

VIII. ÉVFOLYAM 3. SZÁM 2016. OKTÓBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Köszöntő

MIT 45. Kongresszus – Program

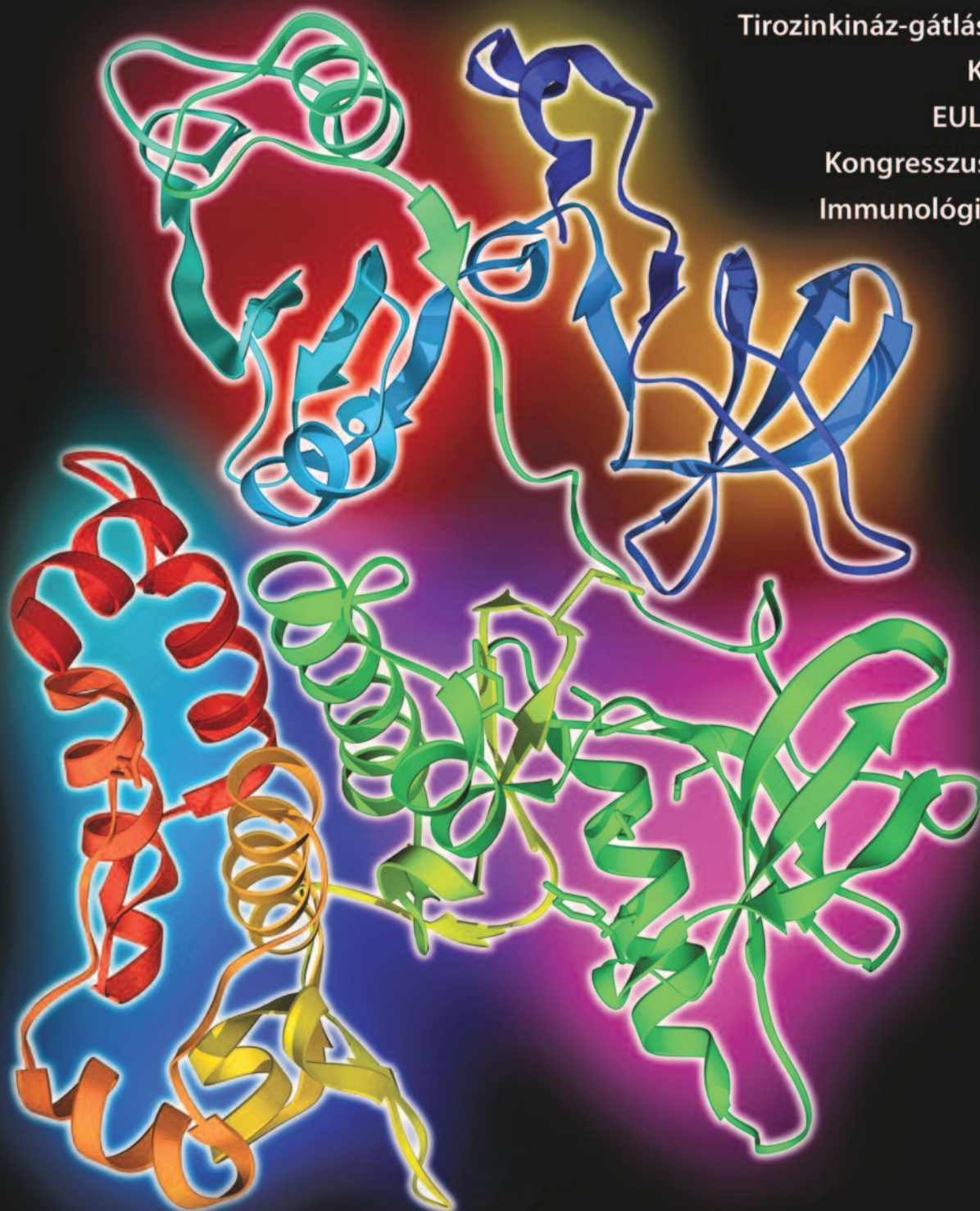
Tirozinkináz-gátlás RA-ban

Kultúrkör

EULAR 2016

Kongresszusi naptár

Immunológiai szótár



ISSN 2061-0203

Hyperuricaemia húgysavlerakódással – Egy szisztémás kórkép^{1,2}



Adenuric®
(febuxosztat)

Csökkentse célértékre napi kezeléssel!^{1,2,3}

Figyelmeztetés

Igazolt ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztatál kezelni.⁴

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**
Innovációval az életminőség javításáért.

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301

Az ADENURIC® a Teijin Pharma Ltd. Tokió, Japán bejegyzett védjegye.

Adenuric® 80 mg, 120 mg filmtabletta Rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 80 mg ill. 120 mg febuxosztat filmtablettánként. **Javallatok:** 80 mg ill. 120 mg febuxosztat: Krónikus hyperuricaemia kezelése olyan állapotokban, amikor a húgysav lerakódás már bekövetkezett (beleértve tophusok és/vagy arthritis urica fennállását vagy kórelőzményét). 120 mg febuxosztat: Az ADENURIC hyperuricaemia megelőzésére és kezelésére javallott olyan, kemoterápiában részesülő, rosszindulatú hematológiai körképben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn. Az Adenuric felnőttek kezelésére javallott. **Adagolás:** Kószvény: A javasolt per os adag naponta egyszer 80 mg, étkezéstől függetlenül. Ha a szérum húgysavszint 2-4 hét elteltével 6 mg/dl (357 μmol/l) felett van, megfontolható naponta egyszer 120 mg adása. A kószvény heveny fellángolásának megelőzésére legalább 6 hónapos profilaxis javasolt. A javasolt adag enyhe májkárosodásban szenvedő betegek számára 80 mg. **Tumor lysis szindróma:** javasolt per os adag naponta egyszer 120 mg, étkezéstől függetlenül. Adását 2 nappal a cytotoxikus terápia megkezdése előtt kell elkezdni és legalább 7 napig kell folytatni. A kezelés akár 9 napra is meghosszabbítható, a klinikai megítélés szerint alkalmazott kemoterápia időtartamának megfelelően. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések:** Ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztatál kezelni. A vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események (beleértve a cardiovascularis eredetű halálozást, a nem fatális kimenetű myocardialis infarctust és a nem fatális kimenetű stroke-ot) gyakorisága az APEX- és a FACT-vizsgálatokban számszerűen nagyobb volt a teljes febuxosztat-csoportban, mint az allopurinol-csoportban (1,3 vs. 0,3 esemény/100 beteg-év (PY)), míg a CONFIRMS-vizsgálatban ez nem volt megfigyelhető. A vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága a fázis III (APEX, FACT és CONFIRMS) vizsgálatok összesített értékeihez képest 0,7 vs. 0,6 esemény/100 beteg-évnek adódott. A hosszú távú kiterjesztés vizsgálatok során a vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága 1,2 esemény/100 beteg-év volt a febuxosztat-csoportban, míg 0,6 volt az allopurinol-csoportban. Statisztikailag szignifikáns különbségeket nem mutattak ki, és a febuxosztatál sem bizonyítottak ok-okozati összefüggést. A kemoterápiában részesülő, hematológiai malignitásokban szenvedő betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn és ADENURIC kezelést kapnak, cardialis monitorozást kell végezni, ha ez klinikailag indokolt. **Leggyakoribb mellékhatások (>0,1%):** A vér emelkedett pajzsmirigyserkentő hormon szintje, kószvényes roham, diabetes mellitus, hyperlipidémia, csökkent étvágy, testsúlynövekedés, csökkent libido, álmatlanság, fejfájás, szédülés, paraesthesia, hemiparesis, aluszékonyság, izérzés megváltozása, hypaesthesia, hyposmia, pitvarfibrilláció, szívdobogásérzés, EXG elváltozások, balszár blokk (TLS-ben), sinus tachycardia (TLS-ben), magas vérnyomás, kipirulás, hűhullám, haemorrhagia (TLS-ben), nehézlégzés, bronchitis, felső légúti fertőzés, köhögés, hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, a has felpuffadása, gastro-oesophageális refluxbetegség, hányás, szájszárazság, emésztési panaszok, székrekedés, gyakori székürítés, flatulencia, gastrointestinális diszkomfort, májműködési zavarok, cholelithiasis, bőrkütes (ideértve a bőrkütes különböző típusait), dermatitis, urticaria, pruritus, a bőr elszíneződése, bőrelváltozás, petechiák, macularis kütes, maculopapularis kütes, popularis kütes, ízületi fájdalom, arthritis, myalgia, mozgásszervi fájdalom, izomgyengeség, izomgörcs, izomfeszülés, bursitis, veseelégtelenség, vesekövesség, haematuria, pollakiuria, proteinuria, erectilis dysfunctio, oedema, fáradtság, mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés, vér emelkedett amiláz-szintje, trombocytaszám csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés, lymphocytaszám csökkenés, a vér kreatininszint emelkedése, a vér karbamid-szintjének emelkedése, hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterinszint, csökkent hematokrit, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH) -szint, a vér káliumszintjének emelkedése. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! EU/1/08/447/001-024. Alkalmazási előírás dátuma: 2015.12.21. Közfiranszírozás alapjául elfogadott ára: Adenuric 80 mg filmtabletta 28x és Adenuric 120 mg filmtabletta 28x: 9047 Ft. Szakorvosi javaslatra EU 70% (25. EU 70 pont alapján) ártámogatásban részesül. **Térítési díj:** 2714 Ft, az ártámogatás összege 6333 Ft (mindkét hatáserősségnél). Az esetleges árváltozásokról kérjük tájékozódjon a www.oep.hu weboldalon. A dokumentum lezárásának időpontja: 2016.02.15. Az érvényesség ideje: 2017.02.15.

1. Whelton A et al. J Clin Rheumatol. 2011;17: 7-13. 2. Tausche AK et al. Rheumatol Int. 2014;34: 101-9. 3. Zhang W, et al. Ann Rheum Dis. 2006;65:1312-24. 4. Adenuric alkalmazási előírás (2015.12.21.)

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 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

**BÁCSI ATTILA • BÁLINT GÉZA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CONSTANTIN TAMÁS • CSABA BÉLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA • ERDEI ANNA
FALUS ANDRÁS • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • HELYES ZSUZSANNA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC • HUNYADI JÁNOS
JÁNOSY TAMÁS • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOTLÁN BEATRIX • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ • MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY
NAGY LÁSZLÓ • NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTÉK MÁRTA • POÓR GYULA • RAJNAVÖLGYI ÉVA • REMENYIK ÉVA • SÁRMAY GABRIELLA
SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER • SZAMOSI SZILVIA • SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA • SZÉLL MÁRTA • SZÜCS GABRIELLA
TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

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

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

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

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi

osztályunk munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, EKKER GYÖRGY**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

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

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

Felelős vezető: **VÉRTES GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

A MAGYAR IMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG 45. KONGRESSZUSÁNAK PROGRAMJA / PROGRAMME OF 45TH ANNUAL MEETING OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR IMMUNOLOGY 5

A MAGYAR IMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG 45. KONGRESSZUSÁNAK POSZTEREI / POSTERS OF 45TH ANNUAL MEETING OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR IMMUNOLOGY 11

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY / REVIEW ARTICLE

A tirozinkináz-gátlás lehetőségei rheumatoid arthritisben / Perspectives of tyrosine kinase inhibition in rheumatoid arthritis 13

Hamar Attila, Pusztai Anita, Szántó Sándor, Szekanecz Zoltán

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

Egy francia szobrász Rómában / A French sculptor in Rome 31

Krutsay Miklós

Az Orvosi Numizmatikai Szakosztály életéből / On the life of Medical Numismatic Section 36

Jakó János

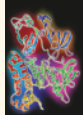
KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ / CONGRESS REPORT

EULAR kongresszus, 2016. június 8–11., London / EULAR Congress, 8–11 June 2016, London 39

Domján Andrea, Szamosi Szilvia, Szántó Sándor, Szűcs Gabriella, Végh Edit, Szekanecz Zoltán

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 45

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 46



Tisztelt Kollégák, kedves kongresszusi résztvevők!



Ez a lap a Magyar Immunológiai Társaság (MIT) hivatalos sajtóorgánuma. Nem véletlen tehát, hogy, a korábbi szokásnak megfelelően, a lap hasábjain közöljük a MIT 45., Velencén tartandó vándorgyűlésének programját, mind az előadások, mind a poszterek címeit. (Magukat az absztraktokat, a XXI. század követleményeinek megfelelően, online publikáljuk.) A

kongresszus angol nyelvű, fókuszában a mucosalis immunitás áll, de emellett, mint látjuk, számos igen színvonalas alap- és alkalmazott immunológiai kutatás eredményeit prezentálják.

A kongresszusi program mellett egy nagyobb lélegzetű összefoglalót olvashatnak Hamar Attila és mtsai (Debrecen) tollából. Ismert, hogy a fehérjetermészetű, biológiai terápia

mellett, egyelőre az EU-n kívül, alkalmazást nyertek a szintetikus célzott terápiák, elsődlegesen a JAK-gátlók. Ennek megfelelően az EULAR új nomenklatúrát vezetett be: a konvencionális szintetikus bázisszereket (pl. methotrexat) csDMARD-nak, a célzott szintetikus szereket (pl. tofacitinib, baricitinib) tsDMARD-nak jelölik. Emellett az originális és biohasonló biológiai szereket sorrendben boDMARD, illetve bsDMARD rövidítéssel jelzik. A tirozinkináz-gátlók közül több megbukott, de a két JAK-gátló hamarosan nálunk is bevezethető lesz. Beszámolunk az EULAR júniusi, Londonban rendezett kongresszusáról is. Két „állandó” szerzőnk közül pedig Krutsay Miklós (Ajka) ifjabb Pierre Le Grosról, a Rómában tevékenykedő francia szobrászról, Jakó János (Nyíregyháza) pedig az Orvosi Numizmatikai egyesület tavaszi üléséről számol be.

Érezzék jól magukat a MIT vándorgyűlésen. Hasznos tanácskozást kívánok, mely mellett a lapot is forgassák örömmel!

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

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 koncentrátumban

Működési és mennyiségi összetétel: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: minden előretöltött fecskendő 125 mg abataceptet tartalmaz milliliterekenként. Ismért hatóanyag: 0,014 mmol (0,322 mg) nátrium előretöltött fecskendőben, azaz gyakorlatilag nátriummentes. Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban: 250 mg abataceptet injekciós üvegenként. Ismért hatóanyag: 0,375 mmol (8,625 mg) nátrium. Feloldás után 25 mg abataceptet milliliterekenként.

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 metotrexáttal (MTX) vagy egy tumor necrosis faktor (TNF)-alfa inhibitorral.

Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban

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 metotrexáttal (MTX) vagy egy tumor necrosis faktor (TNF)-alfa inhibitorral. **Juvenilis idiopátiás arthritis:** Az ORENCIA metotrexáttal kombinálva olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív polyarticularis juvenilis idiopátiás arthritisben (JIA) szenvedő 6 éves és ennél idősebb gyermekek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően az egyéb DMARD-kezelésekre, beleértve legalább egy TNF-inhibitorral is.

Adagolás és alkalmazás: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Felnőttek: Az ORENCIA-t s.c. alkalmazásra előkészített intravénás (iv.) feltöltő adaggal vagy anélkül. A s.c. ORENCIA-t tekintet nélkül a testtömegre, egy 125 mg-os dózissal, hetente, subcután adott injekció formájában kell alkalmazni. Ha a kezelés elkezdéséhez egyszeri iv. infúziót adnak (iv. feltöltő adag) s.c. alkalmazás előtt, akkor az első 125 mg abataceptet az iv. infúzióhoz képest egy napon belül be kell adni, amit hetenkénti s.c. adott 125 mg abataceptet injekció követ. Az intravénás ORENCIA-kezeléstől subcután alkalmazásra áttérő betegeknek az első subcután 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 subcután alkalmazásának biztonságosságát és hatékonyságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban

Rheumatoid arthritis, felnőttek: A dózisban megadott adagokban, 30 perces intravénás infúzióban kell beadni. A kezelési alkalmazást követően az ORENCIA az első infúzió beadása után 2. és 4. héten, majd ezt követően 4 hetenként alkalmazandó.

Nincs szükség a dózis módosítására más DMARD-kal, kortikoszteroidokkal, szalicilátokkal, nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) vagy analgetikumokkal kombinált alkalmazás esetén. **Juvenilis idiopátiás arthritis, gyermekpopuláció:** A 6-17 éves, 75 kg-nál kisebb tömegű, juvenilis idiopátiás arthritisben szenvedő betegek számára javasolt adag 10 mg/kg. A 75 kg-os vagy ennél nagyobb tömegű gyermekek esetén a felnőtt adagolású 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 hatékonyságát 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták, ezért az ORENCIA-t a 6 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére nem ajánlott. **Speciális populációk: 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: subcután alkalmazás. Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát (1 ml) be kell adni, de kizárólag subcután injekció formájában. Az injekció beadási helyét változtatni kell, és az injekciókat soha nem szabad olyan helyre adni, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, vírus vagy infiltrált. Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban: Az egész, teljesen felhígított ORENCIA oldatot 30 perc alatt egy steril, pirogennemes, alacsony protein-megkötő képességű filterrel (pórumméret 0,2 - 1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül kell beadni. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagaival vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos és nem megfelelően kezelt fertőzések, mint pl. sepsis és oportunistafertőzések. **Terhesség és szoptatás:** az ORENCIA alkalmazása nem javallt a terhesség alatt, illetve, ha erre egyértelműen szükség van. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ORENCIA-kezelés alatt és 14 héttel az utolsó abatacept-adag alkalmazását követően. A terhesség alatt abatacepttel kezelt nőknél az abataceptet átjutott a placentán a csecsemők szérumbá. 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 alatt utolsó abatacept-expozíciója után 14 héttel nem ajánlott. Nem szabad szoptatnia az anyának az ORENCIA-kezelés alatt és az utolsó abatacept-adag alkalmazásától számított 14 héttel. **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 hozatal követően megfigyelt mellékhatások nagyon gyakori (≥ 1/10); felső légúti fertőzések; gyakori (> 1/100 - < 1/10); alacsony fertőzés, herpesz fertőzések, herpesz fertőzések, rhinitis, pneumonia, influenza, leukopenia, fejfájás, szédülés, paraesthesia, conjunctivitis, hypertonia, kipirulás, emelkedett vérnyomás, köhögés, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, dyspepsia, a szájüreg károsodása, stomatitis aphthosa, hányás, káros májfunkciós vizsgálati eredmények, bőrkiütés, alopecia, pruritus, végtagfájdalom, fáradtság, gyengeség. Az Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 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 koncentrátumban: Mellékhatások polyarticularis juvenilis idiopátiás arthritisben szenvedő gyermekek esetén: A mellékhatások részletes leírását lásd az alkalmazási előírásban. **A forgalomba hozatal engedély jogosultja:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Unbridge Business Park, Sanderson Road, Unbridge, UB8 3TH, Nagy-Britannia. **Országhoz:** Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi körhöz diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz). Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban: rendelvény nélkül jutható meg - 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 koncentrátumban: 1x 38.273 Ft*. **TB támogatás:** Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban: Az egészségügyi szakképzési társadalomfinanszírozásának finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. melléklet 6/a). és 6/b. pontok szerint. Teljes elszámolási gyógyszer. (*www.ema.europa.eu/gyogyszer Publikus gyógyszertervezés (PUPHA) alapon - Publikus gyógyszertervezés végleges)

EU/1/07/389/001-010

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását (<http://www.ema.europa.eu/>)

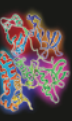
Az alkalmazási előírás dátuma: 2016. április 1.

További információért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez: Bristol-Myers Squibb Kft., 1024 Budapest, Lövökhe u. 39.

Tel.: +36-1-301 9700

427HU16P07535-01

Lezárás dátuma: 2016.06.14.



PROGRAMME OF 45TH ANNUAL MEETING OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR IMMUNOLOGY

WEDNESDAY, 19 October 2016

11:00 – 13:00

Board meeting Hungarian Society for Immunology

11:00 – 18:00

Registration

13:00 – 13:05

Opening ceremony

Session 1

MUCOSA AND ITS IMMUNOLOGICAL EVOLUTION

13:05 – 15:40

Session chairs: Anna Erdei, Imre Kacs Kovics

13:05 – 13:10

Laudatio for Claudia Berek – EFIS/Immunology Letters (IL) Lecture Award

Imre Kacs Kovics, Chairman of the Hungarian Society for Immunology

13:10 – 13:55

A KEY ROLE OF EOSINOPHILS IN HUMORAL IMMUNITY

Claudia Berek, Deutsche Rheuma Forschungszentrum, Berlin, Germany, Institut der Leibniz Gemeinschaft

13:55 – 14:25

INNATE CONTROL OF TISSUE HEALING IN THE INTESTINE

Tom Cupedo, Erasmus University Medical Center, Department of Hematology, Rotterdam, The Netherlands

14:25 – 14:45

MICROBIOME: OUR MICROBIAL SELF

Ernő Duda, Szeged University, Dept. Medical Biology

14:45 – 15:05

THE ROLE OF INFLAMMATION AND PARAINFLAMMATION IN THE INTESTINAL TUMORIGENESIS

Zoltán Wiener, Department of Genetics, Cell and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest

15:05 – 15:25

PERITONEAL LYMPHOCYTE TRAFFIC – MESENTERIC LYMPHATICS AS SHARED MIGRATION HIGHWAY FOR THE MUCOSAL AND SEROSAL EGRESS OF NORMAL AND MALIGNANT B CELLS

Péter Balogh, Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs

15:25 – 15:40

ABSENCE OF NKX2-3 TRANSCRIPTION FACTOR ALTERS ROR γ T⁺ CELL FREQUENCIES AND FUNCTION IN DSS-INDUCED COLITIS

Zoltán Kellermayer, Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs

15:40 – 16:10

Coffee break and Poster view

Session 2

MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY

16:10 – 17:50

Session chairs: Edit Buzás, Zoltán Szekanecz

16:10 – 16:30

COMMON MOLECULAR PATHOGENESIS IN THE INFLAMMATORY DISEASES OF INTESTINE AND JOINTS – TARGETED THERAPIES
Zoltán Szekanecz, University of Debrecen, Faculty of Medicine, Institute of Medicine, Department of Rheumatology, Debrecen

16:30 – 16:50

RELEVANCE OF MUCOSAL MICROBIOTA, DEFENSINS AND GENETICS IN CROHN'S DISEASE
Yvette Mándi, Department of Medical Microbiology and Immunology University of Szeged, Hungary

16:50 – 17:10

SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF AUTOIMMUNE AND IMMUNE MEDIATED GASTROINTESTINAL DISEASES
Gábor Sütő, Department of Rheumatology and Immunology, University of Pécs

17:10 – 17:30

MICRORNA EXPRESSION IN THE COLONIC MUCOSA OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE
Gábor Veres, 1st Department of Pediatric Clinic, Semmelweis University Budapest

17:30 – 17:50

THE INVOLVEMENT OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN AUTOIMMUNE CONNECTIVE TISSUE DISEASES
László Kovács, Department of Rheumatology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Szeged

17:50 – 18:00

BioLegend Abstract Award Ceremony

18:00 – 19:00

Poster session 1

19:30 – 21:00

Reception

THURSDAY, 20 October 2016

Session 3

PATHOMECHANISM OF INFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE DISEASES

08:30 – 10:30

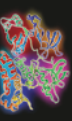
Session chairs: Márta Széll, Péter Balogh

8:30 – 8:45

SERUM LEVELS OF LECTIN COMPLEMENT PATHWAY MOLECULES DO NOT DETERMINE THE RISK OF BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS
Péter Antal-Szalmás, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen

8:45 – 9:00

PROPIONIBACTERIUM ACNES, A MEMBER OF THE CUTANEUS MICROBIOTA, MAY AFFECT THE BARRIER PROPERTIES OF THE SKIN
Beáta Szilvia Bolla, Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged



9:00 – 9:15

PRINS, THE PSORIASIS SUSCEPTIBILITY RELATED NON-CODING RNA REGULATES IL-6 PRODUCTION OF HUMAN KERATINOCYTES
Judit Danis, Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged

9:15 – 9:30

BIASED FREQUENCIES OF INVARIANT T CELL SUBSETS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Péter Engelmann, Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs

9:30– 9:45

THE MODIFYING ROLE OF CARD18 IN CYTOSOLIC DNA MEDIATED IL-1 β SIGNALING
Anikó Göbölös, Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged

9:45 – 10:00

THE POTENCIAL MULTILEVEL ROLE OF THE STRESS INDUCED CYTOKINE COLD-INDUCIBLE RNA-BINDING PROTEIN IN THE PATHOMECHANISM OF PSORIASIS
Gergely Groma, MTA-SZTE Dermatological Research Group

10:00 – 10:15

FIBROBLASTS CONTRIBUTE TO PSORIASIS PATHOLOGY DUE TO ABNORMAL REGULATION OF FIBRONECTIN PRODUCTION
Barbara Gubán, Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged

10:15 – 10:30

REDOX REGULATION OF MONOCYTES BY EXOFACIAL THIOL AND PEROXIREDOXIN CARGOES OF EXTRACELLULAR VESICLES IN INFLAMMATION
Ágnes Eszter Tóth, Department of Genetics, Cell and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest

10:30 – 11:00

Coffee break

Session 4

TUMORIMMUNOLOGY

11:00 – 11:45

Sessions chairs: Éva Rajnavölgyi, Péter Németh

11:00 – 11:15

INTERCELLULAR COMMUNICATION BETWEEN MELANOMA AND STROMA CELLS INDUCE PD-1 EXPRESSION AND TUMOR PROGRESSION
Krisztina Buzás, Biological Research Centre, Hungarian Academy of Sciences and Faculty of Dentistry, University of Szeged

11:15 – 11:30

FOLLOW-UP STUDY OF ZAP-70 EXPRESSION IN CLL PATIENTS
Zoltán Kohl, Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs

11:30 – 11:45

HOFI/SH3PXD2B, A REGULATOR OF TUMOR DEVELOPMENT
Árpád Lányi, Department of Immunology, University of Debrecen

11:45 – 12:00

Sponsored lecture by BioRad

ZE5 – INNOVATING MULTICOLOR FLOW CYTOMETRY
Sebastian Hedlund, Flow Cytometry Specialist – EEMEA

12:15 – 14:00

General assembly 1 (lunch boxes)

Session 5

IMMUNEREGULATION, LYMPHOCYTES ACTIVATION, ACQUIRED IMMUNITY

14:00 – 15:30

Session chairs: Gabriella Sármay, István Andó

14:00 – 14:15

REGULATORY B CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ALTERATIONS IN PATIENTS ON ANTI-TNF THERAPY
Zsuzsanna Bankó, Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest

14:15 – 14:30

POTENTIAL ROLE OF PREECLAMPSIA-ASSOCIATED EXTRACELLULAR VESICLES AS IMMUNE REGULATORS OF MONOCYTE-MACROPHAGE SYSTEM
Árpád Ferenc Kovács, Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University

14:30 – 14:45

B7 COSTIMULATION AND INTRACELLULAR INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE EXPRESSION IN UMBILICAL CORD BLOOD AND ADULT PERIPHERAL BLOOD
Anna Bajnok, First Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University, Budapest

14:45 – 15:00

IAP ANTAGONISTS IN THE REGULATION OF IMMUNE RESPONSE
Gábor Koncz, Institute of Immunology, University of Debrecen; Sapientia Hungarian University of Transylvania, Dept. of Bioengineering, Csíkszereda

15:00 – 15:15

IDENTIFICATION AND EVALUATION OF PEPTIDASE INHIBITOR 16 AS A CANDIDATE BIOMARKER OF SKIN-HOMING CYTOTOXIC T CELLS
Nikolett Lupsa, Dept. of Genetics, Cell and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest

15:15 – 15:30

T CELL-SPECIFIC RECONSTITUTION OF ZAP-70 IN MICE USING LENTIVIRAL GENE DELIVERY
Ferenc Boldizsár, Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs

15:45 – 17:00

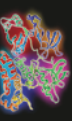
General assembly 2

17:00 – 19:00

Poster session 2

20.00 – 23.00

Gala dinner

**FRIDAY, 21 October 2016****Session 6****NEW METHODOLOGY**

08:30 – 10:15

Session chairs: Tímea Berki, Attila Bácsi

08:30 – 08:45

***IN VITRO* BIOLOGICAL COMPARABILITY OF BIOSIMILAR ANTI-TNF ANTIBODIES**

Szabolcs Hambalkó, G. Richter Plc.

