor 1 (FPRL1) számos endogén ligandjának is. E receptoron hatva képes fokozni a neutrofil granulocyták kemotaxisát [62]. A PACAP emellett hízósejt-degranulációt és hisztaminfelszabadulást idéz elő, mely hozzájárul a gyulladásos oedema kialakulásához [114]. Fokozza továbbá a leukocyták katabolikus enzimtermelését, és egyes neutrofil granulocyta aktivációs marker expresszióját [47, 63]. E peptidek nocicepcióban játszott szerepe is jelentős, a periférián hatva elsősorban antinociceptív, míg centralisan fájdalomkeltő hatásúak [127].

Számos kísérletes adat támasztja alá a PACAP/VIP szerepét ízületi gyulladás, ill. a gyulladásos fájdalom patomechanizmusában. Rágcsálómodellekben a PACAP és a VIP szenzitizálta a térdízület környezetében található érző idegvégződéseket [88, 112]. RA állatmodelljében a PACAP gén hiánya csökkent mértékű gyulladást és érpermeabilitás-fokozódást idéz elő, míg az immunsejtekre kettős hatással van: a makrofágok aktivitását csökkenti, míg a neutrofil granulocytákét a korai fázisban gátolja, majd a késői fázisban fokozza. Ugyanakkor a synovialis károsodás és a csontátépülés fokozottabb a PACAP-gén-hiányos állatokban [15].

Az utóbbi évek kutatásai igazolták a PACAP/VIP jelentőségét a csont- és porcszövet homeosztázisának fenntartásában is. *In vitro* kísérletek szerint stimuláló hatásuk van az osteoclastok aktivitására, elsősorban az IL-6-termelés és a RANKL/oszteoprotegerin arány fokozásán keresztül [93, 100, 101). A VIP stimulálja a proinflammatorikus hatású PGE2 termelődését humán ízületi chondrocyta, osteoblast, ill. synovialis sejtkultúrákon, ezenfelül fokozza chondrocyták metalloproteázaktivitását [106]. Mások ugyanakkor a gyulladáskeltő citokin (IL-6, -8) és metalloproteáztermelés, valamint a sejtproliferáció gátlását észlelték RA-s synovialis sejtkultúrák VIP-pel történő kezelését követően [129]. RA-s betegek izolált leukocytáiban a VIP fokozza a proinflammatorikus citokinek (IL-1β, IL-6 és TNF-α) termelődését [53]. Ugyanakkor RA-s betegek Th-sejt-kultúráiban in vitro csökkenti számos fontos marker (IL-2, IL-21 és STAT3) expresszióját [59]. A közelmúltban sejtvonalakon végzett kísérletek felvetették ezen peptidek chondroprotectiv szerepét, melyet elsősorban a kalcineurintermelés fokozásával idéznek elő [60].

Korán megfigyelték, hogy a synovialis folyadékban emelkedik a VIP szintje ízületi gyulladásban szenvedőknél, mely kortikoszteroid hatására csökken [5, 80], ugyanakkor más szerzők nem találtak egyértelmű összefüggést az ízületi folya-

dékban mért VIP-szintek és az RA aktivitása között [71]. A legtöbb kutatás azonban összességében inkább fokozott VIP-immunopozitivitást talált RA-s betegek synovialis folyadékában és synoviumának környezetében [52]. A VIP szérumban mért koncentrációját ugyanakkor alacsonyabbnak találták RA-s betegeknél [85]. Hasonló megfigyelésekről számoltak be polymyalgia rheumaticában szenvedő betegek esetében, kortikoszteroidkezelés hatására pedig csökkent a VIP-immunopozitivitás a synovium környezetében [103]. SSc-ben szenvedő betegeknél a plazma VIP-szintjének a betegség súlyosságával összefüggő növekedését észlelték, ugyanakkor a betegség által érintett ujjakon a bőrben a VIP-immunopozitivitás viszont jelentősen csökkent [86, 131]. Érdekes megfigyelés, hogy SLE-ben a VIP-re szelektív katalitikus autoantitestek jelenlétéről számoltak be, melyek a peptid elbontásával hozzájárulhatnak az autoreaktív immunválasz felerősítéséhez [10]. RA és SSc esetében ugyanakkor hasonló katalitikus autoantitestek jelenlétét nem igazolták [9].

Mindent összevetve a PACAP/VIP szerepe ellentmondásos, sok tekintetben pedig tisztázatlan. Vazoaktív és immunsejt-aktiváló hatásaik mellett az immunválaszt és az autoreaktív immunválaszt mérséklő hatásokkal rendelkeznek. Ezen hatásaik szelektív analógokkal való módosítása elvben ígéretes terápiás lehetőség lenne, azonban sajnálatos módon a mai napig sem sikerült a PACAP/VIP receptorokat specifikusan gátló/aktiváló hatóanyagjelölteket azonosítani.

CGRP

A CGRP az idegvégződésekből felszabaduló legpotensebb ismert vasodilatator, emellett az SP mellett a második legfontosabbnak tekintett pronociceptív és gyulladáskeltő peptid mediátor is. E tulajdonságai révén viszonylag korán a gyógyszerfejlesztés fókuszába került mint gyulladásgátló/analgetikus hatóanyagjelölt lehetséges támadáspontja. Napjainkban a CGRP-antagonisták elsősorban mint a migrén lehetséges gyógyszerei ismertek, azonban ízületi és bőrgyulladásokban is reális esély látszik alkalmazásukra [109]. A CGRP oedemakeltő és leukocytakivándorlást fokozó hatása révén serkenti a gyulladás akut fázisát, ugyanakkor krónikusan gyulladásgátló hatásai is vannak [19]. Befolyásolni képes a lymphocyták differenciációját és proliferációját [89], továbbá számos más sejttípus, mint pl. a Langerhans-sejtek és a makrofágok működését is [6, 55]. A CGRP-nek ugyanakkor gyulladásgátló szerepet tulajdonítanak az atópiás dermatitis (AD) patomechanizmusában [90].

Régóta ismert, hogy a CGRP szintje megemelkedik arthritises betegek plazmájában és synovialis folyadékában [5, 52, 71]. Állatkísérletes adatok szintén azt mutatják, hogy e peptid az arthritis kialakulásának egyik korai kulcsmediátora lehet, rágcsálómodellben ugyanis már 30 perccel a gyulladáskeltő stimulust követően a CGRP-mRNS-szint megemelkedését észlelték az érintett ízületet beidegző ganglionokban [22]. RA-s betegek synoviumát vizsgálva azt találták, hogy a CGRP-pozitív rostok aránya az SP-pozitív rostokéval összevetve csökken, így felvetették, hogy az SP-CGRP expresszió fiziológiás egyensúlyának felborulása hozzájárulhat a betegség progressziójához [36]. A CGRP serkenti RA-s betegek izolált leukocytáinak és synovialis fibroblastjainak IL-6- és IL-8-termelését [53, 105], CGRP-antagonista pedig *in vitro* csökkentette az RA-s synovialis sejtkultúrák proliferációját, gyulladáskeltő citokinek és metalloproteázok termelődését [129]. Rágcsálókban methotrexat-kezelés hatására a CGRP-pozitív idegrostok száma csökkent, amely alapján lehetséges, hogy a gyógyszer hatásához hozzájárulhatnak az olyan, döntően proinflammatorikus peptidek, mint pl. a CGRP termelődésének gátlása is [8]. Etanercept-kezelés hatására RA-s betegeknél a szérum CGRP-szintjének csökkenését figyelték meg [97].

Az autoimmun ízületi gyulladásos betegségek mellett atópiás bőrgyulladásban is felvetették a CGRP jelentőségét. AD-s betegek lymphocytáiban a CGRP serkenti az IL-13 termelődését, mely a bőrtünetek rosszabbodásához vezet azáltal, hogy a Th2-sejtes irányba tolja el az immunválaszt [4]. A gyulladás mellett a szubjektív tünetek, mint pl. a viszketés kiváltásában is lehetségesnek tűnik a CGRP szerepe. CGRP-antagonistával állatkísérletekben az irritánsok által kiváltott viszketés megszüntethető [29]. Ugyanakkor SSc egérmodelljében a CGRP hiánya súlyosabb lefolyású betegséget idézett elő, mely felveti e peptid esetleges protektív funkcióit is [124]. SLE esetében szintén felvetették a CGRP szerepét, állatmodellben a beteg állatok veséiben fokozódott, míg a lépben csökkent e peptid expressziója [18]. SLE-s betegek izolált leukocytáinak fokozott spontán apoptózisa CGRP segítségével gátolható volt, ami alapján egyes immunbetegségekben előnyös hatásokkal is rendelkezhet [76].

Mivel a CGRP rendkívül potens vasodilatator, így felmerült, hogy rendellenes termelődése szerepet játszhat az olyan vasospasticus állapotokban, mint a Raynaud-jelenség és -kór. Raynaud-jelenségben és kapcsolódó SSc-ben szenvedőknél a kéz bőrén a perivascularis CGRP-pozitív idegrostok megritkulását figyelték meg [23, 25]. Ezzel összhangban Raynaud-kóros betegek intravénás CGRP-vel való kezelése a tünetek jelentős enyhülését idézte elő [24, 117].

Mindezek alapján a CGRP döntő jelentőségű gyulladáskeltő mediátornak tűnik, mely vazoaktivitása révén elsősorban a betegség kialakulásának legkorábbi fázisaiban lehet jelentős, ugyanakkor számos adat utal arra is, hogy krónikus gyulladásban e peptid protektív funkciójú is. A CGRP-antagonizmus több mint egy évtizede folyamatosan a gyógyszerfejlesztés érdeklődésének homlokterében áll (elsősorban mint potenciális migrénellenes terápiás lehetőség). Várható, hogy a klinikai fázisba jutott gyógyszerjelöltek autoimmun gyulladásos betegségekben is kipróbálásra kerülnek.

Neuropeptid Y

Az NPY egy evolúciósan konzervált, elsősorban a szimpatikus idegrostokban termelődő neuropeptid, amelyet hagyományosan ugyan a központi idegrendszerben tekintettek elsődleges jelentőségűnek, azonban újabb eredmények alapján a periférián, így az immunfolyamatokban is számottevő szerepe van. Az NPY-pozitív idegrostok szorosan behálózzák a lymphaticus szövetek környezetét, az NPY receptorai (Y1-5) pedig megtalálhatók minden immunsejttípuson. In vitro kísérletek alapján az NPY facilitálja a lymphocyták, monocyták és makrofágok kemotaxisát, fokozza továbbá a neutrofil granulocyták és makrofágok szabadgyök-termelését. Ugyanakkor gátolja az immunsejtek proliferációját, a proinflammatorikus citokinek termelődését, továbbá Th1 helyett Th2 irányba tolta el az immunválaszt [35].

SSc-s betegekben a plazma NPY-szintjének növekedését észlelték, mely a betegség súlyosságával korrelált [2, 86]. SLE állatmodelljében szintén az NPY-szint növekedését észlelték vesében és a lymphaticus szövetekben, SLE-s betegeknél pedig a szérum NPY-szintjének emelkedését tapasztalták, előzetes szteroidkezeléstől függetlenül [18, 48]. Ízületi gyulladás állatomodelljében a synovium NPY-pozitivitásának fokozódását figyelték meg, NPY és analógjainak adása pedig fokozza a gyulladást [1, 34]. RA-s betegeknél ezzel összhangban emelkedett plazma-NPY-szinteket figyeltek meg, amely a TNF-α-antagonista infliximabbal való kezelés során kissé fokozódott, ugyanakkor az NPY-szint és a betegség aktivitása között nem találtak összefüggést [68]. Raynaud-kórban a kalciumcsatorna-blokkoló nifedipinnel végzett kezelés hatására szintén a plazma NPY-szintjének emelkedését észlelték [74].

Összességében az NPY mai ismereteink alapján potens immunomodulátor, amely ugyanakkor nem tekinthető egyértelműen pro- vagy antiinflammatorikus hatásúnak.

Galanin

A galanin és a hozzá hasonló szerkezetű neuropeptidek, mint pl. a galaninszerű peptid (galanin-like peptid; GALP) és az alarin fontos szerepet játszanak a gyulladásban és nociceptcióban [113]. Receptoraik (GAL1-3) az immunsejtek közül elsősorban a neutrofil granulocytákon expresszálódnak [77]. Autoimmun arthritis állatmodelljében a galaninexpresszió upregulálódását figyelték meg osteoclastokban és a synovialis fibroblastokban, míg a makrofágokban termelődése csökkent [104]. A galanin és receptorai kiterjedt expressziót mutatnak a bőrben, AD egérmodelljében szintén a galaninpozitív idegrostok számának növekedését figyelték meg a gyulladt bőrben [38, 65]. GAL3 receptorra nézve génhiányos egerekben pedig súlyosabb lefolyású arthritist figyeltek meg [16]. Állatkísérletes gyulladásmodellekben a galanin antiinflammatorikus és antioedemás hatásúnak bizonyult [69].

Mindezek alapján a galanin peptidcsalád tagjai jelentős endogén gyulladásgátló mechanizmust jelenthetnek számos betegségcsoportban, azonban humán betegpopulációkon végzett megfigyelések és gyakorlatban is alkalmazható receptorszelektív hatóanyagjelöltek azonosítása egyelőre várat magára.

Endomorfin-1 és -2

Az endomorfin-1 és -2 az opiod receptorokra nézve szelektív és specifikus mediátorok, melyek igen kiterjedt expressziót mutatnak nemcsak az idegrendszerben, hanem immunsejteken is [58, 138]. RA-s betegek synoviumában fokozott endomorfinexpressziót figyeltek meg, arthritis rágcsálómodelljében pedig endomorfin adása gyulladácsökkentő hatásúnak bizonyult [123].

α-melanocyta-stimuláló hormon

Az α-melanocyta-stimuláló hormon (α-MSH) a proopiomelanokortinból keletkező 13 aminosavas peptid, amely többek között az immunrendszerben is megtalálható, három különböző, ún. melanokortin receptoron (MC1, -3, -5) keresztül hatva pedig elsősorban gyulladásgátló hatásokat közvetít [27]. Hatásában szerepe van az NFκB-aktivációnak és a T-lymphocyták és dendritikus sejtek proliferációjának gátlásának is [102]. α-MSH és analógja RA állatmodelljében jelentős gyulladásgátló hatást vált ki, mely elsősorban az IL-1β-termelés gátlásának köszönhető, továbbá megakadályozza a testsúly és az izomtömeg csökkenését [28, 41, 92]. RA-s betegeknél a synovialis folyadékban magasabb α-MSH-szinteket mértek, amely arra utal, hogy e peptid egy endogén ellenregulációs és autolimitáló tényező lehet immunmediált ízületi gyulladásokban [26]. SSc állatmodelljében alkalmazva az α-MSH csökkentette a szöveti fibrosis és kollagéntermelődés mértékét [67]. AD-modellben adva szintén gyulladásgátló és immunoszuppresszív regulatorikus T-sejteket indukáló hatásáról számoltak be [7, 107]. Az α-MSH-analógok kiterjedt gyulladásgátló és nephroprotectiv tulajdonságaik révén az SLE terápiájában is ígéretes lehetőséget jelentenek, SLE modelljében ugyanis α-MSH-analóggal csökkenthető volt az ízületi és vesekárosodás, valamint számos egyéb betegségmarker (α-SMA, ANA, IgG1, IgG2a) plazmaszintje is [13, 78].

Az α-MSH és analógjai mai tudásunk szerint nagyon potens és sokrétű endogén gyulladásgátló szignalizációs mechanizmust képviselnek, melynek farmakológiai eszközökkel történő befolyásolása számos autoimmun betegségben jelenthet újfajta terápiás megközelítést.

Urokortinok

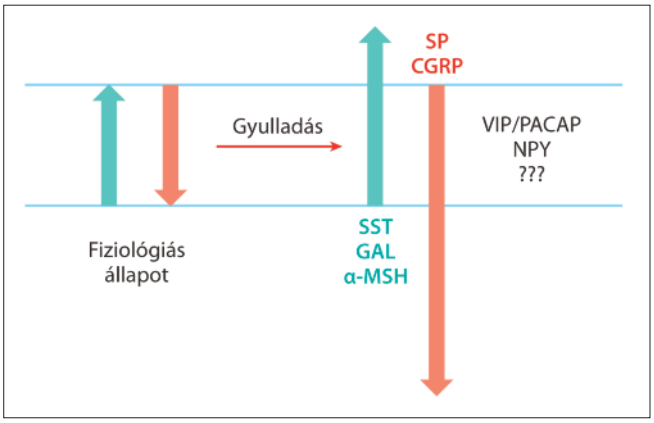
Az urokortin-1 a kortikotropin releasing faktor peptidcsalád tagja, két ismert receptora (CRF1, -2) pedig kiterjedt expressziót mutat az immunrendszerben [45]. Az urokortin-1 gyulladást, porc-, ill. csontkárosodást gátló hatásairól számoltak be RA állatmodelljében, mely elsősorban az autoreaktív folyamatot gátló regulatorikus T-sejteket indukáló hatásának volt köszönhető [43]. RA-s betegek synovialis fibroblastjait vizsgálva pedig az urokortin-1 fokozott expresszióját tapasztalták, mely szintén arra utal, hogy e peptidek egy endogén gyulladásgátló ellenregulációs útvonalat képviselnek autoimmun arthritisben (66, 99). Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a bőrben az urkortinnak a CGRP-vel összemérhető plazmaextravasatiót indukáló, valamint hízósejt-degranulációt okozó hatásairól is beszámoltak, amik egyértelműen proinflammatorikus hatások [119].

Adrenomedullin

Az adrenomedullin az amilin peptidcsalád tagja, receptora számos egyéb szövetféleség mellett megtalálható többek között az immunsejteken is [20]. Arthritis állatmodelljében adrenomedullin adásával jelentősen mérsékelhető volt az oedema, az ízületi porc és csontdestrukció, továbbá a citokinválasz is megváltozott, Th1 helyett elsősorban Th2 citokinek termelődésének irányába tolta el az immunválaszt [64]. RA-s synovialis fibroblast kultúrákon in vitro az adrenomedullin gátolta a gyulladáskeltő enzimek (MMP1-3, COX-2, PGE2) termelődését [73]. SLE-s és SSc-s betegeken végzett vizsgálatok igazolták, hogy a plazma adrenomedullinszintje a betegség súlyosságától függő mértékben megemelkedik, lupus nephritis esetében pedig különösen magas értékeket ér el [82, 91]. SSc-s betegeknél a foszfodiészterázgátló tadalafillal és az antioxidáns N-acetil-ciszteinnel való kezelés hatására egyaránt a plazma adrenomedullinszintjének csökkenéséről és a Raynaud-jelenség enyhüléséről számoltak be [108, 111].

Diszkusszió

Az előzőekben láthattuk, hogy a peptiderg mediátorok nagyon szerteágazó, sokszor merőben ellentétes módon képesek befolyásolni az imunválaszokat, amelynek humán autoimmun betegségekben is jelentősége lehet. Az erre vonatkozó klinikai kutatási eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Jelen ismereteink alapján úgy tűnik, hogy autoimmun betegségekben az anti- és proinflammatorikus neuropeptidek szintje általában egyaránt emelkedik, azonban az ellentétes hatású mediátorok közti egyensúly felborulása a proinflammatorikus szignalizáció túlsúlyba kerülését eredményezi (2. ábra). A neuropeptidek jelentőségét bizonyító bíztató



2. ábra
Normál körülmények között a pro- és antiinflammatorikus peptiderg jelátviteli utak egyensúlyban vannak, perzisztáló gyulladásban azonban ez felborul, a gyulladásgátló mediátorok termelésének kismértékű fokozódása nem képes ellensúlyozni a gyulladáskeltő neuropeptidek upregulálódását

CGRP: kalcitonin génnel rokon peptid; GAL: galanin; NPY: neuropeptid Y; PACAP: hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló peptid (pituitary adenylate cyclase-activating peptide); SP: P-anyag (substance P); SST: szomatosztatin; VIP: vazoaktív intestinalis peptid

kísérletes adatok számos gyógyszerfejlesztési törekvés alapjául szolgáltak az elmúlt két évtizedben. A legelsőként klinikai kipróbálás fázisába jutott tachikininantagonisták nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, noha e peptidek immunbetegségekben betöltött szerepe vitán felül áll. A CGRP-antagonisták nagyon hatékonyan gátolják e peptid vazoaktív hatásait, migrénes betegeken végzett III. fázisú vizsgálatokban biztató hatásokról számoltak be, ugyanakkor e szerek nem várt (és a főhatástól teljesen független) hepatotoxicitasa a fejlesztés lendületét jelentősen visszavetette [102]. Sajnos a többi tárgyalt peptid esetében még nem beszélhetünk a klinikai fázisig eljutott hatóanyagjelöltekről. Mivel a neuropeptidekre jellemző a nagyfokú szinergizmus, ezért igen nehéz kellően receptorszelektív nem peptid agonistákat/antagonistákat találni. A gyulladásgátló mediátorok esetében látszólag kézenfekvő magának a peptidnek a felhasználása mint gyógyszerhatóanyag, azonban ennek gátat szab e mediátoroknak a szervezetben való igen gyors lebomlása, továbbá magas ára. Fontos ugyanakkor megjegyeznünk, hogy számos, a gyakorlatban is használt gyulladásgátló gyógyszer indirekt módon befolyással lehet a neuropeptidek termelődésére. A betegséglefolyást módosító szerek esetében (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) például felvetődött, hogy részben a neuropeptidkatabolizmus befolyásolásának is szerepe lehet előnyös hatásaikban. A methotrexat például facilitálni képes az aktív makrofágok dipeptidil-peptidáz IV (DPPIV) enzimének aktivitását, mely számos neuropeptid (VIP/PACAP, NPY) lebontásáért felelős enzime [34, 70, 96, 140]. Ugyanakkor az immunsejtekben csökkent DPPIV-aktivitást figyeltek meg állatkísérletes arthritismodellekben [137].

1. táblázat. **Neuropeptidek autoimmun betegségekben betöltött szerepéről rendelkezésre álló humán kísérletes adatok**

Peptid	Betegség	Megfigyelt szerep	Hivatkozás
SP	RA	Szintje az ízületi folyadékban és a szérumban megemelkedik, amely ugyanakkor a klinikai és laborparaméterekkel nem korrelál Az SP-receptor (NK1) expressziója a synoviumban a gyulladásos markerekkel összefüggésben emelkedik	(3, 5, 36, 46, 52, 71, 79, 110)
	AD	A szérum SP-szintje a betegség aktivitásával összefüggésben magasabb	(132)
	SSc	SP adására paradox vasoconstrictióval reagálnak	(40, 87)
NKA	RA	Szintje csökken a synovialis folyadékban	(71)
SST	RA	SST adása analgetikus hatású, és gátolja a proinflammatorikus enzimek és citokinek termelődését, valamint a synovialis sejtproliferációt	(39, 128)
	SLE	SST-analóg adása a klinikai és laboratóriumi paraméterek jelentős javulását idézi elő	(139)
VIP	RA	Szintje az ízületi folyadékban emelkedik, szteroid adására pedig csökken. Mások ugyanakkor nem találtak összefüggést A szérumban egyesek szintjének csökkenését figyelték meg	(5, 52, 71, 80, 85, 103)
	SSc	Szintje a plazmában nő, ugyanakkor az érintett bőrben csökken	(86, 131)
	SLE	Egyes betegeknél VIP-re szelektív katalitikus antitestek termelődését figyelték meg	(10)
CGRP	RA	Szintje az ízületi folyadékban és a plazmában egyaránt emelkedik, mely TNF-α-antagonista (etanercept) adásával ellensúlyozható	(5, 52, 71, 97)
	SSc	Betegeknél a bőr CGRP-pozitív innervációja csökken, CGRP szisztémás adása a tüneteket mérsékli	(23–25,117)
NPY	RA	Szintje emelkedik ízületi folyadékban és a plazmában, ugyanakkor a betegség aktivitásával ez nem korrelál TNF-antagonista- (infliximab-) kezelés hatására szintje emelkedik	(68, 71)
	SSc	Szintje a plazmában a betegség súlyosságával összefüggően megemelkedik	(2, 86)
	SLE	Szintje emelkedik a szérumban	(18, 48)
Endomorfinok	RA	Koncentrációja emelkedik a synoviumban	(123)
α-MSH	RA	Szintje emelkedik az ízületi folyadékban	(26)
Urokortin	RA	Expressziója fokozódik a synoviumban	(66, 99)
Adrenomedullin	SLE	Plazmaszintje a betegség súlyosságától függő mértékben megemelkedik, különösen magas lupus nephritis esetében	(82)
	SSc	Plazmaszintje korrelál a betegség aktivitásával, foszfodiészterázgátlóval (tadalafil) és antioxidánssal (N-acetilcisztein) való kezelés hatására csökken	(91, 108, 111)

SLE: szisztémás lupus erythematosus; RA: rheumatoid arthritis; SSc: szisztémás sclerosis; AD: atópiás dermatitis

Mindezek alapján lehetséges, hogy egyes DMARD szerek terápiás hatásában a fiziológiás neuropeptidszintek visszaállításának is szerepe van.

Összegezve, a neuropeptidek stabil analógjai és antagonistái ígéretes lehetőséget jelenthetnek az autoimmun betegségekben mint a gyulladás és a fájdalom új támadáspontokon ható gyógyszerei.

IRODALOM

[1] Ahmed M, Bjurholm A, Theodorsson E, et al: Neuropeptide Y- and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity in adjuvant arthritis: effects of capsaicin treatment. Neuropeptides 1995; 29: 33–43.

[2] Akesson A, Ekman R: Gastrointestinal regulatory peptides in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1993; 36: 698–703.

[3] Anichini M, Cesaretti S, Lepori M, et al: Substance P in the serum of patients with rheumatoid arthritis. Rev Rhum Engl Ed 1997; 64: 18–21.

[4] Antúnez C, Torres MJ, López S, et al: Calcitonin gene-related peptide modulates interleukin-13 in circulating cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive T cells in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2009; 161: 547–53.

[5] Arnalich F, de Miguel E, Perez-Ayala C, et al: Neuropeptides and interleukin-6 in human joint inflammation relationship between intraarticular substance P and interleukin-6 concentrations. Neurosci Lett 1994; 170: 51–4.

