IX. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 2017. JÚLIUS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

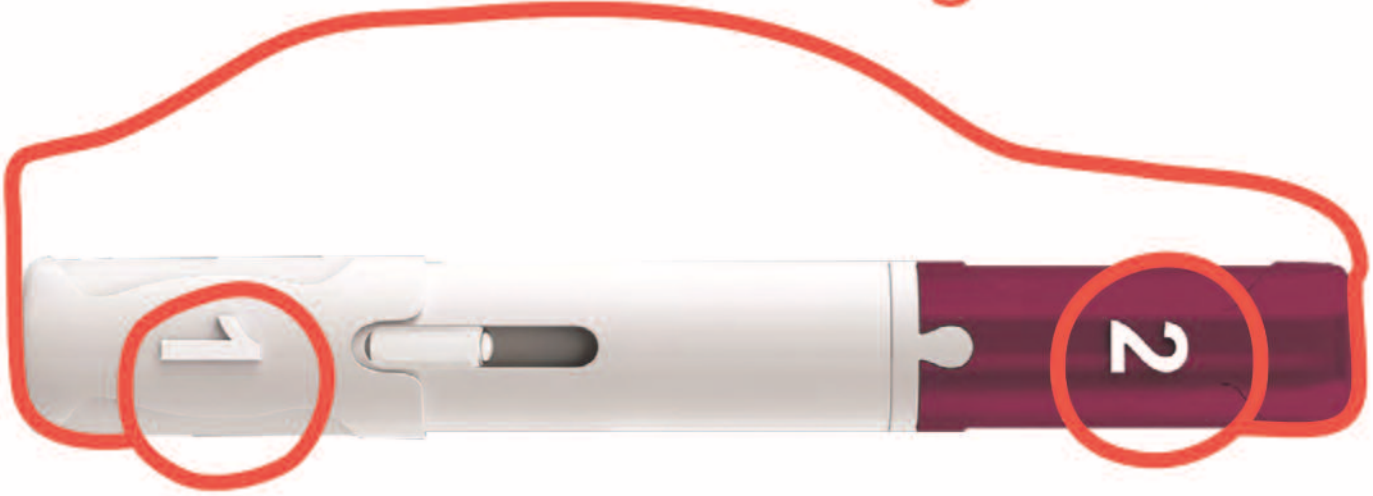
ALAPÍTVA 2009-BEN | MEDICINA KÖNYVKIADÓ | WWW.MEDICINA-KIADO.HU

CAR T-sejtek
Családtervezés
és autoimmun betegségek
Thromboembolia és RA
Rituximabmozaik
Kultúrkör
ATT 2017
Kongresszusi naptár
Immunológiai szótár

ISSN 2061–0203

HUMIRA injekciós toll

Kényelmes[1]
Kíméletes[1,2*]
Megbízható[1,3,4**]



Betegeknek fejlesztve.

Irodalom:
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-Blasco 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 alkalmazási előírás (EU/1/03/256/018) 2016. június 24.

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

** A beadó eszköz megbízhatóságát, biztonságos alkalmazását szolgálja az aktiválá gomb idő előtti kioldását akadályozó szilikonkék védőkupak és kupakzár, a tűt védő szürke védőkupak és a fúrúvely, a gyógyszer állagát láthatóvá tevő kémlelőablak valamint a beadás folyamatát jelző sárga indikátor.

Kód: HUHUR160169 • Lezárás dátuma: 2016. 08. 07.

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

ATC-kód: L04AB04 Minőségi és mennyiségi összetétel: 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 metotrexátot, nem hatásosak. Súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal. A Humira metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható. A Humira csökkenti a röntgen felvételkel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra. ***2. Juvenilis idiopathiás arthritis: 2.a Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis:*** metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott olyan gyermekeknél és serdülőknél 2 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló reumaellenes szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). ***2.b Enthesitis asszociált arthritis:*** az aktív, enthesitis asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták. ***3. Arthritis psoriatica:*** javasolt felnőttkori aktív és progredíló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel. A Humira röntgenfelvételekkel igazoltan csökkenti a perifériás ízületi károsodások progressziós rátáját a betegség sokízületi szimmetrikus altipusában szenvedő betegek körében, valamint, javítja a fizikális funkciót. ***4. Axiális spondyloarthritis: 4.a Spondylitis ankylopoetica (SPA):*** felnőttkori súlyos aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg nem reagál megfelelően a hagyományos kezelésre. ***4.b Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgenleletekkel nem járó axiális spondyloarthritis:*** indikált az olyan, felnőttkori súlyos axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgenelletérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MRI vizsgálattal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre vagy nem tolerálták azokat. ***5. Crohn-betegség:*** középsúlyos és súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket, vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt. ***6. Gyermekkori Crohn-betegség:*** közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulánst, 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 betegeknél, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása. ***8. Psoriasis:*** javallott olyan felnőtt betegek közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus, plakkos psoriasisának kezelésére, akik alkalmasak a szisztémás kezelésre. ***9. Gyermekkori plakkos psoriasis:*** súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra. ***10. Hidradenitis suppurativa:*** aktív középsúlyos, súlyos hidradenitis suppurativa kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás kezelésre. ***11. Uveitis:*** nem fertőzéses eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknél, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy ak.iknél a kortikoszteroid kezelés nem alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás:** ***1. Rheumatoid arthritis:*** felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban szubkután injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Humira–val való kezelés ideje alatt. Monoterápiában hatáscsökkenés esetén a dózis hetenkénti 40 mg-ra emelhető. ***2.a Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis:*** 2-12 éves korig 24 mg/testfelszín 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 serdülők adagja a testfelszíntől függetlenül minden második héten 40 mg. ***2.b Enthesis asszociált arthritis:*** A Humira ajánlott adagja enthesitis asszociált arthritisben szenvedő betegeknek 6 éves kortól 24 mg/ testfelszín m². A maximális egyszeri adag kéthetente adott 40 mg adalimumab szubkután injekció formájában. Az injekció térfogatát a beteg magassága és testtömege alapján kell meghatározni. ***3. Arthritis psoriatica*** vagy ***4. axiális spondyloarthritis:***40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal szubkután injekcióban. ***5. Középsúlyos-súlyos Crohn-betegség:*** felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. A terápiás hatás gyorsabb eléréséhez a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg dózisban a mellékhatások nagyobb kockázatával. Fenntartó kezelés: javasolt adag 40 mg minden második héten, szubkután injekcióban. Hatáscsökkenés esetén a dózis hetenkénti 40 mg-ra emelhető. ***6.a Gyermekkori Crohn-betegség, 40 kg alatti betegek:*** indukciós kezelés: a 0. héten 40 mg, amit a 2. héten 20 mg követ. A terápiás hatás gyorsabb eléréséhez a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg is alkalmazható a mellékhatások nagyobb kockázatával. Fenntartó kezelés: javasolt dózis minden második héten 20 mg szubkután adott injekció. Nem megfelelően reagáló betegnél a dózis heti 20 mg-ra emelhető. ***6.b Gyermekkori Crohn-betegség, legalább 40 kg-os betegek:*** indukciós kezelés: a 0. héten 80 mg, amit a 2. héten 40 mg követ. A terápiás hatás gyorsabb eléréséhez a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg is alkalmazható a mellékhatások nagyobb kockázatával. Fenntartó kezelés: javasolt dózis minden második héten 40 mg szubkután adott injekció. Nem megfelelően reagáló betegnél a dózis heti 40 mg-ra emelhető. ***7. Középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa:*** felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten. Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, szubkután injekcióban. Ha csökken a terápiás hatás, a dózis heti 40 mg-ra emelhető. ***8. Psoriasis:*** felnőtt betegeknél kezdő dózis 80 mg szubkután, melyet egy hét múlva kéthetente 40 mg-os dózisok követnek szubkután. A 16. hét után a nem megfelelően reagáló betegnél a dózis heti 40 mg-ra emelhető. Ha a gyakoribb adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután csökkenthető kéthetente 40 mg-ra. ***9. Gyermekkori plakkos psoriasis:*** 0,8 mg/ttkg (adagonként legfeljebb 40 mg) szubkután alkalmazva hetente az első két dózisig, és ezt követően minden második héten. ***10. Hidradenitis suppurativa:*** indukciós kezelésre 160 mg első nap, majd a 15. napon 80 mg, a 29. naptól pedig heti 40 mg. Antibiotikum adható mellé. Fertőtlenítő lemosó használata ajánlott. ***11. Uveitis:*** kezdő dózis 80 mg szubkután, melyet egy hét múlva kéthetente 40 mg-os dózisok követnek. A Humira val való kezelés megkezdhető kortikoszteroidal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban. Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Humira kezelés elkezdése után lehet elkezdeni. ***Speciális esetek:*** Idős betegeknél az adagolás megváltoztatása nem szükséges. Csökkent vese- illetve májműködés esetén nem állnak rendelkezésre adatok, így dózisra javaslat nem tehető. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunista fertőzések. Középsúlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV). **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom. Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak a Humira alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így a Humira is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekezőképességét. A Humira alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az oppurtunista fertőzéseket és a TBC-t), a HBV reaktiválódásáról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát). Súlyos haematologiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus–szal összefüggő betegségek és Stevens-Johnson szindróma. **Nagyon gyakori mellékhatások:** légúti fertőzések, leukopenia, anaemia, emelkedett lipidszint, fejfájás, hasi fájdalom, hányinger, hányás, emelkedett májenzimszintek, bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is), mozgásszervi eredetű fájdalom, az injekció beadási helyén jelentkező reakció. **Gyakori mellékhatások:** szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zoszter is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések, bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat, leukocytosis, thrombocytopenia, hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is), hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehidráció, hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia, paraesthesiák (beleértve a hypasthesiát is), migraine, látászromlás, conjunctivitis, blepharitis, szem környéki duzzanat, vertigo, Tachycardia, hypertensio, kipirulás, haematoma, asthma, dyspnoe, köhögés, gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma, súlyosbodó, illetve újonnan kialakuló psoriasis (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist), urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az eczemát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia, pruritus, izomspasmus (beleértve a kreatinin foszfokinázszint emelkedését is a vérben), beszűkült vesefunkció, haematuria, mellkasi fájdalom, oedema, láz, véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest vizsgálat pozitivvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát dehidrogenáz-szintjének emelkedése, halláskárosodás. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben. Fogamzásképes nőbetegek esetében fokozottan ajánlott a fogamzásgátlás a Humira-kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban. Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Humira kezelést követően legalább öt hónapon keresztül szoptatni nem szabad. **Bővebb információkért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Alkalmazási előírás dátuma:** 2016. június 24. **Forgalomba hozatali engedély jogosultja:** AbbVie Ltd., Maidenhead, SL6 4UB, Nagy-Britannia. **Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselete:** AbbVie Kft. Budapest Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600. **Kiadhatóság:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz). A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 275 090 Ft. Támogatás összege: 0 Ft. Térítési díj: 275 090 Ft. Forrás: www.oep.hu. Letöltés: 2016.07.01. Az aktuális árak megtalálhatók a www.oep.hu oldalon. A Humira 2012. február 1-től tételes finanszírozás keretében érhető el (OENO kód: 06052) Finanszírozott indikációs kör: rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoritica, juvenilis idiopathiás arthritis; Crohn-betegség felnőtt- és gyermekkori, colitis ulcerosa, psoriasis. A 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet alapján

abbvie

HUMIRA®
adalimumab
destination you™

IX. ÉVFOLYAM • 2. SZÁM • 2017. JÚLIUS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVA 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 Timea • 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 • Péntek Márta • Poór Gyula • Rajnavölgyi Éva
Remenyik Éva • Sármay Gabriella • Sipka Sándor • Surányi Péter • Szamosi Szilvia • Szántó Sándor • Szegedi Andrea • Szekeres Júlia
Szűcs Gabriella • Tamási László • Uher Ferenc

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

Yehuda Shoenfeld (Tel-Hashomer, president)
Ann Ager (Cardiff) • **Gergely Péter jr** (Basel) • **Glant Tibor** (Chicago) • **Alisa E. Koch** (Ann Arbor) • **Lakos Gabriella** (Chicago)
Mikecz Katalin (Chicago) • **Thomas Pap** (Münster) • **Perl András** (Syracuse) • **Szodoray Péter** (Oslo)
Paul-Peter Tak (Amsterdam) • **John Varga** (Chicago)

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja
Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012
Telefon: (1) 331 0781, (1) 312 2650; fax: (1) 312 2450;
e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.
Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk munkatársai adnak: **Durán Ágnes, Lengyelné Barta Anetta**
e-mail: kerosztály@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **Farkasvölgyi Frigyesné** vezérigazgató
Borítóterv, tipográfia: **Bede Tamásné**
Nyomdai előkészítés: **Gar–Wind Bt.**

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

Nyomdai munkálatok: Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest
Felelős vezető: **Vértes Gábor** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3
Szekanecz Zoltán

Kiméra antigénreceptorral módosított T-sejtek – új fegyverek a daganatterápiában / Chimeric antigen receptor modified (CAR) T cells – new weapons in cancer therapy 4
Szöőr Árpád, Vereb György

A családtervezés és a terhesség speciális aspektusai gyulladásos reumatológiai betegségekben / Special aspects of family planning and pregnancy in inflammatory rheumatological diseases 12
Szántó Antónia

Vénás thromboembolia rheumatoid arthritisben / Venous thromboembolism in rheumatoid arthritis 19
Sebestyén Lilla, Pfliegler György, Brúgós Boglárka

Rituximabmozaik / Rituximab mosaic 25
Szekanecz Zoltán

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER
A franciák emlékei Rómában / Memories of the French in Rome 33
Krutsay Miklós/ Beatrice Cenci's history
Krutsay Miklós

Hajdan volt – ma már alig ismert – kisebb gyógyfürdőink (ahogy a képes levelezőlapok emléküket megőrizték) 5. / Memories of today hardly known, small Hungarian spas on old postcards 5. 36
Jakó János

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ / CONGRESS REPORT
Utazás a célzott terápia körül / Advances in Targeted Therapies, Mandelieu, 2017 41
Szekanecz Zoltán

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 47

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 32

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!

Beköszöntött a kánikula, bár ez a hazai 26–30 fok szinte semmi ahhoz képest, ami Madridban volt a júniusi EULAR kongresszus idején, 38–41 fok! (Erről a nagyszerű konferenciáról az őszi lapszámban mesélünk majd bővebben...) A második lapszám mindig különleges, el lehet vinni a vízpartra, a hegyek közé. Szabadság alatt mindenkinek talán több ideje van olvasgatni, így ezt a lapszámot is igyekeztünk „degeszre tömni" újdonságokkal.

Az idei első számot az immunoonkológiának és a daganatok immunterápiájának szenteltük. Így lényegében még ehhez kapcsolható Szöőr Árpád és Vereb György (Debrecen) összefoglalója a kiméra antigénreceptorral módosított (röviden CAR) T-sejtekről és azok potenciális alkalmazhatóságáról daganatos és autoimmun kórképekben. Szántó Antónia (Debrecen) tollából egy nagyon aktuális kérdésről olvashatunk: hogyan történhet a családtervezés és milyen tényezőkre kell figyelemmel lennünk gyulladásos reumatológiai kórképekben. Sebestyén Lilla és munkatársai (Debrecen) azt boncolgatják, valóban létező és fontos entitás-e a thromboembolia rheumatoid arthritisben. Mind az alapbetegség, mind az alkalmazott reumatológiai kezelés árnyalhatja ezt a kérdést. Magam pedig a tavaly 10 éves rituximab kapcsán írtam egy „születésnapi" áttekintést a legújabb eredményekről, köztük speciális szempontokról és ritka kórképekről.

Ebből a lapszámból sem hiányozhat a Kultúrkör. A rovat két állandó szerzője ezúttal is megörvendeztetett bennünket egy-egy felemelő közleménnyel. Krutsay Miklós (Ajka) a franciák római emlékeit gyűjtötte csokorba, míg Jakó János (Nyíregyháza) a kevésbé ismert gyógyfürdőket bemutató képeslapsorozat immáron ötödik szériáját tárja elénk.

Minden évben rendkívül sok újdonságot lehet hallani az Advances in Targeted Therapies (ATT) konferencián. A legújabb, sokszor még a kutatás elején levő sejtes és molekuláris immunmechanizmusokat és az ezeken alapuló célzott terápiás lehetőséget foglalják össze a szakma nemzetközi nagyságai. Ebben az évben néhány hazai kollégával együtt a franciaországi Mandelieuben szereztünk újabb tapasztalatokat.

Reméljük ezen a nyáron is mindenki megtalálja az érdeklődésének megfelelő témát. Ennek reményében mindenkinek jó feltöltődést, kikapcsolódást kívánok a Szerkesztőség minden tagja nevében.

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Immunológiai Szemle/Immunology Quarterly • 2017. IX. évfolyam, 2. szám

Kiméra antigénreceptorral módosított T-sejtek – Új fegyverek a daganatterápiában

Szöőr Árpád, Vereb György

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

Az onkológia területén forradalmi áttörést jelentett a beteg T-lymphocytáinak genetikai módosítása kiméra antigénreceptorokkal (CAR). A CAR T-sejtekkel legelőször a fehérvérűség különféle fajtáinak gyógyításában értek el átütő sikereket, ahol rendkívüli daganatellenes hatást és hosszú távú daganatmentes túlélést tapasztaltak. A CAR T-sejt terápia leukaemiákban tapasztalt sikere után a módszer szolid daganatok kezelésébe történő átültetése következik. Mivel azonban ezek sokkal összetettebb célpontok, a CAR T-sejt kezelések további optimalizálása szükséges. Az egyes esetekben tapasztalt súlyos mellékhatások, például a halálos kimenetelű általános gyulladás, az ún. „citokinvihar" kivédése a legelső célok között van. A következő évtized másik izgalmas tudományos kérdése, hogy a jelenleg csak daganatokon kipróbált eljárás vajon alkalmazható-e más betegségcsoportokon is. Nemrég publikálták, hogy egy súlyos autoimmun bőrbetegségben, pemphigus vulgarisban, a CAR receptorokból továbbfejlesztett kiméra autoantitest receptorral (CAAR) módosított T-sejtek hatékonyan gátolták meg a betegség előrehaladását állatkísérletekben. A hatékony kezelést olyan CAAR konstrukciókkal lehetett megvalósítani, melyek a betegség patogenezisében és progressziójában központi szerepet játszó, autoantigénspecifikus ellenanyagokat termelő B-sejt-klónokat ismerték fel. Jelen közleményben szeretnénk általános ismertetést nyújtani a CAR T-sejtekről, továbbá rövid összefoglalást adni a jelenleg futó klinikai vizsgálatokról, a terápiában rejlő lehetőségekről, illetve annak korlátairól.

Kulcsszavak: immunterápia; sejtterápia; CAR T-sejtek; B-ALL

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR MODIFIED (CAR) T CELLS – NEW WEAPONS IN CANCER THERAPY

Chimeric antigen receptor modified (CAR) T cells are hailed as a revolutionary breakthrough in the field of oncology. CAR T cells were first applied, with outstanding success, in the treatment of various leukaemias, yielding unprecedented antitumor activity and long periods of disease free survival. Following the success of CAR T cell therapy in leukaemias, solid tumors should now be targeted, These being are more complex targets, CAR T cell therapy needs to be further optimized for this purpose. Also, some unfortunate side effects, including the potentially deadly global inflammation called cytokine storm have to be minimized and possibly even eradicated. The next decade will be an exciting time to define whether this therapy which is yet exclusively used for cancer patients is also successful in the treatment of other diseases. In a recent study, T cells reengineered with CAR derived chimeric autoantibody receptors (CAAR) efficiently prevented disease progression in pre-clinical animal models simulating the serious autoimmune disorder, pemphigus vulgaris. Therapy was based on CAAR constructs which have the unique ability to selectively recognize and eliminate the B-cell clones secreting autoantibodies against a self-protein, thus playing a key role in disease pathogenesis and progression. In this review, we would like to give an overview of the CAR T-cell concept, summarize briefly the currently running clinical trials, and discuss the challenges and future prospects of CAR T-cell therapy.

Keywords: immune therapy; cell therapy; CAR T-cells; B-ALL

Bevezetés

A klinikai onkológia elmúlt évtizedének forradalmi eredménye, hogy a daganatos betegségek kezelésének klasszikus protokolljai – sebészet, kemoterápia és sugárkezelés – mellé új terápiás lehetőségként felsorakoztak a különböző biológiai és immunterápiák. A cél a hatékony, célzott terápia létrehozása, mely a beteg szervezetét kevésbé terheli meg, viszont a tumorok széles spektrumára illeszthető.