08:45 – 09:00

REDUNDANCY ANALYSIS OF PLASMA EPITOME SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY LIBRARIES BY BIOLOGICAL AND INFORMATICS TOOLS

József Lázár, BioSystems International Kft., Debrecen

09:00 – 09:15

NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO: A BIOMARKER FOR PREDICTING SYSTEMIC INVOLVEMENT IN ADULT IGA VASCULITIS PATIENTS

Géza Nagy, Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged

09:15 – 09:30

MULTIPLEX DETERMINATION OF ANTIGEN SPECIFIC ANTIBODIES WITH CELL BINDING CAPABILITY IN A SELF-DRIVEN MICROFLUIDIC SYSTEM

Krisztián Papp, MTA-ELTE Immunology Research Group, Budapest

09:30 – 09:45

ANALYSIS OF THE PROTEIN INTERACTOME OF THE HUMAN BLOOD PLASMA

László Takács, Department of Human Genetics, Laboratory of Monoclonal Antibody Proteomics, University of Debrecen and BioSystems International Kft., Debrecen

09:45 – 10:00

DETERMINATION OF ECULIZUMAB SERUM LEVEL IN LONG-TERM TREATED PATIENTS: IS THERE A NEED FOR DRUG DOSE ADJUSTMENT?

Eszter Trojnár, Füst György Research Laboratory, III. Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest

10:00 – 10:15

MAST CELL-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES

Krisztina Vukman, Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest

10:15 – 10:30

Sponsored lecture by CSL Behring

Gergely Kriván, Szent István & Szent László Hospital, Budapest

10:30 – 11:00

Coffee break

Session 7

INNATE IMMUNITY, COMPLEMENT

11:00 – 12:15

Session chairs: Zsuzsanna Bajtay, Zoltán Prohászka

11:00 – 11:15

CHARACTERIZATION OF A NOVEL NEUTROPHIL-DEFICIENT MOUSE STRAIN

Janka Zsófia Csepregi, Department of Physiology, Semmelweis University School of Medicine and SE-MTA „Lendület” Inflammation Physiology Research Group, Budapest

11:15 – 11:30

FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF A DISEASE-ASSOCIATED N-TERMINAL MUTATION IN THE COMPLEMENT REGULATOR FACTOR H

Marcell Cserhalmi, MTA-ELTE „Lendület” Complement Research Group, Department of Immunology, Budapest

11:30 – 11:45

IDENTIFICATION OF CFHR5 VARIATIONS AND ANALYZING THEIR EFFECT ON PLASMA CFHR5 LEVEL IN PATIENTS WITH aHUS OR WITH C3GP

Dorottya Csuka, 3rd Department of Internal Medicine, Research Laboratory, Semmelweis University, Budapest

11:45 – 12:00

TNFAIP3 MAY PLAY A ROLE IN THE REGULATION OF PROPIONIBACTERIUM ACNES-INDUCED SIGNALING PATHWAYS IN HUMAN EPIDERMAL KERATINOCYTES

Lilla Erdei, Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged

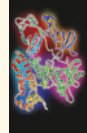
12:00 – 12:15

FACTOR H-RELATED PROTEIN 3 INHIBITS FACTOR H BINDING TO PENTRAXINS AND MALONDIALDEHYDE EPITOPES, AND PROMOTES COMPLEMENT ACTIVATION

Mihály Józsi, MTA-ELTE “Lendület” Complement Research Group, Department of Immunology, Budapest

12.15 – 12.30

Closing ceremony



POSTERS OF 45TH ANNUAL MEETING OF THE HUNGARIAN SOCIETY FOR IMMUNOLOGY

Balassa Tímea: THE ROLE OF PROGESTERONE-INDUCED BLOCKING FACTOR (PIBF) IN INVASION OF PRIMARY OVARIAN CARCINOMA CELLS

Balázsné Persa Eszter: EXTRACELLULAR VESICLES MEDIATE RADIATION-INDUCED BYSTANDER EFFECT *IN VIVO*

Baricza Eszter: EXAMINATION OF THE IN VITRO TH17 CELL DIFFERENTIATION IN HEALTHY DONORS AND RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Békés Márta: EFFECT OF XENOSENSORS ON THE DIFFERENTIATION OF IMMUNE CELLS

Bene Krisztián: THE OUTCOME OF DENDRITIC CELL MEDIATED ANTIVIRAL IMMUNE RESPONSES IS AFFECTED BY SHORT-CHAIN FATTY ACID BUTYRATE

Bodó Kornélia: IDENTIFICATION OF POTENTIAL ANTIMICROBIAL MOLECULES IN EISENIA ANDREI EARTHWORMS

Bogdándi Enikő: RADIATION INDUCED BYSTANDER EFFECTS MEDIATED BY EXTRACELLULAR VESICLES IN MURINE SPLENOCYTES

Bognár András: TLR4 AND IL-4R INDUCED PI3K SIGNALING PATHWAY ACTIVATION IN B CELLS OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

Bozó Renáta: ALTERED EXPRESSION OF CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN IN PSORIASIS

Böröcz Katalin: LARGE SCALE IMMUNOSEROLOGICAL EFFICACY STUDY OF MEASLES VACCINATION

Czinege Gyöngyi: CHARACTERIZATION OF THE VAJK PROTEINS IN DROSOPHILA MELANOGASTER

Csabai Tímea Judith: THE ROLE OF PROGESTERONE INDUCED BLOCKING FACTOR (PIBF) IN MURINE EMBRYO IMPLANTATION

Csonka Katalin: THE ROLE OF DECTIN-1 RECEPTOR IN THE RECOGNITION OF CANDIDA PARAPSILOSIS

Debreczeni Márta Lília: THE ROLE OF PROTEASE ACTIVATED RECEPTORS IN MASP-1 INDUCED ENDOTHELIAL PERMEABILITY

Futosi Krisztina: SRC FAMILY KINASES IN MONOSODIUM-URATE CRYSTAL-INDUCED INFLAMMATORY PROCESSES

Gábor Erika: AN IMMUNOLOGICAL TOOLKIT FOR THE CHARACTERIZATION OF THE HONEY BEE (APIS MELLIFERA) HEMOCYTES

Garam Nóra: DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE DETECTION OF C4-NEPHRITIC FACTOR

Glasenhardt Katalin: DEVELOPMENT OF AN IN VITRO MODEL TO STUDY THE INTERACTION OF KERATINOCYTES, SEBOCYTES AND PROPIONIBACTERIUM ACNES

Gulyás Dominik: DEVELOPMENT OF A SET OF SENSITIVE ASSAYS FOR MEASURING ENZYME/C1-INHIBITOR COMPLEXES

Hornung Ákos: ALTERATION OF CELL SURFACE GLYCOSYLATION OF T-CELLS IN AUTOIMMUNE DISEASES

Jenei Adrienn: EXAMINATION OF THE IMMUNE STATUS OF HEALTHY APOCRIN GLAND-RICH SKIN REGIONS

Kapitány Anikó: CHARACTERIZATION OF PERIPHERAL BLOOD DENDRITIC CELLS IN PSORIASIS

Kárpáti Éva: INTERACTION OF FACTOR H PROTEIN FAMILY MEMBERS WITH DNA AND DEAD CELLS, AND IMPLICATIONS FOR REGULATION OF OPSONIZATION

Kása Orsolya: THE EFFECT OF LINEAGE-SPECIFIC PHOSPHOLIPASE CGAMMA2 DELETION ON AUTOANTIBODY-INDUCED ARTHRITIS

Kőhalmi Kinga Viktória: SAFETY OF PLASMA-DERIVED C1-INHIBITOR TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA DUE TO C1-INHIBITOR DEFICIENCY – A LONG-TERM SURVEY

Kugyelka Réka: T CELL-SPECIFIC TRANSGENE EXPRESSION STUDIES IN MURINE MODELS

Lajkó Adrienn: THE ROLE OF GALECTIN-9/TIM-3 PATHWAY IN MIFEPRISTONE INDUCED MEDICAL ABORTED MICE

Mázló Anett: NOVEL MECHANISMS OF MESENCHYMAL STEM CELL-MEDIATED IMMUNE SUPPRESSION

Mező Blanka: COMPLEMENT ACTIVATION IN RELATION TO DONOR SPECIFIC ANTIBODIES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Nagy-Baló Zsuzsa: DISSECTING THE ROLE OF CR3 (CD11B/CD18) AND CR4 (CD11C/CD18) β 2 INTEGRINS IN COMPLEMENT-MEDIATED PHAGOCYTOSIS BY HUMAN PHAGOCYTES

Nagy Gábor: EVALUATION OF THE EUROPATTERN AUTOMATED FLUORESCENCE MICROSCOPE AND PATTERN RECOGNITION SOFTWARE FOR THE DETECTION OF ANTINUCLEAR AND ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES

Németh Tamás: NEUTROPHIL CARD9 MEDIATES AUTOANTIBODY-INDUCED AUTOIMMUNE DISEASES BY CONTROLLING GENE EXPRESSION CHANGES *IN VIVO*

Németh Zsuzsanna: ANALYSIS OF INFLAMMATION-RELATED TRANSCRIPTIONAL PATTERN IN ENDOTHELIAL CELLS ACTIVATED BY COMPLEMENT MASP-1

Papp Alexandra: MAPPING OF LIGAND BINDING SITES IN FACTOR H-RELATED PROTEIN 5

Prenek Lilla: ROLE OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR COLLABORATION WITH BCL-2 PROTEINS IN GLUCOCORTICOID-INDUCED APOPTOSIS OF DEVELOPING T CELLS

Prohászka Zoltán: ENDOTHELIN-1 AS AN ENDOTHELIAL CELL BIOMARKER IN ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Schilli Gabriella: THE EXPRESSION AND BIOLOGICAL FUNCTION OF PIBF IN CHRONIC B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS AND HEALTHY DONORS

Sinkovits György: IMMUNOGLOBULIN-G SUBCLASS DISTRIBUTION OF ANTI-ADAMTS13 ANTIBODIES IN HUNGARIAN PATIENTS WITH ACQUIRED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Szabó Zsófia: RELATIONSHIP AMONG SPECIFIC IGG LEVELS AND TOTAL IGG AND IGG SUBCLASS LEVELS IN SERA

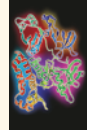
Szarka Eszter: IMMUNE MEDIATED EFFECTS UPON ACPA BINDING TO BLOOD PERIPHERAL CELLS

Tóth Márta: HOW CELL WALL MODIFICATIONS OF PROBIOTIC BACTERIA INFLUENCE HUMAN DENDRITIC CELL FUNCTIONS?

Uzonyi Barbara: IDENTIFICATION OF NOVEL EXTRACELLULAR MATRIX LIGANDS OF FACTOR H FAMILY PROTEINS

Varga Gergely István: HEADCASE REGULATES HEMOCYTE DIFFERENTIATION IN DROSOPHILA MELANOGASTER

Veszeli Nóra: THE VERY FIRST KINETIC FOLLOW-UP OF A SINGLE EDEMATOUS ATTACK OF A C1-INH-HAE PATIENT: CLASSICAL PATHWAY COMPONENTS IN FOCUS



A tirozinkináz-gátlás lehetőségei rheumatoid arthritisben

HAMAR ATTILA, PUSZTAI ANITA, SZÁNTÓ SÁNDOR, SZEKANECZ ZOLTÁN

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus gyulladásos kórkép, amely megfelelő kezelés nélkül mozgáskorlátozottsághoz vezethet. Kezelésében számos tüneti, hagyományos és biológiai betegségmódosító (DMARD) szer elterjedt, de ezeken túl is új molekulákra van szükség. A citokingátlás sikere után a kutatók figyelme a tirozinkinázok felé irányult, miután kiderült esszenciális szerepük a jelátviteli folyamatokban. Az eddigi tanulmányokban a MAPK- és SYK-gátlók nem bizonyultak sikeresnek. Napjainkban az egyik legérdekesebb tirozinkináz csoport a Janus-kinázok (JAK) családja. Az I-es és II-es típusú citokinreceptorok jelátviteli útvonalalaiban vesznek részt, így a gyulladásos folyamatok kulcselemei. Ezen kinázok gátlása tehát potenciális célpont lehet az autoimmun kórképek terápiájában. Több autoimmun betegségénél is vizsgálták a JAK-inhibitorok hatásait, amelyek a vizsgálatok alapján igen ígéretes molekuláknak tűnnek. A fejlesztés szempontjából az első helyen a tofacitinib áll, amely egy pan-JAK-inhibitor. A szer képes a JAK1 és JAK3, továbbá kismértékben a JAK2 és TYK2 kinázok gátlására. Ezen képessége által gátolni képes a sejtes immunválaszt, a gyulladás számos elemét, így többféle citokin termelődését is. Egy ambiciózus fázis II-III program igazolta a szer klinikai hatékonyságát. A tofacitinib gátolja a gyulladásos tüneteket és a radiológiai progressziót is. Az ezzel az orális gyógyszerrel kezelt betegek panaszai csökkentek, fizikai aktivitásuk is nőtt. Hatékonyak bizonyult terápianaiv, hagyományos DMARD-ra nem reagáló és korábban már biológiai kezelésben részesült betegekben is. A mellékhatások közül bizonyos infekciók, gastrointestinalis panaszok, laboreltérések emelhetők ki. Ezek többsége valószínűleg más JAK-inibekre is jellemző. A JAK1- és JAK2-gátló baricitinib ugyancsak ígéretes szer, mely a fejlesztés előrehaladott stádiumába jutott. Az újabb, ún. második generációs JAK-gátlókra az egy izoformára jellemző specificitás jellemző. Utóbbiak közül kiemelhető a filgotinib, decernotinib és az INCB039110, melyek már a klinikai kipróbálásig is eljutottak. Mögöttük számos más, egyelőre preklinikai fejlesztés alatt álló specifikus molekula sorakozik. Bizonyos vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a szelektív JAK-gátlás nem mindig elegendő, mert nem képes több, a gyulladásban részt vevő folyamatot gyengíteni. Úgy tűnik, hogy többféle manifesztaációval járó gyulladásos betegségnél, mint pl az RA, továbbra is a pan-JAK-inhibitorok lehetnek előnyösebbek.

Kulcsszavak: Janus-kináz, JAK, rheumatoid arthritis, célzott terápia

PERSPECTIVES OF TYROSINE KINASE INHIBITION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory musculoskeletal disorder that may lead to immobility. Apart from current therapies including symptomatic treatment, traditional and biologic DMARDs, there is a need for further treatments. Tyrosine kinases play a crucial role in cytokine intracellular signalling. MAPK and SYK inhibitors have not been effective in past studies. Today the most well-known tyrosine kinase pathway is the Janus kinase (JAK) pathway. JAKs has been implicated in the signalling of type I and II cytokine receptors, as well as other inflammatory mechanisms. Thus JAKs may be feasible targets in autoimmune diseases. Most data have become available with respect to tofacitinib, a pan-JAK inhibitor. This compound primarily targets JAK1 and JAK3 and, to a lesser extent, JAK2 and TYK2. An ambitious phase II-III program confirmed the efficacy and acceptable safety of tofacitinib. Tofacitinib may suppress radiographic progression and may improve physical activity. Safety issues include infections, primarily zoster, laboratory abnormalities. Most of these signs and symptoms have been related to other JAKinibs as well. Baricitinib is also in advanced stages of development, it inhibits both JAK1 and JAK2. Second generation JAKinibs are more specific for one JAK type. These include filgotinib, decernotinib or INCB039110, which have already entered human clinical trials in RA. There are several other compounds in pre-clinical phase. Some studies suggest that very specific JAK inhibition may not be fully effective to inhibit multiple inflammatory pathways. In inflammatory diseases with systemic manifestations, such as RA, pan-JAK inhibitors may be more advantageous.

Keywords: Janus kinase, JAK, rheumatoid arthritis, targeted therapy

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) autoimmun-gyulladásos reumatológiai kórkép, mely elsősorban az ízületeket károsítja, azonban extraarticularis érintettség is előfordulhat. Megfelelő kezelés, gondozás hiányában mozgáskorlátozottsághoz, sőt rokkantsághoz vezethet [1, 2]. A betegség kialakulásában genetikai és környezeti tényezők (pl. dohányzás), valamint az ezek által indukált autoimmun mechanizmusok (pl. rheumatoid faktor, citrullinált fehérjék elleni antitestek, ACPA) vesznek részt [3, 4]. A gyulladás főként a synoviumot érinti, ahová a B- és T-lymphocyták, illetve monocyták lépnek ki a véráramból, majd aktiválódnak. A gyulladás miatt az ízületi membrán megvastagszik, a synovium sejtei proliferálnak és átalakulnak, megindul az angiogenesis, és végül kialakul a pannus, amely ráterjed a porcfelszínre, és károsítja azt [5]. A synovialis membrán T-sejtjei és makrofágjai citokineket termelnek (pl. TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, IFN- γ), melyek hatására a synovialis fibroblastok, illetve chondrocyták mátrix metalloproteinázokat, citokineket és prosztaglandinokat szekretálnak. Utóbbiak destruálják a környező szöveteket. Emellett IL-1, IL-17 és TNF- α hatására megnövekszik a RANKL-termelés, aminek következtében fokozódik az osteoclastaktiváció. Ezen hatások együttesen erodálják a porc- és csontszövetet, végül a jellegzetes ízületi destrukcióhoz és adott esetben az ízület tönkremeneteléhez vezetve [5–10].

Az utóbbi évtizedekben alapvető paradigmaváltás történt az RA gyógyszeres kezelésében. A korábbi „piramisszerű” szemléletet, mely során elsőként konzervatív terápiát alkalmaztak nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel (NSAID), hagyományos betegségmódosító szereket (DMARD) pedig csak akkor, ha megjelentek az erózió jelei, felváltotta a DMARD-ok korai fázisban történő használata. Több tanulmány is kimutatta, hogy leghatékonyabban a terápiás ablakban, az első hat-tizenkét hónapban tudjuk befolyásolni a betegség progresszióját, ezért a diagnózis felállítását követően azonnal meg kell kezdeni a bázisterápiát [11, 12]. Ezek a szerek igen hatékonyak, a betegek 20–40%-a, főként a mellékhatások, illetve a hatás elmaradása miatt, nem folytatja a DMARD-monoterápiát [13, 14]. A hatékonyság növelése céljából kombinált DMARD-kezelést alkalmazhatunk [15, 16].

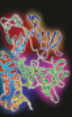
A betegségmódosító kezeléseken belül jelenleg a leghatékonyabb az úgynevezett célzott terápia. Ma még leginkább biológiai terápiának (BRMD) hívják, mert fehérjetermészetű molekulákról (antitestek, szolúbilis receptorfehérjék) van szó. Épp az ezen összefoglaló közleményben tárgyalt tirozin-kináz-gátlók indokolták azonban a célzott terápia névhasználatot, mert a fehérjetermészetű biológiai szerek mellett a kinázgátlók kis molekulájú, szintetikus, kémiai gyógyszerek, amelyek, a biológiai készítményekhez hasonlóan szintén célzott, egy adott molekulára irányuló hatást váltanak ki [17–20]. Ma hazánkban több ezer arthritises, psoriasisos, gyulladásos bélbetegségben szenvedő páciens kap célzott terá-

piát. Igen nagy a választék, hiszen az arthritisek kezelésben az öt TNF- α -gátló (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab és certolizumab pegol) mellett megjelentek más támadásponton ható szerek is, úgymint az IL-6-gátló (tocilizumab), a B-sejt-gátló (rituximab) és a T-sejt-kostimulációt gátló (abatacept) szerek is [18, 20, 21].

A korábbi „minden krónikus gyulladásos betegséget (IMID) hasonló módon kezelünk” dogma megdőlni látszik. Maga a koncepció abból adódott, hogy – kisebb különbségektől eltekintve –, az öt TNF-gátló az RA mellett hatásos spondylarthritisekben, psoriasisban, gyulladásos bélbetegségekben is, vagyis az IMID betegségcsoport minden tagjában. Mindez azon alapul, hogy a TNF- α központi citokin e betegségek mindegyikének patogenezisében. A TNF- α -n és a TNF- α -gátló biológikumokon túl azonban már ingoványosabb területre tévedünk, ahol a korábbiakban vázolt „terápiás konvergencia” már nem ennyire egyértelmű. Bár az IL-6 is fontos citokin e betegségek többségében, meglepetésre azt tapasztalták, hogy az RA-ban kifejezetten hatékony IL-6-gátlás nem működik spondylarthritisekben vagy bélbetegségekben. Másfelől az IL-23- és IL-17-gátlók, annak ellenére, hogy e citokinek fokozottan termelődnek RA-ban is, nem voltak hatékonyak ebben a kórképben, miközben hatásosnak bizonyultak psoriasisban és spondylarthritisekben. Úgy tűnik tehát, hogy az IMID kórképek között a citokinprofil és -szabályozást tekintve vannak különbségek, és a betegségre, sőt egyénre szabott terápiás stratégiák kerülhetnek előtérbe [17, 18, 21–23].

Az egyes molekulák igazolt patogenetikai szerepe és a gyakorlatban a gátláskor tapasztalt klinikai hatás közt tehát jelentős diszkrépancia lehet. Ennek egyik oka lehet, hogy a szisztémás keringésben kimutatott citokin lokálisan, a gyulladt szövetben esetleg egészen másként viselkedik. Erre jó példa, hogy bár az IL-17 RA-ban és psoriasisban is kétségtelen szerepet játszik, az IL-17-gátlók psoriasisban hatnak, RA-ban úgy tűnik nem. Az RA-s synoviumban viszonylag kevés IL-17-et termelő T_H17 -sejtet tudtak kimutatni, másrészt pedig a T_H17 -sejtek helyben T_H1 - és T_{REG} -sejt irányú átalakuláson mennek át [24–26]. A szisztémás és lokális viszonyok eltérése részben magyarázhatja egyfajta terápiás stratégia sikerét az egyik betegségcsoportban és kudarcát a másikban [23].

Ezen a logikán továbbhaladva a közelmúltban Schett és mtsai [23] megfogalmazták a citokinhierarchiát az IMID kórképek kialakulásában. Ezek szerint a TNF- α mint „mestercitokin” központi szerepet játszik mindegyik kórkép kialakulásában. Ezen túl RA-ban és órisássejtes vasculitisekben is az IL-6-rendszer játszik még kiemelt szerepet, amely magyarázza a TNF-gátlók mellett a tocilizumab sikerét. Mint láttuk, az IL-23–IL-17 útvonal igen erőteljesen működik PSO-ban, APs-ben és SPA-ban, amely a secukinumab és ixekizumab sikeréhez vezetett. Az e helyen nem részletezett autoinflammatorikus kórképekben, ahova a veleszületett láz szindrómák, a szisztémás JIA, a felnőttkori Still-betegség és valószínűleg a köszvény tartozik, az IL-1 szerepe egyértelmű, és sikereket értek



el anti-IL-1 β (canakinumab, rilonacept) és IL-1Ra (anakinra) szerekkel [23].

A legújabb kutatások egyik legígéretesebb területe a jelátviteli folyamatokban részt vevő molekulák, a tirozinkinázok (TK) tanulmányozása, ugyanis meghatározó szerepet játszanak a citokinindukált jelátviteli folyamatokban, és ezáltal az RA patomechanizmusában. Mint már említettük, több TK-gátló áll fejlesztés alatt, amelyek közül a JAK-gátló tofacitinib már számos országban, többek között az Egyesült Államokban, Svájcban és Törökországban törzskönyvezett az Európai Unión kívül. A fenti fejtegetés lényege, hogy miután a JAK-gátlás lényegében többféle citokin egyidejű gátlását jelenti, a citokinhierarchia és a betegségre jellemző terápiás stratégia kérdése a jövőben még tovább finomodhat.

Tirozinkinázok az arthritisek patogenezisében

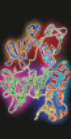
A TK-ok több alapvető sejt folyamatban játszanak szerepet, melyek közül kiemelendő a proliferáció, növekedés, migráció, differenciálódás, metabolizmus, immunológiai folyamatok, apoptózis. A kinázok olyan enzimek, amelyek képesek foszfát-csoportokat átvinni citoplazmatikus fehérjékre vagy transzmembrán receptorok intracelluláris doménjére. A foszfátcsoport a fehérje tirozínláncához kötődik, és ezáltal megváltozik a fehérje szerkezete, aminek hatására vagy módosul a célpontfehérje enzimatisma aktivitása, vagy a foszforilált fehérjehez képes lesz más intracelluláris molekula kötődni [27–29].

A TK molekulacsaládot alapvetően két csoportra oszthatjuk: receptor-tirozinkinázokra (RTK) és nem receptor-tirozinkinázokra (nRTK). Hozzávetőlegesen 90 TK gén található az emberi genomban, ebből körülbelül 60 RTK és 30 nRTK. A legtöbb RTK monomerekből áll, mely tartalmaz egy extracelluláris ligandkötő domént, egy transzmembrán domént és egy intracelluláris kinázaktivitású domént. Extracellulárisan a ligand kötődésének hatására a monomerek dimerizálódnak, aminek következtében az intracelluláris részen autofoszforiláció történik. Az intracelluláris domén konformációváltozáson megy át, és elérhetővé válik a szubsztát-, illetve ATP-kötő helye. A TK régió a szomszédos receptor tirozín oldalláncait foszforilálja (autofoszforiláció), így a foszfortirozín-oldalláncokhoz különböző, azokat felismerni képes doménnel rendelkező fehérjék kötődhetnek, így biztosítva a jelátviteli kaszkád működését [30, 31]. Az nRTK-k intracellulárisan található fehérjék, amelyeknek nincs extracelluláris ligandkötő, illetve transzmembrán doménjük, azonban hasonlóan az RTK-khoz, képesek a nagy energiájú donormolekulák (ATP) foszfátcsoportját tirozínoldalláncok hidroxilcsoportjára transferálni. Olyan receptorokhoz kötődnek, amelyeknek nincs enzimatisma aktivitásuk (pl. citokinreceptorok, immunoreceptorok stb.) Ezek a receptorok ligand kötődésének hatására aktiválódnak, konformációváltozáson mennek keresztül, és képessé válnak, hogy a citoszolban

tartózkodó nRTK-kat aktiválják. A jelátviteli utak végállomása az nRTK/RTK-kon keresztül a sejtmag, ahol a transzkripció faktorok segítségével megtörténik a génátírás a megfelelő DNS-válaszelemen (DNA response element) [32]. Az immunrendszer működésében számos TK család vesz részt, azonban az RA kezelési lehetőségeinek szempontjából az alább tárgyalandó útvonalak érdemelnek említést.

