

VIII. ÉVFOLYAM 4. SZÁM 2016. DECEMBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

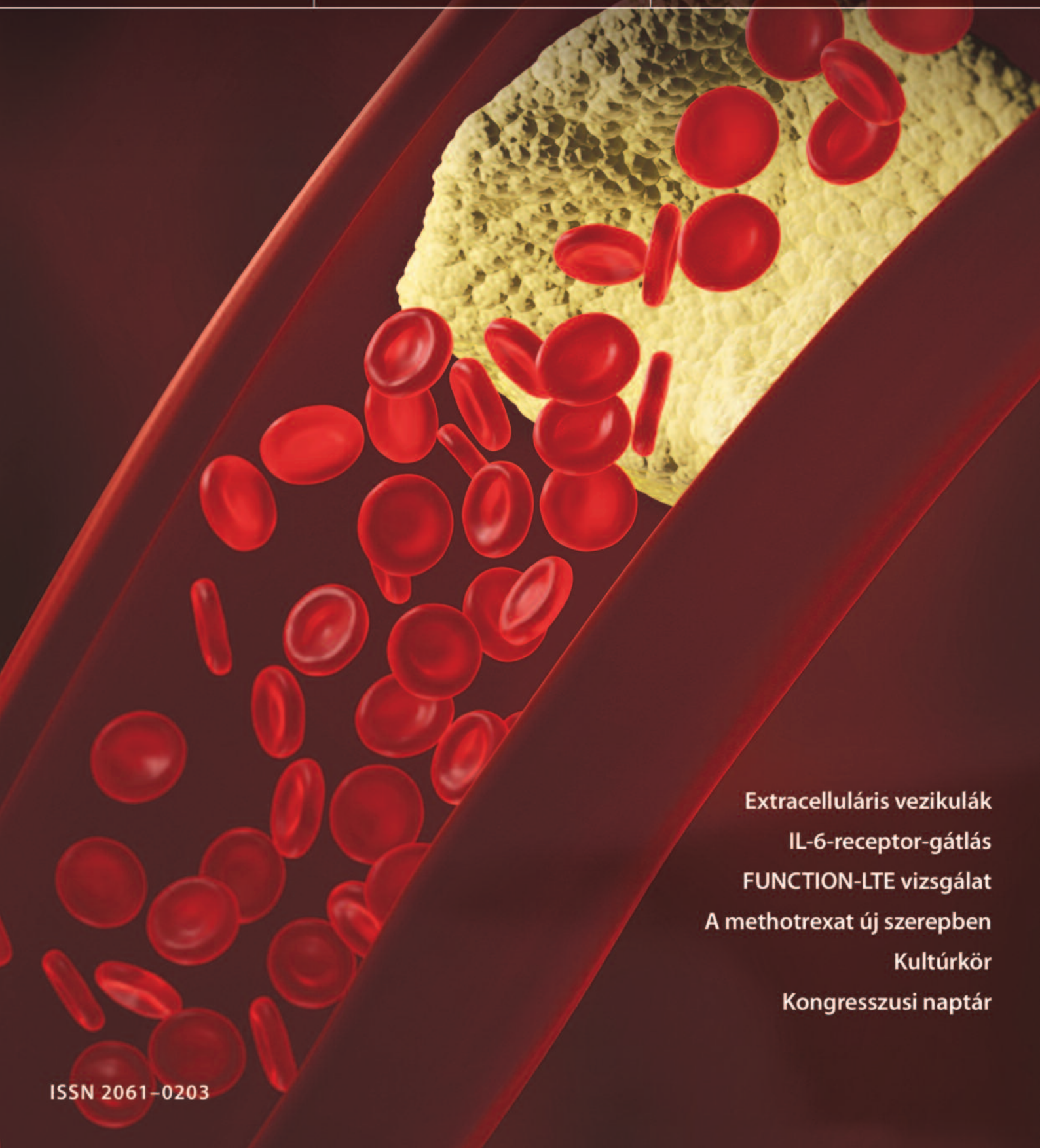
NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



Extracelluláris vezikulák

IL-6-receptor-gátlás

FUNCTION-LTE vizsgálat

A methotrexat új szerepben

Kultúrkör

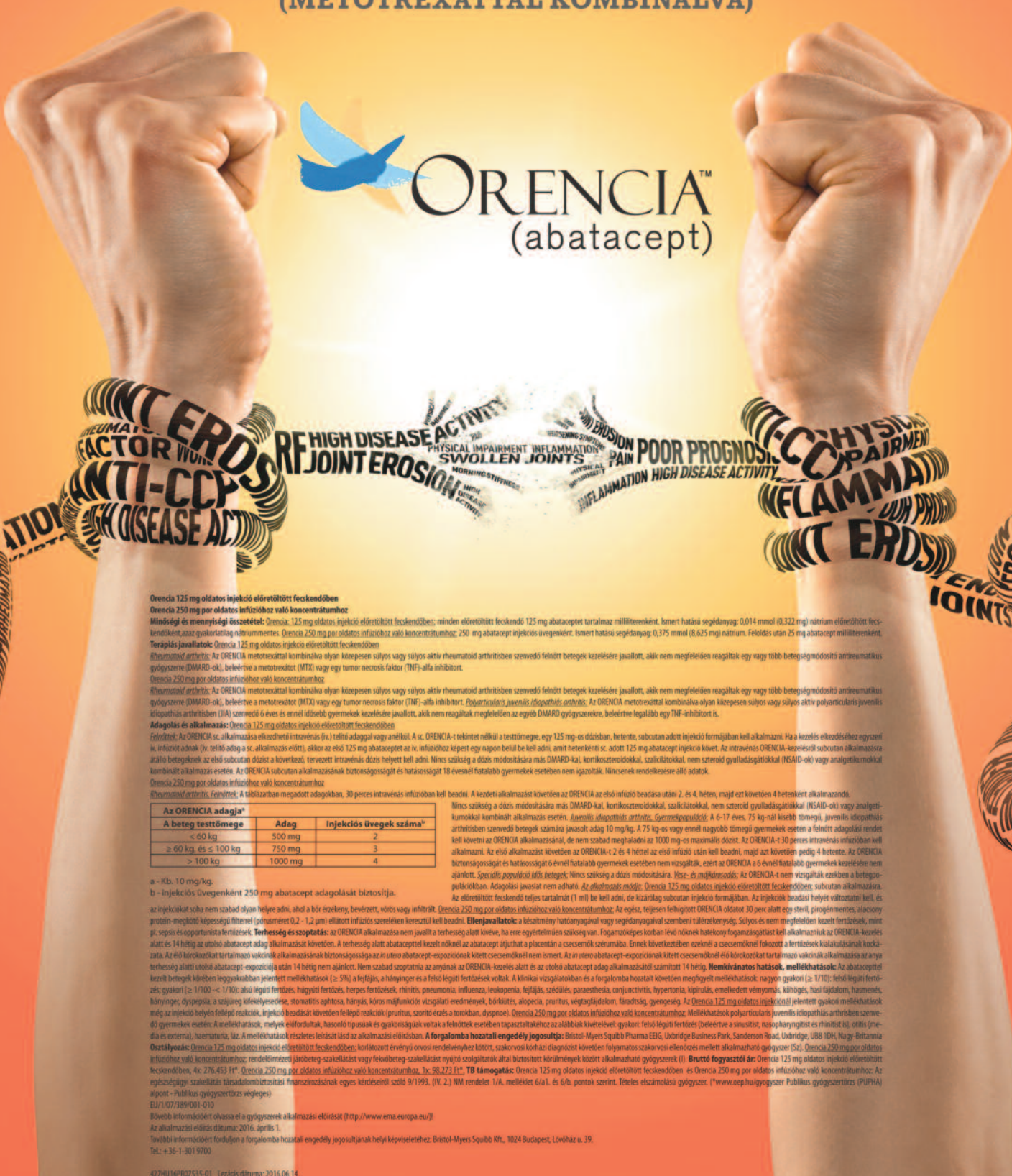
Kongresszusi naptár

ISSN 2061-0203

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

LEKÜZDI A GYORSAN PROGREDIÁLÓ RA-T

(METOTREXÁTTAL KOMBINÁLVA)



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 millilitereként. Ismert hatású segédanyag: 0,014 mmol (0,322 mg) nátrium előretöltött fecskendőként, azaz gyakorlatilag nátriummentes. Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban; 250 mg abataceptet injekciós üvegeként. Ismert hatású segédanyag: 0,375 mmol (8,625 mg) nátrium. Féloldás után 25 mg abataceptet millilitereként.

Terápiás javallatok: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

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

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

Adagolás és alkalmazás: Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

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

Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban

Rheumatoid arthritis, Felnőttek: A sz. szubcután megadott adagokban, 30 perces intravénás infúzióban kell beadni. A kezdeti alkalmazást követően az ORENCIA az első infúzió beadása után 2. és 4. héten, majd ezt követően 4 hetente kell alkalmazni.

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

a - Kb. 10 mg/kg.

b - Injekciós üvegeként 250 mg abataceptet adagolását biztosítja.

az injekciót soha nem szabad olyan helyre adni, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, vörös vagy infiltrált. **Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban:** Az egész, teljesen felhígított ORENCIA oldatot 30 perc alatt egy steril, pirogénmentes, alacsony protein-megkötő képességű szűrővel (pórusméret 0,2 - 1,2 µm) előtöltött infúziós szereléken keresztül kell beadni. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatásainak vagy segédanyagainak szembeni túlérzékenység. Súlyos és nem megfelelően kezett fertőzések, mint pl. sepsis és opportunista fertőzések. **Tehesség és szoptatás:** Az ORENCIA alkalmazása nem javallt a terhesség alatt kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ORENCIA-kezelés alatt és 14 héttel az utolsó abatacept adag alkalmazását követően. A terhesség alatt abataceptet kezelni kell a placéntán a csecsemők számára. Ennek következtében ezeken a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának kockázata. Az élő kórokozókat tartalmazó vakcinák alkalmazásának biztonságossága az in utero abatacept-expozíciónak kitett csecsemőknél nem ismert. Az in utero abatacept-expozíciónak kitett csecsemőknél élő kórokozókat tartalmazó vakcinák alkalmazása az anya terhesség alatti utolsó abatacept-expozíció után 14 héttel nem ajánlott. Nem szabad szoptatni 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 hozatali követően megfigyelt mellékhatások: nagyon gyakori (≥ 1/100; felső légúti fertőzés); gyakori (≥ 1/100 - < 1/100; alu. legúti fertőzés, húgyúti fertőzés, herpesz fertőzés, rhinitis, pneumonia, influenza, leukopenia, fejfájás, szédülés, parezthesia, conjunctivitis, hypertonia, káprálás, emelkedett vérnyomás, köhögés, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, dyspnoe, a szájon át történő légzés, stomatitis agyhas, hányás, közepes súlyosságú vizsgálati eredmények, bőrkárosodás, alopecia, pruritus, végtagfájdalom, fáradtság, gyengeség. Az ORENCIA 125 mg oldatos injekcióval jelentett gyakori mellékhatások még az injekció helyén fellépő reakciók, injekciós beadást követően fellépő reakciók (pruritus, szorító érzés a torokban, dyspnoe). Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban. Mellékhatások polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekek esetén: A mellékhatások, melyek előfordultak, hasonló típusúak és gyakoriságuk voltak a felnőttek esetében tapasztaltakéhoz az alábbiak kivételével: gyakori: felső légúti fertőzés (beleértve a rhinitist is), otitis (media és externa), haematuria, látás. A mellékhatások részletes leírását lásd az alkalmazási előírásban. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, UB8 3PH, Nagy-Britannia **Összetétel:** Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben; korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi körhízi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz). Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban; rendelvényre járóbeteg-szakellátást vagy felvételre-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I). **Bruttó fogyasztói ár:** Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, 4x 276.453 Ft*. Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban, 3x 98.273 Ft*. **TB támogatás:** Orencia 125 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és Orencia 250 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumban: Az egészségügyi szállítás finanszírozásának részét képező egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. melléklet 6/a). és 6/b). pontok szerint. Tervezési eljárási díj: (*www.ema.europa.eu/gyogyszer/gyogyszertervezes/PURPA) alpont - Publikus gyógyszeresztés végleges)

EU/1/07/319/001-010

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

Az alkalmazási előírás módosítás: 2016. április 1.

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

Tel.: +36-1-301-9700

42/76116/07/535-01 | Lezárás dátuma: 2016.06.14.

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYóIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

BALOGH PÉTER • CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • SZÉLL MÁRTA • ZEHER MARGIT

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

**BÁCSI ATTILA • BÁLINT GÉZA • BERKI TímeA • 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 • JÁNOSSY TAMÁS • KACSKOVICS IMRE • 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
REMEYIK ÉVA • SÁRMAY GABRIELLA • SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER • SZAMOSI SZILVIA • SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA
SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

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

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

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

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi

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

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

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

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

Felelős vezető: **VÉRTEs GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES**Extracelluláris vezikulák / Extracellular vesicles 4**

Försönits András, Pálóczy Krisztina, Buzás Edit

Az IL-6-receptor-gátlás nagyító alatt / IL-6 receptor inhibition under magnifying glass 11

Szekanecz Zoltán

Korai rheumatoid arthritisben alkalmazott tocilizumabkezelés hosszú távú biztonságosságának megfigyelése (FUNCTION-LTE vizsgálat) / Investigation on the long-term safety of tocilizumab therapy in early rheumatoid arthritis (FUNCTION-LTE study) 17

Rojkovich Bernadette, Nagy Katalin, Szűcs Gabriella

A methotrexat új szerepben – a cardiovascularis kockázat csökkentésének és a biológiai terápia hatásnövelésének mechanizmusai / Methotrexate in a new role – how it reduces the cardiovascular risk and increases the effect of biological therapy 25

Vereckei Edit, Hodinka László

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER**Magyar emlékek Rómában / Hungarian memories in Rome 31**

Krutsay Miklós

Hajdan volt – ma már alig ismert – kisebb gyógyfürdőink (ahogy a képes levelezőlapok emléküket megőrizték) 4. / Memories of today hardly known, small Hungarian spas on old postcards 4. 35

Jakó János

Tudta-e Ön? / Have you ever known? 16, 34

Gömör Béla, Szekanecz Zoltán

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 41**ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 44**

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Ádvent idején már mindenki a közelgő szent ünnepekre vár. És, valljuk be őszintén, el is fáradtunk a hosszú, eredményekkel és küzdelmekkel egyaránt tarkított évben. Így csak abban reménykedhetünk, hogy a téli szünet, pihenés ideje alatt talán lesz kedve a Kedves Olvasóknak belapozni az Immunológiai Szemle idei utolsó számába.

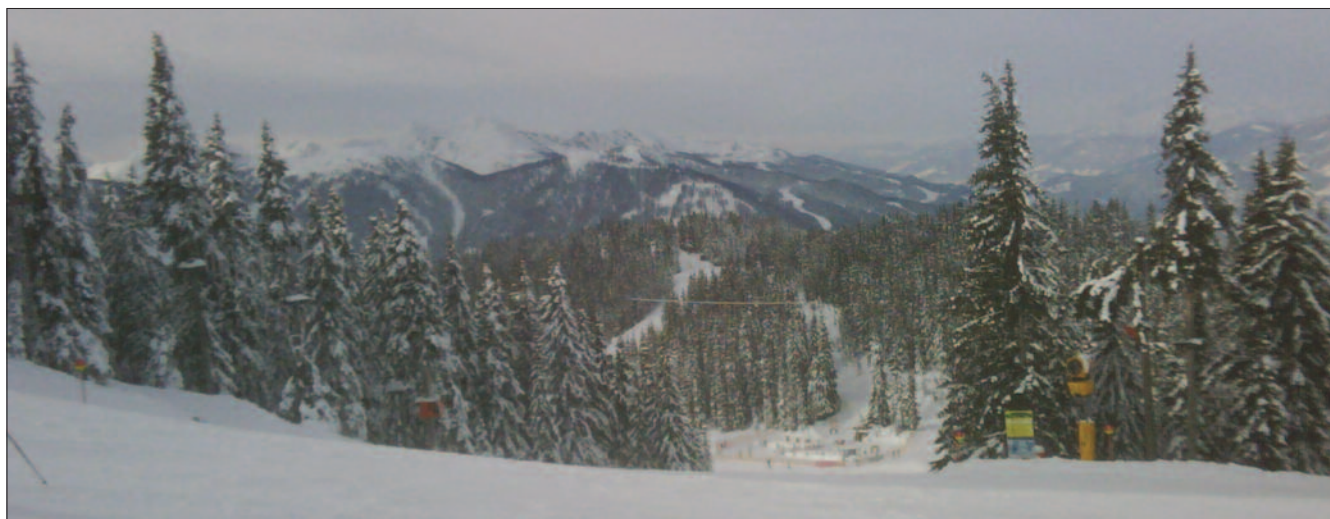
A lap a Magyar Immunológiai Társaság hivatalos sajtóorgánuma, így fontos kiemelnünk, hogy a MIT-ben 2016-ban tisztújítás volt. Köszöntjük az új elnököt, Prohászka Zoltán professzort (Budapest), az új alelnököt, Széll Márta professzor asszonyt (Szeged), valamint az új főtájkárt, Balogh Péter professzort (Pécs). A hagyománynak megfelelően ők a lap új főszerkesztő-helyettesei is lesznek.

Ami a jelen lapszámot illeti, igen nagy népszerűségnek örvend a mikrovezikula-kutatás. Ezen részecskék immunológiai szerepére vonatkozóan egyre több adat gyűlik össze. Az alapokat, a mikrovezikulák izolálásának és kísérleti használhatóságának elveit a téma nemzetközileg is legkiemelkedőbb munkacsoportja, Buzás Edit professzor és munkatársai foglalják össze Fürsönits András első szerzőségével (Budapest). Az interleukin-6 (IL-6) és ennek gátlása is igen forró téma az immunológiában és reumatológiában. Szekanecz

Zoltán (Debrecen) a tocilizumabkezeléssel kapcsolatos legfrissebb híreket közli, kitérve néhány speciális szempontra (pl. immunológiai hatás a Th17-sejtekre, a terápiás hatás predikciója, hatás igen korai betegségben, immunogenitás, cardiovascularis rendszerre gyakorolt kedvező hatások, amyloidosis, malignitásokkal kapcsolatos vonatkozások). Rojkovich Bernadette (Budapest), Nagy Katalin (Eger) főorvosok és Szűcs Gabriella professzor asszony (Debrecen) pedig a tocilizumabmal folytatott nemzetközi FUNCTION vizsgálat kiterjesztésének eredményeit mutatják be, különös tekintettel a hosszú távú biztonságosságra. Vereckei Edit és Hodinka László főorvosok (Budapest) az arthritisek kezelésében „arany standard” methotrexatkezelés néhány újabb vonatkozását mutatják be. Kiderül, hogy ez a molekula kedvező hatású a szív-ér rendszerre, továbbá optimális módon kombinálható célzott (biológiai) szerekkel. Most már állandó szerzőink közül Krutsay Miklós (Ajka) magyar emlékeket keresett Rómában, Jakó János (Nyíregyháza) pedig a kevésbé ismert, kisebb gyógyfürdőket képeslapokon bemutató sorozatának negyedik epizódját jegyzi. És megint közlünk néhány „Tudta-e Ön?” apró hírt Gömör Béla professzor (Budapest), illetve jómagam tollából.

Magam és a szerkesztőség minden tagja nevében minden kedves Olvasóknak és szeretteiknek áldott, meghitt, békés karácsonyt és boldog új esztendőt kívánok!

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő



Extracelluláris vezikulák

FÖRSÓNITS ANDRÁS, PÁLÓCZI KRISZTINA, BUZÁS EDIT

Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézete, Budapest

Az elmúlt évtizedben a biomedicina legkülönbözőbb területein igen jelentős, és folyamatosan növekvő érdeklődés övezte/övezi az extracelluláris vezikulákat. Míg nagyon sokáig figyelmen kívül hagyták ezeket a szubcelluláris képleteket mint sejttörmeléket, addig mára kiemelkedő jelentőségük megkérdőjelezhetetlen a sejtműködés szabályozásának és a sejt-sejt kommunikációnak a területén, továbbá a biomarker-kutatásban és az új generációs terápiás fejlesztésekben. Az extracelluláris vezikula terület igen általános jelentősége miatt összefoglaló cikksorozatot indítunk a témában. Ennek első tagja a jelen közlemény, mely általános bevezetést nyújt azt extracelluláris vezikulák biológiájába mindazok számára, akik most ismerkednek ezzel a területtel.

Kulcsszavak: extracelluláris vezikula, exoszóma, mikrovezikula, apoptotikus test, nagy onkoszóma, biológia, orvostudomány

EXTRACELLULAR VESICLES

During the past decade extracellular vesicles have attracted a robust and continuously increasing attention in various fields of biomedicine. While these subcellular structures have been long overlooked as cellular debris, currently they are considered to represent a major route of cell regulation and intercellular communication, and gained significance both in biomarker research and in development of next generation therapeutic targets/tools. This very broad impact of the extracellular vesicle field has compelled us to launch a series of review articles on the role of extracellular vesicles. This first review article aims at providing a general and basic introduction to the field for those who are just getting acquainted with extracellular vesicles

Keywords: extracellular vesicle, exosome, microvesicle, apoptotic body, large oncosome, biology, medicine

Bevezetés

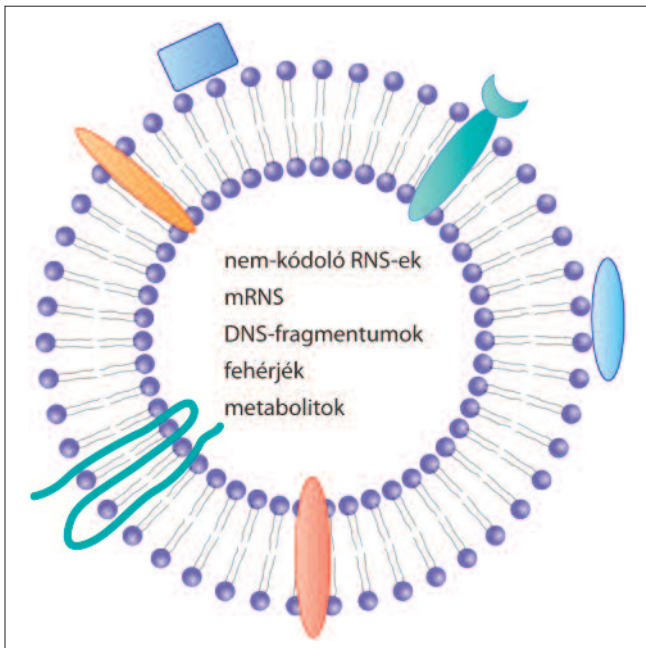
Az extracelluláris vezikulák (EV-k) a sejtek által univerzálisan, evolúciósan konzervált módon termelt, endoszomális vagy plazmamembrán-eredetű, foszfolipid kettős réteggel határolt képletek, amelyek a sejtekből kijutva változatos hatásokat közvetítenek. Bár több évtizeden keresztül jelentek meg az EV-kre vonatkozó, sporadikus megfigyelések, csak az utóbbi évtizedben vált egyértelművé a terület valódi jelentősége, elsősorban az extracelluláris térben található vezikulák sejtek közötti kommunikációban betöltött szerepe miatt [1, 2].

A vezikulamembránon belüli, extracelluláris enzimatisz degradációtól védett módon és koncentráltan szállított vezikula cargo összetétele változatos, és korántsem független a kibocsátó sejtől (1. ábra). E mellett aktív sortingmechanizmusok is segítik bizonyos molekulák szelektív feldúsulását a vezikulákban [3]. Az eddigi vizsgálatok főleg a szállított nukleinsavakra és fehérjékre irányultak. A minden EV-ben közös lipidmembrán összetételére és a vezikulák glikánjaira vonatkozóan is mind több adat áll azonban rendelkezésünkre.

A sejtek közötti kommunikáció parakrin/endokrin/autokrin vezikuláris útvonalának megismerése új lehetőségeket biztosíthat mind a diagnosztikában (folyékony biopsziaként), mind a terápiában. Az EV-k az immunmoduláció, a regeneratív medicinális eljárások és a vakcinafejlesztés új generációját képviselhetik, továbbá mesterséges cargóval feltöltve a vezikulák közvetíthetik különböző hatóanyagok szelektív célba juttatását [4].

Az EV-kkel kapcsolatos alapvető ismereteket a University of Gothenburg, a University of California, Irvine, a POSTECH South Korea és az ISEV kollaborációjában készült Massive Online Open Course (MOOC) „Basics of Extracellular Vesicles (Coursera)” foglalta össze, melynek előadásai szabadon elérhetők (<https://www.coursera.org/learn/extracellular-vesicles>).

Az EV téma aktualitása és általános érvénye miatt három, egymást követő összefoglaló közlemény foglalkozik majd az EV-kkel. Ennek a sorozatnak az első eleme a jelen rövid, általános bevezető az EV-k biológiájába.



1. ábra.
Az extracelluláris vezikulák vázlatos szerkezete

Az extracelluláris vezikulák jelentősége

Az aktivált és tumoros sejtek EV-termelése jóval nagyobb az egészséges nyugvó sejtekénél. A tumorsejt-eredetű vezikulákról bizonyították, hogy tumort támogató hatásúak lehetnek, a környező sejtekbe onkogén mutációt hordozó DNS-szakaszokat és onkogén molekulákat képesek horizontális transzferrel átjuttatni [5–8]. A tumoros sejtek továbbá vezikulációval megszabadulhatnak különböző tumorszuppresszor molekuláktól is [7]. A jelenlegi vizsgálatok annak reményében zajlanak, hogy a testfolyadékokban található EV-k molekuláris összetételét elemezve (például mutáns P53, KRAS génszakaszokat azonosítva) új, hatékony, minimálisan invazív diagnosztikai eljárásokat vezethetünk be a tumoros elváltozások felderítésére és jellemzésére [9].

Jelenleg is folynak vizsgálatok az EV-k által fémjelzett kommunikációs hálózatba való beavatkozással kapcsolatos terápia fejlesztésére (például a rheumatoid arthritis [10] vagy myocardialis ischaemia esetében [11]). Az őssejtek kardioprotektív és myocardiumra kifejtett regeneratív hatását jelentős részben az EV-kben szállított miRNS-ek közvetítik [12].

Az EV-k termelése evolúciósan konzervált, adaptív folyamat. Az EV-ket prokarióta és eukarióta sejtek egyaránt termelik, sejtípustól függően mind konstitutív módon, mind aktiváció hatására. Lényegében az EV-k hatása minden eddig vizsgált élettani folyamatban igazolható volt, erről 2015-ben egy nagyobb lélegzetű összefoglaló számolt be [13]. E mellett minden eddig vizsgált kóros állapotban is tetten érhetőek voltak az EV-mintázat változásai. Az EV-k vizsgálata a test-

nedvek vagy szövettényészetből nyert kondicionált médium esetében viszonylag egyszerűbb. Ezzel szemben az *in vivo*, a szövetekben zajló, EV-k által közvetített folyamatok vizsgálata komoly kihívást jelent.

Az extracelluláris vezikulák típusai és nevezéktana

Az EV-k nagyfokú heterogenitást mutatnak. Csoportosításuk elsősorban biogenezésük (valamint az ezzel részben összefüggő biofizikai paramétereik, például méretük) alapján történik [1]. E felosztás szerint hagyományosan elkülönítjük az endoszomális kompartment (multivezikuláris test, MVB) eredetű, kis átmérőjű (100 nm körüli) exoszómákat, a plazmamembránról lefűződő mikrovezikulákat (melyek átmérője általában néhány 100 nm) és az 1 μm -nél nagyobb átmérőjű vezikulákat, mely utóbbiak közé soroljuk az apoptotikus testeket, illetve az amöboid mozgással vándorló tumorsejtek által termelt nagy onkoszómákat (2. ábra) [14].

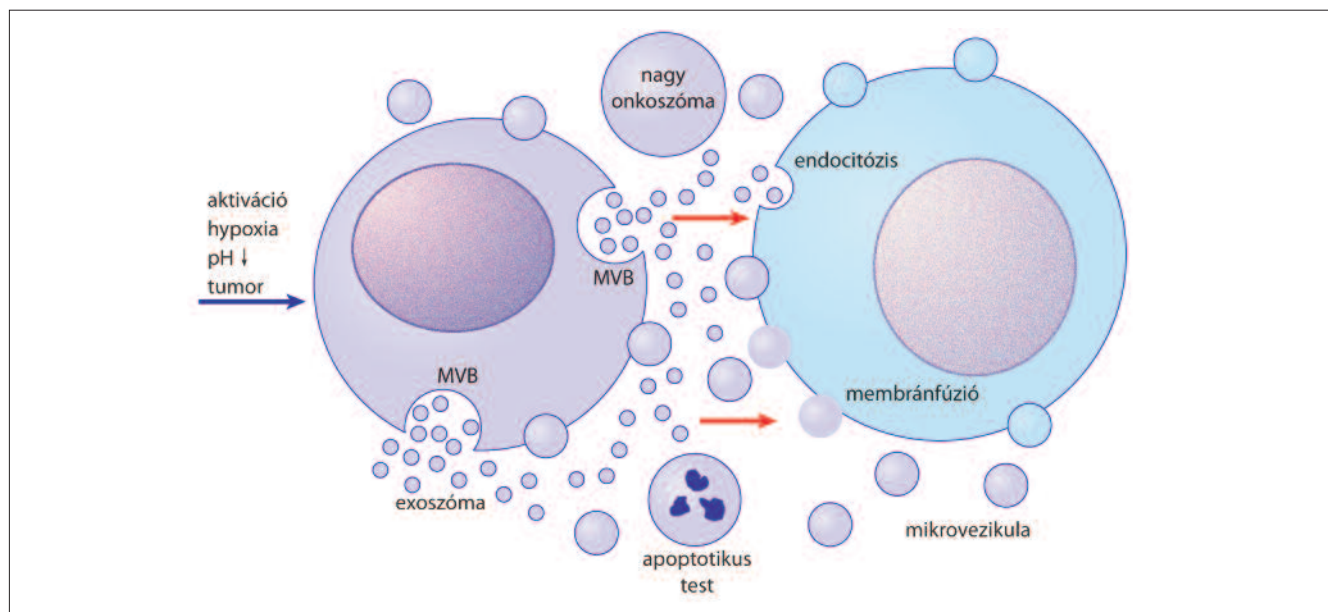
Az EV-k nevezéktana jelenleg még nem egységes, bár a szakterület összefogásának és nemzetközi standardizációs törekvéseinek eredményeképpen az „extracelluláris vezikula” elnevezés ma már általánosan elfogadott. Az exoszóma elnevezés azonban némileg zavaró módon megegyezik az mRNS érésében is szerepet játszó exonukleáz komplex elnevezésével. Ez utóbbit azonban az elmúlt években a szakirodalom „RNS-exoszómaként” („RNA exosome”) különbözteti meg az EV-k exoszóma altípusától.