A célzott kezelés megvalósításában az első nagy áttörést az adoptív immunsejtes terápia megjelenése jelentette, amit már világszerte több mint 200 (jelenleg 90 nyitott; http://

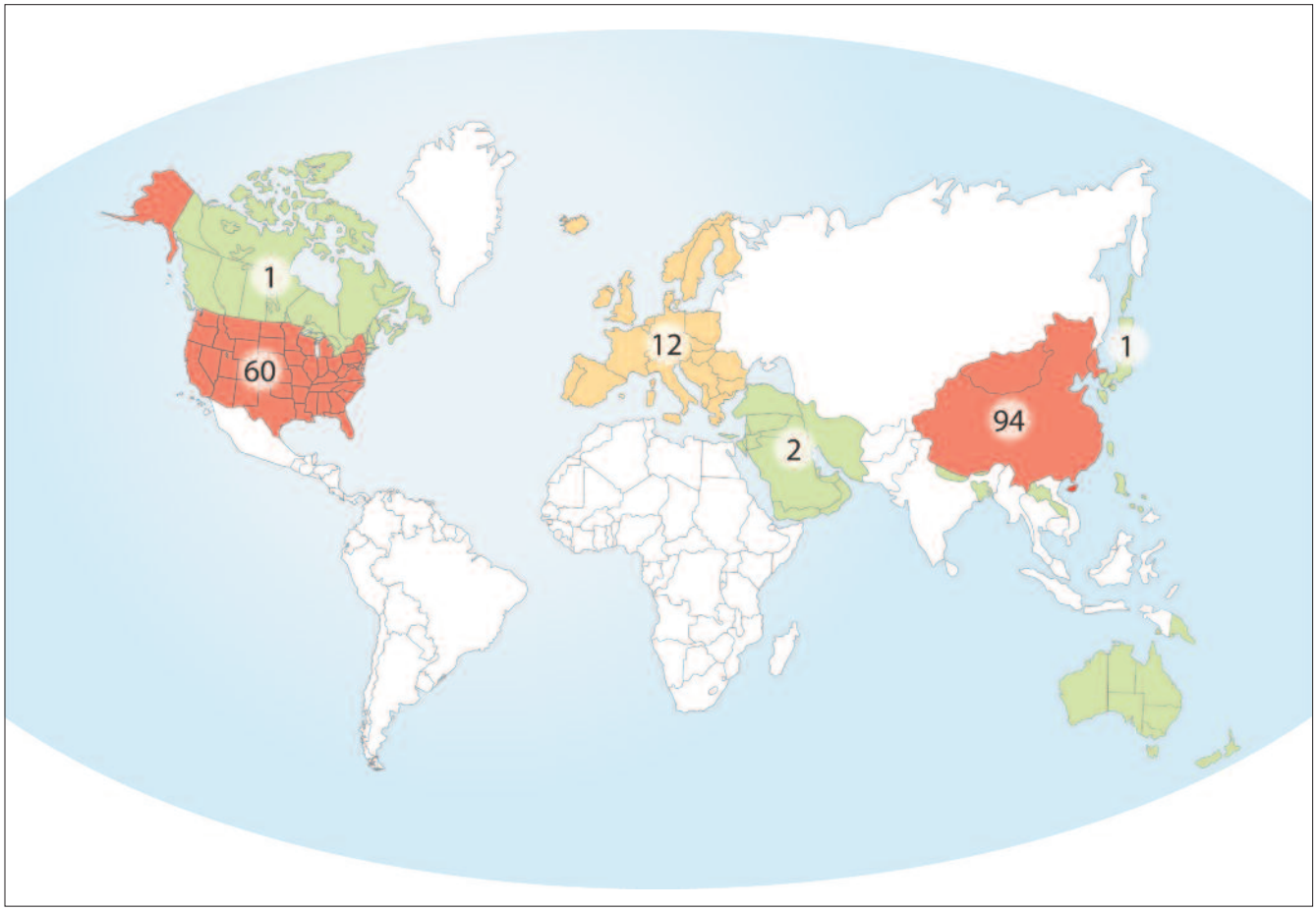
clinicaltrials.gov) hivatalosan bejegyzett és felügyelt klinikai kísérletben alkalmaztak elsősorban bőr-, ideg-, emlő-, nyirokrendszeri és vastagbéldaganatok ellen [1].

A legújabb kutatások, amelyekbe a Debreceni Egyetem Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet Sejt- és Molekuláris Terápia Kutatócsoportja bekapcsolódott, a korábban alkalmazott eljárással szemben tökéletesen személyre és daganattípusra szabható, ultraszelektív és specifikus megoldást kínálnak. Az eljárás alapja a kiméra antigénreceptor (CAR), egy szintetikus fehérje, mely egyazon molekulában ötvözi az antitestek és a T-sejt receptorok (TCR) legfontosabb funkcióit: a molekuláris célpont specifikus felismerését, illetve ezt követően a lymphocyták nagy hatásfokú aktiválását [2]. A kiméra antigénreceptor génjével módosított T-sejtek (CAR T-sejtek) forradalmasították a daganatterápiát. Ezt a Science magazin 2013-ban „az év tudományos áttörése" címmel ismerte el [3]. Jelenleg világszerte több mint 160 nyílt klinikai vizsgálatban (Egyesült Államok: ~60; Kína: ~90; Európa: ~15; http://clinicaltrials.gov) több száz ember kap a legkülönbözőbb daganatokat célzó genetikailag módosított immunsejtterápiás készítményt (1. ábra).

A CAR T-sejt terápia megjelenése paradigmaváltást jelentett a kemoterápiára és csontvelő-transzplantációra nem reagáló akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő betegek kezelésében [4]. Az elmúlt három évben lezárt klinikai vizsgálatokra fókuszáló összesítés szerint ezen különösen rossz prognózisú betegcsoport közel 70%-ánál komplett remissziót (CR) értek el CD19-specifikus CAR T-sejtek terápiás alkalmazásával. Emellett kevesebb mint 10% volt a terápiára nem reagáló betegek aránya [5].

A CAR T-sejtek leukaemiák kezelésében tapasztalt sikerei utat nyitottak a jóval összetettebb szolid (szervi) daganatokon történő alkalmazás felé, azonban eddig csak részsikerek láthatók. Az esetek többségében a terápiás válasz csak átmeneti, illetve néhány betegben súlyos mellékhatás, az ún. citokinvihar alakult ki [6]. Az alapkutatás egyik jelentős feladata, hogy szisztematikus vizsgálatokkal kiválassza azokat a CAR molekulatípusokat, amelyek használatakor a lymphocyták aktivitása, találati pontossága, kitartása és túlélési képessége optimális egyensúlyban van. Csak így biztosítható, hogy a klinikai vizsgálatokban egyszerre biztonságos és hatékony készítmények kerülnek kipróbálásra. Kutatócsoportunk több futó projektjében is erre a területre fókuszál.

A CAR T-sejtes immunterápia és a hozzá kapcsolódó transzlációs kutatás az elmúlt fél évtizedben az alkalmazott immunológia egyik legdinamikusabban fejlődő ága. Jelen



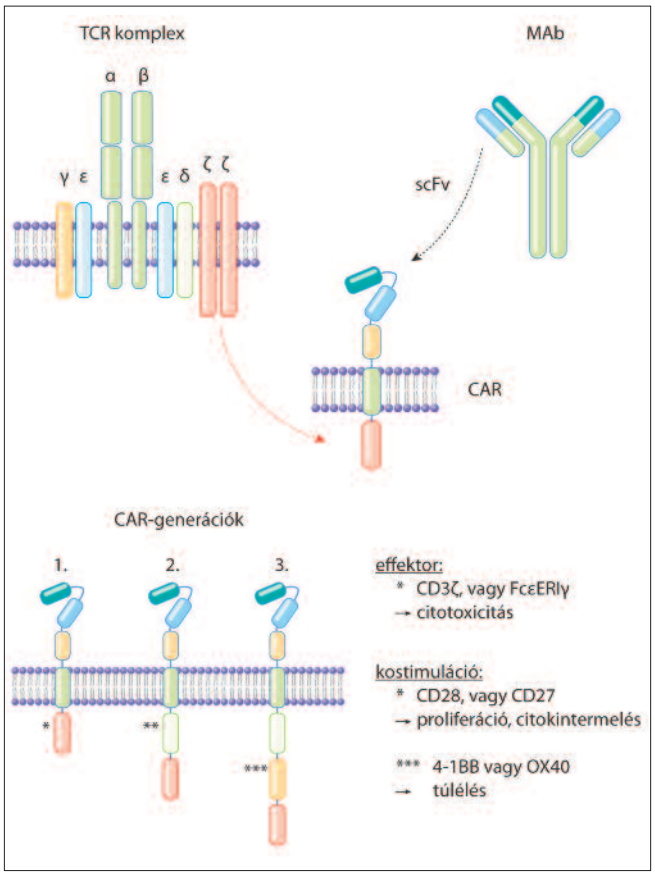
1. ábra.
CAR T-sejt alapú nyílt klinikai vizsgálatok megoszlása a világban (https://clinicaltrials.gov, 2017. április)

közleményünk célja, hogy általános ismertetést adjon a CAR T-sejtek biológiájáról, továbbá röviden összefoglalja a terápiában rejlő lehetőségeket és korlátokat.

A kiméra antigénreceptor felépítése

Az úgynevezett első generációs CAR-ok olyan szintetikus (rekombináns) kiméramolekulák, amelyek antitest tulajdonságú ektodoménjükkel képesek a daganatsejtek felszínén kifejeződő, membránasszociált tumorspecifikus antigéneket felismerni, majd ezt követően a T-sejtekben citotoxikus sejtválaszt kiváltani [7]. Ezzel tulajdonképpen a T-sejt-aktivációhoz nélkülözhetetlen – antigénfüggő – első szignált (szignál I) biztosítják. A második, illetve harmadik generációs kiméra receptorokba szignálenhanszerként funkcionáló endodomének is beépítésre kerültek, ezek biztosítják a teljes T-sejt-aktivációhoz szükséges kostimulációs szignálokat (szignál II) [8]. A legújabban bemutatott negyedik generációs CAR T-sejtek (TRUCK-ok) a receptor expressziója mellett valamilyen citokint is szekretálnak (leggyakrabban IL-7; IL-12 vagy IL-15), ezzel biztosítva egy harmadik – úgynevezett citokin- – szignált (szignál III) a tumorellenes immunválaszhoz (2. ábra) [9].

A kiméra antigénreceptorok extracelluláris antigénfelismerő része általában egy monoklonális antitestből származó scFv (single chain variable fragment) könnyű (V_L) és nehéz (V_H) láncát tartalmazza. A szerkezeti egység eredetéből könnyen levezethető, hogy a T-sejt receptor (TCR) MHC által korlátozott antigénfelismerő képességével szemben (MHC restrikció) a CAR-ok képesek a processzálatlan extracelluláris fehérjéket – MHC-prezentációtól függetlenül – felismerni. Ezáltal a CAR T-sejtek olyan célsejtekkel szemben is hatékonyak maradnak, melyek a HLA-expresszió leszabályozásával védekeznek a T-sejt-válasz kialakulása ellen [10]. Ezen túlmenően az antitest jelleg másik előnye, hogy a kiméra antigénreceptorok képesek nem fehérje dominanciájú (szénhidrát vagy erősen glikozilált proteoglikán) tumorspecifikus antigének felismerésére is [11]. A kiméra antigénreceptorok antigénfelismerő doménje gyakran egéreredetű, amely ellen a beteg recipiens szervezete immunválaszt generálhat.



2. ábra.
A CAR felépítése és generációi

A CAR molekulaszerkezetének rövid, ugyanakkor funkcionálisan igen jelentős építőeleme a hinge (más néven linker vagy spacer) régió a hozzá kapcsolódó transzmembrán doménnel. Ezek az egységek kapcsolják az antigénfelismerő részt az intracelluláris effektor doménhez. A linker leggyakrabban IgG (IgG1 vagy IgG4) vagy CD8 [12], a transzmembrán domén CD4, CD8 vagy CD28 eredetű [13]. Az extracelluláris hinge összetétele és hossza meghatározza az antigénfelismerő egység flexibilitását, továbbá a T-sejt és a target-sejt fizikai távolságát [14]. Mindkét tényező hatással van a CAR-ok részvételével kialakuló immunológiai szinapszis összetételére, ezáltal a citolitikus T-sejt-válasz lefolyására [15]. A transzmembrán domén befolyásolja a receptor membránbeli lokalizációját, illetve spontán vagy stimulus hatására bekövetkező dimerizációját, így funkcionális jelentőségű a CAR optimális működésében [13].

A kiméra antigénreceptorok intracelluláris effektor doménje kiemelkedően fontos, ugyanakkor kevésbé változatos egység a fehérje szerkezetében. Leggyakrabban a TCR komplex három ITAM-motívumot tartalmazó zéta- (CD3ζ) vagy a nagy affinitású immunglobulin-E-receptor gamma-láncából (FcεRIγ) származik. Az effektor domén nagy hatékonysággal indítja el a transzkripcióhoz, T-sejt-aktivációhoz, proliferációhoz és citotoxikus sejtválaszhoz vezető foszfatidil-inozitol és tirozinkináz jelátviteli útvonalakat [16].

A második és harmadik generációs CAR-okban az előbbiekben jellemzett kötelező összetevőkön túl egy, illetve két kostimulátor endodomén is kifejeződik a transzmembrán és a szignáldomén között [8]. Ezek jellemzően a CD27-, CD28-, 4-1BB- vagy OX40-molekulákból származnak. Számos preklinikai modellben igazolódott, hogy a kostimulációs endodoménnel rendelkező CAR-ok az első generációs receptorokkal összevetve sokkal kifejezettebb citotoxikus hatást váltanak ki. Ugyanakkor az is látszik, hogy a különböző kostimulátor molekulák egymástól eltérő kimenetelű sejtválaszt indukálnak. Ennek egyik lehetséges oka az, hogy az antigén megkötését követően a CD28 endodomén a mitokondriális biogenezist gátolja, így a sejtek az energiát glikolízis útján állítják

elő, míg a 4-1BB-mediált kostimulációt követően a mitokondriumokban zajló oxidatív metabolizmus dominál [17]. Ennek funkcionális következményeként a CD28-alapú kostimuláció esetén robusztus, nagyon hatékony citotoxikus sejtválasz alakul ki, melyben a CAR T-sejtek hamar kimerülnek és rövid ideig perzisztáló effektor memóriasejtté differenciálódnak. Ezzel szemben a 4-1BB kostimulációs endodomén által szabályozott citotoxikus válasz kevésbé intenzív lefolyású, ugyanakkor a CAR T-sejtek hosszabb ideig kimutathatóak a beteg szervezetében, mint a centrális memóriasejtek [18]. In vitro és in vivo preklinikai modellekben a mindkét kostimulációs domént tartalmazó harmadik generációs kiméra antigénreceptorok az aktivációs és ölési hatékonyságot tovább fokozták, ugyanakkor klinikai alkalmazásuk nagy terápiás kockázatot jelentett [19].

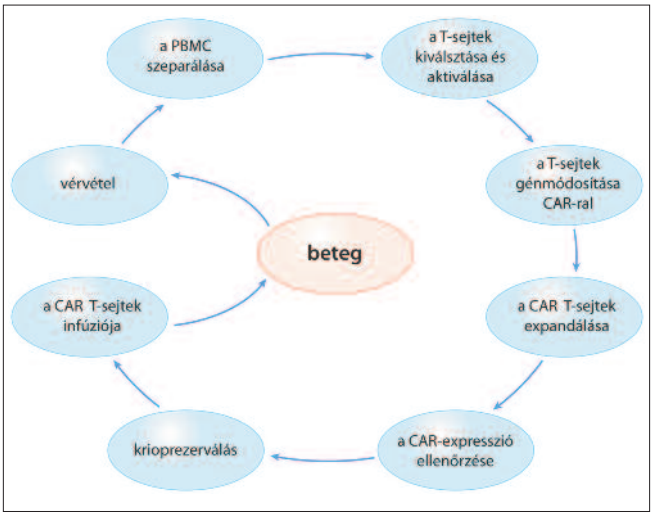
T-sejtek módosítása kiméra antigénreceptorokkal

Történetileg kiméra antigénreceptorral módosított T-sejteket először nem virális úton, DNS-transzfekcióval állítottak elő. A módszer előnye az alacsony immunogenitás, illetve a kisebb eséllyel bekövetkező mutációk voltak, ugyanakkor a transzfektált sejtek rövid élettartama és a konstrukt gyors elvesztése a sejtkultúrában gátolta az elterjedést [20]. Napjainkban a klinikai vizsgálatok és a preklinikai modellek jelentős részében lentivírusokon [4] vagy gamma-retrovírusokon [11] alapuló transzdukciós rendszerekkel állítanak elő CAR T-sejteket. Mindkét módszer előnye, hogy nagy hatékonysággal, biztonságosan képes a T-sejtek permanens módosítására a kiméra receptort kódoló plazmiddal. Bár a csak az osztódó sejteket megfertőző retrovírusokkal szemben a lentivírusok képesek a nyugalomban lévő sejtek genetikai módosítására is, a terápiás válasz szintjén nem látszik szignifikáns különbség a két módszer között [5]. A virális rendszerek ipari alkalmazása különösen szigorú szabályozás alá esik a világ minden pontján, ezért a módszerek engedélyeztetése lassú, a gyártástechnológia költséges. Emiatt folyamatosan kutatják azokat a nem virális alapú technológiákat, amelyek költséghatékonyan, hosszú távon is stabil CAR-expressziót generálnak a génmódosított T-sejtekben. A Sleeping Beauty (SB) [21] és piggyBac transzpozonáz [22] rendszerekkel képesek voltak a transzgének permanens integrációjával preklinikai modellekben jól funkcionáló CAR T-sejtek előállítására, azonban a klinikai hatékonyság csalódást keltő volt [23]. Alternatív lehetőségként alkalmazták a Pennsylvania Egyetem (UPenn) kutatói az mRNS elektroporációt, ami nem igényli a transzgén integrációját a genomba. Az eljárás középhosszú távon stabil, hosszú távon vizsgálva tranziens CAR-expressziót eredményezett kielégítő CAR T-sejt életképességgel. A módszer klinikai vizsgálatban biztonságos volt, a terápiás hatékonyságról még nem áll rendelkezésre elegendő információ [24]. A seattle-i Fred Hutchinson Cancer Research Center kutatói az elmúlt napokban hozták nyilvánosságra egy preklinikai vizsgálatuk eredményét, melyben DNS-szállító nanorészecskékkel sikeresen módosították a perifériás vérben keringő T-sejtek genomját kiméra antigénreceptorokkal, és értek el tartós remissziót leukaemia sejtvonallal xenotranszplantált egerekben [25].

CAR T-sejtek a klinikai alkalmazásban

CAR T-sejt terápiás készítmények előállítása

A klinikai vizsgálatokban használt CAR T-sejt terápiás készítményt leggyakrabban a beteg saját véréből állítják elő (autológ terápia) GMP minősítésű bioreaktorokban. Első lépésben a vérből szeparálják a mononukleáris sejteket, majd gyors áramlási citometriás szortolás után anti-CD3 (szignál I) és anti-CD28 (szignál II) humán monoklonális antitestekkel aktiválják a T-sejteket. A sejtkultúrához megfelelő koncentrációban hozzáadott citokinek (IL-2 vagy IL7 + IL15) fokozzák az aktivációt [26]. Ezt követően az aktivált T-sejteket genetikailag módosítják a CAR konstrukcióval a korábban részletezett módok valamelyikén. Ezt követően ellenőrzik a sejtterápiás készítmény minőségét, biztonságát, és nem utolsósorban a CAR transzdukció hatásfokát. Ha a termék megfelel minden szigorúan szabályzott követelménynek, a felhasználásig lefagyasztásra kerül. A betegek a készítmény beadását megelőzően lymphoablativ kemoterápiát kapnak, amelyről számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy növeli a CAR T-sejt terápiahatékonyságát [27].



3. ábra.
A CAR T-sejt terápiás készítmények előállítása klinikai vizsgálatokhoz

Vérképzőszervi daganatok

Az elmúlt évtizedben a CD19 B-sejt-specifikus antigént felismerő CAR T-sejtek (anti-CD19 CART) paradigmaváltást hoztak

az akut lymphoblastos leukaemia (ALL) kezelésében. Több mint 30 klinikai vizsgálat eredménye került közlésre az elmúlt évtizedben a világ legkülönbözőbb sejtterápiás központjaiból, egyre nagyobb terápiás hatékonyságot mutatva. A UPenn klinikai vizsgálatában 30 betegből (felnőtt és gyermek) 27 komplett remisszióval (CR) válaszolt az anti-CD19 CART kezelésre [27], de hasonlóan magas CR-t publikált a Memorial Sloan Kettering Központ (MSKCC) (CR: 88%) [28] és a National Cancer Institute is (NCI) (CR: 75%) [29]. A klinikai vizsgálatokat összegezve a komplett remisszió aránya megközelítőleg 70%, a terápiára nem reagáló betegek aránya kevesebb, mint 10% [5]. Az adatokat mélyebben elemezve megállapítható, hogy azon kiemelten rossz prognózisú betegek esetén, akik a CAR T-sejt terápiát megelőzően már többször részesültek allogén csontvelő-átültetésben, illetve a betegségük extramedullarisan kiterjedt vagy idegrendszeri érintettséget mutatott, a komplett remisszió aránya kisebb volt (CR: 40–50%). Ezekben a betegekben gyakrabban fordult elő repalszus CD19-negatív (pl. CD22- vagy myeloid marker pozitív) „escape" variánsok megjelenésével [30].

Amerikai sejtterápiás központokban sikeresen alkalmaztak anti-CD19 CAR T-sejteket krónikus B-sejtes (CD19-pozitív) lymphoid leukaemiában (CLL) is. Az NCI [31], a MSKCC [32], a UPenn [4] és a Baylor College of Medicine (BCM) [33] klinikai vizsgálataiban több mint negyven beteget kezeltek CD19-specifikus T-sejt terápiás készítménnyel. 10 betegnél CR-t, 10-nél PR-t, 5-nél pedig nem előrehaladó (stabil betegség: SD) leukaemiát tapasztaltak a kezelést követően.