[6] Asahina A, Hosoi J, Murphy GF, Granstein RD. Calcitonin gene-related peptide modulates Langerhans cell antigen-presenting function. Proc Assoc Am Physicians 1995; 107: 242–244.
[7] Auriemma M, Brzoska T, Klenner L, et al: α-MSH-stimulated tolerogenic dendritic cells induce functional regulatory T cells and ameliorate ongoing skin inflammation. J Invest Dermatol 2012; 132: 1814–24.
[8] Baig JA, Iqbal MP, Rehman R, et al: Anti-inflammatory role of methotrexate in adjuvant arthritis: effect on substance p and calcitonin gene-related Peptide in thymus and spleen. J Coll Physicians Surg Pak 2007; 17: 490–494.
[9] Bangale Y, Cavill D, Gordon T, et al: Vasoactive intestinal peptide binding autoantibodies in autoimmune humans and mice. Peptides 2002; 23: 2251–7.
[10] Bangale Y, Karle S, Planque S, et al: VIPase autoantibodies in Fas-defective mice and patients with autoimmune disease. FASEB J 2003; 17: 628–35.
[11] Borbély E, Hajna Z, Sándor K, et al: Role of tachykinin 1 and 4 gene-derived neuropeptides and the neurokinin 1 receptor in adjuvant-induced chronic arthritis of the mouse. PLoS One 2013; 8: e61684.
12] Borbély É, Botz B, Bölcskei K, et al: Capsaicin-sensitive sensory nerves exert complex regulatory functions in the serum-transfer mouse model of autoimmune arthritis. Brain Behav Immun. 2015; 45: 50–9.
[13] Botte DA, Noronha IL, Malheiros DM, et al: Alpha-melanocyte stimulating hormone ameliorates disease activity in an induced murine lupus-like model. Clin Exp Immunol 2014; 177: 381–90.
[14] Botz B, Imreh A, Sándor K, et al: Role of Pituitary Adenylate-Cyclase Activating Polypeptide and Tac1 gene derived tachykinins in sensory, motor and vascular functions under normal and neuropathic conditions. Peptides 2013; 43: 105–12.
[15] Botz B, Bölcskei K, Kereskai L, et al: Differential regulatory role of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the serum-transfer arthritis model. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2739–50.
[16] Botz B, Kemény Á, Brunner SM, et al: Lack of galanin 3 receptor aggravates murine autoimmune arthritis J Mol Neurosci 2016 Mar 3. [Epub ahead of print]
[17] Bozic CR, Lu B, Höpken UE, et al: Neurogenic amplification of immune complex inflammation. Science. 1996; 273: 1722–1725.
[18] Bracci-Laudiero L, Aloe L, Stenfors C, et al: Development of systemic lupus erythematosus in mice is associated with alteration of neuropeptide concentrations in inflamed kidneys and immunoregulatory organs. Neurosci Lett 1998; 248: 97–100.
[19] Brain SD: Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. Immunopharmacology. 1997; 37: 133–52.
[20] Brain SD, Grant AD: Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. Physiol Rev 2004; 84: 903–34.
[21] Brogden KA, Guthmiller JM, Salzet M, Zasloff M: The nervous system and innate immunity: the neuropeptide connection. Nat Immunol. 2005; 6: 558–564.
[22] Bulling DG, Kelly D, Bond S, et al: Adjuvant-induced joint inflammation causes very rapid transcription of beta-preprotachykinin and alpha-CGRP genes in innervating sensory ganglia. J Neurochem 2001; 77: 372–82.
[23] Bunker CB, Goldsmith PC, Leslie TA, et al: Calcitonin gene-related peptide, endothelin-1, the cutaneous microvasculature and Raynaud's phenomenon. Br J Dermatol 1996; 134: 399–406.
[24] Bunker CB, Reavley C, O'Shaughnessy DJ, Dowd PM: Calcitonin gene-related peptide in treatment of severe peripheral vascular insufficiency in Raynaud's phenomenon. Lancet 1993; 342: 80–3.
[25] Bunker CB, Terenghi G, Springall DR, et al: Deficiency of calcitonin gene-related peptide in Raynaud's phenomenon. Lancet 1990; 336: 1530–3.
[26] Catania A, Gerloni V, Procaccia S, et al: The anticytokine neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone in synovial fluid of patients with rheumatic diseases: comparisons with other anticytokine molecules. Neuroimmunomodulation 1994; 1: 321–8.
[27] Catania A, Lonati C, Sordi A, et al: The melanocortin system in control of inflammation. Scientific World Journal 2010; 10: 1840–53.
[28] Ceriani G, Diaz J, Murphree S, et al: The neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits experimental arthritis in rats. Neuroimmunomodulation 1994; 1: 28–32.
[29] Costa R, Marotta DM, Manjavachi MN, et al: Evidence for the role of neurogenic inflammation components in trypsin-elicited scratching behaviour in mice. Br J Pharmacol 2008; 154: 1094–103.
[30] Curran MP, Robinson DM: Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. Drugs 2009; 69: 1853–78.
[31] Dalm VA, van Hagen PM, Krenning EP: The role of octreotide scintigraphy in rheumatoid arthritis and sarcoidosis. Q J Nucl Med 2003; 47: 270–8.
[32] De Felipe C, Herrero JF, O'Brien JA, et al: Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. Nature 1998; 392: 394–7.
[33] De Swert KO, Joos GF: Extending the understanding of sensory neuropeptides. Eur. J. Pharmacol. 2006; 533: 171-181.
[34] Dimitrijević M, Stanojević S, Vujić V, et al: Effect of neuropeptide Y on inflammatory paw edema in the rat: involvement of peripheral NPY Y1 and Y5 receptors and interaction with dipeptidyl-peptidase IV (CD26). J Neuroimmunol. 2002; 129: 35–42.
[35] Dimitrijević M, Stanojević S: The intriguing mission of neuropeptide Y in the immune system. Amino Acids. 2013; 45: 41–53.
[36] Dirmeier M, Capellino S, Schubert T, et al: Lower density of synovial nerve fibres positive for calcitonin gene-related peptide relative to substance P in rheumatoid arthritis but not in osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 36–40.
[37] Duet M, Lioté F: Somatostatin and somatostatin analog scintigraphy: any benefits for rheumatology patients? Joint Bone Spine 2004; 71: 530–5.
[38] El-Nour H, Lundeberg L, Boman A, et al: Galanin expression in a murine model of allergic contact dermatitis. Acta Derm Venereol 2004; 84: 428–32.
[39] Fioravanti A, Govoni M, La Montagna G, et al: Somatostatin 14 and joint inflammation: evidence for intraarticular efficacy of prolonged administration in rheumatoid arthritis. Drugs Exp Clin Res 1995; 21: 97-103.
[40] Freedman RR, Girgis R, Mayes MD: Abnormal responses to endothelial agonists in Raynaud's phenomenon and scleroderma. J Rheumatol 2001; 28: 119–21.
[41] Gómez-SanMiguel AB, Martín AI, Nieto-Bona MP, et al: Systemic α-melanocyte-stimulating hormone administration decreases arthritis-induced anorexia and muscle wasting. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2013; 304: R877–86.
[42] Gonzalez-Rey E, Chorny A, Del Moral RG, et al: Therapeutic effect of cortistatin on experimental arthritis by downregula-

ting inflammatory and Th1 responses. Ann Rheum Dis 2007; 66: 582–8.
[43] Gonzalez-Rey E, Chorny A, Varela N, et al: Therapeutic effect of urocortin on collagen-induced arthritis by down-regulation of inflammatory and Th1 responses and induction of regulatory T cells. Arthritis Rheum 2007; 56: 531–43.
[44] Grasland A, Pouchot J, Vinceneux P, Ruszniewski P: Onset of rheumatoid arthritis following curative treatment of a somatostatinoma. Arthritis Rheum. 2002; 46: 277–8.
[45] Gravanis A, Margioris AN: The corticotropin-releasing factor (CRF) family of neuropeptides in inflammation: potential therapeutic applications. Curr Med Chem 2005; 12: 1503–12.
[46] Grimsholm O, Rantapää-Dahlqvist S, Forsgren S: Levels of gastrin-releasing peptide and substance P in synovial fluid and serum correlate with levels of cytokines in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005; 7: R416–26.
47] Harfi I, D'Hondt S, Corazza F, Sariban E: Regulation of human polymorphonuclear leukocytes functions by the neuropeptide pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide after activation of MAPKs. J Immunol. 2004; 173: 4154–63.
[48] Härle P, Straub RH, Wiest R, et al: Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. Ann Rheum Dis 2006; 65: 51–6.
[49] Helyes Z, Szabó A, Németh J, et al: Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat. Arthritis Rheum 2004; 50: 1677–85.
[50] Helyes Z, Pintér E, Németh J, Effects of the somatostatin receptor subtype 4 selective agonist J-2156 on sensory neuropeptide release and inflammatory reactions in rodents. Br J Pharmacol 2006; 149: 405–15.
[51] Helyes Z, Pintér E, Sándor K, et al: Impaired defense mechanism against inflammation, hyperalgesia, and airway hyperreactivity in somatostatin 4 receptor gene-deleted mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 13088–93.
[52] Hernanz A, De Miguel E, Romera N, et al: Calcitonin gene-related peptide II, substance P and vasoactive intestinal peptide in plasma and synovial fluid from patients with inflammatory joint disease. Br J Rheumatol 1993; 32: 31–5.
[53] Hernanz A, Medina S, de Miguel E, Martín-Mola E: Effect of calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, substance P, and vasoactive intestinal peptide on interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production by peripheral whole blood cells from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. Regul Pept. 2003; 115: 19–24.
[54] Ho WZ, Lai JP, Zhu XH, et al. Human monocytes and macrophages express substance P and neurokinin-1 receptor. J Immunol. 1997; 159: 5654–60.
[55] Ichinose M, Sawada M: Enhancement of phagocytosis by calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cultured mouse peritoneal macrophages. Peptides 1996; 17: 1405–1414.
[56] Imhof AK, Glück L, Gajda M, et al: Differential antiinflammatory and antinociceptive effects of the somatostatin analogs octreotide and pasireotide in a mouse model of immune-mediated arthritis. Arthritis Rheum 2011; 63: 2352–62.
[57] Imhof AK, Glück L, Gajda M, et al: Differential antiinflammatory and antinociceptive effects of the somatostatin analogs octreotide and pasireotide in a mouse model of immune-mediated arthritis. Arthritis Rheum 2011; 63: 2352–62.
[58] Jessop DS, Richards LJ, Harbuz MS: Opioid peptides endomorphin-1 and endomorphin-2 in the immune system in humans and in a rodent model of inflammation. Ann N Y Acad Sci 2002; 966: 456–63.
[59] Jimeno R, Gomariz RP, Garín M, et al: The pathogenic Th profile of human activated memory Th cells in early rheumatoid arthritis can be modulated by VIP. J Mol Med (Berl) 2015; 93: 457–67.
[60] Juhász T, Matta C, Katona É, et al: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) signalling exerts chondrogenesis promoting and protecting effects: Implication of calcineurin as a downstream target. PLoS One 2014; 9: e91541.
[61] Keeble JE, Brain SD: A role for substance P in arthritis? Neurosci Lett 2004; 361: 176–9.
[62] Kim Y, Lee BD, Kim O, et al: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 27 is a functional ligand for formyl peptide receptor-like 1. J Immunol 2006; 176: 2969–75.
[63] Kinhult J, Egesten A, Uddman R, Cardell LO: PACAP enhances the expression of CD11b, CD66b and CD63 in human neutrophils. Peptides 2002; 23: 1735–9.
[64] Kioon MD, Asensio C, Ea HK, et al: Adrenomedullin(22-52) combats inflammation and prevents systemic bone loss in murine collagen-induced arthritis. Arthritis Rheum 2012; 64: 1069–81.
[65] Kofler B, Berger A, Santic R, et al: Expression of neuropeptide galanin and galanin receptors in human skin. J Invest Dermatol 2004; 122: 1050–3.
[66] Kohno M, Kawahito Y, Tsubouchi Y, et al: Urocortin expression in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relation to inflammatory activity. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4344–52.
[67] Kokot A, Sindrilaru A, Schiller M, et al:Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses bleomycin-induced collagen synthesis and reduces tissue fibrosis in a mouse model of scleroderma: melanocortin peptides as a novel treatment strategy for scleroderma? Arthritis Rheum. 2009; 60: 592–603.
[68] Kopec-Medrek M, Kotulska A, Widuchowska M, et al: Plasma leptin and neuropeptide Y concentrations in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab, a TNF-α antagonist. Rheumatol Int 2012; 32: 3383–9.
[69] Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al: Physiology, Signaling, and Pharmacology of Galanin Peptides and Receptors: Three Decades of Emerging Diversity. Pharmacol Rev 2015; 67: 118-175.
[70] Lambeir AM, Durinx C, Proost P, et al: Neutral aminopeptidase and dipeptidyl peptidase IV in the development of collagen II-induced arthritis. FEBS Lett. 2001; 507: 327–30.
[71] Larsson J, Ekblom A, Henriksson K, et al: Concentration of substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in synovial fluid from knee joints in patients suffering from rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1991; 20: 326–35.
[72] Lavagno L, Bordin G, Colangelo D, et al: Tachykinin activation of human monocytes from patients with rheumatoid arthritis: in vitro and ex-vivo effects of cyclosporin A. Neuropeptides. 2001; 35: 92–9.
[73] Lee EG, Lee SI, Chae HJ, et al: Adrenomedullin inhibits IL-1b-induced rheumatoid synovial fibroblast proliferation and MMPs, COX-2 and PGE2 production. Inflammation 2011; 34: 335–43.
[74] Leppert J, Nilsson H, Myrdal U, et al: Sympathetic activation after two weeks of nifedipine treatment in primary Raynaud's patients and controls. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7: 901–7.
[75] Levine JD, Collier DH, Basbaum AI, et al: Hypothesis: the ner-

vous system may contribute to the pathophysiology of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1985; 12: 406–11.
[76] Liu C, Chen X, Jin Y, et al: Effects of calcitonin gene-related peptide on apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol. 2007; 32: 650–3.
[77] Locker F, Lang AA, Koller A, et al: Galanin modulates human and murine neutrophil activation in vitro. Acta Physiol (Oxf). 2015; 213: 595–602.
[78] Loram LC, Culp ME, Connolly-Strong EC, Sturgill-Koszycki S: Melanocortin peptides: potential targets in systemic lupus erythematosus. Inflammation. 2015; 38: 260–71.
[79] Lotz M, Carson DA, Vaughan JH: Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. Science 1987; 235: 893–5.
[80] Lygren I, Ostensen M, Burhol PG, Husby G: Gastrointestinal peptides in serum and synovial fluid from patients with inflammatory joint disease. Ann Rheum Dis 1986; 45: 637–40.
[81] Maggi CA: The mammalian tachykinin receptors. Gen Pharmacol. 1995; 26: 911–44.
[82] Mak A, Cheung BM, Mok CC, et al: Adrenomedullin--a potential disease activity marker and suppressor of nephritis activity in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 1266–72.
[83] Makino A, Sakai A, Ito H, Suzuki H: Involvement of tachykinins and NK1 receptor in the joint inflammation with collagen type II-specific monoclonal antibody-induced arthritis in mice. J Nippon Med Sch 2012; 79: 129–38.
[84] Markovics A, Szoke É, Sándor K, et al: Comparison of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of cortistatin-14 and somatostatin-14 in distinct in vitro and in vivo model systems. J Mol Neurosci 2012; 46: 40–50.
[85] Martínez C, Ortiz AM, Juarranz Y, et al: Serum levels of vasoactive intestinal peptide as a prognostic marker in early arthritis. PLoS One 2014; 9: e85248.
[86] Matucci-Cerinic M, Giacomelli R, Pignone A, et al: Nerve growth factor and neuropeptides circulating levels in systemic sclerosis (scleroderma). Ann Rheum Dis 2001; 60: 487–94.
[87] Matucci-Cerinic M, Pietrini U, Marabini S: Local venomotor response to intravenous infusion of substance P and glyceryl trinitrate in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 1990; 8: 561-5.
[88] McDougall JJ, Watkins L, Li Z: Vasoactive intestinal peptide (VIP) is a modulator of joint pain in a rat model of osteoarthritis. Pain. 2006; 123: 98–105.
[89] McGillis JP, Humphreys S, Rangnekar V, Ciallella J: Modulation of B lymphocyte differentiation by calcitonin gene-related peptide (CGRP). I. Characterization of high-affinity CGRP re-ceptors on murine 70Z/3 cells. Cell Immunol 1993; 150: 391–404.
[90] Mikami N, Matsushita H, Kato T, et al: Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. J Immunol 2011; 186: 6886–6893.
[91] Mok MY, Cheung BM, Lo Y, et al: Elevated plasma adrenomedullin and vascular manifestations in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 2007; 34: 2224–9.
[92] Montero-Melendez T, Patel HB, Seed M, et al: The melanocortin agonist AP214 exerts anti-inflammatory and proresolving properties. Am J Pathol 2011; 179: 259–69.
[93] Nagata A, Tanaka T, Minezawa A, et al: cAMP activation by PACAP/VIP stimulates IL-6 release and inhibits osteoblastic differentiation through VPAC2 receptor in osteoblastic MC3T3 cells. J Cell Physiol. 2009; 221: 75–83.
[94] Naono-Nakayama R, Sunakawa N, Ikeda T, et al: Subcutaneous injection of endokinin C/D attenuates carrageenan-induced inflammation. Peptides 2010; 31: 1767–71.
[95] Ohmura T, Tsunenari I, Hayashi T, et al: Role of substance P in an NC/Nga mouse model of atopic dermatitis-like disease. Int Arch Allergy Immunol. 2004; 133: 389–97.
[96] Olivo RA, Nascimento NG, Teixeira CF, Silveira PF: Methotrexate and cyclosporine treatments modify the activities of dipeptidyl peptidase IV and prolyl oligopeptidase in murine macrophages. Clin Dev Immunol 2008; 2008: 794050.
[97] Origuchi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, et al: Reduction in serum levels of substance P in patients with rheumatoid arthritis by etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. Mod Rheumatol 2011; 21: 244–50.
[98] Pavlovic S, Liezmann C, Blois SM, et al. Substance P is a key mediator of stress-induced protection from allergic sensitization via modified antigen presentation. J Immunol 2011; 186: 848–55.
[99] Pérez-García S, Juarranz Y, Carrión M, et al: Mapping the CRF-urocortins system in human osteoarthritic and rheumatoid synovial fibroblasts: effect of vasoactive intestinal peptide. J Cell Physiol 2011; 226: 3261–9.
[100] Persson E, Lerner UH: The neuropeptide VIP potentiates IL-6 production induced by proinflammatory osteotropic cytokines in calvarial osteoblasts and the osteoblastic cell line MC3T3-E1. Biochem Biophys Res Commun 2005; 335: 705–11.
[101] Persson E, Lerner UH: The neuropeptide VIP regulates the expression of osteoclastogenic factors in osteoblasts. J Cell Bio--chem. 2011; 112: 3732–41.
[102] Pintér E, Pozsgai G, Hajna Z, et al: Neuropeptide receptors as potential drug targets in the treatment of inflammatory conditions. Br J Clin Pharmacol 2014; 77: 5–20.
[103] Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, et al: Synovial expression of vasoactive intestinal peptide in polymyalgia rheumatica. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 562–6.
[104] Qinyang W, Hultenby K, Adlan E, Lindgren JU: Galanin in adjuvant arthritis in the rat. J Rheumatol 2004; 31: 302–7.
[105] Raap T, Jüsten HP, Miller LE, et al: Neurotransmitter modulation of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 secretion of synovial fibroblasts in patients with rheumatoid arthritis compared to osteoarthritis. J Rheumatol 2000; 27: 2558–65.
[106] Rahman S, Dobson PR, Bunning RA, et al: The regulation of connective tissue metabolism by vasoactive intestinal polypeptide. Regul Pept 1992; 37: 111-21.
[107] Rheins LA, Cotleur AL, Kleier RS, et al: Alpha-melanocyte stimulating hormone modulates contact hypersensitivity responsiveness in C57/BL6 mice. J Invest Dermatol 1989; 93: 511–7.
[108] Rosato E, Letizia C, Proietti M, et al: Plasma adrenomedullin and endothelin-1 levels are reduced and Raynaud's phenomenon improved by daily tadalafil administration in male patients with systemic sclerosis. J Biol Regul Homeost Agents 2009; 23: 23–9.
[109] Russell FA, King R, Smillie SJ, et al: Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2014; 94: 1099–142.
[110] Sakai K, Matsuno H, Tsuji H, Tohyama M: Substance P receptor (NK1) gene expression in synovial tissue in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 1998; 27: 135–41.
[111] Salsano F, Letizia C, Proietti M, et al: Significant changes of peripheral perfusion and plasma adrenomedullin levels in N-acetylcysteine long term treatment of patients with sclerodermic Raynauds phenomenon. Int J Immunopathol Pharmacol 2005; 18: 761–70.

[112] Sándor K, Bölcskei K, McDougall JJ, Schuelert N, Reglodi D, Elekes K, Petho G, Pintér E, Szolcsányi J, Helyes Z: Divergent peripheral effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-38 on nociception in rats and mice. Pain 2009; 141: 143–50.
[113] Schmidhuber SM, Santic R, Tam CW, et al: Galanin-like peptides exert potent vasoactive functions in vivo. J Invest Dermatol 2007; 127: 716–721.
[114] Schmidt-Choudhury A, Furuta GT, Galli SJ, et al: Mast cells contribute to PACAP-induced dermal oedema in mice. Regul Pept 1999; 82: 65–9.
[115] Scholzen TE, Steinhoff M, Sindrilaru A, et al: Cutaneous allergic contact dermatitis responses are diminished in mice deficient in neurokinin 1 receptors and augmented by neurokinin 2 receptor blockage. FASEB J 2004; 18: 1007–9.
[116] Seegers HC, Hood VC, Kidd BL, et al: Enhancement of angiogenesis by endogenous substance P release and neurokinin-1 receptors during neurogenic inflammation. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306: 8–12.
[117] Shawket S, Dickerson C, Hazleman B, Brown MJ: Prolonged effect of CGRP in Raynaud's patients: a double-blind randomised comparison with prostacyclin. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 209–13.
[118] Shepherd AJ, Beresford LJ, Bell EB, Miyan JA: Mobilisation of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P. J Neuroimmunol 2005; 164: 115–123.
[119] Singh LK, Boucher W, Pang X, et al: Potent mast cell degranulation and vascular permeability triggered by urocortin through activation of corticotropin-releasing hormone receptors. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288: 1349–56.
[120] Stangenberg L, Burzyn D, Binstadt BA, et al: Denervation protects limbs from inflammatory arthritis via an impact on the microvasculature. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 11419–24.
[121] Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al: Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. Physiol Rev 2014; 94: 265-301.
[122] Svensjö E, Saraiva EM, Bozza MT, et al: Salivary gland homogenates of Lutzomyia longipalpis and its vasodilatory peptide maxadilan cause plasma leakage via PAC1 receptor activation. J Vasc Res 2009; 46: 435-46.
[123] Straub RH, Wolff C, Fassold A, et al: Antiinflammatory role of endomorphins in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and adjuvant-induced polyarthritis. Arthritis Rheum 2008; 58: 456–66.
[124] Szabó A, Czirják L, Sándor Z, et al: Investigation of sensory neurogenic components in a bleomycin-induced scleroderma model using transient receptor potential vanilloid 1 receptor- and calcitonin gene-related peptide-knockout mice. Arthritis Rheum 2008; 58: 292-301.
[125] Szallasi A, Blumberg PM: Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. Pharmacol Rev 1999; 51: 159-212.
[126] Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Z, et al: Systemic anti-inflammatory effect induced by counter-irritation through a local release of somatostatin from nociceptors. Br J Pharmacol 1998; 125: 916–22.
[127] Tajti J, Tuka B, Botz B, et al: Role of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in nociception and migraine. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015; 14: 540-53.
[128] Takeba Y, Suzuki N, Takeno M, et al: Modulation of synovial cell function by somatostatin in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40: 2128–38.
[129] Takeba Y, Suzuki N, Kaneko A, et al: Evidence for neural regulation of inflammatory synovial cell functions by secreting calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42: 2418–29.
[130] Talme T, Sundqvist KG: The Effects of Somatostatin on Immune Cells, Functions and Diseases. Nerve-Driven Immunity. Springer, Berlin, 2012; 203-225.
[131] Terenghi G, Bunker CB, Liu YF, et al: Image analysis quantification of peptide-immunoreactive nerves in the skin of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. J Pathol 1991; 164: 245–52.
[132] Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al: Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. Br J Dermatol 2002; 147: 71–9.
[133] Uematsu T, Sakai A, Ito H, Suzuki H: Intra-articular administration of tachykinin NK_1 receptor antagonists reduces hyperalgesia and cartilage destruction in the inflammatory joint in rats with adjuvant-induced arthritis. Eur J Pharmacol 2011; 668: 163–8
[134] Urban LA, Fox AJ: NK1 receptor antagonists – are they really without effect in the pain clinic? Trends Pharmacol Sci 2000; 21: 462–4.
[135] Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, et al: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. Pharmacol Rev 2009; 61: 283–357.
[136 Warren JB, Larkin SW, Coughlan M, et al: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide is a potent vasodilator and oedema potentiator in rabbit skin in vivo. Br J Pharmacol 1992; 106: 331–4.
[137] Yamasaki SC, Murari-do-Nascimento S, Silveira PF: Neutral aminopeptidase and dipeptidyl peptidase IV in the development of collagen II-induced arthritis. Regul Pept 2012; 173: 47–54.
[138] Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ: A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. Nature 1997; 386: 499–502.
[139] Zhang Y, Huang W, Li F, et al: Octreotide for the treatment of systemic lupus erythematosus: clinical effects and an in vitro study on its therapeutic mechanism. Lupus 2011; 20: 1172–81.
[140] Zhu L, Tamvakopoulos C, Xie D, et al: The role of dipeptidyl peptidase IV in the cleavage of glucagon family peptides: in vivo metabolism of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-(1-38). J Biol Chem 2003; 278: 22418–23.

(Dr. Botz Bálint, Pécsi Tudományegyetem, Szentágothai János Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológiai Kutatócsoport, 7624 Pécs, Ifjúság út 20., e-mail: balint.botz@aok.pte.hu)

Roche

MABTHERA® RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING® SUCCESS.