A plazmamembrán extracelluláris lefűződésével keletkezett mikrovezikuláknak az irodalomban még időről időre előforduló szinonim elnevezése a „mikropartikula”, az „ektoszóma” és a „shedding vezikula”.

Az onkoszóma elnevezés használata azon EV-k esetében indokolt, amikor igazolható az adott EV esetében az onkogén molekulák funkcionális átvitele egyik sejtről a másikra [15].

Az EV-k a fent említett kategóriákon belül nagy heterogenitást mutatnak [16]. Jelenleg nem rendelkezünk egy-egy EV-populációt specifikusan jellemző univerzális markerekkel. A rendelkezésre álló izolálási módszerek többnyire méret és sűrűség szerinti elkülönítésen alapulnak, és csak a különböző EV-alpopulációk feldúsítását tudják biztosítani, a teljes elkülönítésüket nem.

Rendelkezésre állnak ugyan adatbázisok (például az ExoCarta <http://www.exocarta.org>, a Vesiclepedia <http://www.microvesicles.org/> és az EVpedia <http://www.microvesicles.org/>), de az itt található adatokat csak kritikával fogadhatjuk el, mert igen nagy különbségek lehetnek az egyes vizsgálatok közt az EV-k izolálását és tisztaságát illetően. A 2011-ben létrejött International Society for Extracellular Vesicles (ISEV, <https://isev.org>) jelentős erőfeszítéseket tesz az EV-izolálással és -jellemzéssel kapcsolatos eredmények széles



2. ábra.

Az extracelluláris vezikulák fő típusai és néhány példa a fokozott vezikuláció induktóira

körben való megismertetése, valamint az alkalmazott módszerek standardizációja érdekében [17]. Sajnálatos módon az elmúlt években igen rangos nemzetközi folyóiratokban is megjelentek olyan vizsgálati eredmények az EV-kkel kapcsolatosan, amelyekben az alkalmazott EV-izolálási és -detektálási módszerek nem voltak meggyőzőek azzal kapcsolatban, hogy a szerzők valóban EV-k biológiai hatását mutatták-e ki. Ezért a közelmúltban az ISEV megfogalmazta mindazon minimális experimentális követelményeket, amelyek az EV területen elvárhatók a szerzőktől (MISEV kritériumok) [18]. A fenti kritériumok teljesülését kéziratok és publikációk esetén a folyamatosan továbbfejlesztett EV-TRACK platform segítségével ellenőrizhetjük (<http://mellfire.ugent.be/public/EVQC/>).

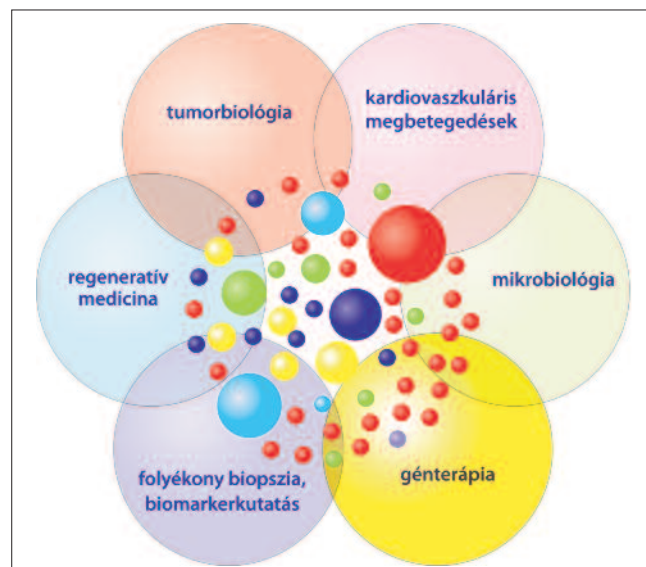
Az EV-k felszínén található, membránba ágyazott fehérjék (pl. MHC, integrinek) közül nem ismerünk olyan egyértelmű markert, amely a különböző útvonalakon létrejött vezikulák elkülönítésére egyértelműen alkalmas lenne. Így például a korábban csak exoszómákra jellemzőnek tartott CD63-ról mára kiderült, hogy jóval általánosabban jelen van a legtöbb vezikula felszínén. Jelen ismereteink alapján a négy transzmembrán régiót tartalmazó CD9, CD63 és CD81 tetraspaninmolekulák közül legalább kettő együttes jelenléte szükséges ahhoz, hogy egy adott EV-t exoszómának nevezhessünk.

A közelmúltban 7 új Gene ontology (GO) term került bevezetésre az EV-kkel kapcsolatban, és 9 már meglévő GO term módosítására került sor azok szinonimáival és kapcsolataival együtt. E mellett jelenleg az „extracellular vesicle”, „extracellular exosome”, „apoptotic body” és „microvesicle” GO term-ökkel kapcsolatban az ExoCarta és Vesiclepedia adatbázisból 18 695 egyedi kódoló gén termékének (mRNS és fehérje) és 963 egyedi nem kódoló gén termékének (ncRNS) az annotációja zajlik [19].

Biogenezis

Az EV-k biogenezisének megértése kiemelten fontos, hiszen a molekuláris mechanizmusok leírásával közelebb kerülhetünk a vezikulaképződés kutatási és klinikai igény szerinti befolyásolásához (3. ábra).

Az MVB-k plazmamembránnal való összeolvadásával, azaz exocitózissal keletkezett exoszómák prekurzorai a késői endoszomális membrán intraluminális lefűződésével keletkeznek, így lumenük topológiája a citoplazmáéval azonos [20]. A MVB-k képződése két részfolyamatból tevődik össze:



3. ábra.

Az extracelluláris vezikulákat legintenzívebben vizsgáló területek

először az endoszomális membrán újrendeződik, a felszínén feldúsulnak a tetraspaninfehérjék, elsősorban a CD9 és a CD63. Ezt követően a transzportért felelős endoszomális sorting komplex (ESCRT komplex) tagjai az MVB belső membránjának felszínére toborzódnak, és a plazmamembránba olvasztják azt, így kiváltják az MVB intraluminális vezikuláinak külvilágba jutását [21]. A fő útvonalon kívül leírtak ESCRT-független útvonalakat is, ebben többek között a kulcsszerepet a neutrális szfingomielináz játssza, vagy másik esetben az ARF6 kis GTPáz és effektora, a PLD2 [20].

Az MVB és a plazmamembrán fúziójában különböző RabGTPázok, így a Rab11 és Rab35, illetőleg a Rab27A és Rab27B játszanak szerepet. Ha a Rab11/Rab35 rendszer közvetíti az exocitózist, az exoszómákban különböző sejtspecifikus fehérjék (flotillin, Wnt, transferrinreceptor) dúsulnak fel, míg a Rab27A/B révén a késői endoszomális fehérjék (CD63, ALIX, TSG101) lesznek jelen nagyobb mennyiségben a vezikulákon/vezikulákban. Megfigyeltek RabGTPázoktól független MVB exocitózis mechanizmust is, ekkor például a diacylglycerol-kináz-alfa- (DGK α -) vagy az acetilkolinészteráz-tartalmú exoszómák esetében a VAMP7 SNARE protein segíti a folyamatot [20].

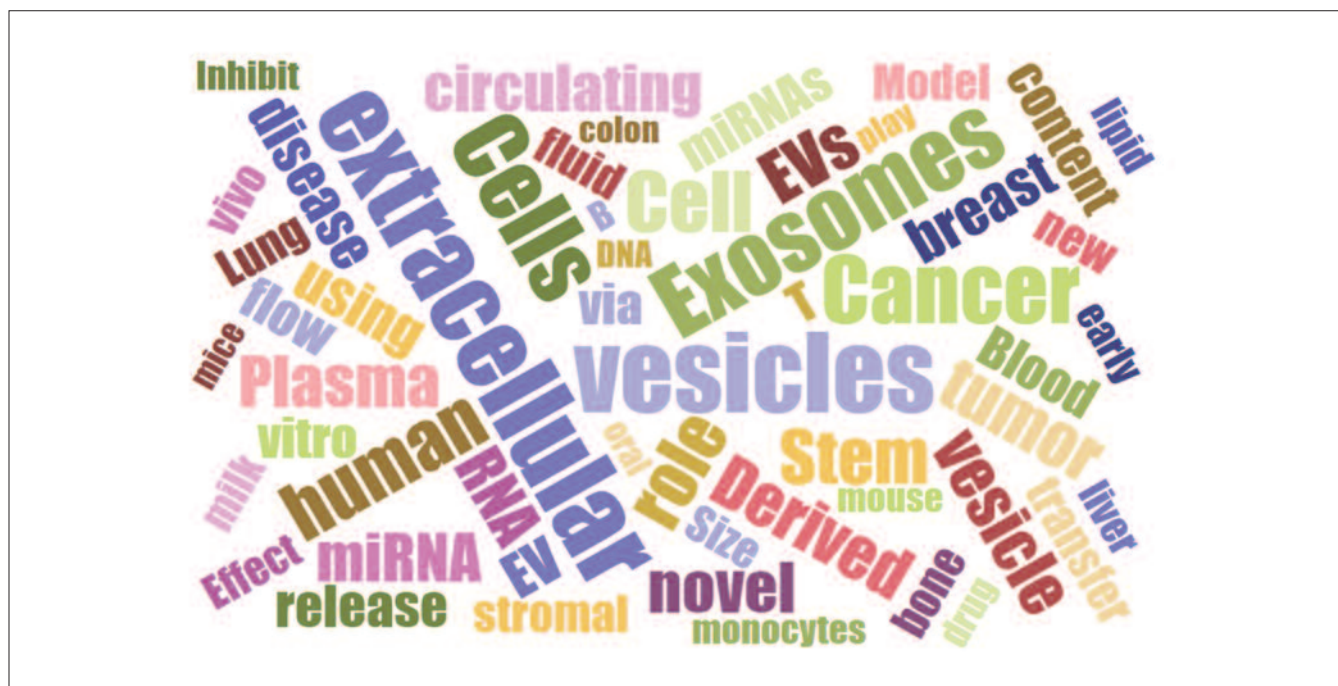
Az MV-k biogeneze az EXO-kéhoz képest kevésbé ismert folyamat. Általánosságban elmondhatjuk, hogy az MV-k az ARF6/PLD/ERK/MLCK útvonalon képződnek a plazmamembránról való lefűződéssel, amit a foszfolipidmintázat átrendeződése előz meg. MV-felszabadulást eredményeznek többek között a sejtet érő különböző aktivációs és stresszhatások, például a megnövekedett Ca²⁺-szint vagy a hypoxia (20).

Az EV-felvétel mechanizmusa

Ahhoz, hogy az EV-k kifejthessék hatásukat a recipiens sejtben, általában internalizálódniuk szükséges (bár ismert internalizáció nélküli EV-indukált szignalizáció is sejt felszíni receptorokon keresztül). A sejtek általi EV-felvétel történhet direkt membránfúzió révén, vagy endocitózis (klatrin-, kaveolin-lipid raft mediálta endocitózis, makropinocitózis, fagocitózis) útján. Feltehetőleg nincs olyan egyetlen internalizációs mechanizmus, amely a vezikulák sejtbe kerülésére általánosan jellemző. Annyi biztosnak látszik, hogy a vezikulafelvétel legalább részben membránfehérjék által szabályozott folyamat, mivel az EV-k proteáz általi emésztése az internalizációt jelentős mértékben gátolja [22]. Különböző tanulmányok alapján a vezikulafelvételt gátló molekulák közé sorolhatjuk például a heparint [23], az anti-CD51 és anti-CD61 integringátló és az anti-CD9 és anti-CD81 tetraspaningátló antitesteket [24], valamint a wortmannint [25].

AZ EV-k izolálásának és detektálásának módszerei

Az EV-k izolálása speciális módszertant igényel. A közelmúltban végzett igen széles körű felmérés szerint a legáltalánosabban alkalmazott EV-izolálási módszer az ultracentrifugálás és differenciálcentrifugálás [26]. Gyakran alkalmazott módszer még a denzitásgradiens ultracentrifugálás, a membrán-szűrés, a méretkizárásos kromatográfia, mágneses gyöngy



4. ábra.

Szófelhő az ISEV2016 (Rotterdam) absztraktjainak címei alapján [32]

alapú izolálás és különböző polimerprecipitációs eljárások. Igen gyakran több módszer kombinációját alkalmazhatjuk EV-izolálására. Az EV-detektálásra alkalmazott leggyakoribb módszerek a Western blot, az egyedi részecske vizsgálatok (NTA [27], TRPS [28]), az elektronmikroszkópia, az atomerő-mikroszkópia, fehérjemeghatározás és áramlási citometria EV-k gyöngyfelszínhez kötését követően vagy direkt módon.

Az EV-izolálás során figyelembe kell vennünk, és lehetőség szerint el kell kerülnünk az EV-membrán lehetséges károsodását, az EV-k aggregációját [29], az EV-preparátumok lehetséges fehérje- [30] vagy lipoprotein-kontaminációját [31]. Az EV-k detektálása során is komoly nehézséget jelent az EV-utánozni képes proteinaggregátumoktól és lipoproteinrészecskéktől való elkülönítés szükségessége.

Összefoglaló megjegyzések

Az EV kutatási terület rohamléptekkel fejlődik, egyre több olyan eredmény kerül napvilágra, amely segíthet új megvilágításba helyezni a korábban alapvetésnek tekintett állításokat, és új, releváns kérdéseket vet fel a sejtek közötti kommunikációval kapcsolatban (4. ábra). Annak megfejtesével, hogy milyen mechanizmus áll az egyes molekulák vezikulákba való „csomagolásának”, vezikuláris feldúsulásának hátterében, közelebb kerülünk ahhoz, hogy a vezikuláris kommunikáció tervezhetővé és általunk befolyásolhatóvá váljék. A terület adta lehetőségeket mára nemcsak a kisebb biotechnológiai cégek, hanem a nagy gyógyszergyárak is felfedezték. Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy a következő években megoldás születik az EV-k standard izolálására és mérésére vonatkozóan, a keringő EV-mintázat meghatározására akár rutin diagnosztikai körülmények között is, EV-biobankok felállítására, standard EV-k ipari léptékben történő előállítására. Így az orvostudományban új korszak nyílhat az EV-alapú, új generációs, klinikai diagnosztikai és terápiás eszköztár kialakításával és széles körű hasznosításával.

IRODALOM

- [1] György B, Szabó TG, Pásztói M, et al: Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 2667-88.
- [2] Buzas EI, György B, Nagy G, et al: Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 356-64.
- [3] Shurtleff MJ, Temoche-Diaz MM, Karfilis KV, et al: Y-box protein 1 is required to sort microRNAs into exosomes in cells and in a cell-free reaction. *Elife* 2016 Aug 25; 5. doi: 10.7554/eLife.19276.
- [4] Lener T, Gimona M, Aigner L, et al: Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 30087.
- [5] D'Asti E, Garnier D, Lee TH, et al: Oncogenic extracellular vesicles in brain tumor progression. *Front Physiol* 2012; 3: 294.
- [6] Al-Nedawi K, Meehan B, Micallef J, et al: Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRVIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 619-24.
- [7] Kahlert C, Melo SA, Prottopopov A, et al: Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer. *J Biol Chem* 2014; 289: 3869-75.
- [8] Atay S, Banskota S, Crow J, et al: Oncogenic KIT-containing exosomes increase gastrointestinal stromal tumor cell invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 711-6.
- [9] Zöller M: Exosomes in Cancer Disease. *Methods Mol Biol* 2016; 1381: 111-49.
- [10] Kim IK, Kim SH, Choi SM, et al: Extracellular Vesicles as Drug Delivery Vehicles for Rheumatoid Arthritis. *Curr Stem Cell Res Ther* 2016; 11: 329-42.
- [11] Lai RC, Arslan F, Lee MM, et al: Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2010; 4: 214-22.
- [12] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV: Cardiac Extracellular Vesicles in Normal and Infarcted Heart. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 63.
- [13] Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al: Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27066.
- [14] Di Vizio D, Morello M, Dudley AC: Large oncosomes in human prostate cancer tissues and in the circulation of mice with metastatic disease. *Am J Pathol* 2012; 181: 1573-84.
- [15] Meehan B, Rak J, Di Vizio D: Oncosomes – large and small: what are they, where they came from? *J Extracell Vesicles* 2016; 5: 33109.
- [16] Kowal J, Arras G, Colombo M: Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E968-77.
- [17] Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, et al: Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *J Extracell Vesicles* 2013; 2: 20360
- [18] Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, et al: Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles* 2014; 3: 26913.
- [19] Cheung KH, Keerthikumar S, Roncaglia P: Extending gene ontology in the context of extracellular RNA and vesicle communication. *J Biomed Semantics* 2016; 7: 19.
- [20] Abels ER, Breakefield XO: Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cell Mol Neurobiol* 2016; 36: 301-12.
- [21] Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR: Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles* 2014; 3: doi: 10.3402/jev.v3.24641.
- [22] Zaborowski MP, Balaj L, Breakefield XO, et al: Extracellular Vesicles: Composition, Biological Relevance, and Methods of Study. *Bioscience* 2015; 65: 783-797.
- [23] Christianson HC, Svensson KJ, van Kuppevelt TH, et al: Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 17380-5.
- [24] Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, et al: Endocytosis, intra-

- cellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood* 2004; 104: 3257-66.
- [25] Feng D, Zhao WL, Ye YY, et al: Cellular internalization of exosomes occurs through phagocytosis. *Traffic* 2010; 11: 675-87.
- [26] Gardiner C, Di Vizio D, Sahoo S, et al: Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: results of a worldwide survey. *J Extracell Vesicles* 2016; 5: 32945.
- [27] Gardiner C, Ferreira YJ, Dragovic RA, et al: Extracellular vesicle sizing and enumeration by nanoparticle tracking analysis. *J Extracell Vesicles* 2013; 2: doi: 10.3402/jev.v2i0.19671.
- [28] Vogel R, Coumans FA, Maltesen RG, et al: A standardized method to determine the concentration of extracellular vesicles using tunable resistive pulse sensing. *J Extracell Vesicles* 2016; 5: 31242.
- [29] Bosch S, de Beaufort L, Allard M, et al: Trehalose prevents aggregation of exosomes and cryodamage. *Sci Rep* 2016; 6: 36162.
- [30] György B, Módos K, Pállinger E, et al: Detection and isolation of cell-derived microparticles are compromised by protein complexes resulting from shared biophysical parameters. *Blood* 2011; 117: e39-48.
- [31] Sódar BW, Kittel Á, Pálóczi K, et al: Low-density lipoprotein mimics blood plasma-derived exosomes and microvesicles during isolation and detection. *Sci Rep* 2016; 6: 24316.
- [32] The Fifth International Meeting of ISEV, ISEV2016, Rotterdam, The Netherlands, 4-7 May, 2016. *J Extracell Vesicles* 2016; 5: 31552.
- (Dr. Buzás Edit, Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézete, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., buzas.edit@med.semmelweis-univ.hu)

Magyar Immunológiai Társaság – Tisztújító Közgyűlés – 2016. 10. 20. Eredmény

ELNÖK Prohászka Zoltán	VEZETŐSÉG Andó István Bajtay Zsuzsa
KORÁBBI ELNÖK Kacskovics Imre	Bácsi Attila Buzás Edit Czirják László
ALELNÖK Széll Márta	Erdei Anna Falus András Józsi Mihály
FŐTITKÁR Balogh Péter	Kemény Lajos Lányi Árpád Matkó János
KORÁBBI FŐTITKÁR Berki Tímea	Miklós Kata Mócsai Attila Nagy György
PÉNZTÁROS Antal-Szalmás Péter	Németh Péter Pós Zoltán Rajnavölgyi Éva
FELÜGYELŐ BIZOTTSÁG Engelmann Péter Jenei Béla Boldizsár Ferenc	Sármay Gabriella Szekanecz Zoltán Szekeres-Barthó Júlia

MabThera – Jobb klinikai hatékonyság már az első TNF hatástalanság esetén^{1,2}



MABTHERA[®]
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. LASTING SUCCESS.[®]

MabThera 100 mg, 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Minőségi és mennyiségi összetétel: 100 mg rituximab 10 ml-ben (10 mg/ml) egyszerhasználatos injekciós üvegenként, 500 mg rituximab 50 ml-ben (10 mg/ml) egyszerhasználatos injekciós üvegenként. **Gyógyszerforma:** koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Terápiás javallatok: **Onkohaematológia:** CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphomában, CHOP kemoterápiával kombinálva. Előzetesen nem kezelt, III-IV. stádiumú, folliculáris lymphomában kemoterápiával kombinálva. Indukciós terápiára reagáló folliculáris lymphomában szenvedő betegek fenntartó kezelésére. III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens vagy kemoterápiát követően másodszor, vagy többször recidiváló folliculáris lymphoma kezelésére. **Chronicus lymphocytás leukaemiában (CLL):** kemoterápiával kombinálva a korábban nem kezelt és relapszusos/refrakter chronicus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegek kezelésére. A hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozóan korlátozott számú adat áll rendelkezésre olyan betegek esetén, akiket előzőleg monoklonális antitestekkel, köztük MabThera-val kezelték, vagy olyan betegeknek akik az előzőleg adott MabThera és kemoterápiás kombinációjára nem reagáltak.

Rheumatológia: metotrexáttal (MTX) kombinálva súlyos, aktív **rheumatoid arthritis** kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, a betegség progresszióját befolyásoló reuma-ellenes (DMARD) szerrel történő kezelésre, beleértve egy vagy több tumornekrozis faktor (TNF) gátló terápiát is. MabThera glükokortikoidokkal kombinálva javallott a súlyos, aktív **polyangiitis granulomatosa** (Wegener granulomatosis) (GPA) és **mikroszkópius polyangiitisben (MPA)** szenvedő felnőtt betegeknek a remisszió elérésére. **Adagolás és alkalmazás módja:** **Onkohaematológia:** 375 mg/testfelszín m² iv. a kemoterápia 1. napján, 8 cikluson keresztül, a kemoterápia glükokortikoid komponense után (diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma kezelésére, folliculáris lymphoma indukciós kezelésére), vagy 375 mg/testfelszín m² iv.3 havonta egyszer a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 2 évig (relabált folliculáris lymphoma fenntartó kezelésére az indukcióra reagálóknál), vagy 375 mg/testfelszín m² iv.2 havonta max. 2 évig (FL elsődleges fenntartó kezelésére) vagy 375 mg/testfelszín m² iv. hetente egyszer, négy egymást követő hétig (recidiváló folliculáris lymphoma indukciós kezelésére és relapszusos/refrakter folliculáris lymphomában szenvedő betegeknek, akik reagáltak a korábbi MabThera monoterápiára). CLL: 375 mg/testfelszín m² iv. az 1. ciklus 0. napján, 500 mg/testfelszín m² iv. a 2-6. ciklus 1. napján. A kemoterápiát a MabThera infúzió után kell alkalmazni.

Rheumatoid arthritis: 1000 mg iv. infúzióban, majd ezt követi egy második 1000 mg-os iv. infúzió két hét múlva. A kezelés előtt iv. metilprednizolon premedikáció szükséges. **Polyangiitis granulomatosa** és **mikroszkópius polyangiitis** remissziós kezelésének indukciója esetén: 375 mg/testfelszín m² iv. infúzió hetente egyszer, négy héten keresztül. Fájdalom-/izcsillapítót (pl. paracetamol) és egy antihisztamint (pl. difenhidramin) tartalmazó premedikációt minden infúzió előtt be kell adni. **Ellenjavallatok:** a készítmény bármely összetevőjével vagy egér fehérjével szembeni túlérzékenység, aktív fertőzések, súlyosan legyengült immunrendszerű betegek. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** láz, asthenia, fejfájás, fájdalom, kipirulás, hypotensio, hypertensio, tachycardia, arrhythmia, GLTünetek, vérkép elváltozások, angioedéma, perifériás ödéma, myalgia, arthralgia, szédülés, paraesthesia, szorongás, agitáció, bronchospasmus, rhinitis, köhögés, dyspnoe, pruritus, kiütés, izzáadás, vírusos és bakteriális fertőzések, bronchitis, a már meglévő Kaposi-sarcoma progressziója, infúziós reakciók. **Figyelmeztetések:** A MabThera-kezelés megkezdése előtt minden betegnek el kell végeznie a hepatitis B vírus (HBV) szűrését. Progresszív multifokális leukoencephalopathia, citokin felszabadulási és tumor lízis szindróma, szívbetegség, onkológiai kezeléseknél hepatitis B. A MabThera hatásossága és biztonságossága gyermekek kezelésében nem igazolt. A biológiai gyógyszerek jobb nyomonkövethetőségének érdekében a MabThera márkanévét egyértelműen regisztrálni kell (vagy fel kell tüntetni) a beteg dokumentációjában. **Tárolás:** 2-8 °C között **Rendelhetőség RA indikáció:** „I” az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer. **Rendelhetőség Onkohaematológia:** „Sz” TB támogatás mértéke: **Rheumatológia RA indikáció:** A Termék az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozás kérdéseiről szóló 9/1993 (IV.2) NM rendelet 1/A sz. melléklete alapján a tételes elszámolás alá eső gyógyszerek körébe tartozik. www.teteles.oep.hu **Vasculitis:** A Termék az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozás kérdéseiről szóló 9/1993 (IV.2) NM rendelet 1/A sz. melléklete alapján a tételes elszámolás alá eső gyógyszerek körébe tartozik. www.teteles.oep.hu **Fogyasztói ár:** MabThera 100 mg 2x: 145.081,- Ft, MabThera 500 mg 1x: 361.207,- Ft. EU tkvi szám: EU/V98/067/001, EU/V98/067/002. **Bővebb információért kérjük, olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását,** www.oegyel.gov.hu (2016.05.26.) **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

Az IL-6-receptor-gátlás nagyító alatt

SZEKANECZ ZOLTÁN

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

A közelmúltban újabb adatok jelentek meg az interleukin-6 (IL-6) gyulladásban betöltött szerepéről és az IL-6-receptor-gátló tocilizumab (TCZ) hatásairól, elsősorban rheumatoid arthritisben (RA). Az immunológiai hatások tekintetében a TCZ kedvezően befolyásolja a T_{REG}/T_H17 sejtarányt. A terápiás ablak és a hatékonyság predikciója a terápia során igen fontos szempontok. A U-Act-Early vizsgálatban nagyon korai RA-s betegekben a TCZ mellett jó eséllyel érték el a betegek a gyógyszermentes remissziót. A TCZ-kezelés mellett a gyógyszerellenes antitestek előfordulása ritka. A SURPRISE vizsgálatban a TCZ + methotrexat kombináció és a TCZ-monoterápia egyformán jól teljesített. Több csont- és porcanyagcsere-marker előre jelezheti a TCZ hatékonyságát. A TCZ hatását az elhízás nem befolyásolja. A TCZ kedvező hatású lehet számos cardiovascularis társbetegségben, pl. akut myocardialis infarctusban vagy pericarditisben. Jó eredményekről számolnak be TCZ-vel szekunder AA amyloidosisban. A TCZ úgy tűnik, nem emeli a malignitások rizikóját. Végül, TCZ mellett csökkenthető, elhagyható a szteroid anélkül, hogy a betegségaktivitást befolyásolná.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, interleukin-6, tocilizumab, kortikoszteroid, cardiovascularis, amyloidosis, immunogenitás

IL-6 RECEPTOR INHIBITION UNDER MAGNIFYING GLASS

New data have recently been published on the role of interleukin 6 (IL-6) in inflammation, as well as on the effects of the IL-6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ), especially in rheumatoid arthritisben (RA). With respect to immunological effects, TCZ favorably influences the T_{REG}/T_H17 cell ratio. The therapeutic “window of opportunity”, as well as the possible prediction of therapeutic effects are very important in the clinic. In the U-Act-Early study carried out in patients with very early RA, TCZ caused drug-free remission in a large proportion of participants. Anti-drug antibodies to TCZ are rare. In the SURPRISE study, both combination of TCZ+methotrexate and TCZ monotherapy yielded good efficacy. A number of bone and cartilage biomarkers may predict the efficacy of TCZ. Obesity does not seem to influence the effects of TCZ. TCZ exerts favorable effects on numerous cardiovascular comorbidities, such as myocardial infarction or pericarditis. TCZ may also be effective in secondary AA amyloidosis. TCZ does not seem to increase the risk of malignancies. Finally, corticosteroids may be tapered or even discontinued upon TCZ treatment without influencing disease activity.

Keywords: rheumatoid arthritis, interleukin 6, tocilizumab, corticosteroid, cardiovascular, amyloidosis, immunogenicity

Bevezetés

A célzott terápia nagy áttörést jelentett az arthritises betegek kezelésében. Rheumatoid arthritisben (RA) jelenleg 8 készítmény áll a betegek rendelkezésére [1]. Az EULAR legfrissebb, 2016-os, publikáció előtt álló ajánlása pontosan meghatározza a célzott terápia bevezetésének feltételeit és a kezelés folyamatát [2].