Lymphomában az első generációs CAR T-sejtekkel végzett klinikai vizsgálatok sikertelennek bizonyultak, azonban a legújabb eredmények második, illetve harmadik generációs készítményekkel biztatók [34]. Az NCI vizsgálatában 15 kemoterápiára refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő beteget (DLBCL) kezeltek anti-CD19 CAR T-sejtekkel. 8 beteg esetén CR-t, 4 esetén PR-t, 1 esetben SD-t tapasztal-tak.

Az irodalmi adatok alapján két kutatócsoport végzett klinikai vizsgálatot akut myeloid leukaemiában szenvedő betegeken. Richie és mtsai a Lewis Y [35], Wang és mtsai a CD33 antigént célozták [36] kis létszámú betegcsoporton. Mindkét vizsgálatban a malignus blastok számának tranziens csökkenését látták, a betegek közép-hosszú távon relapszusba kerültek.

A legújabb kutatások fókuszában a myeloma multiplex áll. A UPenn munkatársai által publikált esetleírásban CD19-specifikus CAR T-sejtekkel kezeltek egy korábban myeloablativ kemoterápián átesett myeloma multiplexben szenvedő beteget. A kezelés eredményeképp teljes terápiás válasz alakult ki molekuláris szinten is kimutathatatlan daganattal. Az eset különleges érdekességét az adja, hogy a terápia annak ellenére bizonyult sikeresnek, hogy a beteg plazmasejtjeinek csak mintegy 0,05%-a fejezte ki a CD19 antigént, azonban feltehetően ezek képviselték a konvencionális terápiákra rezisztens, kevésbé differenciálódott daganatrezervoárt [37].

Szolid szervi tumorok

Napjainkban kevesebb mint 50 klinikai vizsgálatban alkalmaznak CAR T-sejteket szolid tumorok ellen (clinicaltrials.gov), ami kevesebb mint harmada a leukaemiákkal kapcsolatos vizsgálatoknak. Az elmúlt évtized kutatásai rávilágítottak arra, hogy a legkülönbözőbb vérképzőszervi daganatok esetén áttörést jelentő terápia szolid tumorokon történő alkalmazása számos akadályba ütközik. A legtöbb malignus tumor esetén nem áll rendelkezésre olyan tumorasszociált antigén, ami nagy specificitású célpontot jelent a CAR T-sejtek számára. Ez úgynevezett „on target, off tumor" mellékhatás kialakulásához vezet, ami az egészséges szervek súlyos, visszafordíthatatlan károsodását eredményezheti. Másodsorban a tumor oldalon a T-sejt effektorfunkciót különböző checkpoint-molekulák gátolhatják, ilyen a CTLA-4 vagy a PD-1 [38]. Harmadrészt, sokszor a génmódosított T-sejtek perzisztenciája sem elégséges a daganatokban [39]. Az előbbiekben részletezett akadályok ellenére világszerte számos CAR T-sejtes klinikai vizsgálat indult a legkülönbözőbb szervekre lokalizált (tüdő, nyelőcső, hasnyálmirigy, gyomor, emlő, vastagbél, agy és petefészek) szolid tumorok esetén. Az alábbi szekcióban a két legjelentősebb, legtöbbet vizsgált tumorasszociált antigén példáján mutatjuk be a jellemző klinikai eredményeket.

A legkorábbi és mind a mai napig leggyakrabban vizsgált terápiás célpont a humán epidermalis növekedési faktor receptorának 2-es típusa (ErbB2; EGFR2; HER2). Az irodalmi adatok alapján a fehérje nagy fokban expresszálódik emlő-, tüdő-, gyomor-, glia- és hasnyálmirigy-tumorsejtek felszínén [40]. Számos preklinikai állatkísérletes modell igazolta, hogy HER2-specifikus CAR T-sejtek hatékonyan eradikálják a targetantigént expresszáló tumorokat [41]. A biztató eredmények ellenére a klinikai áttörés még várat magára. Bár több klinikai vizsgálat is lezárult, amelyekben HER2-pozitív osteosarcomában [42], glioblastomában [43] vagy emlőtumorban [6] szenvedő betegeket kezeltek CAR T-sejt terápiás készítménnyel, a betegek nagyobb része nem reagált a kezelésre. Fontos megemlítenünk, hogy egy HER2-pozitív metasztatikus coloncarcinomát célzó klinikai vizsgálat során egy 39 esztendős betegben kezelhetetlen „citokinvihar" alakult ki, ami azonnal halálhoz vezetett. Ez a sajnálatos esemény több évig hátráltatta a terápia engedélyezését szolid tumorokon [19].

A glikoproteinek családjába tartozó mezotelin számos daganatsejt felszínén (mesothelioma, tüdő-, gyomor-, hasnyálmirigy-, nyelőcsőrák) kifejeződik. Funkciója normál szöveten nem ismert, a daganatos sejtek proliferációját és invázióját fokozza, expressziója rossz prognózisra utal [44]. Számos preklinikai modellben igazolták, hogy mezotelinspecifikus CAR T-sejtek (meso-CAR T-sejtek) képesek a tumorspecifikus antigénre pozitív daganatot eradikálni [45]. A UPenn klinikai vizsgálatában két beteget kezeltek mRNS-elektroporációval előállított meso-CAR T-sejtekkel, akik részleges terápiás választ

adtak a kezelésre [24]. Jelenleg 5 nyitott klinikai vizsgálatban tesztelik a terápiás hatékonyságot (clinicaltrials.gov).

A fent említett két tumorspecifikus antigénen túl kiemelten foglalkoznak még a diszialogangliozid (GD2) glikolipiddel, ami nagy fokban fejeződik ki neuroblastoma, melanoma és osteosarcoma sejtek felszínén. A BCM klinikai vizsgálatában 19 beteg kapott GD2-specifikus CAR T-sejteket, és a terápiát követően három esetben komplett remissziót tapasztaltak [46].

Bár klinikai eredményeket még nem hoztak nyilvánosságra, fontos megemlítenünk az EGFR receptor családba tartozó EGFRvIII mutánst, ami normál testi sejteken szinte egyáltalán nem, míg a glioblastomasejtek felszínén nagy fokban expresszálódik. Preklinikai modellekben az EGFRvIII-specifikus CAR T-sejtek kiemelkedően hatékonynak bizonyultak, jelenleg három klinikai vizsgálatban tesztelik a terápiás hatékonyságot [47].

A CAR T-sejt terápia biztonságossága

A CAR T-sejt terápia nem a klasszikus adjuváns protokollok – kemoterápia és sugárterápia – hatásmechanizmusa szerint működik, azaz nem a gyorsan osztódó sejteket támadja. Ebből következik, hogy a kezelések során jelentkező mellékhatások profilja is merőben eltér a hagyományos terápiák esetén tapasztaltaktól. Jelen ismereteink szerint a CAR T-sejt terápiákhoz kapcsolódó mellékhatások három nagy csoportba sorolhatóak.

„On target, off tumor" toxicitásról beszélünk abban az esetben, amikor a CAR T-sejt a normál szöveten ismeri fel a tumorspecifikus antigént és így azt roncsolja. Ez várható mellékhatás CD19-specifikus CAR T-sejtek alkalmazásakor, hiszen az antigén nemcsak a malignus irányba elfajult, hanem a normális B-sejtek felszínén is megtalálható. Ezekben az esetekben a B-sejt-aplasia a terápiás hatékonyságnak is markere [27]. Szerencsére a B-sejtek hiányából következő hipo- vagy agammaglobulinaemia jól kezelhető humán intravénás immunglobulin adásával. Feltételezhetően a HER2 klinikai vizsgálatban elhunyt 39 éves nőbeteg halálához is a tüdőben kis fokban kifejeződő targetfehérje felismerése és a következményes „citokinvihar" és respiratorikus distressz szindróma vezetett [19].

A korábban már több helyen említett „citokinvihar" (cytokine release syndrome; CRS) a CAR T-sejt terápiák második nem kívánt mellékhatása. Oka a hirtelen nagy számban aktiválódott T-sejt által termelt nagy mennyiségű citokin (interferon-γ, GM-CSF, TNF-α, IL-6 és IL-10), ami hosszan tartó magas lázat, alacsony vérnyomást, szisztémás hypoxiát és ritka esetben sokszervi elégtelenséget okoz. Az elmúlt évek jelentős tudományos eredménye volt az IL-6 kóroki szerepének felismerése a CRS kialakulásában [28]. A régebben fatális kimenetelű CRS napjainkban már kiválóan kezelhető megfelelő dózisú IL-6-receptor-blokkoló tocilizumab alkalmazásával. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a CRS egyben a CAR T-sejt terápia hatékonyságának is markere, ezért nem cél annak teljes elfojtása [48].

A harmadik fontos mellékhatás váratlanul érte a CAR témában dolgozókat, amikor nemrég fény derült rá. Számos CD19-specifikus CAR T-sejttel kezelt betegen tapasztaltak neurotoxicitásra utaló tüneteket a sikeres terápiát követően. A neurológiai eltérések rövid és hosszú távon egyaránt megjelentek, döntően delíriumot, dysphasiát, akineticus mutismust, görcsrohamot és az intelligenciahányados csökkenését jelentették. Feltételezhető, hogy a toxicitás kialakulása összefügg a cerebrospinalis folyadékban megjelenő CAR T-sejtekkel, ugyanakkor az IL-6-receptor-gátlás nincs hatással a progresszióra. A tünetek kialakulásának mechanizmusa nem tisztázott, további vizsgálatot igényel [27, 29].

CAR T-sejt kutatások Magyarországon

Magyarországon elsőként a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának Biofizikai és Sejtbiológiai Intézete kapcsolódott be a CAR T-sejtek preklinikai vizsgálatába. Munkánk során a nemzetközileg elismert intézetekben (Hinrich Abken Labor, Uni Köln Németország; illetve Stephen Gottschalk Labor, Baylor College of Medicine, Houston,TX, USA) szerzett kísérleti tapasztalatunkra támaszkodva rutinszerűen állítunk elő CAR T-sejteket. Kutatásaink egyik kiemelt iránya a HER2-pozitív emlőtumorokat célzó, különféle linkereket és kostimulációs doméneket változatos kombinációkban tartalmazó CAR T-sejtek in vitro és in vivo hatékonyságnak vizsgálata. Egyik fontos célkitűzésünk, hogy megtaláljuk a sejtek hatékonyságának, tartósságának, hosszú távú fennmaradásának és specificitásának szempontjából optimális receptorstruktúrákat, és ezeket in vivo állatkísérletekben validáljuk. Ezen túlmenően kísérleteink, melyekben az in vitro kimérareceptor alapú T-sejtes immunszinapszisokat nagy hagyományokkal rendelkező, a molekuláris interakciók vizsgálatára alkalmas kvantitatív mikroszkópos technikáinkkal vizsgáljuk, általánosságban is segítenek megérteni a különböző kimérareceptorokkal módosított T-sejteken alapuló terápiák molekuláris hátterét és a CAR T-sejt immunszinapszis felépítését.

Összegzés: a CAR T-sejt terápia perspektívái

A kiméra antigénreceptorokon alapuló daganatterápia a klinikai onkológia legígéretesebb, folyamatosan fejlődő ága. A CAR T-sejtes terápiákból már több száz eljutott a klinikai kipróbálás stádiumáig, legtöbbjük a jelenlegi terápiákra rezisztens lymphoid daganatokat célozza. A terápia áttörést hozott a CD19-pozitív lymphomák és leukaemiák kezelésében, azonban szolid tumorok esetén az eredmények elmaradnak a várakozásoktól. Ráadásul az egyik HER2 tumorspecifikus antigént célzó klinikai vizsgálat halálos kimenetelű citokinviharral zárult. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy a szóba jövő CAR komponensek működését és jellemzőit szisztematikusan kell

összehasonlítani az aktivitás, hatékonyság, kitartás és a T-sejtek hosszú távú túlélése szempontjából. Emellett a szolid tumorokat célzó CAR T-sejtek expanziós képessége és daganatfelismerésének specificitása is javításra szorul.

Mindezek figyelembevételével a következő évtizednek két igazán izgalmas tudományos kérdése van: Vajon a génmódosított T-sejtek képesek lesznek-e hatékony alternatívát jelenteni szolid tumorok kezelésében akár önállóan, akár checkpoint-inhibitorokkal kombinálva vagy citokint túltermelő T-sejtekbe (TRUCK-ok) integrálva? Másrészt: Vajon képesek lesznek-e a monoklonális antitestekéhez hasonló terápiás utat bejárni, azaz van-e lehetőség arra, hogy a jelenleg csak daganatos betegségekben kipróbált eljárást más betegségcsoportok kezelésében is alkalmazzák? Az elmúlt hónapok két jelentős tudományos eredménye is arra enged következtetni, hogy az adaptáció csak idő kérdése. Hemofília A típusában [49] a kiméra antigénreceptorral módosított regulátor T-sejtek (Treg), illetve pemphigus vulgarisban (PV) az autoanti-gént mint extracelluláris domént hordozó kiméra autoantitest-receptor (CAAR) T-sejtek [50] hatékonyan gátolták meg a betegségek progresszióját preklinikai modellekben.

IRODALOM

[1] Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al: Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. Nature reviews Cancer 2008; 8(4): 299-308.

[2] Gross G, Waks T, Eshhar Z: Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1989, 86(24): 10024-10028.

[3] Couzin-Frankel J: Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science 2013, 342(6165): 1432-1433.

[4] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al: Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. The New England Journal of Medicine 2011; 365(8): 725-733.

[5] Tang XY, Sun Y, Zhang A, et al: Third-generation CD28/4-1BB chimeric antigen receptor T cells for chemotherapy relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a non-randomised, open-label phase I trial protocol. BMJ open 2016, 6(12): e013904.

[6] Brudno JN, Kochenderfer JN: Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. Blood 2016, 127(26): 3321-3330.

[7] Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG: Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1993, 90(2): 720-724.

[8] Zhong XS, Matsushita M, Plotkin J, et al: Chimeric antigen receptors combining 4-1BB and CD28 signaling domains augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL activation and CD8+ T cell-mediated tumor eradication. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy 2010; 18(2): 413-420.

[9] Chmielewski M, Abken H: TRUCKs: the fourth generation of CARs. Expert opinion on biological therapy 2015, 15(8): 1145-1154.

[10] Zhou G, Levitsky H: Towards curative cancer immunotherapy: overcoming posttherapy tumor escape. Clinical & developmental immunology 2012, 2012: 124187.

[11] Li W, Guo L, Rathi P, et al, Metelitsa LS et al: Redirecting T Cells to Glypican-3 with 4-1BB Zeta Chimeric Antigen Receptors Results in Th1 Polarization and Potent Antitumor Activity. Human gene therapy 2016.

[12] Hombach A, Hombach AA, Abken H: Adoptive immunotherapy with genetically engineered T cells: modification of the IgG1 Fc 'spacer' domain in the extracellular moiety of chimeric antigen receptors avoids 'off-target' activation and unintended initiation of an innate immune response. Gene therapy 2010, 17(10): 1206-1213.

[13] Bridgeman JS, Hawkins RE, Bagley S, et al: The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harboring the CD3zeta transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex. Journal of immunology 2010, 184(12): 6938-6949.

[14] James SE, Greenberg PD, Jensen MC, et al: Antigen sensitivity of CD22-specific chimeric TCR is modulated by target epitope distance from the cell membrane. Journal of immunology 2008, 180(10): 7028-7038.

[15] Chmielewski M, Hombach A, Heuser C, et al: T cell activation by antibody-like immunoreceptors: increase in affinity of the single-chain fragment domain above threshold does not increase T cell activation against antigen-positive target cells but decreases selectivity. Journal of immunology 2004, 173(12): 7647-7653.

[16] Bridgeman JS, Ladell K, Sheard VE, et al: CD3zeta-based chimeric antigen receptors mediate T cell activation via cis- and trans-signalling mechanisms: implications for optimization of receptor structure for adoptive cell therapy. Clinical and experimental immunology 2014, 175(2): 258-267.

[17. Kawalekar OU, O'Connor RS, Fraietta JA, et al: Distinct Signaling of Coreceptors Regulates Specific Metabolism Pathways and Impacts Memory Development in CAR T Cells. Immunity 2016, 44(2): 380-390.

[18] Long AH, Haso WM, Shern JF, et al: 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. Nature medicine 2015, 21(6): 581-590.

[19] Morgan RA, Yang JC, Kitano M, et al: Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy 2010, 18(4): 843-851.

[20] Jensen MC, Clarke P, Tan G, et al: Human T lymphocyte genetic modification with naked DNA. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy 2000, 1(1): 49-55.

[21] Monjezi R, Miskey C, Gogishvili T, et ak: Enhanced CAR T-cell engineering using non-viral Sleeping Beauty transposition from minicircle vectors. Leukemia 2017, 31(1): 186-194.

[22] Xu JY, Ye ZL, Jiang DQ, et al: Mesothelin-targeting chimeric antigen receptor-modified T cells by piggyBac transposon system suppress the growth of bile duct carcinoma. Tumour bio-

logy: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine 2017, 39(4): 1010428317695949.

[23] Kebriaei P, Singh H, Huls MH, et al: Phase I trials using Sleeping Beauty to generate CD19-specific CAR T cells. The Journal of clinical investigation 2016, 126(9): 3363-3376.

[24] Beatty GL, Haas AR, Maus MV, et al: Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce antitumor activity in solid malignancies. Cancer immunology research 2014, 2(2): 112-120.

[25] Smith TT, Stephan SB, Moffett HF, et al: In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers. Nature nanotechnology 2017.

[26] Hollyman D, Stefanski J, Przybylowski M, et al: Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. Journal of immunotherapy 2009, 32(2): 169-180.

[27] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. The New England journal of medicine 2014, 371(16): 1507-1517.

[28] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al: Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. Science translational medicine 2014, 6(224): 224ra225.

[29] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al: T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 2015, 385(9967): 517-528.

[30] Haso W, Lee DW, Shah NN, et al: Anti-CD22-chimeric antigen receptors targeting B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2013, 121(7): 1165-1174.

[31] Kochenderfer JN, Dudley ME, Carpenter RO, et al: Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2013, 122(25): 4129-4139.

[32] Brentjens RJ, Riviere I, Park JH, et al: Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. Blood 2011, 118(18): 4817-4828.

[33] Cruz CR, Micklethwaite KP, Savoldo B, et al: Infusion of donor-derived CD19-redirected virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study. Blood 2013, 122(17): 2965-2973.

[34] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al: Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2015, 33(6): 540-549.

[35] Ritchie DS, Neeson PJ, Khot A, et al: Persistence and efficacy of second generation CAR T cell against the LeY antigen in acute myeloid leukemia. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy 2013, 21(11): 2122-2129.

[36] Wang QS, Wang Y, Lv HY, et al: Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy 2015, 23(1): 184-191.

[37] Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al: Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma. The New England journal of medicine 2015, 373(11): 1040-1047.

[38] Hendry SA, Farnsworth RH, Solomon B, et al: The Role of the Tumor Vasculature in the Host Immune Response: Implications for Therapeutic Strategies Targeting the Tumor Microenvironment. Frontiers in immunology 2016, 7: 621.

[39] Beatty GL, O'Hara M: Chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of solid tumors: Defining the challenges and next steps. Pharmacology & therapeutics 2016, 166: 30-39.

[40] Friedlander E, Barok M, Szollosi J, Vereb G: ErbB-directed immunotherapy: antibodies in current practice and promising new agents. Immunology letters 2008, 116(2): 126-140.

[41] Mata M, Vera JF, Gerken C, et al: Toward immunotherapy with redirected T cells in a large animal model: ex vivo activation, expansion, and genetic modification of canine T cells. Journal of immunotherapy 2014, 37(8): 407-415.

[42] Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, et al: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2015, 33(15): 1688-1696.

[43] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, et al: HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified Virus-Specific T Cells for Progressive Glioblastoma: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. JAMA oncology 2017.

[44] Servais EL, Colovos C, Rodriguez L, et al: Mesothelin overexpression promotes mesothelioma cell invasion and MMP-9 secretion in an orthotopic mouse model and in epithelioid pleural mesothelioma patients. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012, 18(9): 2478-2489.

[45] Carpenito C, Milone MC, Hassan R, et al: Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009, 106(9): 3360-3365.

[46] Louis CU, Savoldo B, Dotti G, Pule M, Yvon E, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Diouf O, Liu E et al: Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. Blood 2011, 118(23): 6050-6056.

[47] Johnson LA, Scholler J, Ohkuri T, et al: Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma. Science translational medicine 2015, 7(275): 275ra222.

[48] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al: Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. The New England journal of medicine 2013, 368(16): 1509-1518.

[49] Yoon J, Schmidt A, Zhang AH, et al: FVIII-specific human chimeric antigen receptor T-regulatory cells suppress T- and B-cell responses to FVIII. Blood 2017, 129(2): 238-245.

[50] Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, et al: Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. Science 2016, 353(6295): 179-184.