MabThera 100 mg, 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Minőségi és mennyiségi összetétel: 100 mg rituximab 10 ml-ben (10 mg/ml) egyszerhasználatos injekciós üvegenként, 500 mg rituximab 50 ml-ben (10 mg/ml) egyszerhasználatos injekciós üvegenként. **Gyógyszerforma:** koncentrátum oldatos infúzióhoz. **Terápiás javallatok: Onkohaematológia:** CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphomában, CHOP kemoterápiával kombinálva. Előzetesen nem kezelt, III-IV. stádiumú, follicularis lymphomában kemoterápiával kombinálva. Indukciós terápiára reagáló follicularis lymphomában szenvedő betegek fenntartó kezelésére. III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens vagy kemoterápia után másodszor, vagy többedszer recidiváló follikuláris lymphoma kezelésére. Chronicus lymphocytás leukaemiában **(CLL):** kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegek kezelésére. A hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre olyan betegek esetén, akiket előzőleg monoklonális antitestetekkel, köztük MabThera-val kezeltek, vagy olyan betegeknél akik az előzőleg adott MabThera és kemoterápia kombinációjára nem reagáltak. **Rheumatológia:** metotrexáttal (MTX) kombinálva súlyos, aktív **rheumatoid arthritis** kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, a betegség progresszióját befolyásoló reuma-ellenes (DMARD) szerrel történő kezelésre, beleértve egy vagy több tumornekrózis faktor (TNF) gátló terápiát is. MabThera glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív **polyangiitis granulomatosában (Wegener granulomatosis) (GPA)** és **mikroszkópikus polyangiitisben (MPA)** szenvedő felnőtt betegeknél a remisszió elérésére. **Adagolás és alkalmazás módja: Onkohaematológia:** 375 mg/testfelszín m^2 iv. a kemoterápia 1. napján, 8 cikluson keresztül, a kemoterápia glükokortikoid komponense után (diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma kezelésére, follikuláris lymphoma indukciós kezelésére), vagy 375 mg/testfelszín m^2 iv.3 havonta egyszer a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 2 évig (relabált follikuláris lymphoma fenntartó kezelésére az indukcióra reagálóknál), vagy 375 mg/testfelszín m^2 iv. 2 havonta max. 2 évig (FL elsővonalbeli fenntartó kezelésére) vagy 375 mg/testfelszín m2 iv. hetente egyszer, négy egymást követő hétig (recidiváló follicularis lymphoma indukciós kezelésére és relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegeknél, akik reagáltak a korábbi MabThera monoterápiára). CLL: 375 mg/ testfelszín m2 iv. az 1. ciklus 0. napján, 500mg/testfelszín m^2 iv. a 2-6. ciklus 1. napján. A kemoterápiát a MabThera infúzió után kell alkalmazni. **Rheumatoid arthritis:** 1000 mg iv. infúzióban, majd ezt követi egy második 1000 mg-os iv. infúzió két hét múlva. A kezelés előtt iv. metilprednizolon premedikáció szükséges. **Polyangiitis granulomatosa** és mikroszkópikus polyangiitis remissziós kezelésének indukciója esetén: 375 mg/testfelszín m^2 iv. infúzió hetente egyszer, négy héten keresztül. Fájdalom-/lázcsillapítót (pl. paracetamol) és egy antihisztamint (pl. difenhidramin) tartalmazó premedikációt minden infúzió előtt be kell adni. **Ellenjavallatok:** a készítmény bármely összetevőjével vagy egér fehérjével szembeni túlérzékenység, aktív fertőzések, súlyosan legyengült immunrendszerű betegek. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** láz, asthenia, fejfájás, fájdalom, kipirulás, hypotensio, hypertensio, tachycardia, arrhythmia, GI. tünetek, vérkép elváltozások, angioödéma, perifériás ödéma, myalgia, arthralgia, szédülés, paraesthesia, szorongás, agitáció, bronchospasmus, rhinitis, köhögés, dyspnoe, pruritus, kiütés, izzadás, vírusos és bakteriális fertőzések, bronchitis, a már meglévő Kaposi-sarcoma progressziója, infúziós reakciók. **Figyelmeztetések:** A MabThera-kezelés megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni a hepatitis B vírus (HBV) szűrését. Progresszív multifokális leukoencephalopathia, citokin felszabadulási és tumor lízis szindróma, szívbetegség, onkológiai kezeléseknél hepatitis B. A MabThera hatásossága és biztonságossága gyermekek kezelésében nem igazolt. A biológiai gyógyszerek jobb nyomonkövethetőségének érdekében a MabThera márkanevet egyértelműen regisztrálni kell (vagy fel kell tüntetni) a beteg dokumentációjában.**Tárolás:** 2-8 °C között **Rendelhetőség RA indikáció:** „I" az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer. Rendelhetőség Onkohaematológia: „Sz" TB támogatás mértéke: Rheumatológia RA indikáció: A Termék az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozás kérdéseiről szóló 9/1993 (IV.2.) NM rendelet 1/A sz. melléklete alapján a tételes elszámolás alá eső gyógyszerek körébe tartozik. www.teteles.oep.hu **Vasculitis:** A Termék az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozás kérdéseiről szóló 9/1993 (IV.2.) NM rendelet 1/A sz. melléklete alapján a tételes elszámolás alá eső gyógyszerek körébe tartozik. www.teteles.oep.hu **Onkohaematológia:** 100%; Magyar Közlöny 2012. évi 1. szám: EÜ100 8/r. 180. o. EÜ100 54. 218.o.EÜ100 57. 220. o. www.oep.hu **Fogyasztói ár:** MabThera 100 mg 2x: 145.081.- Ft, MabThera 500 mg1x: 361.207.- Ft EU tkvi szám: EU/1/98/067/001, EU/1/98/067/002
Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását, www.ogyei.gov.hu! (2014.05.23.)

További információ: Roche (Magyarország) Kft. 2040 Budaörs, Edison u. 1. Tel: 06-23-446 800, Fax: 06-23-446 860; Email: hungary.medinfo@roche.com Internet: www.roche.hu

1. Finckh et al. Ann Rheum Dis 2009 2010; 69: 387-393. 2. Gomez-Reiono et al. EULAR 2009. Abstract FRI0257

MABR/2016/P102 A dokumentum zárásának időpontja 2016.04.07.

Az IL-6-gátlás vascularis és metabolikus hatásai

Szekanecz Zoltán, Váncsa Andrea

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

Az interleukin 6 (IL-6) fontos szerepet játszik a krónikus gyulladásos kórképekben, így arthritisekben, valamint az akcelerált atherosclerosisban, az azzal együtt járó gyulladásos és metabolikus eltérésekben. Egyelőre várunk a kemény végpontú, prospektív IL-6-receptor-gátló (tocilizumab) cardiovascularis vizsgálat eredményeire. Retrospektív elemzések alapján a CV-rizikó valószínűleg nem fokozódik IL-6-gátlás mellett. A „lipidparadoxonnal" összefüggésben a tocilizumab gyors gyulladáscsökkentő hatásával együtt jár a lipidszintek emelkedése, miközben az atherogen index (AI) lényegében nem változik. A lipidszintek mellett a tocilizumab az Lp(a) szintjét is csökkenti, és a HDL összetételét javítja. A vascularis patofiziológia tekintetében a tocilizumab javítja az endothelfunkciót, és csökkenti az artériák fali merevségét. Az egyéb cardialis hatásokat tekintve korrigálja a megnyúlt QTc-időt, tehát valószínűleg antiarrhythmiás hatású. Tocilizumab mellett nem nő a cardialis decompoensatio, hypertensio és a vesebetegség kockázata sem.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cardiovascularis kockázat, interleukin-6, tocilizumab, lipidek

VASCULAR AND METABOLIC EFFECTS OF IL-6 INHIBITION

Interleukin 6 (IL-6) plays a major role in chronic inflammatory diseases, such as arthritides, as well as accelerated atherosclerosis and metabolic changes. We are waiting for the results of hard-endpoint, prospective studies on the effects of IL-6 receptor inhibition by tocilizumab on cardiovascular outcome. Retrospective studies do not indicate that tocilizumab would increase cardiovascular risk. Tocilizumab may increase lipid levels but does not affect the atherogenic index (AI), which is explained by the „lipid paradox". In addition to lipid levels, tocilizumab suppresses the production of Lp(a) and also improves the composition of HDL. With respect to vascular pathophysiology, tocilizumab improves endothelial function and decreases arterial stiffness. It also corrects long QTc time, thus tocilizumab may be anti-arrhythmic. Tocilizumab may not increase the risk of congestive heart failure, hypertension or renal disease.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cardiovascular risk, interleukin 6, tocilizumab, lipids

Bevezetés

Az akcelerált atherosclerosis, más vasculopathiák és a következményes fokozott cardiovascularis (CV-) kockázat gyulladásos reumatológiai kórképekben a vezető halálokot jelentik. A CV-betegség (CVB) fokozott incidenciája figyelhető meg rheumatoid arthritisben (RA), de más arthritisekben és szisztémás autoimmun kórképekben is [1–3]. A fokozott CV-rizikóban elsődleges a szisztémás gyulladás szerepe, de ugyancsak fontosak a hagyományos CV-rizikófaktorok (metabolikus szindróma, dohányzás) is [1–5].

Mivel a tartós gyulladásos aktivitás a CV-rizikó fő kiváltó oka, az RA-t gyorsan fel kell ismernünk, és elsődleges az alapbetegség hatékony kezelése. Ezzel egy időben a CV-rizikót minden betegben fel kell(ene) mérni, és a további teendők meghatározásában a később tárgyalandó ajánlások segítenek. A rizikót 5 évente újra és újra fel kell mérni, és amellett, hogy a betegség aktivitását gyorsan és hatékonyan csökkentjük, kezdettől fogva az egyébként elsősorban a tradicionális rizikófaktorokra ható vasculoprotectiv szereket (pl. aszpirin, sztatinok, ACE-gátlók, folsav) alkalmazhatjuk [6–8].

A legfontosabb azonban valóban a gyulladás és a progresszió csökkentése. A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) esetében kérdéses, hogy RA-ban inkább növelik vagy csökkentik a CV-rizikót [9]. Újabb adatok szerint a gyulladás mérséklése felülvezérli az esetleges káros vascularis hatásokat. Ugyanez vonatkozik a hagyományos és biológiai DMARD-okra is [10–16].

Az interleukin-6- (IL-6-) receptor-gátló tocilizumabot intravénás, illetve subcutan formában évek óta alkalmazzuk az RA kezelésére, hazánkban is. Egyértelművé vált a szer kiváló hatékonysága, mind a tünetekre, mind az RA progressziójára vonatkozóan, valamint jó biztonságossági profilja is [17–20]. A tocilizumab széles körű hatásait és saját tapasztalatainkat

a közelmúltban magyar nyelven magunk is áttekintettük e lap hasábjain [21, 22]. Emellett az utóbbi időben komoly figyelem fordult az RA-t kísérő társbetegségekre, így a CVB-re. Mivel az IL-6 részt vesz az atherosclerosis patogenezisében [23, 24], fontosnak látszik áttekinteni az IL-6- és az IL-6-receptor-gátlás hatásait a CV- és metabolikus folyamatokra.

Atherosclerosis és metabolikus szindróma RA-ban: az IL-6 szerepe

Az arthritisekhez társuló akcelerált atherosclerosisban, a tradicionális framinghami rizikófaktorok mellett főleg a szisztémás gyulladást kísérő tényezők vesznek részt. Utóbbiak közül kiemelendők a gyulladásos sejtek (macrophagok, T-sejtek, endothelsejtek), proinflammatorikus citokinek (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-17), kemokinek, endothelialis sejtadhéziós molekulák, proteolitikus enzimek és mások [1, 23–26].

Ami a metabolikus tényezőket illeti, jelentős különbség van a gyulladásos állapot és az átlagpopuláció között. Mindenekelőtt a „lipidparadoxon" és az „elhízásparadoxon" jellemzi a gyulladást, így az RA-t is [27]. Amíg a populációban a dyslipidaemia jelent fokozott CV-rizikót és magasabb halálozást, addig aktív, gyulladásos RA-ra az alacsony lipidszintek jellemzők, ami az összkoleszterint (TC), LDL-C-t, HDL-C-t is érinti. Inverz korreláció van a szisztémás gyulladás, elsősorban a CRP (ezt az IL-6 stimulálja!) és a lipidszintek között. RA-ban a rosszabb prognózis és a magasabb halálozás is a magasabb CRP-vel és az alacsony lipidszinttel függ össze! Ennek több lényeges következménye van. Egyrészt aktív arthritises gyulladás („flare") esetében a lipidszintek alacsonyak, így azokat nem is érdemes mérni. Másrészt a hatékony terápia hatására a CRP csökken, ezzel együtt a lipidszintek emelkednek, vagyis a biológiai terápia mellett észlelt hyperlipidaemia tulajdonképpen a hatékony terápia következménye. Mivel a CRP-t leghatékonyabban a tocilizumab csökkenti, nem véletlen, hogy tocilizumabkezelés mellett észlelhető talán a legkifejezettebb lipidszint-emelkedés [5, 28, 29]. Hasonló lipidszint-emelkedés figyelhető meg mindegyik TNF-α-gátló és a tofacitinib mellett is, amely egyébként sztatinokkal jól korrigálható [14, 27, 29–37]. A gyulladás (CRP) és a TC közti inverz korrelációt érdekes módon egészségesek esetében is sikerült kimutatni. Bár ebben az esetben jóval alacsonyabb CRP-szintekről van szó („low-grade inflammation"), az alacsonyabb CRP-szintek mellett magasabb lipidszinteket mutattak ki [38].

Az „obesitasparadoxon" lényege, hogy amíg az átlagpopulációban nyilvánvalóan az elhízás a rizikófaktor, RA-ban kifejezett súlyvesztés figyelhető meg. Az arthritises betegek, különösen kifejezett aktivitás mellett, kórosan soványak („rheumatoid cachexia"), és a hatékony terápia mellett híznak. Ebben az állapotban tehát egy kisfokú hízás jó jelnek tekinthető. A súlyváltozás mellett a zsírszövet eloszlása is kóros. Magas gyulladásos aktivitásban a fogyás mellett csökken a hasi (subcutan) zsírszövet mennyisége. A visceralis zsírszövet azonban inkább növekszik, így a CV-rizikó nő [27, 29, 39, 40].

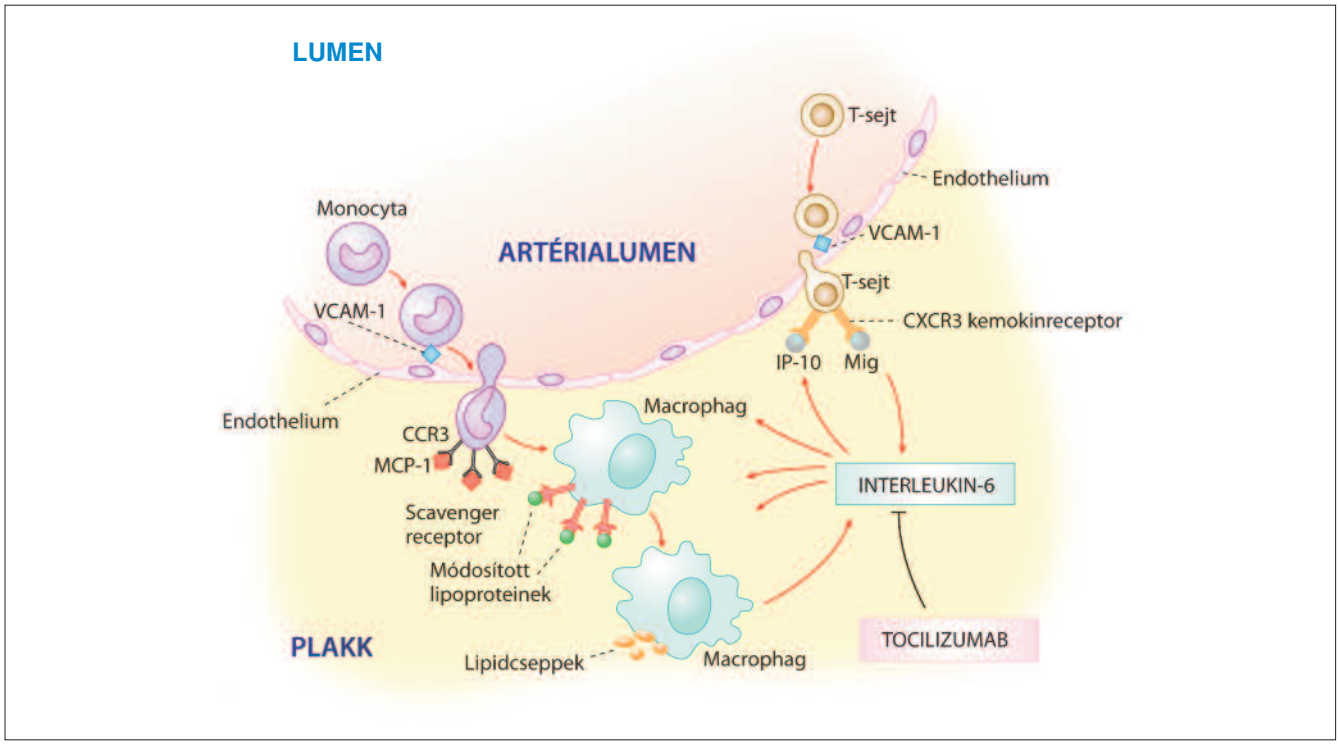
RA-ban emellett bizonyos adipokinek fokozott termelése és jelentős inzulinrezisztencia figyelhető meg [39].

Az IL-6 kiemelt fontosságú proinflammatorikus citokin, amely fokozza a májban a CRP termelődését (1. ábra). A CRP független CV-rizikófaktornak tekinthető [23–25, 41, 42]. Az IL-6-nak számos proatherogen, vascularis hatása van. Ez a citokin endotheldiszfunkciót okoz [43]. Az IL-6-ot összefüggésbe hozták a CV- és cerebrovascularis betegségekkel, valamint a perifériás atherosclerosissal (érszűkület) is [41, 44]. Az IL-6 fokozza a thrombocytaaggregációt és -aktivációt, stimulálja az endothelsejtek aktivációját és az endothelsejtek felszínén a gyulladásban és atherosclerosisban szerepet játszó adhéziós molekulák expresszióját [24, 25, 41]. Ami a metabolikus és proatherogen hatásokat illeti, az IL-6 fokozza a habos sejtek képződését és csökkenti a HDL-C termelését [45]. Mind a keringő IL-6-, mind a CRP-szint összefüggést mutat a myocardialis infarctus (MI) rizikójával egyébként egészséges, nem dohányzó férfiakban [46]. Saját vizsgálatunkban az IL-6-szint pozitív korrelációt mutatott az endotheldiszfunkcióval és a fokozott carotisatherosclerosissal RA-s betegekben [47]. Ezek alapján az IL-6-gátlás akár kedvező hatású is lehet az érrendszerre, de prospektív tanulmányok hiányában ez egyelőre csak feltételezés.

Az IL-6-gátlás genetikai modellezése és ennek összefüggései a cardiometabolicus hatásokkal

A közelmúltban ún. mendeli randomizációs analízist végeztek az IL-6-receptor génjében (IL6R) kialakuló egyes nukleotidpolimorfizmusokkal (SNP) kapcsolatban. Találtak egy olyan génpolimorfizmust (rs7529229), amely modellekben hasonló hatást vált ki, mintha az IL-6R-t gátoljuk, pl. tocilizumabbal. Egy nagy populációs vizsgálatban megvizsgálták ezen SNP hatását az adott SNP-t hordozó, egyébként egészséges egyéneken az SNP-t nem hordozó („vad típus") egyénekhez képest, majd az eredményeket összevetették a klinikai vizsgálatokban tocilizumabbal kezelt RA-s betegek adataival. Az SNP-t hordozókban, hasonlóan az IL-6-gátláskor tapasztaltakkal, alacsonyabb CRP- és fibrinogénszintek voltak. Emellett az SNP jelenléte is emelkedett TC-, LDL-C- és HDL-C-koncentrációkat eredményezett. Végül, az átlagpopulációban az rs7529229 SNP hordozása alacsonyabb CV- és stroke-rizikóval mutatott összefüggést. Ez a vizsgálat tehát azt jósolja, addig is, amíg a tocilizumabbal végzett kemény végpontú CV-vizsgálat eredményei napvilágot látnak, hogy az emelkedett lipid-, de csökkent CRP- és fibrinogénszint összességében csökkent vascularis rizikót eredményezhet [48].

Ezeket az eredményeket megerősítette egy másik, a brit



1. ábra
Az interleukin-6 proatherogen hatásai, a tocilizumab gátló szerepe

Norfolk-regiszter adatain végzett vizsgálat. Az IL-6R gén polimorfizmusa itt sem mutatott összefüggést az esetlegesen megnövekedett CV-rizikóval [49].

A tocilizumab cardiovascularis és metabolikus hatásai

Jelenleg fut egy prospektív, több éves vizsgálat (ENTRACTE), amely a tocilizumab CV–rizikót befolyásoló hatásának meghatározását szolgálja etanercepttel szemben [50, 51]. Amíg ezek az adatok megjelennek, keresztmetszeti vagy retrospektív, a klinikai vizsgálatokból vagy posztmarketing adatbázisokból nyert adatokkal lehet dolgozni. Emellett a laboratóriumi és képalkotó „surrogate" markereket is segítségül hívhatjuk.

Retrospektív elemzések

Egy csaknem 4000 tocilizumabbal kezelt beteg adatainak post-hoc, retrospektív elemzése során a súlyos (major) CV-események (MACE) gyakoriságát 0,34 eset/100 betegévnek találták. Kiinduláskor, a kezelés megkezdése előtt a későbbi MACE rizikója összefüggést mutatott a korral, a pozitív CV-anamnézissel, a betegségaktivitással (DAS28) és a TC/HDL-C hányadossal (atherogen index, AI). Amikor a kezelés hatását vizsgálták a későbbi MACE-rizikóra, már csak a betegségaktivitással találtak összefüggést, a lipidekkel nem [52]. Bár ezen megfigyeléseket további vizsgálatokkal meg kell erősíteni, az adatok arra utalnak, hogy a CV- (MACE) kimenetel a kezelés kezdetén és annak folyamán is elsősorban a gyulladással, mintsem a metabolikus tényezőkkel (hagyományos CV-rizikófaktorokkal) függ össze. Egyéb szisztematikus elemzések és metaanalízisek sem igazolták, hogy tocilizumabkezelés mellett emelkedne a CV-rizikó [18, 53, 54].

Laboratóriumi biomarkerek

Mint korábban már említettük, a tocilizumabkezelés, hasonlóan más biologikumokhoz, emeli a plazmabeli TC-, LDL-C- és HDL-C-szinteket, miközben az AI általában változatlan marad [19, 29, 55-58]. Ezen hatások a betegek többségében reverzibilisek [55]. Egy friss, a megjelent randomizált, kontrollált tanulmányok (RCT) adatain végzett metaanalízisben a tocilizumab lipidemelő hatásának relatív rizikója (RR) a TC, LDL-C, illetve HDL-C esetében sorrendben 4,6, 4,8, illetve 2,25 volt [58]. Mint láttuk, ez a hatás a CRP jelentős csökkentésével és a „lipidparadoxonnal" magyarázható [5, 28]. A tocilizumab, gyors és hatékony gyulladáscsökkentő hatása miatt, az anti-TNF-szereknél kifejezettebb mértékben emeli a lipidszinteket [19, 27, 57, 59, 60].

A tocilizumab az atherosclerosissal összefüggő egyéb, metabolikus és vascularis laboratóriumi biomarkerre is kedvező hatást vált ki [59, 60]. Ebben a tekintetben kiemelkedő a MEASURE klinikai vizsgálat [60]. Nemcsak a lipidek szintje, hanem a lipidfrakciók összetétele is fontos az atherogenesis szempontjából. A tocilizumab csökkenti a proatherogen lipoprotein a [Lp(az), valamint a proinflammatorikus szérum amyloid A komponenst tartalmazó piHDL mennyiségét. Ugyancsak csökkent a proatherogen foszfolipáz A2 termelése is. Másrészt fokozza az atheroprotectiv kisméretű HDL (sdHDL) mennyiségét, valamint a paraoxonáz 1 aktivitását [59–61].

Korábban volt szó arról, hogy az RA fokozott inzulinrezisztenciával is jár. A tocilizumab csökkenti az inzulinrezisztenciát és a HOMA-t [61, 62]. A thromboemboliás eseményekkel összefüggésben a tocilizumab ugyancsak csökkenti a fibrinogén- és D-dimer-koncentrációt [60]. Az adipokinek közül a ma talán legfontosabbnak tartott chemerin termelését is csökkenti [63–65].

Ami tehát a laboratóriumi markerek profilját illeti, a hyperlipidaemia mellett, aminek hátterében a „lipidparadoxon" állhat, a tocilizumab kedvezően változtatja meg a lipidszubfrakciókat, valamint csökkenti a proatherogen lipideket, az inzulinrezisztenciát és a prothromboticus faktorokat.

A vascularis patofiziológia képalkotó vizsgálata

Ultrahangos képalkotó eljárásokkal jól vizualizálható az arteria brachialis áramlásmediált vasodilatatiója (FMD), mely az endotheldiszfunkciót jelzi; a carotis intima-media vastagságot (ccIMT), amely a manifeszt atherosclerosis jele, valamint a pulzushullám-terjedési sebességet (PWV), mely az artériafal merevségének indikátora [66]. RA-ban magunk és mások alacsony FMD-t, valamint fokozott ccIMT-t és PWV-t észleltünk [26, 47, 67-69].

Néhány kisebb vizsgálatban a tocilizumab javította az endothelfunkciót (FMD) és mérsékelte az artériafal merevségét (PWV) [63, 70, 71]. Egy vizsgálatban a stiffnessre kifejezett kedvező hatás már igen korán, 3 hónapos kezelést követően jelentkezett [72].

Egyéb szívbetegségekre gyakorolt hatás

Infúziós reakcióként mindegyik iv. biologikum, így a tocilizumab adása mellett jelentkezhet tenzióesés, arrhythmia, angina. Ez nem tekinthető CV–hatásnak, mivel az infúzió idején vagy közvetkenül utána jelentkezik, és általában reverzibilis [15, 73–77].

A NSAID szerek és kortikoszteroidok hypertensiót, idült vesebetegséget okozhatnak. Ilyen mellékhatásokat nem figyeltek meg tocilizumab esetén [78].

A korrigált QT-idő (QTc) megnyúlása fontos szerepet játszik a ritmuszavarok kialakulásában. Az elmúlt években kiderült, hogy a gyulladás és a proinflammatorikus citokinek, így az IL-6 is részt vesz a QTc-idő megnyújtásában és az arrhythmiák kialakulásában. A megnyúlt QTc-idő emellett összefüggésben áll az alapbetegség fokozott aktivitásával, a magas CRP-szinttel és az RA-s betegek megnövekedett mortalitásával is [79–81]. Egy nemrég publikált vizsgálatban a tocilizumab korrigálta a QTc-megnyúlást RA-s betegekben [80].

A szívelégtelenség és az anti-TNF-szerek összefüggése ismert. A TNF-gátlók adása ellenjavallt NYHA III-IV. stádiumú cardialis decompensatióban [82]. Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy ez a káros hatás inkább súlyos állapotú, idősebb betegekben érvényesül, és a biologikumoknak akár előnyös hatásai is lehetnek a pumpafunkcióra [83]. A tocilizumab esetében nem érvényes az, ami a TNF-gátlók és a súlyos szívelégtelenség vonatkozásában.

Az NT-proBNP a szívelégtelenség fontos biomarkere, mely összefüggést mutat a CV-halálozással [84, 85]. RA-ban az NT-proBNP fokozott mennyiségben mutatható ki, és termelődése az IL-6-hoz is kapcsolódik: az IL-6 részt vesz az NT-proBNP-regulációban és mediálja az NT-proBNP-termelés és az inzulinreztisztencia közti összefüggést [62]. Ezek alapján az IL-6-gátlás is kedvezően hathat az NT-proBNP-termelésre, de erre vonatkozóan nem találtunk még klinikai adatot.

Következtetések

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy az IL-6 kiemelt szerepet játszik az akcelerált atherosclerosisban, az azzal együtt járó gyulladásos és metabolikus eltérésekben. Egyelőre nincs olyan prospektív vizsgálatunk, melyben az IL-6R-gátló tocilizumab CV kimenetelét meg tudjuk ítélni. Retrospektív elemzések nem utalnak arra, hogy a tocilizumabkezelés mellett fokozódnának a CV-események. A „lipidparadoxonnal" összefüggésben a tocilizumab gyors gyulladáscsökkentő hatásával együtt jár a lipidszintek emelkedése, miközben az AI lényegében nem változik. A lipidszintek mellett a tocilizumab az Lp(a) szintjét is csökkenti, és a HDL összetételét javítja. A képalkotó markerek közül javítja az endothelfunkciót és csökkenti az artériák fali merevségét. Az egyéb cardialis hatásokat tekintve korrigálja a magnyúlt QTc-időt, tehát valószínűleg antiarrhythmiás hatású lehet. Tocilizumab mellett nem nő a cardialis decompoensatio, hypertensio és a vesebetegség előfordulási gyakorisága sem. Hosszú távú prospektív, kemény végpontú tanulmányok eredményeire várunk, hogy pontosabban megítélhessük a tocilizumab CV biztonságosságát.

A közleményt a Roche Magyarország Kft. támogatta.