Az interleukin-6 (IL-6) proinflammatorikus citokin, amely központi szerepet játszik az arthritist kísérő gyulladásos folyamatokban, de részt vesz a szisztémás társjelenségek kialakulásában is. Az IL-6 központi szerepét korábban e lap hátsó oldalán már áttekintettük [3]. Az IL-6 nemcsak az ízületi gyul-

ladásra hat, hanem sok szempontból felelős a társbetegségekért, így számos vascularis és metabolikus hatása is van [4]. Jelenleg egy IL-6-receptor-gátló, a tocilizumab (TCZ) törzskönyvezett, és hazánkban támogatott is az RA kezelésére. A TCZ igen hatékony és biztonságos, mely – mint azt szintén az Immunológiai Szemle olvasói elé tártuk már – gyors, és széles körű hatást fejt ki a gyulladásos betegségben [5].

A reumatológiában és immunológiában a kutatás és fejlesztés rohamléptekkel halad. Ezért talán nem felesleges megosztani az olvasókkal, milyen újdonságok születtek a témában az elmúlt egy-két esztendőben. Ebben az áttekintésben az IL-6 patogenetikai szerepét és a TCZ széles körű hatásaival kapcsolatos újabb ismereteket foglaljuk össze.

Immunológiai hatások

Az IL-6-receptor-gátlás hatásmechanizmusa számos tekintetben ismert [5]. Az utóbbi időben további adatok születtek, amelyek megerősítik a TCZ kedvező immunológiai hatását.

Tada és mtsai [6] a különböző T-sejt-típusokra gyakorolt hatását vizsgálták. A gyulladásos betegségekben igen fontos a proinflammatorikus T_H17- és a védő jellegű regulatórikus T_{REG}-sejtek aránya. Előbbi sejttípus markere a ROR γ t, utóbbié a FoxP3. Tíz beteg TCZ-kezelése során a FoxP3-at expresszáló sejtek száma fokozódott, miközben a ROR γ t-expresszió nem változott. Ezek alapján a T_{REG}/T_H17 arány fokozódott, ami az antiinflammatorikus hatásra jellemző [6].

Korai terápiás ablak

A „window of opportunity” lehetősége már évtizedekkel ezelőtt megállapításra került [7], és a mai ajánlásokban is szerepel [2, 8]. Egyértelműnek tűnik, hogy a korai felismerés és kezelés hosszabb távon jobb kimenetelt biztosít [9], és a remisszió elérése is nagyobb eséllyel következik be [10, 11].

A közelmúltban Bijlsma és mtsai [12] ezzel a stratégiával kapcsolatos jól megtervezett vizsgálatot végeztek. A U-Act-Early multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban karonként kb. 100-100 korai RA-ben szenvedő, MTX-et korábban nem kapó beteget kezeltek a napi gyakorlatnak megfelelően TCZ + methotrexat (MTX) kombinációval, illetve TCZ vagy MTX monoterápiával. A betegek valóban nagyon korai fázisban voltak, az átlagos betegségstartam 25–27 nap (!) volt. Az elsődleges végpont a remisszió (DAS28 <2,6) volt, amely legalább 24 hétig tartott (tartós remisszió). Amikor ezt a tartós remissziót elérték, a TCZ-t, illetve MTX-et leépítették, majd elhagyták. A betegeket 60, sőt 120 hétig utánkövetve, a TCZ + MTX kombinációt kapók 85%-a, a TCZ-monoterápián lévők 80%-a, az MTX-monoterápiával kezelték 40%-a volt remisszióban. Végül, kétszer több TCZ-kezelt beteg ért el gyógyszermentes remissziót, mint MTX-szel kezelt. A vizsgálat eredményei alapján a korai IL-6-gátlás magas remissziós arányt eredményezett, a betegek több mint 80%-a 120 hét után is remisszióban maradt. A súlyos mellékhatások aránya 12–18% volt, és ebben nem volt különbség a három csoport között. Haláleset nem fordult elő. Összességében levonhatjuk azt a következtetést, hogy ha korán kezdjük el a célzott terápiát, akkor nagyobb az esély a gyógyszermentes remisszióra [12].

A terápiás válasz prediktorai

Szakmai és pénzügyi szempontból is nagy az igény olyan klinikai, képalkotó vagy laboratóriumi biomarkerekre, amelyek előre jelezhetnék az adott terápiára adott válasz-készséget.

Klinikai szempontból fontos, hogy több biológiai szer hatását az elhízás csökkentheti. Ezért fontos Gardette és mtsai [13] vizsgálata, melyben a TCZ hatékonyság és az obesitas összefüggéseit taglalták. Úgy tűnik, az értékelhető hatékonyság (a DAS28 csökkenése $\geq 1,2$), az EULAR szerinti remissziót és alacsony betegségaktivitást elérők arányában nem volt különbség a BMI <25 kg/m², 25–30 kg/m², illetve >30 kg/m² csoport között [13]. A TCZ hatékonyságát tehát a testtömeg és a BMI úgy tűnik, nem befolyásolja.

Bay-Jensen és mtsai [14] a TCZ-vel végzett LITHE vizsgálat adatait elemezte újra a porc- és csontmetabolizmus markereinek vonatkozásában. A TCZ-re adott korai klinikai választ (16. héten észlelt hatékonyság) tekintve a kiinduláskor mért biomarkerek közül a csontreszorpció és -képzés arányát jellemző CTX/osteocalcin (OC) arány mutatott szignifikáns összefüggést a válasszal. A mátrix metalloproteinázok (MMP-3) és a metalloproteinázok által processzált I., II. és III. típusú kollagénfragmentumok (C1M, C2M, C3M) szintje kiinduláskor nem mutatott ilyen összefüggést. Ha viszont ezen biomarkerek változását vizsgálták a kiindulás és a 4. hét között, akkor már a C1M-, C2M- és C3M-koncentrációk változása jelezte előre a TCZ 16. héten észlelt hatékonyságát. Összességében a kiindulási CTX/OC arány és a C1M, C2M és C3M markerek változása együttesen értékelve mutatta a legmagasabb prediktív értéket [14].

Kombináció vs. monoterápia

Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy a TCZ monoterápiában is igen hatékony [15–17]. Legújabbán Kaneko és mtsai közölték a SURPRISE vizsgálat eredményeit [18]. Ebben a randomizált, korábban MTX-re nem reagáló 233 RA-s beteg kb. felében az MTX-szel kombinációban alkalmazták a TCZ-t, a másik felében TCZ-monoterápiára váltás történt. Mindkét stratégia hatékony volt. A kombináció mellett gyorsabban érték el a betegek a DAS28 szerinti remissziót, miután a 24. héten a TCZ + MTX kezelésben részesült betegek közel 70%-a került remisszióba, míg monoterápia mellett 55%. Az 52. hétre azonban a két karon azonos arányban (50–52%) voltak remisszióban a betegek, vagyis egyéves kezelés mellett a kombináció és a monoterápia egyforma hatékonyságot mutatott. Az ACR20-, ACR50- és ACR70-válasz is teljesen megegyezett kombináció vagy monoterápia esetén. A kombináció gyorsabban csökkentette a gyulladást (CRP), és a klinikailag releváns radiológiai progresszió is ritkábban következett be. A klinikai hatásban tehát a kétféle stratégia megegyezik, de a kombináció antiinflammatorikus és struktúramegőrző hatása kifejezettebb e vizsgálat adatai szerint [18].

Immunogenitás

Az antitest típusú biologikumok ellen antitestek képződnek, amelyet immunogenitásnak nevezünk. A gyógyszer ellen termelt antitestek megjelenése idővel a kezelés hatásosságának csökkenéséhez vezet, így pl. az anti-TNF antitestek átlagosan 22–25 hónapig hatékonyak, utána hatásuk elveszhet [19, 20]. A napi gyakorlatban javasolt a gyógyszerellenes autoantitestek (ADAb) és a gyógyszer plazmaszintjének meghatározása is [21].

Biológiai terápia alkalmazása esetén az ADAb megjelenését két fontos tényező erőteljesen befolyásolja: a molekulaszerkezet és a hatásmechanizmus. Azt tapasztalták, hogy a humanizált monoklonális antitestek kisebb mértékben „immunogének”, mint a kimérikus monoklonális antitestek, azaz ellenük kisebb mértékben termelődik ADAb. Hatásmechanizmus szempontjából fontos, hogy a biologikum mennyire gátolja a T-sejteket. Az ADAb-előfordulás mértéke ugyanis a CD4⁺ T_H-lymphocyták aktiválódásának mértékétől függ. A TCZ mint IL-6-gátló, széles támadáspontú biologikum és egyben humanizált monoklonális antitest. E tulajdonságai eredményezhetik az alacsony ADAb-prevalenciát [22]. A TCZ immunogenitását vizsgálva, Benucci és mtsai 126 TCZ-vel kezelt olasz betegben vizsgálták az ADAb megjelenését, valamint a gyógyszer szint és a klinikai válasz összefüggéseit [23]. Hat hónapos kezelés után mindössze egyetlen betegben volt detektálható ADAb. Amikor a >10 µg/ml és <10 µg/ml TCZ-vér-szinttel rendelkező betegeket vetették össze, magasabb TCZ-szint mellett az elért DAS28, CRP és vérszékélyedés (We) szignifikánsan alacsonyabb volt [23].

Egy másik tanulmányban Sigaux és mtsai 40 TCZ-vel kezelt RA-s beteg összesen 91 mintáját vizsgálta [22]. Összesen 3 betegben észleltek átmeneti, alacsony titerű ADAb-t, amely minden esetben eltűnt, így tartós ADAb-termelés nem volt. Az MTX-szedés nem befolyásolta a TCZ völgykoncentrációját, azaz a TCZ mind MTX-szel kombinálva, mind monoterápiában egyformán megtartja szérumszintjét [22].

Összességében korábbi és jelen vizsgálatok eredményei alapján, TCZ esetében az ADAb előfordulása egyaránt ritka MTX-szel kombinálva és monoterápiában is [22, 23].

Társbetegségek

Cardiovascularis betegségek

Ismeretes, hogy arthritisekben, így RA-ban is akcelerált atherosclerosis, valamint fokozott cardiovascularis (CV) morbiditás és mortalitás figyelhető meg. A hagyományos rizikófaktorok mellett a fokozódó, korai érlemezésedés fő okozója a tartósan fennálló szisztémás gyulladás [24–28]. A proinflammatorikus citokinek, így az IL-6 is, kiemelt jelentőségűek az atherosclerosis kialakulásában [25, 29–31]. A beteg minél

több időt tölt gyulladással (flare) mellett, annál magasabb a CV rizikó [32].

A TCZ nemcsak a gyulladással gátlásán keresztül [33], hanem direkt módon is hat a CV rendszerre. Cleveland és mtsai 117 non-ST-elevációs myocardialis infarktusból (NSTEMI) szenvedő betegnek adtak egyetlen alkalommal, pulzuskezelés formájában 280 mg iv. TCZ-t vagy placebót az akut eseményt követő maximálisan 2 napon belül, még coronarographia előtt [34]. Az 1., 2. és 3. napon történt vérvétel, és a magas szenzitivitású troponin T (hsTnT) szignifikánsan csökkent a TCZ-kezelt csoportban a placebohoz képest. Ezzel párhuzamosan a CRP is sokkal inkább csökkent a TCZ-vel kezelt betegekben [34].

Zhang és mtsai [35] az öt TNF-gátló, valamint a TCZ és a rituximab (RTX) CV hatásait hasonlította össze. Amikor az akut myocardialis infarktustól mentes túlélést vizsgálták, az összes biologikum közül a TCZ mutatta a legjobb túlélési arányt. Ezt követően az említett 7 szert abatacepttel állították szembe páronként. Hat esetben az abatacept választása bizonyult kedvezőbbnek, egyedül a TCZ esetében billent a mérleg az ellenkező irányba, és a TCZ választása kedvezőbb volt, mint az abatacepté [35].

Kobayashi és mtsai 13 RA-s beteget kezeltek TCZ-vel. Az IL-6-receptor-gátlás egyéves kezelését követően szignifikánsan javította a bal kamrai myocardium funkcióját [36]. Ez a hatás jó összefüggést mutatott a gyulladással klinikai válaszal [36].

Yoshida és mtsai pedig egy olyan RA-s beteg esetét ismertették, akinél szövődményként pneumonia, majd pericarditis alakult ki [37]. A kezdetben adott kortikoszteroid hatására a pneumonia szanálódott, de a pericardialis folyadékgyülem változatlanul megmaradt. TCZ (8 mg/tskg) adását követően 3 héttel a mellkas-CT és az EKG a pericardialis folyadékgyülem megszűnését igazolta [37].

Szekunder szisztémás AA amyloidosis

A krónikus gyulladás, mint az RA, tartós aktivitás esetén szekunder amyloidosishoz vezethet. Leggyakrabban AA amyloidosis alakulhat ki. Az amyloidosis kialakulásában az IL-6 és más proinflammatorikus citokinek szerepe valószínűsíthető [38]. Matsui és mtsai egy RA-s beteg esetét ismertették, akiben AA amyloidosis alakult ki [39]. A TCZ-kezelés hatására az amyloid A (SAA) szérumszintje minimálisra csökkent. A gyomornyálkahártya endoszkópos biopsziáját elvégezve a TCZ indítása előtt és 4 éves kezelés után, az amyloiddepozíció regresszióját észlelték [39]. Myagawa és mtsai összesen 5 szekunder AA esetet ismertettek, ahol a betegek vesefunkciója javult egyéves TCZ-kezelést követően [40].

Malignus betegségek

RA-ban, csakúgy, mint más gyulladásos betegségekben, megnő a szekunder malignitások gyakorisága. Ez a jelenség, hasonlóan a CV betegséghez, döntően a gyulladásos aktivitással függ össze [41, 42]. Másrészt, főleg az 1990-es évek elején, felvetődött, hogy a biológiai szerek, elsősorban a TNF- α -gátlók, megnövelhetik a malignus betegségek kialakulásának kockázatát [43]. Az újabb regiszteradatok azonban megerősítették, hogy a megnövekedett daganatrizikó az alapbetegségből, és nem annak kezeléséből eredeztethető [44-46].

A közelmúltban Rubbert-Roth és mtsai a TCZ-vel végzett öt fázis III vizsgálat (4009 beteg, 16 120 betegév) tekintették át a malignitások vonatkozásában [46]. Bármelyik tumortípust vették alapul, a TCZ-vel kezelt betegekben észlelt rizikó (SIR) hasonló volt az átlagos RA-s populációban észlelt gyakorisághoz [46].

A kortikoszteroidszedés szükségessége

A célzott terápia ellenére még ma is sok RA-s beteg szed tartósan kortikoszteroidokat (KS) [47]. A tartós KS-szedés veszélyei, mellékhatásai ismertek. Ezért különösen fontos annak vizsgálata, hogy egy bDMARD szer mellett mennyire lehetséges a „szteroidspórolás”. Az EULAR [2, 48] és a hazai terápiás ajánlás [1] is kimondja, hogy az RA gyógyszeres kezelése kezdetén kis dóziszú KS-kezelés (egy vagy több DMARD mellett) legfeljebb 6 hónapig alkalmazható, de a KS adagját a klinikai választól függően mielőbb csökkenteni kell. Ráadásul a szakmai előnyök mellett ez a betegek compliance-e szempontjából is fontos lehet [47]. Egyértelmű, hogy a kumulatív KS-dózis összefüggést mutat a súlyos komplikációk, így az infekciók, myocardialis infarctus előfordulásával [49-51]. A KS-szedés remisszió esetén is növeli a mellékhatások, így az infekciók kockázatát [47]. Tágabb értelemben a KS-szedés is valahol a társbetegségek témaköréhez tartozik.

Amint azt Saraux és mtsai közölték, a francia SPARE-1 vizsgálatba 307 RA-s beteget vontak be, akik korábban legalább 3 hónapon át napi 5 mg vagy több KS-t szedtek [52]. A betegek TCZ-kezelést kaptak, és egy éven belül a betegek 40%-a tudta a KS dóziszát napi 5 mg alá csökkenteni anélkül, hogy közben az átlagos betegségaktivitás fokozódott volna. A TCZ-kezelés kezdetén a DAS28 átlagosan 5,08, egyéves kezelés után 2,32 volt [52].

Egy másik francia obszervációs vizsgálatban Fortunet és mtsai 130 olyan RA-s beteget kezeltek TCZ-vel, akik korábban legalább 3 hónapig napi 5 mg-nál több KS-t szedtek [53]. A TCZ mellett, mindössze féléves kezelést követően, a betegek 11,5%-a teljesen el tudta hagyni a KS-t, és közben a DAS28 24 hét alatt átlagosan 5,1-ről 3,0-ra csökkent [53].

Következtetések

Az elmúlt 2-3 évben számos fontos adat jelent meg a TCZ hatásait illetően. Ami a hatásmechanizmust és az immunológiai hatásokat illeti, a TCZ kedvezően befolyásolja a T_{REG}/T_H17 sejtarányt. A terápiás ablak és a hatékonyság előre jelzése igen fontos szempontok. A holland U-Act-Early vizsgálatban nagyon korai RA-s betegekben a TCZ mellett jó eséllyel érték el a betegek a gyógyszermentes remissziót. A TCZ-kezelés mellett az ADAb előfordulása ritka. Klinikai szempontból a SURPRISE vizsgálatban a TCZ + MTX kombináció és a TCZ-monoterápia egyformán jól teljesített. A radiológiai progresszió tekintetében a kombináció előnyt jelent. Több csont- és porcanyagcsere-marker előre jelezheti a TCZ hatékonyságát. Más biológikumokkal ellentétben a TCZ hatását az obesitas nem befolyásolja. A TCZ kedvező hatású lehet számos CV társbetegségre, mint pl. a NSTEMI, pericarditis. Több biológikum összehasonlító vizsgálata során a myocardialis infarctustól mentes túlélést tekintve a TCZ bizonyult a legkedvezőbbnek. Jó eredményekről számolnak be TCZ-vel szekunder AA amyloidosisban. Úgy tűnik, a TCZ nem emeli a malignus betegségek kialakulásának kockázatát. Végül, TCZ mellett csökkenthető, elhagyható a szteroid anélkül, hogy a betegségaktivitást befolyásolná.

A közlemény megjelenését a Roche Magyarország Kft. támogatta.

IRODALOM

- [1] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szemle* 2015; VII(1): 4-25.
- [2] Smolen J, Landewé R: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis – 2016 update. Presented at the EULAR Congress, London 2016.
- [3] Szamosi S, Szekanecz Z: Interleukin-6: a „másik” pluripotens citokin. *Immunol Szemle* 2010; II(3): 61-64.
- [4] Vánca A, Szekanecz Z: Az IL-6 gátlás vascularis és metabolikus hatásai. *Immunol Szemle* 2016; VIII(1): 17-23.
- [5] Szekanecz Z: Tocilizumab: agresszív, egézőpályás támadás a rheumatoid arthritis ellen. *Immunol Szemle* 2012; IV(2): 21-28.
- [6] Tada Y, Ono N, Suematsu R, et al: The balance between Foxp3 and Ror-gamma expression in peripheral blood is altered by tocilizumab and abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016, 17: 290.
- [7] O'Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 283-285.
- [8] Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al: Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 3-15.
- [9] Huizinga TW, Landewe RB: Early aggressive therapy in

- rheuma-toid arthritis: a 'window of opportunity'? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1(1): 2-3.
- [10] Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, et al: Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6): 858-862.
- [11] Nagy G, van Vollenhoven RF: Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 181.
- [12] Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al: Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* 2016; 388(10042): 343-355.
- [13] Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, et al: Body mass index and response to tocilizumab in rheumatoid arthritis: a real life study. *Clin Rheumatol* 2016; 35(4): 857-861.
- [14] Bay-Jensen AC, Platt A, Siebuhr AS, Christiansen C, Byrjalsen I, Karsdal MA: Early changes in blood-based joint tissue destruction biomarkers are predictive of response to tocilizumab in the LITHE study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 13.
- [15] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381(9877): 1541-1550.
- [16] Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, et al: Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(3): 362-371.
- [17] Jones G: The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(2): 189-195.
- [18] Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al: Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016; 75(11): 1917-1923.
- [19] Szekanecz Z, Vánicsa A, Soós B, et al: Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritisben – a személyre szabott orvoslás útján. *Immunol Szemle* 2012; IV: 29-39.
- [20] Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E: The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;
- [21] Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J: A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(12): 1947-55.
- [22] Sigaux J, Hamze M, Daien C, et al: Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2016; doi: 10.1016/j.jbspin. 2016.04.013.
- [23] Benucci M, Meacci F, Grossi V, et al: Correlations between immunogenicity, drug levels, and disease activity in an Italian cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Biologics* 2016; 10: 53-58.
- [24] Steyers CM, 3rd, Miller FJ, Jr: Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7): 11324-11349.
- [25] Szekanecz Z: Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(7): 529-530.
- [26] Szekanecz Z, Soltész, P., Kerekes, Gy., et al: Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben. *Immunol Szemle* 2010; II(2): 4-14.
- [27] Szekanecz Z, Kerekes G, Kardos Z, et al: Mechanisms of inflammatory atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Curr Immunol Rev* 2016, in press.
- [28] Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al: EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 325-331.
- [29] Gonzalez-Gay MA, Szekanecz Z, Popa CD, Dessein P: Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 489608.
- [30] Szekanecz Z, Shah MR, Pearce WH, Koch AE: Human atherosclerotic abdominal aortic aneurysms produce interleukin (IL)-6 and interferon-gamma but not IL-2 and IL-4: the possible role for IL-6 and interferon-gamma in vascular inflammation. *Agents Actions* 1994; 42(3-4): 159-162.
- [31] Szekanecz Z, Vánicsa A: Az IL-6 gátlás vascularis és metabolikus hatásai. *Immunol Szemle* 2016; VIII(1) 17-23.
- [32] Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, Crowson CS: The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 560-565.
- [33] 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.
- [34] Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, et al: Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J* 2016; 37(30): 2406-2413.
- [35] Zhang J, Xie F, Yun H, et al: Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(10): 1813-1818.
- [36] Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles JT, et al: Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis* 2015.
- [37] Yoshida S, Takeuchi T, Sawaki H, et al: Successful treatment with tocilizumab of pericarditis associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014; 24(4): 677-680.
- [38] Perfetto F, Moggi-Pignone A, Livi R, et al: Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(7): 417-429.
- [39] Matsui M, Okayama S, Tsushima H, et al: Therapeutic Benefits of Tocilizumab Vary in Different Organs of a Patient with AA Amyloidosis. *Case reports in nephrology* 2014; 2014: 823093.
- [40] Miyagawa I, Nakayama S, Saito K, et al: Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in

- patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2014; 24(3): 405-409.
- [41] Szekanez E, Andras C, Sandor Z, et al: Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006; 6(1): 42-47.
- [42] Askling J: Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9(5): 421-426.
- [43] Askling J, Bongartz T: Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20(3):334-339.
- [44] Askling J, Forred CM, Baecklund E, et al: Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10): 1414-1420.
- [45] Askling J, Berglind N, Franzen S, et al: How comparable are rates of malignancies in patients with rheumatoid arthritis across the world? A comparison of cancer rates, and means to optimise their comparability, in five RA registries. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(10): 1789-1796.
- [46] Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L, et al: Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD open* 2016; 2(1): e000213.
- [47] Haraoui B, Jovaisas A, Bensen WG, et al: Use of corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: treatment implications based on a real-world Canadian population. *RMD open* 2015; 1(1): e000078.
- [48] 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.
- [49] Saag KG: Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. *Am J Med* 1997; 103(6A): 315-395.
- [50] del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al: Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(2): 264-272.
- [51] Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, et al: Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 68-75.
- [52] Saraux A, Rouanet S, Flipo RM, Poncet JC, Fardellone P, Hilliquin P, Idier I, Cantagrel A: Glucocorticoid-sparing in patients suffering from rheumatoid arthritis and treated with tocilizumab: the SPARE-1 study. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(2): 303-310.
- [53] Fortunet C, Pers YM, Lambert J, et al: Tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(4): 672-677.

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

Tudta-e Ön?

Szinnyei József (1830–1913) bibliográfus, az MTA tagja, szerzőgázó munkássága mellett egyedülálló feladat megoldására vállalkozott. A tudományos bibliográfia hazai megteremtéséért évtizedeken át gyűjtötte az anyagot, majd azt Magyar írók élete és munkái címmel 1890 és 1914 között 14 kötetben adták ki. Ami a lényeg: mindenkit figyelembe vett, lett legyen az botanikus, orvos, mérnök stb. – ha publikált. Tehát nem csak szépirodalomról van szó! Alapvető forrásmű, de csak az addig eltelt időről. Gulyás Pál (1881–1963) irodalomtörténész, szintén akadémikus, vállalkozott arra, hogy folytassa a munkát. 1939–44 között, a D betű végéig jutva, hat kötet jelent meg a nélkülözhetetlen lexikonból. Érthető történelmi okokból a kiadás nem folytatódott. De a tudós cédlagyűjteménye megmaradt az MTA Kézirattárában. 1990–2002 között sajtó alá rendezték, majd állagvédelmi okból digitalizálták, és manapság a széles nagyközönség számára hozzáférhető az interneten.

Bakay Lajos (1880–1959) sebész neve ismerősen kell, hogy csengjen a reumatológusoknak, mert bármennyire furcsa mai szemmel, 1931-től 14 éven át elnöke volt egyesületünk, az MRE jogelődjének, a MORE-nak. Közismert életrajzi adata,

hogyan 1918–1921-ig Pozsonyban, majd 1922–1926-ig Pécsen egyetemi tanár és 1926–1945-ig Budapesten a II. számú sebészeti klinika igazgatója, 1942–1943 között a Pázmány Péter Tudományegyetem rektora volt. Az új társadalmi rend, mivel felsőházi tag is volt és 1940–1946 között az Országos Orvosszövetség elnöki tisztét töltötte be, nemcsak tanszékétől fosztotta meg, hanem mindennapi életében is ellehetetleníteni kívánta. Emiatt az évtized végén, az egykori vezető egyetemi tanár, rektor juhászorként tengődhetett. Hetvenéves kora után engedélyezték, hogy konziliáriusi orvosi tevékenységét láthasson el.

Már 15 éve, hogy megjelent az Ők huszonketten – orvosok az élsportban kötet. A sportoló orvosokkal készített interjúk igyekeztek föltárni a szinkron módon művelt orvosi munka és élsport modus vivendijét és titkait. Sajnos, az élet rendje szerint, interjúalany kollégáink közül már sorban elhaláloztak Nagy László műkorcsolyázó, Novák Éva úszó, Kovács Aladár öttusázó, Csépai Dezső kajakozó, Temes Judit úszó és legutóbb 2015-ben Fenyvesi Csaba párbajtőrívó.

Gömör Béla

Korai rheumatoid arthritisben alkalmazott tocilizumabkezelés hosszú távú biztonságosságának megfigyelése (FUNCTION-LTE vizsgálat)

ROJKOVICH BERNADETTE¹, NAGY KATALIN², SZÜCS GABRIELLA³

¹Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

²Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Reumatológia Osztály, Eger

³Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A rheumatoid arthritis korai hatékony kezelése elengedhetetlen a hosszú távú klinikai és radiológiai progresszió megfékezésére. A rheumatoid arthritis (RA) krónikus gyulladásos folyamataiban az interleukin-6 (IL-6) központi szerepet játszik. Az IL-6-receptor-gátló tocilizumab hatásosságát számos randomizált fázis III vizsgálat igazolta, ugyanakkor korai rheumatoid arthritisben viszonylag kevesebb hosszú távú hatásossági és biztonságossági adattal rendelkezünk. Egy kettős vak, randomizált, kontrollált, fázis III vizsgálat (FUNCTION) igazolta a tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát korai rheumatoid arthritisben. Jelen vizsgálat a FUNCTION vizsgálat kiterjesztése, melynek célja a mono-, ill. kombinációs terápiában alkalmazott tocilizumab hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának felmérése volt korai rheumatoid arthritisben hazai betegpopulációban.

Módszerek: Nyílt, nem randomizált, egykarú, multicentrikus, fázis III vizsgálat, melyben olyan tocilizumabbal kezelt felnőtt betegek vettek részt, akik sikeresen befejezték a nemzetközi fázis III FUNCTION vizsgálatot, és akiknél a vizsgálok a tocilizumabkezelés folytatása mellett döntöttek. A bevont betegek 4 hetenként 8 mg/kg intravénás tocilizumabkezelésben részesültek, melyet a kezelőorvos megítélése alapján további methotrexat-, ill. glükokortikoidkezeléssel lehetett kiegészíteni. A vizsgálat időtartama szponzori döntés szerint maximum két év (104 hét) vagy a tocilizumabnak a korai RA törzskönyvi indikációba kerüléséig való követés volt. A vizsgálat során rögzítésre kerültek a nemkívánatos események, valamint a betegségaktivitást jellemző paraméterek (TJC, SJC, DAS28, SDAI).

Eredmények: Három hazai centrumban összesen 12 beteg (4 férfi, 8 nő, átlagéletkor: $51,25 \pm 8,67$ év) került bevonásra. A megfigyelés a tocilizumabnak a korai rheumatoid arthritis törzskönyvi indikációba való kerüléséig tartott. Ez alapján 4 beteg esetében a kezelési időszak 104 hét volt, míg 8 beteg esetében ennél valamivel korábban zárult le. A betegek átlagosan $22,08 \pm 5,26$ ciklus tocilizumabkezelést kaptak; 8 beteg egyidejűleg methotrexatkezelést is kapott. A vizsgálat során 9 beteg esetében összesen 26 nemkívánatos eseményt jelentettek, melyből egy sem minősült súlyos nemkívánatos eseménynek. A vizsgálat korai szakaszában már észlelhető volt mind a DAS28-, mind a SDAI-értékek jelentős csökkenése, mely csökkenés a vizsgálat 56–80. hetében mutatott maximumot. A vizsgálat lezárásának időpontjában is tapasztalható volt jelentős csökkenésük a kiindulási értékekhez képest.