(Dr. Szöőr Árpád, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet, 4012, Debrecen, Nagyerdei körút 98., e-mail: akuka@med.unideb.hu)

Immunológiai Szemle/Immunology Quarterly • 2017. IX. évfolyam, 2. szám

A családtervezés és a terhesség speciális aspektusai gyulladásos reumatológiai betegségekben

Szántó Antónia

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológia Tanszék

A gyulladásos reumatológiai kórképek közül a rheumatoid arthritis nők körében gyakrabban fordul elő, beleértve a fertilis korúakat is, emiatt a családtervezés témaköre fontos klinikai probléma. Az RA befolyásolja a fertilitást, a terhesség kimenetelét, ugyanakkor a terhesség is hatással van az alapbetegségre. A családtervezés fontos célja, hogy már a fogamzás előtt stabilizálható legyen a betegség, tartós remisszió legyen elérhető olyan gyógyszerek alkalmazásával, amelyek az anya és magzat számára jóval több előnyt, mint kockázatot jelentenek. Mindezt a beteggel és partnerével együttműködve lehet a leghatékonyabban tervezni és kivitelezni, ezért a termékenységgel, terhességgel és szoptatással kapcsolatos kérdésekre naprakész válaszokkal kell rendelkeznünk.

Kulcsszavak: családtervezés, rheumatoid arthritis, fertilitás, terhesség, szoptatás, flare, gyógyszeres kezelés

SPECIAL ASPECTS OF FAMILY PLANNING AND PREGNANCY IN INFLAMMATORY RHEUMATOLOGICAL DISEASES

Majority of inflammatory rheumatological diseases are more common in women than in men, including women of child bearing age. Therefore, family planning is an important clinical issue. RA affects fertility and pregnancy outcomes and at the same time, pregnancy has its effects on rheumatoid arthritis. Goal for family planning is to stabilize the disease prior to conception, to maintain remission and to use medications for which the benefits outweigh the risk to the mother and the fetus. It can be most effectively managed with the involvement of the patient and her partner. To achive this, up to date answers are required for questions regarding issues of fertility, pregnancy and breast-feeding.

Keywords: family planning, rheumatoid arthritis, fertility, pregnancy, breast-feeding, flare, medical treatment

Bevezetés

Amikor egy gyulladásos reumatológiai betegségben szenvedő nő gyermekvállalásáról beszélünk, akkor a „családtervezés” szóra annak legszorosabb értelmében kell gondolnunk. Míg korábban ezeket a betegeket kezelőorvosaik nagyon gyakran lebeszélték a családalapításról és a szülésről, addig napjainkra ez a szemlélet – szerencsére – megváltozni látszik. Ma a legtöbb diagnosztikus és terápiás eszköz rendelkezésünkre áll ahhoz, hogy időben elkezdett tervezéssel, a betegség aktivitásának megfelelő gyógyszerekkel történő kontrollálásával és a terhesség gondos monitorozásával bátoríthassuk betegeinket a terhesség(ek)re. Életkori és nemi sajátosságok alapján a családtervezés szempontjából legnagyobb gyakorlati jelentősége a rheumatoid arthritisnek (RA) van a gyulladásos reumatológiai kórképek közül.

A fiziológiás terhesség immunológiai sajátosságai

A teljesen egészséges nők terhességének sikeres kiviseléséhez is nagy szükség van arra, hogy az immunrendszer adaptálódjon a várandóssághoz. A nő méhében fejlődő magzat ugyanis immunológiai értelemben egy semiallograftot jelent. Az anya szervezetében történő immunológiai változások célja pedig a „semiallograft” beágyazódásának, fejlődésének tolerálása. Ehhez az anyai immunitás a humorális túlsúly felé tolódik el, az adaptív immunitással szemben pedig az innate immunitás aktiválódik. A magzat a trophoblastsejtek által rejtve él és fejlődik, a trophoblast felszínén pedig csak kevéssé immunogén HLA-C, -E, -F és -G expresszálódik, melyeket a T-lymphocytáknak csak kis része ismer fel. Az anyai lymphocyták progeszteronérzékenysége megnő, PIBF (progesteron-induced blocking factor) termelését indítják el, ez pedig gátolja a magzatra potenciálisan ártalmas NK-sejtek működését [1, 2].

Prekoncepcionális tanácsadás

Az autoimmun betegségben szenvedő nők felében a terhesség nem tervezett módon következik be, emiatt sokan szednek gyógyszert a várandósságuk ideje alatt [3]. Ezért már a gyulladásos reumatológiai betegségek diagnózisa idején tájékoztatni kell a betegeket arról, hogy a terhességet tervezni és időzíteni kell ahhoz, hogy a lehető legkisebbre csökkentsük az anyai és a magzati kockázatokat.

Mind maga az alapbetegség, mind az alkalmazott gyógyszeres terápia befolyásolhatja a fertilitást, a terhességet és annak kimenetelét.

Magas betegségaktivitással rendelkező RA-s betegek teherbe eséséhez hosszabb időre van szükség. Idősebb életkor, a napi 7,5 mg-nál magasabb dózisú prednisolonekvivalens alkalmazása, valamint a nem szteroid gyulladásgátlók terápiás bevezetése a prekoncepcionális időszakban szintén megnöveli a teherbeesés időtartamát. Számolnunk kell a betegeket érintő fájdalommal, a krónikus fáradékonysággal, a betegség emocionális hatásaival is (alacsony önértékelés, negatív testkép, lehangoltság, akár depresszió), amelyek együttesen vagy akár külön-külön is szubfertilitáshoz vezethetnek.

Mindemellett a mai nők családalapítási tervei egyre későbbi életkorra tolódnak, míg az RA terápiája egyre fiatalabb korban kezdődik el [4].

Prekoncepcionális tanácsadás során figyelembe kell venni a beteg individuális rizikófaktorait, meg kell határozni a betegségaktivitást, a funkcionális állapotot, az ízületek strukturális állapotát, szem előtt kell tartani az esetleges társbetegségeket, valamint informálódni kell az előző terhességekről és azok kimeneteléről. Ehhez a társszakmák szoros együttműködésére van szükség.

Az a korábban általánosan elterjedt nézet, amely szerint az RA aktivitása spontán csökken a terhesség során, megdőlt: a betegeknek kevesebb mint felénél tapasztalható javulás, az agresszívebb kórlefolyású RA-ban szenvedő betegek terhessége alatt pedig a betegség fellángolásával kell számolnunk [5].

Gyógyszermentes komplett remissziót csak a terhességek kb. 20%-ában észlelünk [6].

A terhesség során észlelt magas betegségaktivitás és a kis születési súly, valamint a koraszülés között egyértelmű összefüggés van [7, 8].

Ugyanakkor a PARA (Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis) prospektív vizsgálat eredményei alapján, mely 152, jól kontrollált RA-ban szenvedő nő terhességét elemezte, a terhességi kimenetelek hasonlóak voltak az átlagos egészséges női populációéhoz. Ez a vizsgálat is igazolta azonban, hogy a terhesség 3. trimeszterében mért magasabb betegségaktivitás szignifikáns összefüggést mutat az alacsony születési súllyal és az adott gesztációs korhoz viszonyított alacsonyabb születési súllyal is [9].

Az RA-ban szenvedő nőbetegek kilátásai alapjában véve kedvezőek a terhesség szempontjából, azonban várhatóan hosszabb ideig tartó kórházi kezelésben részesülnek, nagyobb a császármetszés aránya és a korai burokrepedés gyakorisága az egészséges női populációhoz képest.

A fogamzást megelőzően kevésbé kontrollált betegségaktivitás, a terhesség alatt a betegség fellángolása, valamint a szülést követő időszak relapszusai jelenthetik a legnagyobb kockázatot mind az anya, mind a magzat egészsége szempontjából [3].

Nagyon fontos tehát, hogy a terhességet akkorra időzítsük, amikor az RA hosszan tartó remisszióban van. Ezért, amikor a beteg bejelenti családtervezési szándékát, gondosan mérlegelnünk kell, hogy milyen terápiát válasszunk annak a kettős célnak az elérése érdekében, hogy a lehető legkisebb kockázatnak tegyük ki a magzatot, de az anya betegség-kontrollja megfelelő legyen. Valójában meg kell találnunk a törékeny egyensúlyt a potenciálisan magzatkárosító gyógyszerhasználat, illetve az anyára és a magzatra egyaránt káros betegségfellángolás között.

A spondylitis ankylopoetica (SpA) a betegek 60%-ában aktív marad a terhesség során, 20%-uknál pedig a terhesség alatt következik be a kórkép fellángolása.

Az arthritis psoriatica (PsA) aktivitása általában csökken terhesség alatt, csökkennek a betegek ízületi panaszai, a bőrés körömeltérések, fellángolásra inkább szülés után kell számítanunk [10].

A prekoncepcionális időszak legnagyobb kihívását az jelenti, hogy előre nem lehet megmondani, hogy annak időtartama milyen hosszú lesz. Olyan terápiát kell tehát beállítanunk, amely hónapokon, akár éveken át is remissziót biztosít a betegnek, de a magzati kockázata nem jelentős.

Hagyományos betegségmódosító szerek hatása a terhességre

Glükokortikoidok

Az anyai keringésbe kerülő prednisolonnak és methylprednisolonnak alig 10%-a jut át a placentán, tehát ezen szteroidkészítmények adása teljesen biztonságos – nemcsak a terhesség, hanem a szoptatás során is. A fluorinált szteroidok (dexamethason, betamethason) nagyobb arányban kerülhetnek a magzati keringésbe, ezeket a gyógyszereket azonban rutinszerűen nem használjuk gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésére. A neonatalis lupus praenatalis kezelése során, illetve fenyegető koraszülés esetén, tüdőérlelés céljából viszont éppen ezeknek a hatóanyagoknak van létjogosultsága. Mivel a terhesség inzulinrezisztens állapot, ezt pedig a glükokortikoidok rontják, mindig a legkisebb effektív dózist kell alkalmazni [11]. A terhesség alatt alkalmazott szteroidterápia negatív hatással lehet a születési súlyra [9]. Az elhúzódó nagy dózisú szteroidhasználat pedig növeli a koraszülés

és az intrauterin növekedési retardáció kockázatát, valamint az anyai mellékhatások (hypertonia, diabetes, osteoporosis) gyakoriságát [10].

Antimaláriás szerek

Az antimaláriás szerek használata a terhesség és szoptatás során talán a legegységesebben elfogadott ajánlás [11, 12]. Az enyhe/mérsékelt betegséglefolyású, terhességet tervező RA-s betegek esetén az antimaláriás szerek a leginkább ajánlottak [13]. Sajnálatos, hogy bár a legtöbb tapasztalat a hydroxychloroquinnel van, és biztonságossági profilja is kedvezőbb [14], hazánkban mégsem ez, hanem a chloroquin van forgalomban.

Sulfasalazin

Mind a sulfasalazin, mind pedig aktív metabolitja, a sulfapiridin átjut a placentán, de a magzatra nincs érdemi hatásuk 2 grammos napi dózis alatt. Kismértékben azonban gátolja a folsav felszívódását, emiatt a sulfasalazint szedő terhes nők folsavpótlására fokozottan figyelni kell.

Az egészséges, terminusra született csecsemőknél szoptatáskor sem kell kihagyni, azonban icterusos újszülöttek anyatejes táplálásakor nem ajánlott az anya sulfasalazinnal történő kezelése [11, 12].

Methotrexat

A methotrexat teratogén és embriotoxikus, ezen tulajdonságai miatt ectopiás terhességek abortuszindukciójára is használják. In utero expozíció hatására az ún. methotrexatszindróma alakul ki, mely craniofacialis fejlődési rendellenességekkel, mentális retardációval, végtagrövidüléssel jár.

A methotrexatot a tervezett terhesség előtt legalább 3 hónappal ki kell hagyni. Ha a prekoncepcionális 3 hónapban kis dózisú methotrexatexpozíció történt, folsavpótlást kell alkalmazni a teljes terhesség során. A szoptatás alatt sem ajánlatos methotrexatot szedni [11, 12].

Leflunomid

A leflunomiddal az eddigiekhez képest kevés tapasztalatunk van, hiszen csak a 90-es évek vége óta használatos rheumatoid arthritis kezelésére. Állatkísérletekben embriotoxikusnak és teratogénnek bizonyult. Egy tanulmány adatai alapján azon 16 nő közül, akik a terhesség első trimeszterében legalább egy leflunomid tablettát bevettek, 12,5%-nak major, 68,75%-nak két vagy több minor strukturális rendellenességgel született a gyermeke. Huszonkilenc olyan nőbeteget is bevontak a vizsgálatba, akik a fogamzás előtt két éven belül szedtek leflunomidot, az ő újszülöttjeik közül 15-nél (51,27%) két vagy több minor rendellenesség alakult ki [15].

Az előbbiek miatt a leflunomidot a tervezett fogamzás előtt két évvel ki kell hagyni. Ha ez valamilyen oknál fogva nem lehetséges, vagy véletlen leflunomidexpozíció történt, akkor cholestiraminnal egy 11 napos „kimosást" kell alkalmazni (3 × 8 gramm) [11].

A leflunomid szedése szoptatás során sem ajánlott.

Azathioprin

Bár az azathioprint ma már nem használjuk rutinszerűen gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésére, a társuló egyéb autoimmun betegségek miatt mégis érdemes megemlíteni ebben a felsorolásban. Ezt a vegyületet a placenta nem bontja le az aktív metabolitra, így magzatkárosító kockázata elenyésző. Szoptatás során is biztonságosan szedhető [12, 16].

Kalcineurininhibitorok

Az ide tartozó ciclosporin-A-ra és tacrolimusra vonatkozó adatok szisztémás autoimmun betegségben, gyulladásos bélbetegségben szenvedők és szervtranszplantáltak terhességeiből származnak. Bár a koraszülések és a kis súlyú újszülöttek aránya emelkedett ezen gyógyszerek használatakor, a malformációk gyakorisága nem haladja meg az átlagpopulációét. Az előbbi perinatalis szövődmények eredetéről pedig nem állapítható meg egyértelműen, hogy azok ténylegesen a kalcineurininhibitorok mellékhatásai, vagy a társbetegségek, esetleg egyéb gyógyszerek okozzák. Ezért, ha egyéb immunszuppresszív terápia nem jön szóba, ezeknek a gyógyszereknek az adása is megengedett terhesség során. Szoptatás alatt szedhető, bár tudni kell, hogy változó koncentrációban az anyatejbe is kiválasztódik [10, 17].

Cyclophosphamid

Szintén inkább a társuló egyéb autoimmun betegségek kezelésére jön szóba a használata. Egyértelműen teratogén, embriotoxikus és gonadotoxikus. Terhességet tervező betegeknél lehetőleg egyáltalán ne használjuk a gonadotoxicitás miatt. Ha a terhesség 2-3. trimeszterében életveszélyes anyai szituáció alakul ki, mely egyéb terápiára refrakter, megfontolható az adása. Szoptatás során nem ajánlott [12, 17].

Nem szteroid gyulladásgátlók alkalmazása terhesség során

Nem csak RA, hanem SpA és PsA kapcsán is szükség lehet nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) típusú terápiára terhesség során. A NSAID-ek megnyújtják a prekoncepcionális időszakot, de terhesség alatt, a 30. gesztációs hétig nem növelik érdemben a magzati kockázatot. A 30. terhességi hét után alkalmazva viszont a Botall-vezeték idő előtti záródását okozhatják, emiatt használatuk ezen időszakot meghaladóan ke-

rülendő. Ezek az adatok a nem szelektív NSAID-ekre vonatkoznak, a szelektív COX-2-gátlókat a kevés elérhető adat miatt egyelőre nem ajánlják. Kis dózisú szalicilát a terhesség teljes ideje alatt biztonsággal alkalmazható. Az anyatejbe kiválasztódnak ugyan a NSAID-ek, de nincs arra utaló adat, hogy káros hatásuk lenne [11, 12].

Biológiai terápiák alkalmazása terhesség előtt, alatt és után

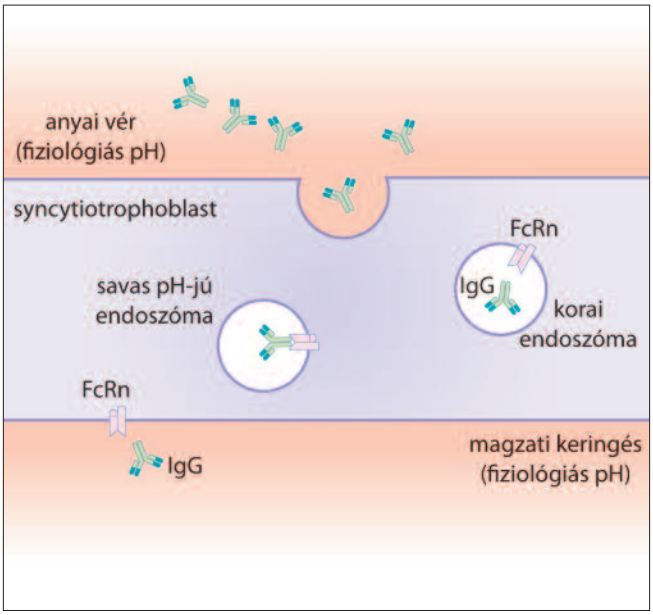
TNF-α-inhibitorok

Ezek a célzott kezelési lehetőségek alapjaiban változtatták meg a gyulladásos reumatológiai betegségben szenvedők életminőségét. Számos, alapjában véve agresszív betegségaktivitású, de fertilis korú és családot tervező beteg számára ez a terápia nyitotta meg az utat az adekvát betegségkontroll és a terhesség vállalása felé. Az elmúlt években folyamatosan gyűlnek az adatok, amelyek hatására napról napra több információ jut a birtokunkba ezen gyógyszerek farmakológiai tulajdonságairól. A különböző országok eltérő törvényi szabályozása miatt egyelőre nincs egységes álláspont az ajánlásokat illetően [12, 18], de az a tendencia látható, hogy egyre „megengedőbbek" a javaslatok a TNF-α-gátlók használatával kapcsolatban.

A jelenleg elérhető TNF-α-inhibitorok különböző szerkezetűek: az infliximab, adalimumab és golimumab nagy molekulatömegű, teljes monoklonális IgG1 antitestek. A certolizumab PEGol rekombináns humanizált Fab'-fragment, Fc-résszel nem rendelkezik. Az etanercept pedig humán fúziós protein (TNF-receptor + IgG Fc-rész) (1. ábra) [13].

Transplacentaris transzfer

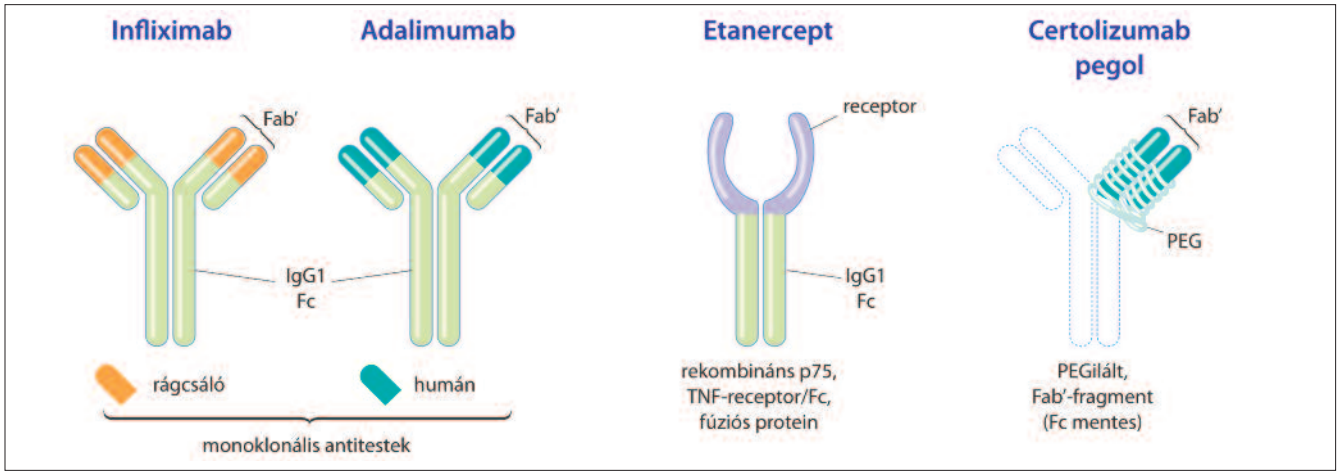
Az immunglobulin-molekulák közül a placentán csak az IgG típusúak jutnak át, mégpedig olyan aktív transzporttal, mely a neonatális Fcγ-receptorokon keresztül valósul meg. Ezek a neonatális Fcγ-receptorok a 13. terhességi hét után kezdenek expresszálódni. A magzati IgG-szint a 20. héttől kezdve logaritmikusan emelkedik, az IgG-transzfer 80%-a tehát a harmadik trimeszterben történik. Legaktívabb az IgG1 típusú molekulák placentán keresztüli transzportja (2. ábra) [19].



2. ábra.
Neonatális Fc-receptorok (FcRn) és aktív transplacentaris transzport (Roopenian DC, et al: Nat Rev Immunol 2007.)

A fenti tényekből 3 dolog világosan következik:

1. Az organogenezis a 11. terhességi hétig megtörténik, tehát valószerűtlen, hogy a TNF-α-inhibitorok malformációt, congenitalis anomáliákat okozzanak – hiszen addig át sem jutnak a magzatba.
2. A TNF-α-inhibitorok kihagyása a megjósolhatatlan hosszúságú prekoncepcionális időszakban szükségtelen.
3. Mivel a certolizumab PEGolnak nincsen Fc-fragmen-



1. ábra.
A különböző TNF-α-inhibitorok eltérő szerkezete (Porter C, et al. J Reprod Immun 2016; 116: 7–12.)

tuma, mely a neonatális Fcγ-receptorhoz kapcsolódhatna, és egyébként sem IgG1, hanem IgG4 típusú molekula, aktív transplacentaris transzportja nem valósul meg. Az etanercept pedig nem intakt IgG-molekula, kevéssé kötődik a placentán lévő Fcγ-receptorhoz, emiatt szintén sokkal kisebb arányban jut a magzati keringésbe, mint a többi TNF-α-inhibitor [10].