A mitogénaktivált proteinkinázok (MAPK) családja igen fontos szerepet játszik alapvető biológiai folyamatokban, mint például proliferáció, apoptózis, citokintermelés. A célpontfehérjék specifikus szerin- és treoninoldallancát foszforilálják, és korai aktivációs géneket aktiválnak (c-jun, c-fos, c-myc). A MAPK-ok a környezeti stressz, citokinek, sugárzás és növekedési faktorok hatására aktiválódnak. A MAPK szupercsaládot két fő csoportra lehet elkülöníteni: konvencionális és atipikus. A konvencionális kinázok közé tartoznak a p38 MAPK, az extracelluláris szignáldukált proteinkinázok (ERK) és a c-Jun NH₂-terminális kinázok (JNK). Mindegyik kinázcsalád specifikus sejt funkciókban működik közre. Az ERK kinázok minden sejt típusban expresszálódnak, és a sejt proliferáció, illetve differenciálódás szempontjából alapvetőek. A c-Jun NH₂-terminális kinázok izoformái (JNK1, JNK2, JNK3) az extracelluláris mátrix szabályozásában vesznek részt azáltal, hogy a mátrix metalloproteinázok termelését mediálják. A p38 MAPK-ok citokinek, leginkább az IL-1, IL-6 és a TNF- α termelésében vesznek részt. Kimutatták RA-s szövetmintákban, ahol T-sejtek, neutrophil granulocyták, makrofágok, monocyták és endothelialis sejtek nagymértékben expresszálják a p38 α izoformát. Ezek alapján igen ígéretesnek tűnt a p38 MAPK gátlása kis molekulákkal. Bár a preklinikai kutatások megerősítették a p38-inhibitorok esetleges terápiás potenciálját, azonban a klinikai tanulmányok nem jártak eredménnyel. A MAPK-inhibitorok nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, gyenge klinikai hatékonyságot és magas toxicitást mutattak az RA kezelésében [33–36].

A lép tirozinkináz (SYK) az nRTK-k családjába tartozik, és kimutatható szinte az összes haemopoetikus sejtfeleségben (B-sejtek, neutrophil granulocyták, hízósejtek, makrofágok, synovialis sejtek), kivéve a T-sejteket, ahol a ZAP-70 tölt be hasonló szerepet. A sejtek BCR (B-sejt receptor), TCR (T-sejt receptor) és Fc-receptorainak citoplazmatikus régiójában található úgynevezett immunreceptorok tirozinalapú aktivációs motívumát (ITAM) tartalmazó részéhez kötődik és aktiválódik [37]. A SYK aktivációja jelátviteli kaszkádot indít el, amelynek eredményeképp a synoviocytákban fokozott IL-6- és MMP-expresszió történik [38]. Myeloid sejtek esetében a SYK központi szerepet játszik az integrinek és a különböző C típusú lektinek jelátviteli folyamataiban, amelyek a patogének felismerésében vesznek részt [37, 39]. A SYK valószínűleg az arthritisekben kialakuló csontdestrukció folyamatában is érintett az osteoclastok révén [40]. A SYK-gátlónak tartott fostamatinib fázis II vizsgálatban hatékonynak bizonyult az RA kezelésére [41, 42]. Későbbi fázis II vizsgálatban, biológiai terápiával már kezelt betegekben a fostamatinib nem bizonyult



hatékonyak [43]. A fázis III programban pedig a fostamatinib nem teljesítette az elsődleges végpontot, klinikailag nem volt hatékonyabb a placebónál [44], ezért a gyártó felfüggesztette a fejlesztést. Amikor a fostamatinib kinázszelektivitását közelebbről megvizsgálták, kiderült, hogy egyáltalán nem tartható specifikus SYK-gátlónak, hiszen a SYK-et csak viszonylag nagy dózisban gátolja, és sok más TK-t (JAK2, FLT1, FLT3) ugyanúgy gátol [45]. Összességében tehát úgy tűnik, bár a fostamatinib megbukott, ugyanez egyelőre nem mondható el a SYK-gátlásra, amely valóban specifikus gátlókkal még terápiás lehetőség marad [29, 42].

A Bruton-tirozinkináz (BTK) szinte minden haemopoeticus sejtben megtalálható, kivéve a T-lymphocytákat és a plazmasejteket. Ez az nRTK alapvető szerepet játszik a B-sejtek fejlődésében, differenciálódásában, ugyanis a BCR jelátviteli folyamatainak nélkülözhetetlen molekulája. A BCR-stimulációt követően a receptor BTK-t toboroz, melyek további TK-k hatására aktiválódnak, és egy „downstream” jelátviteli útvonal indul meg, ami végül az NF- κ B aktivációjához vezet. B-sejtekben ez végül proliferációt, citokintermelést és antitest-szekréciót indukál. Az X-hez kötött agammaglobulinaemia (XLA, Bruton-szindróma) betegségében mutáció történik a Btk génben, aminek hatására súlyos immunhiány alakul ki. A betegekben nem képződnek érett B-sejtek, és nagymértékben csökken az immunoglobulinok termelése is. Myeloid sejtek esetén a BTK kinázok az Fc γ R és Fc ϵ R receptorokon keresztül aktiválódnak, ami szükséges a citokintermeléshez, a hízósejtek degranulációjához és a fagocitózishoz [46]. A BTK az RA-s synoviumban is szerepet játszik, és több cég fejleszt BTK-gátlókat. Chang és mtsai különböző egérmodelleken vizsgálták a BTK-inhibitor PCI-32765 hatásait arthritisre [47]. Az eredmények alapján a PCI-32765 hatékonyan bizonyult kollagénindukált arthritis (CIA) egérmodellben. Fontos kiemelni, hogy a B-sejtek számának csökkentése mellett a monocytákra, makrofágokra és hízósejtekre is hatással volt, a készítmény teljesen megakadályozta a monocyták és makrofágok synoviumba jutását, hatékonyan csökkentette az ízületi gyulladást. A PCI-32765 az osteoclastok gátlásán keresztül visszaszorította az arthritises csontdestrukciót is [48]. Egyéb BTK-gátlókat, így az RN486 [49], a HM71224 [50], a CC-292 [51] és a GDC-0834 [52] molekulákat is preklinikai kipróbálásnak vetették alá arthritises állatmodellekben [46]. Humán klinikai vizsgálatok jelenleg folynak.

A Janus-kinázok (JAK) családjáról, kiemelt fontosságuk miatt, külön fejezetben szólunk.

Janus-kinázok és STAT-fehérjék

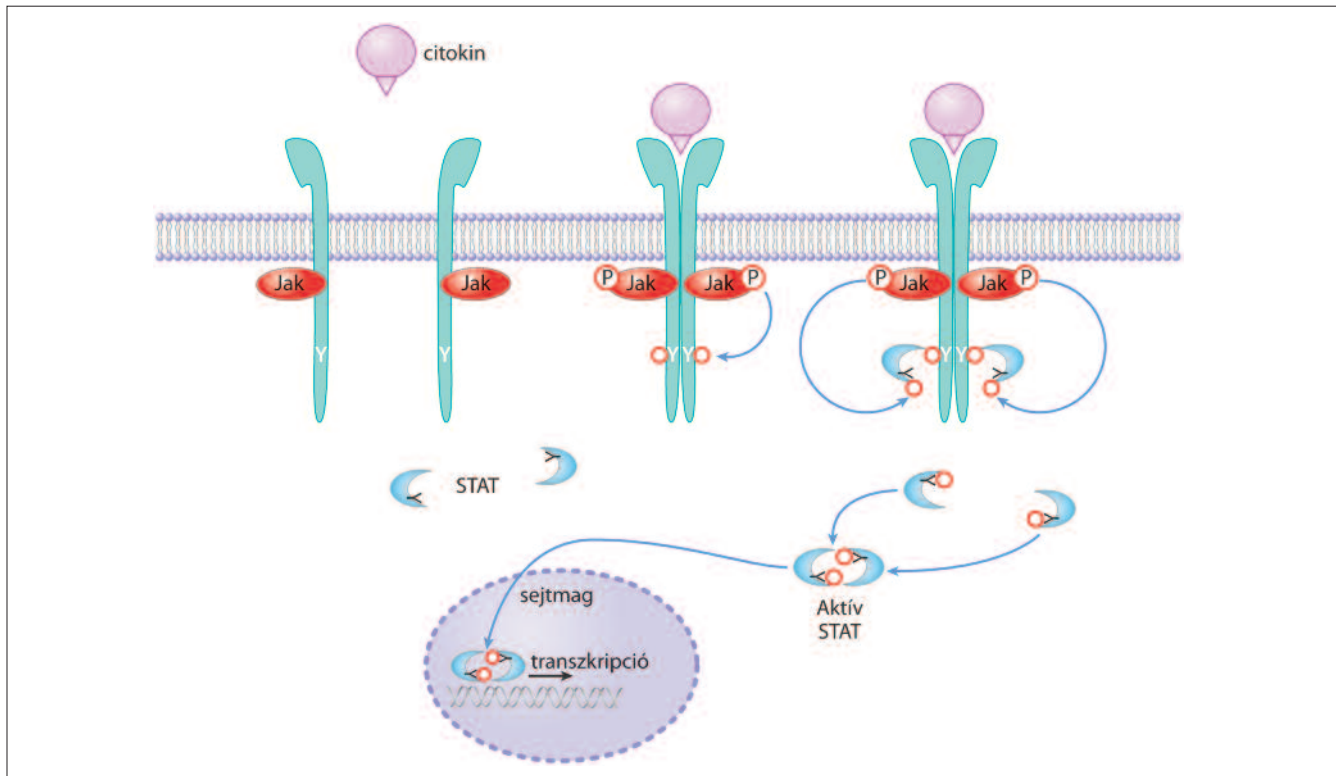
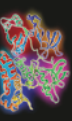
Janus-kinázok

A Janus-kinázok (JAK) az intracelluláris nRTK-k családjába tartoznak. Feladatuk sejtfelszíni receptorok jeleit továbbítani,

különösképpen a citokinreceptor család tagjait, a sejtmagba a STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) transzkripció faktorok segítségével. A 90-es évek elején véletlenül fedezték fel őket, és először a kutatók nem is sejtették, milyen fontos szerepet játszanak az immunológiai folyamatokban. Nevük, melyet felfedezésükkor kaptak, eredetileg „Just another kinase” volt. Mai elnevezését az ókori római istenség, a kétarcú kapuőrző, a kezdet és a vég istenéről, Janusról kapta, ugyanis egyik doménjük kinázaktivitását (JH1), míg a másik domén (JH2) ezt az aktivitást negatívan befolyásolja.

A Janus-kinázok családjába négy kináz tartozik: JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2. Ezek közül a JAK1, JAK2 és TYK2 szinte minden sejtben, míg a JAK3 csak a haemopoeticus sejtekben expresszálódik [53]. A fehérjék 120–140 kDa méretűek, és mindegyiken hét domént tudunk megkülönböztetni (Janus-homológ-domén 1–7). A C-terminális végen található a JH1-domén, a kinázdomén, ami az enzimatis aktivitásért felel, és a JH2, ami szerkezetileg nagyon hasonlít a JH1-re, azonban nincs kinázaktivitása, ez a pszeudokinázdomén. A kutatások rámutattak arra, hogy a JH2- és JH1-domének interakciója a JH1 kinázaktivitásának csökkenéséhez vezet. A molekula N-terminális végén található az úgynevezett FERM-domén (four-point-one, ezrin, radixin és moezin), ami magába foglalja a JH4–JH7-doméneket és a citokinreceptorokhoz, illetve más kinázokhoz való kötődésben játszik szerepet, továbbá a JH3- és JH4-domének nagyfokú hasonlóságot mutatnak az SH2- (Src homológ 2) doménnel [53, 54] (1. ábra).

A citokinreceptorok transzmembrán glikoproteinek, amelyek szerkezeti felépítésük alapján családokba sorolhatók. Az I-es típusú haemopoeticus citokinreceptor család tagjaira jellemző extracellulárisan a két pár konzervált cisztein és a közös Trp-Ser-X-Trp-Ser aminosav-motívum (WSXWS). Intracellulárisan a receptorok sokkal nagyobb változatosságot mutatnak, de van egy α -helikális struktúrát tartalmazó doménjük, amelynek feladata a JAK-molekula kötése. A II-es típusú receptorcsalád szerkezetileg hasonlít az I-es típusú receptorcsaládhoz, tagjai az IFN- α / β - és az IFN- γ -receptorok, továbbá az IL-10-receptor család. Az I/II-es típusú receptorcsalád tagjaira jellemző, hogy egyes receptorláncok különböző citokin receptorának is alegységei lehetnek, és így a közös alegység, receptorlánc alapján további receptorcsaládokat különböztetünk meg. Ezeknél a családoknál a közös lánc miatt a jelátviteli molekulák is többnyire azonosak, és ezáltal a kiváltott biológiai válasz is hasonló. A közös γ -láncot tartalmazó receptorok közé tartoznak az IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 és IL-21 citokinek receptorai, melyek főleg a lymphoid sejtek differenciálódásában és aktivációjában vesznek részt. Az IL-3, IL-5 és GM-CSF receptorai közös β -láncot használnak, elsősorban a myeloid sejtek aktivációjában, érésében és effektorfunkciójában játszanak szerepet. Az IL-6-, IL-11-, CNTF- (ciliary neurotropic factor), LIF- (leukemia inhibitory factor), OSM- (oncostatin M) molekulák receptorai a gp130-lánccal alkotnak dimert vagy trimert [54, 55] (1. és 2. ábra).



1. ábra

A citokinreceptor-JAK-STAT rendszer működése

A citokin kötődése receptorához aktiválja a JAK-STAT útvonalat. A receptor dimerizációja a Janus-kináz (JAK) foszforilációjához és aktivációjához vezet. A JAK foszforilálja a receptor tirozinmaradékát, és ezáltal az SH2-domént tartalmazó jelítviteli fehérjék képessé válnak a receptorhoz való kapcsolódásra. A tirozinfoszforilált STAT-molekulák a magba transzlokálódnak, és a célgének promóter régiójához kötődve serkentik a célgének átíródását ([183] nyomán)

STAT	JAK3	JAK1	JAK2	Tyk2
5	IL-7	IL-7		
	IL-9	IL-9		
	IL-15	IL-15		
	IL-2	IL-2		
6	IL-4	IL-4		
1, 3	IL-21	IL-21		
4			IL-12	IL-12
3			IL-23	IL-23
1, 3		INF- γ	INF- γ	
		IL-22		IL-22
		IL-27		IL-27
		IL-10		IL-10
3		IL-6	IL-6	
1, 3		G-CSF	G-CSF	
		LIF	LIF	
		CNTF	CNTF	
		OSM	OSM	
		IFN- α/β		IFN- α/β
5			EPO	
			TPO	
			GM-CSF	
			IL-3	

2. ábra

Az egyes citokinek JAK-STAT specifitása

Az I-es és II-es típusú citokinreceptorok nem rendelkeznek enzimatis aktivitással, így szükségük van a JAK jelenlétére, hogy a jelítviteli folyamat biztosítva legyen. A citokin receptorhoz való kötődésével elindul a jelítviteli folyamat, aktiválódnak a JAK-fehérjék és az alábbi folyamatok mennek végbe:

1. A receptor konformációváltozáson megy keresztül, aminek hatására a receptorhoz kapcsolódott kinázok elég közel kerülnek egymáshoz, hogy képesek legyenek egymást foszforilálni (autofoszforiláció).
2. Az autofoszforiláción kívül az aktivált JAK-ok a citokinreceptor tirozinoldalláncait is foszforilálják, így lehetővé válik a STAT-fehérjék kötődése a receptorhoz. A STAT-fehérjék ugyanis rendelkeznek SH-2-doménnel, ezáltal képesek felismerni és kötődni a foszfortirozin-oldallánchoz.
3. Az aktivált JAK-kinázok foszforilálják továbbá a különféle STAT-molekulák tirozinoldaláncait is, így a STAT-monomerek képesek lesznek dimerizálódni, és leválni a receptorról [32].

A STAT-molekulák családjába jelenleg hét fehérje tartozik: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6. Mind-

egyik molekulát a transzaktivációs domén, a DNS-kötő domén, az SH-2-domén és az effektor domén alkotja. Ezeknek a molekuláknak különböző hetero-, illetve homodimerizációs lehetségesek aszerint, hogy a JAK-kinázok mely altípusai aktiválódnak, és mely receptorhoz kötődnek, ugyanis e tényezők predesztinálják a lehetséges dimerizációkat. Az aktivált dimerek fajtájuktól függően különböző DNS-válaszelemekhez kötődnek, ezáltal különböző sejtválaszokhoz vezetnek. A STAT-dimerek aktív transzporttal jutnak a sejtmagba az importin α/β és a RanGDP komplex segítségével, ahol különböző gének átírását idézik elő [54, 55] (1. és 2. ábra).

Különböző JAK-, TYK-, STAT-fehérjék és citokinspecifitásaik

Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak arra a tényre, hogy a különböző JAK-típusok specifikus szignáltranszdukciós útvonalakban vesznek részt. A JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2 különböző kombinációkban dimereket képeznek, és ez szabja meg a citokin- és a STAT-specifitást [55] (2. ábra).

A JAK1-kináz a közös γ -láncot tartalmazó citokinreceptor család (IL-2R, IL-7R, IL-9R, IL-15R), az IL-4-receptor család (IL-4R, IL-13R), a gp130-receptor család (IL-6R, IL-11R, LIF-R, CNTF-R, OSM-R, leptin-R), valamint az IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ -R, IL-10R, IL-22R és IL-27R jelátviteli folyamataiban vesz részt [56]. Képes dimerizálódni a JAK2-, JAK3- és TYK2-molekulák bármelyikével, és annak megfelelően különböző STAT-fehérjéket aktiválni. JAK1-deficiens (JAK1^{-/-}) egerekben több citokin jelátviteli útvonal is sérül, alátámasztva a JAK1-kináz szignáltranszdukcióban betöltött szerepét. A JAK1^{-/-} egerek perinatálisan elhalnak bizonyos neurológiai deficit miatt, mely valószínűsíthetően a gp130 receptorcsalád jelátviteléhez köthető. Emellett a JAK1-deficiens állatokra a lymphopoiesis elégtelensége és az I-es, illetve II-es típusú IFN-okra adott válasz csökkenése is jellemző volt [57].

A JAK2 a gp130-receptor család (IL-6R, IL-11R, LIF-R, CNTF-R, OSM-R, leptin-R), valamint az IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ -R, IL-12R, IL-23R, illetve az eritropoetin- (EPO-), trombopoetin- (TPO-) és GM-CSF-receptorok szignalizációjában vesz részt [56]. A JAK2^{-/-} fenotípusú egerek az erythropoiesis elégtelenségéből fakadóan embrionális korban elhalnak, hasonlóan az EPO^{-/-} fenotípusúakhoz. A JAK2-deficiens egerek sejtjeiből kimutatták, hogy TPO, IL-3, GM-CSF, IFN- γ hatására nem történt sejtválasz, azonban G-CSF-, IL-6- és I-es típusú IFN-ra adott válasz intaktan bizonyult [58].

A JAK3-kináz szinte kizárólag a haemopoeticus sejtekben található. Biokémiai tanulmányok rámutattak arra, hogy a JAK3-molekula azoknak a receptoroknak a jelátviteli folyamataiban vesz részt, amelyek tartalmazzák a közös γ -láncot (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R és IL-21R). Ezen receptorok a JAK3- és JAK1-kinázok kombinációját és a STAT1, -3, -5, -6-fehérjéket használják jelátviteli útvonalaikban. JAK3-kináz

hiánya súlyos kombinált immunhiányos betegséghez (SCID) vezet. A SCID X-hez kötött genetikai rendellenesség, amely a közös γ -láncban bekövetkezett mutáció miatt alakul ki, és a T-, B- és NK-sejtek defektusában nyilvánul meg. Mivel a JAK3 kizárólag a közös γ -lánc jelátviteli folyamataiban vesz részt, ezért hiánya szintén SCID-hez vezet [54, 59].

A TYK2-kináz az IFN- α/β , IL-10, IL-12 és IL-23 által aktivált jelátviteli folyamatokban vesz részt. TYK2^{-/-} egerekben magas koncentrációjú IFN- α alkalmazásakor a jelátviteli útvonal sikeresen aktiválható volt továbbá, így megállapítható, hogy nem alapvető fontosságú a TYK2 jelenléte az IFN- α jelátviteli útvonalban. TYK2-kináz hiányában IL-12- és IL-23-stimuláció hatására nem alakult ki STAT4-aktiváció [60, 61].

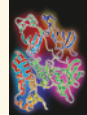
STAT1^{-/-} egerekben teljes egészében hiányzik a válaszreakció IFN- α és IFN- γ hatására. Ezek az állatok igen fogékonnyá váltak a patogén kórokozók szemben. Habár számos más citokin és növekedési faktor képes aktiválni a STAT1-molekulát (pl. IL-2, IL-6), a STAT1^{-/-} egerekben az IFN jelátvitel defektusán kívül más citokinekre adott válaszreakció elégségesnek bizonyult. Az IFN- γ útvonal elégtelen működésének tudható be, hogy STAT1^{-/-} egerekben megnövekszik a tumorok kialakulásának kockázata, továbbá a STAT1-hiány valószínűsíthetően elégtelen apoptózissal és csökkent kaspázaktivitással jár [58, 62].

A STAT2^{-/-} egerek az IFN- α -t és IFN- β -t érintő immunválaszban mutattak defektust, és nagyon fogékonnyá váltak vírusfertőzésekre. A STAT2-nek szüksége van a STAT1 és a p48 fehérjékre a DNS-sel történő interakcióhoz [63].

Az IL-6 és IL-23 citokinek fontos szerepet játszanak a T_H17-sejtek képződésében a STAT3-fehérjén keresztül. STAT3^{-/-} T-sejtek esetében a T_H17 irányú differenciálódás gátolt, és a STAT3 hiánya immunhiányhoz vezet [64]. STAT3 hiányában a myeloid sejtek túlzott mértékű citokintermelését figyelték meg. A STAT3 valószínűleg szükséges a G-CSF-indukált neutrophil granulocytá proliferációhoz és differenciációhoz is [65].

Az IL-12 a makrofágok és a dendritikus sejtek által termelt citokin, amely meghatározó szerepet játszik a TH1-sejtek képződésében, illetve az IFN- γ termelésében. Megfigyelték, hogy a STAT4-molekula alapvetően szükséges a T_H1-sejtek képződéséhez, ugyanis az IL-12 indukálja a STAT4-fehérjék aktivációját, és ezáltal az előbb említett immunválaszokat. STAT4 hiányában elmarad a T_H1-sejtek érése, és az IFN- γ képződése. Megfigyelték továbbá, hogy emberben az IFN- α és - β , valamint az IL-23 is képes aktiválni a STAT4-et [57, 66].

Számos citokin képes aktiválni a STAT5a- és STAT5b-fehérjéket. Bár nagyfokú hasonlóságot mutatnak, mégis két különböző gén kódolja őket. A STAT5a- és STAT5b-deficiens egerek elégtelen válaszreakciót produkáltak IL-2, IL-3, G-CSF és GM-CSF hatására. Emellett az NK-sejtek fejlődése is gátoltta vált, és csökkent az érett B-sejtek, valamint a B-sejt-előalakok száma is. A STAT5-molekula szerepet játszik továbbá a CD4⁺ T-sejtek egyik szubtypusának, a follicularis helper T-sejtek (TFH) képződésében is [57, 67].



STAT6^{-/-} egereken végzett kutatások mutattak rá arra, hogy hiányában IL-4 hatására a T_H2-sejtek differenciálódása nem megy végbe. Érdekes azonban az a tény, hogy STAT6 hiányában nem szűnik meg minden IL-4 által kiváltott válasz, ugyanis az IL-4 antiapoptotikus hatása megmarad. Az IL-13 is aktiválja a STAT6-molekulát, és STAT6-deficiencia esetén az IL-13-válaszok is hiányosak. A STAT6^{-/-} B-sejtek nem termelnek IgE-t [58, 68].

A JAK-gátlás lehetőségei

JAKinib-generációk

Az első generációs JAK-gátlók közé a tofacitinib és baricitinib tartozik, amelyek többféle JAK gátlására képesek. Második generációs JAK-gátlóknak tekinthetők azok a kis molekulák, amelyek szelektivitása nagyfokú a különböző JAK-szubsztípusok irányába (pl. filgotinib, decernotinib) [28].

Tofacitinib

A humán arthritisben kipróbált első JAK-gátló a tofacitinib (CP-690,550) volt, amely affinitását tekintve elsősorban a JAK3- és JAK1-molekulákat gátolja, de kismértékben a JAK2-t és TYK2-t [45]. Értelemszerűen a JAK-gátló kapcsán jelent meg a legtöbb preklinikai és klinikai adat. A tofacitinibet (Xeljanz®, Pfizer) az amerikai FDA a közepes és súlyos RA kezelésére, hagyományos DMARD-kezelés elégtelensége esetén engedélyezte [69] (1. táblázat). A szer hatékony korábbi biológiai kezelés után is. Az összefoglaló írásakor 41 országban törzskönyvezték már. Bár az EMA még nem hagyta jóvá, egyéb, az EMA-tól független európai országokban (pl. Svájc, Törökország) jóváhagyást kapott. A legtöbb eredmény az RA kezelésére vonatkozik, de más gyulladásos kórképekben (spondylarthritis, psoriasis, gyulladásos bélbetegségek – Crohn-betegség és colitis ulcerosa –, vitiligo, alopecia), graft versus host betegségben és vesetranszplantációban is folynak vizsgálatok [28, 70–86]. Bőrbetegségekben és szemészeti kórképekben topicalis alkalmazása is szóba jön [87–91].