Következtetések: A leíró elemzés során a rögzített biztonságosságra vonatkozó adatok alapján a megfigyelt 12 beteg esetében a hosszú távú tocilizumabkezelés jól tolerálható volt, a tartós expozíció a vizsgálati populációban nem vezetett súlyos nemkívánatos eseményekhez.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, tocilizumab, DAS28, SDAI, biztonságosság

INVESTIGATION ON THE LONG-TERM SAFETY OF TOCILIZUMAB THERAPY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS (FUNCTION-LTE STUDY)

Introduction: The early treatment of rheumatoid arthritis is essential in clinical and radiological progression inhibition of the disease. Interleukin-6 (IL-6) plays crucial role in the chronic inflammation pathway of rheumatoid arthritis. Pivotal phase III trials from Roche clinical development program have demonstrated the efficacy of the anti-IL6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in RA; however in early rheumatoid arthritis there are relatively less clinical data regarding the long-term efficacy and safety. One international randomized, double-blind phase III trial (FUNCTION) demonstrated the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. The present study (FUNCTION-LTE) designed as local extension of FUNCTION study aimed to investigate the long-term safety and efficacy of tocilizumab in early rheumatoid arthritis in Hungarian population.

Methods: FUNCTION-LTE was a multicenter, open-label, single-arm phase III extension study. Patients who have completed the 104 weeks of TCZ treatment in the core FUNCTION study and who, based on the Investigator's judgment, may benefit from TCZ treatment (8 mg/kg intravenously every 4 weeks) were enrolled. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) can be added to the TCZ treatment at any visit at the Investigator's discretion according to local prescribing information. The long of the study was planned for 104 weeks, or till TCZ became commercially available to the last patient on study, whichever comes first. During the course of the study, adverse events and disease activity scores (i.e. TJC, SJC, DAS28, SDAI) were recorded.

Results: A total number of 12 eligible patients (4 male, 8 female, mean age: 51.25 ± 8.67 yrs) were enrolled by 3 Hungarian study sites. Out of these, for 4 patients the treatment period was 104 weeks, and for other 8 patients the end of study became earlier due to commercial availability of tocilizumab in early RA. On average, patients received 22.08 ± 5.26 cycles of tocilizumab treatments; 8 patients received concomitant methotrexate therapy. A total number of 26 adverse events were reported in 9 patients. None of the reported adverse events was serious. The most common adverse event in a patient population studied were upper respiratory infection. A remarkable decrease in DAS28 and SDAI scores could be observed during the early phase of the treatment, the highest degree of reduction in these variables being apparent after 56-80 weeks. This marked reduction compared to baseline remained, for both parameters, evident by the end of the study.

Conclusions: Descriptive analysis of the safety data of 12 patients supports the long-term safety and efficacy of tocilizumab. The long term exposure to tocilizumab was not accompanied by serious adverse events.

Keywords: rheumatoid arthritis, tocilizumab, DAS28, SDAI, drug safety

Bevezetés

A Magyarországon végzett epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján az rheumatoid arthritises betegek száma 50 000 körülire tehető [1, 2, 3], amely egybevág a rheumatoid arthritis (RA) felnőtt lakosság körében mért világszintű prevalenciájával (0,5–1%).

A betegség a leggyakrabban a 40. és a 60. életév között jelentkezik, a nő/férfi arány jellemzően 3 : 1 – 4 : 1 [4]. Az RA klinikai progressziójának sikeres gátlása szempontjából rendkívül fontos, hogy a diagnózis mielőbb megszülessen, és a megfelelő kezelés a lehető leghamarabb elkezdődjön. Kezelés hiányában az RA súlyos funkcionális fogyatékosságot okoz és lényegesen rontja az életminőséget, a várható élettartamot pedig mintegy 3–7 évvel rövidíti meg [5].

A rheumatoid arthritis terápiájának célja elsődlegesen a betegség progressziójának lassítása, esetleg megállítása, tüneti remisszió elérése, a fájdalom csökkentése, az életminőség javítása, a munkaképesség megtartása, valamint a szövdmények kialakulásának megelőzése. Az Európai Reumaelenes Liga (EULAR) jelenleg érvényes ajánlásai alapján a betegség első diagnózisát követően minél hamarabb szükséges elkezdeni a szintetikus betegségmódosító antireumatikus szerekkel (DMARD) történő terápiát [6, 7]. A betegek jelentős hányada ugyanakkor nem, vagy nem megfelelően reagál a hagyományos DMARD-terápiára. A gyulladásos folyamatok mediátorait (pl. TNF- α , IL-6 stb.) célzó biológiai terápiák már széles körben elérhetők a szakemberek számára, és terápiás alternatívát kínálnak a hagyományos DMARD-kezelésre nem megfelelően reagáló betegek számára. A tocilizumab (RoActemra[®]) egy humanizált monoklonális IL-6-receptor elleni antitest, amely kötődésével megakadályozza az IL-6 által medi-

ált receptoraktivációt, ezen keresztül pedig gátolja a kórkép kialakulásában szerepet játszó gyulladásos folyamatokat [8].

A DMARD szerek tocilizumabbal történő kombinációjának hatásosságát és biztonságosságát négy pivotális fázis III vizsgálat igazolta [9–12], míg további három klinikai vizsgálat bizonyította a tocilizumab-monoterápia hatásosságát [13–15]. Ezen vizsgálatokba középsúlyos és súlyos RA-ban szenvedő, korábban nem megfelelő klinikai választ mutató betegeket vontak be. Összességében közel 4000 beteg bevonását követően azt találták, hogy 8 mg/kg tocilizumab methotrexát/DMARD kezeléssel kombinálva vagy monoterápiában gyors és klinikailag jelentős tüneti javulást eredményezett, továbbá csökkentette az ízületi károsodások mértékét a terápianaiv, illetve a relapszusba kerülő, korábban DMARD- vagy TNF- α -ellenes kezelést kapó betegek körében is. Ugyanakkor a klinikai evidenciák azt mutatják, hogy a korai szakaszban elkezdett hatékony antireumatikus kezelés kedvezően befolyásolja a betegségprogressziót [16, 17].

Egy közelmúltban lezárt multicentrikus, randomizált, kettős vak, fázis III vizsgálat során (FUNCTION) négykaros elrendezésben hasonlítottak össze MTX-szel kiegészített, 4 mg/kg, ill. 8 mg/kg dózisu kombinációs tocilizumabterápiákat, valamint tocilizumab- és methotrexat-monoterápiákat középsúlyos és súlyos terápianaiv korai RA-s betegekben. A FUNCTION vizsgálat eredményei alapján a tocilizumab kombinációban és monoterápiában hatékonyan bizonyult korai rheumatoid arthritis kezelésében [18]. Jelen vizsgálat (FUNCTION-LTE) célja három hazai centrumban a hosszú távú tocilizumabterápia biztonságosságának felmérése volt olyan betegeknel, akik már a FUNCTION vizsgálat keretében részesültek tocilizumabkezelésben, és akik a vizsgálok döntése szerint tovább folytatták a kezelést.

Betegek és módszerek

Vizsgálati elrendezés

A FUNCTION-LTE vizsgálat egy nyílt, nem randomizált, egykarú, multicentrikus, fázis III vizsgálat volt, melybe olyan tocilizumabbal kezelt felnőtt betegek vettek részt, akik sikeresen befejezték a nemzetközi fázis III FUNCTION vizsgálatot, és akiknél a vizsgálok a tocilizumabkezelés folytatása mellett döntöttek. Mint utánkövetéses, helyi szintű vizsgálatban csak az a három reumatológiai centrum vett részt, amik a nemzetközi alapvizsgálatban is részt vettek. Innen adódik a kiterjesztett (FUNCTION-LTE) vizsgálat alacsony betegszáma. A vizsgálat a Helsinki Deklaráció, valamint a Helyes Klinikai Gyakorlat irányelveinek figyelembevételével történt. A vizsgálatba csak olyan betegek voltak bevonhatók, akik önként aláírták a betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozatot.

Kezelés

A betegbevonás 4–12 héttel a megelőző vizsgálat keretében kapott utolsó dózisú tocilizumab adagolását követően történt. A bevonási viziten és az azt követő 4 hetenkénti vizsgálati viziteken minden beteg intravénás tocilizumabkezelésben részesült (8 mg/kg, 100 kg testsúly felett maximum 800 mg); a kezelőorvos megítélése alapján a terápiát ki lehetett egészíteni további DMARD- (methotrexat-), glükokortikoid-, ill. NSAID-kezeléssel. A tocilizumabterápia orvosi döntés alapján felfüggeszthető volt olyan betegek esetében, akik egy hat hónapos intervallumban klinikai remissziót mutattak, továbbá olyan esetekben, ahol az gyógyszerbiztonsági szempontból indokolt volt. A vizsgálat tervezett időtartama szponzori döntés szerint maximum két év (104 hét) vagy valamivel korábban a tocilizumabnak a korai RA törzsvizsgálati indikációba kerüléséig való követés volt.

A vizsgálat végpontjai

A vizsgálat elsődleges célkitűzése a súlyos és nem súlyos nemkívánatos események (ideértve a klinikailag jelentős laboratóriumi eredményeket) rögzítése és értékelése volt a beteg-beleegyező nyilatkozat aláírása és a záró vizit időpontja közötti időszakban. A másodlagos célok a tocilizumabterápia hatásosságának vizsgálatára irányultak. A beválasztási viziten, majd ezt követően 3 havonta, maximum a kezelés 104. hetéig kerültek rögzítésre a DAS28 betegségaktivitási index, valamint az egyszerűsített betegségaktivitási index (SDAI) számításához szükséges paraméterek: a duzzadt (SJC) és nyomásérzékeny (TJC) ízületek száma, vörösvértest-süllyedés, C-reaktív protein szint, valamint a funkcionális ér-

tékelések (fájdalom – VAS, betegségaktivitás – HAQ-DI). A terápiával kapcsolatos adatok, vitális paraméterek, hematológiai paraméterek, valamint májfunkciós paraméterek minden vizsgálati viziten (azaz négyhetente) rögzítésre kerültek. A vizsgálat lehetővé tette továbbá a terápia elhagyása (vizsgálói döntés alapján) utáni klinikai remissziót fenntartó betegek arányának (DAS28 <2,6; SDAI ≤3,3 két egymást követő 12 hetes periódus alatt, melyet a tocilizumab elhagyása követ), valamint a gyulladásos fellángolások (klinikai remissziót elérő betegek állapotának rosszabbodása) arányának meghatározását is.

Statisztikai módszerek

A vizsgálat végpontjainak elemzése leíró statisztikai módszerekkel történt. A kategoriális változók az esetszámmal (n), valamint a %-os megoszlással, míg a folyamatos változók középértékekkel (átlag, medián), valamint az ehhez tartozó szórás- és tartományadatokkal kerültek kiértékelésre. A folytonos változók esetén (DAS28, SDAI) – a hazai szakmai irányelvekkel összhangban – betegségaktivitás-kategóriák (remisszió, valamint alacsony, közepes és magas betegségaktivitás) kerültek definiálásra, és a betegek ezen kategóriák szerinti megoszlása is kiértékelésre került. Az adatok összevethetőségének érdekében a vizsgálatot idő előtt befejező betegek esetében az utolsó vizsgálati adat továbbvitelével (LOCF) történt a statisztikai értékelés. Az igen alacsony betegszám következtében statisztikai próbák alkalmazására nem nyílt lehetőség, így az eredmények kiértékelése az individuális adatok értelmezésére korlátozódott.

Eredmények

Betegek

A vizsgálati protokoll (FUNCTION-LTE) alapján három hazai centrumban az alapvizsgálatból (FUNCTION) vizsgálói döntés alapján összesen 12 beteg került bevonásra. A bevont betegpopuláció 4 férfiből és 8 nőből állt, az átlagéletkor 51,25 ± 8,67 év volt (medián: 50 év, tartomány: 37–68 év). A megfigyelés a tocilizumabnak a korai rheumatoid arthritis törzsvizsgálati indikációba való kerüléséig tartott. Ez alapján 4 beteg esetében a megfigyeléses időszak 104 hét volt, míg 8 beteg esetében ennél valamivel korábban zárult le.

A vizsgálati protokollban megfogalmazott kritériumok alapján a bevonás időpontjában 5 beteg esetében rögzítettek remissziót a vizsgálok. Az átlag DAS28-érték 3,19 ± 1,45 (medián: 3,09, tartomány: 1,60–5,94), míg az átlag SDAI-érték 17,04 ± 14,75 (medián: 3,67, tartomány: 3,5–52,18) volt a bevonás időpontjában, a vizsgálati populációban (1. táblázat).

A bevonáskor rögzített hematológiai, valamint laborató-

1. táblázat. A betegbevonáskor rögzített demográfiai és klinikai jellemzők

	Átlag ± szórás	Medián (min-max)
<i>Demográfiai jellemzők</i>		
Nem (férfi/nő)	4/8	-
Életkor (év)	51,25 ± 8,67	50 (37-68)
<i>Klinikai jellemzők</i>		
DAS28 (0-10)	3,19 ± 1,45	3,08 (1,6-5,94)
SDAI (0-86)	17,04 ± 14,75	3,67 (3,5-52,18)
TJC28 (0-28)	3,84 ± 5,03	1 (0-13)
TJC68 (0-68)	4,84 ± 7,2	0,5 (0-20)
SJC28 (0-28)	1,34 ± 2,43	0 (0-8)
SJC66 (0-66)	1,42 ± 2,68	0 (0-9)
Vörösvértest-süllyedés (mm/h)	18,09 ± 12,53	13 (5-45)
C-reaktív protein szint	6,13 ± 6,35	3,67 (0,53-16,58)

riumi paraméterekben nem volt a határértékektől való klinikailag szignifikáns eltérés.

A tocilizumabkezelés jellemzői

A vizsgálatba bevont betegek átlagosan 22,08 ± 5,26 ciklus tocilizumabkezelést kaptak (medián: 24, tartomány: 14-27). A tocilizumab dózisének módosítására egyik beteg esetében sem volt szükség; két beteg a maximális kapható 800 mg-os dózisu kezelésben részesült.

A tocilizumabkezelést 5 beteg esetében kellett megszakítani; 13 alkalommal nemkívánatos események miatt, 9 alkalommal pedig adminisztratív, ill. egyéb okok miatt.

A bevonáskor 8 beteg kapott egyidejűleg methotrexatkezelést (7,5-15 mg heti egyszeri dózis). A kezelés során 3 betegnél elhagyták a methotrexatkezelést, míg 3 másik betegnél a korábbi monoterápiáról kombinációs terápiára váltottak a kezelőorvosok. Ennek megfelelően az utolsó vizsgálati viziten 8 beteg részesült kiegészítő methotrexatterápiában (10-15 mg heti egyszeri dózisban).

A tocilizumabkezelés biztonságossága

A vizsgálat során 9 beteg esetében összesen 26 nemkívánatos eseményt jelentettek a vizsgálok (2. táblázat), amelyek egyike sem minősült súlyos nemkívánatos eseménynek. A nemkívánatos események közül 7 esemény tett szükségessé gyógyszeres kezelést, míg 2 esemény esetében egyéb, nem gyógyszeres beavatkozásra volt szükség. Klinikailag szignifikáns laboreltérést egy beteg kapcsán jelentettek a vizsgálok; ezen laboreltérések minden esetben csökkent fehérvérsejtszámot jeleztek. Nem volt olyan nemkívánatos esemény,

amely a tocilizumab dózisének módosítását vagy a terápia tartós felfüggesztését tette volna szükségessé. Antitocilizumab antitesteket egyetlen beteg esetében sem lehetett kimutatni.

A tocilizumabkezelés hatásossága

A vizsgálat korai szakaszában a DAS28-értékek jelentős csökkenést mutattak (1. ábra). A kiindulási viziten mért átlagértékhez (3,19 ± 1,45) képest már a 12. viziten -39,7%-kal alacsonyabb átlagértéket (1,69 ± 1,55) lehetett mérni, míg a legnagyobb mértékű csökkenést (-62,94%, 1,03 ± 0,55) a 80. héten mérték a vizsgálok. Az individuális DAS28-értékek alapján a betegek a következő kategóriákba kerültek besorolásra: remisszió (DAS28: 0,00-2,60), alacsony betegségaktivitás (DAS28: 2,61-3,20), közepes betegségaktivitás (DAS28: 3,21-5,10) vagy magas betegségaktivitás (DAS28: >5,10). A vizsgálat során a DAS28-átlagértékek változásával párhuzamosan a remisszióban lévő, ill. alacsony betegségaktivitással rendelkező betegek aránya folyamatosan emelkedett. A vizsgálat lezárásának időpontjában a 12 bevont beteg közül 10 beteg volt DAS28 szerinti remisszióban (83,3%), 1 beteg ért el alacsony betegségaktivitást (LDA). Egy beteg esetében a klinikai aktivitás stagnálása volt tapasztalható a vizsgálati időszak alatt.

A DAS28-értékek változásához hasonlóan a SDAI-értékek átlagai is időben csökkenő tendenciát mutattak a bevonáskor mért átlagértékhez képest (2. ábra). A 12. héten mért átlagérték 30,91%-kal volt alacsonyabb a kezdővizitthez képest, míg a legnagyobb különbséget (-62,67%) a SDAI-átlagértékekben az 56. héten lehetett megfigyelni. A SDAI-értékek alapján a következő kategóriák kerültek definiálásra: remisszió (SDAI: 0,0-3,3), alacsony betegségaktivitás (SDAI: 3,31-

2. táblázat. A vizsgálat során jelentett nemkívánatos események

Szervrendszer	Nemkívánatos esemény	Érintett betegek száma	Esetszám
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
	Hasmenés	2 (16,7%)	2
	Ranula	1 (8,3%)	1
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
	Cystitis	1 (8,3%)	1
	Influenza	1 (8,3%)	1
	Nasopharyngitis	3 (25%)	5
	Otitis externa	1 (8,3%)	1
	Otitis media	1 (8,3%)	1
	Légúti fertőzés	1 (8,3%)	1
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
	Rovarcsipés	1 (8,3%)	1
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
	Fehérvérsejtszám csökkent	1 (8,3%)	6
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
	Discus-rendellenesség	1 (8,3%)	1
	Discusprotrusio	1 (8,3%)	1
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
	Fibromyalgia	1 (8,3%)	1
Pszichiátriai kórképek			
	Depresszió	1 (8,3%)	1
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
	Dermatitis	2 (16,7%)	2
	Összesen:	9 (75,0%)	26

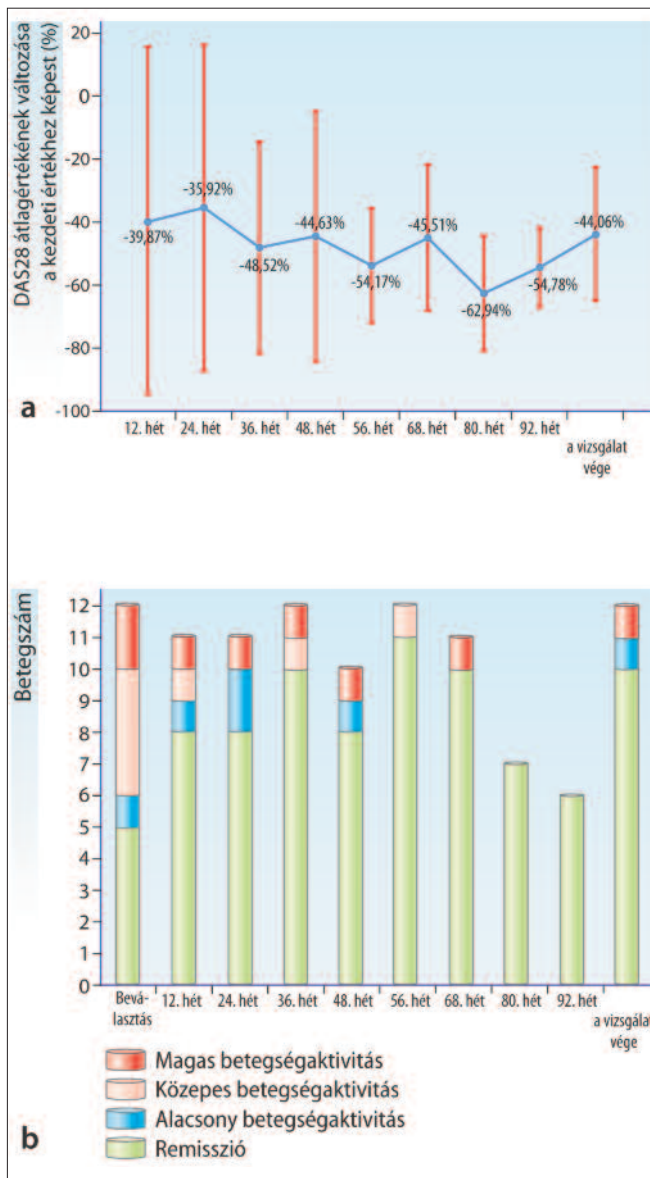
11,0), közepes betegségaktivitás (SDAI: 11,1–26,0), ill. magas betegségaktivitás (SDAI: 26,1–86,0). A betegségkategorikák arányának változása a DAS28-értékeknél megfigyelt mintázathoz hasonló jelleget mutatott.

A vizsgálati protokollnak megfelelően meghatározásra került a duzzadt (SJC, 66 ízület) és nyomásérzékeny (TJC, 68 ízület) ízületek száma. A DAS28-, valamint a SDAI-értékek számításához 28 ízületre vonatkozó adatok (TJC28, SJC28) kerültek felhasználásra. A TJC28/66, ill. SJC28/68 változásoknak megfelelően a betegek az alábbi kategóriák valamelyikébe kerültek besorolásra: emelkedett, csökkent, ill. nem változott. Figyelembe véve az alacsony betegszám elemzésének korlátait, az egyes kategóriák időbeli változásában nem lehetett egyértelmű tendenciát megfigyelni. A vizsgálat során a betegek jelentős hányadában a duzzadt, ill. nyomásérzékeny ízületek számának csökkenése vagy stagnálása volt a jellemző. A kezelési időszak alatt egy beteg esetében ismételt előforduló fehérvérsejtszám-csökkenés miatt néhány alkalommal történt átmeneti tocilizumabfelfüggesztés. Az alapvizsgálatból átkerült 12 betegből beválasztáskor 5 beteg esetében volt tapasztalható a DAS28 szerinti remisszió, míg a vizsgálat lezárásának időpontjában 10 beteg volt remiszióban.

A vizsgálók döntése alapján lehetőség volt a tocilizumabkezelés felfüggesztésére, amennyiben két egymást követő 12 hetes periódus alatti remisszió volt tapasztalható (DAS28 <2,6; SDAI ≤3,3). A megfigyelt 12 beteg esetében egy esetben sem döntöttek a terápia felfüggesztéséről. Ebből következően nem lehetett meghatározni azon betegek arányát, akiknél flare történt.

Megbeszélés

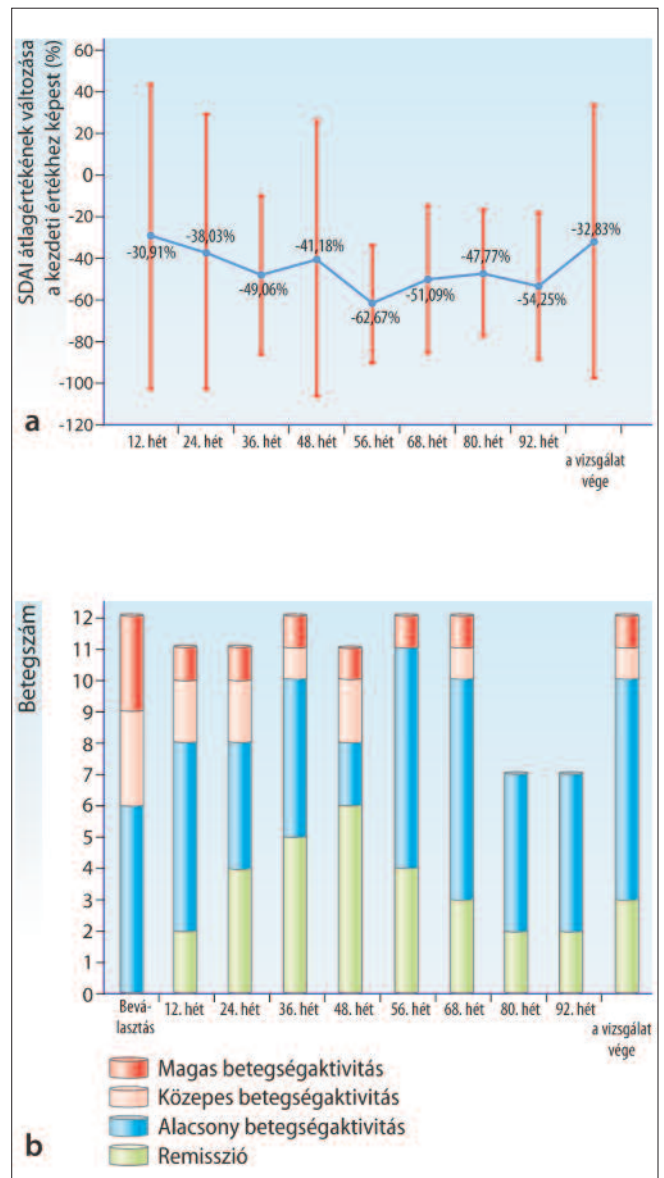
A nemzetközi FUNCTION vizsgálat igazolta a tocilizumabterápia hatásosságát (mind önmagában, mind methotrexattal együtt adva) a korai rheumatoid arthritis első vonalbeli kezelésében. Jelen vizsgálat (FUNCTION-LTE) fő célja a hazai terápiás gyakorlatban alkalmazott hosszú távú tocilizumabterápia biztonságosságának és hatásosságának megerősítése volt a korai rheumatoid arthritis kezelésében. A leggyakrabban előforduló nemkívánatos esemény a vizsgált betegpopulációban a felső légúti infekció volt. A vizsgálatban rögzített biztonságossági adatok az alkalmazási előírásban rögzített eseményekkel összevethetők, új szignál nem volt ta-



1. ábra
DAS28-átlagértékek változása (a), valamint a populáció DAS28-értékek alapján megállapított betegségaktivitás szerinti megoszlása (b)

pasztható. Nem volt olyan nemkívánatos esemény, amely a tocilizumab dózisának módosítását, vagy a terápia tartós felfüggesztését tette volna szükségessé. Antitocilizumab antitesteket egyetlen beteg esetében sem lehetett kimutatni. A vizsgálat során rögzített biztonságosságra vonatkozó adatok alapján a hosszú távú tocilizumabkezelés jól tolerálható volt, a tartós expozíció a vizsgálati populációban nem vezetett súlyos nemkívánatos eseményekhez.

A vizsgálat során a DAS28-átlagértékek változásával párhuzamosan a remisszióban lévő, ill. alacsony betegségaktivitással rendelkező betegek aránya folyamatosan emelkedett. A vizsgálat lezárásának időpontjában a 12 bevont beteg közül 10 beteg volt DAS28 szerint remisszióban.



2. ábra
A SDAI-értékek változása (a), valamint a populáció SDAI-értékek alapján megállapított betegségaktivitás szerinti megoszlása (b)

Következtetések

Jelen vizsgálat a hazai gyakorlatban vizsgálta a hosszú távú tocilizumabterápiát korai RA-s betegekben. Az igen alacsony betegszám következtében statisztikai próbák alkalmazására nem nyílt lehetőség, így az eredmények kiértékelése az individuális adatok értelmezésére korlátozódott. A betegségaktivitás jelentős csökkenése már a kezelés első három hónapja után mérhető volt, és ez a kiinduláshoz képesti csökkenés a kezelés teljes időszaka alatt tartósan fennmaradt. A vizsgálat során rögzített biztonságosságra vonatkozó adatok alapján a hosszú távú tocilizumabkezelés jól tolerálható volt, a tartós expozíció a vizsgálati populációban nem vezetett súlyos nemkívánatos eseményekhez. Antitocilizumab antitesteket egyet-

len beteg esetében sem lehetett kimutatni. Elmondható, hogy a vizsgálat eredményei a tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát megerősítik nyílt egykarú utánkövetés során.

Támogatás: A FUNCTION-LTE vizsgálat és közlemény a Roche Magyarország Kft. megbízásából és támogatásával zajlott.

IRODALOM

- [1] Kiss CG, Lövei C, Sütő G, et al: Prevalence of rheumatoid arthritis in a south-transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol* 2005; 32:1688-1690.
- [2] Lepp-Gazdag A, Gulácsi L, Brandtmüller Á, Dávid T: A rheumatoid arthritis megbetegedés és ellátás jellemzői Magyarországon. *Eü Gazd Szle* 2002; 6:645-57.
- [3] Czirjak L, Kiss CG, Kiss E: Növekszik-e az autoimmun kórképű betegek száma, az autoimmun betegségek előfordulása? *Orv Hetil* 2007; 148(Suppl 1):17-20.
- [4] Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS: Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069:212-22.
- [5] Haroon N, Aggarwal A, Lawrence A, et al: Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. *Mod Rheumatol* 2007; 17:290-295.
- [6] Smolen JS, Landewé 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* 2014; 73(3):492-509.
- [7] Reumatológiai és Fizioterápiás Stakmai Kollégium: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szemle* 2011; III/2:26-41.
- [8] Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al: Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol*, 2005; 5(12): 1731-40.
- [9] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-997.
- [10] Genovese M, McKay J, Nasonov E, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to a range of DMARDs: The TOWARD Study. American College of Rheumatology Annual Meeting 2007; Presentation L15.
- [11] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516-1523.
- [12] Kremer JM, Fleischmann RM, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in RA patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE study. Presented at the American College of Rheumatology 72nd Annual Scientific Meeting, October 24-29, 2008.
- [13] Jones G, Sebba A, Gu J, et al: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:88-96.
- [14] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381:1541-50.
- [15] Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al: Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2 year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013; 72:43-50.
- [16] Sesin C, Bingham CO 3rd. Remission in rheumatoid arthritis: Wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:185-96.
- [17] Cush J. Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol* 2007; 34 Suppl 80:1-7.
- [18] Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF et al: Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6):1081-91.

(Dr. Rojkovich Bernadette, Budai Irgalmasrendi Kórház, 1023 Budapest, Frankel Leó utca 54., rojkovich.b@irgalmas.hu, rojkovich.b@gmail.hu)



BIF₅

Budapesti Immunológiai Fórum

Budapest, 2017. február 23-25.