Úgy tűnik tehát, hogy a terhesség első két trimeszterében a TNF-α-gátlók biztonsággal alkalmazhatók. Arról, hogy a magzati immunszuppresszió veszélyének elkerülésére mikor szükséges leállítani a TNF-α-inhibitorokat, megoszlanak a vélemények. Ezen kívül, az anyai betegségaktivitás is befolyásolhatja a döntést. Egy gyulladásos bélbetegségben szenvedők terhességeivel foglalkozó közlemény azt javasolja, hogy az infliximabot a 30–32., a golimumabot a 34–36., az adalimumabot pedig a 36–38. hét között állítsuk le, a következő dózist pedig 24 órával a hüvelyi szülés, illetve 48 órával a császármetszés után kaphatja a beteg. A certolizumabot nem szükséges leállítani [19]. Az etanerceptről a brit ajánlásban

1. táblázat. **Terhesség alatti antireumatikus gyógyszerek ajánlása [18]**

A terhesség alatt alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó megállapítások	Ajánlási szint
csDMARD-ok közül bizonyítottan összeegyeztethető a terhességgel: hydroxychloroquin, chloroquin, sulfasalazin, azathioprin, ciclosporin, tacrolimus, colchicin A terhesség során a remisszió fenntartására vagy a fellángolások kezelésére adásukat folytatni szükséges	B
csDMARD-ok közül teratogének, adásukat terhességet megelőzően fel kell függeszteni: methotrexat, mycophenolat mofetil, cyclophosphamid	B
Súlyos, refrakter anyai betegség esetén methylprednisolon pulzus, intravénás immunglobulin, de a 2-3. trimeszterben akár cyclophosphamid adása is megfontolandó	D
Nem szelektív COX-gátlók (NSAIDs) és prednison alkalmazása megfontolandó olyan esetekben, amikor a terhesség során a betegség aktívvá válik A NSAID-ek alkalmazását az első és második trimeszterre kell korlátozni	B
csDMARD, tsDMARD és egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszerek, mint leflunomid, mepacrin, tofacitinib és szelektív COX II gátlók használatával nincs elegendő tapasztalat. Alkalmazásukat mindaddig kerülni kell, amíg nem áll rendelkezésre elég evidencia	B–D
bDMARD-ok közül a TNF-gátlók folytatása a terhesség első szakaszában megfontolandó. Etanercept és certolizumab PEGol adása a terhesség teljes időtartama alatt megfontolható (alacsony placentaris átjutásuk miatt)	B
bDMARD-ok közül a rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept, belimumab és ustekinumab terhességben történő biztonságos alkalmazásáról korlátozott dokumentáció áll rendelkezésre, ezért fogamzás előtt más gyógyszerre történő váltás szükséges. A fenti készítmények csak akkor adhatóak terhesség során, ha nincs más, terhesség alatt alkalmazható szer a beteg számára, amely hatékony volna	D

Magyarázat:
csDMARD: hagyományos szintetikus betegséglefolyást módosító szerek
tsDMARD: célzott, szintetikus betegséglefolyást módosító szerek
bDMARD: biológiai betegséglefolyást módosító szerek

Ajánlási szintek:
A: I. kategóriájú bizonyíték randomizált kontrollált vizsgálat(ok) metaanalíziséből
B: II. kategóriájú bizonyíték legalább egy randomizáció nélküli kontrollált vizsgálatból (2A) vagy egy kísérletszerű vizsgálatból, vagy egy I. kategóriájú ajánlás extrapolálása
C: III. kategóriájú bizonyíték leíró tanulmányokból, vagy I-II. kategóriájú ajánlások extrapolálása
D: IV. kategóriájú bizonyíték szakember-bizottsági jelentésekből, véleményekből, vagy klinikail tapasztalatok alapján, vagy II-III. kategóriájú ajánlások extrapolálása

azt olvashatjuk, hogy a harmadik trimeszterben már nem javasolják az adását [12], az EULAR ajánlás viszont a terhesség teljes ideje alatt lehetségesnek tartja a folytatását [18].

Ugyanakkor nagyon fontos szem előtt tartani, hogy ha a magzat a terhesség harmadik trimeszterében TNF-α-gátló expozíciónak volt kitéve, életének 6–12. hónapjáig élő vakcinát (BCG; rotavirus) nem kaphat [19].

A szoptatásról kevés adat áll rendelkezésre, de logikusnak tűnik, hogy ha ki is választódnak az anyatejbe a különböző TNF-α-inhibitorok, fehérjetermészetük miatt az újszülött, illetve a csecsemő gastrointestinalis traktusa lebontja azokat (hiszen ellenkező esetben per os is alkalmazhatók lennének). A certolizumab esetében az anyatejbe való kiválasztódást is minimálisnak találták [20].

Összességében tehát a haszon/kockázat gondos elemzése során a mérleg nyelve a TNF-α-gátlók javára látszik eldőlni: biztonságosabb őket tovább adni a terhesség során az agresszív RA-ban szenvedő, mással remisszióba nem hozható betegeknek, mint kihagyni, és ezzel az RA aktivitásának romlását kockáztatni. Ezt támogatja egy német tanulmány eredménye is. Egy prospektív regisztert hoztak létre, és felmérték a betegségaktivitást teherbe esés előtt, majd minden trimeszterben abból a célból, hogy összehasonlítsák a relapszusok arányát. Azt tapasztalták, hogy a TNF-α-gátló-kezelésben részesülő, de azt a terhesség bizonyosságakor kihagyó terheseknek szignifikánsan nagyobb a kockázata a betegség fellángolására, mint a hagyományos betegségmódosító terápiában részesülőknek [21].

Egyéb biológiai terápiák

A tocilizumab IgG1 típusú molekula, tehát aktív transzporttal jut át a placentán. Egyelőre a kevés ismeret miatt 3 hónappal a tervezett fogamzás előtt javasolják az elhagyását, de a véletlen első trimeszterbeli expozíció feltehetően nem káros [12, 22].

A rituximab szintén IgG1 típusú molekula, a második-harmadik trimeszterben magzati cytopeniákat okoz, emellett egyéb komplikációk is gyakoribbak (congenitalis malformáció, infekció, koraszülés), így terhesség előtt 6 hónapon belül nem javasolt a használata – kivéve, ha az anya betegségét nem lehet más, biztonságosabb készítménnyel kontrollálni [13].

Az anakinra is csak abban az esetben használható terhesség során, ha nem jön szóba egyéb, biztonságosabb terápia [13].

Az abataceptre szintén nincs elegendő humán adat, de egyelőre nem javasolják a használatát terhességben [13].

Ezeknek a biológiai terápiás készítményeknek a szoptatással kapcsolatos kockázatáról egyelőre nincs elég adat, így nem javasolják használatukat anyatejes táplálás során.

2. táblázat. **Szoptatás alatt használható és ellenjavallt gyógyszerek [18]**

Szoptatás során alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó megállapítások	Ajánlási szint
Megfontolandó azon csDMARD-ok és egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszerek folytatása, amelyek összeegyeztethetők a szoptatással, ha a gyermek állapota, betegsége ezt nem kontraindikálja: hydroxychloroquin, chloroquin, sulfasalazin, azathioprin, ciclosporin, tacrolimus, colchicin, prednison, immunoglobulin, nem szelektív COX-gátlók és celecoxib	D
Szoptatós anyánál kerülni kell csDMARD, tsDMARD és egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszerek közül azokat, amelyekkel szoptatással kapcsolatban nincs vagy nem áll rendelkezésre elegendő adat: methotrexat, mycophenolat mofetil, cyclophosphamid, leflunomid, tofacitinib és ciklooxigenáz II gátlók, kivéve a celecoxib	D
Az anyatejbe történő átjutás infliximab, adalimumab, etanercept és certolizumab pegol esetében alacsony szintet mutatott. A TNF-α-gátlók folytatása megfontolandó, alkalmazásuk összeegyeztethető a szoptatással	D
bDMARD-ok közül, ahol szoptatással kapcsolatos információ nem áll rendelkezésre, kerülni kell: rituximab, anakinra, belimumab, ustekinumab, tocilizumab és abatacept Ha más bDMARD nem alkalmazható, a fenti biológiai készítmények farmakológiai tulajdonságait alapul véve nem szükséges a szoptatás felfüggesztése	D

csDMARD: hagyományos szintetikus betegséglefolyást módosító szerek
tsDMARD: célzott, szintetikus betegséglefolyást módosító szerek
bDMARD: biológiai betegséglefolyást módosító szerek

Ajánlási szint:
D: IV. kategóriájú bizonyíték szakember-bizottsági jelentésekből, véleményekből, vagy klinikail tapasztalatok alapján, vagy II-III. kategóriájú ajánlások extrapolálása

Következtetések

Az utóbbi években sokat változott az RA-s betegek életminősége, ezért fertilis korú nőbetegekben örvendetesen gyakran merül fel a családalapítás kérdése. A gyulladásos reumatológiai kórképek és terhességgel kapcsolatos kérdések tisztázása őszinte megbeszélést igényel a beteggel és partnerével (félelmek és tévhitek eloszlatása, gyógyszeres kezelés szükség szerinti módosítása, felfüggesztése).

A közlemény célja, hogy mind a betegeket, mind a kezelőorvosokat klinikai adatokkal alátámasztva igyekezzen meggyőzni arról, hogy megfelelő tervezéssel, időzítéssel a gyulladásos reumatológiai betegségben szenvedők is megvalósíthatják családtervezési céljaikat. Ehhez a prekoncepcionális időszakban a betegség aktivitásának megszüntetése az első és egyik legfontosabb teendő. Ennek eléréséhez napjainkban egyre nagyobb tapasztalattal rendelkezünk olyan gyógyszerekkel kapcsolatban is, amelyek használatának előnye meghaladja az anyai és a magzati kockázatot. A gyógyszeres kezelést illetően a mindenkori érvényben lévő alkalmazási előírásban foglaltakra kell támaszkodni. Végső összefoglalásként álljon itt az EULAR aktuális ajánlása a terhesség előtti és alatti teendőkre vonatkozóan, valamint az általuk javasolt és nem javasolt gyógyszerek összeállítása (1. és 2. táblázat) [18].

Általános irányelvek:

- A családtervezésre minden, fogamzóképes korú beteg figyelmét fel kell hívni, a terhesség előtt a gyógyszeres kezelés módosítására lehet szükség.
- A gyógyszeres kezelés célja, hogy a terhesség előtt, alatt, illetve a szoptatáskor ne legyenek aktivitási tünetek és a magzatnak/újszülöttnek ne ártsunk.
- A gyógyszeres kezelés kockázatát a magzatra, illetve kezeletlen betegség esetén annak az édesanyára és a magzatra való káros hatását mérlegelni kell.
- A gyógyszeres kezelés megválasztása a reumatológus (immunológus, belgyógyász), szülész és a beteg közös megegyezésével kell, hogy történjen.

IRODALOM

[1] Thellin O, Coumans B, Zorzi W, et al: Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. Curr Opin Immunology 2000; 12: 731-737.

[2] Faust Z, Laskarin G, Rukavina D, Szekeres-Bartho J: Progesteron-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cells. Am J Reprod Immunol 1999; 42: 71-75.

[3] Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, et al: Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: The management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. Arthritis Care Res 2015; 67: 313–325.

[4] Ostensen, M.: The effect of RA and medication on female fertility. Nat Rev Rheumatol 2014; 10: 518–519.

[5] de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, et al: Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. Arthritis Rheum 2008; 59: 1241-1248.

[6] Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, et al: Does Rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relaps postpartum? Arthritis Rheum 1999; 42: 1219-1227.

[7] Chakravarty EF. Rheumatoid arthritis and pregnancy: beyond smaller and preterm babies. Arthritis Rheum 2011; 63: 1469-1471.

[8] Langen ES, Chakravarty EF, Liaquat M, et al: High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. Am J Perinatol 2014; 31: 9-14.

[9] de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al: Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. Arthritis Rheum 2009; 60: 3196–206.

[10] Ostensen M, Forger F: How safe are anti-rheumatid drugs during pregnancy? Curr Opin Pharmacology 2013; 13: 470-475.

[11] Bermas BL: Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. Curr Opin Rheumatol 2014; 26: 334-340.

[12] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al: BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford) 2016; 55: 1693-1697.

[13] Gerosa Mschioppo T, Meroni PL: Challenges and treatment options for rheumatoid arthritis during pregnancy. Expert Opin Pharmacotherapy 2016; 17: 1539-1547.

[14] Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, et al: Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rhrumatoid arthritis and related disorders. Immunopharmacology 2015; 23: 231-269.

[15] Cassina M, Johnson DL, Robinson LK, et al: Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. Arthritis Rheum 2012; 64: 2085-2094.

[16] Casanova MJ, Chaparro M, Doménech E, et al: Safety of thiopurines and anti-TNF-α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2013; 108: 433-440.

[17] Soh MC, Nelson-Piercy C: High-risk Pregnancy and the Rheumatologist. Rheumatology 2015; 54: 572-587.

[18] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al: The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis 2016; 75: 795–810.

[19] McConnell RA, Mahadevan MD: Use of immunomodulators and biologics before, during and after pregnancy. Inflamm Bowel Dis 2016; 22: 213-223.

[20] Clowse MEB, Förger F, Hwang C, et al: Evaluating Transfer of Certolizumab Pegol into Breast Milk: Results from a Prospective, Postmarketing, Multicenter Pharmacokinetic Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).

[21] Fischer-Betz R, Sander O, Specker C: High risk of flares during pregnancy in women with rheumatoid arthritis who discontinue treatment with TNF-inhibitors at conception. Abstract. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4555.

[22] Weber-Schoendorfer C, Schaefer C: Pregnancy outcome after tocilizumab therapy in early pregnancy-a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Center. Reproductive Toxicology 2016; 60: 29-32.

(dr. Szántó Antónia, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., e-mail: szantonia77@gmail.com)

Vénás thromboembolia rheumatoid arthritisben

Sebestyén Lilla[1], Pfliegler György[1, 2], Brúgós Boglárka[1]

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, [1]Belgyógyászati Intézet Ritka Betegségek Részleg, [2]Ritka Betegségek Szakértői Központ

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus autoinflammatorikus betegség. Epidemiológiai és patofiziológiai vizsgálatok többsége az RA-ban előforduló korai atherogenesissel összefüggő kórképekkel foglalkozik, mint a myocardialis infarktus, a megnövekedett arteria carotis stiffness, amelyek összefüggnek a gyulladás okozta endotheldiszfunkcióval és atherscleroticus plakk rupturával. Az RA-ban zajló gyulladás azonban nemcsak az artériás, hanem a vénás thromboemboliák kialakulását is fokozza. Jelen összefoglaló irodalmi áttekintésünk célja, hogy felhívja a figyelmet az RA-ban előforduló vénás thromboemboliák (VTE) gyakoriságára, a kialakulásukhoz vezető patofiziológiai tényezőkre és az RA-ban alkalmazott terápia VTE-t fokozó hatására.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, vénás thromboembolia, gyulladás

VENOUS THROMBOEMBOLISM IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis is a chronic, autoinflammatory disease. Epidemiologic and pathophysiological studies revealed an increased risk of cardiovascular diseases as myocardial infarction, increased stiffness of the wall of carotid artery due to endothelial dysfunction and atherosclerotic plaque rupture caused by inflammation. Moreover it was shown that chronic inflammation in RA can increase the incidence of both arterial and venous thrombosis. This review focus on the occurrence of venous thromboembolic complications in RA patients, the underlying pathophysiological conditions and the possible thrombotic side effects of disease-modifying drugs and biological treatments are also discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis, venous thromboembolism, inflammation

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus autoimmun gyulladásos betegség, amely a betegek túlélését is befolyásolja. A túlélés szempontjából kiemelt fontosságú, hogy nagyobb valószínűséggel lépnek fel kardiovaszkuláris (CV) megbetegedések RA-ban szenvedő betegekben, mint a hasonló életkorú nem érintett népességben. A legtöbb epidemiológiai vizsgálat döntően az RA-ban előforduló korai atherogenesissel összefüggő kórképekkel foglalkozik, mint a myocardialis infarktus, a megnövekedett arteria carotis stiffness, amelyek összefüggnek a gyulladás okozta endotheldiszfunkcióval, atherscleroticus plakk rupturával [1, 2]. Az RA azonban nemcsak az artériás, hanem a vénás thromboemboliák kialakulását is fokozza.

A vénás thromboemboliák (VTE), azaz a mélyvénás thrombosis (MVT) és a tüdőembolia (PE) gyakori a klinikai gyakorlatban, éves incidenciája 1-2/1000-re tehető [3]. A betegség okozta halálozás 11–30% [4]. Közismert, hogy számos betegség, valamint állapot, mint a malignus betegségek, kemoterápia, immobilitás, műtét, traumák, orális antikoncipiensek, fokozzák a VTE kialakulásának valószínűségét, akárcsak a krónikus gyulladásos kórképek. Ramagopalan és mtsai a szisztémás autoimmun betegségben szenvedők hospitalizációjának gyakoribb okait elemezték az Egyesült Királyságban. A VTE szignifikánsan sűrűbben fordult elő a szisztémás lupus erythematosus (SLE), RA, idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) és autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA) miatt kezelt betegekben [5]. Amerikai szerzők is azt találták, hogy az említett autoimmun kórképek, illetve azok társulása fokozza a VTE rizikóját [6].

Vénás thromboembolisatio és nem kardiális vaszkuláris események előfordulása RA-ban

Bár jól ismert, hogy az RA-s betegekben gyakrabban fordulnak elő thromboemboliás (VTE) események, az RA és a

thromboemboliák kapcsolatát kevesen vizsgálták és az eredmények is ellentmondásosak.

Egy 2012-ben megjelent közleményben Bacani és mtsai 813 RA-s beteget vizsgálva azt találták, hogy több mint kétszeres a VTE incidenciája egy korban és nemben illesztett egészséges kohorszhoz viszonyítva [7]. Ugyanebben a tanulmányban az egyéb, nem kardiális vaszkuláris szövődményeket illetően nem találtak különbséget az RA-s betegek cerebrovaszkuláris és perifériás vaszkuláris eseményeiben a nem RA-s kontroll csoporthoz viszonyítva. A VTE rizikófaktora a vizsgált RA-s betegekben az obesitas, az alkalmazott anti-TNF- (tumornekrózis faktor gátló) kezelés, szemben a csak hagyományos betegségmódosító (DMARD: disease modifying drug) kezeléssel, továbbá gyakoribb volt a kórházi kezelés ideje alatt, valamint a kórházi hazabocsátást követő 90 napon belül [8].

Korábbi tanulmányokban 1,5–6-szoros rizikónövekedést észleltek a VTE előfordulásában súlyos, hospitalizációt igénylő RA-s betegcsoportokban egy korban és nemben illesztett nem RA-s kontroll csoporthoz viszonyítva a hazabocsátásukat követő első évben (1. táblázat) [5, 8–10]. Egy tajvani munkacsoport 2012-ben szintén szignifikáns összefüggést észlelt az MVT és az RA között [11].

Egy 2014-ben megjelent metaanalízis adatai szerint, amelyben tíz, az RA és VTE kapcsolatával foglalkozó tanulmány adatait dolgozták fel, és mintegy 5 millió RA-s beteg bevonásával készült (891 530 181 korban és nemben illesztett kontroll) a VTE kumulatív incidenciáját 2,18%-nak találták RA-s betegekben (OD 2,23) [13].

Az eddig említett tanulmányok azonban döntően a hospitalizációt igénylő RA-s betegek vizsgálatán alapultak. Kim és mtsai 2013-ban megjelent cikkükben az ambulánsan követett RA-s betegek VTE kockázatát vizsgálták. A több mint kétéves betegkövetés során a VTE incidenciáját 2,4-szer nagyobbnak (6,1/1000 beteg) találták RA-s betegek körében, mint a kontroll csoportban. A fenti cikkben mind a PE, mind az MVT előfordulása gyakoribb volt (PE RR 2,7; MVT RR 2,2) [14].

A közelmúltban, 2016-ban megjelent metaanalízis (6 cikk adatai alapján) feldolgozta a PE és az MVT előfordulásának gyakoriságát teljes térd endoprotézis műtéten átesett RA-s és osteoarthrosisos betegcsoportokban. A szerzők következtetése alapján a tünetekkel járó és a tünetmentes mélyvénás thrombosis előfordulása nem volt gyakoribb RA-s betegekben, sőt az MVT és PE előfordulási összesített aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az RA-s betegcsoportban az osteoarthrosisos betegekhez viszonyítva (0,8% vs. 0,9%, p = 0,008) [15].

Egy dán munkacsoport vizsgálta az emelkedett szérum rheumatoid faktor (RF) és a mélyvénás thrombosis összefüggését. Több mint 54 000 résztvevője volt a tanulmánynak, 670 egyén esetén alakult ki MVT. A magasabb, azaz ≥110 IU/ml RF-koncentráció függött össze leginkább az MVT incidenciájával (HR 9,0 az 1 éves követés alatt, HD 4,3 az 5 éves követési időszakban). Az obesitas, a női nem és az életkor (>60 év) magas RF-koncentrációval együtt 10% 5 éves rizikónak bizonyult a mélyvénás thrombosis tekintetében [16].