IRODALOM

[1] Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, et al: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2007; 1108: 349-358.
[2] Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al: Accelerated atherosclerosis

in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005; 112: 3337-3347.
[3] Kaplan MJ: Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. Nat Rev Rheumatol 2009; 5: 208-217.
[4] Giles JT, Post W, Blumenthal RS, Bathon JM: Therapy Insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2: 320-329.
[5] Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. Rheumatology (Oxford) 2014, 53: 2143-2154.
[6] Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al: EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2009.
[7] Bruce IN: Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005; 19: 823-838.
[8] Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, et al: Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 852-858.
[9] Sfikakis PP, Bournia VK, Kitas G: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs increase or decrease cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? Clin Exp Rheumatol 2014, 32 (6 Suppl 87): S-8-9.
[10] Atzeni F, Turiel M, Caporali R, et al: The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2010; 9: 835-839.
[11] Turiel M, Tomasoni L, Sitia S, et al: Effects of Long-Term Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Endothelial Function in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. Cardiovasc Ther 2010; 28: e53-64.
[12] Suissa S, Bernatsky S, Hudson M: Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis Rheum 2006; 55: 531-536.
[13] van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al: Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthritis Res Ther 2006; 8: R151.
[14] Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P: Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. Nat Rev Rheumatol 2009; 5: 677-684.
[15] Gasparyan AY, Ayvazyan L, Cocco G, Kitas GD: Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research. Curr Pharm Des 2012; 18: 1543-1555.
[16] Ketelhuth DF, Hansson GK: Modulation of autoimmunity and atherosclerosis – common targets and promising translational approaches against disease. Circ J 2015; 79: 924-933.
[17] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1516-1523.
[18] Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, et al: Actemra Pharmacoepidemiology B: Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. Semin Arthritis Rheum 2015; 44: 381-388.
[19] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58: 2968-2980.
[20] Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA: Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol 2011; 38: 10-20.
[21] Váncsa A, Szekanecz Z: Hat hónapos tocilizumab-kezelés hatásossága rheumatoid arthritises betegeink ben. Magyar Reumatol 2015, 56: 163.
[22] Ibrahim I, Humphreys J, Mokhtar I, et al: Association of chemokine CXC ligand 12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis 2015; 74: 2099-2102.
[23] Ross R: Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
[24] Szekanecz Z, Kerekes G, Kardos Z, et al: Mechanisms of inflammatory atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Curr Immunol Rev 2015; 11: 1–12.
[25] Szekanecz Z: Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. Isr Med Assoc J 2008, 10: 529-530.
[26] Szekanecz Z, Soltész, P., Kerekes, Gy., : Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben. Immunol Szemle 2010, II: 4-14.
[27] Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, : Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. Nat Rev Rheumatol 2014; 10: 691-696.
[28] Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis 2011, 70: 482-487.
[29] Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N: Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 513-523.
[30] Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, et al: Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor-alpha human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. Ann Rheum Dis 2014; 73: 161-169.
[31] Peters MJ, Vis M, van Halm VP, et al: Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 958-961.
[32] Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, et al:: Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32: 252-255.
[33] Seriolo B, Paolino S, Sulli A, et al: Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2006; 1069: 414-419.
[34] Soubrier M, Jouanel P, Mathieu S, et al: Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008; 75: 22-24.
[35] Popa C, Netea MG, Radstake T, et al: Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 303-305.
[36] McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al: Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. Ann Rheum Dis 2014; 73: 124-131.
[37] Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al: Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologics and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic

review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 117-127.
[38] Johnsson H, Panarelli M, Cameron A, Sattar N: Analysis and modelling of cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol changes across the range of C-reactive protein levels in clinical practice as an aid to better understanding of inflammation-lipid interactions. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1495-1499.
[39] Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Mejias R, et al: Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm 2013; 2013: 710928.
[40] Challal S, Minichiello E, Boissier MC, Semerano L: Cachexia and adiposity in rheumatoid arthritis. Relevance for disease management and clinical outcomes. Joint Bone Spine 2015. Jul 13. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.04.010.
[41] Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al: C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. Circulation 2005; 112: 976-983.
[42] Sherer Y, Shoenfeld Y: Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2: 99-106.
[43] Bhagat K, Vallance P: Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. Circulation 1997, 96: 3042-3047.
[44] Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, et al: Relation between interleukin-6 level and subclinical intracranial large-artery atherosclerosis. Atherosclerosis 2008; 197: 326-332.
[45] Coca A, Sanz I: B cell depletion in lupus and Sjogren's syndrome: an update. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 483-488.
[46] Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. Am Heart J 2004, 148 (1 Suppl): S19-26.
[47] Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, et al: Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. J Rheumatol 2008; 35: 398-406.
[48] Hingorani AD, Casas JP: The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet 2012; 379 (9822): 1214-1224.
[49] Ibrahim I, McAllister K, Plant D, et al: Investigation of an interleukin-6 receptor gene polymorphism (rs2228145) as a predictor of cardiovascular mortality in inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis 2014; 73: 787-788.
[50] Ridker PM: Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. Eur Heart J 2014; 35: 540-543.
[51] Ridker PM, Luscher TF: Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. Eur Heart J 2014; 35: 1782-1791.
[52] Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al: An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 372-380.
[53] Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S: Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2010; 31: 451-456.
[54] Steiner G, Urowitz MB: Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. Semin Arthritis Rheum 2009; 38: 372-381.
[55] Nakata H, Steinberg SM, Koh Y, et al: Potent synergistic anti-human immunodeficiency virus (HIV) effects using combinations of the CCR5 inhibitor aplaviroc with other anti-HIV drugs. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2111-2119.
[56] Takacova M, Nogova P, Habekova M, Stanekova D: Prevalence of a 32 bp deletion in the gene for human immunodeficiency virus 1 co-receptor ccr5 in slovak population. Acta Virol 2008; 52: 261-264.
[57] Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, et al: Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2015; 17: 52.
[58] Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al:: Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 117-127.
[59] Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, et al:: Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2015 Nov 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207872
[60] McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al: Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2015; 74: 694-702.
[61] Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al: Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. PLoS ONE 2010, 5: e14328.
[62] Bradham WS, Ormseth MJ, Oeser A, et al: Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. Inflammation 2014; 37: 801-808.
[63] Makrilakis K, Fragiadaki K, Sfikakis PP, Kitas GD: Chemerin and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis after interleukin 6 receptor blockade. J Rheumatol 2015; 42: 349.
[64] Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J, et al: Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. Clin Rheumatol 2015; 34: 419-427.
[65] Dessein PH, Tsang L, Woodiwiss AJ, et al: Circulating concentrations of the novel adipokine chemerin are associated with cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2014; 41: 1746-1754.
[66] Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, et al: Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 224-234.
[67] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al: Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2008; 38: 67-70.
[68] Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA: Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2009; 38: 366-371.
[69] van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al: Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2010; 40: 389-397.
[70] Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, et al: A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2011; 219: 734-736.
[71] Kume K, Amano K, Yamada S, et al: Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. J Rheumatol 2011; 38: 2169-2171.

[72] Provan SA, Berg IJ, Hammer HB: The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. PLoS One 2015; 10: e0130709.
[73] Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, et al: Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. J Rheumatol 2004; 31: 1912-1917.
[74] Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, et al: Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. J Rheumatol 2008; 35: 1958-1965.
[75] Maxwell L, Singh JA: Abatacept for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009 Oct 7. doi: 10.1002/14651858.CD007277.pub2.
[76] Gurcan HM, Keskin DB, Stern JN, et al: A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. Int Immunopharmacol 2009; 9: 10-25.
[77] Patel AM, Moreland LW: Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. Drug Des Devel Ther 2010; 4: 263-278.
[78] Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al: Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. PLoS One 2015; 10: e0136508.
[79] Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, et al: Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. Eur J Intern Med 2013; 24: 368-374.
[80] Lazzerini PE, Acampa M, Capecchi PL, et al: Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015; 67: 332-339.
[81] Panoulas VF, Toms TE, Douglas KM, et al: Prolonged QTc interval predicts all-cause mortality in patients with rheumatoid arthritis: an association driven by high inflammatory burden. Rheumatology (Oxford) 2014; 53: 131-137.
[82] Weisman MH: What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. J Rheumatol Suppl 2002; 65: 33-38.
[83] Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G: TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. Autoimmun Rev 2005; 4: 153-161.
[84] Wright K, Crowson CS, Gabriel SE: Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases: a focus on heart failure. Heart Fail Clin 2014; 10: 339-352.
[85] Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SM, et al: N-terminal probrain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). Ann Rheum Dis 2014; 73: 684-690.

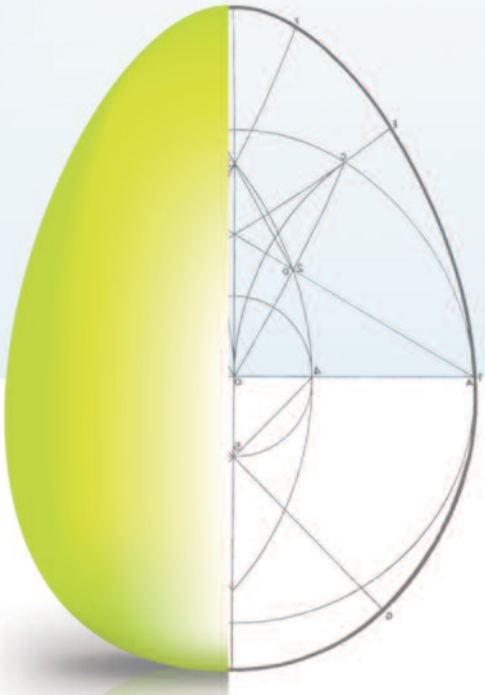
(Dr Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: szekanecz.zoltan @med.unideb.hu)

Tudta-e Ön...?

1. ... hogy honnan származik a Lipótmező elnevezés?
   1812-ben rendelet szabályozta, hogy a monarchia magyar betegeit a bécsi, prágai, lembergi elmeintézetek nem fogadhatják. A logikus indok az volt, hogy mivel Magyarországon nem létezett tébolyda, az ország az ilyen betegek ellátását nem tudta viszonozni. 1848-ban Schwartzer Ferenc javaslatot tett a kormánynak a magyar tébolyda megépítéséről. Megjelölte a legalkalmasabb helyszínt, a mára megszűnt OPNI területét, mivel az „kies fekvésű, északi szelek ellen védett és vize is bőven van". Végül, huszonkét helyszín megtekintése után Buda városa a lipótmezei telek megvásárlása mellett döntött. A telek Göbl Lipót molnár tulajdona volt, így nem az egykori királyról, hanem róla kapta a terület a Leopoldfeld, azaz Lipótmező nevet. 1868. december 6-án, 300 beteg beköltözésével megkezdte működését a Budai Magyar Királyi Országos Tébolyda.
2. ... hogy ki volt Schwartzer Ferenc?
   A REUMA-INFO 2005. évi 1. számában tollamból, helyesebben számítógépemből származó írásban a Budapesten (akkor) található 27 olyan utcát ismertettem, amelyek orvosokról kapták nevüket. Az olyanok, mint Semmelweis, Markusovszky, Bókayak, Korányiak, Hőgyes stb. közismertek, de felelevenítem a XII. kerületi Schwartzer Ferenc utcát. Nem hiszem, hogy sokan tudják, amikor elhaladnak benne, hogy kiről nevezték el a kis Gellért-hegyi utcát. Schwartzer Ferenc (1818–1889) a magyar tudományos elmekórtan megalapítója. 1852-ben jött létre a krisztinavárosi Kékgolyó utcában az általa alapított első elmegyógyintézet (ma Országos Onkológiai Intézet). Sokáig járta fővárosunkban a mondás: „bevitték a Schwartzerbe" (például 1929-ben Juhász Gyulát). Schwartzer Ferenc 1860–1866 között az egyetem magántanára volt. Ő írta az első magyar elmekórtani szakmunkát.
3. ... hogy mi volt Sosztakovics titka?
   Oliver Sachs, érdekes eseteket is publikáló new york-i neurológus írja egy helyen, hogy a The New York Timesban olvasta a „Mi volt Sosztakovics titka?" című cikket. Eszerint a világhírű orosz zeneszerző agyában, mégpedig a bal oldalkamra temporalis szarvában egy kis repeszdarab volt. Röntgenvizsgálattal ki lehetett mutatni a fémszilánkot, amely a fej mozgatásakor ide-oda vándorolt az agyban, és a nyak oldalra hajlításakor a halántéklebenyhez, a zenei területhez nyomódott. A zeneszerző állította is, ha bármikor oldalra hajtja a fejét, zenét hall. Mindig más és más dallam jelenik meg, melynek nagy hasznát veszi komponálásnál.

Gömör Béla

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**



Kifinomult egyszerűség

privigen®

Humán normál immunoglobulin

IVIG terápia egyszerűen

- **A CIDP betegek 64%-a jelentős javulást ért el Privigen terápiával[3]**
  - **legalább 1 pontos INCAT score csökkenés**
  - **izomerő pontszám (MRC) 6,9 ponttal javult (10%)**
- az első, prolinnal stabilizált 10%-os IV immunglobulin, így csökkenthető az IgG aggregáció és a Privigen anti-test terápiás funkciója megtartott[1,2]
- Csupán 25 mikrogramm/mg IgA-t tartalmaz[1]
- IVIG, amelynek biztonságosságát és hatásosságát négy prospektív, nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték ki és ennek tényét rögzítették az alkalmazási előiratban is[1]
- Az első 10%-os, prolinnal stabilizált IVIG, amely oldat formájában szobahőmérsékleten tárolható, egyszerűsítve az adagolást[1]

CSL Behring
Biotherapies for Life™

www.cslbehring.com
CSL Behring Kft. 1123 Hungary, Budapest
Alkotás u. 53. D ép. 4. em. MOM Park
Tel: +36 (1) 213 4290, fax: +36 (1) 213 4298

REFERENCIÁK:
1. Privigen alkalmazási előírás **2.** Bolli et al.: L-proline reduces IG dimer content and enhances the stability of IVIG – *Biologicals* 38 (2010) 150-157. **3.** Leger et. al: Efficacy and safety of Privigen in the treatment of subjects with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) – the PRIMA study. *Journal of the Peripheral Nervous System* 18:130-140 (2013)

Privigen alkalmazási előírás: Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió; Humán normál immunglobulin (IVIg). Tartalma milliliterenként: 100 mg (legalább 98%-os tisztaságú IgG) 50 ml-es injekciós üvegenkénti oldatban: 5 g humán normál immunglobulin; 100 ml-es injekciós üvegenkénti oldatban: 10 g humán normál immunglobulin: maximális IgA-tartalom 25 µg/ml. Humán donorok plazmájából előállítva. A Privigen megközelítőleg 250 mmol/l (tartomány: 210-290) L-prolint tartalmaz, tiszta vagy enyhén opaleszkáló, és színtelen vagy világossárga színű oldat. 320 mOsmol/kg-os hozzávetőleges ozmolaritással. **Terápiás javallatok:** ***Pótlásként felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves korig) a következő esetekben:*** PID szindrómákban; Hypogammaglobulinaemia és recurrens bakteriális fertőzések esetén CLL-ben, myeloma multiplexben, allogén haemopoeticus őssejt transzplantáción (HSCT) átesett betegeknél. Recurrens fertőzésekkel társuló congenitalis AIDS esetén. ***Immunmoduláció felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves korig):*** Primer immun thrombocytopeniában (ITP), Guillain–Barré-szindróma, Kawasaki-betegség, CIDP. **Adagolás és alkalmazás:** A dózis és az adagolási rend az indikációtól függ. *(PID) szindrómákban* az adagolási renddel egy legalább 5-6 g/l-es minimális IgG- szintet el kell érni. A javasolt egyszeri kezdő adag 0,4-0,8 g/testtömeg-kilogramm (ttkg), amit minden 3-4. héten legalább 0,2 g/ttkg-os adag követ. Az 5-6 g/l-es minimális szint eléréséhez szükséges adag nagyságrendileg 0,2-0,8 g/ttkg/hónap. *Primer immun thrombocytopenia (ITP)* 0,8-1 g/ttkg az 1. napon, amit három napon belül egyszer meg lehet ismételni vagy 0,4 g/ttkg naponta, 2-5 napig. *Guillain–Barré-szindróma* 0,4 g/ttkg/nap, 5 napon keresztül. *Kawasaki-betegség* osztott adagban 1,6- 2,0 g/ttkg-ot kell adni 2-5 nap alatt, vagy egyetlen adagban 2,0 g/ttkg-ot. A betegeknek egyidejűleg acetilszalicilsavat is kell kapniuk. *Krónikus gyulladásos demyelinisatiós polineuropathia (CIDP)** a javasolt kezdő adag 2 g/ttkg 2-5 egymást követő napra elosztva, majd fenntartó adagként minden 3. héten 1 g/ttkg 1 vagy 2 egymást követő nap alatt. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Egyes súlyos mellékhatások összefüggethetnek az infúzió sebességével. **Mellékhatások:** fejfájás, láz, hidegrázás, hasi és végtagi fájdalom, hipotónia; thrombembolia. *Haemolyticus anaemia:* haemolysissel összefüggő veseműködési zavarok/veseelégtelenség, disseminált intravascularis coagulatio izolált esetei és halálesetek fordultak elő. Vírusbiztonság: A foganatosított intézkedéseket hatékonynak tartják a burokkal rendelkező vírusok, például a humán immundeficiencia vírus (HIV), a hepatitis B vírus (HBV) és a hepatitis C vírus (HCV), valamint burokkal nem rendelkező hepatatitis A vírus (HAV) és a parvovirus B19 vírusokkal szemben. A Privigen gyakorlatilag nátriummentes. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A készítmény alkalmazását követően 3 hónapig tartó időszaknak kell eltelnie az élő, attenuált vírusvakcinákkal történő oltás előtt. **ATC kód:** J06BA02. **Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható! (alumínium lemez), lepattintható koronggal (műanyag), címke, integrált akasztóval. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76; D-35041 Marburg, Németország. EU/1/08/446/001-007. Legutóbbi módosítás dátuma: 2013. Március 15. PRIVIGEN 100 mg/ml OLDATOS INFÚZIÓ 1×100 ml injekciós üvegben, bruttó fogyasztói ár: 129 952 Ft. TB támogatás: támogatási érték nélkül, tételes elszámolás alá eső hatóanyag. Forrás: oep határozat és www.oep.hu. Módosítások: www.oep.hu. PRIVIGEN 100mg/ml OLDATOS INFÚZIÓ 1×50ml injekciós üvegben. Bruttó fogyasztói ár: 65496 Ft. TB támogatás: támogatás érték nélkül. Tételes elszámolás alá eső hatóanyag.

Lezárás dátuma: 2016.01.14
HUPRIVCIDPADW/2016/01/101

Az immunhiány klinikai jelei és diagnosztikája

Griger Zoltán

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar; Klinikai Immunológiai Tanszék

Az immunhiányos állapotok visszatérő, gyakran súlyos fertőzésekkel jellemezhető betegségek. Bár az immunhiányos állapotokat eredetileg ritka betegségeknek tekintették, manapság egyértelmű bizonyítékok vannak arra, hogy a valódi prevalencia alulbecsült. Az utóbbi időben a betegség hátterében rejtőző genetikai defektusok felismerése exponenciálisan nőtt, egyre több, korábban idiopathiásnak tekintett betegség hátterében igazolható primer immundeficiencia. A különböző entitások egy alosztályon belül is rendkívül heterogén fenotípussal rendelkezhetnek, a betegek az alapellátásból számos szakrendelőbe kerülhetnek. Az immundefektusok diverzitásának köszönhetően felismerésük nem könnyű, pedig a korai diagnózis és kezelés biztosíthatja a jobb kimenetelt és életminőséget a betegek számára. A laboratóriumi módszerek fejlődése ellenére még napjainkban is jelentős a diagnosztikai késedelem és magas a túl későn felismert, vagy elrejtőző esetek száma. Jelen összefoglaló célja, hogy szakirányonként rávilágítson az immundefektusok felismerésének alapvető elemeire, ismertesse a diagnózis felállításához szükséges központi vizsgálóeljárásokat, és bemutassa a közönséges kevert immunhiány diagnosztikájának újdonságait.

Kulcsszavak: primer immundeficiencia, közönséges kevert immunhiány, figyelmeztető jelek, fertőzés, autoimmunitás, gyulladás

CLINICAL SIGNS AND DIAGNOSIS OF IMMUNODEFICIENCIES

Immunodeficiencies are diseases characterized by recurrent, severe infections. Although primary immunodeficiencies (PID) have been recognized as rare diseases, there is epidemiological evidence suggesting that their real prevalence has been underestimated. The number of genetially defined PID has increased exponentially, especially in the past decade, and more and more, previously idiopathic, diseases will be confirmed as a PID. The variable phenotype of PID-s often make the identification of patients difficult for physicians, and despite the major advances in laboratory methods in the last years, many patients remain undiagnosed or have a substantially delayed diagnosis with adverse results on morbidity and mortality. In this review we aimed to highlight the basic warning signs of immunodeficiencies targeted to specialists, to present the relevant diagnostic procedures in primary immunodeficiencies and to introduce the novelties in the diagnosis of common variable immunodeficiency.

Keywords: primary immunodeficiencies, common variable immunodeficiency, warning signs, infections, autoimmunity, inflammation

Az immunhiány legtöbbször visszatérő, súlyos fertőzések előfordulásával jellemezhető kórállapot. A fertőzéseken túlmenően az immundefektushoz társuló immunregulációs zavar miatt gyakran észlelhetünk más betegségekre jellemző tüneteket, megnyilvánulási formákat is (pl. allergiás betegségek, autoimmun betegségek, gyulladásos bélbetegségek, lymphomák, daganatok). Az immundefektusok felosztásakor megkülönböztetünk átmeneti formákat, primer, veleszületett immundeficienciákat (PID), valamint szekunder és szerzett immunhiányos állapotokat. Az első X-hez kötött agammaglobulinaemia felfedezése óta eltelt mintegy 60 év alatt az alapkutatásban elért eredményeknek köszönhetően számos új ismerettel gazdagodtunk a betegség patogenezisével kapcsolatban. Mára már 250-en felüli különböző klinikai képpel bíró primer immundefektust írtak le, melyek többségének genetikai etiológiája is ismertté vált. Ennek következtében a primer immundefektusokat tekintve az utóbbi időben egy paradigmaváltás alakult ki. Míg korábban azt gondoltuk, hogy a primer immundefecienciák ritka, familiárisan előforduló, gyermekkorban manifesztálódó, súlyos, progresszív betegségek, manapság már egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a kórállapot igen gyakori, sporadikusan, illetve felnőttkorban is megjelenő, enyhébb formákkal is bír [1]. Jelen összefoglaló célja a primer immunhiányos állapotok felismerésével kapcsolatos új ismeretek leírása, amivel az új betegek diagnózisának felállítása hatékonyabbá válhat.

A primer immundefektusok prevalenciája, felosztása

A primer immundefektusok prevalenciája jelentősen megváltozott az utóbbi időben. Míg 15–20 éve 1 : 50 000-nek tartották a betegség előfordulási gyakoriságát, napjainkban ezt már, az IgA-hiányt is beleértve, 1 : 500 körülinek becsülik, és a PID-es betegek száma elérheti a 6 (egyes adatok szerint a 10) milliót a világban [2, 3]. Egy amerikai vizsgálatban az utóbbi 30 évben a PID incidenciája mintegy ötszörösére növekedett (1976–1980 közötti 2,4/100 000-ről 2001–2006 közötti 10,3/100 000-re), amivel párhuzamban az első tünetektől számított diagnosztikai késedelem mértéke is jelentősen csökkent, de még így is 6,7 évre tehető [2]. Az utóbbi időben már közel 300 genetikai defektust azonosítottak, amik a különböző primer immundefektusokban szerepet játszhatnak, és ez a szám évről évre nő, ami miatt a PID klasszifikációját időről időre meg kell változtatni [4, 5]. A legutóbbi két klasszifikációs beosztás között eltelt másfél évben 34 új géndefektust írtak le, és az alcsoportok száma is 9-re bővült. Mindennek hátterében az a technikai, molekuláris forradalom áll, aminek alapját a 2010 óta elérhető új generációs szekvenálás (NGS), a gyakorlatban a teljes exom szekvenálási (WES) vizsgálatok képezik [6, 7], amik felváltották a hagyományos Sanger-féle szekvenálási eljárást [8].

A legutóbbi klinikai felosztás alapján a primer immundeficienciákat a következő 9 csoportba lehet sorolni (1. táblázat),: (i) kombinált immundeficienciák (celluláris és humorális); (ii) kombinált immundeficienciák szindrómákkal; (iii) döntően antitesthiánnyal járó defektusok; (iv) immundiszregulációs betegségek; (v) a phagocyták számbeli és/vagy funkciódefektusai; (vi) a veleszületett immunitás defektusai; (vii) autoinflammációs betegségek; (viii) komplementdefektusok és (ix) PID fenokópiák [5]. A betegségeket okozó legtöbb mutáció döntően a fehérvérsejtek ontogenezisét és funkcióját befolyásolja, de vannak immunhiányt okozó, a metabolizmusban érintett úgynevezett „house-keeping" fehérjék defektusai is [9]. A legtöbb genetikai defektus recesszíven, igen nagy penetranciával, egy kisebb hányaduk autoszomális domináns (heterozigóta formában) módon öröklődik változó penetranciával. A genetikai defektusok egyik legérdekesebb tulajdonsága a hozzájuk tartozó fenotípusok heterogenitása. Ugyanazon gén különböző mutációi eltérően befolyásolhatják a transzlált fehérje funkcióját, ennek megfelelően eltérő immunológiai és klinikai fenotípust eredményezhetnek. Ennek egyik legrégibb példája a WASP gén mutációja, ami a klasszikus, X-hez kötött recesszív öröklődésű Wiskott–Aldrich-szindrómát eredményezi. A gént inaktiváló (loss of function) mutációk T- és B-sejt-diszfunkciót, következményes visszatérő fertőzéseket, thrombocytopeniát, ekzemát eredményeznek [10]. Ezzel szemben az aktiváló mutációk, amelyek inaktiválják a WASP autoinhibitorikus doménjét, thrombocytadefektus nélküli neutropeniát okoznak [11].

1. táblázat. **A primer immundefektusok felosztása**

1. Kombinált celluláris és humorális immundeficienciák
2. Kombinált immundeficienciák, jól definiált szindrómákkal (AT, WAS, HIGE, DiGeorge stb.)
3. Döntően antitesthiánnyal járó defektusok
4. Immundiszregulációs betegségek
5. Phagocytadefektusok (funkcionális, számbeli)
6. Az intrinsic és innate immunitás defektusai
7. Autoinflammatorikus betegségek
8. Komplementdefektusok
9. PID fenokópiák

Mindezek alapján látható, hogy az exponenciálisan növekvő számú defektusok, az egyre bővülő felosztás, ugyanazon géndefektushoz csatolható különböző fenotípusok és a változó penetrancia a fejlett (bár sokszor nehezen elérhető és drága) diagnosztikai lehetőségek ellenére is megnehezíti a primer immundeficienciák felismerését. Ezért az Immunológiai Társaságok Nemzetközi Uniója (IUIS) az aktuális felosztással párhuzamban egy diagnosztikai algoritmust is megjelentet a klinikusok számára [12, 13]. Ezen táblázatok használatát eredetileg betegágy mellé tervezték, és (részletességüket figyelembe véve nehézkesen, de) kiválóan alkalmasak a diagnózis felállítására, ám leginkább csak a legmagasabb szintű ellátóhelyeken alkalmazhatók. A probléma gyökerét ugyanakkor az képezi, hogy nem gondolunk elég gyakran a PID lehetőségére, és emiatt az alapvető diagnosztikai vizsgálatok is elmaradnak. Valószínűleg ennek köszönhető, hogy az egyre fejlettebb diagnosztikai lehetőségek ellenére bizonyos betegségek esetén a diagnosztikus késedelem nem csökkent szignifikánsan, és valószínűleg ma is igen nagy azon betegek száma, akik betegsége nem kerül felismerésre [14].

Mikor gondoljunk primer immundeficienciára?