<http://www.congress-service.hu/2017/bif/index.html>

gyorgyngy@gmail.com

90%

TB támogatás*

- rheumatoid arthritis*
- arthritis psoriatica*
- psoriasis*
- idiopathiás juvenilis arthritis*
- Crohn-betegség

indikációkban

JIA-ban is 90%
TB támogatás

2015. 09. 01-től

Metoject®

50 mg/ml metotrexát oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Közgyógyellátásra
írható

merev tüvődő kupakkal



különleges tűhegy-kialakítással

Metoject® 50 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Nagykereskedelmi (kórházi) ár	Fogyasztói ár	Támogatás mértéke (Eü. 90% 14/a. pont)	Tértési díj
1x0,3 ml (15 mg)	3915 Ft	4851 Ft	4366 Ft	485 Ft
1x0,4 ml (20 mg)	5220 Ft	6468 Ft	5821 Ft	647 Ft
1x0,5 ml (25 mg)	6525 Ft	7891 Ft	7102 Ft	789 Ft

Metoject 50 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 15/20/25 mg metotrexát (metotrexát-dinárium formájában) 0,3/0,4/0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként. **Terápiás javallatok:** felnőtt betegek aktív rheumatoid arthritisre; idiopathiás juvenilis arthritis polyarthritises és elhúzódó oligoarthritises formái, ha a nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerekre (NSAID-okra) adott válasz elégtelen; súlyos, makacs, rokkantságot okozó psoriasis, amely nem reagál megfelelően más típusú gyógymódokra, például fényterápiára, PUVA kezelésre és retinoidokra, valamint súlyos arthritis psoriatica felnőtt betegek esetében, és enyhe-középsúlyos Crohn-betegség, monoterápiában vagy kortikoszteroidokkal kombinálva, thiopurinokra rezisztens vagy azokat nem toleráló felnőtt betegek esetében. **Adagolás:** A javasolt kezdő adag 7,5 mg metotrexát hetente egyszer subcutan alkalmazva. A betegség egyénekenként változó aktivitásától, illetve attól függően, hogy a beteg mennyire tolerálja, az adag fokozatosan, heti 2,5 mg-mal emelhető, azonban a heti adag nem haladhatja meg a 25 mg-ot. A 20 mg/hét dózist meghaladó adagolásban történő kezelés hatására azonban jelentősen nő a toxicitás, különösen a csontvelő szuppresszió mértéke. Terápiás válasz általában körülbelül 2-6 hét elteltével várható a kezelésre. A kívánt terápiás hatás elérése után az adagot fokozatosan kell a legalacsonyabb, még hatékony fenntartó adag szintjére csökkenteni. Crohn-betegségben indukciós kezelés: 25 mg hetente egyszer, fenntartó kezelés: 15 mg hetente egyszer. Terápiás válasz körülbelül 8-12 hét elteltével várható. Vese- és májkárosodásban, illetve májkárosodásban szenvedő, valamint idős betegeknél az adagolás elterhető. **Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók:** A Metoject-et kizárólag a gyógyszerkészítmény különböző tulajdonságait és hatásmechanizmusát jól ismerő orvos írhatja fel, és szokásosan egészségügyi szakemberek adhatják be. Ha a klinikai helyzet megengedi, a kezelőorvos bizonyos esetekben átruházhatja a subcutan alkalmazás feladatát magára a betegre. Ilyen esetekben az orvos köteles ellátni a beteget részletes alkalmazási utasításokkal. Hetente egyszer alkalmazandó. A kezelés teljes időtartamát az orvos határozza meg. Az idioszinkráziás túlérzékenységi reakciók kizárása érdekében a metotrexát első adagjának beadását követően a beteget szigorú megfigyelés alatt kell tartani. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni ismert túlérzékenység, súlyos májelégtelenség, alkoholizmus, súlyos veseelégtelenség, meglévő vér dyscrasiák, így például csontvelő hipoplázia, leukopenia, trombocitopenia vagy jelentős anémia, súlyos akut vagy krónikus fertőzések, például tuberkulózis és HIV-fertőzés, szájfekély, illetve ismert, aktív gasztrointesztinális fekélyek, terhesség, szoptatás, élő vakcinákkal történő oltás, immunhiányos szindrómák. **Figyelmeztetés:** A kezelésben részesülő betegeket megfelelő megfigyelés alatt kell tartani, mivel így az esetleges toxikus hatások vagy mellékhatások észlelésére és értékelésére a lehető legrövidebb időn belül kerülhet sor. Ezért a metotrexát kizárólag az antimetabolitokkal történő kezelési technikában jártas és tapasztalt szakorvos, illetve szakápoló által vagy annak felügyelete mellett alkalmazható. A súlyos vagy akár halálos kimenetelű toxikus reakciók lehetősége miatt a betegek részére teljes körű tájékoztatást kell nyújtani a kezelés kockázataival és a javasolt óvintézkedésekkel kapcsolatban. 3 év alatti gyermekek esetében nem javasolt a készítmény alkalmazása. **Gyógyszerkölcsönhatások:** A metotrexát mellékhatásait fokozhatják a következők: alkohol, hepatotoxikus gyógyszerek, hematotoxikus gyógyszerek, egyes antibiotikumok, nagy plazmafehérje kötődésű gyógyszerkészítmények, probenecid, gyenge szerves savak, pirazolok és nem-szteroid gyulladáscsökkentők, csontvelőt károsító gyógyszerkészítmények, folsavhiányt okozó gyógyszerkészítmények, protonpumpa-gátlók, koffeint vagy teofilint tartalmazó italok. A folsavat, folsavat vagy származékait tartalmazó vitaminok, vagy egyéb készítmények csökkenthetik a metotrexát hatékonyságát. **Mellékhatások:** A legfontosabb mellékhatás a vérképzőrendszer szuppressziója és a gasztrointesztinális rendellenességek. Ezen kívül előfordulhatnak még a bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei, anyagcsere- és táplálkozási, idegrendszeri, szem- és szemészeti, máj- és epe-, szív- és ér-, légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális, nyirokrendszeri, vese- és húgyúti, a neml szervekkel és az emlékekkel kapcsolatos valamint a csont- és izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei, illetve jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok, valamint általános tünetek, és az alkalmazás helyén fellépő reakciók. **Csomagolás:** 0,3/0,4/0,5 ml oldatot tartalmazó 1 db előretöltött fecskendő, ráerősített s.c. injekciós tűvel, alkoholos törülköződobozban. OGYI-T-2008/07-10. **Megjegyzés:** A gyógyszer felírása előtt kérjük, hogy olvassa el a teljes alkalmazási előírást! (OGYI/44640/2015, 2016. április 19.) www.ogyei.gov.hu

Az „arany standard”

A methotrexat új szerepben – a cardiovascularis kockázat csökkentésének és a biológiai terápia hatásnövelésének mechanizmusai

VERECKEI EDIT, HODINKA LÁSZLÓ

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet

A methotrexat elsődleges hatásmechanizmusa révén gátolja a nukleinsav-szintézist, közvetve pedig az adenoszintek modulálásával a mesenchymalis sejtrendszer aktiválódása ellen hat. A gyulladásos mechanizmusokat gátolja, ezért az autoimmun és autoinflammatorikus betegségek kóros folyamatait kedvezően befolyásolja. Ezek a mechanizmusok jelentős szerepet játszanak az atherosclerosis kialakulásában is. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a methotrexat csökkenti az arthritises betegek sajátos cardiovascularis kockázatát. Feltehető, hogy cardioprotectiv szerepe lehet a nem gyulladásos, magas kockázatú szívbetegség ellátásában. Az arthritisek biológiai terápiájában adjuváns hatást fejt ki, részben a proinflammatorikus citokinek expressziójának visszaszorításával, részben a gyógyszerellenes humorális immunválasz fékezésével.

Kulcsszavak: methotrexat, hatásmechanizmus, cardiovascularis kockázat, biológiai terápia, gyógyszerellenes ellenanyagok

METHOTREXATE IN A NEW ROLE – HOW IT REDUCES THE CARDIOVASCULAR RISK AND INCREASES THE EFFECT OF BIOLOGICAL THERAPY

Primary mode of action of methotrexate is inhibition of nucleic acid synthesis. Indirectly through the modulation of tissue adenosine levels prevents the activation of the mesenchymal cells. Methotrexate inhibits the effector mechanisms of inflammation and this way exerts favorable effects for autoimmune and autoinflammatory disease outcomes. Several studies prove that methotrexate effectively reduces particular cardiovascular risks of arthritic patients. Moreover, methotrexate treatment may be encouraging for non-arthritic high risk patients to prevent threatening cardiovascular events. Methotrexate acts as effective adjuvant in biological therapy, partly diminishing proinflammatory cytokine expression and reducing anti-drug humoral immune response.

Keywords: methotrexate, mode of action, cardiovascular risk, biological therapy

Bevezetés

A methotrexatot (MTX) a sejtproliferációt fékező antimitotiként tarja nyilván az Egészségügyi Világszervezet az Alapvető Gyógyszerek Listáján (List of Essential Medicines). Eredendően a daganatos betegségek terápiájának egyik eleme, jelentőségét valójában a különböző autoimmun és autoinflammatorikus kórképek gyógyszeres kezelésében játszott központi szerepe révén nyerte el. Alacsony adagban tartósan alkalmazva hatásos és biztonságos eszköznek bizonyult a betegségek összetett kórfolyamatában. Ezért a reumatológiában és immunológiában a betegségmódosító gyógyszerkategorióiban „horgony”- („anchor”) szerepet tölt be. Az arthritisek kezelésében a biológiai terápia térhódítása során is valamennyi terápiás stratégiában és terápiás ajánlásban elsőként és következetesen alkalmazandó szer. Hatásai továbbgyűrűznek az immunrendszer végrehajtó ágának enzimrendszereiben, és közvetve kedvezően befolyásolja a szervezet

védekező mechanizmusai kiküszöbölésének a nemkívánatos gyulladásra visszavezethető számos klinikai megjelenését. A szintetikus és biológiai betegségmódosítók kombinációjának részeként jelentősen hozzájárul a biológiai válasz módosításához. Ezt a biológiai szerek hatását fokozó és az atherosclerosis gyulladásos komponensét érintő kockázatcsökkentő közvetett szerepét és annak metabolikus hátterét kívánja tanulmányunk bemutatni.

A methotrexat elsődleges és újabban feltárt hatásmechanizmusai

Az MTX elsődleges hatásmechanizmusa a purin- és pirimidin-szintézis gátlása. A dihidrofolát-reduktáz (DHFR) enzim gátlása révén, a folsav antagonistájaként csökkenti a tetrahidrofolátszintet. A transzmetiláció csökkenése folytán poliami-

nok halmozódnak fel. A DNS, a proteinek és a lipidek metilációja csökken, a timidilátszintáz enzim gátlódik, és végső soron ezért is mérséklődik a DNS szintézise. Az MTX sejten belüli metabolizációja során 7-hidroxi-MTX keletkezik, amely poliglutamináció következtében MTX-glutamáttá alakul. Ez erőteljesen gátolja a folátfüggő enzimeket. Gátolt az 5-aminoimidazol-4-karboxamid-ribonukleotid- (AICAR-) transzformiláz enzim is, ezért a de novo purinszintézis csökken. Az AICAR felhalmozódik a sejtben, és minthogy gátolja az AMP-deamináz enzimet (AMDP), az intracellulárisan felhalmozódó adeninnukleotidok és adenzin kilépnek az extracelluláris térbe. Az extracelluláris térben az adenzin-foszfátok (AMP, ADP és ATP) az ecto-apiráz (CD39) és az ecto-5'-nukleotidáz (ecto-5'NT vagy CD73) enzimek által adeninné defoszforilálódnak. Az MTX közvetett hatásai a megnövekedett adenzin- és adeninszinteknek tulajdoníthatók. Az adenozinnak a szöveti mikro környezetben markáns hatásai vannak, amelyek összességében a gyulladásos enzimekaskádók működésének fékezését eredményezik. Mérséklődik a receptoraktivitás, a belső jeladás és következményesen az adott sejtre jellemző produktumok, így a citokinek és más messengerek termelődése. Ezek a hatások továbbgyűrűznek a mesenchymalis rendszer egészében. Általában csökken az effektor-sejtek aktivitása és szöveti funkciója. Így például serkenti a neutrofil granulocyták adhézióját, és gátolja felhalmozódásukat a gyulladásos környezetben. Az adenzin a sejtek felszínén speciális adenzinreceptorokhoz kapcsolódik. Az A receptorok (A1, A2a, A2b és A3) a G-proteinekhez kapcsolt 7 transzmembrán szakasszal rendelkező receptorok családjába tartoznak. Kísérletesen A-receptor-antagonistákkal, például coffeinnel és theophyllinnel felfüggeszthetők a leukocytahatások. Érdekes, hogy a rendszeresen koffeint fogyasztó rheumatoid arthritisek jelentős része hatástalannak találja az MTX-et. Az MTX-válaszkészség nagymértékben genetikailag meghatározott. Számos SNP (single nucleotid polymorphism) érinti az MTX-hatásmechanizmus enzimeinek expresszióját. Nemcsak a hatás, hanem a toxicitás mértéke is összefügg az SNP-kkel. Így a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR), a folátkarrier enzim (RFC1) és az AICAR-transzformiláz kifejeződését három génben három SNP határozza meg [1]. Szekanecz és munkatársai a reumatológia gyulladáscsökkentő, betegségmódosító és biológiai gyógyszerei által kifejtett hatás genetikai meghatározottságát vizsgálva szintén az MTHFR, valamint a szerin-hidroximetiltransferáz (SHMT) és a timidilát-szintetáz MTX-hatást módosító SNP-jeiről számolnak be [2]. Az MTX farmakokinetikáját és farmakodinamikáját meghatározó enzimek expressziójának genetikai hátterét interaktív stilizált sejtmodellben mutatják be. A modell harminchárom olyan gén variációt tartalmazza, amelyek fenotípusaihoz funkcionális anomáliák (hatás és toxicitás) köthetők. A modell a [www.http://www.pharmacgkb.org/pathway](http://www.pharmacgkb.org/pathway) webhelyen található [3].

Az MTX által indukált adenzin-foszfátokhoz köthető egy

kísérletes úton feltárt anyagcsere-láncolat, amely a gyulladási eredetű atherosclerosis alapját képező endotheldiszfunkció kivédését eredményezheti klinikai viszonylatban is. Az AICAR-monofoszfát (ZMP) és adenzin-monofoszfát (AMP) az endothelsejtekben aktiválja az AMP-aktivált kináz (AMPK) enzimet, amely több sejtvédő faktor termelődését váltja ki. Az AMP-kináz funkciója kettős: egyrészt az intracelluláris jeladást közvetítő kináz, illetve a sejt anyagcsere-állapotát érzékelő szenzor. Aktivált állapotban elsősorban a nitrogén-oxid-szintetáz foszforilálja, és citoprotektív nitrogén-monoxidot állít elő. Egyúttal aktiválja a ciklikus AMP-response element (CREB) fehérjét, amely mangán-szuperoxid-diszmutáz (MnSOD) keletkezését indukálja. Ez a citotoxikus oxigéngyököket semlegesíti [4]. Az atheroscleroticus plakk képződésének bevezető fázisában az érfal makrofágjai koleszterintároló habos sejtekké alakulnak. A koleszterin sejtben belüli felhalmozódását aktív koleszterineltávolító transzportmechanizmus fékezi (reverse cholesterol transport, RCT). Ezt az adenzin-trifoszfát-kötő transzporter A1 (ABCA1) fehérje hajtja végre. A koleszterin-7-hidroláz enzim szintén közreműködik az intracelluláris koleszterin kiszállításában. Az MTX az A2a receptoron és az AMPK-CREB rendszeren keresztül segíti elő a koleszterin kiszállítását, és így fékezi az atheroscleroticus plakk kialakulását [5].

Legújabbban a sejtben belüli jeladást továbbító JAK/STAT kináz/transzkripciós rendszer kutatása során az MTX hatását más kinázgátlókkal vetették össze, és azt a meglepő eredményt kapták, hogy az MTX hatásosan gátolja a Janus-kinázt [6]. Amennyiben ez a felfedezés magasabb rendű kísérleti alanyokon is megerősítést nyer, az a célzott szintetikus betegségmódosítók körébe vonhatja az MTX-et.

Összességében: az MTX hatásait elsősorban az adenzin közvetíti és nagyítja fel a mesenchymalis sejtszisztéma egészében. Ezzel a gyulladásos védekezés egész folyamatában negatív szabályozóként, a nemkívánatos kóros folyamat mérséklésével protektív szerepet tölt be.

A methotrexat hatását fokozó és csökkentő transzportmechanizmusok

Az MTX bélből való felszívódását és intracelluláris transzportját a redukált folátkarrier 1 (RFC1) szabályozza. Az MTX vetélkedik a folsavval a fehérjéhez kötődésben. Ezért kell az egyes MTX-adagok és a protektív folsav bevitelét legalább 12 órával elkülöníteni. Ez a transzportfehérje telíthető, 15 mg-nál nagyobb adag bevétele a felszívódást harminc százalékban csökkenti. A felszívódás után az MTX magas szöveti megoszlást mutat. Az MTX sejtbe juttatását különböző konjugált nanopartikuláriumokkal (arany, polilaktát-metakrilát, PEG-chitosan) lehet fokozni, amely daganatsejteken, kísérletes körülmények között nagyobb hatást eredményez [7–10].

Az ellentétes irányú, az extracelluláris térbe irányuló, a sejt számára toxikus molekulák, így szinte valamennyi kis molekulájú szintetikus gyógyszer eltávolítására szolgáló transzport a multidrug resistance protein (MRP) szállítófehérjék közreműködésével történik. Funkcionális aktivitásukat és kapacitásukat genetikai, élettani, szöveti környezeti tényezők és szubsztárspecifitásuk határozza meg, klinikailag a gyógyszerrezisztencia meghatározó tényezői [11, 12]. Az MTX eltávolítását az ABCC1-ABCC5 és ABCG2 transzporterek végzik [13]. A methotrexat tartós klinikai hatásához a célsejten belüli tárolása szükséges. A hatásos intracelluláris koncentráció fenntartása az ellentétes irányú transzportfolyamatok eredője. Ezért a transzporterek és a transzportmechanizmusok maguk is terápiás célpontok.

Az atheroscleroticus szív- és érbetegség kockázatainak csökkentése

A rheumatoid halálozást elemző epidemiológiai közlemények már több évtizeddel ezelőtt jelezték, hogy a rheumatoid arthritis mortalitási tényezői között a fertőzések helyét a cardiovascularis (CV) szövődmények veszik át. Az új évezred első évtizedében vált általánosan elfogadottá, hogy a rheumatoid arthritis társult betegségei között a szív- és keringési betegségek (koszorúér-betegség, szívinfarktus, szívelégtelenség és stroke) a leggyakoribbak, bevezető tüneteik sokszor enyhék és félrevezetőek, ugyanakkor súlyosabban zajlanak le. A hagyományos kockázatszámító pontrendszerek rheumatoid arthritisek esetében alábecsülik a kockázatokat, így ezek valószínűsége jelentősen meghaladja az átlagnépességben tapasztalt előfordulási gyakoriságot. A hagyományos kockázati tényezőknél (életkor, magas vérnyomás, hyperlipidaemia, dohányzás, inaktivitás) túlmenően maga a gyulladásos alapbetegség független, önálló rizikófaktor, amely epidemiológiai adatokkal alátámasztva, legalább ötven százalékkal emeli a szív- és érbetegségek egyénileg számítható esélyét. A gyulladásos kockázat fő összetevői: az örökletes autoimmun háttér és a gyulladásos patológia. A rheumatoid arthritises CV rizikó több tekintetben inverze a hagyományos tényezőknek (rheumatoid paradoxon). A gyulladás mellett a lipidszintek csökkennek, a szöveti összetétel a testtömegindexszel fordítottan arányos (rheumatoid cachexia), obesitas hiányában is inzulinrezisztencia alakul ki és a zsírszövet citokinjei is növelik a CRP-szintet). A betegség aktivitása csökkenti a lipidszinteket, azonban a CV kockázat fennáll (lipid paradoxon). Ezek a tényezők felgyorsítják az atherosclerosis kialakulását (premature, accelerated atherosclerosis), amely az endotheldiszfunkcióban, az artériák falának merevségében, a szöveti keringés romlásában és az atheromás plakk növekedésében nyilvánul meg. Az endotheldiszfunkció és a vasoconstrictiv és vasodilatativ faktorok [angiotenzin II,

PGI2 (prosztaciklin), endotelin-1] egyensúlyának megbomlása indítja meg az érfal gyulladást. A nitrogén-monoxid csökkenése thrombocytá- és neutrofil granulocytá aggregációt, az érfal simaizomsejtjeinek proliferációját váltja ki. Az endothel aktivációja adhéziós molekulák megjelenéséhez vezet, ami monocyták letapadását és az oxidált LDL-koleszterin felhalmozásával habos sejtekké alakulását váltja ki. A habos sejtek aktív termelői a gyulladásos citokineknek, amelyek közvetítésével gyulladásos, majd heges plakk szűkíti az érfalat, és létrehozza az ismert tüneteket. A rheumatoid arthritises atherosclerosis az IL-1, TNF, IL-6 és CRP gyorsítja fel [13, 14]. Ezek a felismerések indították meg a rheumatoid arthritises CV rizikó csökkentésére irányuló törekvést. Az EULAR munkacsoportja megfogalmazta a CV kockázat kezelésének irányelveit, amelynek jelenleg közzétett megújítása az összegyűjtött adatok alapján az ajánlásokat kiterjeszti az ízületi gyulladásokra általában, így a spondylarthritisekre is. Szorgalmazza a speciális kockázat meghatározását, követését és az aktív kockázatkezelésre irányuló stratégiákat. Az ajánlás egyúttal javaslatokat tesz a kutatási irányokra is. Különösen figyelemreméltó, hogy a kutatási témajavaslatok között szerepel a betegségmódosítók CV kockázatot csökkentő hatásának vizsgálata [15].

Ezzel párhuzamosan már több közlemény és az ezeket összegező metaanalízisek egyértelműen tanúsították, hogy a rheumatoid arthritis hagyományos szintetikus betegségmódosító gyógyszerei közül az alacsony adagú konzekvens MTX-kezelésben részesülők CV morbiditása és mortalitása szignifikánsan alacsonyabb. Westlake és munkatársainak metaanalízise 1980 és 2008 között 18 értékelhető publikációt talált, amelyek ezt egybehangzóan és hitelesen bizonyították [16]. Micha és munkacsoportja rheumatoid arthritises, psoriasisos és psoriasisos arthritises betegek MTX-kezelése melletti CV eseményeket vizsgálták, 694 közleményből tízet találtak megfelelő bizonyító erejűnek. Az értékelt publikációk (6 amerikai és 4 európai tanulmány) 66 334 érintett közül 6235 CV beteget azonosítottak. Ezek alapján az MTX-kezelés mellett összesítve 21 százalékkal kevesebb CV betegség, ezen belül 18 százalékkal kevesebb szívinfarktus fordult elő [17]. Marks és Edwards munkájukban az MTX-kezelésnek az egyes CV betegségek és kapcsolt jelenségek előfordulására gyakorolt hatását betegségtípusonként elemezték (szívinfarktus, stroke, szívelégtelenség, metabolikus szindróma, koszorúér-átáramlás és carotis intima-media vastagság, hyperhomocystinaemia) és valamennyi aspektusban az MTX-szel kezelték kedvezőbb paramétereit találták igazoltnak [18]. Legújabbban Roubille munkacsoportja a legszélesebb meritésből, 1960 és 2012 közötti 2630 közleményből válogatott harminckét tanulmányt (rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és psoriasis), és értékelt a CV események bekövetkezése és az MTX, nem szteroid és szteroid gyulladáscsökkentő kezelés közötti kapcsolatot. Míg az MTX kedvezően befolyásolta a CV események bekövetkezését, a gyulladáscsökkentők növelték azt

[19]. Bár a metaanalízisekbe bevont közlemények között van némi átfedés, Popkova és munkacsoportja a CV epidemiológiai adatokon túlmenően, az MTX-kezelésnek a CV kockázattal kapcsolatba hozható metabolikus hatásait bemutató közléseket gyűjtötte össze [20]. A lipoproteinprofilra és az MTX-kezelés alatt a koleszterin-, triglicerid-, LDL- és HDL-koleszterin-szintek emelkednek, az apolipoproteinszintek csökkennek. A thrombocytaktiváció tényezőinek (CD62P és CXCL7) expressziója mérséklődik, a gyulladáskeltő citokinek (TNF, IL-6) szintje csökken. A T_{REG} -aktivitást javító FOXP3- és CTLA4-expresszió fokozódik. A szöveti adenoszint nő, az AMPK-közvetített citoprotektív anyagcsereutak aktiválódnak, a reverz koleszterintranszport fokozódik. Ezek az adatok igazolni látszanak azt a feltevést, hogy az MTX CV kockázatot csökkentő klinikai hatását az ismert metabolikus kaskád alapozza meg.

Az MTX CV kockázatot csökkentő hatásáról összegyűjtött empirikus megfigyelések vezettek egy nagyívű multicentrikus prospektív vizsgálat megtervezéséhez és elindításához. A Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT) azt tűzi ki célul, hogy magas CV kockázatú betegeken igazolja az MTX komplex metabolikus hatásmódján alapuló cardioprotektív hatását. A 3–5 éves követésre tervezett vizsgálatban bostoni, kaliforniai és kanadai centrumok gyűjtenek 7000 szívinfarktuson átesett, II. típusú diabetesben és metabolikus szindrómában szenvedő beteget, akik alacsony adagú MTX- vagy placebokezelést kapnak [21]. Hasonlóan tervezett vizsgálatban (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study, CANTOS) a canakinumab (IL-1-béta elleni monoklonális ellenanyag) placebóval szemben feltételezett hatásosságával kívánják igazolni az atherosclerosis gyulladástól való megvédését [22]. A két vizsgálat jelentősége abban áll, hogy eredményeik megnyithatják az utat a nem autoimmun CV betegségek progressziójának aktív megelőzése felé.

A methotrexat hozzájárulása a biológiai terápia hatásosságához

Az arthritisek biológiai terápiájának hatásosságát vizsgáló tanulmányok, metanalízisek egyértelmű következtetése, hogy a biológikum és MTX kombinációja eredményezi a legkedvezőbb betegségekimenetelt. Az MTX betegségmódosító pozíciója a biológikumok korszakában megerősödött, a terápiás stratégiák ajánlások középpontjában áll. A biológikum monoterápiában való adása csak MTX-intolerancia vagy -averzió esetén jön szóba. Az MTX szignifikánsan kimutatható adjuváns befolyást fejt ki a biológikumok túlnyomó többsége mellett. Ez elsősorban az MTX adenosin által közvetített általános antiproliferatív hatásmechanizmusával magyarázható [24]. Az MTX önálló hatása általában nincs kellően kihasználva. Az Egyesült Államokban 35 000 rheumatoid arth-

ritis diagnózishoz kapcsolt methotrexat- és biológiai gyógyszer rendelést elemeztek. Az esetek 44 százalékában az MTX-monoterápia átlagos adagja csak heti 15 mg volt. Közel 50 százalékukban az átlag 170 napi MTX-kezelést nem kielégítő hatása miatt biológikummal egészítették ki, és csupán 7 százalékuknál, átlag 534 nap után váltottak át subcutan adagolásra [25]. Kis esetszámú vizsgálatokban már korábban is felvetették, hogy az adekvát MTX-adagolással és a subcutan bevitellel a terápiás cél a betegek jelentős részénél bizonyos ideig elérhető, és így a biológiai terápia belépési aktivitási határát csak később érik el. Gottheil és munkatársai 1214 MTX-kezelt korai arthritises betegnél vizsgálták a biológiai terápia megkezdéséig eltelt időt. A hároméves követés alatt a subcutan MTX-kezelésben részesülők feleakkora mértékben bizonyultak elégtelenül reagálóknak és így a biológiai terápia jelöltjeinek, mint a per os mono- vagy kombinált MTX-kezelésben részesülők [26]. A randomizált klinikai gyógyszervizsgálatokban tervezett MTX-adagok is alacsonyabbak, ezért a hatásossági célpontok elérésének arányai a biológikumoknak kedveznek [27]. Az MTX magasabb adagjai monoterápiában és DMARD-kombinációkban a betegek egy részénél összehasonlíthatók, mintegy versenyképesek a biológikumok iránti átlagos válaszkészséggel [28, 29].

A biológiai terápiás készítmények késői hatásvesztése elsősorban a kezelés alatt indukált gyógyszerellenes (anti-drug antibodies, ADA) ellenanyagoknak tulajdoníthatók. Nemcsak a kiméraepitópok ellen termelődnek, hanem a befogadó immunrendszere az ellenanyag antigénspecifitását meghatározó hipervariábilis, a komplementartitást meghatározó régióját azonosítja idegenként. Egy készítményről másikkra való váltás után az új készítmény ellen gyakrabban jelennek meg ADA-k. A bioeredeti készítmény által indukált ADA-k éppen a nagymértékű hasonlóság miatt az originátor biohasonlójával keresztreakálnak, és éppúgy neutralizálják [30–32]. A neutralizáló ellenanyagok mellett a monoklonális Ig-k Fc-részével reagáló ADA-k is keletkeznek. Ezek a gyógyszermolekula szöveti kötődését, farmakokinetikáját módosíthatják, így okozhatnak hatásvesztést. Az anti-TNF készítmények indukálta immunogenitás a leggyakoribb (kivéve ez etanerceptet, valószínűleg a receptorkomponens mint saját struktúra, kevésbé immunogén). Az alternatív hatású készítményeket semlegesítő ADA-k ritkábbak.