RA-s betegeknél további rizikófaktorok is szerepet játszhatnak a thromboticus folyamatok kialakulásában, úgymint a tartós kortikoszteroid-kezelés, a DMARD-kezelés, a diagnózis felállításakor észlelt életkor, a betegségtartam, az extraarticularis manifesztációk és a betegségaktivitás. A betegség aktivitásának és súlyosságának különböző markerei, az ízületi duzzanat, a rheumatoid faktor (RF-) pozitivitás, az ízfelszínek eróziója, valamint a C-reaktív protein (CRP), az emelkedett vörösvértest-süllyedés (We), a homocysteinaemia, a folsavhiány, a lipoprotein(a), az oxidált LDL (low-density lipoprotein) elleni antitestek, a hősokkproteinek mind összefüggenek a CV események okozta mortalitással [17].

A krónikus gyulladás és a véralvadás összefüggése

A gyulladásban részt vevő citokinek és a véralvadási faktorok közös eredete miatt a véralvadás és a veleszületett immunitás folyamatai összefüggenek [2]. Az ún. gyulladásos citokinek számos prothromboticus elemet aktiválnak, amely endotheldiszfunkcióhoz vezet. A prokoagulánsok aktiválódnak, az antikoaguláns rendszer működése csökken. A gyulladásos mediátorok, mint a CRP, az interleukin-6 (IL-6), a tumornekrósis faktor α (TNFα) a keringő monocytákban és az endo-

1. táblázat. **VTE előfordulása a vizsgált betegcsoportokban [5, 8–10, 12]**

	RA-s betegek száma	PE %	MVT %	RR (relative risk)
Matta és mtsai (2009) USA	4 818 000	0,85	0,38	2,25 PE, 1,9 MVT
Ramagopalan és mtsai (2011) Anglia	14 231	–	–	1,45 VTE
Holmqvist és mtsai (2012) Svédország	~40 000	–	–	VTE 5,9 vs. 2,8 kontroll
Choi és mtsai (2013) USA	9 589	0,15	0,21	2,23 PE, 2,2 MVT
Chung és mtsai (2013) Tajvan	29 238	–	–	3,36 PE, 2,07 MVT

thelsejtekben fokozzák a szöveti faktor (TF, tissue factor) expresszióját [18]. RA-s betegekben a TF emelkedett szintjét mutatták ki, emellett a fibrinogén, a von Willebrand-faktor (vWF), a VIII. faktor, az aktivált XII. faktor, a protrombinfragmentek, a trombin-antitrombin komplexek plazmaszintje is magas volt [19]. Mindezen megállapítások alátámasztják, hogy a gyulladásos folyamatok során a haemostasis egyensúlya a thromboticus irányba tolódik.

Az átlagnépességben fibrinolitikus kaszkád szereplői közül a stroke és az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak számító D-dimer, szöveti plazminogénaktivátor (t-PA), plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) plazmaszintje RA-s betegekben szintén emelkedett [2].

A másik oldal, az antikoaguláns rendszer alulműködése, szintén megfigyelhető RA-s betegekben. Ennek pontos mechanizmusa nem ismert, de az bizonyos, hogy a fibrinolízis és a protein C aktivitás csökkenését észlelték RA-ban. Egy prospektív tanulmány vizsgálta a fibrinolízis markerek és a kardiovaszkuláris morbiditás esetleges összefüggéseit. Wallberg-Jonsson és mtsai azt találták, hogy az emelkedett PAI-1- és a t-PA-koncentráció fokozta a CV események előfordulását [20]. Kínai szerzők összefüggést találtak a fokozott véralvadás és az abnormis nukleáris faktor (NF) kappa B aktiváció között [21].

Az antifoszfolipid antitestek szerepe is jól ismert az artériás és vénás thrombusképződés fokozódásában. Szerepük rheumatoid arthritisben azonban ellentmondásos. Irodalmi adatok alapján az antikardiolipin (aKL) antitestek prevalenciája 4% és 49% közötti, átlagosan 28%-nak mondható [22–24], a nagy különbségek az eltérő módszerek, a kiválasztási kritériumok és a betegség aktuális aktivitásából adódhattak. Seriolo és mtsai szignifikánsan emelkedettnek találták a vénás és az artériás thrombosis prevalenciáját RA-ban, az általuk vizsgált betegek 19%-ában volt pozitív az aKL antitest, néhányan a fenti betegek közül alacsony protein S szinttel is rendelkeztek [25].

A thrombocyták szerepe a VTE kialakulásában és viselkedésük krónikus gyulladás esetén

A thrombocyták immunmoduláló szerepére gyulladásos kórképekben egyre több adat utal [26]. Azon patogenetikus tényezők, amelyek az aktív synovitis és csont-, illetve porcrendszeri destrukciót okozzák RA-s betegeknél, a gyulladásos folyamatokban és az atherogenesisben ugyanúgy jelen vannak. Ezen tényezők a thrombocytaaktivációt elősegítő környezetet teremtenek, ilyenek az oxidatív stressz, a CRP-emelkedés, hyperinsulinaemia, a TNFα, az oxidált kis denzitású lipoprotein (oxLDL), az interleukin-1, -6, -18, a RANK-ligand (receptor activator of nuclear factor-kappaB), a CD40-ligand, a mátrix metalloproteinázok, a monocyta kemotaktikus protein-1 (MCP-1), a fractalkin és az adipocytokinek [27, 28].

Gasparyan és mtsai RA-s betegek thrombocytafunkciói és a CV betegségek közötti összefüggést vizsgálták [26]. Osteoarthrosissal összehasonlítva gyulladásos arthritisben a synovialis folyadékban és a synoviumban magasabb számú vérlemezke észlelhető, továbbá az aktivált vérlemezkéből szabaddá váló partikulum: PMP (platelet-derived microparticles) és a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor = PDGF) jelenlétét bizonyították. A vérlemezkék emelkedett száma összefüggésbe hozható az RF-szinttel és a synovialis leukocytaaktiváció jeleivel [29, 30]. Az aktivált thrombocyták önmagukban vagy más gyulladásos mediátorokkal együtt fontos szerepet játszhatnak a thrombusképződésben és a porcpusztulásban. A vérlemezke-eredetű faktorok közül a glikoprotein IIb/IIIa is kimutatható az RA-s betegek synoviumában. A gyulladt ízületekben a thrombocyták és endothelsejtek által termelt P-szelektin döntő jelentőségű a thrombocyták, az endothelsejtek és a fehérvérsejtek közötti kölcsönhatásokban. RA-s rágcsálókon végzett kísérletekben a gyulladt térdízületekben lévő synovialis erekben a thrombocyták és az endothelsejtek, valamint a fehérvérsejtek közti kölcsönhatásokat, továbbá a PDGF synovitist és pannusszerű hyperplasiát okozó hatását sikerült kimutatni. A thrombocyták α-granulumából felszabaduló, heparinszerű molekulákat kötő faktor, a platelet factor 4 (PF-4), amely lokálisan gátolja az antitrombin III aktivitást, is kimutatható RA-s betegek synovialis folyadékában [31]. A keringő thrombocytákkal összevetve a synovialis fluidumban lévő vérlemezkék felszínén a PF-4 magasabb arányban van jelen, így a gyulladt ízületeket a keringő vérlemezkék migrációjának célpontjaivá teszik.

A P-szelektin-pozitív (CD62P) sejtek száma korrelál az RA-s aktivitással és a gyulladásos markerekkel [32], akárcsak a thrombocytaaktiváció során a vérlemezkék felszínén megjelenő CD40-ligand (CD40L), illetve annak szolúbilis formája (sCD40L), amelynek több mint 90%-át aktivált vérlemezkék szekretálják. RA-s betegekben az IgM/IgG típusú RF mennyisége, valamint a betegség aktivitása korrelált a CD40L-szinttel [32].

Habets és mtsai eredményei azt mutatják, hogy a P-szelektin- és a sCD40-ligand-koncentráció a citrullinált protein elleni antitest (ACPA) koncentrációval is összefügg, továbbá az ACPA FcγIIR-függő (alacsony affinitású IgG-receptor) vérlemezke-aktivációhoz vezet [33].

Fiziológiás körülmények között az emelkedett átlagos vérlemezke-térfogat (MPV, mean platelet volume) a vérlemezkék fokozott turnoverére utal, továbbá a discoid alakúból méretbeli növekedéssel, állábképződéssel és kerekded alakúvá válással az aktivációjukat jellemezhetjük. Az emelkedett MPV-t okozó thrombocytaaktiváció is fokozza a kardiovaszkuláris rizikót [34].

Az alkalmazott klasszikus DMARD szerek és biológiai terápiás szerek összefüggése a vénás thromboemboliával

A legtöbb rheumatoid arthritises beteg kezelésében alapvető a betegségmódosító gyógyszerek (DMARD), a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), a szteroidok, valamint a célzott biológiai terápiás szerek alkalmazása. Ismert tény, hogy a NSAID-szedés elősegíti a hypertonia és a myocardialis infarktus kialakulását. Dán szerzők kimutatták, hogy mind a nem szelektív NSAID, mind a szelektív ciklooxigenáz-2-gátlók (COX2I) kétszeresére emelik a VTE előfordulását is [35]. Holland szerzők kisszámú RA-s beteg vizsgálata kapcsán azt találták, hogy a nem szelektív COX-inhibitorok (pl. naproxen) interferálnak a thrombocytafunkciókkal és kifejezettebben csökkentik a tromboxánkoncentrációt, szemben a COX2I-okkal (pl. meloxicam) [36].

Glükokortikoidok használata általános RA-s betegekben, VTE-t fokozó hatása ellentmondásos. Az endogén glükokortikoidszintézis fokozódása Cushing-szindrómás betegekben emeli a FVIII- és vWF-szintet, thrombocytosist okoz, emeli a tromboxánkoncentrációt és fibrinogénkoncentrációt, gátolja a fibrinolízist. Ezzel szemben az exogén szteroidbevitel inkább csökkenti a FVIII- és fibrinogénszintet, illetve a fibrinolízis mértékét is, tehát hosszú távú használata fokozza a VTE rizikóját [37].

A DMARD szerek és a thromboemboliák kapcsolatáról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, de a legtöbb metaanalízis, illetve prospektív vizsgálat a methotrexat és a hydorxychloroquin kardiovaszkuláris morbiditás csökkentő hatását igazolta [38]. A közelmúltban megjelent, kínai szerzők által ismertetett 2013 RA-s beteg felmérésével készült vizsgálat adatai alapján a methotrexat, a hydroxychloroquin és a TNFα-gátló-kezelés csökkenti a CV betegségek incidenciáját [39].

A TNFα- és az IL-6 szerepe az RA patogenezisében jól ismert, mindkettő prothromboticus jelentőségű is. Az anti-TNFα-kezelés VTE-gyakoriságot fokozó hatásáról ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre. Az anti-TNFα-kezelés fokozza az antinukleáris antitest (ANA), az anti-dsDNS antitest és antifoszfolipid (APL) antitestek képződését [40]. A korábban is említett Bacani és mtsai 813 RA-s beteget vizsgálva azt találták, hogy a VTE előfordulása összefüggést mutat az anti-TNFα-kezeléssel [7], akárcsak francia szerzők vizsgálatai során nyert eredmények, amely szerint a biológiai szerek alkalmazása növelte az artériás és vénás thrombosis előfordulását [41]. Amerikai szerzők 2014-ben megjelent cikkükben öt etanerceptet használó RA-s beteg esetét ismertetik, akiknél VTE alakult ki az alkalmazott kezelés ideje alatt [42], a betegek közül három esetben lehetett IgM vagy IgG típusú antiKL, illetve anti-béta2-glikoprotein elleni antitestet, illetve két betegben lupus antikoaguláns pozitivitást kimutatni.

Korai arthritisben az infliximab és a metothrexat kombináció alkalmazása RA-s betegekben csak minimális mértékben fokozta az antikardiolipin antitestek megjelenését (4,8%), és a különbség nem volt szignifikáns a csak methotrexatot alkalmazó csoporthoz képest [43].

Kim és mtsai 376 RA-s betegben vizsgálták az APL antitest profilt, a betegek 10%-ában észleltek APL antitest pozitivitást, az LA előfordulása volt a leggyakoribb (6%). Az APL antitest pozitív betegek inkább férfiak voltak és dohányoztak, az artériás thrombosisok gyakoribbak voltak ebben a csoportban (12,8% vs. 2,1%) [44].

A fentiekkel ellentétben viszont Davies és mtsai nagyszámú RA-s beteg követése során nem találtak összefüggést az anti-TNFα-kezelés és a VTE között [45]. Munkájuk során 11 881 aktív RA-s beteget vizsgáltak, akiknél anti-TNFα-gátló kezelés indult (etanercept, adalimumab vagy infliximab) és 3673 hagyományos DMARD-kezelésben részesülő beteggel hasonlították őket össze. Összesen 196 esetben alakult ki VTE a követési idő alatt (151 a biológiai terápiás és 45 a csak hagyományos szerekkel kezelt csoportban). A két csoport között nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget a VTE kialakulását illetően [45]. Eredményeik megerősítik azt, hogy a biológiai terápia alkalmazása nem fokozza a thrombosis kialakulásának kockázatát.

Az IL-6-receptor-gátló tocilizumab (TCZ) RA-ban szintén csökkenti a betegségaktivitást, jelenleg első vonalbeli kezelésként is alkalmazható, ismert mellékhatása a lipidkoncentráció emelése. Olasz szerzők 15 aktív RA-s beteget vizsgáltak, akik TCZ-kezelést kaptak, az alkalmazott gyógyszer szignifikánsan csökkentette a betegek D-dimer- és protrombin-fragment-szintjét [46].

A közelmúltban elvégzett MEASURE vizsgálat eredményei alapján a tocilizumab csökkentette a lipoprotein(a)-, fibrinogén- és D-dimer-koncentrációkat, ezáltal csökkentheti a VTE rizikóját aktív RA-s betegekben [47].

Clarivet és mtsai a tocilizumabkezeléssel összefüggő gyógyszer-interakciókra hívják fel a figyelmet egy 52 éves RA-s beteg esete kapcsán, aki bázisterápiaként methotrexatot, majd leflunomidot szedett, aktivitási tünetek miatt pedig tocilizumabbal egészítették ki a kezelését. A beteg krónikus pitvarfibrilláció miatt egyidejűleg dabigatrant (direkt trombininhibitor) is szedett. A harmadik tocilizumab injekciót követően kifejezett hasi panaszai hátterében mesenterialis thrombosist igazoltak [48]. A szerzők az eset kapcsán még 2 antikoaguláns kezelés (rivaroxaban, warfarin) és tocilizumab adása mellett kialakult mesenterialis thrombosis, valamint 10 antikoaguláns kezelés nélküli tocilizumabkezeléssel összefüggésbe hozható mesenterialis thrombosisos beteg esetét találták a WHO adatbázisában [49]. Ennek hátterében az alkalmazott tocilizumab és az antikoaguláns kezelés közötti interakciót valószínűsítették. Ismert, hogy az IL-6 csökkenti a citokróm- (CYP-) P450 izoenzimek aktivitását; a TCZ gátolva az IL-6-ot, fokozza a rendszer aktivitását, tehát a gyógyszerek

metabolizmusát. A rivaroxaban és a warfarin a CYP3A4 és a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja, míg a warfarin a CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 enzimeken keresztül metabolizálódik. A TCZ és az antikoaguláns kezelés egyidejű alkalmazása a fentiek értelmében fokozza a thrombosisrizikót. A dabigatran a P-glikoprotein szubsztrátja [48], a P-gp csökkenti a gyógyszerek felszívódását és fokozza kiválasztásukat. Feltételezhető, hogy a TCZ az IL-6-gátlás révén visszaállítja a P-gp-hatást és ezáltal csökkenti a dabigatran biohasznosulását, amely fokozza a thrombosiskészséget.

Következtetések

A rheumatoid arthritis, akárcsak a legtöbb poliszisztémás autoimmun betegség, prothromboticus állapotnak tekinthető, ezáltal mind a kardiovaszkuláris, mind a vénás thromboemboliák kialakulása szempontjából rizikófaktorként kell számba vennünk. Bár egyéni különbségek vannak az öröklött és szerzett thrombosist fokozó tényezőket figyelembe véve, a közös mégis a gyulladásos folyamat. A cél minden beteg esetén a hatékony kezelés, a betegség remisszióba hozása, a gyulladásos markerek koncentrációjának csökkentése, amelyből következően a prothromboticus rizikófaktorok szintje is csökken. Az antikoaguláns kezelés elindítása, a thrombosisprofilaxis kérdése nem tisztázott. Indokolt esetben, öröklött thrombophilia, a CV rizikófaktorok jelenléte, a korábbi VTE, aktív betegség fennállásakor, a megfelelő, gyógyszer-interakciókat is figyelembe vevő antikoaguláns kezelés szükséges lehet.

IRODALOM

[1] Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, et al.: Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. J Rheumatol 2008; 35(3): 398-406.

[2] van den Oever I, van Sijl A, Nurmohamed M: Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. Ther Adv Musculoskel Dis 2013; 5(4): 166-181.

[3] Naess I, Christiansen S, Romundstad P, et al: Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007; 5: 692-699.

[4] Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al: Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 20014; 33: 297-304.

[5] Ramagopalan S, Wotton C, Handel A, et al: Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune diseases: record linkage study.BMC Med 2011; 9: 1-8.

[6] Yusuf H, Hooper W, Grosse S, et al: Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: A study among U.S. cohort of commercial insurance enrollees. Thromb Res 2015; 135(1): 50-57.

[7] Bacani A, Gabriel S, Crowson C, et al: Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? 2012 Arthritis Rheum 64(1): 53-61.

[8] Holmqvist M, Neovius M, Eriksson J, et al: Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. JAMA 2012; 308: 1350-1356.

[9] Choi H, Rho Y, Zhu Y, et al: The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. Ann Rheum Dis 2013 72(7): 1182-1187.

[10] Matta F, Singala R, Yaekoub A, et al: Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. Thromb Haemost 2009; 101: 134-138.

[11] Kang J-H, Keller J, Lin Y-K, et al: A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis. J Vasc Surg 2012; 56: 1642-1648.

[12] Chung W, Peng C, Lin C, et al: Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis 2014; 73(10): 1774-1780.

[13] Lee J, Pope J: A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2014; 16: 435.

[14] Kim S, Schneeweiss S, Liu J, et al: The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65(10): 1600-1607.

[15] Lee D-K, Kim H-J, Lee D-H: Incidence of deep vein thrombosis and venous thromboembolism following TKA in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: a meta-analysis. PLoS ONE 2016, 11(12): 1-10.

[16] Meyer-Olesen C, Nielsen S, Nordestgaard B: Increased rheumatoid factor and deep venous thrombosis: 2 cohort studies of 54628 individuals from the general population. Clinical Chemistry 2015, 61(2): 349-359.

[17] Szekanecz Z, Koch A: Vascular involvment in rheumatic disease: "vascular rheumatology". Arthritis Res Ther 2018 10(5): 224.

[18] Cirillo P, Golino P, Calabro P: C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation 1. Cardiovasc Res 2005; 68: 47-55.

[19] Peters M, Nurmohamed M, vanEyk I: Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1232-1233.

[20] Wallberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapaa D: Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. J Rheumatol 2000; 27: 71-75.

[21] Zhang P, Liu J, Tan B: Hypercoagulable state is associated with NF-kappa B activation and increased inflammatory factors in patients with rheumatoid arthritis. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi 2016; 32(3): 364-368.

[22] Olech E, Merrill J: The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 100-108.

[23] Jeleniewicz R, Majdan M, Targonska-Stepniak B, et al: Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej 2012; 122(10): 480-486.

[24] Keane A, Woods R, Dowding V: Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1987; 26: 346-350.
[25] Seriolo B, Accardo S, Garnero A, et al: Anticardiolipin antibodies, free protein S levels and thrombosis: a survey in a selected population of rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(7): 675-678.
[26] Gasparyan A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis D, et al: Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. Rheumatol Int 2011; 31(2): 153-164.
[27] Yang X, Chang Y, Wei W: Endothelial dysfunction and inflammation: immunity in rheumatoid arthritis." Hindawi Publishing Corporation 2016, 2016(Article ID 6813016): 9 pages.
[28] Elshabrawy H, Chen Z, Volin M, et al: The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. Angiogenesis 2015, 18(4): 433-448.
[29] Boilard E, Nigrovic P, Larabee K, et al: Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticles production. Science 2010; 327(5965): 580-583.
[30] Knijff-Dutmer E, Koerts J, BNieuwland R, et al: Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatism 2002, 46: 1498-1503.
[31] Yamamoto T, Chikugo T, Tanaka Y: Elevated plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with rheumatic disorders and cutaneous vasculitis. Clin Rheumatol 2002; 21(6): 501-504.
[32] Cheng T, Li F, Zhao S, et al Soluble P selectin in synovial fluid level is correlated with the radiographic severity of knee osteoarthritis. Clin Chim Acta 2010; 411: 1529-1531.
[33] Habets K, Trouw L, Levarht E, et al: Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2015, 17: 209.
[34] Gasparyan A, Ayvazyan L, Mikhailidis D, et al: Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des 2011; 17(1): 47-58.
[35] Schmidt M, Christiansen C, Horváth-Puhó E, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2011; 9(7): 1326-1333.
[36] Knijff-Dutmer E, Kalsbeek-Batenburg E, Koerts J, et al: Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2002; 41: 458-461.
[37] Isidori A, Minnetti M, Sbardella E, et al: Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. Eur J Endocrinol 2015; 173(3): R101-113.
[38] van Halm V, Nurmohamed M, Twisk J, et al: Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthritis Res Ther 2006; 8: R151.
[39] Li C, Wang X, Ji H, et al: Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China. Clin Rheumatol 2017; 36(5): 1023-1029.
[40] Atzeni F, Sarzi-Puttini P: Autoantibody production in patients treated with anti-TNF-alpha. Expert Rev Clin Immunol 2008; 4(2): 275-280.
[41] Petitpain N, Gambier N, Wahl D, et al: Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaenous reports in the period 2000-2006. Biomed Mater Eng 2009; 19(4-5): 355-364.
[42] Virupannavar S, Brandau A, Guggenheim C, et al: Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Rheumatology, 2014.
[43] Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, et al: IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 2840-2844.
[44] Kim K, Baek I, Park K, et al: Association between antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis in patients with rheumatoid arthritis. Lupus 2017; 26(1): 88-94.
[45] Davies R, Galloway J, Watson K, et al: Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1831-1834.
[46] Gualtierotti R, Ingegnoli F, Griffini S, et al: Prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: the beneficial effect of IL-6 receptor blockade. Clin Exp Rheumatol 2016; 34(3): 451-458
[47] McInnes I, Thompson L, Giles J, et al: Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2015; 74: 694-702.
[48] Clarivet B, Robin P, Pers Y, et al: Tocilizumab and mesenteric arterial thrombosis: drug-drug interaction with anticoagulants metabolized by CYP450 and/or P-glycoprotein. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 1413-1414.
[49] Lindquist M: VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. Drug Inf J 2008; 42: 409-419.