A primer immundefektusok minél korábbi felismerése és kezelése alapvető jelentőségű a késői szervkárosodás és a hosszú távú kimenetel szempontjából. Ezért számos próbálkozás történt különböző figyelmeztető jelek összegyűjtésére, amelyek jelenléte fel kell, hogy keltse a gyanút a primer immundeficiencia lehetőségére, hogy célzott diagnosztikai módszereket alkalmazhassunk. Tudjuk azt is, hogy a különböző immundeficienciáknak jellegzetes kor, illetve nem szerinti megoszlásuk van. Míg például 2 éves kor alatt döntően a kombinált immundefektusok, a phagocytadefektusok és az immundiszregulációs betegségek képezik a PID döntő többségét, ezzel szemben felnőttkorban, 30 éves kor felett az antitesthiányos kórképek jelenléte dominál [15]. Ezen túlmenően a különböző fertőzési típusok is bizonyos PID kategóriákkal kapcsolhatóak össze (2. táblázat) [16]. Mindezeket

2. táblázat. **A különböző primer immundefektusokhoz társuló infekciótípusok**

Kórokozó	Antitestdefektusok	Kombinált immundeficienciák	Phagocytadefektusok	Komplementdeficienciák
Vírusok	Enterovírusok	Mindegyik, leginkább: CMV, respiratory syncytial virus, EBV, parainfluenza	Nem jellemző	Nem jellemző
Baktériumok	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae	Mint az antitestdefektusnál, valamint: Salmonella typhi, Listeria monocytogenes	S. aureus, P. aeruginosa, Nocardia asteroides, S. typhi	Mint az antitestdefektusnál, de leginkább: N. meningitidis
Mycobacterium	Nem jellemző	Nontuberculosus, beleértve a BCG-t	Nontuberculosus, beleértve a BCG-t	Nem jellemző
Gombák	Nem jellemző	Candida species, Aspergillus species, Cryptococcus neoformans, Histoplasmosis capsulatum	Candida species, Aspergillus species	Nem jellemző
Protozoonok	Giardia lamblia	Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum	Nem jellemző	Nem jellemző

alapul véve számos európai, illetve amerikai kutatási központ, valamint globális nonprofit szervezetek, mint például a Jeffrey Modell Alapítvány (JMF) készített figyelmeztető jeleket gyermekek és felnőttek számára, hogy a primer immundefektusok mihamarabb felismerésre kerüljenek [17–20]. Ezek alapján két vagy több figyelmeztető jel megléte esetén nagy valószínűséggel primer immunde-fektus áll fenn, ami miatt további diagnosztikus vizsgálatok elvégzése javasolt. Retrospektív vizsgálatokat alapul véve ugyanakkor gyermekek esetén a PID jelenlétével a szorosabb összefüggést csak a pozitív családi anamnézis, az intravénás antibiotikumok használata és a fertőzések miatti növekedésbeli elmaradás mutatott [21]. Ezzel párhuzamban igazolták, hogy a JMF által elkészített 10-10 pontból álló, figyelmeztető jeleket tartalmazó táblázat mindössze 56%-os szenzitivitású és 16%-os specificitású [22]. A validitási vizsgálat kimutatta, hogy a pozitív családi anamnézisen, az intravénás antibiotikus kezelésen és a növekedés elmaradásán kívül a figyelmeztető jelek nem alkalmasak a PID szűrésére, hiszen nem veszik figyelembe, hogy a PID nemcsak az infekciókkal, hanem más kórállapotokkal, autoimmunitással, autoinflammációval, malignitással, allergiával is társulhat. Ezért a jövőben új figyelmeztető jelek kidolgozására lesz szükség.

Az immundefektusok diverzitása és az ehhez tartozó heterogén klinikai megjelenés azt eredményezi, hogy a medicina különböző területein dolgozó szakemberekben nem merül fel a gyanú a PID-re, ezért a diagnózis felállítása késik, maradandó szervkárosodások alakulhatnak ki. Ezért kidolgoztak egy olyan, specifikus figyelmeztető jeleket tartalmazó, különböző szakorvosok számára készült ajánlást [23], ami szakirányonként rendszerezi a bizonyos immundeficienciához tartozó adott klinikai tüneteket és jeleket. Emellett tartalmazza a javaslatot is a megfelelő további szűrővizsgálat elvégzésére, az immunológiai fenotípus megállapítására, hogy ezt követően, pozitív esetben a megfelelő immunológiai centrumba kerülhessen a beteg. Az alábbiakban elsőként azokat az alapvető vizsgálatokat tüntettem fel, amelyek szükségesek az adott alcsoport szűréséhez, majd szakirányonként összegeztem a legfontosabb figyelmeztető jeleket.

Az immunhiány diagnózisához szükséges alapvető vizsgálatok

Természetesen a diagnózis felállításában rendkívül fontos a részletes és pontos anamnézisfelvétel, amely magába kell, hogy foglalja az infekciók gyakoriságát és súlyosságát, a kórokozókat és azok rezisztenciájára vonatkozó eredményeit, a képalkotó vizsgálatokat. Ismételten fontos kiemelni a családi anamnézis jelentőségét, ami nemcsak a fertőzéseket kell, hogy érintse, hanem a csecsemőhalálozást, autoimmun és hematológiai betegségeket, vérrokonházasságokat is [24]. A fizikális vizsgálatnál különös figyelmet kell fordítani a bőrre, a szájüregre (gingivostomatitis, aphthák, periodontitis, szájpenész), a nyirokszervekre (nyirokcsomók hiánya vagy megnagyobbodása, hepatosplenomegalia), valamint a neurológiai (ataxia, microcephalia) és a szemtünetekre (retinalaesiók, telangiectasia) [25].

3. táblázat. **Szűrőtesztek PID gyanúja esetén**

Lehetséges PID alcsoport	Szűrőteszt
Antitestmediált immuniás (AMI)	Teljes vérkép, IgG, IgA, IgM a szérumban Protein és poliszacharid vakcinák elleni antitest titerek
Celluláris immunitás (CMI)	Teljes vérkép, mellkas-rtg Lymphocytaalosztályok: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/CD56 Lymphocyta funkcionális vizsgálatok
Komplementdefektusok (C)	CH50 C4
Phagocytadefektus (P)	Neutrofil granulocyta szám Oxidatív burst tesztek (DHR)
Autoimmunitás	ANA, CRP, ESR
Innate immunitás (II)	Speciális tesztek

ANA: antinukleáris antitestek, CRP: C-reaktív protein,
ESR: vörösvértest-süllyedés, DHR: dihidro-rodamin teszt

A legfontosabb alapvető vizsgálatok (3. táblázat) segítségével a legtöbb alcsoport szűrését el lehet végezni. Fontos hangsúlyozni, hogy a kémiai enzimvizsgálatok, vizeletvizsgálat, HIV-teszt, gyulladásos markerek elvégzése a metabolikus betegségek és a szekunder immunhiány kizárásához szükségesek. Ezen túlmenően a szűrés körébe tartozik a különböző képalkotó vizsgálatok elvégzése is, az infekciók lokális okainak kizárása miatt. A szűrés körébé sorolható az immunglobulinszintek (IgG, IgA, IgM és IgE) meghatározása és a szérumfehérje-elektroforézis is. Fontos megjegyezni, hogy önmagában a csökkent immunglobulinszint normális antigénspecifikus IgG-termeléssel inkább másodlagos hypogammaglobulinaemiára utal, míg a közel normális IgG melletti csökkent szelektív IgG-titer már primer immunhiányra jellegzetes [26]. Az áramlási citométerrel végzendő vizsgálatok közé tartozik a lymphocyta-alpopulációk meghatározása (CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD16, CD56), ami lymphoma kimutatására is alkalmas lehet, valamint az in vitro lymphocytaproliferációs tesztek, úgymint mitogén- (phytohaemagglutinin, CD3) stimuláció, antigén- (tetanus, candida) stimuláció; IGRA- (quantiferon) teszt. A phagocytafunkciók vizsgálatára alkalmas tesztek közé tartoznak az oxidatív burst tesztek, melyek közül manapság már az áramlási citométerrel vizsgálható dihidrorodamin (DHR) teszt kezdi háttérbe szorítani a nitroblue tetrazolium tesztet és a kemilumineszcencián alapuló módszereket. Komplementdefektusok gyanúja esetén szűrőmódszerként az összkomplement-aktivitás (CH50) mérését javasolják, ami a klasszikus útvonal funkcióján alapszik. Csökkent szintek esetén az egyes individuális komplementszintek mérése javasolt (C3, C4, C1E-INH). A kiszűrt betegek esetében a pontos diagnózis igen gyakran kizárólag speciális, jól felszerelt immunológiai, genetikai laboratóriumot igényel. Idetartoznak az enzimvizsgálatok (adenozin-deamináz, purinnukleozid-foszforiláz), NK-cytotoxicitas, citoplazmatikus molekula meghatározás, citokinvizsgálatok (IL-12, IL-23, IFN-gamma), Toll-like receptor tesztek (IRAK4, MYD88, NEMO, UNC-93B, ADAM17, IL-36Ra), családfavizsgálat, genetikai tesztek stb. [26].

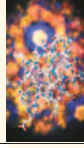
Figyelmeztető jelek primer immundefektusra szakirányonként

Fül-orr-gégészet, pulmonológia

Mind a gyermekkori, mind a felnőttkori immunhiányos állapotok egyik vezető tünete a felső, illetve alsó légúti infekció, ezért gyakran a betegek a fül-orr-gégészeti (FOG), illetve tüdőgyógyászati ambulanciára kerülnek az alapellátásból. A PID-hez társuló leggyakoribb fertőzés a pneumonia, ami a betegek 20,1%-ában fordul elő. Ezt követi a hasmenés (13,7%), sinusitis (10,3%) és az otitis media (9,6%) [27]. A visszatérő sinusfertőzés előfordulása 19–98%-ra tehető PID-es betegekben [28-29]. A tüdőgyógyászaton, FOG-on előforduló, PID-re jellegzetes klinikai eseményeket és az ehhez tartozó immundefektust, valamint a szükséges szűrőmódszert a 4. táblázat tartalmazza.

Gasztroenterológia

A primer immundefektusok gyakori gastrointestinalis manifesztációi a malabszorbció, hepatomegalia és a gyulladásos bélbetegség (IBD). Wood és munkatársai tanulmánya alapján a kezdeti tünet a PID-es betegek 6-19%-ában a hasmenés és a gastrointestinalis fertőzés [28]. Egy másik 930 PID-es beteget vizsgáló munka során igazolták, hogy a hasmenés a betegek 40,4%-ában fordult elő [27]. A visszatérő giardiasis antitestdefektusra utalhat [30]. A legfontosabb patogének a következők: rotavirus, Campylobacter, enterovírusok, Cryptosporidium parvum, Salmonella spp., Clostridium difficile [31]. A S. aureus által okozott májtályog krónikus granulomatosus betegségben és hiper-IgE-szindrómában (HIES) fordul elő (5. táblázat). Fontos kiemelni, hogy a korai gyermekkorban jelentkező IBD hátterében mindenképpen keresni kell monogénes defektusokat (pl. IL-10/IL10R deficiencia), különösen, ha pozitív a családi anamnézis, nem típusos az endoszkópos, illetve a szövettani kép, súlyos a betegséglefolyás és a szokványos kezelés nem hatékony, mert ez esetben más terápiás lehetőségek, pl. haemopoeticus őssejt transzplantáció jöhet szóba [32, 33].



4. táblázat. **Figyelmeztető jelek primer immundefektusra: pulmonológia, fül-orr-gégészet**

Klinikai esemény	PID	Vizsgálat
Pneumonia (extracell. bakt) és otitis/sinusitis	Antitesthiány Komplementdeficiencia	AMI C, ANA
Pulmonalis abscessus Pneumatokele	HIES (pneumona: St. aureus; ekzema, mycosis, hypermobilitas, facialis abnormalitás)	IgE, eosinophilia
Staphylococcus/fungalis pneumonia	CGD HIES G6PD	P IgE, eosinophilia G6PD-aktivitás
P. jiroveci pneumonia	T-sejt-def./CD4+ lymphopenia CD40L-def. WAS	CMI, AMI Lymphoproliferatiós teszt
Mycobacterium tuberculosis/ atípusos mycobacterium pneumonia	T-sejt-def. CD40L–def. Mendeli fogékonyság Mycobact. betegségre	CMI, AMI CMI, AMI II

AMI: antitestmediált immunitás, ANA: antinukleáris antitestek, CMI: celluláris immunitás, II: innate immunitás, P: phagocytosis, G6PD: glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz-deficiencia, HIES: hiper-IgE-szindróma

5. táblázat. **Figyelmeztető jelek primer immundefektusra: gasztroenterológia**

Klinikai esemény	PID	Vizsgálat
Krónikus hasmenés	Antitesthiány	AMI
IBD	T-sejt deficiencia	CMI, AMI
Autoimmun enteropathia, hasmenés, hypothyreosis, ekzema, thrombocytopenia, AIHA, neonatalis diabetes	IPEX	CMI, Coombs, sTSH, ANA
Perzisztáló candidiasis	T-sejt-def. Krónikus mucocutan candidiasis APECED	CMI, T-sejt Lymphoproliferatiós teszt Candida lymphoproliferatiós teszt ANA, endokrin vizsgálatok, P
Súlyos, akut hasi kórképet utánzó hasi fájdalom	HANO	C
Májtályog	CGD HIES	P IgE, eosinophilia
IBD gyermekkorban	CGD IL-10/IL10R deficiencia	P II

AMI: antitestmediált immunitás, ANA: antinukleáris antitestek, CMI: celluláris immunitás, II: innate immunitás, P: phagocytosis, IPEX: immunodiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött, APECED: autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia; HANO: hereditaer angiooedema, CGD: krónikus granulomatosus betegség, HIES: hiper-IgE-szindróma

Infektológia

A fertőző betegségek a primer immundeficienciák leggyakoribb megnyilvánulásai, ezért a mindennapi gyakorlatban az infektológusok sokszor találkozhatnak immunhiányos betegekkel. Minden beteget, akinek súlyos vagy visszatérő fertőzése van, opportunista vagy szokatlan kórokozóval fertőződött, ki kell vizsgálni PID irányában (6. táblázat), természetesen a HIV-fertőzés kizárásával párhuzamosan. A gennykeltő, tokos baktériumok (Streptococcus pneumoniae, Haemo-

6. táblázat. **Figyelmeztető jelek primer immundefektusra: infektológia**

Klinikai esemény	PID	Vizsgálat
Extracelluláris baktérium infekció	Antitesthiány Komplementdeficiencia Neutropenia IRAK-4, MyD88	AMI C, ANA P II
Neisseria meningitidis infekció S. aureus és Gram-negatív baktérium infekció (Serratia marcescens, Burkholderia cepacia és gladioli, Nocardia spp, Chromobacterium violaceum, Granulobacter bethesdensis)	Komplement deficiencia CGD HIES	C, AP50 P IgE, eosinophilia
P. jiroveci Aspergillus Candida albicans	T-sejt-def. CD40L–def. HIES CGD	CMI AMI IgE, eosinophilia P
Herpes	T- és NK-sejt-defektusok	CMI
Giardiasis	Antitesthiány	AMI
BCG, rotavirus, varicella oltások komplikációi	SCID, CGD	CMI és/vagy II és/vagy P
Szövődményes oralis poliovakcináció	Antitestdefektusok	AMI
Cryptosporidium, Isospora rekurrens infekciók	CD40L–def. CVID	AMI
FUO	Autoinflammatorikus betegségek	ANA, CRP, kenet

AMI: antitestmediált immunitás, ANA: antinucleáris antitestek, CMI celluláris immunitás, II: innate immunitás, P: phagocytosis, CGD: krónikus granulomatosus betegség, HIES: hiper-IgE-szindróma, SCID: súlyos kevert immundeficiencia, CVID: közönséges kevert immunhiány; CRP: C-reaktív protein

philus influenzae) által okozott fertőzések gyakran fordulnak elő antitest- és komplementdefektusokban. A Neisseria által okozott meningitis vagy szepszis esetén szintén a komplementrendszert kell vizsgálni [34]. Emellett fontos tudni, hogy az agammaglobulinaemiás és közönséges kevert immunhiányos (CVID) betegek esetében sokkal nagyobb a kockázata súlyos, gyakran fatális enterovirusfertőzéseknek, mint pl. echo-, polio- vagy Coxsackie-vírus-fertőzéseké. Ez esetben a központi idegrendszer szinte mindig érintett, és egyéb szisztémás tünetekkel is járhat (izom, ízület), magas mortalitással társul [30, 35]. Szövődményes BCG-oltás több mint 50%-ban fordul elő súlyos kevert immunhiányban (SCID), és több mint 17%-ban CGD-ben, ami szintén fontos figyelmeztető jel PID-re [36].

Bőrgyógyászat

A primer immunhiányos betegek számos bőrtünettel rendelkezhetnek, úgymint gombás, bakteriális vagy vírusos bőrfertőzések, ekzema, erythroderma; autoimmun betegségek bőrmanifesztációi (SLE, scleroderma; vasculitis; granuloma), vagy jellegzetes szindrómára utaló elváltozások (telangiectasia, vitiligo stb.) [37-38]. Egy 210 gyermekkori PID-es beteg adatait feldolgozó tanulmányban (68 antitestdefektus, 22 CID, 57 phagocytadefektus, 63 egyéb PID) a betegek 31,9%-ban volt bőrtünet a PID diagnózisának felállítását megelőzően [39]. Ekzema, magas IgE-szint esetén nagyon gyakran allergológiára kerülnek a betegek valamilyen ételallergiára gyanakodva, ugyanakkor ezen tünetek előfordulnak számos primer immundefektusban is (SCID, IPEX, WAS, DOCK8, HIES) [40]. Ezért fontos a leggyakoribb tünetek és PID irányú szűrővizsgálatok ismerete a bőrgyógyászok számára is (7. táblázat).

Hematológia, onkológia

Autoimmun haemolyticus anaemia, thrombocytopenia és neutropenia gyakran fordul elő CVID-ben és szelektív IgA-hiányban [41]. A neutropenia emellett XLA-ban, CD40L-deficienciában, SCID-ben és Shwachman–Diamond-szindróma-

7. táblázat. **Figyelmeztető jelek primer immundefektusra: bőrgyógyászat**

Klinikai esemény	PID	Vizsgálat
Ekzema	WAS	CMI, AMI
	HIGE	IgE, eosiophilia
	IPEX	CMI, ANA, sTSH, Coombs
	SCID	CMI
Mycobacterium bőrfertőzések	T-sejt-deficiencia	CMI
	Hiper-IgM	AMI
	CGD	P
Telangiectasia	AT	AMI, AFP
Disszeminált szemölcs, herpes	Warts, hypogammaglobulinaemia, fertőzések	AMI, CMI, lymphoproliferatiós teszt
	Myelokathexis (WHIM) sz.	
	DOCK8-deficiencia	

AMI: antitestmediált immunitás, ANA: antinukleáris antitestek, WAS: Wiskott–Aldrich-szindróma, CMI: celluláris immunitás, II: innate immunitás, P: phagocytosis, IPEX: immunodiszreguláció, polyendocrinopathia, enteropathia, X-hez kötött; CGD: krónikus granulomatosus betegség, HIES: hiper-IgE-szindróma, SCID: súlyos kevert immundeficiencia, AT: ataxia-telangiectasia; DOCK8: dedicator of cytokinesis 8

ban is megjelenik [42, 43]. A tumorokat illetően szintén sokkal magasabb a rizikó az átlagpopulációhoz viszonyítva. Ennek hátterében a károsodott tumor elleni immunitás és az onkogén vírusfertőzések (pl. EBV, herpesvirus 8) állhatnak. Leggyakrabban lymphomák (non-Hodgkin 48,6% és Hodgkin 10%), valamint gyomorrák fordulnak elő [44, 45]. A CVID esetében a lymphoma előfordulási aránya 8,2% volt egy amerikai tanulmányban [46], amelyen belül a non-Hodgkin B-sejtes lymphomák voltak a leggyakoribbak. A legfontosabb hematológiai figyelmeztető jeleket a 8. táblázat tartalmazza.

Újdonságok a CVID diagnosztikájában

A CVID a leggyakoribb felnőttkori immunhiányos állapot, ami heterogén, poligénes betegségcsoportot reprezentál [47]. A pontos genetikai háttér a mai napig nem ismert minden részletében, és nincsen olyan egyedüli laboratóriumi vagy klinikai marker sem, ami alapján egyértelműen felállítható a diagnózis. A klinikai tünetek kialakulása a korai gyermekkortól a késői felnőttkorig előfordulhat, de a legfontosabb laboratóriumi jel a csökkent, általában 5 g/l alatti IgG-szint [48]. A diagnózis felállítása rendkívüli jelentőségű, hiszen az

8. táblázat. **Figyelmeztető jelek primer immundefektusra: hematológia**

Klinikai esemény	PID	Vizsgálat
Thrombocytopenia (kis méretű)	WAS	CMI, AMI
Autoimmun cytopenia (AIHA, ITP)	CVID	AMI, ANA
Láz, splenomegalia malignitás nélkül	Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	Vérkép, triglicerid, ferritin, EBNA
Lymphadenopathia + splenomegalia, cytopenia fertőzés és malignitás nélkül	Autoimmun lymphoproliferatiós betegség	Magas α/β kettős negatív T-sejt (CD3+ CD4–CD8–),
	Apoptózisdefektus	ANA, CRP
Neutrofil granulocyták kvantitatív vagy kvalitatív defektusa	Neutropenia	P
	CGD	Leukocytosis, CD18+ sejtek
	LAD	Nagy citoplazmagranulumok
	Chediak–Higashi	

WAS: Wiskott–Aldrich-szindróma; AMI: antitestmediált immunitás, CVID: közönséges kevert immunhiány; ANA: antinukleáris antitestek, EBNA: Epstein–Barr nukleáris antigén, CMI celluláris immunitás, P: phagocytosis, CGD: krónikus granulomatosus betegség, LAD: leukocytaadhéziós defektus

intravénás immunglobulin (IVIG) vagy a subcutan immunglobulin (SCIG) pótló kezelés jelentősen javítja mind a betegek élettartamát, mind életminőségüket [49]. A korábbi 1999-es ESID kritériumok hiányosságait és nehézségeit a 2014-ben megjelent új ESID regiszter kritériumrendszer (9. táblázat) hívatott kijavítani [50]. Az egyik legfontosabb változást a korábbi kritériumokhoz képest az eredményezte, hogy megtudtuk, hogy a CVID-es betegek döntő többségének memória-B-sejt-működése megváltozott, izotípusváltott (CD19, CD27 pozitív, switched) memória-B-sejt-aránya pedig csökkent [51]. Ennek kimutatása pedig viszonylag rövid idő alatt elvégezhető áramlási citométerrel. Ezáltal jelentős idő spórolható meg a diagnózis felállításához, hiszen nincs minden esetben szükség a heteket, hónapokat igénylő, vakcinákra adott válasz lemérésére. Ezen túlmenően a vakcinák kiválasztási és a válaszok interpretálásának nehézségei (melyik vakcina, milyen szint tekinthető kórosnak, korábbi immunizáció történt-e gyermekkorban stb.) is megkerülhetők. A másik fontos újdonság, hogy a laboratóriumi kritériumok mellett legalább egy klinikai kritériumnak is jelen kell lennie az alábbiak közül: fertőzésre való fogékonyság, autoimmunitás, poliklonális lymphoproliferatio, granulomatosus betegség vagy antitesthiányos családtag. Természetesen a csökkent IgG- és IgA/IgM szint legalább kétszeri igazolása, másodlagos immunhiány, valamint T-sejt-defektus kizárása és a 4 év feletti életkor szintén elengedhetetlen a diagnózishoz [50].

9. táblázat. **A CVID revideált ESID (2014) diagnosztikus kritériumai**

Legalább egy az alábbiak közül:
- fokozott hajlam fertőzésre
- autoimmun manifesztáció
- granulomatosus betegség
- mással nem magyarázható poliklonális lymphoproliferatio
- antitestdefektusra pozitív családi anamnézis

ÉS jelentősen csökkent IgG- és IgA-szintek (és/vagy alacsony IgM-szinttel), ami legalább két alkalommal mért, <2SD-vel alacsonyabb a korhoz illesztett referenciatartománytól
ÉS legalább egy az alábbiak közül:
- alacsony vakcinára adott antitestválasz (és/vagy alacsony izohemagglutinin-titer); azaz a vakcinára adott protektív szint hiányzik
- alacsony switched memória B–sejt-szám (<70%-a a korhoz illesztett normálértéknek)

ÉS a hypogammaglobulinaemia másodlagos okai kizárásra kerültek
ÉS a diagnózis 4 éves kor felett kerül megállapításra (de a tünetek kezdődhetnek korábban)
ÉS nem igazolható T-sejt-defektus, amit az alábbiak közül legalább 2 jelenléte definiál
- CD4 sejtszám/mikroliter: 2–6 év: <300; 6–12 év: <250; >12 év: <200
- Naiv CD4%: 2–6 év: <25%; 6–12 év: <20%; >12 év: <10%
- Hiányzó T-sejt-profliferáció

http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria

Következtetések

Ahhoz, hogy eljuthassunk az immunhiány gyanújától a diagnózisig, a legfontosabb, hogy felmerüljön a fertőzések, különböző tünetek hátterében az immunhiány lehetősége. Az utóbbi időkben számos új primer immundeficienciát azonosítottak, ami gyakran csak felnőttkorban manifesztálódó, specifikus fertőzésekre való fogékonysággal jellemezhető. Elmondható, hogy a primer immundeficienciák rendkívül heterogén fenotípusúak és nagy diverzitásúak, ezért a betegek gyakorlatilag bármely szakrendelésen megjelenhetnek panaszaikkal. Ezért kulcsfontosságú a különböző szakorvosok képzése a PID felismerésére ahhoz, hogy a késői szövődményeket megelőzzük, hogy „előkerüljenek" azok a betegek, akik az incidenciaadatokat figyelembe véve jelenleg is „felismeretlenül" szenvednek a betegségtől. Ebben a képzésben alapvető szerepe kell, hogy legyen a klinikai immunológusoknak, hogy már az alapellátás során felmerüljön a gyanú, és a szűrővizsgálatok elinduljanak. A fent bemutatott különböző szakterületeket célzó figyelmeztető jelek ebben segíthetnek, bár figyelembe kell venni, hogy mindezekre hatással lehetnek a világ eltérő részein jelen lévő szocioökonómiai és környezeti tényezők. Fontos lenne emellett, hogy javuljon a különböző szakmák (ideértve a labordiagnosztikát is) közötti kommunikáció, amivel egyszerűsödhetnének a betegutak is. Ezen túlmenően szintén fontos a betegszervezetek jelenléte és támogatása, amelyek feladata az információátadáson, figyelemfelkeltésen kívül a már diagnosztizált betegek és hozzátartozók segítése is.