A jelenség észlelésével párhuzamosan kitűnt, hogy az ADA-keletkezés ritkább azokban a betegeknél, akik a biológikum mellett MTX-kezelést is kaptak. Jani és munkatársai tizenegy tanulmány egybehangzó adatai alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az MTX rheumatoid arthritisekben, spondylarthritisekben és gyulladástól való megvédésben egyaránt mérsékli az immunogenitást, magasabb MTX-adagok mellett ritkább a hatásvesztés. Ezért azt javasolják, hogy psoriasisban és spondylarthritis ankylopoeticában is egészítsék ki MTX-szel a biológiai terápiát [33]. Burmester és munkatársai a CONCERTO vizsgálatban az adalimumab hatásossá-

gát a vele együtt adott MTX adagjának fényében vizsgálták. Ennek részeként elemezték a mérhető adalimumabszinteket, és a magasabb MTX-adagok mellett magasabb gyógyszer-szinteket találtak. Arra következtettek, hogy ez az MTX által gátolt ADA-indukcióval magyarázható [34]. Xu és munkatársai viszont arra mutatnak rá, hogy az MTX-biológikum kombináció mellett jelentősen nem gyakoribbak a fertőzések, azonban az MTX a biológikumok hatásának felerősítésével párhuzamosan azok infekciós kockázatait is fokozzák [35].

A biológiai terápia és az MTX hatásai azonban kölcsönös felerősítő kapcsolatban is állhatnak. Szekanecz és munkatársai kimutatták, hogy a multidrug resistance protein (MRP) család ABC-transzporterei proinflammatorikus tényezőként szerepelhetnek, és mint ilyeneknek, aktivitásuk a biológiai terápia alatt csökken. Ez viszont erősíti az MTX intracelluláris hatásait a biológiai terápia célsejtjeiben [36]. Összességében: a párhuzamos MTX-kezelés növeli a biológiai terápia hatékonyságát.

IRODALOM

- [1] Tian H, Cronstein BN: Understanding the mechanisms of action of methotrexate. *Bull NY Hosp Joint Dis* 2007; 65: 168-173.
- [2] Szekanecz Z, Meskó B, Poliska Sz, et al: Pharmacogenetics and pharmacogenomics in rheumatology. *Immunol Res* 2013; 56: 325-333.
- [3] Mikkelsen TS, Thorn CF, Snowdon JA, et al: PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 679-686.
- [4] Thornton CC, Al-Rahed F, Calay D, et al: Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 439-448.
- [5] Coomes E, Chan ESL, Reiss AB: Methotrexate in atherogenesis and cholesterol metabolism. *Cholesterol* 2011; ID 503028.
- [6] Thomas S, Fisher KH, Snowdon JA, et al: Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor. *PLOS One* doi:10.1371/journal.pone.0130078 July 1 2015.
- [7] Chen YH, Tsai CY, Huang PY, et al: Methotrexate conjugated to gold nanoparticle inhibits tumor growth in syngeneic lung tumor model. *Molecular Pharmaceutics* 2007; 4: 713-722.
- [8] Sibeko B, Choonara YE, du Toit LC, et al: Composite polylactic-methacrylic acid copolymer nanoparticles for the delivery of methotrexate. *Journal of Drug Delivery* ID 579629.
- [9] Tran TT, Wang T, Lin C, Tai Y: Synthesis of methotrexate-conjugated gold nanoparticles with enhanced cancer therapeutic effects. *Biochemical Engineering Journal* 2103; 78: 175-180.
- [10] Luo F, Li Y, Jia M, et al: Validation of a Janus role of methotrexate-based PEGylated nanoparticles in vitro. *Nanoscale Research Letters* 2014; 9: 363-376.
- [11] Slot AJ, Molinski SV, SPC Poole: Mammalian multidrug-resistance proteins (MRP-s): *Biochem Soc Essays Biochem* 2011; 50:179_207.
- [12] Micsik T, Lőrincz A, Baranyai Zs, et al: Decreased functional activity of multidrug resistance in primary colorectal cancer. *Diagnostic Pathol* 2015; 10: 26-35.
- [13] van der Heijden JW, Dijkmans BAC, Schepet RJ, Jansen G: Drug insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs – from bench to bedside. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 26-34.
- [14] Puttevels D, de Vusser P, Geusens P, Dens J: Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiol* 2014; 69: 111-118.
- [15] van Breukelen-van den Stoep DF, Klop B, van Zeven D, et al: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: How to lower the risk. *Atherosclerosis* 2013; 231: 163-172.
- [16] Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S et al: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Published Online First October 3 2016 doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
- [17] Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al: The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: systematic literature review. *Rheumatology* 2010; 49: 295-307.
- [18] Micha RM, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al: Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1362-1370.
- [19] Marks JL, Edwards CJ: Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 2012; 4: 149-157.
- [20] Roubille C, Richer V, Starnino T, et al: The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 480-489.
- [21] Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AZ, Nasonov EL: Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem* 2015; 22: 1903-1910.
- [22] Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH et al: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT): a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 2013; 166: 199-207.
- [23] Ridker PM: Closing the loop of inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials. *Transact Am Clin Climatol Ass* 2013; 124: 174-186.
- [24] Ruderman EM: The role of concomitant methotrexate in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis* 2013; 71(Suppl1): S29-S32.
- [25] O'Dell JR, Rohr M, Cohen SB, et al: Underuse of methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the United States (US): results of a comprehensive pharmaceutical claims analysis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(Suppl 10): ACR abstract
- [26] Gottheil S, Pope J, Schieir O, et al: Comparing initial treatment strategies with methotrexate on first use of biologic therapy: results from the Canadian early arthritis cohort. *EULAR 2016 Abstract OP0179*.
- [27] Durán J, Bockorny M, Dalal D, et al: Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* Published Online First 18 April 2016.

- [28] Kanters S, Druyts E, Millas EJ, Thorlund K: What drives the comparative effectiveness of biologics vs methotrexate in rheumatoid arthritis? Meta-regression and graphical inspection of suspected clinical factors. *Rheumatology* 2014; 53: 1264-1273.
- [29] Hazlewood GS, Bamabe C, Tomlinson G, et al: Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *Brit Med J* 2016; 353: i1777-1791.
- [30] Garcés S, Demengeot J, Benito-Garci E: The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1947-1955.
- [31] Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al: Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 165-178.
- [32] Mazilu D, Opris D, Gainaru C, et al: Monitoring drug and anti-drug levels: a rational approach in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents who experience inadequate response while being on a stable biologic treatment. *BioMed Res Internat* 2014; art ID 702701, dx.doi.org/10.1155/2014/702701
- [33] Farhangian ME, Feldman SR: Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 285-294.
- [34] Jani M, Barton A, Warren RB, et al: The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory disease. *Rheumatology* 2014; 53: 213-222.
- [35] Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al: Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERT trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1037-1044.
- [36] Xu Z, Davis HM, Zhou H: Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharma* 2015; 55(S3): S60-S74.
- [37] Szekanecz Z, Szántó S, Szűcs G, et al: ABC-transzporter multi-drug rezisztencia (MDR)-fehérjék aktivitása T- és B-lymphocytákban: a biológiai terápia hatékonyságának lehetséges biomarkerei rheumatoid arthritisben. *Magy Reumatol* 2016; 57: 183-184.

(Dr. Vereckei Edit, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, 1023 Budapest, Frankel Leó u. 38-40., vereckei.edit@orfi.hu)



4TH INTERNATIONAL CONGRESS ON
**CONTROVERSIES
 IN RHEUMATOLOGY
 & AUTOIMMUNITY**

JOIN US IN BOLOGNA

BOLOGNA, ITALY, 9-11 MARCH 2017

cora.kenes.com

CORA
 Autoimmunity Network Member

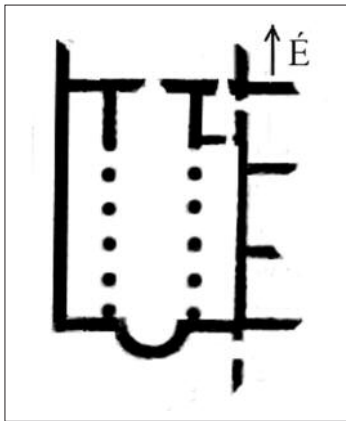
**AUTOIMMUNITY
 NETWORK**

Magyar emlékek Rómában

KRUTSAY MIKLÓS

Az Örök Város és Magyarország kapcsolatai Szent István király korára nyúlnak vissza.

XIX. János pápa a királynak adta gondozásba a vatikáni Szent Péter bazilika déli oldalán álló, Szt. István vértanúról nevezett templomot, amelyet ezután Santo Stefano [Minore] degli Ungarinak neveztek. (A közelben, a Vatikáni kertekben áll egy másik, hasonló nevű, nagyobb templom, a Santo Stefano Maggiore, amely az abesszinok nemzeti temploma.) A templom még II. István pápa alatt, a VIII. sz.-ban épült. 23 m hosszú, 2 × 4 oszlopos kis bazilika volt, félkörös apszissal, egyenes záródású mellékhajókkal, balról elől harangtoronnyal (1. ábra). 1058-ban keleti oldalához zárandokházat épít-



1. ábra
Az egykori Santo Stefano degli Ungari alaprajza

tettek. Plébániatemplom rangjával bírt. 1776-ban VI. Pius elhatározta, hogy a bazilikához nagy sekrestyét építtet, és ennek érdekében az épületegyüttest lebontatta. A templom oszlopait a bazilikát és a sekrestyét összekötő folyosó falába építették be. 1929-ben a folyosó külső falán a hajdani templomra és zárandokházra vonatkozó emléktáblát helyeztek el. (Később belülré is került egy tábla.) Kárpótlásként a Santo Stefano Rotondóban alakítottak ki egy Szt. István kápolnát. 1977-ben VI. Pál a Szt. Péter bazilika altemplomában (Grotte Vaticane) egy kőtárnak használt helyiséget adott át Lékai László bíborosnak, magyar kápolna létesítésére. A Magna Domina Hungarorum (Magyarok Nagyasszonya) kápolnát 1980-ban szentelték fel. A hátfal fém domborműve, Szűz Mária és Szt. István bronzszobra, Varga Imre alkotása. A falakon magyar szenteket ábrázoló márvány domborművek.

Az altemplomból rövid folyosók vezetnek a kupolapillérek

alatti négy kis kápolnához, amelyeket négy szentnek a kupolaterben álló hatalmas szobráról neveztek el. A Veronika-kápolna folyosóján az egyik mennyezetfreskón – a felirat szerint – egy magyar király hódol a bazilikában őrzött „Veronika kendője” ereklye előtt. Az 1627-ben készült képen feltehetően Nagy I. Lajos király látható, aki második nápolyi hadjárataiból hazatérőben, az 1350-es szentév alkalmából kereste fel Rómát. (A felirat tévesen említi IX. Bonifácot, mert ekkor Avignonban VI. Kelemen uralkodott.)

Zsigmond német-római császár és magyar király császárrá történt koronázásakor (1433) Rómában a Santi Quattro Coronati melletti kolostorban szállt meg. Koronázásának két jelenetét A. Averulino (Il Filarete) megörökítette a Szt. Péter bazilika bronz főkapuja bal szárnyának domborművén (1433–1445). Jobb oldalon a koronázás látható, baloldalt a pápa és a császár díszmenete halad az Angyalvár felé (2. ábra).



2. ábra
A Szt. Péter bazilika főkapujának részlete

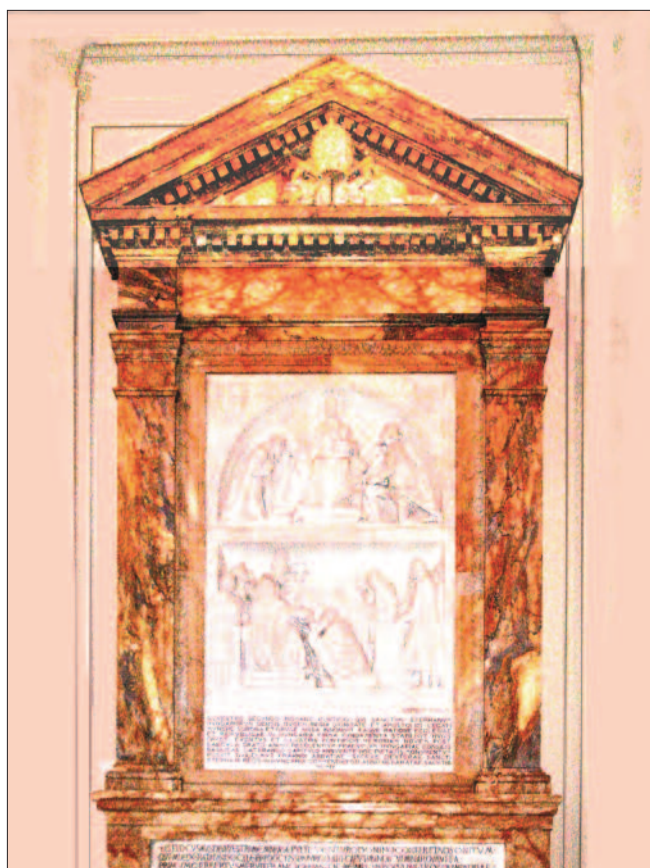
A bazilika főhajójának padozatán megjelölték a világ legnagyobb katolikus templomainak hosszúságát. Itt olvasható a 118 m hosszúságú esztergomi bazilika neve is (3. ábra).

A Lateráni Szent János bazilika főhajója jobb oldali második pillérének hátoldalán II. Szilveszter pápa (†1003) sienai sárga márvány síremlékét láthatjuk, amelyet 1909-ben, Fraknói Vilmos c. püspök megrendelésére Nalder Gyula tervei alapján Damkó József készített (4. ábra). Az alsó dombormű azt a jelenetet ábrázolja, amelyben a pápa Asztrik apát által koronát küld Szent István királynak. A dombormű egyes alakjaiban Fraknói, Damkó, Scitovszky János hercegprímás és Ferenc József ismerhetők fel. Az alsó sírfeliratot még IV. Szigisuz



3. ábra

Az esztergomi bazilika hosszúságának jelölése a Szt. Péter bazilika padozatán



4. ábra

II. Szilveszter síremléke

pápa készítette. A római nép azt tartja, hogy a kőlap verejtékezik és mögüle csontok zörgése hallatszik, amikor egy pápa halálán van.

Fraknói Vilmos hagyatékából vásárolta meg 1927-ben a magyar állam a Borromini által újjáépített Falconieri Palotát (Via Giulia, 1), amely a Pápai Magyar Egyházi Intézet és a Római Magyar Akadémia székhelye lett, otthont nyújtva egyházi és világi magyar ösztöndíjasoknak.

A magyar eredetű pálos rend már 1350-ben megjelent Rómában. 1404-től övék volt a San Salvatore in Onda (Via dei Pettinari, 57) templom. Innen költöztek 1445-ben a San Biagio dell'Anellohoz, majd 1478-ban a Santo Stefano Rotondo mellé. A magyarok egyik temploma volt a Santo Stefano in Piscinula (Via dei Banchi Vecchi) is, amelyet 1864-ben lebontottak.

Az V. sz.-ből származó Santo Stefano Rotondo al Celio körtemplomot 1454-től, a mellette lévő Sant'Erasmus (Szt. Erazmus) kolostort 1478-tól birtokolták a pálosok. Minthogy a török hódoltság miatt szétszilált rend nem tudta az épületeket gondozni, 1579-ben a pápa átadta ezeket a jezsuiták által vezetett Collegium Hungaricumnak, amelyet azonban már 1580-ban egyesített a német kollégiummal. A templom ma is a Collegium Germanico-Hungaricumé. A bejáratától balra az első kápolnában temették el Kelemen pálos perjelt, aki 1473-tól 1495-ig a Szt. Péter bazilika apostoli gyóntatója volt. A második kápolnát Szt. István király és Remete Szt. Pál tiszteletére szentelték. A közepén elhelyezkedő főoltár körüli korlát egyik freskója azt ábrázolja, hogy István király anyjának, Saroltának álmában megjelenik Szt. István vértanú, és megjövendőli fia születését. A korlát mellett a padozaton Lászlai János gyulafehérvári főesperes, apostoli penitenciárius sírlapja, aki 1523-ban, 75 éves korában, pestisben halt meg (5. ábra). A latin sírfelirat szerint: Vándor, ne csodálkozz, hogy



5. ábra

Lászlai János sírlapja



6. ábra
A Szent István Ház

aki a fagyos Dunánál született, most római sírban nyugszik: Róma mindnyájunk hazája. Mindszenty József hercegprímás – 1946-tól 1975-ig a templom tituláris bíborosa – szerette volna visszaszerezni a kis kolostort magyar zarándokház számára, de óhajta nem teljesült (az épület most egy apácarendé). Helyette a külföldre szakadt, és ott gazdag örökséghez jutott Fáy Erzsébet pénzadományából, Zágon József és Mester István római magyar prelátsók szervezőmunkájával épült meg a Szent István Zarándokház (Via del Casaletto, 481, 6. ábra).

Szintén a pálosok temploma volt a San Paolo Primo Eremita (Remete Szt. Pál) templom (Via A. De Pretis, 95). A mellette lévő zarándokházzal együtt 1668-ban épült. A XVIII. sz. végén C. Orlandi újjáépítette (7. ábra). Amikor Magyarországon II. József császár betiltotta a rend működését, Lengyelországot pedig felosztották, a rend nem tudta többé a templomot fenntartani. Az olasz állam 1873-ban világi célokra kisajátította. Egyhajós barokk templom volt, három oltárral. Homlokzatát a pálosok címere díszítette (két oroszlán között pálmafán ülő holló). Ezt, az oroszlánokat megtartva, a savoyai-piemonti királyi ház címerévé faragták át. A pillérfőknél látható oroszlánfej és holló szintén a pálosok címerére emlékeztet.

A Santa Croce e San Bonaventura (Via dei Lucchesi, 3) mellett álló apácarendház kápolnáját a XII. sz.-i San Nicola in



7. ábra
A hajdani Remete Szt. Pál templom

Porcis maradványából alakították ki. Ennek kriptájában található Corvin Mátyás király Erzsébet nevű dajkájának kicsiny sírköve. Mátyást hatéves koráig ő nevelte.

A Santa Maria Maggiore bazilika bal oldali – templom nagyságú – Borghese-kápolnájában jobbról VIII. Kelemen, balról V. Pál pápa síremléke. Az ezeket díszítő domborművek közül az előbbin a jobb alsó, az utóbbin a bal alsó a magyarországi törökellenes harc jeleneteit ábrázolja.

A Caracalla fürdői mögött épült Santa Balbina templomban (Viale G. Bacelli-Via Santa Balbina) temették el Váncsa Istvánt, a 24. esztergomi érseket, az első magyar bíborost (†1270), aki később Palestrina suburbicarius püspöke lett, és a viterbói konklávében halt meg. A S. Balbina jelenleg Erdő Péter bíboros, esztergomi érsek címtemploma.

A Gianicolo-dombon, Garibaldi szobrának közelében, a garibaldisták szoborparkjában találjuk a kalandos életű Türr István tábornok (1825–1906) mellszobrát (8. ábra).

Róma számos magyar papnak, szerzetesnek adott menedéket, akiket a Rákosi-rendszer üldözött el hazájukból. Többen évek alatt az egyházi ranglétra magas fokára emelkedtek. Tóth K. János művészettörténészt lateráni kanonokká és a Sancta Sanctorum-kápolna őrévé nevezték ki. Neve a Mindszenty-perben is szerepelt. A római templomokról írt könyve a „Római virágszedés”. Csertő Sándor a Szent Hivatal Kongregációjának levéltárosa, majd főügyésze és a Szt. Péter ba-



ziliká kanonoka, Zágon József a Pápai Magyar Egyházi Intézet vezetője és a S. Maria Maggiore bazilika kanonoka lett. Messter István pápai kamarás a Papi Kongregációban viselt magas tisztséget és igazgatója volt a Szent István Zarándokháznak. Prokop Péter pap és festőművész számára a Zarándokház biztosított évekig szállást és műtermet. Rákos Rajmond minorita szerzetes, a Szt. Péter bazilika magyar gyóntatója több könyvet írt a XVII. sz.-ban élt rendtársáról, Kelemen Didákról, akinek boldoggá avatását haláláig szorgalmazta. Tomek Vince elnyerte a piarista rend generálisának tisztségét. Ruppert József két évtizedig a piarista rend generális asszisztense és a Zarándokház igazgatója volt. Kovách T. Angelus kapucinus atya 1973–1999-ig az olaszországi magyarok főlelkészeként működött. Nevezettek és még sokan mások mindig segítettek a Rómába látogató vagy a város iránt érdeklődő távoli magyaroknak.

8. ábra
Türr István mellszobra

Tudta-e Ön?

Vannak orvosláshoz kapcsolódó olyan találmányok, amelyeket magyar (származású) ember talált ki, de ez a tény kevésbé ismert.

Kőszegi Mártony Károly tartható a légzőkészülék felfedezőjének. 1783-ban született, katona, hadmérnök volt, sőt az MTA levelező tagja lett. Tűzoltók számára tervezett olyan készüléket, amely megvédi használóját az aknafolyosó gázaitól. Várostromok aknaharcaiban, később tűzoltásnál lehetett használni. 1830-ban készült el találmányával, amely alapvetően egy fejre húzható bőrsák volt, amibe sűrített levegőt vezetett. Sokan, tévesen, a gázálc feltalálójának vélik, pedig a két készülék merőben eltérő. A gázálc egy szűrő segítségével a szabadból jövő levegőt tisztítja meg, Kőszegi légzőkészüléke viszont sűrített levegőt vagy palackban tárolt oxigént adagolt. Így valóban, ez a találmány lehet a mai légzőkészülékek őse.

Kabay János a morfin előállításának atyja. 1896-ban született. A Műegyetem Vegyészmérnöki karára iratkozott be, de a háború miatt nem tudta elvégezni, egy hajdúnánási patikában dolgozott. 1923-ban lett gyógyszerész, és négy év múlva alapította meg az Alkaloida Vegyészeti Gyárat. Mák-

ból, ún. „zöld eljárással” vonta ki a morfiomot. Sokáig az elismertség elmaradt és pénzügyi nehézségekkel küzdött, végül 1930-ban a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság konferenciáján tartott előadása győzte meg a közönséget a felfedezés fontosságáról. A kivonás lényege, hogy a zöld mákot rögtön a virágzás után aratták le, és még a helyszínen kivonták belőle a hatóanyagot. Préselés után vizes kivonatot készítettek. Később kiderült, hogy a zöld mákból való kivonás gazdaságtalan és bonyolult. 1931-ben száraz mákszalmából, az értéktelen hulladékból vonta ki a morfiomot, amely tényleg meghozta számára a világsikert.

Lindmayer István fedezte fel a tű nélküli oltókészüléket. Egy összetett rugós szerkezetet alkotott, melynek segítségével a hatóanyag egy, az injekciós tű átmérőjénél jóval kisebb fúvókán, 400 km/h sebességgel jut be a bőr alá. Az ilyen készülékek már évtizedekkel előtte ismertek voltak. A Lindmayer-modell előnye kis méretében és könnyű használatában rejlik. A feltaláló 1975-ben Kanadába emigrált, és 2002-re készítette el patronos készülékét.

Szekanecz Zoltán

Hajdan volt – ma már alig ismert – kisebb gyógyfürdőink (ahogy a képes levelezőlapok emléküket megőrizték) 4.

JAKÓ JÁNOS

A régi, ma már alig ismert hazai gyógyfürdőinket bemutató, négyrészesre tervezett cikksorozat jelenlegi, immár utolsó részében ismét hat olyan egykori gyógyfürdőt fogom röviden ismertetni, amelyekről vagy nem esik szó Csiffáry Gabriella korábban már többször említett „Régi magyar fürdővilág” című könyvében (Torda Sóbányafürdő, Zsögödfürdő), vagy leírásuk megtalálható ugyan, de kép nem szemlélteti őket (Sibrai fürdő, Szobránc-fürdő, Tarcsa-fürdő, Zajzon-fürdő). Az ismertetést most is egy-egy öreg (80–110 éves) képes levelezőlap bemutatásával igyekszem szemléletesebbé tenni. Az idézőjelben szereplő szavak, kifejezések és a korabeli írásmód is a már végérvényesen letűnt kor hangulatát szeretné felidézni. A gyógyfürdők (és a képes levelezőlapok) alfabetikus sorrendben követik egymást. A bemutatott képeslapok – az eddigiekhez hasonlóan – gyűjteményemből származnak.

Sibrai fürdő: Az egykori Szepes vármegye szepesváraljai járásában (ma Szlovákia), Szepesváralja közelében, 506 m magasan fekvő kis fürdőt Sivabrada-fürdő néven is emlegették. Forrásainak fürdésre és ivásra egyaránt alkalmas, kénes-meszes savanyúvizét leginkább köszvényes panaszok ellen használták, de vese- és húgyhólyag-bántalmakban, gyomor- és bélhurutban is sikeresen alkalmazták. A fürdőtelep két épületből állt, 10 vendégszobával, 14 „fürdőkamrával” és vendéglővel, egész évben fogadott vendégeket. A legolcsóbb fürdők közé tartozott, a szepesi káptalan tulajdonában volt.

A „Liecivé kúpele – Heilbad Sivabrada. Gyógy – fürdő.”

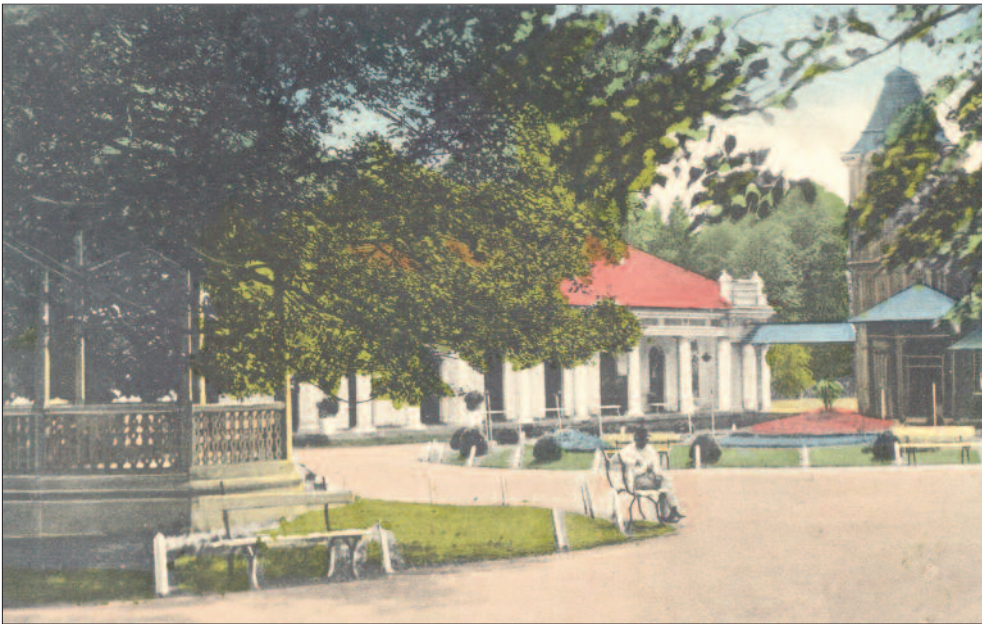
feliratos képes levelezőlapon a „SIBRA GYÓGY FÜRDŐ” elnevezésű fürdőépület látható, mellette egyemeletes, függőfolyosós, verandás vendégház, az udvaron asztal mellett ülő kisebb társaságok figyelhetők meg. A képeslapot 1932. június 15-én Szepesváralján adták fel (1. ábra).

Szobránc-fürdő: Az egykori Ung vármegyében, a szobránci járásban (ma Szlovákia) található Szobránc község közelében fekszik. Egyike Közép-Európa legrégebb fürdőinek, nevét már 1330-ban említették az oklevelek. A fürdőtelepen lévő 12 épületben összesen 127 lakó- és 22 fürdőszoba állt a vendégek rendelkezésére. Forrásainak glaubersós-kénes, sós hideg vizét gyomor- és bélhurut, aranyeres panaszok, köszvény és idült bőrbetegségek kezelésére alkalmazták. Volt iszapfürdője is. A korabeli ismertetők „Szobráncz”-fürdőt „a máj-, gyomor- és bélbetegek magyar Karlsbadja”-ként emlegetik. A május 15-től szeptember 15-ig tartó fürdőszézon idején a fürdő területén posta- és táviróhivatal is működött. Az 1900-as évek elején dr. Russay Gábor Lajos volt a fürdő orvosa.

A „SOBRANCE. Kúpel. Fürdő.” feliratú képes levelezőlap középső részén a fürdőház oszlopos tornácos épülete látható, amit fedett folyosó köt össze egy sajátos megjelenésű, a fő forrást, a „gyógykutat” magában foglaló tornyos épülettel, a pavilonnal. A park egyik padján fehér öltönyös úr ül, a képeslap bal oldalán zenepavilon jellegzetes képe figyelhető meg. A Trianoni békeszerződést követő években készülhetett, pontos korát nem lehet megállapítani, mert a bélyeget,



1. ábra
„Liecivé kúpele – Heilbad
Sivabrada./ Gyógy – fürdő.”



2. ábra
„SOBRANCE. Kúpel. Fürdő.”

amin a postabélyegző dátuma volt, leáztatták, csupán a feladás helye („SOBRANCE”) olvasható a bélyegző képeslapon megmaradt részén (2. ábra).

Tarcsa-fürdő: Egykor igen népszerű fürdőhely volt a hajdani Vas vármegye felsőőri járásában (ma Ausztria), Tarcsa község mellett, 347 m magasságban. Gyógyforrásainak vizét 1620-tól ivásra, 1650-től fürdésre is használták. 1750-től a Batthyányiak birtoka volt, 1830 után épült ki fürdőhelyé, modern vízgyógyintézete 1905-ben létesült. A gyógyfürdőt ismertető 1911-es prospektus szerint „Az összes épületek, teretek és utak villanynyal vannak világítva. Csatornázás és vízvezeték az egész telepen be van vezetve”. A fürdő legfőbb gyógyereje – világhírű vaslápján kívül – szénasavban rendkívül gazdag glaubersós-vasas és sós-vasas forrásaiban rejlett. Nyolc forrása volt, a fürdők készítéséhez valamennyinek a vizét használták, ivókúrára azonban csakis a Károly-, Ferencz- és Miksa-forrás vize volt alkalmas.