Hatásmechanizmusát tekintve a tofacitinib egy pan-JAK-inhibitor molekula. Proof-of-concept vizsgálatokban valóban gátolta a STAT1, STAT3, STAT4, STAT5 és a STAT6 foszforilációját, viszont a T-sejt receptorhoz (TCR) kötődő ZAP70 foszforilációját nem [92]. Hisztológiai vizsgálatokban a STAT1- és STAT3-foszforilációra gyakorolt gátló hatás korrelált a klinikai hatékonysággal [93]. Hatását főként a közös γ -láncot tartalmazó receptorokhoz kötődő citokinek (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) jelátviteli útvonalának blokkolásán keresztül fejti ki (JAK1- és JAK3-gátlás), de gátolja az IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ (JAK1- és JAK2-gátlás), a gp130 csoport (IL-6, G-CSF, LIF, OSM) (JAK1- és JAK2-gátlás), illetve az IL-10, IL-22, IL-27 (JAK1 és TYK2 gátlás), valamint az IL-12 és IL-23 citokinek (JAK2 és TYK2 gátlás) jelátvitelét is [92, 94–96]. Ezek a citokinek alapvető szerepet játszanak a T-, B- és NK-sejtek fejlődésében, differenciálódásában és működésében. Számos hatása közül kiemelendő, hogy a tofacitinib képes blokkolni a T_H1-, T_H2- és T_H17-, valamint a B-sejt-differenciálódást, és érdekes módon a T-sejtek IL-17-termelését is [92, 97]. A tofacitinib gátolja a dendritikus sejtek T-sejtekre gyakorolt stimulatív hatásait is [98], valamint serkenti az immun-suppresszív hatású myeloideredetű szuppresszor sejteket [99]. A molekula sikeresen gátolta az IL-6 által kiváltott szérumamyloid A (SAA) termelést, ami a szisztémás gyulladás egyik fontos mechanizmusa [95]. A tofacitinib csökkenti a synoviumban az IL-4, IL-17, IL-22 és az IFN γ citokinek, számos kemokin (pl. CCL2, CXCL10, CXCL13), a mátrixbontó metalloproteinázok (MMP-1, MMP-3) termelését, és ezáltal az ízületi porc károsodását is [92, 93, 100, 101]. Újabb vizsgálatokban a tofacitinib fokozta az antiinflammatorikus hatású adenzin termelését porcsejtekben [102]. Más vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy a tofacitinib az RA-val együtt járó csontdestrukciót is befolyásolja azáltal, hogy csökkenti a T-sejtek RANKL-expresszióját, és ezáltal gátolja az osteoclastmediált csontreszorpciót [103]. Hasonló STAT-foszforiláció-gátló, citokin-, kemokin-, MMP-gátló hatásokat tapasztaltak arthritis psoriaticás betegekből nyert synovialis fibroblastokon és szöveti explantátumokban [74]. Ugyancsak érdekes hatása, hogy csökkenti a fehérjetermészetű gyógyszerek, így a biológikumok ellen termelt antitestek (anti-drug antibody, ADA) termelését, amelynek terápiás konzekvenciája lehet [104]. Emellett a szer csökkenti az anti-DNS antitestek termelését is, aminek RA és SLE overlap szind-

1. táblázat. A tofacitinibbel végzett fázis III vizsgálatok főbb adatai

	ORAL Scan	ORAL Sync	ORAL Standard	ORAL Start	ORAL Step	ORAL Solo
Időtartam	≥1 év	≥1 év	≥1 év	≥1 év	6 hónap	6 hónap
Betegszám	800	792	717	958	399	611
Populáció	MTX-IR	DMARD-IR	MTX-IR	DMARD-naív	TNF-IR	DMARD-IR
Háttérkezelés	MTX	tDMARD	MTX	nincs	MTX	nincs
Jellegzetesség	röntgen-elemzéssel	tDMARD-kombináció	adalimumab aktív kontroll	DMARD-naív betegek	TNF-gátló után	monoterápia

rómás betegekben, ahol a TNF-gátló adása kontraindikált, klinikai jelentősége lehet [105].

Ami a tofacitinib farmakokinetikáját illeti, az orális bevétel után egy órával már maximális plazmakoncentrációt ér el. A szer metabolizációjának 70%-a a májban zajlik, 30%-a a vizelettel ürül. Elsősorban a CYP3A4 metabolizálja. Az átlagos végfázisú féléletideje 3,2 óra [106].

Preklinikai vizsgálatokban a CP-690,550 hatékony volt az arthritis gátlásában. A kollagénindukált arthritis (CIA), az adjuvánsindukált arthritis (AIA) és az SKG rágcsálómódellen végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a szer szignifikánsan csökkentette az arthritis tüneteit, a porckárosodást és a gyulladásos folyamatokat, beleértve a synovium makrofág- és T-sejtes infiltrációját [99, 107, 108]. A humán-egér transzgenikus modellben, amikor humán RA synovialis szövetet ültettek SCID egerekbe, a tofacitinib sikeresen csökkentette a synovialis membrán gyulladásos infiltrációját és a pannus porcba történő invázióját [109]. A sikeres preklinikai fázis hatására elkezdődhetek a klinikai kutatások, hogy megállapítsák humán RA-ban szenvedő betegekben a tofacitinib biztonságosságát és hatékonyságát [108].

A klinikai II. fázisú vizsgálatok során a CP-690,550 effektivitását, tolerabilitását és biztonságosságát vizsgálták aktív RA-ban szenvedő páciensekben. Kremer és mtsai [110] 2009-ben egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált 12 hetes vizsgálatban tanulmányozták a készítményt. Összesen 264 RA-s beteget vontak be, akik véletlenszerűen 5 mg, 15 mg, 30 mg CP-690,550-et vagy placebót kaptak naponta kétszer 6 héten keresztül, majd 6 hétig utánkövették őket. Az elsődleges végpont a 6. hétre megfelelő ACR20-választ elérő betegek aránya volt. A különböző dózisú csoportokban az ACR20-válasz aránya 70,5% (5 mg), 81,2% (15 mg) és 76,8% (30 mg), a kontroll csoportban 29,2% volt. Emellett az ACR50- és ACR70-választ elérők arányai is szignifikánsan magasabbak voltak a CP-690,550-nel kezelt betegekben.

Egy másik fázis II tanulmányban Tanaka és mtsai [111] a tofacitinibet methotrexattal (MTX) kombinálva vizsgálták a szer hatékonyságát aktív RA-s, MTX-re nem megfelelően reagáló betegekben. A páciensek (n = 140) 1, 3, 5 és 10 mg tofacitinibet vagy placebót kaptak naponta kétszer, az MTX háttérterápia folyamatos biztosítása mellett. A vizsgálat 12 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollált elrendezésű volt. Az elsődleges végpont a 12. hétre az ACR20-választ elérő betegek aránya volt. A vizsgálat végén mindegyik tofacitinib karon szignifikánsan magasabb volt az ACR20-választ adók aránya a kontroll csoporthoz viszonyítva. A válaszarány dózis-dependens volt. Az ACR50-, ACR70-, HAQ-DI- és DAS28-válaszok esetében is szignifikáns javulást figyeltek meg. Azoknál a betegeknek tehát, akiknél az MTX-kezelés önmagában nem volt eléggé hatékony, további szignifikáns javulást lehetett elérni a hozzáadott tofacitinibbel.

Egy 24 hetes tanulmányban a tofacitinib- és az adalimumab-monoterápiát hasonlították össze DMARD-ra nem reagáló RA-s betegekben (n = 384). A vizsgálatban résztvevők

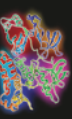
vagy 24 hétig napi kétszer 1, 3, 5, 10, illetve 15 mg tofacitinibterápiában részesültek, vagy kéthetente 40 mg adalimumab subcutan injekciót kaptak 12 hétig, majd a másik 12 hétben napi kétszer 5 mg tofacitinibkezelést kaptak. A harmadik karon a betegek placebót kaptak. ACR20-választ ért el a tofacitinibbel kezelt betegek 39,2%-a (3 mg; p ≤ 0,05 vs. placebo), 59,2%-a (5 mg; p < 0,0001), 70,5%-a (10 mg; p < 0,0001), illetve 71,9%-a (15 mg; p < 0,0001). Adalimumab-monoterápia mellett a betegek 35,9%-a (p = 0,105), a placebo karon pedig a betegek 22,0%-a teljesítette az ACR20-szerinti válasz kritériumait. A 24. hét végére az ACR50- és ACR70-választ elérők arányában is szignifikáns javulás volt tapasztalható a tofacitinib csoportokban [112].

Coombs és mtsai [113] egy 6 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmányban azt vizsgálták, hogy a tofacitinib képes-e befolyásolni közepes és súlyos RA-s betegek fizikai funkcióját, egészségi állapotát és a betegség okozta fájdalmat. Arra a következtetésre jutottak, hogy a tofacitinib hatékonyan csökkenti a fájdalmat, és a betegek fizikai funkcionalitásában, egészségi állapotában is szignifikáns javulást tapasztaltak.

Kremer és mtsai [114] 2012-ben egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat során 507 MTX-re nem megfelelően reagáló RA-s beteget kezeltek napi egyszeri 20 mg, vagy napi kétszeri 1, 3, 5, 10, 15 mg tofacitinibbel, illetve placebóval, miközben a háttér MTX-kezelést minden beteg kapta tovább. A 12. hétre az ACR20-választ adók aránya szignifikánsan magasabbnak bizonyult a 3 mg vagy annál magasabb dózisú tofacitinib csoportokban, mint a kontroll csoportban. ACR50- és ACR70-válaszokban, továbbá a HAQ-DI- és DAS28-CRP-értékekben is javulás mutatkozott a 24. hétre.

A már eleve igen ambiciózus fázis II programot követően összesen hat klinikai fázis III tanulmányban elemezték tovább a tofacitinib hatékonyságát és biztonságosságát az RA kezelésében. Ezeket ORAL tanulmányoknak nevezik, és a napi kommunikáció során az ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Scan, ORAL Standard, ORAL Step és ORAL Start vizsgálatokat jelentik. A fázis III program hat kulcstanulmányának főbb adatait az 1. táblázat foglalja össze.

ORAL Sync: A 12 hónapos randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban összesen 792 RA-s betegen elemezték a tofacitinib hatásait hagyományos DMARD-dal történő kombinációban alkalmazva. A betegek napi kétszer 5 mg vagy 10 mg orális tofacitinib készítményt vagy placebót kaptak. A kontroll csoport a 6. hónaptól szintén tofacitinibkezelésben részesült. Háttérterápiaként MTX vagy alacsony dózisú kortikoszteroid volt megengedett. Az elsődleges végpontok az ACR20-választ elérő betegek aránya, a DAS28-4(ESR)-remissziót (DAS28 < 2,6) elért betegek aránya és a HAQ-DI-értékben bekövetkezett változás voltak. A tanulmány kimutatta, hogy a tofacitinib nem biológiai DMARD-kezeléssel kombinációban szignifikánsan nagyobb ACR20-válaszarányt produkált, mint a kontroll csoport, továbbá javulást figyeltek meg a HAQ-DI és a betegségaktivitási DAS28-4(ESR)-pontszámokban is [115].



ORAL Solo: A tanulmány arra az eredményre jutott, hogy napi kétszer adott 5, illetve 10 mg tofacitinib monoterápiában hatékonyan képes csökkenteni a betegség tüneteit, és képes javítani a fizikai funkcion. A vizsgálatban 611 beteg vett részt. Az egyik karon a betegek naponta kétszer 5 vagy 10 mg tofacitinibet kaptak 6 hónapig. A kontroll betegek placebo-t kaptak 3 hónapig (háttér DMARD-kezelés mellett), amit napi kétszeri 5 vagy 10 mg tofacitinib követett a következő 3 hónapban. A 3. hónapra szignifikánsan több beteg adott ACR20-választ a tofacitinibbel kezelt csoportokban, és a HAQ-DI-érték csökkenése is nagyobb volt, mint a kontroll csoportban. A DAS28-4(ESR)-végpont nem mutatott szignifikáns eltérést [116].

ORAL Scan: A 24 hónapos vizsgálat célja az ízületek struktúrális károsodásának megítélése volt tofacitinibkezelés mellett. A vizsgálat során MTX-re inadekvát választ adó közepes-súlyos RA-ban szenvedő 800 betegnek adtak tofacitinib készítményt MTX-háttérterápiával kombinálva. A randomizált, kettős vak vizsgálatban a betegek napi kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinibet, illetve placebo-t kaptak MTX-szel kombinálva. A placebóval kezelt betegek a 6. hónap után placebo helyett napi kétszer 5 mg, illetve 10 mg tofacitinibet kaptak MTX mellett a 24. hónapig. Az elsődleges hatékonysági végpont az ACR20-válaszarány a 6. hónapban, az mTSS- (módosított teljes Sharp-index) szerinti radiológiai pontszám és a DAS28-4(ESR)-érték változása, továbbá a 3. hónapban HAQ-DI-érték változása volt. Naponta kétszer alkalmazott 10 mg tofacitinib statisztikailag szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebóval szemben az ACR20-válaszarányt, az mTSS-változást, a klinikai remissziót (DAS28-4[ESR] <2,6) és a HAQ-DI változását tekintve. Napi kétszeri 5 mg tofacitinib azonban csak az ACR20-válaszok tekintetében mutatott szignifikáns eltérést. A tanulmány eredményei alapján tehát arra lehet következtetni, hogy a tofacitinib képes hatékonyan gátolni az ízület struktúrális károsodásának progresszióját [117]. A közelmúltban jelentek meg egy exploratív MRI-vizsgálat eredményei is. Ebben 109 RA-s beteg kezelése során a RAMRIS MRI-pontszámmal vizsgálták a csontvelőoedemát, a synovitist és az ízületi eróziót. A tofacitinib (monoterápiában vagy MTX-szel kombinálva) szignifikánsan jobban csökkentette az oedemát, gyulladást és erozivitást az MTX-monoterápiához képest [118].

ORAL Standard: A vizsgálat a tofacitinib és az anti-TNF biológikum adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát vetette össze MTX-re elégtelenül reagáló RA-s betegekben. A 12 hónapos randomizált, kettős vak tanulmányban 717 aktív RA-ban szenvedő páciens vett részt. Az MTX-terápiát a vizsgálat ideje alatt is folytatták. Az eredmények azt mutatták, hogy a tofacitinib szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebóval szemben, az adalimumab viszont statisztikailag hasonló hatékonyságot mutatott. A 6. hónapban az ACR20-válaszarány naponta kétszer alkalmazott 5 mg, 10 mg tofacitinib, illetve kéthetente subcutan adott 40 mg adalimumab esetén sorrendben 51,5%, 52,6%, illetve 47,2% volt. Az

ACR20-válaszarány a placebo (kontroll) csoportban 28,3%-nak bizonyult. Ezekon túl kifejezettebb csökkenés volt tapasztalható a HAQ-DI-értékben és a betegek nagyobb százaléka került a DAS28-4(ESR) szerint klinikai remisszióba az aktív gyógyszeres kezelést kapó csoportokban [119].

ORAL Step: Ebben a tanulmányban a tofacitinib hatását vizsgálták a TNF- α -gátló terápiára nem reagáló betegek körében. A 6 hónapos vizsgálatban a 399 RA-s beteget véletlenszerűen négy csoportba osztották, ahol napi kétszer 5 mg vagy 10 mg tofacitinibet vagy placebo-t kaptak. A kontroll csoportok a 3. hónaptól szintén napi kétszeri 5 mg, illetve 10 mg tofacitinibkezelésben részesültek. Mind a négy csoport folyamatos MTX-háttérterápiában is részesült. Az elsődleges végpontok az ACR20-válasz, a HAQ-DI-érték átlagos változása és a DAS28-4(ESR) <2,6 (klinikai remisszió) elérése volt a 3. hónap végére. Mind a napi kétszeri 5 mg, mind a 10 mg tofacitinib statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást eredményezett a TNF-inhibitorokra nem reagáló betegek esetében. Az ACR20-válaszarányok az 5 mg, 10 mg tofacitinib, illetve placebo csoportban sorrendben 41,7%, 48,1%, illetve 24,4% voltak [120]. Később Charles-Schoeman és mtsai a tofacitinib fázis II és III program adatait újra elemezték, és megerősítették, hogy a biológiai terápiára nem reagáló betegekben is hatékony a tofacitinib, bár numerikusan a biológiai terápia naiv betegek jobban reagálnak [121].

ORAL Start: Ez a 24 hónapos vizsgálat tofacitinib- és MTX-monoterápiák hatékonyságát vetette össze olyan betegek-nél, akik korábban nem részesültek MTX-kezelésben, azaz DMARD-naivak voltak. A tanulmányba 958 beteget vontak be, akik 5 mg vagy 10 mg tofacitinibet kaptak naponta kétszer vagy heti 20 mg methotrexatot kaptak. A methotrexat dózist 8 hét alatt emelték fel 20 mg-ra. Az elsődleges végpontok a 6. hónapra a van der Heijde szerint módosított teljes Sharp-index (mTSS) átlagos értékének a kiinduláshoz képest bekövetkező változása, illetve az ACR70-választ elérő betegek aránya volt. Az mTSS átlagos értékének változása szignifikánsan kisebb volt a tofacitinib csoportokban, mint az MTX csoportban. Az ACR70-válaszarány 25,5%, 37,7% és 12,0% volt a tofacitinib 5 mg, 10 mg, illetve MTX csoportokban ($p < 0,001$). A tofacitinib csoportokban az ACR20- és ACR50-választ elérők aránya is nagyobb volt, továbbá a tofacitinibbel kezelt betegek-nél szignifikáns DAS28-4(ESR)-csökkenést figyeltek meg az MTX-et szedő betegekhez képest [122].

Ismeretes, hogy amíg klinikai vizsgálatokban elsősorban a gyulladásos jeleket, destrukciót vizsgálják, a betegek számára esetleg más tényezők talán még fontosabbak. A tofacitinib hatását a betegek számára fontos tényezőkre (patient reported outcomes, PRO) az ORAL Solo vizsgálat eredményeinek újraelmézésével határozták meg. E tekintetben a tofacitinib-monoterápiával vagy placebóval kezelt 611 betegben napi kétszeri 5 mg és 10 mg tofacitinib is szignifikánsan javította a betegek globális megítélését (PGA), a fájdalmat (VAS), a funkciót (HAQ-DI), az életminőséget mind fizikai, mind mentális szempontból (SF-36) és a fáradtságot is

(FACIT-F). Emellett a napi kétszer adott 10 mg tofacitinib az alvás minőségét is javította [123, 124].

A JAK-gátlók jellegzetes hatásmechanizmusa, több citokin jelátvitelének egyidejű gátlása miatt igen fontos a mellékhatásprofil ismerete. A gyakoribb mellékhatások közül a fertőzések emelhetők ki. A több mint 4000, több évig kezelt beteg adatainak feldolgozása alapján a leggyakoribb mellékhatások a nasopharyngitis (12,7%) és a felső légúti fertőzések (10,5%) [125]. Emellett a herpes zoster emelhető ki, melynek gyakorisága tofacitinibkezelés mellett magasabb, mint a biológikumok mellett [126, 127]. Figyelní kell a tuberculosis-ra is, bár ennek rizikója valószínűleg alacsonyabb, mint TNF-gátlók esetében [128–130]. Pozitív tbc-szűrés eredmény, latens tuberculosis esetén isoniazid adása mellett a tofacitinib-terápia alkalmazható [130]. Több mint 4000, tofacitinibbel kezelt beteg adatainak metaanalízise alapján a súlyos fertőzések gyakorisága 3,1/100 betegévként bizonyult, ami nagyban megegyezik a biológikumokkal kezelt betegekben tapasztalattal [125, 131, 132]. A vakcináció tekintetében, tofacitinib mellett valószínűleg alacsonyabb válasz alakul ki pneumococcus elleni vakcinációra (bár így is alkalmazható). A válaszcsökkenés kiküszöbölhető, ha a vakcinációt megelőző és követő egy-egy hétben a tofacitinibkezelést felfüggesztik. Az influenza elleni vakcináció hatékonysága tofacitinib mellett is teljes marad [133]. A fertőzések mellett viszonylag gyakrabban gastrointestinalis panaszokat [134] és a laborértékekben tapasztalható eltéréseket észleltek. Utóbbiak közül első sorban a ritkán szignifikáns mértékű leukopenia (neutropenia) (JAK1-en keresztüli G-CSF-re gyakorolt gátló hatás?) [135, 136] vagy lymphopenia [131, 134, 137] emelhető ki. Ami a lymphocytaszubpopulációkat illeti, a CD4⁺ T-sejtek gátlása a tofacitinib egyik fontos hatásmechanizmusa, ennek ellenére ezen sejtek abszolút száma nem csökken a kezelés mellett. Inkább a CD8⁺ T-sejtek abszolút száma csökken, és a sejtszámcsökkenés mértéke egy kisebb vizsgálatban korrelált a fertőzőes mellékhatások kockázatával [138]. Esetenként leírták az NK-sejtek számának csökkenését is, de ennek klinikai jelentősége valószínűleg csekély [137, 139, 140]. A lymphocytákra gyakorolt hatásnak még egy érdekes aspektusa lehet: T-, B-, NK-sejtek tofacitinibbel történő in vitro kezelése után a tofacitinib megvonásakor kifejezett „rebound” hatást észleltek, a sejtek nagymértékben kezdtek el proliferálni és aktiválódni, amelynek gyakorlati relevanciája lehet a betegek kezelése és a tofacitinib félbehagyása vonatkozásában [137]. Egyéb laboratóriumi marker változások közül kiemelendő még az esetenként tapasztalható transzamináz-emelkedés [141], valamint a vesefunkció (GFR, kreatinin) minimális beszűkülése [142, 143]. (Később, egy másik JAKinib kapcsán tárgyaljuk, hogy a JAK-gátlók hatnak a vesetranszporterekre, így a kreatininnövekedés a terápia egyenes velejárója lehet. Emiatt a GFR vizsgálata javasolt [144]). Az említett elváltozások klinikai jelentősége nem egyértelmű [126, 141, 145, 146].

Külön kell szólnunk arról, hogy az egyik leggyakoribb

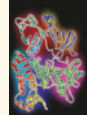
„mellékhatás”, amit az összes tanulmányban kimutattak, az összekoleszterin (TC), az LDL-C, a HDL-C és a trigliceridek (TG) dóziszfüggő emelkedése volt. Ugyanez figyelhető meg IL-6-gátlás (tocilizumab) mellett is [147–150]. E tekintetben utalnunk kell az arthritisekre jellemző „lipidparadoxonra”. Ennek értelmében a szisztémás gyulladás (CRP) és a lipidszintek inverz korrelációt mutatnak. Aktív RA-ban a lipidszintek alacsonyak, kezelés (főleg tocilizumab és tofacitinib mellett) azonban a gyulladás mérséklésével párhuzamosan a lipidszintek emelkednek. Ezért a lipidemelkedés lényegében a terápia hatékonyságát jelzi, és a cardiovascularis rizikó szempontjából fontos hányados (pl. atherogen indexek: TC/HDL-C, illetve LDL-C/HDL-C) összességében nem változik [149–152]. Pozitívan értékelendő, hogy a tofacitinib mellett javul a károsodott HDL-funkció és a HDL-frakciók összetétele [153]. Mindenesetre egy külön vizsgálatot végeztek arra az esetre, ha a tofacitinibkezelés mellett tartós lipidemelkedés alakulna ki. A tanulmányban napi 10 mg atorvastatin adása hatékonyan csökkentette a tofacitinib mellett kialakult emelkedett TC-, LDL-C- és TG-szintet [154]. És ami még fontosabb: a számos klinikai vizsgálat adatainak áttekintése során nem találtak a cardiovascularis rizikó fokozódására utaló jelet [148].

Hosszabb távú kutatások szükségesek a tofacitinibkezelés és a malignus betegségek közötti kapcsolat megítélésére. Egy friss, 2016-os metaanalízisben hat fázis II, hat fázis III vizsgálatba és két hosszú távú kiterjesztés vizsgálatba bevont összesen 5671 beteg adatait elemezték. Összesen 107 malignus esetet igazoltak. A leggyakoribb a hörgőrák (összesen 24 eset), emlőrák (19 eset) és lymphoma (10 eset) voltak. A tofacitinib expozíciós idejének növekedésével azonban a rizikó nem nőtt, stabil maradt. A standard incidenciával tofacitinibbel kezettekben hasonló volt, mint általában a közepes-súlyos RA-ban szenvedő populációban [155]. A lymphoproliferatív betegségek tofacitinib mellett észlelt átlagos incidenciája például 0,07/100 betegévként bizonyult, ami megfelel a biológiai DMARD-terápiák esetében tapasztalt értéknek [156]. Az összességben mindenesetre 4789 kezelt beteg adatai alapján 0,3/100 betegévként, ami nem tér el a biológiai terápiánál tapasztalt értékektől [131]. A nemrég megjelent, a terheesség alatti gyógyszerelésre vonatkozó EULAR ajánlás szerint a viszonylag kevés elérhető adat birtokában a tofacitinib és a terheesség összefüggése nem tisztázott, ezért gyermekvállalás esetén a szert fel kell függeszteni [157].

A tofacitinib hatékonyságának igazolását követően a szer bekerült az EULAR 2013-ban megújított, az RA terápiájára vonatkozó ajánlásába is [158, 159].

Baricitinib

Ugyancsak reménytelen készítménynek tűnik a JAK1- és JAK2-specifitászú baricitinib (INCB028050, LY3009104, Lilly), mely szintén orálisan adható, kis molekulájú, első generációs JAKinib.



Ami a farmakokinetikát illeti, orális bevételt követően a maximális szérumkoncentrációt 1,5 óra után éri el. Kiürülése a többi JAKinib-hez hasonló, alacsony clearance (17 l/h) és minimális szisztémás akkumuláció jellemzi [160].

Proof-of-concept vizsgálatok alapján a baricitinib hatékonyan gátolja több citokin, többek között az IL-6 és IL-23 jelátviteli útvonalát. Stimulált RA-s fibroblastokon valóban gátolta a JAK1-, JAK2- és JAK3-, valamint a downstream STAT1-, STAT3- és STAT5- aktivációt [94].

Preklinikai vizsgálatokban, többféle arthritis állatmodellben, így patkány adjuvánsindukált arthritis (AIA), egér CIA és egér kollagénantitest-indukált arthritis (CAIA) modellekben vizsgálták az orálisan vagy folyamatos infúzióban adagolt baricitinib hatékonyságát. A patkány AIA modellben INCB028050 hatására a klinikai tünetek már a 2. napon csökkentek, továbbá, a készítmény betegségmódosító potenciáljára utalva, a beteg állatokban a csontreszorpció mértéke 15%-kal, 61%-kal, illetve 67%-kal csökkent sorrendben 1, 3, illetve 10 mg/kg dózis mellett. A CAIA modellben a kezelés hatására csökkent a pannusképződés, a csontreszorpció, a porckárosodás és a szisztémás gyulladás. Egér CIA modellen szintén hasonló eredményeket tapasztaltak [161].

A fázis II klinikai vizsgálati programban egy fázis IIb vizsgálatban elemezték a baricitinib hatásait MTX-re nem megfelelően reagáló, közepes-súlyos RA-s betegekben. Összesen 301 beteget vontak be, akiket 1 : 1 : 1 : 1 : 2 arányban randomizáltak napi 1 mg, 2 mg, 4 mg és 8 mg baricitinib-, illetve placebokezelésre. Összesen 12 hetes kezelés után a 2 mg, 4 mg és 8 mg karon a betegek újabb 12 hétig kapták a szert, míg az eredetileg 1 mg-ot kapók a 12-24. hét közt egyszer 4 mg vagy napi kétszer 2 mg baricitinibet kaptak. Az elsődleges végpont a kombinált 4 és 8 mg-os csoportban az ACR20-válasz volt, amelyet 12 hetes kezelés után szignifikánsan több (76%) 4-8 mg baricitinibbel kezelt beteg ért el, mint a placeboval kezelt csoportjában (41%; $p < 0,001$). Ugyancsak szignifikánsan magasabb volt az ACR50- és ACR70-választ és a remissziót elérők aránya a baricitinib mellett. A jó hatás 24 hétig fennmaradt. A mellékhatások aránya nagyjából azonos volt baricitinib, illetve placebokezelés mellett. Nem észleltek tuberculosist, herpes zostert és más opportunista fertőzést, viszont dóziszfüggő módon időnként anaemia jelentkezett [162].