IRODALOM

[1] Casanova JL, Abel L: Primary Immunodeficiencies: A Field in Its Infancy. Science 2007; 317: 617.
[2] Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, et al: Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population based cohort study. Mayo Clin Proc 2009; 84: 16–22.
[3] Bousfiha AA, Jeddane L, Alial F, et al: Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought. J Clin Immunol. 2013; 33: 1–7.
[4] Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol 2014; 5: 162. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
[5] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al: Primary Immunodefici-ency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015; 35: 696-726.
[6] Conley ME, Casanova JL: Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. Curr Opin Immunol 2014; 30: 17–23.
[7] Fodil N, Langlais D, Gros P: Primary Immunodeficiencies and Inflammatory Disease: A Growing Genetic Intersection. Trends Immunol 2016; 37: 126–40.
[8] Picard C, Fischer A: Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. Eur J Immunol 2014; 44: 2854–2861.
[9] Parvaneh N, Quartier P, Rostami P, et al: Inborn errors of me-

tabolism underlying primary immunodeficiencies. J Clin Immunol 2014; 34: 753–771.
[10] Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD: Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott–Aldrich syndrome. Curr Opin Hematol 2011; 18: 42–48.
[11] Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, et al: Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. Nat Genet 2001; 27: 313–317.
[12] Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al: A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. J Clin Immunol 2013; 33: 1078–87.
[13] Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al: The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2015; 35: 727–38.
[14] Gathmann B, Goldacker S, Klima M, et al: The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). Clinical and Experimental Immunology 2013; 173: 372–380.
[15] Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, et al: Primary Immunodeficiency Diseases in Different Age Groups: A Report on 1,008 Cases from a Single Brazilian Reference Center. J Clin Immunol 2013; 33: 716–724.
[16] Notarangelo LD: Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S182–94.
[17] Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs [2013-01-30]. Available from: http://www.info4pi.org/aboutPI/index.cfm?section=aboutPI&content=warningsigns. Accessed 22 May 2013.
[18] European Society for Immunodeficiencies. 10 Warning Signs of PID-General [2013-01-30]. Available from: http://www.esid.org/clinical-10-warning-signs-of-pid-general-339-0. Accessed 22 May 2013.
[19] US Immunodeficiency Network. Disease Registry [1992]. Available from: http://www.usidnet.org/pub/Disease-Regis-try. Accessed 22 May 2013.
[20] Immune Deficiency Foundation. About Primary Immunodeficiency Diseases. Available from: http://primaryimmune.org/-about-primaryimmunodeficiency-diseases. Accessed 22 May 2013.
[21] Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, et al: Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. Pediatrics 2011; 127: 810–6.
[22] Arkwright PD, Gennery AR: Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. Ann NY Acad Sci 2011; 1238: 7–14.
[23] Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al: Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. J Clin Immunol 2014; 34: 10–22.
[24] Bonilla FA, Stiehm ER, Wood RA, et al: Laboratory evaluation of the immune system. www.uptodate.com
[25] de Vries E in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members: Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. Clinical and Experimental Immunology, 2012; 167: 108–119.
[26] Pasternack MS, Stiehm ER, Feldweg AM: Approach to the adult with recurrent infections; www. uptodate.com; last updated: Jan 31, 2013
[27] Rezaei N, Aghamohammadi A, Moin M, et al: Frequency and clinical manifestations of patients with primary immunodeficiency disorders in Iran: update from the Iranian Primary Immunodeficiency Registry. J Clin Immunol 2006; 26: 519–32.
[28] Wood P, Stanworth S, Burton J, et al: Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clin Exp Immunol 2007; 149: 410–23.
[29] Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, et al: Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. Am J Otolaryngol 2008; 29: 385–92.
[30] Fried AJ, Bonilla FA: Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 396–414.
[31] Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al: X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore) 2006; 85: 193–202.
[32] Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J: The history of genetics in infl ammatory bowel disease. Annals of Gastroenterology 2014; 27: 294–303.
[33] Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al: The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2014; 147: 990-1007.
[34] Grimnes G, Beckman H, Lappegård KT, et al: Recurrent meningococcal sepsis in a presumptive immunocompetent host shown to be complement C5 deficient—a case report. APMIS 2011; 119: 479–84.
[35] Halliday E, Winkelstein J, Webster AD: Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. J Infect 2003; 46: 1–8.
[36] Mazzucchelli JL, BuzolinM, VilelaMS, et al: Severe combined immunodeficiency in Brazil: a multi-center analysis of demographics; clinical features regarding BCG infection and out-come in 33 patients. J Clin Immunol 2011; 31 (Suppl 1): S1–71.
[37] Sillevis Smitt JH, Wulffraat NM, Kuijpers TW: The skin in primary immunodeficiency disorders. Eur J Dermatol 2005; 15: 425– 32.
[38] Lehman H: Skin Manifestations of Primary Immune Deficiency. Clinic Rev Allerg Immunol 2014; 46: 112–119. doi 10.1007/s12016-013-8377-8.
[39] Moin A, Farhoudi A, Moin M, et al: Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. Iran J Al-lergy Asthma Immunol 2006; 5: 121–6.
[40] Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS: Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1054–62.
[41] Cunningham-Rundles C: Hematologic complications of primary immune deficiencies. Blood Rev 2002; 16: 61–4.
[42] Cabral-Marques O, Schimke LF, Pereira PV, et al: Expanding the clinical and genetic spectrum of human CD40L deficiency: the occurrence of paracoccidioidomycosis and other unusual infections in Brazilian patients. J Clin Immunol 2012; 32: 212–20.
[43] Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, et al: Neutropenia in Iranian patients with primary immunodeficiency disorders. Haematologica 2005; 90: 554–6.
[44] Gross TG, Shiramizu B: Lymphoproliferative disorders and malignancies related to immunodeficiencies. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 748– 767.
[45] Kersey JH,Shapiro RS,Filipovich AH: Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: S10–S12.
[46] Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al: Morbidity and mor-tality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012; 119: 1650–1657.
[47] Park JH, Resnick ES, Cunningham-Rundles C: Perspectives on comon variable immunedeficiency. Ann NY Acad Sci 2011; 1246: 41–9. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06338
[48] Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al: Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. Clin Infect Dis 2008; 46: 1547–54. doi:10.1086/587669
[49] Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, et al: New diagnostic criteria for common variable immunedeficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutane-ous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2013; 174: 203–11. doi:10.1111/cei.12178
[50] http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria
[51] Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al: The EURO class trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood 2008; 111: 77–85. doi:10.1182/blood-2007-06-091744

(Dr. Griger Zoltán, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond út. 22. Tel./Fax: 52-255-218, e-mail: grigerz@gmail.com)

Biotest

From Nature for Life

Intratect®

50g/l oldatos infúzió
100g/l oldatos infúzió

Immunglobulin
ahogy a természet
megalkotta

a természetest
továbbadni

Összetétel: 1 ml Intratect tartalmaz 50 mg illetve 100 mg normál immunglobulint, melynek legalább 96%-a IgG (57% IgG1, 37% IgG2, 3% IgG3, 3% IgG4). IgA tartalom: max 2 mg/ml, illetve 1,8 mg/ml. Segédanyagok: glicin, injekcióhoz való víz. **Javallatok:** Szubsztitútiós terápia felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél: Csökkent ellenanyag-termeléssel járó elsődleges immunhiányos szindrómák. Hypogammaglobulinnaemia és visszatérő bakteriális fertőzések krónikus lymphoid leukémiában szenvedő betegek esetében, akiknél az antibiotikum profilaxis sikertelennek bizonyult. Hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések plateau fázisban lévő myeloma multiplexes betegek esetében, akik a pneumococcus elleni oltásra nem reagáltak. Hypogammaglobulinaemia allogén haemopoeticus őssejt-transzpantáción (HSCT) átesett betegeknél. Congenitalis AIDS visszatérő bakteriális fertőzésekkel. Immunmoduláció felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél : Primer immunthrombocytopeniás purpura (ITP) magas vérzési kockázatú vagy mütét előtt álló betegeknél, a thrombocytaszám korrigálása. Gullian-Barré-szindróma. Kawasaki-betegség. **Ellenjavallat:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** hidegrázás, fejfájás, láz, hányás, allergiás reakciók, alacsony vérnyomás, ízületi és enyhe hát környéki fájdalom. Ritkán hirtelen vérnyomásesést, vagy kivételesen anafilaxiás sokkot is okozhat, akkor is ha korábbi alkalmazás során nem jelentkezett túlérzékenységi reakció. **Kiszerelési egységek:** használatra kész oldat 20 ml-es (1 g), 50 ml-es (2,5 g), 100 ml-es (5 g), 200 ml-es (10 g) illetve 10 ml-es (1 g), 50 ml-es (5 g), 100 ml-es (10 g), 200 ml-es (20 g) injekciós üvegben. Kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előiratát! OGYI-eng. száma: OGYI/45411/2012; OGYI/43198/2013. Dokumentumok lezárásának dátuma: 2015.02.10.

Biotest Hungaria Kft. H-2045 Törökbálint, Torbágy u. 15/A. www.biotest.hu

INTRAspec15
2015. febru r 11. 7:53:20

Immunglobulin-G-pótlás rituximabasszociált hypogammaglobulinaemiában

Szamosi Szilvia, Szekanecz Zoltán

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Az anti-CD20 rituximab terápiát a gyulladásos reumatológiai és autoimmun betegségekben is hatékonyan alkalmazzuk remisszióindukciós, majd fenntartó kezelésként. A hosszú távú használat során a humorális immunitásra gyakorolt hatása és az infekció kockázatának növekedése miatt ezek a betegek szorosabb követést igényelnek. A hypogammaglobulinaemia időben történő felismerésére szükségszerű az immunglobulinszintek rendszeres monitorozása, és a visszatérő fertőzések megelőzésére a rituximabbal kezelt betegek kisebb hányadában intravénás immunglobulinpótlás válhat szükségessé.

Kulcsszavak: rituximab, hypogammaglobulinaemia, szisztémás autoimmun betegségek, immunglobulinpótlás

IMMUNGLOBULIN G REPLACEMENT FOR THE TREATMENT OF RITUXIMAB-ASSOCIATED HYPOGAMMAGLOBULINAEMIA

Rituximab is an effective therapy for remission induction and maintenance in patients with rheumatoid arthritis and systemic autoimmune diseases. The effect on humoral immunity and infection risk with long term rituximab use requires close follow-up of these patients. Regular immunglobulin monitoring is indicated with repeat rituximab dosing to identify the small minority of patients with progressively falling immunglobulin G levels. In this patient population with severe recurrent infections hypogammaglobulinaemia necessitates intravenous immunglobulin replacement therapy.

Keywords: rituximab, hypogammaglobulinaemia, systemic autoimmune diseases, immunglobulin replacement

Bevezetés

Az anti-CD20 monoklonális antitest rituximab (RTX) terápia első vonalban történő alkalmazása a felnőtt B-sejtes non-Hodgkin-lymphomák (B-NHL) prognózisát egyértelműen javítja, de egyre szélesebb körben használjuk terápiarefrakter esetekben, a reumatológiai gyakorlatban a szisztémás autoimmun betegségek kezelésére is. A szert 1997-ben törzskönyvezték B-NHL [1], 2006-ban rheumatoid arthritis (RA) [2], majd 2011-ban ANCA-asszociált vasculitisek (AAV) kezelésére [3], de a fenti kórképek mellett a szisztémás lupus erythematosus (SLE) [4], terápiarefrakter inflammatorikus myopathiák (IIM) [5] vagy idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) [6] kimenetelét is kedvezően befolyásolja.

Ismert, hogy a CD20-at a perifériás B-sejtek nagy számban expresszálják, ellentétben a csontvelői és érett plazmasejtekkel, így tehát a prekurzor sejtekből történő B-sejt-regenerációt a rituximab nem gátolja. Az RTX által okozott perifériás B-sejtdepléció időtartama általában 6–12 hónap. A létrejött hypogammaglobulinaemia legtöbbször átmeneti, nem súlyos fokú, ennek megfelelően a kezelés során a szérum teljes immunglobulinszint és a vakcinációs antitestek szintje stabil marad. Ugyanakkor a betegek kisebb hányadában megfigyelték az elhúzódó B-sejt-depléció következtében kialakult másodlagos humorális immundeficiencia kialakulását. RTX-szel kezelt autoimmun betegekben a hypogammaglobulinaemia gyakoriságáról és súlyosságáról, valamint az ezzel járó fokozott infekciókockázatról nincsenek pontos adataink, elsősorban retrospektív és kisebb kohorszvizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre. Ilyen esetekben intravénás immunglobulin-pótlás lehet indokolt, mely csökkenti az infekciók előfordulását [7].

Tekintettel arra, hogy a betegek többségében a kumulatív RTX-dózis az ismételt ciklusok – a jelenleg már második évtizede rendelkezésre álló biológiai terápia – alkalmazásával nő a potenciális mellékhatások előfordulási valószínűsége, az ezek mellett kialakuló másodlagos immunhiány irodalmának áttekintése mindenképpen időszerű.

A B-sejtek érési folyamata, a CD20 és az anti-CD20 monoklonális antitest hatásmechanizmusa

A B-sejtek a csontvelőben termelődnek, majd a perifériás lymphoid szövetekbe vándorolnak, ahol az antigénspecifikus

immunválasz folyamatában vesznek részt. A perifériás vérben keringő B-sejtek egyik altípusa az ún. tranzicionális B-sejtek csoportja, melyek – a normál homeosztázisban részt vevő – érett naív B-sejtekké differenciálódó sejtek. A további B-sejt-aktiváció és -differenciáció már antigénstimulus hatására következik be a B-sejt receptor komplexen (BCR) keresztül. A B-sejt-aktiváció egyik lehetősége a T-sejt-dependens útvonal, mely a lymphoid szövetek germinális centrumában megy végbe, vagy a lép marginális zónájában a T-sejtektől független módon. Az immunglobulin (Ig) nehéz és könnyű lánc variábilis régiójában bekövetkező szomatikus hipermutációk következtében a megfelelő Ig-osztály-váltás eredményeképpen különböző effektorfunkciókkal ellátott aktivált B-sejtek jönnek létre. A differenciálódás befejeztével a hosszú távú immunológiai memória kialakulásáért és az ellenanyagtermelésért felelős memória-B-sejtek és plazmasejtek képződnek [8].

A CD20 az érett és malignus B-sejtekre jellemző differenciációs antigén, amelyet sem az éretlen B-sejtek, sem pedig az érett plazmasejtek nem expresszálnak. Fontos szerepe van – a kalciuminflux befolyásolásával – a B-sejt-aktiváció és -proliferáció jelátviteli útvonalaiban. A rituximab egy kiméra antitest, mely egyrészről humán IgG1 Fc-részt és egér könnyű és nehéz lánc variábilis régió szekvenciákat tartalmaz. Az antitest a humán CD20 antigénhez kapcsolódva 3 fő útvonalat aktiválva fejti ki hatását; ezek a komplementdependens citotoxicitás (CDC), az antitestdependens citotoxicitás (ADCC) és a direkt tumorellenes hatás, melyek mindegyike a B-sejtek depléciójához vezet. Mindezek mellett növeli az MHC II, valamint a lymphocyta funkcionális antigén-1 (LFA-1) és LFA-3 adhéziós molekulák expresszióját, kiváltja a CD23 marker elvesztését, downregulálja a B-sejt receptor képzését, és apoptózist indukál [8, 9]. A különböző autoimmun betegségek B-sejt-depléciós kezelése során az autoreaktív B-sejt-klónok eliminálásával az autoantitestek szintje általában jelentősen csökken. Emellett egyre több adat áll rendelkezésre elsősorban ITP-s betegek kezelése során nyert tapasztalatokból, hogy az anti-CD20 RTX a B-sejteken túl, a különféle T-sejt-szubpopulációkra is hatással van. Gátolja az effektor-T-sejteket, helyreállítja a regulatorikus T-sejtek funkcióját, így az autoreaktív T-sejt-klónok eliminálásával lupus nephritisben, pemphigus vulgarisban és szteroidrefrakter ITP-ben is tartós, jó klinikai választ figyeltek meg [10, 11].

Rituximabasszociált hypogammaglobulinaemia

A klinikai gyakorlatban bár számos autoimmun betegségben az RTX remisszióindukciós terápiaként igen hatékonynak bizonyul, mégis a betegek nagy többségében relapsus alakul ki, így az RTX-kezelés ismételt ciklusainak alkalmazása válik szükségessé. A kumulatív dózis emelkedésével a korai tanulmányok során nem tapasztalt hosszú távú következményekkel is számolnunk kell; az elhúzódó B-sejt-depléció a humorális immunitás csökkenéséhez vezet, amely fokozott infekciókockázattal jár. A tartós kezelés kapcsán elsősorban a bakteriális infekciók kockázata emelkedik, de hepatitis B vírus (HBV) és citomegalovírus (CMV) reaktivációról is beszámoltak, valamint a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) incidenciája is emelkedhet [12, 13]. Egy RTX-ciklus alkalmazását követően átlagosan 6–12 hónap időtartamig csökken a CD20+ B-sejtek száma. Bár a CD20-at nem expresszáló érett plazmasejtek jelentik a keringő plazma-IgG 95%-ának a forrását, az RTX-kezelést követően kialakult hypogammaglobulinaemiát az magyarázza, hogy a plazmasejt-prekurzorok elhúzódó depléciója miatt az érett sejtek utánpótlása is késleltetett. Érdekes megfigyelés az is, miszerint az RTX által indukált perzisztáló hypogammaglobulinaemia és a közönséges variáblis immunhiány (CVID) nagyon hasonló B-sejt-fenotípusokkal jellemezhetők, mely arra enged következtetni, hogy a két kórkép patofiziológiája átfedést mutat. Az IgD–CD27+ (memória-) és IgD+CD27+ (marginális zóna) B-sejtek száma mindkét esetben jelentősen csökken, a memória-B-sejtek megzavart működése pedig az immunhomeosztázis felborulását eredményezi [14, 15].

Hypogammaglobulinaemia szisztémás autoimmun betegségekben és rheumatoid arthritisben

Egy cambridge-i reumatológiai központban 2002 és 2010 között 177 RTX-szel kezelt poliszisztémás autoimmun betegségben szenvedő egyén adatait dolgozták fel retrospektív módon, vizsgálták a hypogammaglobulinaemia gyakoriságát és súlyosságát, a súlyos infekciók előfordulását. A legtöbb beteg, 42%-uk primer szisztémás vasculitis miatt részesült RTX-terápiában. A további diagnózisok gyakorisági sorrendben a korábbi időszakban használt nómenklatúrának megfelelően Churg–Strauss-szindróma (eosinophil granulomatosis polyangitisszel), Henoch–Schönlein-purpura, Wegener-granulomatosis (granulomatosis polyangitisszel), mikroszkópos polyangitis, szisztémás lupus erythematosus és Behçet-kór volt. Az RTX-kezelést megelőzően az átlagos betegségfennállási idő 52 hónap volt, 96%-uk relabáló, terápiarefrakter eset. A betegek 69%-a részesült előzőleg cyclophosphamid- (Cyc-) kezelésben, melynek átlagos kumulatív dózisa 8 gramm volt. Az első RTX-ciklus alkalmazásának időpontjában a vizsgált csoport 72%-ban aktív betegség miatt, 28%-ban pedig tartós alacsony aktivitás vagy a remisszió fenntartása céljából kapta az anti-CD20-kezelést. Az átlagos követési idő 43 hónap volt. 118 beteg (67%) 2 x 1000 mg dózist kapott 2 hetes különbséggel, 54 beteg (31%) 4 alkalommal 375 mg/m^2 dózist hetente. 152 beteg (86%) kapott további RTX-ciklusokat relapsus miatt vagy a remisszió fenntartására, füg-

getlenül a perifériás B-sejt-szám alakulásától. Az alkalmazott átlagos RTX-dózis 6 gramm volt. Az első RTX-kezeléssel egy időben alkalmazott egyéb immunszuppresszív terápia a Cyc, mycophenolat mofetil (MMF), hydroxychloroquin, azathioprin és MTX volt, a betegek 58%-a kapta a fenti szerek egyikét. A betegségaktivitási mutatókat vizsgálva 151 beteg (88%) ért el az első 6 hónap után komplett vagy részleges remissziót, 20 beteg esetében hatástalannak ítélték a kezelést. A kezelésre adott válasz és a hypogammaglobulinaemia hiánya vagy jelenléte között nem találtak összefüggést. Az RTX-kezelés kezdetekor alacsony IgG- (<6 g/l), IgM- (<0,4 g/l) és IgA- (<0,8 g/l) szinteket a betegek 13, 10 és 10%-ában találtak csoportonként. A 60 hónapos követés során az alacsony IgG-szinttel rendelkező betegek aránya nem változott (14%), míg az alacsony IgM- és IgA-szinttel rendelkező betegek aránya nőtt (25 és 17%). Az IgG hypogammaglobulinaemiás epizódok előfordulása enyhe (IgG: 5–5,9 g/l) és átmeneti jellegű volt, egészen kevés esetben volt közepes (IgG: 3–4,9 g/l)/súlyos (IgG <3 g/l) elhúzódó nadir az IgG-szintekben. Az alacsony IgG-szint nem mutatott összefüggést a megelőző Cyc-expozícióval, azonban a magasabb kumulatív kortikoszteroid- (CS-) dózissal korrelált. Súlyos infekciók a betegek 40%-ában fordultak elő, összesen 170 esetet regisztráltak, melyek többsége légúti fertőzés volt. A két betegcsoport (infekciókkal vagy azok nélkül) medián IgG-értéke között nem volt szignifikáns különbség az obszervációs periódus során. Míg a kumulatív orális prednizolondózis és a fertőzések előfordulása között pozitív korreláció volt megfigyelhető, a kumulatív RTX-dózis, vagy a megelőző Cyc-expozíció esetében nem találtak ilyen összefüggést. Összesen 6 beteg (3%) esetében kellett IVIg-pótlást alkalmazni az antibiotikus profilaxis ellenére visszatérő infekciók miatt. Ezekben az esetekben az átlagos RTX-dózis 5,9 gramm volt, az első RTX-kezelést követően 18,5 hónap telt el az IVIg-kezelés megkezdéséig. A medián IgG-szint 3,9 g/l volt az első IVIg-alkalmazás előtt [16].

Ugyanebben a cambridge-i egyetemi centrumban vizsgálták az RTX-asszociált hypogammaglobulinaemia esetén immunglobulin-G-pótlásra szoruló autoimmun betegek jellemzőit. 2002 és 2013 között 288 RTX-szel kezelt autoimmun betegből 12 esetben (4,2%) kellett IgG-pótlást alkalmazni. Az erre vonatkozó indikáció az orális és/vagy intravénás antibiotikus terápia ellenére is visszatérő és/vagy fennmaradó infekciók előfordulása, vagy a súlyos hypogammaglobulinaemia volt a kezelőorvos megítélése alapján. Az IVIg-kezelést 0,4 g/tskg kezdő dózisban havonta alkalmazták, majd az infekciók előfordulásától függően és a minimum 8–10 g/l-es IgG-koncentráció eléréséig titrálták a dózist, hasonlóan a közönséges variábilis immunhiányban (CVID) alkalmazott sémához. A 12 betegből 6 esetében már az RTX-indukciót megelőzően mérsékelt hypogammaglobulinaemia (3–4,9 g/l) mutatkozott, de terápiarefrakter aktív betegségük miatt indokolt volt RTX-kezelésük. Ebben a csoportban az első RTX-dózis után átlagosan 19 hónap múlva kellett az IVIg-pótlást elindítani. Másik 4 beteg esetében, akiknél normál IgG-szint vagy enyhe csökkenés mutatkozott (IgG 5,0–6,9 g/lL) az RTX-kezelés előtt, csak átlagosan 70 hónappal később volt szükség IVIg-pótlásra. A megelőző medián Cyc-dózis 6 gramm volt. Légúti infekciók voltak itt is a leggyakoribbak, de közülük 11 betegnél strukturális tüdőeltérések is jelen voltak. Az IVIg-pótlás mellett a fertőzések gyakorisága és súlyossága csökkent, azonban annál a 2 betegnél, akik alapbetegségük miatt súlyos endobronchialis károsodást szenvedtek, ez a hatás nem volt tartós. A 84 hónapos követés során 2 esetben sikerült az IgG-pótlást felfüggeszteni – miután az IgG-szintek normalizálódtak – annak ellenére, hogy a RTX-kezelést tovább folytatták. A szerzők kiemelik, hogy az infekciókontroll érdekében az RTX-kezelés mellett remisszióba kerülő betegeknél a GC-dózis csökkentésére (≤5 mg/nap), vagy akár elhagyására törekedtek, az első RTX-dózis adását követően 100%-ban felfüggesztették a korábbi immunszuppresszív kezelést, és 83%-ban profilaktikus antibiotikumot alkalmaztak [17]. Másik két kisebb esettanulmányban ANCA-asszociált vasculitises betegek (<36 beteg) körében RTX-kezelés után mindkét esetben nagyobb arányban volt szükség IgG-pótló kezelésre, 21 és 14%-ban. Ezekben a vizsgálatokban ugyanakkor magasabb volt az alkalmazott Cyc összdózisa, 14 és 15 gramm egyenként [18].

Rheumatoid arthritises (RA) betegek RTX-kezelése kapcsán is vannak adataink a hypogammaglobulinaemia incidenciájáról. Egy 3194 aktív RA-s beteget magába foglaló analízis 9,5 éves követéses periódus során a RTX hosszú távú biztonságosságát elemezte. A kezelt betegek esetében az első RTX-ciklus után alacsony IgM-, IgG- és IgA-szinteket 22,4%, 3,5% és 1,1%-ban mértek. A súlyos infekciók előfordulása RTX-kezelés után gyakoribb volt az alacsony IgG-szintekkel jellemezhető csoportban, mint azoknál, akiknél soha nem mértek alacsony IgG-szintet, illetve ezek idősebb betegek voltak, hosszabb betegségfennállási idővel, valamint előzőleg többféle szintetikus bázisterápiás kezelésben (sDMARD) részesültek [19].

Hypogammaglobulinaemia egyéb kórképekben

Az RTX-asszociált hypogammaglobulinaemia incidenciája a legmagasabb az olyan lymphomás betegcsoportban, akik kombinációban kemoterápiás kezelésben és/vagy csontvelő-transzplantációban részesültek. Egy amerikai munkacsoport retrospektív vizsgálatában 211 lymphomás beteget felölelő csoportban 39%-ban figyeltek meg hypogammaglobulinaemiát (IgG <6 g/l), és ezeknek a betegeknek 6,6%-a igényelt IgG-pótló kezelést a visszatérő felső légúti fertőzések miatt. Az IVIg-gel kezelt csoportban a betegek 79%-a már előzőleg több ciklus RTX-kezelést kapott, kisebb hányaduknál egyetlen RTX-ciklus után is emelkedett a visszatérő infekciók incidenciája. Az IVIg-gel kezelt betegekben meghatározták a nem neutropeniás visszatérő infekciók előfordulását a szubsztitú-

ció előtti 6 hónapban, és rövid idővel azt követően. A fertőzéses epizódok száma a kezelést követően szignifikánsan csökkent, és a szerzők feltételezése szerint – tekintettel arra, hogy az immunglobulinszintek normalizálódása akár 3–6 hónapot is igénybe vehet – a későbbiekben az IVIg-pótlás további előnyökkel járhat [12].

Több mint egy évtizede alkalmazzák sikeresen az RTX-kezelést ITP-ben, amely elsősorban perzisztáló, krónikus, súlyos esetekben, másodvonalban, egyéb terápiára refrakter esetekben lehet alternatíva. Az irodalomban 32 olyan tanulmány van, mely összesen 1025 felnőtt és 220 gyermek ITP-s beteg esetében a RTX hatékonyságát elemezte. Ebből 351 beteg esetében áll rendelkezésre gamma-globulin-szint-meghatározás az RTX-terápia megkezdése előtt és után. Hypogammaglobulinaemiát 21 esetben detektáltak (5,9%), mely a legtöbb esetben átmeneti volt, és ezek a betegek kiegészítő dexamethasonkezelésben is részesültek. A gyermekkori ITP vagy egyéb autoimmun betegségek RTX-kezeléséről viszonylag kevés adatunk van, de azok alapján egyértelműen megállapítható, hogy a kialakuló hypogammaglobulinaemia súlyosabb fokú, és általában tünetekkel jár a felnőtt betegekhez képest. Így ebben a betegpopulációban részben az immunrendszer fejletlenebb állapota, részben a klinikai tapasztalatok alapján már hamarabb és gyakrabban kell a profilaktikus Ig-pótlást alkalmazni [20].