A „gyógyjavaslatok” között „a női ivarszervek” betegségei, vérszegénység, „a vérkeringési szervek bajai”, légző- és emésztőszervi betegségek, „a vizeleti szervek bajai”, ízületi és idegbántalmak egyaránt szerepeltek. A hangsúly az ivókúrán volt, de használtak melegített savanyúvízfürdőket, valamint vaslápfürdőket is, utóbbiak elsősorban „női bajokban” bizonyultak hasznosnak. Korabeli vélemények szerint Tarcsa, mint „női gyógyfürdő”, az első helyen állt a hazai gyógyfürdők között, emiatt méltán nevezhették „Magyarország Franzensbadjának.” Ugyanakkor mint „szívgyógyfürdő” is az első között szerepelt. A modern fürdőtelep 110 szobával várta a fürdővendégeket, akik számára olvasó- és társalgóterem, számos újság, zongora, táncterem, teniszpálya, állandó fürdőzenekeg biztosított szórakozási lehetőséget. A fürdőidény május 15-től szeptember 30-ig tartott. Az 1910-es évek elején Tarcsa-fürdőn két állandó fürdőorvos, dr. Barta Kornél (nőorvos) és dr.

Glück Gyula (a vízgyógyintézet vezetője) működött. A fürdőtelep központjában, a „Gyógytéren” gyógyszertár is volt.

A „Tarcsa-fürdő. Gyógyudvar” feliratos, több mint 100 éves képes levelezőlap impozáns emeletes fürdőépület, a „Gyógyudvar” jellegzetes képét mutatja, előtte elegáns urak beszélgetnek, sétálnak, tőlük balra egy szintén elegáns öltözetű karcsú hölgy és egy karikával játszó fehér ruhás, fehér kalapos kislány látható. A postabélyegző tanúsága szerint a lapot 1912. július 3-án adták fel Tarcsán. A képeslap küldője a fürdőről az alábbiakat írta nagykarolyi ismerősének: „... szép nagy fürdő, a vidékénél azonban szebbet is láttam már. A fő hogy a fürdő és ivó vize nagyon jó vasas. Vendég sok” (3. ábra).

Torda Sóbányafürdő: Az egykori Torda-Aranyos vármegye (ma Románia) székhelyének, Tordának a határában, egymástól mintegy 700–800 m távolságban két fürdője volt, az Aknafürdő és a Bányafürdő. A fürdők – az első részben ismertetett Görgény-Sóakna fürdőhöz hasonlóan – a beomlott hajdani sóbányák felett keletkező sóstavak mellé épültek. Erre utal elnevezésük is. Érdemes megjegyezni, hogy a tordai sósfürdők gyógyító hatását már a rómaiak is ismerték. Az Aknafürdőnél található öt sóstó egyike, a Dörgő, ingyenes népfürdőül szolgált, a kabinokkal ellátott többi tó a fürdővendégek rendelkezésére állt. A Bányafürdő nagy előnye meleg kádfürdőiben rejlett. A tordai sósfürdőket sikerrel alkalmazták „Csuzos és köszvényes bántalmak, görvélykór és vérszegénység, női betegségek, visszamaradt izzadmányok, aranyeres bajok, idegbajok különféle esetei és a légzőszervek bántalmái ellen.” A városi tanács felügyelete alatt álló fürdőtelep parkjában hetente kétszer cigányzenekar játszott, a társalgóteremben zongora is volt, ugyanitt különböző hírlapok álltak a vendégek rendelkezésére. A fürdőszezon május elejétől szeptember végéig tartott, a fürdő orvosa az 1900-as évek elején Torda városi tisztii főorvosa, dr. Szentkirályi Lajos volt.



3. ábra
„Tarsa-fürdő. Gyógyudvar”

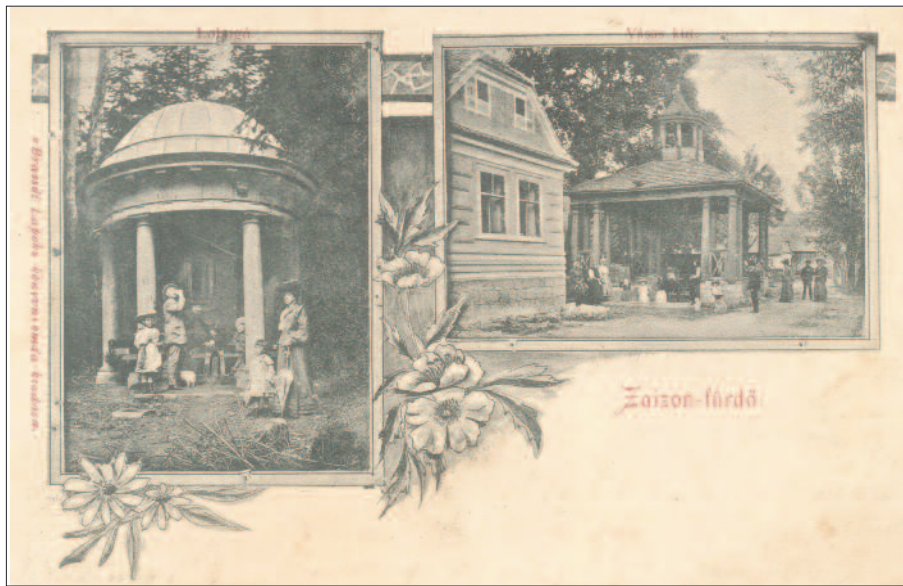
A „Sóbányafürdő Torda” feliratú képes levelezőlapon két nagyobb és néhány kisebb épület figyelhető meg. Előbbiek közül az emeletes, erkélyes, nagyobbik épület szállodának néz ki, a másik – jellegzetes felépítése és formája alapján – fürdőépületnek. Az utóbbi előtt nők és férfiak álldogálnak. (A háttérben sejthető sóstavak sivár környezete azzal magyarázható, hogy a körülöttük lévő területeket a só közelsége miatt nem lehetett fásítani.) A jól olvasható postabélyegző szerint a lapot 1918. március 23-án, Tordán adták fel (4. ábra).

Zajzon-fürdő: Zajzon a Brassó-környéki csángófalvak egyike. Az egykori Brassó vármegye hétfalusi járásában (ma Ro-

mánia), 680 m magasságban található falu ásványvízforrásai egy kis fürdőtelep kialakítását tették lehetővé. Az 1800-as években Zajzonnak három gyógyforrása volt (Ferdinánd-, Ferenc- és Lajos-forrás), jódot is tartalmazó földes-vasas savanyú- és égvényes-sós savanyúvizüket légzőszervi hurutos betegségek, gyomor- és bélhurut, női bajok és vérszegénység kezelésére használták. A fürdőtelep 1912-ig Brassó tulajdonában volt, amikor is a csángók „Nagyasszonya” (Sípos Jánosné Bereczki Anna) megvásárolta a várostól, és jelentősen továbbfejlesztve közkedvelt klimatikus üdülőhellyé és gyógyfürdővé tette. Az ekkor megnyitott Béla-forrás felmelegített vizét bevezették a fürdőházba, ahol meleg és hideg ásvány-



4. ábra
„Sóbányafürdő Torda”



5. ábra
„Zajzon-fürdő.”

vízfürdőkön kívül férfi és női uszoda is volt. A „Concordia” nagyvendéglőben olvasóterem, a fürdő tágas parkjában tenispálya, hinták „és más testedző tornaszervelvények felnőttek és gyermekek számára” álltak a fürdővendégek rendelkezésére, akiket naponta, reggel 7–9 és délután 5–7 óra között a parkban zene szórakoztatott. A szezon június 15-től szeptember 15-ig tartott, a fürdő orvosa ebben az időben dr. Adorján Jenő volt.

A „Zajzon-fürdő.” feliratú, közel 110 éves képes levelezőlap a XIX. sz. végére – XX. sz. elejére jellemző „hosszúcímzésű” lapok közé tartozik, miután másik oldalán csak a címzésnek és a bélyegnek van helye. A kétrészes „mozaik lap” bal oldali képe az oszlopokon álló díszes kupolával fedett Lobogó-forrás előtt álló gyerekeket és felnőtteket ábrázol, a férfi forrásvizet iszik. A jobb oldali képen szerényebb kinézetű, beépített padlásterű épület mellett egy másik, az előzőtől eltérően kialakított – ugyancsak fedett – ivóvízforrás, a Vasas kút figyelhető meg, körülötte álldogáló nőkkel, férfiakal és gyerekekkel. A bélyegen jól olvasható a feladás helyét és idejét jelző „ZAJZON/907/JUL/ 23” postai bélyegző. Emellett még két másik bélyegző is látható ugyanezen az oldalon. A „BRASSÓ/907 JUL 23” jelzi, hogy a lap még aznap Brassóba érkezett, a „GYULA-FEHÉRVÁR/907/JUL/ 24” pedig azt bizonyítja, hogy a feladást követő napon már a címzett lakhelyén, Gyulafehérváron volt. (Ma ez biztosan több időt venne igénybe ...) (5. ábra).

Zsögödfürdő: Zsögöd az egykori Csík vármegye felcsiki járásában (ma Románia), Csíkszeredától mintegy 2 km-re fekvő kisközség. A Hargita tövében, 648 m magasan, az Olt jobb partján létesült fürdőjének négy ivó borvízkútja és több szabad forrása volt. Égvényes-földes-jódos, vasat is tartalmazó szénsavas vizét „Emésztési zavar minden alakjában, a nyálkahártyarendszer idült hurutos bántalmainál, altesti véreredény pangásnál, csúz, görvély- és hugycső bántalmaknál, fekélyek és bőrkiütéseknél, idegbántalom, vérszegénység,

sápkór stb. betegségeknél kitűnő hatással alkalmazták.” Zsögödfürdő korabeli véleménye szerint „csak szerény igényeknek felel meg”, a fürdőtelep „egy pár nagyon szerény külsejű” épületből: vendéglőből, fürdőházból állt csupán. Ezekben meleg és tükörfürdők, valamint 22 (más források szerint 40) szoba állt a vendégek rendelkezésére. A fürdőt az Anna-forrás látta el vízzel.

A „Zsögödfürdő.” feliratos, 111 éves, „hosszúcímzésű” képes levelezőlapon fából épített, zsindelel fedett, falusias jellegű földszintes épületek láthatók, a körülöttük elterülő bokros-fás udvaron az előtérben két férfi áll, a bal oldali épület előtt egy férfi és két nő alakja fedezhető fel (6. ábra). A lapot a jól olvasható bélyegző szerint 1905. június 5-én adták fel Csíkszeredán és a sepsiszentgyörgyi posta bélyegzője már másnap, június 6-án igazolta megérkezését.

A most ismertetett hat hajdani gyógyfürdők közül egy (Tarcsa-fürdő) ma Ausztriában, kettő (Sibrai fürdő és Szobránc-fürdő) Szlovákiában, három pedig (Torda Sóbányafürdő, Zajzon-fürdő és Zsögödfürdő) Romániában van. Vajon mi lett a sorsuk? A II. világháború bombázásainak áldozatává vált Tarcsa-fürdő (Bad Tatzmannsdorf) az 1960-as években kezdődött, éveken át tartó nagy építkezéseknek köszönhetően mára Burgenland legnagyobb fürdőhelye, s egyúttal Ausztria legjelentősebb szívgyógyintézete lett. A Sibrai fürdőről nem sikerült újabb adatokat találnom. A Vihorlát lábánál fekvő Szobránc-fürdő (Sobranec képele) 1944-ben jórészt elpusztult épületei helyett korszerű újakat építettek, ma is a fürdeni vágyók rendelkezésére áll. A Torda melletti fennsíkon található Tordafürdő (Baile-Turzii) modern strand, fürdőépületek, vendéglők várják a látogatókat. Zajzon-fürdőben (Baile Zizin) komoly hanyatlás tapasztalható, jóllehet ásványvíz-palackozója most is működik. Zsögödfürdő (Baile Jigodin) az 1950-es években kezdődött modernizálás és bővítés ellenére 1990 után már csak „takaréklángon” működik.



6. ábra
„Zsögödfürdő.”

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

- Ausztria (Útikönyvek), második, javított kiadás. Panoráma, 1971.
 Barta Kornél (szerk.): Tarcsa gyógyfürdő és vízfogyintézet (a magyar Franzensbad) ismertetője. Weiss L. és fia, Budapest, 1911.
 Csehszlovákia (Útikönyvek). Panoráma, 1973.
 Csiffáry Gabriella: Régi magyar fürdővilág. Helikon Kiadó, Budapest, 2004.
 Erdős József: Magyar fürdő-kalauz. Hatodik kiadás. Engländer és Társa Könyvnyomtató Műhelye, Tata, 1911.
 Jakó János: Tarcsa gyógyfürdő és vízfogyintézet („Kívánatra díjtalan prospektus”). Magy Belorv Arch 2010; 63: 118-122.

- Nagy Zoltán: A Felvidék fürdőinek lexikona. KT Könyv- és Lapkiadó, Révkomárom, 2004.
 Papp Samu, Hankó Vilmos (szerk.): A Magyar Birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A Magyar Balneológiai Egyesület kiadványa, Budapest, 1907.
 Révai Nagy Lexikona. Az ismeretek enciklopédiája. I–XXI. kötet. Révai Testvérek Irodalmi Intézet Részvénytársaság, Budapest, 1911–1935.
 Románia (Útikönyvek), 2. átdolgozott kiadás. Panoráma, 1973.
 Zsigmond Enikő, Kiss Melitta, Pápai Ferenc (szerk.): Székelyföld gyógyfürdőinek és borvizeinek térképe. 1. kiadás. Budapest/Csikszereida, 2004.

Immunológiai szótár

csersavas vörösvérsejtteszt Antitest kimutatására és mérésére szolgáló igen érzékeny **passzív agglutinációs teszt**. Az erythrocyták csersavval való kezelése fokozza agglutinációs képességüket és elősegíti a szolúbilis fehérjékhez való tapadást.

csíramentes Baktériumok és azoknál nagyobb organizmusok teljes hiányában nevelt élőlények. Vírusoktól való izolálást sokkal nehezebb elérni.

csontvelő A csontok üregeit kitöltő lágy szövet. A vörös csontvelő aktívan haemopoeticus (vagyis vérképző), és a fejlődő csontban, a bordákban, a csigolyákban és a hosszú csontokban található. A keringő vér valamennyi sejtjét és részecskéjét (prekurzorait) tartalmazza, valamint megakaryocytákat, reticulumsejteket, **makrofágokat** és **plazmasejteket**. **Lymphocyta-össejteket** is tartalmaz, és ez a **B-lymphocyták** és a **prae-T-lymphocyták** (de nem az érett **T-lymphocyták**) keletkezésének elsődleges helye felnőttekben. Felnőtt állatokban a vörös velő nagy részét zsírszövet váltja fel, amit sárga velőnek nevezünk.

csoportimmunitás Számos tényező tartozik e fogalomkörbe, amelyek állatok vagy emberek nagy, természetes csoportjának fertőzéssel szembeni ellenálló képességét eredményezik. A **specifikus**

immunitáshoz esetleg semmi köze sincs. Csoportimmunitást eredményezhet pl. a tiszta ivóvíz, a szennyvízelvezetés stb. A pestisjárványok megszűnése napjainkra pl. az ember-bolha-patkány kontaktuslánc megszakadásának eredménye. A specifikus immunitás is szerepet játszhat azonban a csoportimmunitásban: ha a csoport keletlen nagy hányada immúnis, a fertőzés nem terjed tovább.

csupasz lymphocyta szindróma A SCID autoszomális recesszív formája, amelyre az **MHC-II-molekulák** génexpressziójának hiánya jellemző. Az immunrendszer sejtjein alig vagy egyáltalán nem jelennek meg a HLA-DP, -DQ vagy HLA-DR antigének (lásd **HLA hisztokompatibilitási rendszer**), aminek következtében a **CD4+ T-sejtek** felé tökéletlen **antigénprezentálás**, **immunhiányos állapot**, fertőzésekkel szembeni nagyobb fogékonyság jellemző.

CTL-4 Az **Ig-szupercsaládba** tartozó, **I. típusú transzmembránfehérje**. Aktivált **T-sejteken** található. A **B-sejteken** és egyéb **járulékos sejteken** levő **CD80**-hoz kötődik. Szerkezete, funkciója, elhelyezkedése a kromoszómán és génelrendeződése hasonló a **CD28**-éhoz.

Cunningham-féle plakktechnika **Plakk-képző sejtek** kimutatására szolgáló módszer, amelyet vörösvérsejtek tárgy- és fedőlemez között agar nélkül képzett rétegén végeznek.



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

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

SIMPONI (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyszói 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 gyulladási objektív tüneteit mutató (melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol) súlyos, aktív, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA) kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn. 4. Középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa (CU) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint v. az azatioprint is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálták, ill. azokkal szemben orvosi ellenjavallat áll fenn. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis (tbc) v. egyéb súlyos 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 útmutatónak megfelelően. A klinikai válasz rendszerint 12-14 hét (3-4 dózis) után jelentkezik. Ha ebben az időszakban nem mutatkozik sem-

milyen terápiás előny, a kezelés folytatását át kell gondolni. **Figyelmeztetések:** Infekciók: a kezelés előtt, alatt és befejezése után akár 5 hónapig gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tbc-t is. A TNF-gátlót kapók fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A kezelés előtt vizsgálni kell az aktív v. inaktív (látens) tbc és a HBV-fertőzés meglétét. Aktív tbc: SIMPONI-kezelést tilos kezdeni. Látens tbc: megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt. A SIMPONI-kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell az aktív tbc-re utaló panaszokat és tüneteket. SIMPONI-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell a reaktiválódás jeleire. A HBV reaktiválódásának megelőzésére TNF-gátlóval egyidejűleg adott antivirális terápia hatásossága nem ismert. A HBV reaktiválódása esetén a SIMPONI-kezelést meg kell szakítani, és hatásos antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek: TNF-gátlókkal kezelteknél a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdését gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben rosszindulatú daganat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A 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 tényezővel rendelkező betegeknek. Pangásos szívelégtelenség: körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). Neurológiai események: demyelinizációs 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 felzési 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-poziti-

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 tőjének 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, hyperszenzitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hypertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípóló légzés, bronchialis hyperaktivitás), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominális fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladási 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/992/11/061).

Referenciák: 1. SIMPONI alkalmazási előírás, 22/06/2015 EMA/H/C/992/11/061



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



Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2017				
január 18-20.	Anyagcsere csontbetegségek - 2017	Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika	Prof. dr. Lakatos Péter, dr. Takács István.	lakatos.peter@med.semmelweis-univ.hu
január 28-29.	Kórszerű lehetőségek a fizioterápiában IV.	Hévíz/Honvédkórház	Prof. dr. Sandra Sándor, dr. Mester Ádám	katasztrofa@med.semmelweis-univ.hu
január 30-február 9.	Klinikai immunológia és allergológia I. Elmélet	Budapest	ORFI, prof. dr. Poór Gyula	poor.gyula@orfi.hu
február 10.	Mozgásszervi MR tanfolyam	Hévíz	Dr. Kulisch Ágota	agotakulich@gmail.com
február 11.	Fiatal Orvostudósok III. Továbbképző Napja	Budapest, ORFI	Dr. Hontvári Livia	www.osteoporosis.hu
február 23-25.	V. Budapesti Immunológiai Fórum (BIF5)	Budapest	Dr. Nagy György	gyorgyngy@gmail.com; www.congress-ervice.hu
március 2-5.	EWRR (European Workshop of Rheumatology Research)	Athén	EWRR	www.ewrr.org
március 3.	Az onkológia és reumatológia kapcsolódási területei	Hévíz	Prof. dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
március 3-4.	Fizioterápia és környezet	Budapest (Honvédkórház)	Prof. dr. Bender Tamás	katasztrofa@med.semmelweis-univ.hu
március 9-11.	CORA 4 (4th Controversies of Rheumatology and Autoimmunity)	Bologna	Prof. Andrea Doria, Kenes	cora2017.kenes.com
március 23.	Reumatológiai ultrahang tanfolyam (szakorvosjelölteknek kötelező)	Budapest	Prof. dr. Géher Pál, dr. Nagy György	reuma.tanszek@irgalmas.hu
március 26-29.	12th International Congress on SLE & 7th Asian Congress on Autoimmunity (ACA)	Melbourne	Kenes	lupus2017.org
március 31-április 1.	XV. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	(Pécs)	Prof. dr. Czifják László	czifjak.laszlo@pte.hu

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
március 30-április 1.	Lézerterápia 2017	Budapest (Honvédkórház)	Prof. dr. Sandra Sándor, dr Mester Ádám	katasztrofa@med.semmelweis-univ.hu
április 20-21.	Haladás a reumatológia, immunológia és oszteológia területén	Budapest, Héliá	ORFI, prof. dr. Poór Gyula	poor.gyula@orfi.hu
május 5.	MRE Észak-Kelet Magyarországi Szekció tudományos ülése	Ózd	Dr. Nagy Katalin	nagykatalindr@gmail.com
május 8-11.	Fizioterápia II. tanfolyam (rehab., szakorvosjelölteknek kötelező)	Budapest	Prof. dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
május 22-június 1.	Klinikai immunológia és allergológia II. Gyakorlat	Budapest	ORFI, prof. dr. Poór Gyula	poor.gyula@orfi.hu
május 25-27.	Oszteológiai Kongresszus	Balatonfüred	Dr. Szekeres László	www.osteoporosis.hu
június 14-17.	EULAR kongresszus	Madrid	EULAR	www.eular.org
szeptember 13.	REAKTOR reumatológiai továbbképzés	Siófok	MRE	www.mre.hu, www.congress-service.hu/mre
szeptember 14-16.	MRE vándorgyűlés	Siófok	MRE	www.mre.hu, www.congress-service.hu/mre
november 5-7.	American College of Rheumatology Annual Congress (ACR)	San Diego, USA	ACR	www.rheumatology.org
november 24-26.	Magyar Balneológiai Egyesület vándorgyűlése	Mórahalom	Prof. dr. Géher Pál	www.balneologia.hu
november 26-27.	6th Latin American Congress on Autoimmunity (LACA)	Cancun, Mexikó	Kenes	laca2017.kenes.com
II. félév	Kötelező szinten tartó tanfolyam (reumatológia)	Budapest	Prof. dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
II. félév	Kötelező szinten tartó tanfolyam (fizioterápia)	Budapest	Prof. dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2018				
február 23–25.	DROP7 (ortopédia, reumasebészet, gerontoreumatológia)	Debrecen, Kölcsey Központ	Prof. dr. Szekanez Zoltán	http://www.congress-service.hu/2018/drop7/index.html
március	XVI. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	(Pécs)	Prof. dr. Czirják László	czirjak.laszlo@pte.hu
I. félév	Kötelező szinten tartó tanfolyam (reumatológia)	Szeged	Dr. Kovács László	office.reumak@med.u-szeged.hu
április/május	Kötelező szinten tartó tanfolyam (reumatológia)	Pécs	Prof. dr. Czirják László	czirjak.laszlo@pte.hu
május 16–20.	11th International Congress on Autoimmunity	Lisszabon	Kenes	autoimmunity.kenes.com
szeptember 20–22.	MRE 90. éves jubileumi vándorgyűlése	Budapest	MRE	www.mre.hu
2019				
I. félév	Kötelező szinten tartó tanfolyam (reumatológia)	Debrecen	Prof. dr. Szekanez Zoltán	reuma.titkarsag@med.unideb.hu
2020				
I. félév	Kötelező szinten tartó tanfolyam (reumatológia) (cikluszáró)	Budapest	Prof. dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu

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

Útmutató szerzőinknek

Az Immunológiai Szemle lektorált folyóirat, amelyben eredeti közleményeket, összefoglaló tanulmányokat, esetismertetések, cikkreferátumokat, klinikai vizsgálatok eredményeit, kongresszusi beszámolókat, vegyes híreket és közérdekű leveleket jelentetünk meg az elméleti, klinikai immunológia és reumatológia tárgy körében. A lap a Magyar Immunológiai Társaság (MIT) hivatalos sajtóorgánuma is.

A kéziratokat csak elektronikusan (e-mailben; papíralapon nem szükséges) a főszerkesztőnek küldjék: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu.

A kéziratot Word fájlként, a lehető legkevesebb formázással készítsék el. A táblázatokat és az ábrákat ne illesszék a szövegbe, azokat a kézirat végén (az irodalomjegyzék után) vagy külön file-ban mellékeljék. Az ábrák címeit, leírását kérjük külön listában tüntessék fel.

A kézirat szerkezetét illetően első-, másod- és harmadrendű alcímet fogadunk el. A kéziratokat a következő tagolással készítsék: címlap, összefoglalás, szöveg, támogatás, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék, ábraszöveg, táblázatok.

A dolgozat lektorálás utáni, végleges változatát is elektronikus formában kérjük.

Az eredeti közlemények és összefoglaló tanulmányok terjedelme az irodalomjegyzéket, ábrákat és táblázatokat nem számítva maximum 8 szabvány oldal (15 000 karakter) legyen, maximum 10 képpel, illetve táblázattal és 50 irodalmi hivatkozással. A rövid közlemények, esetismertetések, cikkreferátumok hossza maximálisan 3 oldal (5000 karakter), legfeljebb 5 illusztrációval és 20 irodalommal. A helyesírást tekintve az MTA Helyesírási Bizottságának állásfoglalását tartjuk vezérfonalnak. Az írásmódról az Akadémiai Kiadó Orvosi helyesírási szótárában tájékozódhatnak. A rövidítéseket a szövegben az első megjelenés helyén, a rövidítendő kifejezés után, zárójelben tüntessék fel először. Külön rövidítésjegyzéket csak 20-at meghaladó számú rövidítés esetén kérünk. A laboratóriumi vizsgálatok eredményét lehetőleg SI-egységekben kell megadni.

A címlap tartalmazza a dolgozat címét (maximum 100 karakter, rövidítés nélkül); a szerzők teljes nevét, munkahelyét; a levelező szerző címét, telefon- (esetleg fax-) számát, e-mail címét; a futócímet legfeljebb 40 karakter hosszúságban.

Az összefoglalás (magyar és angol nyelven, mely utóbbihoz az angol címet is meg kell adni) egyenként maximum 300 szó, ne tartalmazzon rövidítéseket. Az eredeti közlemények esetén a tagolás: Célkitűzés; Betegség és módszerek; Eredmények; Következtetések. Összefoglaló közleményeknél nem szükséges az absztraktok tagolása. Az összefoglaló a dolgozat legfontosabb megállapításait és a munka számszerű eredményeit tartalmazza. Az összefoglalók után maximum öt kulcsszót kell feltüntetni (magyar és angol nyelven).

Szöveg: Az eredeti közlemény szerkezete: Bevezetés; Betegség és módszerek; Eredmények; Megbeszélés. Az esettanulmányoknál: Bevezetés; Esetismertetés; Megbeszélés. Összefoglaló közleményeknél az egyes témakörök képezik a fejezeteket.

A statisztikai módszereket olyan részletesen kell leírni, hogy a hozzáértő olvasó a vizsgálat tervezését és kivitelezését meg tudja ítélni, továbbá az eredményeket az eredeti adatok alapján ellenőrizni tudja. Állatkísérleteknél meg kell adni az állatok pontos identifikációját, gyógyszerek alkalmazásánál a dózist és a felhasználás indokait, klinikai vizsgálatoknál a betegcsoportot jellemző statisztikai adatokat és a válogatás módszerét. Humán és állatkísérleteknél meg kell jelölni az etikai engedély forrását.

Az irodalomjegyzékben csak publikált adatokra hivatkozhatnak. (Közlésre már elfogadott cikk esetén in press megjelöléssel). Kerüldendő az absztraktra hivatkozás. A tételeket a hivatkozás sorrendjében, arab számokkal jelöljék. A társszerzők neveinél három szerző után az „et al” kifejezést használják. A folyóiratok nevének rövidítésénél az Index Medicus szabályai az irányadók. Könyvfejezet és könyv esetén meg kell adni a fejezet és/vagy a könyv szerzőit (szerkesztőit), címét, a kiadót, a kiadó városát, a kiadás évét és az oldalszámot.

Közlemény:

1. Kiss B, Nagy G: Pathogenesis of lung cancer. *Oncology Res* 2008; 45: 1123-1129.
2. Kiss B, Nagy G, Közepes B, et al: Pathogenesis of lung cancer. *Oncology Res* 2008; 45: 1123-1129.

Könyvfejezet:

1. Cymbalta K, Rogers H: Spine disorders. In: Gross SD, Minor B (eds): *Rheumatology*. Birkhauser, Basel; 2006; pp 822-862.

Könyv:

1. Gross SD, Minor B (eds): *Rheumatology*. Birkhauser, Basel, 2006.

Ábrák, táblázatok: Az ábrákat digitálisan (jpeg, tif vagy bmp formátumban), csatolt fájlként kérjük elküldeni. A táblázatokat lássák el címmel, a rövidítéseket adják meg.

Kísérőlevél: A szerzők nyilatkozzanak, hogy a dolgozat első közlés, amelyet az Immunológiai Szemle számára közlésre ajánlanak; tartalmát valamennyi szerző ismeri, azzal egyetért, köztük érdekütközés nincs; a cikk megjelenése esetén a közlés jogáról lemondanak; támogatás, érdekltség, érdekellentét feltüntetése indokolt. A levelet a levelező szerző írja alá a társszerzők nevében is nyilatkozva. Írásbeli engedély szükséges, ha már közölt adatot, ábrát használnak fel.

Kefelenyomat: A kefelenyomat a véglegesnek szánt verziót tartalmazza, melyet közlés előtt pdf formátumban kapnak meg a szerzők. Változtatásra vonatkozó kéréseiket egyértelmű, elektronikus úton eljuttatott formában jelezzék (pdf-buborékokba írt szöveggel, a nyomtatott formára írva hagyományos korrektúra-jellekkel, majd szkennelve; szöveges felsorolással a hely pontos megjelölésével).

Határidők (zárójelben a megjelenés ideje): 1. szám: február 28./29. (március 31.), 2. szám: május 31. (június 30.), 3. szám: augusztus 31. (szeptember 30.), 4. szám: november 30. (december 31.).