Egy Japánban lefolytatott fázis IIb tanulmányban MTX-re inadekvát választ adó RA-s betegekben próbálták ki 12 hetes napi 1 mg, 2 mg, 4 mg és 8 mg baricitinib-, illetve placebokezelés hatását. Az összesített 4-8 mg baricitinib csoportban szignifikánsan több beteg (77%) teljesítette az ACR20-választ a placebo csoporthoz képest (31%, $p < 0,001$). Főleg 4 mg vagy nagyobb dózisok mellett kifejezett javulást észleltek a betegségaktivitásban, remisszióban és a fizikális funkciókban. A hatás már 2 hét után jelentkezett. A 4 mg vagy az alatti dózisok mellett a mellékhatások aránya megegyezett a placeboval kezelttekkel. Napi 8 mg baricitinib mellett több mellékhatás és laboratóriumi eltérés jelentkezett [163].

Egy publikált fázis III vizsgálatban a baricitinibet 527 beteg próbált ki, akik korábban már legalább egyféle TNF-gátlót vagy más biológikumot kaptak, és erre inadekvát választ adtak. A betegeket 1 : 1 : 1 arányban randomizálták, és naponta egyszer 2 mg, 4 mg baricitinibet, illetve placebót kaptak 24 hétig. Az elsődleges végpont az ACR20-válasz volt 12 hetes kezelés után, emellett vizsgálták a HAQ-DI-indexet, a DAS28(CRP)-t és a remisszióba került betegek arányát (SDAI $\leq 3,3$). Az ACR20-választ 12 hét után szignifikánsan több 4 mg baricitinibet kapó beteg teljesítette, mint placeboval kezelt (55% vs. 27%, $p < 0,001$). A 4 mg baricitinib kar és a placebo kar közt szignifikáns különbség volt a HAQ-DI és a DAS28(CRP) tekintetében is, de a remisszió vonatkozásában nem. Az infekciós és nem infekciós mellékhatások aránya magasabb volt a baricitinibbel kezelt csoportokban [164].

A mellékhatások közül a fázis II-III programban reverzibilis neutropenia, esetleg anaemia (hemoglobincsökkenés), emelkedett kreatinin és LDL-C emelhető ki [160, 162, 164].

Az eredmények alapján elmondható, hogy a baricitinib valószínűleg ígéretes terápiás opciónak bizonyulhat RA-ban. Emellett kedvező kezdeti eredményeket publikáltak más indikációkban is (pl. psoriasis, alopecia areata) [165, 166].

Filgotinib

A filgotinib (GLPG0634, Galapagos) második generációs, szelektív JAK1-inhibitor, bár kisebb affinitással képes a JAK2 gátlására is. A JAK1-gátlás tekintetében sokkal szelektívebb, mint a tofacitinib vagy a baricitinib [167]. A szert jelenleg RA-ban és Crohn-betegségben fejlesztik [168].

A hatásmechanizmust vizsgáló, farmakokinetikai és dóziskereső vizsgálatok azt sugallják, hogy a kétségtelenül igen hatékony pan-JAK-gátlók a kiterjedt hatásspektrum miatt a dozírozást limitáló mellékhatásokat okoznak. Két vizsgálatban napi 10-450 mg filgotinib farmakokinetikáját vizsgálták. A szer valóban gátolta a STAT1-foszforilációt, ami a JAK1-gátlás feltétele. A farmakokinetika dózisarányosnak bizonyult 200 mg dóziséig, ami a szer maximális javasolt adagja [168].

A preklinikai vizsgálatokban a szer biokémiai tesztekben erős JAK1- és gyengébb JAK2-gátlónak bizonyult (30-szoros szelektivitási különbség). A filgotinib dóziszfüggő módon gátolta a T-sejtek T_H1 és T_H2 , kisebb mértékben a T_H17 irányú differenciálódását. Az egér CIA modellben gátolta az arthritist, ezen belül a végtagi ízület duzzanatát, a porc- és csontkárosodást. Ezek a hatások összevethetők voltak az etanercept hasonló hatásaival [169].

Mindaddig egy klinikai fázis IIA tanulmány eredményeit publikálták, melynek keretében vizsgálták hatékonyságát és biztonságosságát. Ez egy 4 hetes randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat volt a moldovai Chisinauban 36 olyan RA-s páciens részvételével, akik sikertelenül reagáltak a MTX-kezelésre. Az alanyok három csoportba kerültek: vagy napi egyszer 200 mg, vagy naponta kétszer 100 mg

GLPG0634-et, vagy placebót kaptak. A 4 hét elteltével a filgotinibet szedő betegek közül a napi egyszer 200 mg-ot szedők 75%-a, a napi kétszer 100 mg-ot kapók 91,7%-a elérte az ACR20-értéket. Mindkét csoport tagjainál jelentősen csökkent a betegségaktivitás (DAS28[CRP]), és a szérumban CRP egy hét alatt tartósnál normál közeli értékre csökkent. A betegek kis hányada számolt be mellékhatásokról, leggyakrabban hányinger, fejfájás, gyengeség volt tapasztalható. Kismértékű neutrophil granulocyták és vérlemezkeszám-csökkenést, illetve hemoglobinszint-emelkedést lehetett megfigyelni, súlyos mellékhatásokat nem tapasztaltak [170, 171]. Ezek alapján a filgotinib ígéretes molekula kedvező mellékhatásprofilal.

Decernotinib

A decernotinib (VX-509, Vertex), mint biokémiai módszerekkel kimutatták, nagy szelektivitást mutat a JAK3-molekula irányába [172, 173].

Preklinikai vizsgálatok történtek arthritis állatmodelleken. Patkány CIA modellben a szer dóziszfüggő módon csökkentette a bokaduzzanatot, csökkentette a hisztológiai gyulladás pontszámát. Oxazolonnal kiváltott DTH modellben a VX-509 gátolta a T-sejt-mediált bőrreakciót [173].

A fázis II klinikai vizsgálatban, randomizált, kettős vak, placebokontrollált elrendezésben tanulmányozták a decernotinib hatékonyságát 204 közepes-súlyos RA-s betegben, akikben a korábbi nem biológiai DMARD kezelés sikertelen volt, és nem volt korábbi biológiai DMARD kezelésük. A betegek naponta két alkalommal 25, 50, 100 vagy 150 mg VX-509-et vagy placebót kaptak 12 hétig monoterápiában. Az ACR20-válaszok magasabbak voltak az 50 mg vagy annál magasabb dózissal kezelt csoportokban a 12. hét végére, mint a kontroll csoportban. A 100 mg-os, illetve 150 mg-os karokon levő betegek körében pedig az ACR50- és ACR70-válaszarányok is szignifikánsan magasabbak voltak [174].

A közelmúltban egy újabb tanulmányt közöltek a decernotinib-monoterápia hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan. Ez egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált 12 hetes vizsgálat volt, amelybe 204 RA-ban szenvedő beteget vontak be. A betegek ezúttal is napi kétszer 25, 50, 100 vagy 150 mg VX-509-et, illetve placebót kaptak monoterápiában. A 12. hét végére az ACR20-válasz sorrendben 39,0%, 61,0%, 65,0% és 65,9% volt a 25 mg, 50 mg, 100 mg és 150 mg csoportokban. Az ACR50- és ACR70-válaszok az 50 mg, 100 mg és 150 mg csoportokban voltak kifejezettebbek. Mellékhatások tekintetében a fertőzőes megbetegedések bizonyultak a leggyakoribbaknak [175].

A legújabban publikált 24 hetes fázis IIb vizsgálatba 358, MTX-re inadekvát választ adó RA-s beteget vontak be. A betegek napi egyszer 100 mg, 150 mg, 200 mg, napi kétszer 100 mg decernotinibet vagy placebót kaptak. Az elsődleges végpontok az ACR20-válasz és a DAS28(CRP) változása voltak 12 hetes kezelést követően. A 12 hét után a fenti öt csoport-

ban az ACR20-válasz sorrendben 46,5%, 66,7%, 56,9%, 68,1%, illetve 18,3% volt ($p < 0,001$). A hatás 24 hétig fennmaradt, és megnyilvánult az ACR20-, ACR50-, ACR70-válaszok, valamint a DAS28(CRP)-változás vonatkozásában is. Az aktív szer leggyakrabban fejfájást okozott (8,7%), emellett ritkábban transzamináz-, kreatinin- és lipidemelkedését tapasztaltak [176].

Egy kisebb fázis II vizsgálatban MRI-vel vizsgálták a decernotinib strukturális hatásait. Összesen 43 RA-s beteget vontak be, akik korábban tDMARD-kezelésre nem jól reagáltak. A betegek napi 100 mg, 200 mg, 300 mg decernotinibet vagy placebót kaptak 12 hétig. Az ACR20-szerinti válasz az említett négy karon sorrendben 63,6%, 60,0%, 60,0% és 25,0% volt. A RAMRIS szerinti synovitisindex az aktív szer minden dózisa esetében szignifikánsan jobban javult, mint a placebo csoportban. A RAMRIS osteitis score vonatkozásában a 300 mg dózis bizonyult hatékonyknak [177].

Mindenesetre a decernotinib esetében megjegyezték, hogy nem hatékonyabb a korai JAK-gátlóknál, viszont bizonyos mellékhatások miatt a Vertex úgy döntött, nem folytatja tovább a szer fejlesztését (<http://www.medpagetoday.com/Rheumatology/Arthritis/54354>).

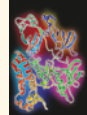
INCB039110

Az INCB039110 (Incyte) specifikus JAK2-gátló, melyet egyelőre psoriasisban fejlesztenek. A fázis II klinikai vizsgálatban 48 krónikus, plakkos psoriasisos beteg szerepelt. A betegek per os napi egyszer 100 mg, egyszer 200 mg, kétszer 200 mg, egyszer 600 mg aktív molekulát, illetve placebót kaptak. Az elsődleges végpont 28 nap után a kiinduláshoz képest az orvos általános megítélésében (PGA) bekövetkező változás volt. Ez a változás (csökkenés) a fenti öt karon sorrendben 22,2%, 29,4%, 35,2%, 42,4%, illetve 12,5% volt. Egyedül a napi 600 mg esetében volt a válasz szignifikánsan kifejezettebb a placebohoz képest [178].

Ezzel a molekulával egy külön, más JAKinib-ekre is vonatkozó érdekes vizsgálatot végeztek. Az INCB039110 ugyanis interakcióba lép a vese kreatinintranszportereivel. Hatására csökken a transzport, ami a kreatininszint emelkedésében nyilvánul meg. A vizsgálat arra utal, hogy JAK-gátlók alkalmazásakor óvatosan kell értékelni a kreatininszint emelkedését. Ilyen gyógyszerek mellett nem a kreatinin a veseműködés optimális biomarkere [144].

Preklinikai és korai klinikai fázisban levő további molekulák

A CEP-33779 szelektív JAK2-inhibitor sikeresen csökkentette az angiogenezist és a tumorsejtek proliferációját colitisindukált colorectalis tumoros egérmodelleken [179]. Ezt követően kezdődött meg preklinikai kipróbálása gyulladásos kórképek-



ben. CIA és CAIA egérmodellekben a CEP-33779 eredményesen csökkentette a lokális, illetve keringő proinflammatorikus citokinek (IL-10, IL-12, IL-2, TNF- α , IL-6) termelődését, a pan-nusképződést, a synovialis gyulladást és az extracelluláris mátrix destrukcióját. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy szelektív JAK2-inhibitorok használata kedvező lehet az RA és egyéb autoimmun betegségek (pl. psoriasis, SLE) terápiájában [180].

Az AC-430 és SB1578 nagy szelektivitású JAK2-inhibitorok. Egyelőre még csak állatkísérletekben vizsgálták hatásaitak gyulladást és autoimmun folyamatokban, de az eddigi eredmények biztatóak. Az SB1578 képes gátolni a makrofágok és neutrophil granulocyták infiltrációját az érintett ízületbe, továbbá az antigénprezentáló dendritikus sejtek működését is. Arthritis egérmodelleken mindkét készítmény hatékonynak bizonyult [181, 182].

Az R-348 (Rigel) kis molekula szelektív JAK3-inhibitor, mely még ugyan klinikai I-es fázisban van, azonban az eddigi eredmények bizakodásra adnak okot. A szer jelenleg a keratoconjunctivitis sicca kezelésében tűnik a legígéretesebbnek, azonban más autoimmun betegségek (RA, psoriasis) és szervátültetések esetén is hatékony lehet, mert képes megakadályozni az akut allograftrejección, és gátolni a szisztémás immunválaszt [171].

Pan-JAK-inhibitor vagy specifikus gátlás?

A jövő egyik fontos kérdése lehet, vajon a számos citokin hálózata alapuló, multisztémás autoimmun kórképek kezelésében előnyös vagy hátrányos a fokozott JAK-specifitás? Ezen kérdés megválaszolása még várat magára, mindenesetre hadd említsünk egy példát.

Migita és mtsai [94] a CP-690,550 (tofacitinib) és az INCB028050 (baricitinib) pan-JAK-inhibitor, valamint a PF-956980 specifikus JAK3-inhibitor hatásait hasonlította össze RA-s synovialis fibroblastokon. Aktivált JAK- és STAT-fehérjék expresszióját vizsgálták immunoblottal a célgén expresszióját real-time PCR segítségével. Oncostatin M-mel stimulált RA-s fibroblastokban a tofacitinib és baricitinib hatékonyan csökkentette a JAK1, JAK2 és JAK3, valamint a downstream STAT1, STAT3 és STAT5 aktivációját. Mindkét szer gátolta a célmediátorok (MCP-1 kemokin, SAA) génjeinek expresszióját is. Ezzel szemben a PF-956980 specifikus JAK3-gátló csak a STAT1- és STAT5-aktivációt gátolta, de a STAT3-ét nem. Ugyanez a molekula csak az MCP-1 gén expresszióját csökkentette, az SAA-ét nem. Az adatok arra utalnak, hogy gyulladást okozó környezetben a specifikus JAK3-gátlás nem elégséges a STAT3-dependens mechanizmusok gátlásához. Az RA-ra is jellemző proinflammatorikus kaskád hatékony kontrolljához valószínűleg a JAK1 és JAK2 gátlására is szükség van.

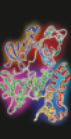
Következtetések

A JAK-út vonal gátlása tehát bizonyítottan képes az RA kiemelését befolyásolni, a gyulladást tüneteiket csökkenteni, a betegség progresszióját lassítani, megállítani. A JAK-inhibitorok valószínűleg más gyulladást okozó kórképekben is hatékonyak lesznek. Napjainkban a pan-JAK-inhibitorokkal szemben megjelentek az egyre specifikusabb, szelektív JAK-gátlók, melyek már csak egy bizonyos TK-szubtípusra hatnak. Bizonyos vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a szelektív JAK-gátlás nem mindig elegendő, mert nem képes több, a gyulladást okozó részt vevő folyamat intenzitását csökkenteni. Úgy tűnik, hogy többféle manifesztációval járó gyulladást okozó betegségek, mint pl az RA, továbbra is a pan-JAK-inhibitorok lehetnek előnyösebbek [94].

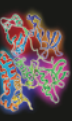
Valószínűsíthető, hogy a jövőben a TK-gátlók meghatározó szereplői lesznek az RA és más gyulladást okozó betegségek célzott terápiájának.

IRODALOM

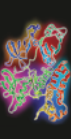
- [1] Symmons DP: Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5): 707-722.
- [2] Szekanecz Z, Surányi P, Tamási L: Rheumatoid arthritis. Sano-fi-Aventis, Budapest, 2006.
- [3] Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al: Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *American journal of human genetics* 2007; 80(5): 867-875.
- [4] Szodoray P, Szabo Z, Kapitány A, et al: Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(3): 140-143.
- [5] Szekanecz Z, Koch AE: Update on synovitis. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(1): 53-63.
- [6] Firestein GS: Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis and rheumatism* 1996; 39(11): 1781-1790.
- [7] Pap T, Claus A, Ohtsu S, et al: Osteoclast-independent bone resorption by fibroblast-like cells. *Arthritis research & therapy* 2003; 5(3): R163-173.
- [8] McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine* 2011; 365(23): 2205-2219.
- [9] Szekanecz Z, Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM: Cytokines in rheumatoid arthritis. Potential targets for pharmacological intervention. *Drugs Aging* 1998; 12(5): 377-390.
- [10] Schett G, Gravallese E: Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(11): 656-664.
- [11] van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al: The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 1996; 124(8): 699-707.
- [12] Egsmose C, Lund B, Borg G, et al: Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *The Journal of rheumatology* 1995; 22(12): 2208-2213.
- [13] Salliot C, van der Heijde D: Long-term safety of methotrexate



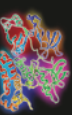
- monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68(7): 1100-1104.
- [14] Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33(10): 1449-1461.
 - [15] Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL: A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(11): 1414-1421.
 - [16] O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334(20): 1287-1291.
 - [17] van Vollenhoven RF: Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(10): 531-541.
 - [18] Szekanecz Z: Célzott terápia a reumatológiában. *MOTESZ Magazin* 2010; 18: 31-44.
 - [19] Fleischmann R: Novel small-molecular therapeutics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(3): 335-341.
 - [20] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szle* 2015, VII(1): 4-25.
 - [21] Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, et al: Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010; 9(12): 820-824.
 - [22] van Vollenhoven RF: Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(4): 205-215.
 - [23] Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013; 19(7): 822-824.
 - [24] Wehrens EJ, Prakken BJ, van Wijk F: T cells out of control: impaired immune regulation in the inflamed joint. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(1): 34-42.
 - [25] Kobezda T, Ghassemi-Nejad S, Mikecz K, et al: Of mice and men: how animal models advance our understanding of T-cell function in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(3): 160-170.
 - [26] Nistala K, Adams S, Cambrook H, et al: Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(33): 14751-14756.
 - [27] Okamoto H, Kobayashi A: Tyrosine kinases in rheumatoid arthritis. *Journal of inflammation* 2011; 8: 21.
 - [28] Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J: Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24(4): 513-526.
 - [29] Cohen S, Fleischmann R: Kinase inhibitors: a new approach to rheumatoid arthritis treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(3): 330-335.
 - [30] Robinson DR, Wu YM, Lin SF: The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000; 19(49): 5548-5557.
 - [31] Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103(2): 211-225.
 - [32] Gomez-Puerta JA, Mocsai A: Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(6): 760-773.
 - [33] Patterson H, Nibbs R, McInnes I, Siebert S: Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. *Clinical and experimental immunology* 2014; 176(1): 1-10.
 - [34] Meier FM, McInnes IB: Small-molecule therapeutics in rheumatoid arthritis: scientific rationale, efficacy and safety. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28(4): 605-624.
 - [35] Cohen SB, Cheng TT, Chindalore V, et al: Evaluation of the efficacy and safety of pamapimod, a p38 MAP kinase inhibitor, in a double-blind, methotrexate-controlled study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 335-344.
 - [36] Damjanov N, Kauffman RS, Spencer-Green GT: Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *Arthritis Rheum* 2009; 60(5): 1232-1241.
 - [37] Mocsai A, Ruland J, Tybulewicz VL: The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(6): 387-402.
 - [38] Hammaker D, Firestein GS: "Go upstream, young man": lessons learned from the p38 saga. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl 1): i77-82.
 - [39] Mocsai A, Zhou M, Meng F, et al: Syk is required for integrin signaling in neutrophils. *Immunity* 2002; 16(4): 547-558.
 - [40] Mocsai A, Humphrey MB, Van Ziffle JA, et al: The immunomodulatory adapter proteins DAP12 and Fc receptor gamma-chain (FcRgamma) regulate development of functional osteoclasts through the Syk tyrosine kinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101(16): 6158-6163.
 - [41] Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, et al: An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1303-1312.
 - [42] Hueber AJ, McInnes IB: Is spleen tyrosine kinase inhibition an effective therapy for patients with RA? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(3): 130-131.
 - [43] Genovese MC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al: An oral Syk kinase inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: a three-month randomized, placebo-controlled, phase II study in patients with active rheumatoid arthritis that did not respond to biologic agents. *Arthritis Rheum* 2011; 63(2): 337-345.
 - [44] Weinblatt ME, Genovese MC, Ho M, et al: Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(12): 3255-3264.
 - [45] Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, et al: Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol* 2011; 29(11): 1046-1051.
 - [46] Whang JA, Chang BY: Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Discov Today* 2014; 19(8): 1200-1204.
 - [47] Chang BY, Huang MM, Francesco M, et al: The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(4): R115.
 - [48] Shinohara M, Chang BY, Buggy JJ, et al: The orally available Btk inhibitor ibrutinib (PCI-32765) protects against osteoclast-mediated bone loss. *Bone* 2014; 60: 8-15.
 - [49] Xu D, Kim Y, Postelnek J, et al: RN486, a selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor, abrogates immune hypersensitivity responses and arthritis in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341(1): 90-103.
 - [50] Park JK, Byun JY, Park JA, et al: HM71224, a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor, suppresses B cell and monocyte activation and ameliorates arthritis in a mouse model: a potential drug for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 18(1): 91.
 - [51] Evans EK, Tester R, Aslanian S, et al: Inhibition of Btk with CC-292 provides early pharmacodynamic assessment of activity in mice and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 346(2): 219-228.



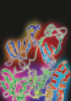
- [52] Young WB, Barbosa J, Blomgren P, et al: Potent and selective Bruton's tyrosine kinase inhibitors: discovery of GDC-0834. *Bioorg Med Chem Lett* 2015; 25(6): 1333-1337.
- [53] Yamaoka K: Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 32: 29-33.
- [54] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW: Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene* 2002; 285(1-2): 1-24.
- [55] O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, et al: Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007; 44(10): 2497-2506.
- [56] Schindler C, Strehlow I: Cytokines and STAT signaling. *Advances in pharmacology* 2000; 47: 113-174.
- [57] O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD: Cytokine signaling in 2002: new surprises in the Jak/Stat pathway. *Cell* 2002; 109 (Suppl): S121-S131.
- [58] Gadina M, Hilton D, Johnston JA, et al: Signaling by type I and II cytokine receptors: ten years after. *Current opinion in immunology* 2001; 13(3): 363-373.
- [59] Johnston JA, Kawamura M, Kirken RA, et al: Phosphorylation and activation of the Jak-3 Janus kinase in response to interleukin-2. *Nature* 1994; 370(6485): 151-153.
- [60] Shaw MH, Freeman GJ, Scott MF, et al: Tyk2 negatively regulates adaptive Th1 immunity by mediating IL-10 signaling and promoting IFN-gamma-dependent IL-10 reactivation. *Journal of immunology* 2006; 176(12): 7263-7271.
- [61] Shimoda K, Kato K, Aoki K, et al: Tyk2 plays a restricted role in IFN alpha signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity* 2000; 13(4): 561-571.
- [62] Meraz MA, White JM, Sheehan KC, et al: Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway. *Cell* 1996; 84(3): 431-442.
- [63] Park C, Li S, Cha E, Schindler C: Immune response in Stat2 knockout mice. *Immunity* 2000; 13(6): 795-804.
- [64] Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, et al: STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *The Journal of biological chemistry* 2007; 282(13): 9358-9363.
- [65] McLemore ML, Grewal S, Liu F, et al: STAT-3 activation is required for normal G-CSF-dependent proliferation and granulocytic differentiation. *Immunity* 2001; 14(2): 193-204.
- [66] Bacon CM, Petricoin EF, 3rd, Ortaldo JR, et al: Interleukin 12 induces tyrosine phosphorylation and activation of STAT4 in human lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995; 92(16): 7307-7311.
- [67] Nurieva RI, Podd A, Chen Y, et al: STAT5 protein negatively regulates T follicular helper (T_{fh}) cell generation and function. *The Journal of biological chemistry* 2012; 287(14): 11234-11239.
- [68] Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ: Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity* 1996; 4(3): 313-319.
- [69] Traynor K: FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69(24): 2120.
- [70] Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, et al: Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Current opinion in pharmacology* 2012; 12(4): 464-470.
- [71] Vyas D, O'Dell KM, Bandy JL, Boyce EG: Tofacitinib: The First Janus Kinase (JAK) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2013; 47(11): 1524-1531.
- [72] Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB: JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310(3): G155-162.
- [73] Gupta AK, Daigle D, Abramovits W, Vincent KD: XELJANZ (Tofacitinib) for Chronic Plaque Psoriasis. *Skinmed* 2015; 13(3): 227-229.
- [74] Gao W, McGarry T, Orr C, et al: Tofacitinib regulates synovial inflammation in psoriatic arthritis, inhibiting STAT activation and induction of negative feedback inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 311-315.
- [75] Vincenti F, Tedesco Silva H, Busque S, et al: Randomized phase 2b trial of tofacitinib (CP-690,550) in de novo kidney transplant patients: efficacy, renal function and safety at 1 year. *Am J Transplant* 2012; 12(9): 2446-2456.
- [76] Asahina A, Etoh T, Igarashi A, et al: Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study. *J Dermatol* 2016 Feb 15, doi: 10.1111/1346-8138.13258.
- [77] Cottone M, Orlando A, Papi C: Tofacitinib in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367(20): 1960; author reply 1960-1961.
- [78] Craiglow BG, King BA: Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134(12): 2988-2990.
- [79] Craiglow BG, King BA: Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA dermatology* 2015; 151(10): 1110-1112.
- [80] Panes J, Su C, Bushmakina AG, et al: Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 14.
- [81] Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5): 841-850.
- [82] Papp KA, Menter A, Strober B, et al: Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012; 167(3): 668-677.
- [83] Papp KA, Menter MA, Abe M, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol* 2015; 173(4): 949-961.
- [84] Paul S, Roblin X: Tofacitinib in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367(20): 1959-1960; author reply 1960-1961.
- [85] Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 616-624.
- [86] Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al: A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(9): 1485-1493 e1482.
- [87] Fujii Y, Sengoku T: Effects of the Janus kinase inhibitor CP-690550 (tofacitinib) in a rat model of oxazolone-induced chronic dermatitis. *Pharmacology* 2013; 91(3-4): 207-213.
- [88] Fukuyama T, Ehling S, Cook E, Baumer W: Topically Administered Janus-Kinase Inhibitors Tofacitinib and Oclacitinib Display Impressive Antipruritic and Anti-Inflammatory Responses in a Model of Allergic Dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354(3): 394-405.
- [89] Huang JF, Yafawi R, Zhang M, et al: Immunomodulatory effect of the topical ophthalmic Janus kinase inhibitor tofacitinib (CP-690,550) in patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2012; 119(7): e43-50.
- [90] Okiyama N, Furumoto Y, Villarroel VA, et al: Reversal of CD8 T-cell-mediated mucocutaneous graft-versus-host-like disease by the JAK inhibitor tofacitinib. *J Invest Dermatol* 2014; 134(4): 992-1000.
- [91] Sakimoto T, Ishimori A: Anti-inflammatory effect of topical administration of tofacitinib on corneal inflammation. *Exp Eye Res* 2016; 145: 110-117.