Megbeszélés

Az anti-CD20 B-sejt-gátló terápia bevezetése a non-Hodgkin-lyphomák (NHL) kezelésében az 1990-es évek végén alapvetően megváltoztatta a B-sejtes malignitások prognózisát. Az RTX fenntartó kezelés újonnan diagnosztizált vagy relabáló NHL-ben nagy dózisú kemoterápia és autológ őssejt transzplantáció után egyértelműen javította a betegek progressziómentes túlélését, ugyanakkor elfogadható mellékhatásprofillal, kevés toxicitással kellett számolni. Így a 2000-es évek elején már nem onkológiai indikációban, elsőként rheumatoid arthritisben is sikeresen alkalmazták. Az indikációs kör később tovább bővült, jelenleg a rituximab ANCA-asszociált vasculitisek, és off-label indikáció alapján egyéb autoimmun betegségek (ITP, SLE, inflammatorikus myopathiák) kezelésére is elfogadott, bizonyított hatékonysága mind a remisszióindukcióban, mind annak fenntartásában.

Az RTX-kezeléssel összefüggésben előforduló mellékhatások közül a hypogammaglobulinaemia megjelenése szinte axiómának tekinthető, azonban az esetek többségében ez enyhe fokú és átmeneti jellegű, így sokszor észrevétlen marad. Mégis a betegek egy kisebb hányadában az elhúzódó B-sejt-depléció következtében kialakult perzisztáló alacsony IgG-szint fokozott infekciókockázattal jár. A különböző vizsgálatokban eltérő adatokat találunk a hypogammaglobulinaemia incidenciájára vonatkozóan, melyet számos tényező befolyásol. Eltérést mutat a kohorsz nagyságától, az RTX-kezelés indikációjától, a korábbi immunszuppresszív vagy egyéb sejt-depléciós terápia expozíciójának mértékétől és az alkalmazott ismételt RTX-ciklusok számától függően is. Az irodalmi adatokat áttekintve NHL-ben 39–50%-ban, RA-ban 3,5–5%-ban, míg egyéb szisztémás autoimmun betegségben 26–34%-ban alakult ki IgG hypogammaglobulinaemia, mely általában enyhe vagy közepes fokú, átmeneti jellegű volt.

Az alacsony IgG-szintek és az infekciók kockázatának emelkedése több tanulmányban szoros korrelációt mutatott, azonban a vizsgált populációtól függően egyéb rizikófaktorok szerepére is fény derült. Így a hypogammaglobulinaemia mellett az alacsony IgM-szint, a betegek magasabb életkora, a kontrollálatlan betegségaktivitás szintén a fertőzések fokozott rizikójával járnak együtt. Emellett az autoimmun és gyulladásos reumatológiai betegségek kezelésére használt egyéb immunszuppresszív szerek használata, elsősorban >7,5 mg/nap dózisban alkalmazott prednisolonkezelés RA-ban, illetve a megelőzően alkalmazott magasabb összdózisú Cyc alkalmazása vasculitisek esetében szintén fokozott infekcióhajlammal járt függetlenül az RTX-kezeléstől. A fentiek mellett a légúti epithelialis felszíneknek az autoimmun alapbetegség következményeként kialakuló destrukciója és a profilaktikusan alkalmazott antibiotikus kezelés is befolyásolja a fertőzésekre való fogékonyságot [17–20].

A súlyos hypogammaglobulinaemiás esetekben és/vagy visszatérő infekciók előfordulása esetén az immunglobulinpótlás (IgGR) mindenképpen indokolt, és hatékonynak bizonyult a további infekciók megelőzésében. Az IgGR-t igénylő esetek aránya NHL-ben 6,6%, ANCA-asszociált vasculitisekben 4,2–21% volt, ez utóbbi is nagy variabilitást mutatott a különböző tanulmányokban [18-19]. Abban azonban a szerzők egyetértenek, hogy az RTX–kezelés mellett az IgG-szint monitorozása 6 havonta ajánlatos, kiváltképp azon betegek esetében, akiknél rekurrens vagy súlyos infekciók lépnek fel.

IRODALOM

[1] McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998; 16: 2825-2833.

[2] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al: Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572-2581.

[3] Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al: Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2012; 51: 634-643.

[4] Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al: Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1215-1226.

[5] Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al: Rituximab in the Treatment of Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis: A Randomized, Placebo-Phase Trial. Arthritis Rheum 2013; 65: 314-324.

[6] Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al: Systematic review:

efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007; 146: 25-33.
[7] Avivi I, Stroopinsky D, Katz T: Anti-CD20 monoclonal antibodies: Beyond B-cells. Blood Rev. 2013; 27: 217-23.
[8] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994; 83: 435-45.
[9] Uchida J, Lee Y, Hasegawa M, et al: Mouse CD20 expression and function. Int Immunol 2004; 16: 119-29.
[10] Stroopinsky D, Katz T, Rowe JM, et al: Rituximab-induced direct inhibition of T-cell activation. Cancer Immunol Immunother 2012; 61: 1233-41.
[11] Nishimoto T, Kuwana M: CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. Semin Hematol 2013; 50 (Suppl. 1): S43-9.
[12] Casulo C, Maragulia J, Zekenetz A: Incidence of hypogammaglobulinaemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunglobulin for recurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013; 13: 106-11.
[13] Gea-Banacloche JC: Rituximab-associated infections. Sem Hematol 2010; 47: 187-98.
[14] Driessen GJ, van Zelm MC, van Hagen PM, et al: B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. Blood 2011; 118: 6814-23.
[15] Kano G, Nakatani T, Yagi K, et al: Complicated pathophysiology behind rituximab-induced persistent hypogammaglobulinaemia. Immunol Lett 2014; 159: 76-8.
[16] Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al: Rituximab-associated hypogammaglobulinaemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. J Autoimmun 2015; 57: 60-5.
[17] Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al: Immunglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinaemia in autoimmune disease: A case series. J Autoimmun 2015; 57: 24-29.
[18] Marco H, Smith RM, Jones RB, et al: The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. BMC Musculoskeletal Disorders 2014; 15: 178.
[19] Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al: Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1496–1502.
[20] Levy R, Mahévas M, Galicier L, et al: Profound symptomatic hypogammaglobulinaemia: A rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. Autoimmun Rev 2014; 13: 1055-63.

(Dr. Szamosi Szilvia, Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032, Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: szamosi.szilvi@freemail.hu)

Immunológiai szótár

CD36 Membrán-glikoprotein, ***mononukleáris fagocitákon*** és ***vérlemezkéken*** található. A *makrofágok* felszínén a CD36 a β_3-integrinnel (vitronektin-receptor) egy vérlemezke-eredetű fehérjét, trombospondint köt meg. Ez az alapja annak a mechanizmusnak, amely során az apoptotikus (lásd ***apoptózis***) ***neutrofil leukocyták*** bekebelezése történik. A normális neutrofil leukocyták nem, de az apoptotikusak szintén kötik a trombospodint. Így keresztkötések jöhetnek létre a neutrofil sejtek és a makrofágok között, amelyek aztán bekebelezik őket. A CD36 a *Plasmodium falciparummal* fertőzött vörösvértestekhez kötődhet.

CD38 ***II. típusú transzmembrán fehérje.*** A ***germinális centrum***ok ***B-sejt***jein található, az ***elsődleges follikulus***ok B-sejtjein azonban nem; ezáltal hasznos markere a germinális centrumoknak és a belőlük származó sejteknek. Szintén megtalálható a korai T- és B-sejteken. ADP-ribozil-cikláz aktivitása van és Ca^{2+}-ionokat mobilizálhat.

CD39 Aktivált ***B-lymphocyták***on és ***NK-sejtek***en található. A ***lymphoid szövetek***ben levő B-sejtek hasznos markere, mivel megtalálható a follicularis köpeny (***köpenyzóna***) és a ***marginális zóna*** B-sejtjein (lásd ***germinális centrum*** és ***nyirokcsomó***), de nincs jelen a germinális centrum sejtjein, így ez a sejttípus megkülönböztethető.

CD40 ***I. típusú transzmembrán fehérje***, amely a ***TNFR-szupercsalád***ba tartozik. ***B-lymphocyták***on és ***dendritikus sejt***eken található. A ***germinális centrum***okban a ***T-sejt***eken levő ***CD40L*** megmenti az ***antigén***aktivált B-sejteket az ***apoptózis***tól azáltal, hogy a CD40-hez kötődik. Az így megmentett B-sejtek memória B-sejtekké válnak (lásd ***immunológiai memória***).

CD40L (CD40 ligand) A ***TNFα***-val homológiát mutató transzmembrán fehérje, aktivált ***T-sejt***eken megtalálható, nyugalomban levő T-sejteken azonban nem. Elnevezése onnan adódik, hogy a ***B-sejt***en levő ***CD40***-hez kötődik. Ez a kötés alapvetően fontos a B-sejtek ***antigén***re adott proliferatív válaszának indukciójában és a memória B-sejtek (lásd ***immunológiai memória***) létrejöttében (szintén lásd: ***X-kromoszómához kötött hiper-IgM-szindróma***).

CD43 (glikoforin) Erősen glikozilált, ***I. típusú transzmembrán fehérje***, amely a ***T-lymphocyták***on és sok más ***leukocyták***on található. A T-sejt-aktiválást fokozza, képes ***ICAM-1***-hez kötődni. Expressziója átmenetileg csökkenhet ***Wiskott–Aldrich-szindróma***ban.

Immunológiai Szemle/Immunology Quarterly • 2016. VIII. évfolyam, 1. szám

Séta a Tevere szigetén

Krutsay Miklós

A római Tevere-sziget (Isola Tiberina) már az i. e. III. sz.-ban Aesculapiusnak szentelt gyógyhely volt, és az azóta eltelt több, mint 2000 év számos emlékét megőrizte. A 270 x 67 m területű szigetre a „pesti oldalról" a Ponte Fabrición, a „budai oldalról" (a Trasteveréből) a Ponte Cestión át juthatunk. Mindkét híd még az i. e. I. sz.-ból való, és nevüket építtetőjükről (L. Fabricius, ill. G. Cestius) kapták.

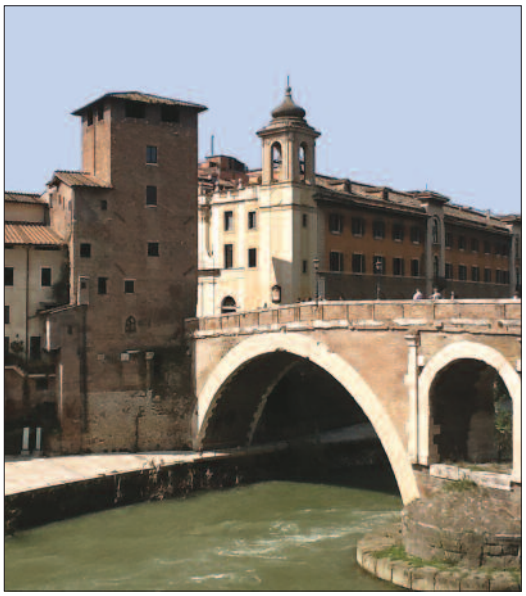
Még a Ponte Fabricio előtt, balról láthatjuk a XII. sz.-ból származó, barokkosított, kis, egyhajós Szt. Gergely templomot (S. Gregorio a Ponte Quattro Capi, 1. ábra). A homlokzatán lévő freskó alatti táblán héber és latin nyelven bibliai idézet olvasható: „Kiterjesztettem kezeimet egész nap a hitetlen nép felé, amely a saját feje után, nem jó útra tért, amely szemtől szembe szüntelenül haragra ingerel" (Iz. 65:2,3). A szöveg a

1. ábra
A Szt. Gergely templom

hajdani római gettóra vonatkozik, amelynek a templom előtt volt az egyik kapuja. A kapukat éjjelre bezárták. A templomban még a XIX. sz.-ban is tartottak szombatonként térítő szentbeszédet a zsidók számára, amelyen kötelező volt megjelenniük, és fizetniük is kellett érte.

A Ponte Fabricio elején, a híd korlátjain Janus-fejeket ábrázoló szobordíszek állnak (2. ábra), ezekről a Négy Fej Hídjának (Ponte Quattro Capi) is nevezik. A híd túlsó végétől balra, a parton emelkedik a Caetaniak tornya (XII. sz., 3. ábra). Állítólag itt született 1294-ben VIII. Bonifác pápa. Az erődszerű épületegyüttesből később ferencrendi kolostor lett.

2. ábra
A négyfejű szobor a hídon



3. ábra
A Caetaniak tornya

4. ábra
A Szt. János templom

A toronnyal átellenben a IX. sz.-beli, mai állapotában barokk stílusú, egyhajós Kunyhós Szt. János templom (S. Giovanni Calibita, 4. ábra) beleolvad a sziget északi oldalát elfoglaló, 1584-ben alapított irgalmasrendi kórház tömbjébe. Itt van a betegápoló rend központja is. Az olaszok ezeket a szerzeteseket Fatebenefratellinek (tegyetek jót testvérek) nevezik (5. ábra). A kórház fogászati rendelése emberemlékezet óta híres volt a városban. A legnevezetesebb fogász, a XIX. sz.-ban élt G. B. Orsenigo testvér 35 év alatt több, mint két millió fogat húzott ki, puszta kézzel. A fogakat ládákban megőrizte.

5. ábra
Az irgalmasrendiek címere és viselete

A sziget közepén lévő téren, a mostani kereszt helyén állt a szégyenoszlop (Colonna Infame), amelyre a húsvéti szentáldozást elmulasztók nevét kifüggesztették (utoljára 1870-ben). A tér déli oldalát a Szent Bertalan templom (San Bartolomeo all'Isola, 6. ábra) zárja le. Ezt még III. Ottó (983–1002) császár építtette az ezredfordulón, Aesculapius szentélye helyén, atyai barátja, a pogány poroszok között vértanúhalált halt prágai püspök, Szt. Adalbert emlékére. (Szt. Adalbert Magyarországon is térített, ő keresztelte és bérmálta meg Szt. István királyt.) Miután a császár Beneventóból Szt. Bertalan ereklyéit is idehozatta, Szt. Adalbert neve lassan feledésbe merült. A barokk homlokzatú, 45 m hosszú, háromhajós, 3–3

6. ábra
A Szt. Bertalan templom

7. ábra
A réztál

oldalkápolnával bíró, 2 x 7 oszlopos bazilika valaha a vízimolnárok egyesületének temploma volt, és 1536 óta a ferencesek gondozták. Alacsony harangtornya a XII. sz.-ból való. A jobb oldalhajó falán, rács mögött őrzik azt a réztálat (7. ábra), amelyen Szt. Bertalan ereklyéit Beneventóból Rómába szállították. (A beneventóiak szerint más szent csontjait adták át a császárnak, így most két város dicsekedhet az ereklyékkel.) A szentély mellett jobbról elhelyezkedő kápolna bal falában, derékmagasságban, ökölnyi ágyúgolyó látható, amely 1849 júniusának végén, a rövid életű III. Római Köztársaság csapatai és a pápa által behívott francia seregek közötti harcok során, a falat áttörve csapódott be (8. ábra). Csodának

8. ábra
Ágyúgolyó a falban

tartották, hogy ekkor a jelenlévők közül senki sem sérült meg. A szentély lépcsőinek közepén egy fehér márványból faragott, X. sz.-i kútkáva áll, rajta Jézus, Szt. Bertalan, Szt. Adalbert és III. Ottó domborművű alakja (9. ábra). A 10 m mély kút vizét valószínűleg már az ókori Rómában is használták gyógyvízként. A Szt. Bertalan ereklyéit tartalmazó antik porfir fürdőkád évszázadokig a főoltár alatt nyugodott. Újabban előbbre helyezték, és szembemiséző oltárt készítettek belőle. Az apostol Örményországban szenvedett vértanúhalált (elevenen megnyúzták). A főoltárkép ezt ábrázolja, de most nem látható, mert – az ökumenizmus jegyében – eltakarták egy apró figurákkal rikítóan telefestett, modern ikonnal. II. János Pál 2002-ben a régi templomot a legújabb kor vértanúinak emléktemplomává tette. Ekkor az oldalkápolnákban, tárlatszerűen, számos relikviát (iratokat, leveleket) helyeztek el. A szentélytől balra lévő kápolna bal oldali falán az 1626-ból való feliratos táblán lévő rajz hajómalmot ábrázol (10. ábra).

9. ábra
A kútkáva

10. ábra
A hajómalmot ábrázoló rajz

A templomtól balra, a volt ferences kolostor épületében (jelenleg múzeum) volt a Sacconi Rossi (Vörös Csuhások) kegyes társulatának székhelye és egykori oratóriuma (Maria SS. Addolorata). A testvérület (confraternitas) 1760-ban alakult, és 1776-ban nyert pápai jóváhagyást. Csaknem egy évszázadig ők temették el a Teverében talált, ismeretlen halottakat.

11. ábra
A Sacconi Rossi testvérület viselete

A hagyományőrzők felújították azt a szokást, hogy halottak napján este, jellegzetes öltönyben (11. ábra), gyertyát víve, körmenetben vonulnak a Szt. János templomból a sziget felső végéhez, ahol koszorút dobnak a folyóba azok emlékére, akiket örökre elnyeltek a hullámok. A társulat az épület pincéjében koponyák és csontvázak tömegét halmozta fel, amit ritka alkalmakkor a nagyközönség is megtekinthet. (Újabban Rómában egyre több ilyen, régóta elzárt helyet nyitnak meg, belépődíj ellenében.)

A Szt. Bertalan templom mögött, a sziget alsó végénél a folyóban a Ponte Rotto (Roncshíd) Róma első kőhídjának, az i. e. II. sz.-ból származó Pons Aemiliusnak maradványa. Többször összeomlott, és az 1598-as árvíz után már nem építették újjá.

Tudta-e Ön...?

1. ... hogy 2015/2016 fordulója nagyon gyászos időszak volt a rockzene világában. 2015. december 28-án 70 évesen elhunyt Lemmy (eredeti nevén Ian Fraser Kilmister) angol énekes, basszusgitáros, dalszerző, Grammy-díjas előadó, aki a Motörhead együttes alapító frontembereként vált ismertté. A 60-as, 70-es években LSD-, később amfetaminfogyasztó volt. Egy dokumentumfilmben elhangzott, hogy 30 éves kora óta mindennap meg-ivott egy üveg Jack Danielst. A drogfogyasztást a 90-es években abbahagyta, majd 2013-ban egészségi problémái miatt leszokott a whiskyfogyasztásról, ekkor vett vissza jelentősen a dohányzásból is. 2000-ben cukorbetegséget diagnosztizáltak nála, 2013-ban egészségi problémái miatt félbeszakadt egy koncertjük, ezután néhány fellépésüket le kellett mondaniuk, majd márciusban szívproblémái miatt cardioverter-defibrillátort ültettek a mellkasába. Végül a prosztatarák egy igen agresszív fajtája támadta meg, amiről csak két nappal halála előtt szerzett tudomást.
2. 2016. január 10-én hunyt el David Bowie (eredeti nevén David Robert Jones) angol zenész, színész, zenei producer és zeneszerző. Öt évtizedet átívelő pályafutása során többször újította meg zenéjét, gyakran új zenei trendek előfutárává vált. Tartós népszerűségéhez különleges, bariton énekhangja és zenéjének intellektualitása is nagyban hozzájárult. 1996-ban beiktatták a Rock and Roll Hall of Fame-be. Pályája során 136 millió albumot adott el, és a brit popzene történetének tíz leggazdagabb előadója között tartják számon. Bowie májrákkal küzdött 18 hónapon át, amelyet titokban tartott, csak közvetlen családja tudott róla. 69 évesen hunyt el.
3. 2016. január 18-án meghalt Glen (Lewis) Frey, az Eagles együttes egyik alapító gitárosa, amerikai énekes, dalszerző, producer és színész. Az együttesben a gitár mellett billentyűs hangszereken is játszott, valamint énekelt. Az együttes leginkább a Hotel California című dalról ismert. Az Eagles 1980-as felbomlása után szóló karrierbe kezdett. Vele együtt az Eagles hat Grammy-díjat nyert, és 1998-ban kerültek be a Rock and Roll Hall of Fame-be. Frey rheumatoid arthritisben és colitis ulcerosában szenvedett, és vastagbélműtétet követő szövődményben, pneumoniában halt meg 67 évesen.
4. 2016. január 28-án 75 évesen elhunyt Paul Kantner, a Jefferson Airplane majd Jefferson Starship alapítója. Paul rengeteg időt töltött az iskola könyvtárában, ahol felfedezte a sci-fi irodalmat, ami nagy hatást gyakorolt későbbi pályájára. Először helyi folk klubokban kezdett gitározni. 1965-ben alapította meg zenésztársaival a Jefferson Airplane-t. Idővel az együttes egyik fő dalszerzőjévé vált. 1973-ban feloszlott a Jefferson Airplane, majd egy új együttes alakult, mely a Jefferson Starship nevet vette fel. 1974–1979 között az együttes első hat albuma bekerült az amerikai Top 20-ba. Az együttes 1984-ben megszűnt. Kantner 2015-ben szívinfarktust kapott, és utána már sokat betegeskedett haláláig.
5. 2016. február 4-én 75 éves korában elhunyt Maurice White, az Earth, Wind and Fire, a Rhythm and blues egyik leghíresebb zenekarának alapítója. A zenekar 1969-ben alakult, 6 Grammy-díjat nyert. Összesen 90 millió lemezt adtak el, és egy csillagot is szereztek Hollywoodban a Hírességek sétányán. Bekerültek a Rock and Roll Hall of Fame-be is. White-nál 1984-ben diagnosztizálták a Parkinson-kórt, ezzel küzdött mostanáig. A koncertezést végül 1994-ben adta fel.

Szekanecz Zoltán

Az Orvosi Numizmatikai Szakosztály életéből

Jakó János

A Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztálya 2015. november 25-én tartotta hagyományos őszi ülését immár megszokott új otthonában, a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum emeleti kiállítótermében, ahol az előadókon és a szakosztály tagjain kívül vendégek is szép számmal megjelentek. A hivatalos programban két előadás szerepelt.

Elsőként Sallay Gergely Pál (Budapest) „Első világháborús vöröskeresztes és katonai egészségügyi numizmatikai emlékek a Hadtörténeti Múzeumban" című, nagy érdeklődéssel várt előadását hallgathattuk meg. Meghívott előadónk a kérdés szakavatott ismerője, a Hadtörténeti Múzeum éremgyűjteményének vezetője. Vetített képek sokaságával szemléltetett, tartalmas, szép előadásának első részében a Vöröskereszt I. világháborús kitüntetéseit ismertette. Az 1914-ben alapított kitüntetésnek öt fokozata volt, amelyek közül a hadiékítménnyel díszített változatokat valódi érdemekért adományozták, míg az ékítmény nélkülieket a Vöröskereszt anyagi támogatása fejében meg is lehetett vásárolni. A 6. fokozat, az 1915-ben alapított hadiékítményes Tiszti Díszjelvény (1. ábra) viszont kizárólag érdemek elismerésére szolgált. Érdekességként említette meg, hogy a nőknek adott kitüntetéseket csokorszalaggal, a férfiak kitüntetéseit háromszögletű szalaggal feldíszítve adták át. Előadása második részében előbb katonai egészségügyi jelvényeket ismertetett, közöttük tábori kórházak és mozgó tartalékkórházak jelvényeit, majd a hátország hadi- és tartalékkórházainak, ezt követően pedig a Vöröskereszt Egylet egészségügyi intézeteinek jelvényeit. Utóbbiak között egészségügyi intézetek személyzete számára készült jelvényeket, valamint vöröskeresztes motívumos egyéb jelvényeket is láthattunk. Az ismertetett numizmatikai emlékeket „A Sajtó Otthon Hadikórháza 1914" (2. ábra) és az „Iparművészeti Iskolai Hadikórház" (3. ábra) jelvényének képével szemléltetem.

1. ábra
Vöröskereszt Tiszti Díszjelvény hadiékítménnyel

2. ábra
„A Sajtó Otthon Hadikórháza 1914" jelvénye

3. ábra
„Iparművészeti Iskolai Hadikórház" jelvénye

Második előadónk Süle Tamás (Pécs), szakosztályunk örökös tiszteletbeli elnöke volt. „Hámori Artur és kortárs pécsi professzorok érmeken" című előadásában olyan érmeket és emléktáblákat mutatott be, amelyek az őt medikus korában

tanító nagy elődök, Boros Béla, Cholnoky László, Donhoffer Szilárd, Ernst Jenő, Hámori Artur, Kerpel-Frónius Ödön, Környey István, Lajos László, Lissák Kálmán, Melczer Miklós, Romhányi György és Szentágothai János arcvonásait örökítik meg. A beszámolómban alfabetikus sorrendben felsorolt professzorok némelyikének (Hámori Artur, Környey István, Lissák Kálmán, Romhányi György, Szentágothai János) portréját több művész is megmintázta. Az alkotó éremművészek között (ugyancsak alfabetikus sorrendben) Bartos Endre, Bodosi Mihály, Borsos Miklós, Fűz Veronika, Horváth János, Kubászova Tamara, Lakatos Aranka, Nagy Benedek, Nowotarski István, Rétfalvi Sándor, Soltra Elemér, Tóth Sándor és Trischler Ferenc egyaránt megtalálható. A bőséges kínálatból Tóth Sándor Hámori Artur (4. ábra) és Lakatos Aranka Romhányi György (5. ábra) portréját ábrázoló érmét mutatom be. Az éremképekkel és rövid szöveges ismertetőkkel gondosan dokumentált előadás az orvosi numizmatika és az orvostörténelem rendkívül ötletes ötvözete volt, mindannyiunk számára igazi csemegét jelentett. Az előadó ugyanis az érmek szakszerű ismertetése mellett az ábrázoltak szakmai életútjáról, egyetemi oktatói tevékenységéről, emberi tulajdonságairól, valamint az egy-egy professzorral kapcsolatos medikuskori vagy későbbi személyes emlékeiről is beszélt.

4. ábra
Hámori Artur-érem (előlap)

5. ábra
Romhányi György-érem (előlap)

Mindkét előadás osztatlan sikert aratott, amit az előadások után elhangzó számos kérdés és sok hozzászólás is jól tükrözött.

Immunológiai szótár

CD44 ***I. típusú transzmembrán fehérje***, sokféle sejttípuson, különféle szövetekben előfordul. Variánsai léteznek az alternatív RNS-splicingnak és a transzlációt követő módosításoknak köszönhetően. Kis molekulatömegű változata (80–90 kD), amely hialuronsavhoz kötődik, ***T-lymphocyták***on és ***makrofág***okon található. A CD44 elősegíti a ***lymphocyták***nak az endotheliumhoz – beleértve a HEV-et (***magas endothelialis venula***) – való adhézióját pl. nyálkahártyaszövetekben. Ez közvetetten is történhet, más adhéziós molekulák aktiválásán keresztül. A CD44 szintén fontos determináns a tumorsejtek invazivitásának szempontjából.

CD45 Nagy molekulájú (240 kD), ***I. típusú transzmembrán fehérje***, számos, különböző molekulatömegű izoformaként fordul elő. Ezek létrejötte a három exon (A, B és C) extracelluláris ***domén***jének az N-terminális vége felőli alternatív splicingnak köszönhető. A fenti három exon nélküli izoforma a CD45RO. Egy másik fontos izoforma a CD45RA (a gén csak az A-exont expresszálja). A ***monocyták*** és a ***neutrofil*** leukocyták többnyire CD45RO-pozitívak. A ***B-lymphocyták*** CD45RA-pozitívak. A ***T-lymphocyták*** ***antigén***stimuláció előtt (***naiv sejtek***) CD45RA-pozitívak, antigénstimulációt követően pedig CD45RO-pozitívak. Ez utóbbi sejtek nagyok, és elsősorban gyulladásos helyekre migrálnak, tehát a CD45RO-t T-sejt-aktivációs markernek tekinthetjük. Később ez revertálódhat a CD45RA izoformává. A CD45 citoplazmatikus doménjének foszfotirozin-foszfatáz aktivitása van. A CD45 a ***CD22***-höz kötődik (B-sejt-marker).