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 antagonistá. 80 mg tocilizumab 4 ml-ben, 200 mg 10 ml-ben, 400 mg 20 ml-ben injekciós üvegenként. **Gyógyszerforma:** koncentrátum oldatos infúzióhoz. **Terápiás javallatok:** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív reumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumor nekrozis faktor (TNF) antagonistára kezelésre. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható. A RoActemra olyan 2 éves, vagy annál idősebb, aktív szisztémás juvenilis idiopathiás artritiszben (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 artritiszben (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 betegeknél, ill. kéthetente egyszer 12 mg/kg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások megtalálhatók a részletes alkalmazási előírásban. **pJIA-s betegek:** A javasolt adagolás négyhetente egyszer 8 mg/ttkg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. négyhetente egyszer 10 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív, súlyos fertőzések. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások RA-ban:** Felső légúti fertőzések, cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster, conjunctivitis, gastritis, bőrkütés, fejfájás, szédülés, máj transzaminázok emelkedése, hipertensio, neutropenia, thrombocytopenia, hypercholesterinaemia. **SJIA és pJIA-ban:** felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, hányinger, hasmenés, infúziós reakciók, fejfájás, máj transzamináz értékek emelkedése, neutrofilszám-csökkenés, vérelemzészettség-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 antagonistá. **Gyógyszerforma:** oldatos injekció. **Terápiás javallatok:** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív reumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumor nekrozis faktor (TNF) antagonistára kezelésre. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás módja:** RA-s betegek: A RoActemra javasolt adagja 162 mg hetente egyszer, szubkután adva. Az intravénásról a szubkután gyógyszerformára átváltó betegek az első szubkután dózist az eredeti útemezés 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, hipertonia és emelkedett ALT voltak. A szubkután adagolt tocilizumab esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás tocilizumab ismert biztonsági profiljával, új vagy vártan mellékhatást nem tapasztáltak. **Gyógyszerköcsönhatás:** A 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 CYP450 enzim által metabolizáló gyógyszereket szedő betegeket, mert a terápiás hatás fenntartásához dózismelésre lehet szükség. **Figyelmeztetések:** Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél 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:** „J” – az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer. **TB támogatás mértéke:** A Termék az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozás kérdéseiről szóló 9/1993 (IV.2.) NM rendelet 1/A sz. melléklete alapján a tételes elszámolás alá eső gyógyszerek körébe tartozik. **www.telees.oep.hu Fogyasztói ár:** IV kiszerezések: 209.318,- Ft /400mg 1x, 105.179,- Ft/200mg/1x, 42.695,- Ft/80mg/1x EU tkvi szám: EU/1/08/492/001, EU/1/08/492/003, EU/1/08/492/005. RoActemra SC bruttó fogy ár: 309287 Ft; EU/1/08/492/007 **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.

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

HUMIRA injekciós toll

Kéymelmes¹ Kíméletes^{1,2*}

Megbízható^{1,3,4**}



Betegeknek fejlesztve.

Indoklás:

1. Kivitz A et al.: Clinical assessment of pain, tolerability, and preference of an autoinjection pen versus a prefilled syringe for patient self-administration of the fully human, monoclonal antibody adalimumab: the TOUCH trial. Clin Ther. 2006; 28(10):1619-29.
2. Borrás-Blasso J et al.: Acceptability of switching adalimumab from a prefilled syringe to an autoinjection pen. Expert Opin Biol Ther. 2010; 10(3):301-7.
3. Kivitz A et al.: Humira pen: a novel autoinjection device for subcutaneous injection of the fully human monoclonal antibody adalimumab. Expert Rev Med Devices 4(2), 109-116 (2010).
4. Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban alkalmazásai előírás (EU/1/03/256/016) 2016. június 24.

* Az injekció beadása okozta fájdalom szignifikánsan kisebb mértékű, mint előretöltött fecskendő esetében.

** A beadó eszköz megbízhatóságát, biztonságos alkalmazását szolgálja az aktíváló gomb idő előtti kioldását akadályozó szilikonok védőkapuk és kapukáncs, a N1 védő szűrő védőkapuk és a titrével, a gyógyszer állagát láthatóvá lévő kompartmentek valamint a beadás folyamatát jelző sárga indikátor.

Kód: HUMUR160189 • Lezárás dátuma: 2016. 08. 07.

Rövidített alkalmazási előírás Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (EU/1/03/256/003)

ATC-kód: L04BD04 **Működés és mennyiség** **dózisérték:** 40 mg adalimumab előretöltött fecskendőben. **Terápiás javallatok.** **1. Rheumatoid arthritis:** metotrexáttal együtt adagolva javallott középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexát, nem hatékonyak. Súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezelték metotrexáttal. A Humira metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiával is alkalmazható. A Humira csakniként a ritén (metotrexát) izületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra. **2. Juvenilis idiopátiás arthritis:** **2.1 Polyarticuláris juvenilis idiopátiás arthritis:** metotrexáttal kombinálva a polyarticuláris juvenilis idiopátiás arthritis kezelésére javallott olyan gyermekknél (8 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló reumaellenes szernél (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). **2.2 Entesiszisszoid arthritis:** az aktív, entesiszisszoid arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták. **3. Arthritis psoriásica:** javallott felnőttkori aktív és progresszív arthritis psoriásica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápia sikerrel. A Humira riténfelvételével igazoltan csökkent a perifériás izületi károsodások progresszióját a betegség súlyosságát szimmetrikus alkarokba és kezekbe érintő betegek körében, valamint javítja a fizikai funkciókat. **4. Axialis spondylitis:** **4.1 Spondylitis ankylopoetica (SPA):** felnőttkori súlyos aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg nem reagál megfelelően a hagyományos kezelésre. **4.2 Spondylitis ankylopoetica (SPA) megelőző riténkezeléssel nem járó axialis spondylitis:** riténkezelés az olyan felnőttkori súlyos axialis spondylitisben szenvedő betegeknek, akiknél az SPA-nak megfelelő riténkezelés nem mutatható ki, de a gyulladási objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MRI vizsgálatokkal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre vagy a fizioterápiával. **5. Crohn-betegség:** középsúlyos és súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegnek, akik nem reagáltak a kortikoszteroid és/vagy immunuszuppresszív szerrel végzett teljes és adokváltó kúrára, vagy akiknél a szerek alkalmazása orvosi szempontból elengedhetetlen. **6. Gyermekekre Crohn-betegség:** közepesen súlyos aktív Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekknél (8 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a primer etnoid kezelést, és egy kortikoszteroid és/vagy egy immunomoduláns, vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak. **7. Colitis ulcerosa:** felnőttkori, középsúlyos-súlyos, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegnek, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathiopurinra (AZA) nem mutattak megfelelő terápia választ, vagy nem tolerálták ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból elengedhetetlen ezen gyógyszerek adása. **8. Psoriasis:** javallott olyan felnőtt betegek, közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus, plakos psoriasisban szenvedő betegek, akik alkalmazásuk a szisztémás kezelésre. **9. Gyermekekre plakos psoriasis:** súlyos hidradematisz supportiva kezelésére javallott olyan felnőtt betegknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás kezelésre. **10. Hidradematisz supportiva:** súlyos hidradematisz supportiva kezelésére javallott olyan felnőtt betegknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás kezelésre. **11. Dvulitis:** nem fertőzéses eredetű, intermedier, posterior és panovitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegknél, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegknél, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid kezelés nem alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás:** **1. Rheumatoid arthritis:** felnőttkorban 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal szubkután injekció formájában. A metotrexát-folytatása javallott a Humira-val való kezelés ideje alatt. Monoterápiában hatáscsökkenés esetén a dózis hetenkénti 40 mg-ra emelhető. **2. Polyarticuláris juvenilis idiopátiás arthritis:** 2-12 éves korig 24 mg/tesztisztén m², kéthetente, legfeljebb egyszer adott 20 mg adalimumab (2-4 éves betegek esetén) és kéthetente legfeljebb egyszer adott 40 mg adalimumab (4-12 éves betegek esetén) szubkután injekció formájában, a 13-17 éves serdülő adagja a testfelülettől függően minden második héten 40 mg. **2.2 Entesiszisszoid arthritis:** A Humira ajánlott adagja entesiszisszoid arthritisben szenvedő betegeknek 6 éves kortól 24 mg/tesztisztén m². A maximális egyszeri adag kéthetente adott 40 mg adalimumab szubkután injekció formájában. Az injekció felvételét a beteg magassága és testtömege alapján kell meghatározni. **3. Arthritis psoriásica:** vagy 4. axialis spondylitis: 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal szubkután injekcióban. **5. Kétsúlyos-súlyos Crohn-betegség:** felnőttkorban 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal szubkután injekció formájában. **6. Gyermekekre Crohn-betegség:** 40 kg alatti betegek: indukciós kezelés: a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg, a 4. héten 40 mg, a 6. héten 40 mg, a 8. héten 40 mg, a 10. héten 40 mg, a 12. héten 40 mg, a 14. héten 40 mg, a 16. héten 40 mg, a 18. héten 40 mg, a 20. héten 40 mg, a 22. héten 40 mg, a 24. héten 40 mg, a 26. héten 40 mg, a 28. héten 40 mg, a 30. héten 40 mg, a 32. héten 40 mg, a 34. héten 40 mg, a 36. héten 40 mg, a 38. héten 40 mg, a 40. héten 40 mg, a 42. héten 40 mg, a 44. héten 40 mg, a 46. héten 40 mg, a 48. héten 40 mg, a 50. héten 40 mg, a 52. héten 40 mg, a 54. héten 40 mg, a 56. héten 40 mg, a 58. héten 40 mg, a 60. héten 40 mg, a 62. héten 40 mg, a 64. héten 40 mg, a 66. héten 40 mg, a 68. héten 40 mg, a 70. héten 40 mg, a 72. héten 40 mg, a 74. héten 40 mg, a 76. héten 40 mg, a 78. héten 40 mg, a 80. héten 40 mg, a 82. héten 40 mg, a 84. héten 40 mg, a 86. héten 40 mg, a 88. héten 40 mg, a 90. héten 40 mg, a 92. héten 40 mg, a 94. héten 40 mg, a 96. héten 40 mg, a 98. héten 40 mg, a 100. héten 40 mg, a 102. héten 40 mg, a 104. héten 40 mg, a 106. héten 40 mg, a 108. héten 40 mg, a 110. héten 40 mg, a 112. héten 40 mg, a 114. héten 40 mg, a 116. héten 40 mg, a 118. héten 40 mg, a 120. héten 40 mg, a 122. héten 40 mg, a 124. héten 40 mg, a 126. héten 40 mg, a 128. héten 40 mg, a 130. héten 40 mg, a 132. héten 40 mg, a 134. héten 40 mg, a 136. héten 40 mg, a 138. héten 40 mg, a 140. héten 40 mg, a 142. héten 40 mg, a 144. héten 40 mg, a 146. héten 40 mg, a 148. héten 40 mg, a 150. héten 40 mg, a 152. héten 40 mg, a 154. héten 40 mg, a 156. héten 40 mg, a 158. héten 40 mg, a 160. héten 40 mg, a 162. héten 40 mg, a 164. héten 40 mg, a 166. héten 40 mg, a 168. héten 40 mg, a 170. héten 40 mg, a 172. héten 40 mg, a 174. héten 40 mg, a 176. héten 40 mg, a 178. héten 40 mg, a 180. héten 40 mg, a 182. héten 40 mg, a 184. héten 40 mg, a 186. héten 40 mg, a 188. héten 40 mg, a 190. héten 40 mg, a 192. héten 40 mg, a 194. héten 40 mg, a 196. héten 40 mg, a 198. héten 40 mg, a 200. héten 40 mg, a 202. héten 40 mg, a 204. héten 40 mg, a 206. héten 40 mg, a 208. héten 40 mg, a 210. héten 40 mg, a 212. héten 40 mg, a 214. héten 40 mg, a 216. héten 40 mg, a 218. héten 40 mg, a 220. héten 40 mg, a 222. héten 40 mg, a 224. héten 40 mg, a 226. héten 40 mg, a 228. héten 40 mg, a 230. héten 40 mg, a 232. héten 40 mg, a 234. héten 40 mg, a 236. héten 40 mg, a 238. héten 40 mg, a 240. héten 40 mg, a 242. héten 40 mg, a 244. héten 40 mg, a 246. héten 40 mg, a 248. héten 40 mg, a 250. héten 40 mg, a 252. héten 40 mg, a 254. héten 40 mg, a 256. héten 40 mg, a 258. héten 40 mg, a 260. héten 40 mg, a 262. héten 40 mg, a 264. héten 40 mg, a 266. héten 40 mg, a 268. héten 40 mg, a 270. héten 40 mg, a 272. héten 40 mg, a 274. héten 40 mg, a 276. héten 40 mg, a 278. héten 40 mg, a 280. héten 40 mg, a 282. héten 40 mg, a 284. héten 40 mg, a 286. héten 40 mg, a 288. héten 40 mg, a 290. héten 40 mg, a 292. héten 40 mg, a 294. héten 40 mg, a 296. héten 40 mg, a 298. héten 40 mg, a 300. héten 40 mg, a 302. héten 40 mg, a 304. héten 40 mg, a 306. héten 40 mg, a 308. héten 40 mg, a 310. héten 40 mg, a 312. héten 40 mg, a 314. héten 40 mg, a 316. héten 40 mg, a 318. héten 40 mg, a 320. héten 40 mg, a 322. héten 40 mg, a 324. héten 40 mg, a 326. héten 40 mg, a 328. héten 40 mg, a 330. héten 40 mg, a 332. héten 40 mg, a 334. héten 40 mg, a 336. héten 40 mg, a 338. héten 40 mg, a 340. héten 40 mg, a 342. héten 40 mg, a 344. héten 40 mg, a 346. héten 40 mg, a 348. héten 40 mg, a 350. héten 40 mg, a 352. héten 40 mg, a 354. héten 40 mg, a 356. héten 40 mg, a 358. héten 40 mg, a 360. héten 40 mg, a 362. héten 40 mg, a 364. héten 40 mg, a 366. héten 40 mg, a 368. héten 40 mg, a 370. héten 40 mg, a 372. héten 40 mg, a 374. héten 40 mg, a 376. héten 40 mg, a 378. héten 40 mg, a 380. héten 40 mg, a 382. héten 40 mg, a 384. héten 40 mg, a 386. héten 40 mg, a 388. héten 40 mg, a 390. héten 40 mg, a 392. héten 40 mg, a 394. héten 40 mg, a 396. héten 40 mg, a 398. héten 40 mg, a 400. héten 40 mg, a 402. héten 40 mg, a 404. héten 40 mg, a 406. héten 40 mg, a 408. héten 40 mg, a 410. héten 40 mg, a 412. héten 40 mg, a 414. héten 40 mg, a 416. héten 40 mg, a 418. héten 40 mg, a 420. héten 40 mg, a 422. héten 40 mg, a 424. héten 40 mg, a 426. héten 40 mg, a 428. héten 40 mg, a 430. héten 40 mg, a 432. héten 40 mg, a 434. héten 40 mg, a 436. héten 40 mg, a 438. héten 40 mg, a 440. héten 40 mg, a 442. héten 40 mg, a 444. héten 40 mg, a 446. héten 40 mg, a 448. héten 40 mg, a 450. héten 40 mg, a 452. héten 40 mg, a 454. héten 40 mg, a 456. héten 40 mg, a 458. héten 40 mg, a 460. héten 40 mg, a 462. héten 40 mg, a 464. héten 40 mg, a 466. héten 40 mg, a 468. héten 40 mg, a 470. héten 40 mg, a 472. héten 40 mg, a 474. héten 40 mg, a 476. héten 40 mg, a 478. héten 40 mg, a 480. héten 40 mg, a 482. héten 40 mg, a 484. héten 40 mg, a 486. héten 40 mg, a 488. héten 40 mg, a 490. héten 40 mg, a 492. héten 40 mg, a 494. héten 40 mg, a 496. héten 40 mg, a 498. héten 40 mg, a 500. héten 40 mg, a 502. héten 40 mg, a 504. héten 40 mg, a 506. héten 40 mg, a 508. héten 40 mg, a 510. héten 40 mg, a 512. héten 40 mg, a 514. héten 40 mg, a 516. héten 40 mg, a 518. héten 40 mg, a 520. héten 40 mg, a 522. héten 40 mg, a 524. héten 40 mg, a 526. héten 40 mg, a 528. héten 40 mg, a 530. héten 40 mg, a 532. héten 40 mg, a 534. héten 40 mg, a 536. héten 40 mg, a 538. héten 40 mg, a 540. héten 40 mg, a 542. héten 40 mg, a 544. héten 40 mg, a 546. héten 40 mg, a 548. héten 40 mg, a 550. héten 40 mg, a 552. héten 40 mg, a 554. héten 40 mg, a 556. héten 40 mg, a 558. héten 40 mg, a 560. héten 40 mg, a 562. héten 40 mg, a 564. héten 40 mg, a 566. héten 40 mg, a 568. héten 40 mg, a 570. héten 40 mg, a 572. héten 40 mg, a 574. héten 40 mg, a 576. héten 40 mg, a 578. héten 40 mg, a 580. héten 40 mg, a 582. héten 40 mg, a 584. héten 40 mg, a 586. héten 40 mg, a 588. héten 40 mg, a 590. héten 40 mg, a 592. héten 40 mg, a 594. héten 40 mg, a 596. héten 40 mg, a 598. héten 40 mg, a 600. héten 40 mg, a 602. héten 40 mg, a 604. héten 40 mg, a 606. héten 40 mg, a 608. héten 40 mg, a 610. héten 40 mg, a 612. héten 40 mg, a 614. héten 40 mg, a 616. héten 40 mg, a 618. héten 40 mg, a 620. héten 40 mg, a 622. héten 40 mg, a 624. héten 40 mg, a 626. héten 40 mg, a 628. héten 40 mg, a 630. héten 40 mg, a 632. héten 40 mg, a 634. héten 40 mg, a 636. héten 40 mg, a 638. héten 40 mg, a 640. héten 40 mg, a 642. héten 40 mg, a 644. héten 40 mg, a 646. héten 40 mg, a 648. héten 40 mg, a 650. héten 40 mg, a 652. héten 40 mg, a 654. héten 40 mg, a 656. héten 40 mg, a 658. héten 40 mg, a 660. héten 40 mg, a 662. héten 40 mg, a 664. héten 40 mg, a 666. héten 40 mg, a 668. héten 40 mg, a 670. héten 40 mg, a 672. héten 40 mg, a 674. héten 40 mg, a 676. héten 40 mg, a 678. héten 40 mg, a 680. héten 40 mg, a 682. héten 40 mg, a 684. héten 40 mg, a 686. héten 40 mg, a 688. héten 40 mg, a 690. héten 40 mg, a 692. héten 40 mg, a 694. héten 40 mg, a 696. héten 40 mg, a 698. héten 40 mg, a 700. héten 40 mg, a 702. héten 40 mg, a 704. héten 40 mg, a 706. héten 40 mg, a 708. héten 40 mg, a 710. héten 40 mg, a 712. héten 40 mg, a 714. héten 40 mg, a 716. héten 40 mg, a 718. héten 40 mg, a 720. héten 40 mg, a 722. héten 40 mg, a 724. héten 40 mg, a 726. héten 40 mg, a 728. héten 40 mg, a 730. héten 40 mg, a 732. héten 40 mg, a 734. héten 40 mg, a 736. héten 40 mg, a 738. héten 40 mg, a 740. héten 40 mg, a 742. héten 40 mg, a 744. héten 40 mg, a 746. héten 40 mg, a 748. héten 40 mg, a 750. héten 40 mg, a 752. héten 40 mg, a 754. héten 40 mg, a 756. héten 40 mg, a 758. héten 40 mg, a 760. héten 40 mg, a 762. héten 40 mg, a 764. héten 40 mg, a 766. héten 40 mg, a 768. héten 40 mg, a 770. héten 40 mg, a 772. héten 40 mg, a 774. héten 40 mg, a 776. héten 40 mg, a 778. héten 40 mg, a 780. héten 40 mg, a 782. héten 40 mg, a 784. héten 40 mg, a 786. héten 40 mg, a 788. héten 40 mg, a 790. héten 40 mg, a 792. héten 40 mg, a 794. héten 40 mg, a 796. héten 40 mg, a 798. héten 40 mg, a 800. héten 40 mg, a 802. héten 40 mg, a 804. héten 40 mg, a 806. héten 40 mg, a 808. héten 40 mg, a 810. héten 40 mg, a 812. héten 40 mg, a 814. héten 40 mg, a 816. héten 40 mg, a 818. héten 40 mg, a 820. héten 40 mg, a 822. héten 40 mg, a 824. héten 40 mg, a 826. héten 40 mg, a 828. héten 40 mg, a 830. héten 40 mg, a 832. héten 40 mg, a 834. héten 40 mg, a 836. héten 40 mg, a 838. héten 40 mg, a 840. héten 40 mg, a 842. héten 40 mg, a 844. héten 40 mg, a 846. héten 40 mg, a 848. héten 40 mg, a 850. héten 40 mg, a 852. héten 40 mg, a 854. héten 40 mg, a 856. héten 40 mg, a 858. héten 40 mg, a 860. héten 40 mg, a 862. héten 40 mg, a 864. héten 40 mg, a 866. héten 40 mg, a 868. héten 40 mg, a 870. héten 40 mg, a 872. héten 40 mg, a 874. héten 40 mg, a 876. héten 40 mg, a 878. héten 40 mg, a 880. héten 40 mg, a 882. héten 40 mg, a 884. héten 40 mg, a 886. héten 40 mg, a 888. héten 40 mg, a 890. héten 40 mg, a 892. héten 40 mg, a 894. héten 40 mg, a 896. héten 40 mg, a 898. héten 40 mg, a 900. héten 40 mg, a 902. héten 40 mg, a 904. héten 40 mg, a 906. héten 40 mg, a 908. héten 40 mg, a 910. héten 40 mg, a 912. héten 40 mg, a 914. héten 40 mg, a 916. héten 40 mg, a 918. héten 40 mg, a 920. héten 40 mg, a 922. héten 40 mg, a 924. héten 40 mg, a 926. héten 40 mg, a 928. héten 40 mg, a 930. héten 40 mg, a 932. héten 40 mg, a 934. héten 40 mg, a 936. héten 40 mg, a 938. héten 40 mg, a 940. héten 40 mg, a 942. héten 40 mg, a 944. héten 40 mg, a 946. héten 40 mg, a 948. héten 40 mg, a 950. héten 40 mg, a 952. héten 40 mg, a 954. héten 40 mg, a 956. héten 40 mg, a 958. héten 40 mg, a 960. héten 40 mg, a 962. héten 40 mg, a 964. héten 40 mg, a 966. héten 40 mg, a 968. héten 40 mg, a 970. héten 40 mg, a 972. héten 40 mg, a 974. héten 40 mg, a 976. héten 40 mg, a 978. héten 40 mg, a 980. héten 40 mg, a 982. héten 40 mg, a 984. héten 40 mg, a 986. héten 40 mg, a 988. héten 40 mg, a 990. héten 40 mg, a 992. héten 40 mg, a 994. héten 40 mg, a 996. héten 40 mg, a 998. héten 40 mg, a 1000. héten 40 mg, a 1002. héten 40 mg, a 1004. héten 40 mg, a 1006. héten 40 mg, a 1008. héten 40 mg, a 1010. héten 40 mg, a 1012. héten 40 mg, a 1014. héten 40 mg, a 1016. héten 40 mg, a 1018. héten 40 mg, a 1020. héten 40 mg, a 1022. héten 40 mg, a 1024. héten 40 mg, a 1026. héten 40 mg, a 1028. héten 40 mg, a 1030. héten 40 mg, a 1032. héten 40 mg, a 1034. héten 40 mg, a 1036. héten 40 mg, a 1038. héten 40 mg, a 1040. héten 40 mg, a 1042. héten 40 mg, a 1044. héten 40 mg, a 1046. héten 40 mg, a 1048. héten 40 mg, a 1050. héten 40 mg, a 1052. héten 40 mg, a 1054. héten 40 mg, a 1056. héten 40 mg, a 1058. héten 40 mg, a 1060. héten 40 mg, a 1062. héten 40 mg, a 1064. héten 40 mg, a 1066. héten 40 mg, a 1068. héten 40 mg, a 1070. héten 40 mg, a 1072. héten 40 mg, a 1074. héten 40 mg, a 1076. héten 40 mg, a 1078. héten 40 mg, a 1080. héten 40 mg, a 1082. héten 40 mg, a 1084. héten 40 mg, a 1086. héten 40 mg, a 1088. héten 40 mg, a 1090. héten 40 mg, a 1092. héten 40 mg, a 1094. héten 40 mg, a 1096. héten 40 mg, a 1098. héten 40 mg, a 1100. héten 40 mg, a 1102. héten 40 mg, a 1104. héten 40 mg, a 1106. héten 40 mg, a 1108. héten 40 mg, a 1110. héten 40 mg, a 1112. héten 40 mg, a 1114. héten 40 mg, a 1116. héten 40 mg, a 1118. héten 40 mg, a 1120. héten 40 mg, a 1122. héten 40 mg, a 1124. héten 40 mg, a 1126. héten 40 mg, a 1128. héten 40 mg, a 1130. héten 40 mg, a 1132. héten 40 mg, a 1134. héten 40 mg, a 1136. héten 40 mg, a 1138. héten 40 mg, a 1140. héten 40 mg, a 1142. héten 40 mg, a 1144. héten 40 mg, a 1146. héten 40 mg, a 1148. héten 40 mg, a 1150. héten 40 mg, a 1152. héten 40 mg, a 1154. héten 40 mg, a 1156. héten 40 mg, a 1158. héten 40 mg, a 1160. héten 40 mg, a 1162. héten 40 mg, a 1164. héten 40 mg, a 1166. héten 40 mg, a 1168. héten 40 mg, a 1170. héten 40 mg, a 1172. héten 40 mg, a 1174. héten 40 mg, a 1176. héten 40 mg, a 1178. héten 40 mg, a 1180. héten 40 mg, a 1182. héten 40 mg, a 1184. héten 40 mg, a 1186. héten 40 mg, a 1188. héten 40 mg, a 1190. héten 40 mg, a 1192. héten 40 mg, a 1194. héten 40 mg, a 1196. héten 40 mg, a 1198. héten 40 mg, a 1200. héten 40 mg, a 1202. héten 40 mg, a 1204. héten 40 mg, a 1206. héten 40 mg, a 1208. héten 40 mg, a 1210. héten 40 mg, a 1212. héten 40 mg, a 1214. héten 40 mg, a 1216. héten 40 mg, a 1218. héten 40 mg, a 1220. héten 40 mg, a 1222. héten 40 mg, a 1224. héten 40 mg, a 1226. héten 40 mg, a 1228. héten 40 mg, a 1230. héten 40 mg, a 1232. héten 40 mg, a 1234. héten 40 mg, a 1236. héten 40 mg, a 1238. héten 40 mg, a 1240. héten 40 mg, a 1242. héten 40 mg, a 1244. héten 40 mg, a 1246. héten 40 mg, a 1248. héten 40 mg, a 1250. héten 40 mg, a 1252. héten 40 mg, a 1254. héten 40 mg, a 1256. héten 40 mg, a 1258. héten 40 mg, a 1260. héten 40 mg, a 1262. héten 40 mg, a 1264. héten 40 mg, a 1266. héten 40 mg, a 1268. héten 40 mg, a 1270. héten 40 mg, a 1272. héten 40 mg, a 1274. héten 40 mg, a 1276. héten 40 mg, a 1278. héten 40 mg, a 1280. héten 40 mg, a 1282. héten 40 mg, a 1284. héten 40 mg, a 1286. héten 40 mg, a 1288. héten 40 mg, a 1290. héten 40 mg, a 1292. héten 40 mg, a 1294. héten 40 mg, a 1296. héten 40 mg, a 1298. héten 40 mg, a 1300. héten 40 mg, a 1302. héten 40 mg, a 1304. héten 40 mg, a 1306. héten 40 mg, a 1308. héten 40 mg, a 1310. héten 40 mg, a 1312. héten 40 mg, a 1314. héten 40 mg, a 1316. héten 40 mg, a 1318. héten 40 mg, a 1320. héten 40 mg, a 1322. héten 40 mg, a 1324. héten 40 mg, a 1326. héten 40 mg, a 1328. héten 40 mg, a 1330. héten 40 mg, a 1332. héten 40 mg, a 1334. héten 40 mg, a 1336. héten 40 mg, a 1338. héten 40 mg, a 1340. héten 40 mg, a 1342. héten 40 mg, a 1344. héten 40 mg, a 1346. héten 40 mg, a 1348. héten 40 mg, a 1350. héten 40 mg, a 1352. héten 40 mg, a 1354. héten 40 mg, a 1356. héten 40 mg, a 1358. héten 40 mg, a 1360. héten 40 mg, a 1362. héten 40 mg, a 1364. héten 40 mg, a 1366. héten 40 mg, a 1368. héten 40 mg, a 1370. héten 40 mg, a 1372. héten 40 mg, a 1374. héten 40 mg, a 1376. héten 40 mg, a 1378. héten 40 mg, a 1380. héten 40 mg, a 1382. héten 40 mg, a 1384. héten 40 mg, a 1386. héten 40 mg, a 1388. héten 40 mg, a 1390. héten 40 mg, a 1392. héten 40 mg, a 1394. héten 40 mg, a 1396. héten 40 mg, a 1398. héten 40 mg, a 1400. héten 40 mg, a 1402. héten 40 mg, a 1404. héten 40 mg, a 1406. héten 40 mg, a 1408. héten 40 mg, a 1410. héten 40 mg, a 1412. héten 40 mg, a 1414. héten 40 mg, a 1416. héten 40 mg, a 1418. héten 40 mg, a 1420. héten 40 mg, a 1422. héten 40 mg, a 1424. héten 40 mg, a 1426. héten 40 mg, a 1428. héten 40 mg, a 1430. héten 40 mg, a 1432. héten 40 mg, a 1434. héten 40 mg,