- [92] Migita K, Miyashita T, Izumi Y, et al: Inhibitory effects of the JAK inhibitor CP690,550 on human CD4(+) T lymphocyte cytokine production. *BMC Immunol* 2011; 12: 51.
- [93] Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P, Shurmur R, Singhal AK, Wei N, Rosengren S et al: The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015, 74(6):1311-1316.
- [94] Migita K, Izumi Y, Torigoshi T, Satomura K, Izumi M, Nishino Y, Jiuchi Y, Nakamura M, Kozuru H, Nonaka F et al: Inhibition of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signalling pathway in rheumatoid synovial fibroblasts using small molecule compounds. *Clin Exp Immunol* 2013; 174(3): 356-363.
- [95] Migita K, Koga T, Komori A, et al: Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol* 2011; 38(11): 2309-2317.
- [96] Migita K, Komori A, Torigoshi T, et al: CP690,550 inhibits oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid synovocytes. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(3): R72.
- [97] Wang SP, Iwata S, Nakayamada S, et al: Tofacitinib, a JAK inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis* 2014, 73(12):2213-2215.
- [98] Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, et al: The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2192-2198.
- [99] Nishimura K, Saegusa J, Matsuki F, et al: Tofacitinib facilitates the expansion of myeloid-derived suppressor cells and ameliorates arthritis in SKG mice. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(4): 893-902.
- [100] Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, et al: The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon-gamma and interleukin-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* 2012; 64(6): 1790-1798.
- [101] Rosengren S, Corr M, Firestein GS, Boyle DL: The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(3): 440-447.
- [102] Koizumi H, Arito M, Endo W, et al: Effects of tofacitinib on nucleic acid metabolism in human articular chondrocytes. *Mod Rheumatol* 2015; 25(4): 522-527.
- [103] LaBranche TP, Jesson MI, Radi ZA, et al: JAK inhibition with tofacitinib suppresses arthritic joint structural damage through decreased RANKL production. *Arthritis Rheum* 2012; 64(11): 3531-3542.
- [104] Onda M, Ghoreschi K, Steward-Tharp S, et al: Tofacitinib suppresses antibody responses to protein therapeutics in murine hosts. *J Immunol* 2014; 193(1): 48-55.
- [105] Yamamoto M, Yokoyama Y, Shimizu Y, et al: Tofacitinib can decrease anti-DNA antibody titers in inactive systemic lupus erythematosus complicated by rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016; 26(4): 633-4.
- [106] Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A, Chan GL, Krishnaswami S, Prakash C: The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2014, 42(4):759-773.
- [107] Milici AJ, Kudlacz EM, Audoly L, Zwillich S, Changelian P: Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008, 10(1):R14.
- [108] Dowty ME, Jesson MI, Ghosh S, Lee J, Meyer DM, Krishnaswami S, Kishore N: Preclinical to clinical translation of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014, 348(1):165-173.
- [109] Tanaka Y, Maeshima K, Yamaoka K: In vitro and in vivo analysis of a JAK inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012, 71 Suppl 2:i70-74.
- [110] Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al: The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009; 60(7): 1895-1905.
- [111] Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al: Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(8): 1150-1158.
- [112] Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al: Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 2012; 64(3): 617-629.
- [113] Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, et al: Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 413-416.
- [114] Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al: A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 970-981.
- [115] Kremer J, Li ZG, Hall S, et al: Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(4): 253-261.
- [116] Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 495-507.
- [117] van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(3): 559-570.
- [118] Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA, et al: Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naïve, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1024-33.
- [119] van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(6): 508-519.
- [120] Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al: Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9865): 451-460.
- [121] Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al: Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(7): 1293-301.
- [122] Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al: Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014; 370(25): 2377-2386.
- [123] Strand V, Kremer J, Wallenstein G, et al: Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized

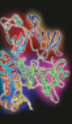


- phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 307.
- [124] Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, Valle-Oseguera CS, O'Dell KM: Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis – review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas* 2016; 7: 1-12.
- [125] Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al: Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014; 41(5): 837-852.
- [126] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(10): 2675-2684.
- [127] Curtis JR, Xie F, Yun H, et al: Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2016-209131
- [128] Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al: Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(10): 1872-1885.
- [129] Maiga M, Lun S, Guo H, et al: Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis* 2012; 205(11): 1705-1708.
- [130] Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al: Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1133-8.
- [131] Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al: Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(11): 2924-2937.
- [132] Strand V, Ahadiet S, French J, et al: Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 362.
- [133] Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B et al: The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 687-695.
- [134] van Gorp E, Weimar W, Gaston R, et al: Phase 1 dose-escalation study of CP-690 550 in stable renal allograft recipients: preliminary findings of safety, tolerability, effects on lymphocyte subsets and pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2008; 8(8): 1711-1718.
- [135] Cutolo M: The kinase inhibitor tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5(1): 3-11.
- [136] Gupta P, Friberg LE, Karlsson MO, et al: A semi-mechanistic model of CP-690,550-induced reduction in neutrophil counts in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(6): 679-687.
- [137] Piscianz E, Valencic E, Cuzzoni E, et al: Fate of lymphocytes after withdrawal of tofacitinib treatment. *PLoS One* 2014; 9(1): e85463.
- [138] Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, Hirata S, Fukuyo S, Maeshima K, Suzuki K, Saito K, Tanaka Y: Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 914-918.
- [139] Paniagua R, Si MS, Flores MG, et al: Effects of JAK3 inhibition with CP-690,550 on immune cell populations and their functions in nonhuman primate recipients of kidney allografts. *Transplantation* 2005; 80(9): 1283-1292.
- [140] Conklyn M, Andresen C, Changelian P, Kudlacz E: The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing. *J Leukoc Biol* 2004; 76(6): 1248-1255.
- [141] Lawendy N, Lamba M, Chan G, et al: The effect of mild and moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of tofacitinib, an orally active Janus kinase inhibitor. *Clinical pharmacology in drug development* 2014; 3(6): 421-427.
- [142] Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al: Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 95.
- [143] Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al: Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R158.
- [144] Zhang Y, Warren MS, Zhang X, et al: Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. *Drug Metab Dispos* 2015; 43(4): 485-489.
- [145] Cohen SB, Koenig A, Wang L, et al: Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: pooled analyses of phase II and III. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(1): 32-36.
- [146] Lee YH, Bae SC, Song GG: Comparative efficacy and safety of tofacitinib, with or without methotrexate, in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2015; 35(12): 1965-1974.
- [147] Lee YH, Bae SC: Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis* 2015 Dec 22. doi: 10.1111/1756-185X.12822.
- [148] 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(1): 117-127.
- [149] Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al: Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016 Mar 9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.04.
- [150] 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(12): 2143-2154.
- [151] 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(3): 482-487.
- [152] Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, et al: Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 691-696.
- [153] Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al: Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(3): 616-625.
- [154] 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(1): 124-131.



- [155] Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5): 831-841.
- [156] Kaur K, Kalra S, Kaushal S: Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2014; 36(7): 1074-1086.
- [157] Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al: The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5): 795-810.
- [158] Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al: Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3): 510-515.
- [159] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013; 73(3): 492-509.
- [160] Shi JG, Chen X, Lee F, et al: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(12): 1354-1361.
- [161] Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al: Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: pre-clinical characterization of INCB028050. *J Immunol* 2010; 184(9): 5298-5307.
- [162] Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al: Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2): 333-340.
- [163] Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al: Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *J Rheumatol* 2016; 43(3): 504-511.
- [164] Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al: Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2016; 374(13): 1243-1252.
- [165] Jabbari A, Dai Z, Xing L et al: Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBio Medicine* 2015; 2(4): 351-355.
- [166] Papp K, Menter MA, Raman M, et al: A Randomized Phase 2b Trial of Baricitinib, an Oral JAK1/JAK2 Inhibitor, in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Br J Dermatol* 2016 Jan 22. doi: 10.1111/bjd.14403.
- [167] Menet CJ, Fletcher SR, Van Lommen G, et al: Triazolopyridines as selective JAK1 inhibitors: from hit identification to GLPG0634. *J Med Chem* 2014; 57(22): 9323-9342.
- [168] Namour F, Diderichsen PM, Cox E, et al: Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(8): 859-874.
- [169] Van Rompaey L, Galien R, van der Aar EM, et al: Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases. *J Immunol* 2013; 191(7): 3568-3577.
- [170] Vanhoutte F, Mazur M, Van der Aa A, et al: Selective JAK1 inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis: proof of concept with GLPG0634. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(10): S1051-1051.
- [171] Jiang J, Wang X, Zhang Y, et al: Advances in the Inhibitors of Janus Kinase. *Med Chem* 2014; 4: 540-548.
- [172] Farmer LJ, Ledebore MW, Hooch T, et al: Discovery of VX-509 (Decernotinib): A Potent and Selective Janus Kinase 3 Inhibitor for the Treatment of Autoimmune Diseases. *J Med Chem* 2015; 58(18): 7195-7216.
- [173] Mahajan S, Hogan JK, Shlyakhter D, et al: VX-509 (decernotinib) is a potent and selective janus kinase 3 inhibitor that attenuates inflammation in animal models of autoimmune disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 353(2): 405-414.
- [174] Fleischmann R, Spencer-Green GT, Fan F, et al: Dose ranging study of VX-509, an oral selective JAK3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis and rheumatism* 2011; 63(12): 4042-4042.
- [175] Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(2): 334-343.
- [176] Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, et al: VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1): 46-55.
- [177] Genovese MC, Yang F, Ostergaard M, Kinnman N: Efficacy of VX-509 (decernotinib) in combination with a disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: clinical and MRI findings. *Ann Rheum Dis* 2016 Apr 15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208901.
- [178] Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016;27(4): 332-8.
- [179] Seavey MM, Lu LD, Stump KL, et al: Therapeutic efficacy of CEP-33779, a novel selective JAK2 inhibitor, in a mouse model of colitis-induced colorectal cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(4): 984-993.
- [180] Stump KL, Lu LD, Dobrzanski P, et al: A highly selective, orally active inhibitor of Janus kinase 2, CEP-33779, ablates disease in two mouse models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(2): R68.
- [181] Madan B, Goh KC, Hart S, et al: SB1578, a novel inhibitor of JAK2, FLT3, and c-Fms for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2012; 189(8): 4123-4134.
- [182] Belli B, Brigham D, Dao A, et al: AC430, a potent JAK2 inhibitor, provides protection in multiple inflammatory and autoimmune disease models. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62(Suppl 10): 269.
- [183] Haan C, Kreis S, Margue C, Behrmann I: Jaks and cytokine receptors-an intimate relationship. *Biochemical pharmacology* 2006; 72(11): 1538-1546.

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



Egy francia szobrász Rómában

KRUTSAY MIKLÓS

Az ifjabb Pierre Le Gros (nevét Legros-nak is írják) 1666-ban született Párizsban. Apja XIV. Lajos udvari szobrásza volt, nagyapja rézmetsző, testvérei is szobrászok. 1686-ban ösztöndíjat nyert, és 1690-ben érkezett a római Francia Akadémiára. Itt készített másolatot egy ókori görög szoborról, amely később Párizsba, a Tuileriák kertjébe került. 1697–1707-ben Bouillon bíboros, francia követ családi síremlékén dolgozott, amelyet a clunyi apátságban szándékoztak felállítani. Erre azonban nem került sor, mert a bíboros kegyvesztett lett XIV. Lajosnál. A síremlék egyes részei a clunyi Hôtel-Dieu-ben láthatók (1. ábra).



1. ábra

A Bouillon-síremlék egyik szoboralakja

A jezsuiták az 1700-as szentév alkalmából egy díszes oltárral kívántak emléket állítani alapítójuknak, Loyolai Szt. Ignácnak római főtemplomukban, az Il Gesùban. Az oltár tervezője Andrea Pozzo S. J. volt. Le Gros pályázatot nyert az oltár jobb oldalára szánt szoborkompozíció elkészítésére (1695). Ennek címe: A vallás legyőzi az eretnekséget. A vallást megtestesítő női alak keresztet tart az eretnekséget szimbolizáló két idős ember elé, akik erre ijedtükben hanyatt esnek. A Vallás lábainál egy puttó élvezettel tépi ki egy eretnek könyvének lapjait (2. ábra). Le Gros még ezen a művön dolgozott, amikor az oltár főalakja, Szt. Ignác ezüstsobrának készítésével is megbízták (1697, 3. ábra). Elhagyta az Akadémiát, és a francia követségen, a Palazzo Farnesében kapott lakást.

A római dominikánusok is felfigyeltek rá, és a rendjükből való V. Pius szentté avatására készülve megrendelték nála a pápa szarkofágját, amelyet a Santa Maria Maggiore bazilika



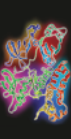
2. ábra

A vallás legyőzi az eretnekséget



3. ábra

Loyolai Szt. Ignác szobra



4. ábra
V. Pius szarkofágja

Cappella Sistinájában épített síremléken helyezték el (1697–1698). (Ha a szarkofág oldalát lehajtják, üveg mögött látható a pápa felöltöztetett csontváza, 4. ábra.) A jezsuiták Szt. Ignác-temploma jobb kereszthajójának Gonzága Szt. Alajos-oltára hatalmas, fehér márvány domborműve, amely a szent megdicsőülését ábrázolja, szintén Le Gros műve (1697–1699, 5. ábra). Ezt az oltárt is A. Pozzo tervezte.

1700-ban a mestert a Szent Lukács Akadémia – a római képzőművészek egyesülete – tagjai közé választotta.



5. ábra
Gonzága Szt. Alajos oltára

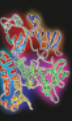


6. ábra
Szt. Domonkos szobra

1702-ben a római egyházi bank és zálogház régi palotája (Palazzo del Monte di Pietà) kápolnájának díszítéséhez egy domborművel járult hozzá. A Szent Péter bazilika főhajójának falán két sorban, falfülkékben rendalapító szentek (4,5 ill.



7. ábra
Szt. Bertalan szobra



5,75 m magas) szobrai sorakoznak. Az első ilyen szoborra (Szent Domonkos) Le Gros kapott megbízást (1702–1706, 6. ábra). A Lateráni Szent János bazilika Borromini által vezetett restaurálásakor a főhajó falán zöld márvány edikulákat alakítottak ki a 12 apostol szobra számára. Később itt helyezték el Szt. Bertalan és Szt. Tamás 4,25 m magas szobrát is, amelyeket a művész 1703–1712-ben készített (7. ábra).

A S. Andrea al Quirinale sekrestyéje felett, a volt jezsuita noviciátus emeletén található Kosztka Szt. Szaniszló rekonstruált és kápolnává alakított szobája, és benne Le Gros legégyénibb műve, amely a szentté avatott szerzetes-növendéket halálos ágyán fekvé ábrázolja (1703–1705, 8. ábra). Az



8. ábra

Kosztka Szt. Szaniszló szobra

alkotás fehér, fekete és sárga márványból készült. A S. Girolamo della Caritàban (Szt. Jeromos-templom) a F. Juvarra által épített Antamoro-kápolna oltárára a mester Néri Szt. Fülöp szobrát alkotta meg (1708–1710). A szobor körvonalait kiemeli a mögötte lévő sárga ablak fénye. A Szt. Ignác-templomban áll XV. Gergely és unokaöccse, Ludovico Ludovisi bíboros síremléke (9. ábra). (Ez a pápa avatta szentté Loyolai Szt. Ignácot, és ez a bíboros támogatta a templom építését, ezért a rend különösen hálás volt nekik.) A falat betöltő, monumentális emlékművet Orazio Grassi S. J. tervezte, rajta a pápa szobrát Le Gros faragta (1709–1713). A S. Giacomo in Augusta [degli Incurabili] (Szt. Jakab-templom) jobb oldali második (Paolai Szt. Ferenc) kápolnájának oltárdomborművét 1711 és 1714 között alkotta a művész.



9. ábra

XV. Gergely síremléke

1716-ban azokhoz csatlakozott, akik elleneztek a Szent Lukács Akadémia új szabályainak bevezetését, ezért kizárták az Akadémiából, és többé nem juthatott Rómában állami megbízáshoz. Az is sértette, hogy a pápa a Krisztus-renddel tüntette ki vetélytársát, Camillo Rusconit lateráni apostol-szobraiért, ő pedig nem kapta meg ezt az elismerést. Utolsó éveiben Monte Cassinón és Torinóban készített még néhány szobrot. 1719-ben, Rómában halt meg, tüdőgyulladásban, viszonylag fiatalon, 53 éves korában. Itt is temették el, a franciák nemzeti templomában, a San Luigi dei Francesiben. 1725-ben akadémiai tagságát posztumusz helyreállították.

Bár Le Gros francia származású volt, csaknem egész életét Rómában töltötte, ezért inkább római művésznek nevezhetjük. Mintegy húsz éven át az Örök Város szobrászainak élvonalába tartozott. Ennek ellenére a művészeti irodalom elhanyagolja. Pedig egyes alkotásai már háromszáz éve díszei olyan helyszíneknek, ahol naponta látogatók százai fordulnak meg, és csodálkozva szemlélik, miként lehetett a rideg kőbe életet lehelni.

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



Egy más élet kezdete¹



Enbrel
etanercept

NINCS NEUTRALIZÁLÓ
ANTITEST TERMELŐDÉS²⁻³

HATÉKONYSÁG
MONO- ÉS KOMBINÁCIÓS
TERÁPIÁBAN²

KISZÁMÍTHATÓ
ADAGOLÁS^{2, 4-5}

partnerség és tapasztalat

Több mint

15
év

Referenciák:

1. Scott LJ, Drugs 2014; 74:1379-1410.
2. Enbrel alkalmazási előírás, 2016. április 1. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
3. Garces S és mtsai; Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1947-1955.
4. Schabert VF és mtsai; Curr Med Res Opin. 2012;28(4): 569-580. 5. Moots RJ és mtsai; Clin Exp Rheumatol. 2011;29:26-34.



Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft.
1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park „A” épület
Tel.: 488-3700
www.pfizer.hu

Az anyag lezárásának dátuma: 2016. szeptember 12.
ENR-2016-09-02

Rövidített alkalmazási előírás: Enbrel 25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz 4x (I); Enbrel 25 mg 4x (II), ill. 50 mg 4x (III) oldatos injekció előretöltött fecskendőben, Enbrel 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 4x (IV), Enbrel 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekgyógyászati alkalmazásra (V)

Hatóanyag: (I) 25 mg etanercept injekciós üvegenként; (II) 25 mg, ill. (III) 50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként; (IV) 50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként, (V) 10 mg etanercept injekciós üvegenként. **Javallatok:** Rheumatoid arthritis (RA) MTX-tal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumaszerű ízületi gyulladás kezelésére javallott felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease modifying antirheumatic drugs) – beleértve a MTX-et is (ha nem ellenjavallt) – hatása nem volt megfelelő. Önmagában is alkalmazható a MTX-ra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a MTX-tal való folyamatos kezelés nem alkalmas. Olyan, korábbi MTX kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javallott, akik súlyos, aktív és progresszív RA-ben szenvednek. Önmagában vagy MTX-tal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót. Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) Polyarthritis (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére gyermekek és serdülők esetében 2 éves kortól, akiknél a MTX kezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható. PsA kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a MTX-kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik intoleránsnak bizonyultak a MTX-ra. Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a szokásos kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik arra intoleránsnak bizonyultak. Az Enbrel hatását 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták. Arthritis psoriatica (PsA) Aktív és progresszív PsA kezelésére felnőttekben, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerek hatása nem volt megfelelő. Kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiaiilag dokumentálhatóan csökkenti a perifériás ízületi károsodás mértékét a betegség poliarticularis szimmetrikus altípusaiban szenvedő betegek esetében. Axiális spondyloarthritis; Spondylitis ankylopoetica (AS) Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára. Non-radiológiai axiális spondyloarthritis Súlyos, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MR), és nem mutattak megfelelő választ a nemszteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAIDs). Plakkos psoriasis Felnőttkori közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos PsO kezelésére azon esetben, ha más szisztémás terápiára – beleértve a ciklosporint, MTX-et és psoralen + UV-A fény (PUVA) alkalmazását – nem reagált, vagy az kontraindikált volt, vagy a beteg nem tolerálta. Gyermekekori plakkos psoriasis Krónikus, súlyos plakkos PsO kezelésére gyermekeknek és serdülőknél 6 éves kortól azon esetben, ha más szisztémás terápia vagy fényterápia nem volt megfelelő, vagy a beteg nem tolerálta. **Adagolás:** Az Enbrel-lel kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk. Felnőttkori RA, SPA, Non-radiológiai axiális spondyloarthritis és PsA: heti 1x50 mg vagy 2x25 mg. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg 12 héten belül.; JIA: heti 2x0,4 mg/ttkg, dózisonként max. 25 mg, a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/ttkg (dózisonként max. 50 mg) heti 1x. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg 4 hónapon belül.; plakkos PsO: heti 2x25 mg vagy 1x50 mg, alternatívaként heti 2x50 mg 12 hétig, majd, ha szükséges, heti 2x25 mg vagy 1x50 mg. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást.; gyermekekori plakkos PsO: heti 1x0,8 mg/ttkg, dózisonként max. 50 mg, max. 24 hétig, szükség esetén újrakezeshető. Az Enbrel-t subcutan injekció formájában kell beadni. **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal, illetve a segédanyagokkal szembeni túlérzékenység. Szepszis vagy szepszis kockázata. Aktív fertőzés. **Figyelmeztetések:** A kezelés megkezdése előtt minden beteget ki kell vizsgálni mind aktív, mind inaktív („látens”) tuberkulózis tekintetében. Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető Enbrel kezelés. Hepatitis B reaktiválódása; Hepatitis C súlyosbodása; Malignitások és lymphoproliferatív kórképek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a terápia elkezdésének megfontolásakor, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor; Bőrrák: Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnél, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél. Védőoltások Élő oltóanyag nem adható Enbrel-lel egyidőben. Hematológiai reakciók: Ha az anamnézisben véképeltérés szerepel, a kezelést különös körültekintéssel kell folytatni. Fel kell hívni a betegek vagy szülők/gondozók figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvosához, ha véképeltérésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel. Véképeltérés fennállása esetén a kezelést fel kell függeszteni.; Neurológiai megbetegedések: Korábbi vagy meglévő demyelinisációs elváltozásban, ill. azok esetében, akiknek fokozott kockázatuk van demyelinisációs betegség kialakulására, a neurológiai vizsgálatot is figyelembe véve, az előny/kockázat alapos mérlegelése után lehet a kezelést indítani; Pangásos szívelégtelenség: Körültekintően kell eljárni az Enbrel alkalmazásakor, mivel a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be. Alkoholos hepatitis: Fokozott óvatosság szükséges közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő betegek esetében; Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknél: Az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelheti. Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek kezelése során IBD és uveitis eseteket jelentettek. Terhesség: Terhesség alatt az Enbrel adása nem javasolt. **Gyógyszerkölsönhatások:** A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfasalazint), nemszteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkal és MTX-tal sem. Anakinrával végzett kombinációs kezelés alkalmazása nem ajánlott. A szulfasalazinnal kombinált kezelés mérlegelésekor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie. **Gyakori mellékhatások:** Infekciók (köztük felső légúti infekciók, bronchitis, cystitis, bőr infekciók, pneumonia, cellulitis, septikus arthritis, szepszis), allergiás reakciók, autoantitest képződés, viszketés, az injekció beadási helyének reakciói (köztük vérzés, véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat), láz. **Osztályozás:** Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszerek (Sz).

A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2016. április 1.

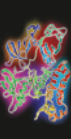
A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/99/126/003, 013, 017, 020, 022

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: (I) 137 670 Ft; (II) 137 670 Ft; (III, ill. IV) 275 090 Ft; (V) 55 685 Ft.

A támogatás mértéke: Tételes elszámolás alá eső készítmény. A tételes elszámolás alá eső indikációkat és az elszámolásra jogosult intézményeket lásd a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú mellékletében. A tételes elszámolás alá eső indikációkban a beteg által fizetendő térítési díj 0 Ft.

Az aktuálisan érvényes árért, kérjük, keresse fel az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapját (www.oep.hu)



Az Orvosi Numizmatikai Szakosztály életéből

JAKÓ JÁNOS

A Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztálya 2016. április 27-én tartotta tavaszi ülését a Semmelweis Orvostörténelmi Múzeum emeleti kiállítótermében. A hivatalos programban három előadás szerepelt.

Elsőként Rayman János (Pécs) „Janus Pannonius érmeken” című előadására került sor. A rendkívül sokoldalú, a numizmatika és ezen belül az orvosi numizmatika világában is járatos vegyészmérnök előadása előtt e sorok írója (a szakosztály elnöke) igyekezett megindokolni, hogy miért is esett a választás a 15. században élt költő (és egyben pécsi püspök), Janus Pannonius (1434–1472) érmeinek bemutatására. Idézett azokról a verseiből, amelyekben olyan szemléletesen írt betegségről, testi és lelki gyötrelmeiről, mint talán senki más sem az azóta eltelt évszázadokban. (Emlékeztetőül álljon itt a minden bizonnyal sokak számára ismerős verssor: „Jaj, a betegnek sorsa keserves ...”). S miután betegségek és betegek nélkül orvostudomány és így orvosi numizmatika sem lenne, folytatódott tovább az okfejtés, már csupán csodálatos gondolatai és sorai miatt is megérdemli, hogy megismerhessük érmeit. Előadónk bevezetőül ismertette Janus Pannonius életének legfontosabb mozzanatait, munkásságát, majd vetített képek segítségével bemutatta a róla készült érmekeket, amelyek azért is érdekesek, mert hiteles arcképe nem maradt fenn az utókor számára, így az éremművészek találékonyságától és képzelőerjétől függött, hogy ki hogyan

mintázta meg a költő-püspök arcvonásait. A korábbi évszázadokban – vésett ezüst- és csontlemezen – megőrzött püspöki portrék alkotóit nem ismerjük. A további kilenc érem Bíró István, Borsos Miklós, Fritz Mihály, Osváth Mária, Rétfalvi Sándor és Soltra Elemér munkája. A gondosan felépített, gazdagon illusztrált, szép előadásból azt is megtudhattuk, hogy a Janus Pannonius névnek „valódi” orvosi vonatkozásai is vannak Pécsen: Janus Pannonius Gimnázium és Egészségügyi Szakközépiskola, „Janus Pannonius Klinikai Tömb” (a felújított pécsi 400 ágyas klinikai tömb). Az ismertetett érmek közül álljon itt Soltra Elemér 1987-es alkotása, a Janus Pannonius Gimnázium és Egészségügyi Szakközépiskola fennállásának 75. évfordulójára készült emlékérem (1. ábra) és a Janus Pannonius földi maradványainak 2008-ban történt újratemetése emlékét megőrkítő érem (2. ábra) képe, utóbbi Fritz Mihály munkája.



1. ábra

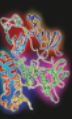
A Janus Pannonius Gimnázium és Egészségügyi Szakközépiskola érme (előlap)



2. ábra

Janus Pannonius-emlékérem (előlap)

Második előadónk Straub Sándor (Berettyóújfalu) volt. „Az egri kórház és Markhot Ferenc” című előadásában röviden szólt a régi egri kórházakról, majd részletesen ismertette a minaret közelében épült, 1726-ban alapított egri irgalmas rendi kórház történetét, hangsúlyozva, hogy a kórház a mai napig folyamatosan működik, 1989-től Markhot Ferenc Kórház néven. Egyik szárnyában nem sokkal alapítása után gyógyszer-tárat is kialakítottak. Érdekességként említette meg, hogy a



kórházban 1950-ig csak férfi betegeket ápoltak. A kórháztörténeti ismertető után Markhot Ferenc (1718–1796) „vármegyei physicus” életéről és munkásságáról beszélt. Előadását hallgatva hamar meggyőződhattünk arról, hogy valóban a téma – korábban évtizedekig Heves megyében, Egerben dolgozó – szakavatott ismerőjét hallhatjuk, akinek Egészségügyi érmek, szobrok és emléktáblák Heves megyéből című, 2004-ben megjelent kötete is bizonyítja alapos orvosi numizmatikai ismereteit.