A nyelőcső- és anorectalis érintettség bizonyítéka nagyon korai szisztémás sclerosisban

[**Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre.** Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S et al. Ann Rheum Dis 2015; 74: 124-128.]

A szisztémás sclerosis (SSc) a betegek több mint 80%-ában érinti a gastrointestinalis rendszert is. A nyelőcső-simaizmot kollagénrostos fibrosis váltja föl, és a simaizom-atrophia motoros rendellenességekhez vezet. A distalis kétharmad és az alsó oesophagealis sphincter (LOS) érintett leginkább SSc-ben, a distalis nyelőcső perisztaltikájának abnormalitását láthatjuk, amely gastrooesophagealis reflux betegséghez vezet, így esetlegesen stenosis, Barrett-oesophagus alakul ki, a malignus elfajulás veszélyével. SSc-ben az anorectalis régió diszfunkciója az esetek több mint felében fordul elő, a betegek életminőségét igen negatívan befolyásolva. Ilyenkor főleg a belső analis simaizomsphincter nyugalmi tónusa csökken, így székletincontinentiát idéz elő. Emellett a maximum kontrakciós nyomás és a rectalis kapacitás csökkenése váltakozva okozhat diarrhoeát, székrekedést, megnőtt rectalis telítettségérzést is, de a betegek jó ideig akár tünetmentesek is maradhatnak, illetve szégyenérzetük miatt még a kezelőorvosnak sem számolnak be ezekről a tünetekről.

A közelmúltban az EUSTAR, az EULAR sclerodermavizsgálatokkal és -kutatásokkal foglalkozó munkacsoportja új kritériumokat fogalmazott meg az SSc nagyon korai diagnózisa (VEDOSS) irányában, ám ezeket még nem validálták. A vezető vörös zászlós jelek közé a Raynaud-jelenség, a megduzzadt ujjak, az ANA-pozitivitás tartoznak, ezek mellett a betegségspecifikus autoantitestek vagy a köröm videokapillaroszkópiás vizsgálata során észlelt microvasculatura-elváltozások pozitivitása figyelemfelhívó jel még. A VEDOSS segít azonosítani a SSc-s betegeket még a markáns bőrelváltozások, a definitív betegségkép kialakulása előtt. A közleményben szereplő vizsgálat célja a VEDOSS csoportba tartozó betegek nyelőcső- és anorectalis érintettségének vizsgálata volt, a gyomor-bél rendszeri dysmotilitast oesophagus- és anorectalis manometria mint validált diagnosztikus eszköz segítségével mutatták ki.

2010 májusa és 2012 áprilisa között 59 beteget (köztük 58 nőt) vontak be a vizsgálatba. Valamennyi SSc-s beteg a Firenzei Egyetem Reumatológiai Klinikája gondozásában állt, és teljesítették az EUSTAR VEDOSS kritériumait. A kizárási feltételek közt a 18 év alatti, illetve a 80 év fölötti életkor, a rossz általános egészségi állapot, súlyos neurológiai érintettség, jelentősen csökkent munkaképesség, valamint megelőző nyelőcső- és/vagy anorectalis sebészeti beavatkozás szerepelt. Az összes betegen előzetes klinikai vizsgálatot végeztek, majd a firenzei Sebészeti Klinikán oesophagus- és anorectalis manometrián estek át. A klinikai és manometriás eredményeket olyan kontrollokéval vetették össze, akiket egynapos sebészeti beavatkozásra vettek föl a Sebészeti Klinikára, és nem voltak gastrointestinalis problémáik. Összesen 24 kontrollnál (közülük 19 nő) végeztek nyelőcső-, míg 21 kontrollnál (12 nő) anorectalis manometriát. Valamennyi résztvevő írásban hozzájárult a kutatásban való részvételhez, a tanulmány az egyetem etikai bizottságának jóváhagyásával történt. Az eszközös vizsgálatok előtt a következő gyomor-bél rendszeri tüneteket vizsgálták: dysphagia, refluxra utaló jelek, gyakori székelési inger, incontinentia, obstipatio vagy diarrhoea. A demográfiai adatok mellett a nyugalmi nyomás megléte/hiánya, időtartama, a teljes autoantitest-profil (ANA, ACA, topo-I), a videokapillaroszkópos mintázat (normál, korai, aktív, késői), a duzzadt ujjak, az ujjbegyfekélyek jelenléte, illetve a nagy felbontású mellkasi CT (HRCT), a tüdő funkciós tesztjei és a tüdő szén-monoxid-diffúziós kapacitás (DLCO) vizsgálati eredménye került rögzítésre az SSc-s betegekben.

A nyelőcső manometriás vizsgálata előtt 1 héttel a nyelőcső kontraktilitását befolyásoló szereket (Ca-csatorna-blokkolók, béta-receptor-blokkolók, nitrátok) leállították, és a betegeken oesophagus-röntgenvizsgálatot végeztek, esetleges organikus elváltozás kizárása céljából. A nyelőcső-manometriára 12 órás éhezést követően került sor. Az alsó oesophagussphincter magas nyomású zónája nyugalmi nyomásértékének meghatározásán túl a relaxációt és a nyelőcső-perisztaltikát is elemezték, majd a felső oesophagussphincter magas nyomású zónájának nyugalmi nyomásértékét detektálták. Számítógép-vezérelt analízist végeztek az alsó és a felső nyelőcsősphincter közti maximális és középnyomás meghatározására. A perisztaltikus hullámok átlagos és maximum nyomását, valamint a perisztaltika sebességét is mérték.

Ugyanaz az orvos végezte az anorectalis manometriát is. A potenciális organikus eltérések kizárását célzó kolonoszkópia elvégzése és két ízben adott beöntés után történt a páciensek vizsgálata. A síkosított manometriás szondát az anustól 1 cm-nyi távolságig vezették be, majd komputerizált elemzést nyertek az analis csatorna maximális (Pmax-) és középnyomás- (Pm-) értékeiről. A maximális akaratlagos sphincterkontrakciót is meghatározták. A rectoanalis gátló reflexet és a maximálisan tolerálható rectalis széklettérfogatot is analizálták a rectalis rezervoárkapacitás meghatározása céljából. A manometriás procedúra végén a székelési kísérlet (erőltetett feszítési teszt) alatt mérték az analis nyomás értékeit. Ez utóbbi tesztet pozitívnak véleményezték, ha a bazális nyugalmi nyomás értékénél kevesebb mint 20%-kal kisebb volt csak a relaxáció. Az adatok kiértékelése adekvát biostatisztikai tesztek (Mann–Whitney-féle U-teszt, illetve Spearman-féle korrelációs koefficiens számítás) segítségével történt.

Eredmények

A nyelőcső-manometriát 55, míg az anorectalis mérést 42 páciensnél tudták elvégezni, valamennyi beteg nem dohányzó volt. 27/55 esetben volt kóros a nyelőcső-manometria (49,1%) és 6/42 esetben (14,3%) találták kórosnak az anorectalis manometria eredményét. Az 55 vizsgált beteg közül 14-ben hiányzott az oesophagusperisztaltika (25,5%). A VEDOSS betegekben a perisztaltika Pmax és Pm ($p < 0,001$), valamint a perisztaltika sebessége ($p = 0,005$) szignifikánsan csökkent a kontrollokéhoz képest. Az alsó oesophagealis sphincter (LOS) Pmax és Pm szintén szignifikánsan kisebbnek bizonyult a kontrollokéhoz képest, hipotóniás LOS-t mutatva. A nyelőcső-manometriás paraméterek nem mutattak korrelációt az ujjfekélyek, a duzzadt ujjak meglétével vagy az autoantitest-pozitivitással. A LOS nyomása szignifikánsan kóros volt mind a korai, mind az aktív és a késői videokapillaroszkópos mintázatot mutató páciensekben a kontrollokhoz képest.

A VEDOSS betegek anorectalis manometria vizsgálata során az anustól 2, 3 és 4 cm-re mért nyugalmi nyomásértékek ($p < 0,001$) és analis csatorna Pm ($p = 0,01$) egyaránt szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak a kontroll értékekkel összehasonlítva. A betegekben megfigyelt maximális akaratlagos kontrakció Pmax, a Pm és a kontrakció időtartama is szignifikánsan kisebb volt, mint a kontroll csoportban észleltek ($p = 0,017$, $p = 0,005$ és $p = 0,01$, sorrendben). Az anorectalis vizsgálat paraméterei nem korreláltak sem az autoantitest-pozitivitással, sem az ujjfekélyek vagy a duzzadt ujjak jelenlétével. A videokapillaroszkópia során észlelt aspecifikus mintázat, valamint a korai, aktív és késői sclerodermamintázat megléte esetén az analis nyugalmi nyomás az anustól mért 2, 3 és 4 cm távolságban vizsgálva egyaránt kórosnak bizonyult ($p < 0,001$).

Az oesophagusmanometria eredményei és a tüdőérintettség esetleges kapcsolatát is vizsgálták. 51 betegben került sor a tüdőfunkciós tesztek elvégzésére, 25/51 esetben észleltek a tüdőfunkció korai módosulását jelző 80% alatti DLCO-értéket, míg a FVC minden esetben normális volt. Az ebben a 25 betegben észlelt LOS Pmax és Pm szignifikánsan kisebbnek mutatkozott a kontrollokhoz képest ($p = 0,008$ és $p = 0,008$). A 80% alatti DLCO-értéket mutató VEDOSS betegekben a nyelőcsőperisztaltika Pmax és Pm is kifejezetten alacsonyabb volt, mint a kontrollokban észlelt értékek ($p < 0,001$). Az 55 VEDOSS páciens közül 45-ben végeztek mellkas-HRCT-vizsgálatot, akik közül 22-ben már tüdőmanifesztációkat (fibroticus areák, inter- és intralobularis septum megvastagodás) figyeltek meg. Valamennyi betegben kimutatható volt a perisztaltika zavara.

Az anorectalis manometria és a pulmonalis érintettség összefüggéseit is elemezték a szerzők. A 42 fős betegcsoport 40 tagjában vizsgálták a tüdőfunkciós teszteket, 21 esetben a DLCO kisebb volt, mint 80%. Ebben a 21 betegben abnormális maximális akaratlagos kontrakció Pmax- és Pm-értékeket detektáltak ($p = 0,019$ és $p = 0,012$, sorrendben) a kontrollokhoz képest. A 42, anorectalis manometrián átesett betegből 35 esetben elvégezték a mellkas-HRCT-t, 18 betegben már kimutatható volt a tüdőérintettség. A pozitív HRCT-lelettel bíró betegekben az analis csatorna Pmax- és Pm-értékei szignifikáns csökkenést mutattak a kontrollokhoz képest ($p = 0,01$ és $p < 0,001$, sorrendben). Ugyanezen betegcsoportban a maximális akaratlagos kontrakció Pmax, a Pm és a kontrakció ideje egyaránt jelentősen kisebbnek bizonyult a kontrollokban észleltekhez képest ($p = 0,025$, $p = 0,008$ és $p < 0,001$, sorrendben). Megfigyelésük szerint még a negatív HRCT-lelettel bírókban is szignifikánsan rövidebb volt a maximális akaratlagos kontrakció időtartama ($p = 0,017$).

Jelen vizsgálat során első ízben mutatták ki, hogy a VEDOSS betegek többségében már megjelenik a nyelőcső és az anorectum érintettsége, valamint hogy mindehhez számos esetben már tüdőérintettség is társul. Felmerül, vajon jogosan nevezhetjük-e az ilyen pácienseket az SSc nagyon korai fázisába tartozóknak. Nyilvánvalóvá vált, hogy nyelési panaszok nélkül is már korán, észrevétlen felléphet a nyelőcsőperisztaltika és a LOS-nyomás és -perisztaltika zavara. A betegek közel felében észleltek ilyen elváltozást. Az oesophagus érintettsége megjelenhet a korai tüdőmanifesztációval társulva, illetve anélkül is. Ennek megfelelően a szerzők a VEDOSS betegeket három alcsoportra javasolják osztani: belső szervi érintettség nélküliek, csak gastrointestinalis manifesztációval bírók, valamint a gyomor-bél és tüdőérintettséget egyaránt mutatók. A nagyon korai szisztémás sclerosisos betegekben is megjelenhet az anorectum érintettsége, még teljes panaszmentesség esetén is. Anorectalis manometria során a simaizomműködés zavara a belső analis sphincter részleges elégtelenségére utalt, ezáltal az analis nyugalmi nyomás is csökkent. A székletürítés analis zavara a csatorna csökkent Pmax- és Pm-értékeivel mutatott összefüggést. Mindazonáltal a széklet érzése és a rectalis compliance megtartott maradt a betegekben.

Jelen eredmények felhívják az orvos figyelmét arra, hogy nem mindig a bőrérintettség jelzi, illetve határozza meg a kórkép aktivitását az SSc nagyon korai fázisában. Javasolják szubjektív panaszok nélkül is a gastrointestinum szűrővizsgálatát a VEDOSS betegekben. Patofiziológiai szempontból a Raynaud-asszociált neuralis diszfunkció és az immunológiai mechanizmusok egyaránt szerepet játszanak a GI manifesztáció kialakulásában, ezekhez a későbbiekben simaizom-atrophia és irreverzibilis izomfibrosis társul. A folyamat korai diagnosztizálása és a progresszió erőteljes terápiás gátlása céljából további kutatások szükségesek az érintett VEDOSS betegekben.

Kovács Attila

Kongresszusi naptár

Hazai kongresszusok

2016. május 5–7.
Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT) 44. kongresszusa
Kecskemét
Információ: www.makit.hu

2016. május 26–28.
Magyar Osteologiai Kongresszus
Balatonfüred
Információ: www.osteoporosis.hu

2016. június 1–4.
FAMÉ kongresszus (Magyar Farmakológiai, Anatómus, Élettani és Mikrocirkulációs Társaságok közös kongresszusa)
Pécs
Információ: www.pcongress.hu

2016. szeptember 22–24.
Magyar Reumatológusok Egyesülete (MRE) vándorgyűlése
Gyula
Információ: www.mre.hu, www.congress-service.hu

2016. október 19–21.
Magyar Immunológiai Társaság (MIT) 45. vándorgyűlése
Velence
Információ: www.mit.hu

2016. december 1–4.
3rd Meeting of Middle-European Societies for Immunology and Allergology
Budapest
Információ: www.mit.hu

2017. február 24–26.
V. Budapesti Immunológiai Fórum (BIF)
Budapest
Információ: www.congress-service.hu

Külföldi kongresszusok

2016. április 6–10.
10th International Congress on Autoimmunity
Leipzig, Németország
Információ: autoimmunity.kenes.com

2016. június 6–8.
EFIS-EIAS Summer School on Autoimmunity
Tartu, Észtország
Információ: abc5.publicon.ee

2016. június 8–11.
EULAR (European League Against Rheumatism) congress
London, Anglia
Információ: www.eular.org

2016. augusztus 21–26.
ICI2016 (International Congress in Immunology)
Melbourne, Ausztrália
Információ: www.ici2016.org

2016. október 5–8.
European Lupus Congress
Velence, Olaszország
Információ: www.lupus2016.org

2016. november 11–16.
ACR (American College of Rheumatology) Annual Meeting
Washington DC, USA
Információ: www.rheumatology.org

2016. december 8–10.
Central European Congress of Rheumatology
Prága, Csehország
Információ: eventegg.com/cecr-2016

2017. március 2–5.
EWRR (European Workshop for Rheumatology Research)
Athén, Görögország
Információ: www.ewrr.org

2017. március 9–11.
4th CORA (Controversies in Rheumatology and Autoimmunity)
Bologna, Olaszország
Információ: cora2017.kenes.com

2017. március 26–29.
12th International Congress on SLE &
7th Asian Congress on Autoimmunity
Melbourne, Ausztrália
Információ: www.lupus2017.org

2017. június 14–17.
EULAR (European League Against Rheumatism) congress
Madrid, Spanyolország
Információ: www.eular.org

2017. november 26–27.
6th Latin American Congress on Autoimmunity (LACA)
Cancun, Mexikó
Információ: laca2017.kenes.com

2018. május 16–20.
11th International Congress on Autoimmunity
Lisszabon, Portugália
Információ: autoimmunity.kenes.com

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

Az axiális spondyloarthritisek két különböző formája. **Ugyanaz a SIMPONI kezelés.**

A SIMPONI segít az axiális spondyloarthritisek kezelésében, legyen szó akár a nem-radiológiai axiális spondyloarthritis-ről, akár a spondylitis ankylopoetica-ról[1]

SIMPONI (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyasztói ára: 318 740 Ft; tb-támogatás: 100%, tételes elszámolás alá eső készítmény a 70/2011. (XII. 23.) és a 2/2012. (I. 3.) NEFMI rendeletek alapján [esetleges változások: www.oep.hu]). **Javallatok: 1.** Rheumatoid arthritis (RA): metotrexáttal (MTX) kombinálva: közepesen súlyos/súlyos aktív RA kezelésére felnőtteknél, ha a betegség lefolyását módosító rheuma elleni gyógyszerekkel (DMARD-ok, beleértve a MTX-ot is) a terápiás válasz nem volt megfelelő; súlyos, aktív, progresszív RA kezelésére korábban MTX-tal nem kezelt felnőtteknél. **2.** Aktív és progresszív arthritis psoriatica (APs) kezelésére felnőtteknél monoterápiában v. MTX-tal kombinálva, ha a korábbi DMARD-ok hatása nem volt megfelelő. **3.** Axiális spondyloarthritis: súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica (SA) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre; a gyulladás objektív tüneteit mutató (melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol) súlyos, aktív, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA) kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn. **4.** Középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa (CU) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint v. az azatioprint is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálták, ill. azokkal szemben orvosi ellenjavallat áll fenn. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis (tbc) v. egyéb súlyos infekció, pl. szepszis, opportunista fertőzések. Közepesen súlyos v. súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV stádium). **Adagolás és alkalmazás:** a kezelést csak RA, APs, SA, nr-axiális SpA vagy CU diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A SIMPONI-val kezelt betegeknek egy Betegtájékoztató kártyát kell kapniuk. Adagja RA, APs, SA, nr-axiális SpA esetén havonta 1x 50 mg sc., a hónapnak ugyanazon a napján adva, RA-ben MTX-tal kombinálva. CU esetén a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten a 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél 50 mg, a 80 kg, v. ennél nagyobb testtömegű betegeknél 100 mg követ. A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetőek a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően. A klinikai válasz rendszerint 12–14 hét (3-4 dózis) után jelentkezik. Ha ebben az időszakban nem mutatkozik semmilyen terápiás előny, a kezelés folytatását át kell gondolni. **Figyelmeztetések:** Infekciók: a kezelés előtt, alatt és befejezése után akár 5 hónapig gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tbc-t is. A TNF-gátlót kapók fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A kezelés előtt vizsgálni kell az aktív v. inaktív (látens) tbc és a HBV-fertőzés meglétét. Aktív tbc: SIMPONI-kezelést tilos kezdeni. Látens tbc: megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt. A SIMPONI-kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell az aktív tbc-re utaló panaszokat és tüneteket. SIMPONI-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell a reaktiválódás jeleire. A HBV reaktiválódásának megelőzésére TNF-gátlóval egyidejűleg adott antivirális terápia hatásossága nem ismert. A HBV reaktiválódása esetén a SIMPONI-kezelést meg kell szakítani, és hatásos antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek: TNF-gátlókkal kezelteknél a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdését gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben rosszindulatú daganat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a SIMPONI kombinációjának potenciális veszélye megfontolást igényel. Azon betegeknél, akiknek kórtörténetében vastagbél dysplasia v. carcinoma szerepel, vagy akiknél fokozott ezek kialakulásának veszélye, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, valamint a betegség fennállásának ideje alatt, ill. akiknél újonnan diagnosztizáltak dysplasiat, át kell gondolni, hogy a terápia folytatható-e. A TNF-gátlók alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén. Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Pangásos szívelégtelenség: körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). Neurológiai események: demyelinisatiós kórkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. Sebészeti beavatkozások: tervezésükkor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A kezelés alatt műtendő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. Autoimmun folyamatok: lupus-szerű szindrómára utaló tünetek és kétszálú DNS elleni antitest-pozitivitás esetén a kezelést abba kell hagyni. Hematológiai reakciók: a kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérésnél meg kell fontolni. Váltás biológiai DMARD-ok között: figyelni kell a fertőzések kialakulásának jeleire. Allergiás reakciók: súlyos allergiás reakció esetén a SIMPONI adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Latex szenzitivitás: az injekciós toll tűjének védőkupakja latex tartalmú, az arra érzékenyeknél allergiás reakciót válthat ki. **Különleges betegcsoportok:** idősek (≥65 év) kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. Beszűkült vese- v. májműködésű betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Beszűkült májműködésű betegeknek óvatosan kell adni. 18 év alatti betegeknél nem igazolták biztonságosságát és hatásosságát. **Interakciók:** SIMPONI és anakinra, abatacept v. egyéb biológiai terápiák kombinált alkalmazása nem ajánlott. A SIMPONI-val egyidejűleg nem adhatók élő vakcinák, ill. terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása nem javasolt. Egyidejű MTX-kezelés: az adatok nem utalnak arra, hogy akár a SIMPONI, akár a MTX adagjának megváltoztatására lenne szükség. **Terhesség és szoptatás:** terhes nőknél nem ajánlott. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt folytatni kell az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig. A kezelés alatt és az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig nem szabad szoptatni. **Főbb mellékhatások** (≥1%): felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis, rhinitis), bakteriális fertőzés (cellulitis), alsó légúti fertőzés (pneumonia), vírusfertőzés (influenza, herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus, anaemia, allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hypertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípoló légzés, bronchialis hyperactivitas), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (gastritis, colitis), stomatitis, ALT/AST-emelkedés, pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis, láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció, paraesthesia), mellkasi discomfort, csonttörések.

Felírás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a javallatokra (4.1), az adagolásra (4.2), az ellenjavallatokra (4.3) és a figyelmeztetésekre (4.4) (22/06/2015 EMA/H/C/992/II/061).

Referenciák: 1. SIMPONI alkalmazási előírás, 22/06/2015 EMA/H/C/992/II/061

MSD
MSD Pharma Hungary Kft.
1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 8., Telefon: 06-1-888-5300, Fax: 06-1-888-5388, hungary_msd@merck.com
A dokumentum lezárásának ideje: 2015. augusztus 31. RHEU-1149995-0007

havi Simponi® golimumab

RoActemra®: A teljes remisszió lehetősége akár MTX nélkül is[1]

RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz Minőségi és mennyiségi összetétel: A koncentrátum 20 mg tocilizumabot tartalmaz milliliterenként. A tocilizumab rekombináns DNS-technológiával előállított humanizált, IgG1 monoklonális antitest, humán interleukin-6 (IL-6) receptor antagonista. 80 mg tocilizumab 4 ml-ben, 200 mg 10 ml-ben, 400 mg 20 ml-ben injekciós üvegenként. **Gyógyszerforma:** koncentrátum oldatos infúzióhoz. **Terápiás javallatok:** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis **(RA) kezelésére** olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonista kezelésre Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható. A RoActemra olyan 2 éves, vagy annál idősebb, aktív **szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA)** szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott, nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre. A RoActemra monoterápiaként (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva adható. A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva olyan 2 éves vagy annál idősebb, **poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritisben (pJIA)** (reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott MTX-kezelésre. A RoActemra monoterápiaként adható, ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a tartós metotrexát-kezelés nem alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás módja: RA-s betegek:** A RoActemra javasolt adagja 8 mg/ttkg 4 hetente, higítás után 1 órás intravénás infúzióban. 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknek 800 mg-ot meghaladó infúziónkénti dózis nem ajánlott. Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások megtalálhatók a részletes alkalmazási előírásban. **sJIA-s betegek:** A javasolt adagolás kéthetente egyszer 8 mg/kg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. kéthetente egyszer 12 mg/kg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások megtalálhatók a részletes alkalmazási előírásban. **pJIA-s betegek:** A javasolt adagolás négyhetente egyszer 8 mg/ttkg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. négyhetente egyszer 10 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív, súlyos fertőzések. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások RA-ban :** Felső légúti fertőzések, cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster, conjunctivitis, gastritis, bőrkiütés, fejfájás, szédülés, máj transzaminázok emelkedése, hypertensio, neutropenia, thrombocytopénia, hypercholesterinaemia. **sJIA és pJIA-ban:** felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, hányinger,hasmenés, infúziós reakciók, fejfájás, máj transzaminász értékek emelkedése, neutrofilszám-csökkenés,vérlemezkeszám-csökkenés,koleszterinszint-emelkedés.

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (szubkután alkalmazás) Minőségi és mennyiségi összetétel: Egy előretöltött fecskendő 162 mg tocilizumabot tartalmaz 0,9 ml oldatban. A tocilizumab rekombináns DNS-technológiával előállított humanizált, IgG1 monoklonális antitest, humán interleukin-6 (IL-6) receptor antagonista. **Gyógyszerforma:** oldatos injekció. **Terápiás javallatok:** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonista kezelésre Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás módja:** RA-s betegek: A RoActemra javasolt adagja 162 mg hetente egyszer, szubkután adva. Az intravénásról a szubkután gyógyszerformára átálló betegek az első szubkután dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő intravénás adag helyett kell, hogy beadják, megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett. Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások megtalálhatók a részletes alkalmazási előírásban. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív, súlyos fertőzések. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások RA-ban:** A leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett ALT voltak. A szubkután adagolt tocilizumab esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás tocilizumab ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak. **Gyógyszerkölcsönhatás:** A máj CYP450-enzimeinek az IL-6 által gátolt expresszió tocilizumab-kezelés hatására felszabadul a gátlás alól, ezért a terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell az egyénileg beállított adagolású, a CYP 450 enzim által metabolizáló gyógyszereket szedő betegeket, mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésére lehet szükség. **Figyelmeztetések:** Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a RoActemra-kezelést nem szabad elkezdeni A RoActemra alkalmazása megfontolandó fennálló diverticulits esetén. Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat. A RoActemra biztonságosságát és hatékonyságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. **Tárolás:** 2-8 °C között **Rendelhetőség:** „I" - az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer. **TB támogatás mértéke:** A Termék az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozás kérdéseiről szóló 9/1993 (IV.2.) NM rendelet 1/A sz. melléklete alapján a tételes elszámolás alá eső gyógyszerek körébe tartozik. www.teteles.oep.hu **Fogyasztói ár:** IV kiszerelések : 209.318,- Ft /400mg 1x, 105.179,- Ft/200mg/1x, 42.695,- Ft/80mg/1x EU tkvi szám: EU/1/08/492/001, EU/1/08/492/003, EU/1/08/492/005. **RoActemra SC bruttó fogy ár: 309287 Ft; EU/1/08/492/007**

Az alkalmazási előírás dátuma: 2015.03.26. **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását.** www.ema.europa.eu

További információ: Roche (Magyarország) Kft., 2040 Budaörs, Edison u. 1., Tel: 06-23-446 800, Fax: 06-23-446 860, Email: hungary.medinfo@roche.com, Internet: www.roche.hu

Dokumentum zárásának időpontja: 2015.09.08.

[1]Gabay C, et al. Lancet 2013; 381: 1541–1550.

ACAT/2015/P108

RoACTEMRA®
tocilizumab