(Dr. Brúgós Boglárka, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Ritka Betegségek Részleg, 4012 Debrecen Nagyerdei krt. 98. Tel: 30/244-6226; e-mail: brugosb@gmail.com)

Rituximabmozaik

Szekanecz Zoltán

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

A rituximab (anti-CD20 antitest) a B-sejtekeket gátló biologikum, amelyet 2006-ban törzskönyveztek a rheumatoid arthritis (RA) másodvonalbeli kezelésére. Később az ANCA-asszociált vasculitisek terápiájába is bevezetésre került. Számos klinikai vizsgálat igazolta hatékonyságát és biztonságosságát. A hathavonta alkalmazott ciklusok kényelmesek a betegek számára, és kedvezőbb kimenetelt jelentenek, mint a csak szükség szerint ismételt kezelések. A rituximabbal kapcsolatban azonban más, autoantitest-termeléssel járó autoimmun kórképekben (pl. pemphigus vulgaris, bullosus pemphigoid, thrombocytopeniás thromboticus purpura, immunthrombocytopeniás purpura, autoimmun haemolyticus anaemia, myasthenia gravis, Lambert–Eaton-szindróma, neuromyelitis optica, Graves–Basedow-kór, anti-GBM-betegség) is közöltek ígéretes eredményeket. Ezekben a kórképekben a rituximab az off-label szabályozás mentén alkalmazható.

Kulcsszavak: rituximab, autoantitest, B-sejtek, rheumatoid arthritis, ANCA-asszociált vasculitis, off-label indikációk

RITUXIMAB MOSAIC

Rituximab (anti-CD20 antibody) is a B-cell-depleting biologic, which was registered for the second-line therapy of rheumatoid arthritis (RA) in 2006. Later it has been introduced to the therapy of ANCA-associated vasculitides. Numerous clinical trials confirmed its efficacy and safety. The administration of six-monthly repeated cycles is very convenient for the patients and this strategy yields better outcome than on-demand use. In addition, promising results have been reported in other autoantibody-mediated autoimmune diseases, such as pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid, thrombocytopenic thrombotic purpura, immune thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, neuromyelitis optica, Graves-Basedow disease, anti-GBM disease). In these indications, rituximab may be used according to the current off-label regulations.

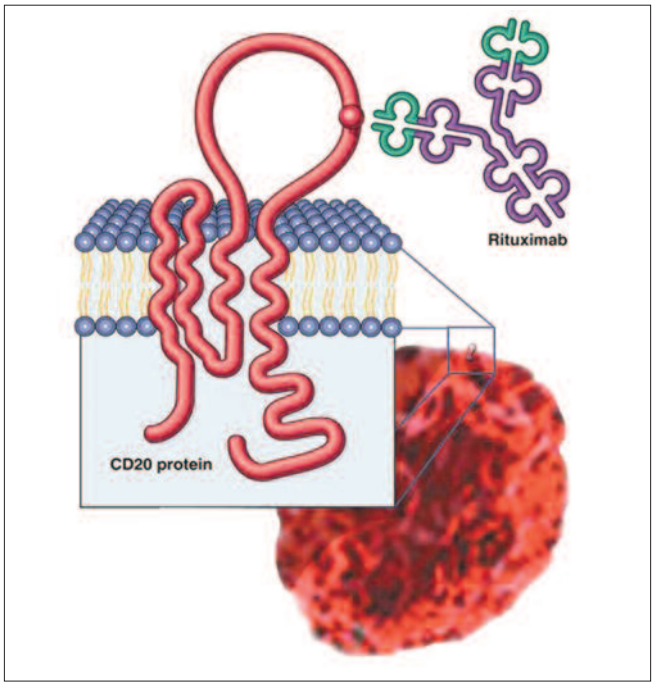
Keywords: rituximab, autoantibody, B-cells, rheumatoid arthritis, ANCA-associated vasculitis, off-label indications

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus, gyulladásos, destruktív kórkép, amely megfelelő terápia hiányában mozgáskorlátozottsághoz, rokkantsághoz vezethet. Az RA terápiájában alkalmazott bázisterápiás szerek, elsősorban a methotrexat (MTX) az esetek 15–20%-ában ineffektívek [1–3]. A biológiai terápia, ezen belül a tumornekrózis faktor-α (TNF-α-) gátlók jelentős áttörést jelentettek az RA terápiájában [1, 4]. Ezek azonban egyrészt nem minden esetben adhatók, másrészt ezekkel sem érhető el 100%-ban siker. A TNF-gátlókra rezisztens betegek aránya is 10–15%-ra tehető [1, 4]. Ezért is szükség van új terápiás stratégiák kialakítására. Olyan szerek kellenek, amelyek a TNF-α-gátlás kudarca esetén is hatékonyak. Az is fontos, hogy bizonyítékok és az újabb elvek szerint egy anti-TNF szer kudarca esetén legfeljebb még egy TNF-α-gátló javasolt. Ezt követően mindenképp más támadáspontú szerre javasolt váltani [2, 3, 5–7].

A rituximab (RTX) egér-humán kiméra CD20-ellenes monoklonális antitest (1. ábra), mely a B-sejtek felszínén található CD20-hoz kötődve ezen sejtek pusztulását idézi elő [8, 9]. Már hosszú ideje sikerrel alkalmazzák non-Hodgkin-lymphomás (NHL) betegek esetében [8], 2006-ban pedig hazánkban is törzskönyvezték TNF-α-gátlókra nem reagáló RA második vonalbeli kezelésére [2, 9, 10]. RA-ban az RTX (MabThera, Roche) 500 mg-os ampullás kiszerelésben érhető el. A szert két 1000 mg-os (2 ampulla) infúzióban alkalmazzuk az 1. és 15. napon. Ezzel, mint magunk is kimutattuk [11], teljes B-sejt-depléció érhető el, vagyis a $CD19^+$ sejtek eltűnnek a keringésből. Újabb kezelésre legalább 6 hónap eltelte után nyílik lehetőség. Hathavonta ismételt kezeléssel hatékonyabb betegségkontroll érhető el, mint a betegségaktivitás által vezérelt kezelési sémával [12].

Mint már említettük, történetileg az RTX-et elsőként hematológiai indikációban, az NHL kezelésére alkalmazták [8]. Az amerikai FDA és az európai EMA hatóságok 2006-ban regisztrálták RA kezelésére. A nagyobb fázis IIb-III klinikai vizsgálatok igazolták, hogy bár a szer monoterápiában is hat,



1. ábra.
A rituximab (anti-CD20 antitest) szerkezete és hatása a CD20-molekulán

methotrexattal (MTX) kombinálva az Amerikai Reuma Kollégium (ACR) kritériumainak megfelelően hatékonyabb [13–17]. Az RTX hatékonyan csökkenti a radiológiai progressziót is [18]. A szer alkalmazásáról két nemzetközi konszenzus dokumentum is készült [16, 17]. Összességében, a nemzetközi irányelvekhez hasonlóan, a hazai ajánlás is másodvonalbeli kezelést tesz lehetővé RA-ban [2, 10].

Történeti háttér

Az EU az RTX-et 19 éve, 1998. január 2-án törzskönyvezte a kemorezisztens vagy recidiváló follicularis lymphoma, majd 2002-ben a nagy B-sejtes NHL kezelésére. Ami a reumatológiát illeti, csaknem pontosan 11 éve, 2006. július 6-án törzskönyvezték RA kezelésére. Ezt követően 2009-ben ismét a hematológiában, CLL indikációban, majd 2013-ban az ANCA-asszociált vasculitisek kezelésére törzskönyvezték [9].

Hazánkban az első RA-s beteget Debrecenben kezeltük. Az akkor 60 éves nőbeteg az akkor elérhető mindhárom TNF-gátlót (infliximab, adalimumab, etanercept) megkapta már, és aktivitás miatt 2006 decemberében kapta meg az első RTX infúziót. Jelentős klinikai javulás következett be, eredményes B-sejt-depléció alakult ki. Ezt követően 2006–2009 között félévente összesen 6 ciklusban kapott RTX-et, ami hatékony volt. Ezt az első hazai esetet a Magyar Immunológia hasábjain bemutattuk [19]. Az elmúlt 10 évben nagyjából 1500 RA-s beteg kaphatott RTX-et, és jelenleg kb. 350 beteg áll kezelés alatt. Saját hosszú távú tapasztalatainkról e lap hasábjain 2010-ben számoltunk be [20].

Mi az új a Nap alatt?

Az RTX tehát viszonylag régi molekula: tavaly volt 10 éve, hogy a reumatológiában alkalmazzuk. Mégis évről évre számos új adat kerül napvilágra a szerrel kapcsolatban. Az elmúlt évek néhány újabb eredményét mutatjuk be.

Tartós hatékonyság és biztonságosság rheumatoid arthritisben

Az RTX egyik fő indikációja természetesen még ma is az RA másodvonalbeli kezelése. A hatékonyságot tekintve a REFLEX vizsgálat szolgáltatott adatokat, amelyben az RTX hatékonysága igazolódott legalább egy korábbi TNF-α-gátló kudarca után [18, 21]. A közelmúltban a REFLEX vizsgálat ötéves eredményeit is publikálták. Ebben a vizsgálatban 480 beteg kapott legalább egy RTX ciklust. Az ACR20, ACR50 és ACR70 szerinti válaszok egy ciklust követően (n = 400) sorrendben 62%, 31% és 13% voltak. Ugyanezen mutatók az öt év végén sorrendben 70%, 42% és 22% voltak (n = 91). Az EULAR jó/közepes választ a két időpontban sorrendben a betegek 77%-a, illetve 84%-a teljesítette. A radiológiai károsodást jelző Total Sharp Score (TSS) változása az 5 év alatt nagyobb volt a placebo karon, mint az RTX-szel kezeltekben (5,5 vs. 3,2) [22].

Ami a hosszú távú biztonságosságot illeti, az RTX teljes fejlesztési programjában 9,5 éves követés eredményeit közölték. 2010 szeptemberéig 3194 beteg kapott 1–17 RTX kurzust 9,5 év alatt, ami közel 12 000 betegévnek felel meg. Közülük 627 betegnek volt legalább ötéves utánkövetése. A vizsgálatok alapján egy 818 tagú placebo + MTX kombinációval kezelt csoportot is tudtak elemezni. A súlyos mellékhatások és az infekciók gyakorisága általában nem változott az egyes ciklusokat követően. A súlyos infekciók gyakorisága 3,9/100 betegév volt, ami nem különbözött a placebo + MTX csoportban észlelttől (3,8/100 betegév). Összesen az RTX-szel kezelt betegek 22%-ánál alakult ki alacsony IgM- és 3,5%-ánál alacsony IgG-szint, amely legalább 4 hónapig tartott. Azokban, akikben alacsonyabb IgG-szint alakult ki, valamivel több súlyos infekció jelentkezett, mint akik végig élettani IgG-szinttel rendelkeztek. A cardiovascularis betegségek és malignitások aránya megfelelt az átlagpopulációra jellemző értékeknek. Összességében az RTX évekig jól tolerálható és biztonságos volt [23]. Ugyanez a csoport 2015-ben közölte a teljes RTX fejlesztési programra, 11 éves követésre jellemző biztonságossági adatokat. Ez a 2012 szeptemberéig kezelt csaknem 3600 betegre vonatkozott, akik átlagosan 4 ciklust kaptak (14 800 betegév). A korábbi 9,5 éves jelentéshez képest (3,9/100 betegév) a súlyos fertőzések gyakorisága nem változott (3,76/100 betegév). A fertőzéses események gyakorisága nem változott az alacsonyabb IgM/IgG szintek kialakulása után sem. Hasonlóan nem emelkedett a cardiovascularis és daganatos betegségek aránya sem [24].

Nagyon fontos kérdés a ciklusok ismétlésének időzítése. Egyesek szabályosan, mindig 6 havonta alkalmazzák az újabb és újabb ciklusokat, míg mások megvárják, amíg a betegnek újra tünetei lesznek. Egy tanulmányban 493 RA-s beteget kezeltek két különböző kezelési protokoll szerint. A betegek egyik részét célirányosan kezelték: hathavonta ellenőrizték őket, és ha betegségük nem volt remisszióban (DAS28 ≥2,6), akkor újabb ciklus RTX-et adtak. A betegek másik fele az orvos döntése alapján, szükség esetén kapott újabb kezelést. Az RTX ismétlése mindkét stratégia esetén hatékony volt, de a szoros kontroll alatt levők és hathavonta RTX-et kapók esetében a betegségaktivitás kifejezettebben csökkent és a HAQ szerinti fizikai funkció is szignifikánsan jobb volt. A szükség szerinti kezelés esetén a ciklusok között gyakrabban jelentkeztek tünetek. Bár az első karon a betegek végeredményben gyakrabban kaptak újabb RTX ciklusokat, a súlyos mellékhatások és infekciók gyakorisága hasonló volt a két csoportban [12].

Magunk a közelmúltban szintén áttekintettük a Debreceni Egyetem ÁOK Reumatológiai Tanszékén RTX-szel kezelt RA-s betegek hosszú távú követéses adatait. Összesen 77 aktív RA-ban (65 nő, 12 férfi) szenvedő beteg a standard protokoll szerint 2 × 1000 mg RTX infúzióban részesült. A ciklusokat fix protokoll szerint, mindig 6 havonta ismételtük. Vizsgáltuk a laboratóriumi paraméterek alakulását, a gyulladásos markereket (We, CRP), valamint az IgM reumatoid faktor (RF) és a ciklikus citrullinált peptid (CCP) elleni antitest koncentrációkat a terápia előtt, a 15. napon, majd az újabb ciklusok előtt 6 havonta a 6., 12., 18., 24. hónapban. Klinikai válaszként a DAS28-értékek javulásán alapuló EULAR-kritériumokat rögzítettük. Közülük 50 beteg esetében a $CD19^+$ abszolút B-sejtszámot is meghatároztuk magas szenzitivitású áramlási citometriával a terápia megkezdése előtt, illetve a 15. napon, majd az újabb ciklusok előtt 6 havonta. Komplett depléciót regisztráltunk, ha a $CD19^+$ B-sejt-szám a perifériás vérben 0,0001 G/l alatt volt. Vizsgáltuk az esetleges terápiafelfüggesztés okait is. A betegek átlagos betegségfennállási ideje 12,5 év volt. Átlagosan 4 (1–6) ciklus RTX-terápiában részesültek és az átlagos utánkövetési idő 23,1 (6–36) hónap volt. Az RTX-terápia elkezdése utáni 15. napon, 6., 12., 18. hónapban sorrendben a betegek 52, 52, 73 és 84%-a mutatott jó EULAR szerinti választ. A DAS28-értékek a kiindulási időponthoz képest minden időpontban szignifikáns csökkenést mutattak a teljes betegcsoportban. Az RF-IgM-koncentrációkban a 6. hónaptól, az anti-CCP antitest szintekben a 12. hónaptól kezdve észleltünk szignifikáns csökkenést. A $CD19^+$ B-sejt-szám a kiinduláskor minden beteg vérében mérhető volt. A kezelést követő 15. napon ez a betegek 77%-ában volt detektálható (inkomplett depléció). A 18. hónapban már csak a betegek felében volt kimutatható B-sejt-szám a fokozott szenzitivitású módszerrel. A B-sejt-szám csökkenése szeropozitív betegekben kifejezettebb volt a szeronegatívokhoz képest. Szeropozitív betegekben a szeronegatív betegekhez képest nagyobb mértékűnek bizonyult a $CD19^+$ B-sejtek számának csökkenése. Mellékhatásokat elenyésző számban észleltünk. Az RTX tehát saját eredményeink alapján is effektív volt és biztonságosan volt adható betegeinknek. Ismét rámutattunk arra, hogy az RTX-kezelés csökkenti az RF-IgM- és anti-CCP-termelést, aminek szerepe lehet a szer hatékonyságában [11, 20]. Korábban más munkacsoportok is igazolták, hogy az RTX csökkenti az antitestszinteket [25, 26].

Összességében tehát az RTX hosszú távú hatékonysága és biztonságossága mind nagy nemzetközi tanulmányok [23, 24, 27], mind saját adataink [11, 20] alapján igazolható.

ANCA-asszociált vasculitisek

Ismeretes, hogy az ANCA-asszociált vasculitisek (AAV) patogenezisében a B-sejtek is kiemelt szerepet játszanak. Az RTX az első biologikum, amelyet – kortikoszteroiddal (KS) kombinálva – törzskönyveztek a súlyos, aktív AAV kezelésére. Már 2010-ben megjelent az a két alapvizsgálat, amely az RTX hatékonyságát és biztonságosságát igazolja [28, 29]. Röviden, az egyik multicentrikus, randomizált noninferioritási vizsgálatban heti 375 mg/m^2 RTX-et alkalmaztak 4 hétig, vagy standard kezelésként napi 2 mg/kg cyclophosphamidot (CYC) adtak remisszióindukció végett. A KS elvonása után az elsődleges végpont a remisszió fennmaradása volt 6 hónap után, KS-mentes állapotban. Összesen 197 beteget vontak be a vizsgálatba. A betegségaktivitás és szervi érintettség a két karon hasonló volt. Az RTX csoportban a betegek 64%-a, a CYC csoportban 53%-uk teljesítette az elsődleges végpontot. A noninferioritás kritériumai teljesültek ($p < 0{,}001$). A remissziót követő relapszus esetén az RTX hatékonyabb volt a CYC-nál az újabb remisszió elérését illetően (67% vs. 42%). A két szer azonos hatékonyságot mutatott renalis érintettség és alveolaris vérzés esetén is. A két csoport nem különbözött a mellékhatások szempontjából [28].

A másik vizsgálatban (RITUXVAS) is az RTX és a CYC remisszióindukciós készségét hasonlították össze, de a renalis vasculitisre koncentrálva. Ebbe a vizsgálatba összesen 44 veseérintettséggel járó AAV beteget vontak be, akiket 3 : 1 arányban randomizáltak RTX vs. CYC csoportokba. Összesen 33 beteg standard KS-kezelés mellett 375 mg/m^2 RTX-et kapott hetente 4 hétig. Az első és harmadik RTX mellé egy-egy iv. pulzus CYC infúziót is kaptak. Ezek a betegek később nem kaptak fenntartó azathioprinkezelést. A másik 11 beteg iv. CYC-et kapott 3-6 hónapig, majd azathioprin fenntartó kezelést. Az elsődleges végpont 12 hónap után is fennmaradó remisszió volt. Az RTX csoportban a betegek 76%-a, a CYC-kel kezeltek 82%-a ért el tartós remissziót, így az RTX és a CYC e tekintetben ekvivalensnek bizonyult. Súlyos mellékhatás 42%-ban vs. 36%-ban fordult elő. Mindkét csoportban javult az eGFR: egy év alatt az RTX csoportban 19 ml/min, a CYC csoportban 15 ml/min volt a javulás [29]. Később, 2015-ben a RITUXVAS vizsgálatnak a kétéves kiterjesztési adatait is pub-

likálták. A remisszióindukció eredményeként minden RTX-szel kezelt betegben teljes B-sejt-depléció alakult ki, majd a betegek 70%-ában emelkedett ismét a B-sejt-szám. Relapszus az RTX-szel kezeltek 21%-ában és a CYC-kel kezeltek 18-ában lépett fel. Az RTX csoportban a relapszus mindig azokban jelentkezett, akikben a depléció után visszatért a B-sejt-szám. Végeredményben az RTX és a CYC 2 év után is hasonlóan effektívnek bizonyult [30].