A Markhot Ferenc-érmek, valamint az egyéb kórházi és jutalomérmek jól sikerült képeit is bemutatta. Előadását a Markhot Ferenc-emlékérem (3. ábra) és az előadó arcvonásait meg-



3. ábra
Markhot Ferenc-emlékérem (előlap)

örökítő Straub Sándor-díj (4. ábra) képével szemléltetem. Mindkét érem Király Róbert alkotása, az előbbi 1989-ben, az utóbbi 2004-ben készült.

Harmadikként házigazdánk, Nagy Anita (Budapest) előadását hallgattuk meg. A Semmelweis Orvostörténeti Múzeum éremtárának vezetője „Az Oblidál Zoltán-emlékérem” című előadásában egyik legújabb „szerzeményükről” számolt be. Oblidál Zoltán (1947–2013) reumatológus-belgyógyász élete és munkássága Vas megyéhez kötődött, a diploma megszerzése (1977) után folyamatosan Szombathelyen, a Markusovszky Kórházban dolgozott, majd 2000-tól 2012-ig a celldömölki kórház belgyógyászati osztályát vezette. A „Non Omnis Moriar Alapítvány” („nem halok meg egészen”) Oblidál Zol-



4. ábra
Straub Sándor-díj (előlap)

tán-emlékérmét Somogyi Tamás készítette 2014-ben, eddig két alkalommal adták át (5. ábra).

A hallgatóság az előadásokat nagy figyelemmel kísérte, valamennyi osztatlan sikert aratott, amit mi sem bizonyított jobban, mint az elhangzásuk után feltett számos kérdés és a sok hozzászólás.



5. ábra
Oblidál Zoltán-emlékérem (előlap)



Az axiális spondyloarthritis két különböző formája. Ugyanaz a SIMPONI kezelés.

A SIMPONI segít az axiális spondyloarthritis kezelésében, legyen szó akár a nem-radiológiai axiális spondyloarthritis-ről, akár a spondylitis ankylopoetica-ról!

SIMPONI (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogysztói 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-et 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 (melylet 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 fertőzés, 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 betegeknek 50 mg, a 80 kg, v. ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg követ. A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetők a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően. A klinikai válasz rendszerint 12-14 hét (3-4 dózis) után jelentkezik. Ha ebben az időszakban nem mutatkozik sem-

milyen terápiás előny, a kezelést 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 hepatosplenikus 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 betegeknek, 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 dysplasiát, 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 bőrreakciók kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek. Pangásos szívelégtelenség: körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). Neurológiai események: demyelinisációs körkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a körképek kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. Sebészeti beavatkozások: tervezésükkor figyelembe kell venni a hosszú felépítési 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-pozí-

vítás esetén a kezelést abba kell hagyni. Hematológiai reakciók: a kezelés leállítását megerősített, jelentős hematológiai eltéréseknél 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 tüjének 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 betegeknek nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Beszűkült májműködésű betegeknek óvatosan kell adni. 18 év alatti betegeknek 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 ($\geq 1\%$):** 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, hyperszensitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hipertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípóló légzés, bronchialis hyperaktivitás), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladáshoz kapcsolódó 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 diszkomfort, 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/992/01/061).

Referenciák: 1. SIMPONI alkalmazási előírás, 22/06/2015 EMA/H/C/992/01/061



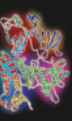
MSD

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



EULAR kongresszus, 2016. június 8–11., London



1. ábra

Az ExCel kongresszusi központ

Az Európai Reumaliga (EULAR) évi kongresszusát idén Londonban tartotta. Ismét 14 ezer résztvevő jött el, és 4000 absztraktot nyújtottak be erre az igen magas színvonalú kongresszusra. A szervezés sokkal jobb volt, mint az előző évben Rómában, és az ExCel kongresszusi központ (1. és 2. ábra) minden igényt kielégített. Idézzük fel a számunkra legtanulságosabb történeteket.



2. ábra

Az ExCel kongresszusi központ

Rheumatoid arthritis

Természetesen a legtöbb előadás a rheumatoid arthritisről (RA) szólt. Az egyik terápiás blokkban az angol Emery a certolizumab pegol (CZP) hatásait mutatta be korai RA-ban a C-EARLY vizsgálat alapján. Korábban bázisterápiában nem részesült, korai (<1 év) RA-s betegeket kezeltek CZP-vel. A CZP + MTX kombinációval kezelt betegekben sokkal több remisszió alakult ki, mint MTX-monoterápia esetén. Ezt követően összevetették a leállítást és a frekvenciakontrollálás hatásait. Utóbbinál sikeresebb volt a remisszió fenntartása. A leállított betegeknél, ha relapszus volt, és újraindult a kezelés, 80%-ban ismét sikerült remissziót elérni. A japán Takeuchi a JAK-gátló baricitinib leépítésével foglalkozott. Több II. és III. fázisú vizsgálat együttes elemzésével nézték, hogy alacsony betegségaktivitás (LDA) elérése után a dózis napi 4 mg-ról 2 mg-ra való csökkentése mit eredményez. A leépítés mellett a CDAI és DAS28 alig romlott. Ugyancsak Takeuchi a RISING vizsgálat alapján azt kutatta, hogy a kiindulási biomarkerek hogyan függnek össze az infliximab hatásával. Kiderült, hogy a magas szérum-TNF- α -szint rosszabb választ eredményez. E szekció végén volt Szekanecz Zoltán előadása is a vesejeteken levő multidrog-rezisztencia (MDR) fehérjék expressziója és aktivitása, valamint a biológiai terápiára adott válasz összefüggéseiről.

Fontos, hogy Smolen ezen a kongresszuson mutatta be az új, 2016-os EULAR terápiás ajánlásokat, melynek összeállítá-



3. ábra

Szondy Zsuzsa a pódiumon

sában társszerzőként Poór Gyula is részt vett. Az ajánlást hamarosan publikálják.

Nagy siker volt, hogy két debreceni kolléga is előadhatott benyújtott absztraktjaik alapján. Szondy Zsuzsa biokémikus-sejtbiológus a TNF szerepét, valamint a TNF-gátlók hatásait vizsgálta (3. ábra) a makrofágok LPS-indukált citokintermelésében, Veréb Zoltán pedig a mesenchymalis őssejtekről (MSC) és az RA-s betegek synoviumából nyert őssejtek jellemzéséről beszélt.

Spondylarthritisek

A svéd Lindström bemutatta, hogy a gyermekkorban lezajlott tonsillitis, felső légúti infekciók, appendicitis előfordulása növeli az SPA kialakulásának valószínűségét felnőttkorban.

Az axiális SPA lefolyását és terápiáját a holland Van den Bosch tekintette át. A klinikai képet egy folyóhoz hasonlították. A betegség kialakulásának előfázisa, szubklinikus szakasza genetikailag determinált. Később kialakul a gyulladásos deréktáji fájdalom, melynél eleinte még nincs radiológiai eltérés, spontán remisszió is létrejöhet. Fokozódó aktivitás eredményeként kialakul a klasszikus SPA, mely lefolyását tekintve eltérően alakulhat továbbra is. Létezik nem progrediáló forma, radiológiailag nem igazolt típus és természetesen a késői, irreverzibilis elváltozásokkal járó fajta. A magasabb betegségaktivitás súlyosabb károsodásokhoz vezet axiális SPA esetén is, ezt igazolta az OASIS és GESPIC vizsgálat is. Különböző vizsgálatok történtek a biológikumok hatékonyságára vonatkozóan, bár nem voltak head-to-head vizsgálatok. Ezek alapján a nálunk is alkalmazható 5 TNF-gátló hasonló hatása igazolható, míg nem javasolt az abatacept, rituximab, tocilizumab, illetve az IL-6-receptor-ellenes antitest (sarilumab) használata axiális SPA-ban. A későbbiekben az extra-

articularis manifesztációkról hallhattunk a BE-Giant és az ASPECT vizsgálatok alapján, melyek során az uveitis, psoriasis és az IBD előfordulását, valamint a NSAID-ok hatását vizsgálták ezekre a manifesztációkra. Az elsőnél nincs kellő hatékonyság, folyamatos szedésnél számolni kell a mellékhatásokkal. Psoriasinál nincs adat, míg IBD esetén a COX-2-gátlók felmerülhetnek. A DMARD-ok közül érdemben a methotrexatnak van kedvező hatása az extraarticularis manifesztációkra, ciclosporinnak az uveitisre és a psoriasisra van jó hatása, míg sulfasalazin megpróbálható uveitisnél, leflunomid psoriasisnál és IBD-ben az azathioprin jöhet még szóba. A biológiai terápiák közül a TNF-gátlók hatékonyak az extraarticularis manifesztációk kezelésében, ezen belül döntően a monoklonális antitest típusú TNF-gátlók. Emellett az IL-12/IL-23 gátlók kedvezően befolyásolják mind a psoriasist, mind az IBD-t. Egy 220, axiális SPA-ban szenvedő betegből álló csoportot vizsgáltak biológiai terápiás kezelés során azt figyelve, hogy kinél lehetett leállítani a kezelést, és kik reagáltak leginkább a biológikumokra. A 3–6 hónapon belüli megfelelő válasz esetén ezek a független kiindulási tényezők a következők voltak: fiatalabb életkor, férfi nem, magasabb ASDAS szerinti aktivitás, gyorsult We, magasabb CRP, perifériás érintettség is, alacsony Schober-érték. A gyógyszer leállíthatóságát illetően, amikor átlagban 33 hónap volt a követési időszak, a női nem, a perifériás érintettség hiánya, magas BASDAI és alacsony We, CRP voltak a meghatározók. Korábbi vizsgálatok már igazolták, hogy a TNF-gátló elhagyása a betegek kb. 80%-ában relapszust eredményez. TNF-gátlók dóziscsökkentésével a betegek 53%-ában 24 hónap múlva is fent lehetett tartani az alacsony betegségaktivitást, míg akiknél vissza kellett állni az eredeti dózisra, azok újra elérték az alacsony betegségaktivitást.

Az arthritis psoriatica újdonságait McInnes tekintette át hihetetlen lendülettel és humorral. Kiemelendő, hogy fontos

a holisztikus szemlélet, a társbetegségekre is figyelni kell (pl. vascularis, metabolikus, neuropszichiátriai eltérések is). A TNF- α a szerotonintranszporter befolyásolásával hatással van a depresszió kialakulására. A kezelésben a DMARD-okra vonatkozóan nagyon kevés a klinikai vizsgálatokból származó adat, főleg a dactylitisre és az enthesitisre vonatkozóan. Az újabb terápiás célpontok közül az IL-17A-gátló secukinumab emelhető ki. A FUTURE 1 és 2 vizsgálatokban a 300 mg és 150 mg sc. adagolása mellett az ACR20 válaszadás 54%-os, illetve 50%-os volt, míg a másodlagos végpontok, a dactylitis és az enthesitis tüneteinek mérséklődése szintén 46,8%, illetve 40,4%-ban valósult meg. A SPIRIT P1 vizsgálatban a másik IL-17-antagonista (ixekizumab) adásával kéthetente 160 mg-os dózisban a 24 hetes kezelési időtartam alatt 62%-os ACR20 válaszadást értek el, a kontroll karon az eredmény adalimumabbal 57%, placebóval 30% volt ugyanabban a vizsgálatban, a radiológiai progresszió gátlása szintén megvalósult. A PDE4-inhibitor apremilasttal (20 és 30 mg) szerényebb eredmények születtek a PALACE vizsgálatban, a 16 hetes ACR20 válaszadás 30,4%, illetve 38,1% volt. A treat-to-target stratégia itt is megvalósítható, a cél a remisszió vagy az alacsony betegségaktivitás. A szoros betegségkontroll mellett az ACR20, -50 és -70 válaszadás sorrendben 62%, 50% és 38% volt, mely szignifikánsan jobb, mint a szokványos kezelési stratégia mellett (45%, 25% és 17%). Az előadó végül feltette a kérdést, hogy ki kezeli, vezeti a beteget? A reumatológus vagy a bőrgyógyász? Sokszor a betegek számára zavaros, nincsen meg a megfelelő együttműködés, illetve az egyes gyógyszerekre való válaszadás is más a bőr és az ízületek esetében. Például az IL-17-inhibitor mellett a PASI100 válaszadás mintegy 50%-os, míg az ACR70 válaszadás kevesebb, mint 20%-os.

Osteoarthrosis és balneoterápia

A kongresszus egyik gyöngyszeme volt az időskori arthrosis kezelésével foglalkozó esetmegbeszéléses szekció. Először a holland Kwok mutatott be egy idős, számos társbetegséggel rendelkező beteget, akinél a gyógyszeres kezelés nehézkes. Ezt a kanadai Hawker diszkutálta. Kiemelte a nem gyógyszeres kezelési lehetőségek előtérbe hozását, pl. a kézfunkció gyógytornával történő javítására hozott adatokat. Társbetegségek esetén a helyi NSAID (kenőcs, tapasz) adása javasolt a szisztémás adagolással szemben. És ugyanebben a szekcióban mutatta be Nagy György egy hasonló idős beteg esetét, majd Bender Tamás csatlakozott egy kiváló, a balneoterápia evidenciáit bemutató előadással. Megjegyezzük, hogy a balneoterápia szinte soha nem szerepel az EULAR programján.

A holland Kloppenburg példát adott arra, hogy bizonyos esetekben a biológiai terápia az arthrosis kezelésébe is betörhet. Gyulladt kézarthrosisos betegeknek adott etanercept a fájdalmat és az MRI-vel kimutatható strukturális eltéréseket az esetek 18%-ában javította.

Szisztémás sclerosis

Szisztémás sclerosisban (SSc) az EUSTAR adatbázisban szereplő 11 194 beteg adatai alapján készült egy 5 faktoros mortalitási rizikót felmérő score rendszer (SScore), amiben a férfi nem (2 pont), felső gastrointestinalis érintettség (2), proteinuria (5), bal kamra ejekciós frakció <50% (3), DLCO <60% (2) szerepeltek. Minden ponttal az 5 éves mortalitás 35,9%-ot emelkedett. A diffúz cutan SSc csoportban a vezető halálokok a következők voltak: pulmonalis fibrosis, elsődleges szívéríntettség, malignus betegség, míg a limitált csoportban a pulmonalis artériás hypertonia, malignus betegség és pulmonalis fibrosis volt a sorrend. A malignus betegség rizikója magasabb az idősebb, RNS-polimeráz III elleni antitest pozitív betegekben, a diffúz formában.

Az SSc terápiájában az eddig alkalmazott immunszuppresszív kezelés mellett [cyclophosphamid (CYC), methotrexat] randomizált, kontrollált vizsgálat igazolta (Scleroderma Lung Study II), hogy 2 éves mycophenolat mofetil (MMF-), illetve 1 éves CYC-kezelés egyaránt klinikai javulást eredményezett a 2 éves vizsgálatok alapján nemcsak a tüdőmanifesztációban, hanem a bőrpontszámokban is. A hasonló hatékonyság mellett az MMF-kezelés kevesebb mellékhatást eredményezett.

Az új gyógyszerek közül a svájci Distler a szerotoninreceptor-gátló terguride II. fázisú eredményeit mutatta be. Összesen 12 betegben a szer csökkentette a Rodnan-bőrpontszámot.

A 2015-ös terápiás ajánlás 16 pontból áll, összehasonlítva a korábbi, 2009-es 14 pontból álló ajánlással, újonnan bekerültek a foszfodiészteráz-5- (PDE-5-) inhibitorok a Raynaud-szindróma és digitalis fekély kezelésére, valamint a PAH kezelésére a riociguat, a prosztaciklinanalógok és a PDE-5-inhibitorok. Új ajánlasként bekerült a fluoxetin a Raynaud-szindróma, valamint a haemopoeticus összejt transzplantáció a rapidan progresszív betegségek válogatott eseteinek kezelésére.

SLE

A kutatók nem adták fel, és többen vizsgálják a belimumabot, amely a nagy klinikai vizsgálatokban elég szerény eredményeket hozott. Egy olasz vizsgálatban Doria és mtsai alacsony komplementszintű, anti-DNS-pozitív betegeket kezeltek a szerrel, rutin gondozás mellett. Az SRI-t használták a hatás felmérésére. A belimumab 65%-ban, a placebo 47%-ban volt hatékony, ezért csak 18%-os a hatáskülönbség. Az amerikai adatbázisban a belimumab melletti flare-ek incidenciáját vizsgálva a szer 36 hónap alatt csak 27%-os hatékonyságot ért el. Más szerekkel is problémák vannak. Az ígéretes anifrolumab (interferon- α -receptor elleni antitest) a MUSE vizsgálatban csak 35%-ban okozott javulást, ugyanez a placebo karon 18% volt. Ezek az adatok tehát alátámasztották, hogy az SLE terápiája korántsem megoldott.

Gyulladásos izombetegségek

Polymyositisben a különböző antitestek (Mi-2, anti-SRP) különböző klinikai képet alakítanak ki. A terápia most is a prednisonon 0,75mg/tkg/nap (40–80 mg/nap). Súlyos izomgyengeséggel járó esetekben, társuló dysphagia, tüdőérintettség és ulceratív bőrfolyamatok során pulzus methylnprednisonon javasolt (1000 mg naponta 3 napig). A csontvesztés rizikója miatt a calcium- és D-vitamin-pótlás mellett elengedhetetlen a biszfoszfonátok adása is. Bázisterápiák közül azathioprin 2 mg/tkg/nap dózisban, methotrexat (7,5–25 mg/hét), mycofenolat mofetil és ciclosporin A jöhet szóba. Persze itt is vannak vizsgálatok biológikumok adásával. TNF-gátlókkal, IL-1-gátlóval (anakinra), C5 komplement elleni monoklonális antitestekkel (eculizumab) és elsősorban rituximabban vannak kedvező eredmények. A betegség viszonylag ritka, nagy klinikai vizsgálat alig tervezhető, ezért a biológikumok hatásának megítélése nem egyértelmű.

Szisztémás vasculitisek

Az ANCA-asszociált vasculitisekre vonatkozóan megerősítettek, hogy cyclophosphamid helyett adható rituximab mind az indukciós, mind a fenntartó terápiában. Emellett II. fázisú vizsgálat alapján feltételezhető, hogy majd a kortikoszteroid-(KS-) kezelés helyettesíthető lehet orális C5a-receptor-inhibitorral. Ehhez még megerősítő vizsgálatok szükségesek. Egy vizsgálatban az is eldőlt, hogy a KS-sel indukált remisszió után az azathioprin nem alkalmas igazán fenntartó kezelésre.

Óriássejtes arteritisben (GCA) az aortitis felismerése 3-ból 1 esetben történik meg, bár a GCA-aortitis általában enyhébb kórforma az izolált aortitisnél. A diagnózisban továbbra is vezető képalkotó eljárás az FDG-PET. GCA-ban és polymyalgia rheumaticában aktivitást jelző szérumbiomarker a BAFF- és IL-6-szint. Ezt utólagosan is megerősíti az a II. fázisú vizsgálat, ahol tocilizumabkezelés prednisonnal magas arányban eredményezett remissziót 12 hét után, és ugyancsak magas volt a relapszusmentes remisszió aránya az 52. héten.

A cryoglobulinaemiás vasculitis hátterében 80%-ban áll hepatitis C-vírus fertőzés. A HCV-asszociált vasculitises tünetek jól reagálnak az antivirális kezelésre. A 2010-es évek elején alkalmazott pegilált interferon/ribavirin és direkt antivirális szer ugyan sok esetben tartós remissziót eredményezett, azonban a mellékhatások megjelenése korlátozta ezek tartós használatát. Az utóbbi két évben óriási előrelépést jelentett az interferonmentes kezelés megjelenése, mely az antivirális hatás mellett a klinikai remissziót is elősegíti. Súlyos vasculitises aktivitás esetén az antivirális terápia mellett rituximab plazmaferézissel vagy anélkül alkalmazandó.

Fájdalom

Az egyik HOT (How to Treat) szekcióban a fájdalom ellátását hallgathatta a közönség. Az egészségügyi alapellátást legtöbbször továbbra is a krónikus fájdalmak miatt keresik fel a betegek, és a háttérben leggyakrabban reumatológiai kórképek állnak mint osteoarthritis, fibromyalgia stb. Funkcionális neuroradiológiai vizsgálatok igazolták, hogy minden fajta fájdalom letérképezhető az emberi agyban. Gyakran gyulladás okozza a fájdalmat. Típusosan a leukocyták aktivációja okozza a gyulladást. Különböző citokinek szabadulnak fel, amelyekből a COX-2 enzim hatására prosztaglandinok képződnek arachidonsavból. A gyulladásos folyamatok során a prosztaglandin E2 (PGE2) növeli a perifériális nociceptorok fogékonyságát, és hozzájárul a periférián a túlérzékenységhöz. A gyulladásos ízületi betegségben szenvedő állatmodellekben a COX-2 fokozott expresszióját figyelték meg a gerincvelő hát-só szarvában, mely pedig centrális túlérzékenységhöz vezet. Sőt, citokinreceptorok is expresszálódtak a szenzoros nociceptiv neuronok által. Összességében olyan terápiás lehetőségeket foglaltak össze, melyek nemcsak palliatív jellegűek lennének a mindennapi gyakorlatban, hanem a betegség lefolyására is hatással vannak. Továbbra is holisztikusan kell kezelni a krónikus fájdalomban szenvedőket, a gyógyszeres terápiák mellett a nem gyógyszeres kezelési módoknak is fontos szerepük van. A beteg edukációja, a testmozgás továbbra is elengedhetetlen része a kezelésnek. A gyógyszeres terápiát érdemes egyszerű analgetikummal kezdeni mint a paracetamol. Akut exacerbatio során NSAID-dal, COX-2-gátlóval érdemes kiegészíteni. Mérsékelt vagy súlyos fájdalom esetén rövid ideig gyenge opioid, pl. tramadol próbálható szerotonerg, adrenerg és analgetikus hatása miatt, de opioidok is kedvezőek lehetnek. Depresszió is gyakran fordul elő ilyen betegek körében, az antidepresszívumok a szerotonin és a noradrenalin neurotranszmitterek révén fejtik ki kedvező hatásukat, és csökkentik a fájdalmat. Hasznos lehet pszichológus, fájdalomambulanciák felkeresése is.

Kortikoszteroid-kezelés

A szisztémás autoimmun és gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésében mindig kérdés a hosszú távú KS-kezelés. Milyen körülmények között várhatunk jó haszon-kockázat arányt a hosszú távú kezeléssel? Az EULAR által létrehozott munkacsoport a négy legfőbb aggasztó mellékhatás (osteoporosis, hyperglykaemia/diabetes mellitus, cardiovascularis betegség, infekciók) szempontjából végzett szisztematikus elemzést. Megállapították, hogy a hosszú távú KS-kezelés kockázatára vonatkozó erős evidenciák gyakran ellentmondásosak vagy elfogultak. Végül egyetértés született abban, hogy a betegek jelentős része számára az ártalmas mellékhatás rizikója alacsony napi ≤ 5 mg prednisonlekvivalens

dózisú hosszú távú KS-kezelés mellett, és napi >10 mg esetén már emelkedett. Napi 5 és 10 mg között figyelembe kell venni a betegspecifikus paramétereket a rizikó felméréséhez. Ahhoz, hogy a hosszú távú KS-kezelés megfelelő legyen, nemcsak az alkalmazó orvosok, hanem a betegek is meg kell ismerjék a kezelés előnyeit, hátrányait, ezzel biztosítva a kezeléssel kapcsolatos általánosan negatív vélemények megfelelő ellensúlyozást.

Társbetegségek

Sok szó esik a cardiovascularis (CV) és osteoporosisos társbetegségekről arthritisekben. A két témát külön-külön szokták tárgyalni, ezért újdonságnak tűnt az általunk szervezett „bone and heart” szekció, ahol a két területet az előadók megpróbálták összekapcsolni. A német Schett, az oszteoimmunológia egyik „atyja” áttekintette a csontépítés és -bontás molekuláris mechanizmusait, és összevetette az atherosclerosisával. Közös elem például a sclerostin is. A holland Geusens arról beszélt, hogy a csontvelőoedemából hogyan lesz-nek erosiók. Ennek immunológiai hátterét (ACPA), korai MRI-jeleit mutatta be. A csontvesztés ACPA-pozitív betegekben már az arthritis klinikai tüneteinek jelentkezése előtt megkezdődik. Az ACPA részt vesz a praeosteoclastok érésében, az IL-8-dependens csontvesztésben és a NET-osisban is. A szintén holland Lems már klinikailag kapcsolta össze a CV betegséget és az osteoporosist. CV betegség jelenléte esetén gyakoribbak a törések. Közös tényezők a dohányzás, immobilitás, diabetes, és fontos a CRP szerepe is. Fordítva, az osteoporosis prediktora a CV eseményeknek. Reumatológiai kórképekben, arthritisekben mindkét társbetegség gyakoribb. SLE-ben például összefüggést találtak a csökkent BMD és a carotis atherosclerosis között.

Magunk szerveztünk egy vakcináció szekciót is. Ez egy Challenges tematika volt, ahol 2 eset és 2 esetdiskusszió van. Az olasz Perricone a HPV-vakcináció után ritkán jelentkező néhány autoimmun betegség [SLE, posturalis tachycardia (POTS), fibromyalgia] esetét mutatta be. Az izraeli Shoenfeld ennek kapcsán az adjuvánsok és más vakcinával kapcsolatos tényezők és az autoimmunitás (ASIA-szindróma) összefüggéseit tárgyalta. Több POTS kohorsz van, melynek hátterében vakcinák, fémimplantátumok állnak. Az adjuvánsban levő alumíniumot biopsziával az izomban sikerült kimutatni. A HPV-ben levő HTPAPKEDP decapeptid molekuláris mimikri (keresztreakció) révén korrelál a klinikai tünetekkel. A szlovén Toplak prezentálta egy vakcinált juvenilis arthritises (JIA) gyermek esetét. Ehhez a holland Bijl fűzött kommentárt és az EULAR vakcinációs ajánlás kapcsán adott gyakorlati útmutatást. Kiemelendő, hogy anti-TNF és IL-6-gátló mellett felfüggesztés nélkül adható nem élő kórokozót tartalmazó vakcina. Rituximabnál 3 hónap után javasolt.

SLE-ben klinikai vizsgálatok metaanalízise alapján a veze-

tő halálok még mindig az infekció és a CV betegségek. A nagy dózisú KS-kezelés szintén magasabb mortalitással járt. A cervixneoplasia előfordulása kétszer magasabb az SLE-s nőknél, mint az átlagpopulációban, ez összefüggést mutatott az alkalmazott immunszuppresszív terápiával, de az antimariás szer alkalmazásával nem.

Ioannou a brit JIA-regiszter adatai alapján kimutatta, hogy minden hetedik JIA-s betegnél vannak jelen depressziós tünetek, akiknél ezek súlyosabbak, ott a betegség aktivitása is magasabb, súlyosabb a mozgáskorlátozottság, és ez tartósan befolyásolja a tüneteket. Így ezeknek a betegeknek a pszichés támogatása rendkívül fontos a gyógyszeres kezelés mellett.

A kanadai Bartlett azt fejtegette, hogy az RA-s betegek kérdezik, mit tehetnek ők a betegségük javítása érdekében a gyógyszeres kezeléssel kívül. Az obesitas és a dohányzás rontja a korai RA-s betegek terápiára adott válaszkészségét. Így a fogyás és a dohányzás elhagyása, különösen nőknél, mindenképpen ajánlható.

Különleges szekciók

Az EULAR Tudományos Bizottság tagjaként volt alkalmunk szervezni egy eredeti, az EULAR programjába először bekerülő szekciót az endocannabinoidokról („Smoke a joint to protect the joint”). Az olasz Maccarone mutatta be a cannabinoid rendszert. A történet 1964-ben a tetrahidrocannabinol (THC) felfedezésével kezdődött. Ez a marihuánában levő vegyület tudatmódosító hatású. A cannabidiol (CBD) viszont idegrendszeri hatásokról mentes, így elsősorban ez lenne alkalmas gyógyszer kifejlesztésére. Az anandamid a szervezetben termelődő endocannabinoid. A vegyületek hatásait a CB1 és CB2 receptorokon fejtik ki. A CB1 az idegrendszerben, vérszövetekben, a CB2 a lépben, vérszövetekben expresszálódik. Egy másik receptorcsoport a transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), mely szintén az agy különböző területein található meg. Mindkét receptorrendszer szerepet játszik a cannabinoidok hatásában. Az angol Alawi további részleteket közölt, döntően saját kutatásokra alapozva, a TRP-csatornákról. Az igazán színes, gyakorlati előadást azonban a debreceni Bíró Tamás tartotta, aki bemutatta a rendszer klinikai relevanciáit, pl. a gyulladáshoz kapcsolódó területeken, arthritisekben történő termelődést. A THC és CBD is direkt fájdalomcsillapító hatású, a szerekben CBD túlsúlynak kell lennie. Az ízületekben is létezik ez az aktív rendszer, így az RA-s és arthrosisos tüneteket is befolyásolja az ún. „endocannabinoid tónus” jelenléte. A CB2 típusú receptorok aktivációja gátolja az innate és adaptív immunrendszer sejtjeit, ezáltal a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek termelése is csökken, tehát antiinflammatorikus hatást érünk el. A kétféle receptor stimulálása analgetikus, antiproliferatív és osteogenetikus hatású is. Így esetlegesen új, ígéretes terápiás célpont lehet arthritisekben, arthrosisban az endocannabinoid

noid rendszer modulálása. Szó volt a közelmúltban kirobbant gyógyszer-kipróbálási botrányról is, amit egy FAAH-inhibitorral tapasztaltak. Itt a várt mellett egyéb mellékhatások jelentkeztek, valószínűleg a teljes hatásmechanizmus ismeretének hiánya volt a gond. Ugyanebben a szekcióban más neuroendokrin témájú előadások is voltak. A német Capellino a dopaminerg rendszer és a csont összefüggéseit vizsgálta. A nagyon érdekes előadásból kiderült, hogy a dopaminreceptor-antagonisták gátolják az osteoclastdifferenciálódást és állapotmodellben az arthritist is.

Szakdolgozók

A szakdolgozói programban számos érdekes és magas színvonalú előadást hallhattunk olyan témakörökben, mint például „telemedicine and e-health”, osteoarthritis, a férfiak reumatikus megbetegedései, fájdalomcsillapítás stb.

Nagyon érdekes és tanulságos volt az a szakdolgozói blokk, amelyben Domján Andrea elnökölt. Ebben a blokkban arról hallhattunk előadásokat – nővér, kutató, pszichológus, gyógytornász és beteg szemszögéből –, hogy az RA hogyan befolyásolja a betegek párkapcsolatait és szexuális életét. Az előadások rávilágítottak arra, hogy amikor orvosként és szakdolgozóként találkozunk a betegekkel, akkor csak magára a betegségre koncentrálunk, holott a rheumatoid arthritistnek vannak olyan „velejárói” is – ízületi deformitások, száj- és hüvelyszárazság –, amelyek kihatnak a betegek párkapcsolataira, magánéletére. Gondolkodásunkat, figyelmünket arra is ki kellene terjeszteni, hogy a fiatal, középkorú női rheumatoid arthritises betegeink csak másodszorban betegek, hisz ők (is) mindennek előtt anyák, feleségek, barátnők, és szeretnének ezeknek a szerepeknek, elvárásoknak is megfelelni.

Külföldön a betegségnek ez az oldala már nagyobb figyelmet kapott. A National Rheumatoid Arthritis Society (UK) 2013-ban megjelentetett egy kiadványt *Érzelmek, párkapcsolatok & szexualitás* címmel, melyben a rheumatoid arthritises betegeknek próbálnak segítséget nyújtani, iránymutatást adni arra vonatkozóan, hogyan tudnak a magánéleti és a társadalmi elvárásoknak teljes értékű emberként megfelelni. Fontosnak tartanánk egy ilyen kiadvány magyarországi megjelentetését is, hiszen ezekkel a nehézségekkel a magyarországi betegek is találkoznak, szembesülnek, együtt élnek. Jelentősége egy ilyen tájékoztató füzetnek abban is áll, hogy a magyar betegek – ezen a téren – nagyon szegénylősek, és többnyire tabuként kezelik az ilyen jellegű problémákat, té-

mákat, amelyeket az orvosnak sokszor el sem mondanak, nem teszik fel ezzel kapcsolatos kérdéseiket.

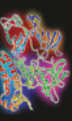
Szakmapolitika

Szólnunk kell a magyar részvételről és a szakmapolitikai kérdésekről is. Még két évig továbbra is képviseltetjük magunkat a tudományos bizottságban. A bizottság tagjai javasolhatnak témákat, szekciókat, előadásokkal, előadókkal, amit aztán a két főszerző elbírál. A különböző kategóriákban általában túljelentkezés szokott lenni. Az idén négy téma/szekció javaslatunkat fogadták el (cannabinoidok, szív és csont, vakcináció és balneoterápia), amelyek, mint láttuk, bekerültek a tudományos programba is. Kollégáink továbbra is aktívan tevékenykednek az EULAR különböző orvosi és szakdolgozói bizottságaiban.

Ami a magyar kongresszusi szereplést illeti, 2016-ban összesen 27 absztraktot nyújtottak be hazánkból. Ezenfelül számos kollégánk volt társszerző nemzetközi kollaboráción alapuló (pl. EUSTAR, Sjögren Big Data, gyógyszervizsgálatok) prezentációkban. A 27 absztrakt közül hármat (Szondy Zsuzsa, Veréb Zoltán, Szekanecz Zoltán) előadásnak fogadtak el. Emellett 4 poszter volt, 13 absztraktot publikációra fogadtak el és csak 7 került elutasításra. A három említett előadás mellett Bíró Tamás, Bender Tamás és Nagy György meghívásos előadást tartott, ezért összesen hat előadásunk volt. Több magyar üléselnök is volt (Poór Gyula, Czírkák László, Lakatos Péter), ami szintén szép szakmai és diplomáciai siker. Idén először a magyarországi szakdolgozókat és az MRSZE egyesületet négy kolléga képviselte. Egy előadásunk volt, amelyet Kőszegvári Ágnes, az ORFI gyógytornásza prezentált a reumatikus láb témakörében.

Természetesen mindezt a tudományos aktivitást a jövőben még tovább lehet majd fokozni. Nagyon köszönjük a szponzoroknak, hogy számos magyar kollégának is lehetővé tették e színvonalas kongresszuson való részvételt. Jövőre Madridban folytatjuk!

Domján Andrea
Szamosi Szilvia
Szántó Sándor
Szűcs Gabriella
Végh Edit
Szekanecz Zoltán



Kongresszusi naptár

Hazai kongresszusok

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

2017. szeptember 14–16.
Magyar Reumatológusok Egyesülete vándorgyűlése
Siófok
Információ: www.mre.hu

Külföldi kongresszusok

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

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

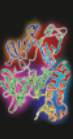
2017. március 26–29.
12th International Congress on SLE &
7th Asian Congress on Autoimmunity
Melbourne, Ausztrália
Információ: www.lupus2017.org

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).



Immunológiai szótár

CD44 *1. típusú transzmembrán fehérje*, sokféle sejt típuson, különféle szövetekben előfordul. Variánsai léteznek az alternatív RNS-splicingnak és a translációt követő módosításoknak köszönhetően. Kis molekulatömegű változata (80–90 kD), amely hialuronsavhoz kötődik, T-lymphocytákon és makrofágokon található. A CD44 elősegíti a lymphocytáknak 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 tumor-sejtek invazivitásának szempontjából.

CD45 Nagy molekulájú (240 kD), *1. típusú transzmembrán fehérje*, számos, különböző molekulatömegű izoformaként fordul elő. Ezek létrejötté a három exon (A, B és C) extracelluláris doménjének 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-lymphociták CD45RA-pozitívak. A T-lymphocyták antigénstimuláció 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 foszotirozin-foszfátáz aktivitása van. A CD45 a CD22-höz kötődik (B-sejt-marker).

CD49 (nagyon későn megjelenő antigének, very late antigens, VLA) Az integrin-szupercsaládba tartozó fehérjék (1. típusú transzmembránfehérjék) sorozata (CD49a–f). Ezek integrin α -láncok, amelyek heterodimereket képeznek a β -láncokkal, különösen a β 1-gyel (CD29). Ezek közül a molekulák közül számos megtalálható a lymphocyták felszínén, pl. VLA-4 (CD29/CD49d; α 4 β 1) és általában antigénstimuláció után hosszú idő múlva jelennek meg, innen az elnevezés. A VLA-4 antigén az IL-4-gyel vagy IFN- γ -val aktivált endothelsejteken levő VCAM-1-hez kötődik. A család többi tagjának főleg az extracelluláris mátrixhoz való adhézióban van szerepe.

CD56 Az Ig-szupercsaládba tartozó, 1. típusú transzmembránfehérje, amely az NK-sejteken található. A CD56-ot NK-sejtmarkerként használják. A központi idegrendszerben található N-CAM (neutral cell adhesion molecule; idegsejt-adhéziós molekula) izoformája.

CD59 (protektin) Az erythrocyták felszínén található sz-

bályozó fehérje, feladata a membránkárosító komplex megapadásának megakadályozása. Hiányzik paroxysmalis nocturnal haemoglobinuriában.

CD62 A CD62E az E-szelektin, a CD62L az L-szelektin és a CD62P a P-szelektin.

CD77 Glikoszfinbolipid (globotriaocylceramid), amely a germinális centrumok apoptotikus B-sejtjeiben található. A Burkitt-lymphoma sejtjeinek is markere. Gram-negatív bakteriumok antigénjeihez kötődik.

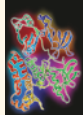
CD79 CD79a (Ig- α ; MB-1) és CD79b (Ig- β ; B29) két kis-méretű (22 kD), 1. típusú, Ig-szupercsaládba tartozó fehérje, amelyek B-sejteken a membrán-immunglobulinnal állnak kapcsolatban. Egymással diszulfidhidakkal heterodimert képeznek. A membrán-IgM expressziójához szükségesek és egyéb membrán-immunglobulinokhoz is kapcsolódhatnak. Szekvenciahomológiát mutatnak a T-sejtek CD3 molekulájával.

CD80 (B7/BB1) Az Ig-szupercsaládba tartozó, 1. típusú transzmembrán fehérje, aktivált B-sejteken, aktivált makrofágokon és dendritikus sejteken található. A CD80 a CD28 és a CTLA-4 ligandja; mindkettő T-sejteken található. A CD80-nak ezekhez a fehérjékhez való kötődése kostimulációs jel olyan T-sejtek számára, amelyek receptorához (T-sejt receptor, TCR) már hozzákapcsolódott az antigén.

celluláris immunitás (1) A kifejezés eredetileg Mecsnyikovtól származik, és fagocitikus sejteknek arra a fokozott képességére vonatkozik, amely során képesek elpusztítani vagy megemészteni parazita élőlényeket (lásd fagocitózis). Ez a kifejezés helyes használata. Így tehát a makrofág-immunitás kifejezés szinonimája. (2) A sejtközvetített immunitásra is utalhat.

centroblaszt Immunválasz során főleg a germinális centrumok sötét zónájában található nagy B-lymphocyta. A centroblasztok immunglobulin génjei szomatikus hipermutáción mennek keresztül. A sejtekre ezenkívül az izotípusváltás alapota és membrán-immunglobulinjuk elvesztése jellemző. Kisebb centrocyttákká alakulnak át, amelyek a germinális centrum világos zónájába vándorolnak.

centrocyta Nem osztódó B-sejt, amely a germinális centrumban található. A centrocyták centroblastokból származnak. Jellegzetességük egy benyomódott mélyedés a sejtma-



gon. A centrocyták izotípusváltása már megtörtént, és újra megjelennek felszínükön a membrán-immunglobulinok, vagyis az mIgG és az mIgM. Keresztülvándorolnak a germinalis centrum világos zónáján, hogy kontaktusba léphessenek antigénhordozó follicularis dendritikus sejtekkel. Az antigénre nagy affinitásúak pozitív szelekcióval kiválasztódnak, és továbbfejlődnek antitesttermelő plazmasejteké, vagy B-memóriasejteké, attól függően, hogy milyen kostimulációs jelet kapnak (lásd CD40, CD40L). A kiválasztásra nem került sejtek elpusztulnak, és ezeket a „tingible body” makrofágok távolítják el.

CH Az immunglobulin konstans régiójának nehéz láncja.

CH1, CH2, CH3, CH4 Az immunglobulin nehéz láncok homológ régióinak (lásd immunglobulin-domének) elnevezései. Minden nehéz láncot számos homológ régió épít fel, amelyek elnevezése (az N-végtől kezdve) CH1, CH2 stb. Az IgG-ben a CH1 a Fab-fragmentum konstans felét képezi, a CH2 és a CH3 pedig az Fc-fragmentumét. Az IgM-ben a nehéz lánc egy extra homológ régióval, a CH4-gyel hosszabb. A nehéz láncot általában a megfelelő görög betűvel jelölik, pl. $\text{C}\mu 1$, $\text{C}\mu 2$ stb.

CH50 Immunhaemolysisben a komplementnek az az adagja, amely képes a vizsgálandó szuszpenzióban levő, a vörösvérsejtekre specifikus antitesttel kapcsolódott vörösvérsejtek 50%-ának a haemolysisére.

Chediak-Higashi-szindróma Gyermek autoszomális recesszíven öröklött betegsége. Az érintett gyermekek fokozott érzékenységet mutatnak súlyos pyogen fertőzésekkel szemben. Tökéletlen granulopoesis, a neutrofil leukocytákban abnormálisan nagy lizoszomális és fagolizoszomális granulumok jelenléte jellemző, ez utóbbiakban a mikrobicid és a kemotaktikus funkciók működése elégtelen. Az NK-sejtek funkciója is zavart szenved. Bizonyos esetekben a szindrómára a melaninképződés hiánya miatt sápadt bőr, fakó haj és szintelen szemek jellemzőek. Hasonló szindrómák egyéb fajokban is előfordulnak, lásd pl. beige egér.

ciklofilin A ciklofilinek intracelluláris fehérjék, amelyek a ciklosporin megkötésére képesek (pl. ciklosporin-A). A ciklofilin-ciklosporin komplex kötődik a kalcineurinhez, és gátolja annak funkcióját a T-sejtekben, ezáltal immunszuppressziót okoz. A ciklofilinek és az FKBP-k együttes neve: immunofilinek.

ciklofoszfamid Hatékony tumor elleni alkilálószer, amelyet a rutin kemoterápiában gyakran egyéb szerekekkel kombinálva alkalmaznak. Széles körben elterjedt használata szerv- és csontvelő-átültetések során. Habár immunszuppresszív hatású, nem veszi fel a versenyt az azathioprinnel vagy a ciklosporin-A-val, mivel csontvelő-depressziót okoz. Kísérletesen

gátolja a lymphocyták osztódását. Elsősorban a B-lymphocytákra hat.

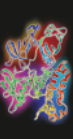
ciklosporin-A (CyA®) 11 aminosavból álló ciklikus peptid, amelynek immunszuppresszív és gomba elleni hatása van. Klinikai szerv- és csontvelő-átültetésben széles körben elterjedt használata. Elsősorban a helper-T-lymphocytákra hat, ezek aktivációját a sejtciklus korai G1-fázisában gátolja. Szelektíven gátolja a citokinek (különösen az IL-2) termelését a T-sejten belül a kalcineurin foszfatázaktivitásának gátlásán keresztül (szintén lásd ciklofilin, FK506). A CyA® nephrotoxicus, hirsutismust és fogíny-hiperpláziát okoz.

ciszternatér Az endoplazmatikus retikulum (ER) vagy a Golgi-apparátus lumene. Plazmasejtekben az ER ciszternatérében szekrécióra váró immunglobulin-molekulák és al egységeik találhatók.

citokinek Sejtek által termelt és szekretált fehérjék általános elnevezése. Ezek a fehérjék intercelluláris mediátorokként működve hatással vannak az őket termelő vagy más sejtek növekedésére, differenciálódására, aktivációjára stb. A citokinek számos immunválaszban és gyulladásos folyamatban fontos, nem antigénspecifikus effektormolekulák. A lymphocyták a citokinek fontos forrásai (limfokinek, pl. IL-2, IL-4, IFN- γ); a citokinfelszabadulás gyakran az antigénnel való kontaktust követő aktiváció része. A mononukleáris phagocyták által termelt citokinek neve: monokinek (pl. IL-1, TNF- α). Ezek felszabadulását gyakran gyulladásos jelek vagy az immunválasz során a lymphocyták aktivációjának jelei stimulálják. Megjegyzendő, hogy a citokineknek az immunrendszeren kívül is számos funkciójuk van (pl. fejlődésbiológiában).

citokinreceptor-szupercsalád I. típusú transzmembrán-fehérjék családjá, az idesorolt fehérjék közül számos receptorként szolgál citokinek, haemopoeticus növekedési faktorok vagy hormonok számára. Haemopoeticus növekedési faktor receptor szupercsaládként vagy hemopoetin szupercsaládként is ismertek. Közös bennük a 100 aminosavból álló „citokinreceptor” domén, a fibronektinben is megtalálható domén (lásd fibronektin III. típusú szupercsalád domének) és néhányuk szintén tartalmaz Ig-szupercsalád doméneket. Ebbe a szupercsaládba tartozik a G-CSF, a GM-CSF, az IL-2 (β -lánc), az IL-3, az IL-4, az IL-5 és az IL-6 receptora.

citotoxicitási teszt A sejtekre gyakorolt citotoxikus hatás kimutatása. Például a sejtek antitesttel és komplementtel, vagy a sejt felszínén levő antigén elleni specifikus citotoxikus T-sejtekkel való inkubálását követően a sejt felszíni antigének elleni immunválasz eredményeképpen ezek a sejtek károsodnak. A viabilitás festékkizárásos módszerrel ellenőrizhető. Citotoxicitási tesztet alkalmaznak a hisztokompatibilitás ellenőrzésekor (HLA-tipizálás), amikor az egyes HLA-molekulák



elleni szérumok az illető HLA-t hordozó lymphocyták komplemenközvetített lízisét okozzák.

citotoxikus T-lymphocyt (CTL; citolitikus T-lymphocyt; T_C; TCTX) A targetsejt közvetlen lízisét okozó effektor T-lymphocyták szubpopulációja (általában CD8+, MHC-I-restríktív sejtek). A citotoxikus T-lymphocyták megölik a vírussfertőzött sejteket, amennyiben azokon szingén MHC-I-molekulák vannak (MHC-restríktív). A lízisnek két fő mechanizmusa van: (a) perforinok kibocsátása, (b) a citotoxikus T-lymphocyt-membránon levő Fas-ligand a targetsejten levő Fas-molekulához kötődik, ami a targetsejt apoptózisát eredményezi.

CL Az immunglobulin-molekula könnyű láncának konstans régiója. Általában a könnyű lánc izotípusának megfelelő görög betűvel jelölik, pl. C_κ, C_λ.

coeliakia Malabszorpciós szindróma, a proximális vékonybél jellegzetes hisztológiai képével: szubtotális boholyatrófia, az epithelium lymphocytainfiltrációja és cryptahyperplasia jellemzi. A betegek szérumában és a bélben glutén elleni antitestek mutathatók ki. A malabszorpció és a morfológiai laesiók javulnak, ha a beteg gluténmentes diétát tart. Az állapot szoros kapcsolatot mutat bizonyos MHC-II-antigénekkel (HLA-DQ2), és valószínűleg a búzában vagy rozsban levő glutén ellen irányuló, T-lymphocyták által közvetített immunválasz okozza.

coelomocyt A gerinctelenek biológiájában általánosan használt kifejezés a keringő és a helyhez kötött leukocyták elnevezésére, amelyek részt vesznek a belső védelmi mechanizmusokban, mint pl. fagocitózis, tokképzés olyan állapotokban (pl. földigiliszta vagy a tüskésbőrűek), amelyekben a testüreg embriológiailag a mesodermából (coeloma) származik.

colostrum Az anyában a szülést követően először termelődő tej. Viskózus, sárga, protein- és immunglobulin-tartalma nagy. Az újszülött számára sok fajban (emberben nem) a passzív anyai eredetű immunitás forrása.

concanavalin-A (Con-A) A Canavalia ensiformis nevű amerikai futóbabból származó lektin, amely glükopiranozidokhoz, mannopiranozidokhoz és fruktofurazonidokhoz kötődik. Mivel ezek a sejtmembrán-glikoproteinek gyakori alkotói, a Con-A azokhoz a membránokhoz kötődik, amelyekben ezek a molekulák megtalálhatók. A Con-A tetramer szerkezetű, négy szacharinkötő hellyel, ezért polivalens ligandként működve fehérjecsoportosulásokat (cluster) hoz létre a sejtmembránon. Sok sejtípust agglutinál, és mitogén hatást fejt ki, különösen T-sejtekre.

convalescens szérum A betegből kb. három héttel a betegség kezdete után vett szérum. Ha valamely mikorog-

nizmus ellen az antitest titer szignifikánsan magasabb, mint az a korai akut fázisban vett szérummintában volt, ezt az illető mikroorganizmussal való fertőzés jelének tekinthetjük. Szignifikánsnak a titer legalább négyszeres emelkedését vehetjük vírusok esetében, Gram-negatív baktériumfertőzés gyanúja esetén azonban – anamnesztikus válasz miatt – ennél nagyobb különbségre számíthatunk.

Corynebacterium parvum A baktériumok egy csoportját (ritkán patogének) nevezték el így, amelyek tulajdonképpen a Propionibacterium nemzetségbe tartoznak. Hatásukra az immunválasz, különösen a makrofágok aktivitása fokozódik. Kísérletesen immunológiai adjuvánsként is kipróbálásra kerültek. Szigorúan véve anaerob, coryne típusú baktériumként kellene besorolni őket.

CR1 (komplementreceptor-1; CD35) Az SCR-szupercsaládba tartozó, I. típusú transzmembrán fehérje. Az extracelluláris domén 30 rövid, egybevágó ismétlődésből áll. Előfordul humán neutrofil leukocytákon, mononukleáris makrofágokon, B-lymphocytákon, Langerhans-sejteken, follicularis dendritikus sejteken és glomerularis endothelsejteken. A C3b-t és a C4b-t köti (lásd C4). Opszoninreceptorként működik (lásd opszonin), a komplementtel körülvett részecskék és immunkomplexek fagocitózisakor, valamint szerepet játszik a fagocitózist követően a mikroba elleni anyagcsere hirtelen aktiválódásában („burst”). Szintén serkenti a C3-konvertáz lebomlását, és kofaktorként közreműködik az I-faktor által közvetített C3b hasításakor.

CR2 (CD21) Az SRC-szupercsaládba tartozó, I. típusú transzmembrán fehérje. Az extracelluláris doménekben 15 vagy 16 rövid, egybevágó ismétlődés található. Elsősorban érett humán B-lymphocytákon és follicularis dendritikus sejteken található. A C3d-hez (a C3b hasítási terméke) és az Epstein-Barr-vírushoz kötődik, szabályozza a B-lymphocyt-aktivációt és -proliferációt. Szintén kötődik a CD23-hoz.

CR3 (CD11b) A CD11b/CD18 integrin α -lánc, és fontos leukocytaadhéziós molekula. iC3b-hez is kötődik, ezáltal fontos szerepet játszik az opszonizációs fagocitózisban és a baktériumok elpusztításában. Gyulladást közvetítő anyagok fokozzák expresszióját phagocytákon.

CR4 (CD11c) A CD11c/CD18 integrin α -lánc (lásd integrin-szupercsalád). Szintén kötődik iC3b-hez, s így opszonin-ként viselkedhet.

csalánkiütés Lokalizált, kiemelkedő, vörös, viszkető bőrkiütés, amely hisztaminok és egyéb vazóaktív anyagok felszabadulásának köszönhető. Gyakran azonnali típusú túlérzékenységi reakcióval (I. típusú hiperszenzitivitás) társul, pl. ha a bőr allergénnel kerül kontaktusba, vagy generalizálttá válhat, pl. ételallergia esetén.

Megbízható^{1,3,4**}



abbvie

RoActemra®: A teljes remisszió lehetősége akár MTX nélkül is¹

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 antagonistája. 80 mg tocilizumab 4 ml-ben, 200 mg 10 ml-ben, 400 mg 20 ml-ben injekciós üvegekben. **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 felnőttek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumor nekrozis faktor (TNF) antagonisták kezelésére. Ezeknél a betegeknek 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 arthritissben (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 arthritissben (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, hígítás után 1 órával intravénás infúzióban. 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknek 800 mg-ot meghaladó infúziókénti 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 betegeknek, ill. kéthetente egyszer 12 mg/kg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek. 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 betegeknek, ill. négyhetente egyszer 10 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek. 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, bőrkárosodás, fejfájás, szédülés, máj transzaminázok emelkedése, neutropenia, thrombocytopenia, hypercholesterinaemia. **sJIA és pJIA-ban:** felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, hányinger, hasmenés, infúziós reakciók, fejfájás, máj transzamináz értékek emelkedése, neutrofil-szám-csökkenés, véraláfutás, szám-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 antagonistája. **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 felnőttek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumor nekrozis faktor (TNF) antagonisták kezelésére. Ezeknél a betegeknek 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 áttérő 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, hipertónia 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. **Gyógyszerkölcsonhatás:** A máj CYP450-enzimeinek az IL-6 által gátolt expressziója tocilizumab-kezelés hatására felszabadul a gátlás alól, ezért a terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell az egyénileg beállított adagolását, a CYP 450 enzim által metabolizáló gyógyszereket szedő betegeket, mert a terápia hatás fenntartásához dóziselemelésre lehet szükség. **Figyelmeztetések:** Aktív fertőzésben szenvedő betegeknek a RoActemra-kezelést nem szabad elkezdni a RoActemra alkalmazása megfontolandó fennálló diverticulitis 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 rendeléssel juttatott készletet vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer. **TB támogatás mértéke:** A Termék az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozás kérelmére szóló 9/1993. (IV.2.) NM rendelet 1/A sz. melléklete alapján a teljes elszámolás alá eső gyógyszerek körébe tartozik. **Fogyasztói ár:** IV készletek: 209.318,- Ft/400mg 1x, 105.179,- Ft/200mg/1x, 42.695,- Ft/80mg/1x EU tkvi szám: EU/1/08/492/003, EU/1/08/492/005. RoActemra SC bruttó fogy ár: 309287 Ft; EU/1/08/492/007 **Alkalmazási előírások dátuma:** 2015.03.26 **RoA iv** illetve 2016.07.29 **RoA sc.** **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: 2016. 08. 31.

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