Összességében tehát elmondható, hogy az RTX és a CYC hatékonysága és biztonságossága általánosságban azonos a remisszióindukció során [28–30]. Sőt, relapszus esetén az RTX valószínűleg hatékonyabb az újabb remisszió elérése szempontjából, mint a CYC [28]. Mindezek alapján az RTX bekerült az EULAR/ERA-EDTA 2016-os, az AAV kezelésére vonatkozó ajánlásába. Eszerint újkeletű, súlyos AAV-ben KS mellett CYC vagy RTX javasolt kombinációban. Az RTX relapszusban is ajánlott remisszióindukcióra, és az ajánlás fenntartó kezelésre is javasolja. Végül, ha a remisszióindukció CYC adásával eredménytelen, váltani javasolt RTX-re, és fordítva [31].

Pemphigus vulgaris és más hólyagos bőrbetegségek

A pepmphigus vulgaris (PV) autoimmun, hólyagos bőrbetegség, amelyre eddig csak kortikoszteroid- (KS-) kezelést tudtunk adni. A kezelés mellékhatásai miatt itt is szükségessé vált, részben a KS-spórolás miatt, más immunszupresszív kezelés bevezetése. Egy nyílt, prospektív, beavatkozásos, nemrég közölt vizsgálatban Anandan és mtsai [32] 2013–2015 között 20 beteget, ebből 10 korábbi terápiákra refrakter és 10 új pácienst vontak be a vizsgálatba. Az RTX-et az RA-ban alkalmazott protokoll szerint adták. RTX adása után 13 beteg került remisszióba átlagosan 3–22 hónapig. Az RTX hosszabb ideig eredményezett remissziót, mint a konvencionális CYC + KS kezelés. A vizsgálat alatt 7 betegnél alakult ki relapszus. Összesen 8 betegben alakult ki valamilyen mellékhatás, leggyakrabban ajakherpesz. Ezek a betegek csak egy adag RTX-et kaptak, így további vizsgálatok szükségesek arra vonatkozóan, hogy az ismételt RTX-kezelés tartósabb remissziót eredményez-e [32].

Egy összefoglaló metaanalízis alapján a betegek 95–100%-ában kezdeti javulás mindenképpen kialakul [33]. Összesen 578 beteg (!) metaanalízise alapján a PV-s betegek 76%-ában alakult ki komplett remisszió [33, 34]. Prospektív tanulmányokban a komplett remisszió aránya 59–100% volt. Az előbbi esetekben szigorúbb remissziós kritériumokat fogalmaztak meg [35–37]. A relapszusok aránya 40–80%, ami függ a követés hosszúságától. A tartós gyógyszermentes remisszió aránya pedig 39–45% [36]. Sőt, 11 PV-s beteg együtt kapott RTX-et és nagy dózisú immunglobulint (IVIG). E kombinált kezelés mellett 100%-ban alakult ki hosszú távú gyógyszermentes remisszió [38].

Ami az alkalmazott dózist illeti, korábban a lymphoma-protokollt használták (375 mg/m^2 hetente 4 hétig), de mivel a B-sejtek szerepe autoimmun betegségben hosszabb időtartamú, mint lymphomában, az RA-ban alkalmazott elhúzódó protokollt (kiinduláskor és 2 hét múlva 2 × 1000 mg, félévente ismételve) jobbnak tartották [36, 37].

Végül, kezdeti adatok arra utalnak, hogy az RTX-et PV-ben első vonalban lehetne alkalmazni. Öt PV-s beteg, akikben az RTX-et első terápiaként alkalmazták, 100%-os tartós gyógyszermentes remissziót mutatott [37]. A kérdés eldöntését segítendő, a közelmúltban zárták le és 2017-ben publikálták azt a vizsgálatot, amelyben RTX és kis-közepes dózisú KS hatását hasonlították össze nagy dózisú KS hatásával a PV első vonalbeli kezelése során (ClinicalTrials.gov azonosító: NCT00784589) [39]. A prospektív, multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálatot a Francia Hólyagos Bőrbetegség Munkacsoport végezte 25 francia bőrgyógyászati egységben. Újonnan diagnosztizált, most először kezelt PV-s betegeket választottak be, akik vagy 1-1,5 mg/kg oralis prednisolont kaptak, amit 12–18 hónap alatt leépítettek, vagy 1000 mg RTX-et a 0. és a 14. napon, majd 500 mg-ot 12 és 18 hónap után, amit 0,5–1 mg/kg prednisolonnal kombináltak, amit gyorsan, 3–6 hónap alatt csökkentettek le. A betegeket 3 évig követték. Az elsődleges végpont a komplett remisszióban levők aránya gyógyszermentes állapotban 24 hónapot követően. Végül 90 beteget randomizáltak. A 24 hónapot követően az RTX + KS kombinációt kapók 89%-a volt komplett gyógyszermentes remisszióban, míg ugyanez a KS monoterápia csoportban csak 34% volt ($p < 0{,}0001$). Haláleset nem volt, és több III-IV. fokozatú súlyos mellékhatás volt a KS monoterápiás csoportban. A leggyakoribb komplikációk mindkét csoportban a diabetes és más endokrin kórképek, myopathia, valamint csontbetegségek voltak. Összességében az RTX rövid távú KS-kezeléssel kombinálva az első vonalban hatékonyabbnak bizonyult friss PV-s betegekben a KS monoterápiához képest [39].

A PV mellett epidermolysis bullosa acquisitában (EBA) és bullosus pemphigoidben (BP) is vannak próbálkozások [40]. A két bullosus bőrbetegségben különböző epithelialis membrana basalis fehérjék ellen termelődnek autoantitestek. EBA-ban a VII. típusú kollagén, BP-ben a XVII. típusú antigén (BP180) és a BP230 fehérjék elleni ellenanyagokat mutatták ki. Az antitestszintek mindkét betegségben korrelálnak az aktivitással. Kisebb esetcsoportok RTX kezeléséről számoltak be. Egy 12 BP-s betegből álló vizsgálatban minden beteg RTX + IVIG kombinációt kapott, és minden beteg klinikai és szerológiai remisszióba került. Egy másik tanulmányban 13 BP-s beteget kezeltek, és a RTX + KS kombináció első vonalbeli alkalmazása magasabb remissziós rátát eredményezett, mint a KS monoterápia. Néhány EBA esetről is beszámoltak, akik esetében a refrakter betegség jó választ adott RTX-re. Ilyen kis esetszámnál nehéz messzemenő következtetéseket levonni [40, 41].

Összességében tehát a rituximab hatékony és bizton-

ságos a hólyagos bőrbetegségekben. Természetesen ez off-label indikáció, így hazai alkalmazásukra az off-label rendelet alapján nyílhat mód.

Egyéb autoantitest-mediált autoimmun kórképek

A PV-ben nyert pozitív tapasztalatok alapján számos gyulladásos kórképben folytak, illetve folynak vizsgálatok RTX-szel. Ezek egyelőre off-label indikációt jelentenek.

A thrombocytopeniás thromboticus purpura (TTP) alapja, hogy az ADAMTS13 metalloproteináz enzim nem képes hasítani a von Willebrand-faktort (vWF). Ezáltal igen nagy vWF-multimerek jönnek létre, amelyek serkentik a thrombocyta-aggregációt és az erek elzáródását. Gátló antitestek keletkeznek az ADAMTS13 aktív, a vWF-hoz kötődő doménje ellen. Neutralizáló hatás nélküli, nem gátló antitestek is interferálhatnak az ADAMTS13 aktivitásával. A TTP-s betegek több mint 95%-ában mutathatók ki az antitestek, és az ADAMTS13 szintje az élettani <10%-a. Hasonló antitestek SLE-ben, antifoszfolipid szindrómában (APS) is kimutathatók. Az antitest-koncentráció és a betegséglefolyás közti kapcsolat nem teljesen egyértelmű. Mégis, a plazmaferézis (PEX) terápiás hatása egyértelmű: a gátló antitestek eltávolítása és a funkcionális ADAMTS13 pótlása révén 80–90%-os túlélést sikerült elérni, ezért a PEX ma első vonalbeli terápia. Az irodalomban kb. 250 TTP-s betegben alkalmaztak RTX-et. Közöttük volt más kezelésre refrakter beteg, első vonalbeli kezelés és remisszióban a relapszus megelőzését célzó alkalmazás is [42]. A történelmi kontrollokkal szemben, amikor 22 TTP-s beteget kezeltek RTX-szel, a remisszió gyorsabban következett be és 35 nap után a remissziós ráta magasabb volt (100% vs. 78%) [43, 44]. Bár egy évet követően a relapszusok aránya alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban (0% vs. 9%), a hosszú távú relapszusráta tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Az RTX még hatékonyabbnak bizonyult első vonalbeli kezelés esetén. Végül, remisszióban levő TTP-s betegekben is alkalmazták az RTX-et a relapszusok megelőzésére. Egy keresztmetszeti vizsgálatban az RTX-szel kezeltek között alacsonyabb volt a relapszusráta (10%), mint a történelmi kontrollokban (39%). Összességében az RTX csökkenti az inhibitor vérszintjét, és serkenti az ADAMTS13-aktivitást. Az ajánlások szerint TTP-ben az RTX a PEX- és KS-kezelés után, azokra refrakter esetekben ajánlott, de súlyos, akut TTP-ben első választás is lehet [33, 43–45].

A hematológiai kórképek közül az immun-thrombocytopeniás purpura (ITP) számos thrombocyta sejtfelszíni fehérje elleni autoantitest-termeléssel jár. Ilyen antitestek képződnek a GPIIa/IIIb, GPIb/IX és más glikoproteinek ellen, és ez a vérlemezkék pusztulását okozza. A thrombocytaellenes autoantitestek csak a betegek felében mutathatók ki, de patogenetikai szerepük egyértelmű. Ezek az antitestek komplementet is kötnek, gátolják a megakaryocyták képződését és a thrombocyta-előalakok fejlődését. Az első prospektív vizsgálatot RTX-szel 2001-ben folytatták. A kedvező eredményeket követően számos vizsgálatot végeztek, melyekben összességében 63%-os klinikai választ (thrombocytaszám >50 × 10^9/liter), ezen belül 44%-os komplett válasz arányt (thrombocytaszám >150 ×10^9/liter) dokumentáltak. Csupán a betegek 21–23%-ánál volt azonban tartós, legalább öt évig tartó hatás. Egy nagy, randomizált vizsgálatban KS-refrakter betegekben az RTX-et placebóval hasonlították össze, és a splenectomia indikációjának gyakoriságában nem találtak különbséget. Más vizsgálatokban sem találták jobbnak az RTX-et a placebónál a thrombocytaszám mint végpont (>50 × 10^9/liter), a vérzéses szövődmények tekintetében. Ezért ma az RTX-et más, az ITP kezelésére törzskönyvezett gyógyszerrel kombinációban próbálják alkalmazni. Három kontrollált vizsgálatban a kombinált RTX + KS kezelés hatékonyabbnak bizonyult hosszabb távon, mint a KS monoterápia. Az RTX ciclosporin A-val kombinálva is hatékonynak bizonyult (60%) [33].

Autoimmun haemolyticus anaemiában (AIHA) antitestek kötődnek a vörösvértestek (vvt) különböző antigénjeihez, és vvt-agglutinációt, -lízist okoznak. Mind IgG típusú meleg, mind IgM izotípusú hideg antitestek ismertek. Az antitestek kimutatása diagnosztikus értékű, és patogenetikai szerepük megkérdőjelezhetetlen. AIHA-ban a PEX nem rutinszerűen alkalmazott. Egy metaanalízis szerzői az RTX hatékonyságát 73%-nak találták, komplett választ a betegek 37%-ában lehetett elérni. Egy nyílt, randomizát vizsgálatban meleg antitestes AIHA-ban RTX és KS kombinációja egy év után magasabb komplett válasz rátát eredményezett (75%), mint a KS önmagában (36%). A relapszusmentes túlélés is jóval magasabb volt [33, 46].

A glomerularis basalmembrán elleni antitest betegségben a IV. typusú kollagén α3-lánca ellen termelődnek autoantitestek. Az antitestek rapidan progrediáló glomerulonephritist (RPGN) és pulmonalis vérzést (együtt Goodpasture-szindrómát) vagy izolált glomerulonephritist okoznak. Az antitestek gyorsan és szorosan kötődnek a membrana basalishoz, specificitásuk 90–100%. Jelenleg a standard kezelés PEX alkalmazását jelenti CYC-kel és KS-ekkel kombinálva. A korábbi gyógyszeres kezelés (CYC, KS) mellé adott PEX drámaian javította a túlélést (20%-ról 65–100%-ra). A túlélés a kiindulási vesefunkciótól függ. Anti-GBM betegségben igen kevés vizsgálatot folytattak RTX-szel. A legnagyobb kohorsz 8 súlyos, terápiarefrakter betegségben szenvedő személyből állt. Közülük 7 betegben komplett remisszió következett be relapszus nélkül. A betegek túlélése 100%, a vesetúlélés 75% volt, és az anti-GBM ellenanyagok eltűntek a keringésből [33, 47].

A neuromyelitis optica (NMO; Devic-betegség) a gerincvelő és a n. opticus gyulladásával, demyelinisatiójával és axonalis károsodással járó autoimmun betegség. A betegek az astrocyták aquaporin-4 víztranszportcsatorna-fehérjéje ellen termelnek autoantitestet (anti-AQP4). Ez különíti el az NMO-t

a sclerosis multiplextől. Az autoantitest specificitása 100%, prognosztikai jelentősége van, az aktivitással korrelál és a relapszust előre jelzi. Korábban KS- és PEX-kezeléssel próbálkoztak az első vonalban. Valóban, az autoantitest eltávolítása vagy gátlása jelentős javulást eredményezett. Az RTX-et a relapszusok prevenciójára alkalmazták 8 betegben, ami nagyobb vizsgálatok elindításához vezetett. Több anti-AQP4-s betegben alkalmazták az RTX-et mind a lymphoma, mind az RA protokoll szerint. Az optimális fenntartó stratégia azonban nem egyértelmű. Egyes munkacsoportok fix ismétlést alkalmaztak 6–9 havonta, és ennél hamarabb akkor alkalmazták az RTX-et, ha a $CD19^+$ B-sejt-szám korábban emelkedni kezdett. Mások csak a memória B-sejtek visszatérése esetén kezelték újra a beteget. Korábban más szerekkel kezelt betegekben 50–70%-ban értek el relapszusmentes betegséget. Az RTX-et első vonalban alkalmazva a sikerráta 84%, a relapszusmentes betegség elérésének gyakorisága 96% is volt. Ezek alapján az Európai Neurológiai Társaságok Szövetsége az RTX-et az NMO első vonalbeli terápiájára javasolja [33, 48].

A myasthenia gravis (MG) klasszikus autoantitest-mediált neurológiai betegség. Két fő autoantitest jellemzi. A betegek 80–90%-ában antitest termelődik az acetil-kolin-receptor (AChR) ellen, ami komplementmediált károsodást okoz az izomban. A betegek kisebb hányadában az izomspecifikus receptor tirozinkináz (MuSK) ellen termelődik autoantitest. Ez a fehérje a posztszinaptikus membránon expresszálódik. Az anti-MuSK antitestek az anti-AChR-negatív betegekben, összességében a betegek 40–70%-ában fordulnak elő. A PEX hatékonysága indirekt bizonyíték az autoantitestek szerepére vonatkozóan. Az RTX-et a konvencionális kezelésre refrakter betegekben alkalmazták. Az irodalomban kb. 200 esetet közöltek. Az anti-MuSK-pozitív betegek jobban reagálnak a gyógyszerre, mint az anti-AChR-pozitívak. A korábban elvégzett RTX-kezelés is jobb eredményt adott. Egy metaanalízis adatai alapján összességében a betegek 84%-a reagál a kezelésre, és nem találtak lényeges különbséget az anti-MuSK-pozitív (89%), anti-AChR-pozitív (80%) és a kettős szeronegatív betegek között (86%). Az első két randomizált, kontrollált vizsgálat (már fennálló, anti-AChR-pozitív betegség, illetve újonnan jelentkező, generalizált MG) jelenleg folyik (ClinicalTrials.gov azonosítók: NCT02110706 és NCT02950155) [33, 49, 50].

A Lambert–Eaton myasthenia szindrómában (LEMS) a feszültségkapuzott kalciumcsatornák ellen termelődött antitestek gátolják az acetil-kolin felszabadulását, ezáltal izomgyengeséget és vegetatív tüneteket okozva. Ezek az antitestek a betegek 85–95%-ában kimutathatók. Kisebb gyakorisággal malignus betegségekben és ALS-ben is jelentkeznek. PEX és immunszuppresszió változó sikert hoztak, de a betegség autoimmun jellege valószínűsíthető. Kis esetszámú közlések vannak az RTX hatékonyságára vonatkozóan. Ezekben a refrakter betegségekben javulás mutatkozott, de komplett remisszió nem következett be [33, 50].

Graves–Basedow-kórban (GD) a tireotropinreceptor (TR-) vagy TSH-receptor (TSHR) elleni autoantitestek termelődnek, amelyek funkciójukat tekintve stimuláló, gátló vagy neutrális jellegűek lehetnek. GD-ben a hyperthyreosist a stimuláló TR elleni antitestek okozzák. Nyílt vizsgálatokban és esetközlésekben Graves-orbitopathiában a RTX több mint 90%-ban inaktívvá tette a betegséget. Két randomizált vizsgálat közül az egyikben az RTX hatékony volt a szemészeti manifesztáció leküzdésében, míg a másik tanulmányban nem volt különbség az RTX és a placebo között. Ma az RTX második vonalban javasolt KS-refrakter betegségben [33, 51, 52].

Végeredményben tehát, mint láttuk, az RTX több autoantitest-termeléssel járó autoimmun betegségben hatékonynak bizonyult. Ezekben a kórképekben az RTX off-label alkalmazása lehetséges a megfelelő tudományos adatok mellékelésével, az érvényes off-label szabályozás alapján. Összességében az RTX hatékonysága és biztonságossága egyértelműen igazolódott a két törzskönyvezett indikációban: RA-ban és ANCA-asszociált szisztémás vasculitisekben.

IRODALOM

[1] Tamasi L, Szekanecz Z: Biological therapy of arthritis and systemic autoimmune diseases. Orv Hetil 2007; 148 (Suppl 1): 63-70.

[2] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. Immunol Szle 2015; VII: 4-25.

[3] Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017; 76: 960-977.

[4] van Vollenhoven RF, Klareskog L: Clinical responses to tumor necrosis factor alpha antagonists do not show a bimodal distribution: data from the Stockholm tumor necrosis factor alpha followup registry. Arthritis Rheum 2003; 48: 1500-1503.

[5] Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, et al: Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble recep-tor and a monoclonal antibody. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 1121-1124.

[6] Szekanecz Z, Váncsa A, Soós B, et al: Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritisben – a személyre szabott orvoslás útján. Immunol Szemle 2012; IV: 29-39.

[7] Váncsa A, Szekanecz Z: Terápiás stratégiák rheumatoid arthritisben. LAM 2013, 23: 517-524.

[8] Leget GA, Czuczman MS: Use of rituximab, the new FDA-approved antibody. Curr Opin Oncol 1998, 10: 548-551.

[9] Szekanecz Z: Rituximab rheumatoid arthritisben (összefoglaló). Magy Immunol 2007, 6: 36-41.

[10] Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. Rituximab alkalmazása rheumatoid arthritisben. Magyar Reumatol 2006, 47: 255.

[11] Váncsa A, Szabó Z, Szamosi S, et al: Long-term effects of rituximab on B-cell counts and autoantibody production in rheumatoid arthritis: use of high-sensitivity flow-cytometry for more sensitive assessment of B-cell depletion. J Rheumatol 2013; 40: 565-71.

[12] Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, et al: Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease cont-rol than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 2223-2232.

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

[14] Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54: 1390-1400.

[15] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006, 54: 2793-2806.

[16] Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al: Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007, 66: 143-150.

[17] Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al: Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70: 909-920.

[18] Keystone E, Emery P, Peterfy CG, al: Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2009; 68: 216-221.

[19] Simkovics E, Besenyei T, Szabó Z, et al: Első hazai tapasztalat a rheumatoid arthritis rituximab kezelésével. Magy Immunol 2007; 6: 42-47.

[20] Váncsa A, Szabó Z, Szamosi Sz, et al: Rituximab terápiával szerzett hosszú távú tapasztalataink rheumatoid arthritises beteganyagunkban. Immunol Szemle 2010; 2: 21-26.

[21] Keystone E, Burmester GR, Furie R, et al: Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2008; 59: 785-793.

[22] Nusslein HG, Alten R, Galeazzi M, et al: Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15: 14.

[23] van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al: Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1496-1502.

[24] van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al: Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 2010; 37: 558-567.

[25] Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, et al: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. Ann Rheum Dis 2008; 67: 917-925.

[26] Thurlings RM, Teng O, Vos K, et al: Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69: 409-412.

[27] Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al: Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. Arthritis Rheum 2007; 56: 3896-3908.

[28] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 221-232.

[29] Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010; 363: 211-220.

[30] Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a rando-mised trial. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1178-1182.

[31] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016; 75: 1583-94.

[32] Anandan V, Jameela WA, Sowmiya R, et al: Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus. JCDR 2017; 11: WC01-WC06.

[33] Ran NA, Payne AS: Rituximab therapy in pemphigus and other autoantibody-mediated diseases. F1000Research 2017; 6: 83.

[34] Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC: Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. Acta Derm Venereol 2015; 95: 928-932.

[35] Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med 2007; 357: 545-552.

[36] Joly P, D'Incan M, Musette P: Rituximab for pemphigus vulgaris. N Engl J Med 2007; 356: 521; author reply 521-522.

[37] Ahmed AR, Shetty S: A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. Auto-immun Rev 2015; 14: 323-331.

[38] Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR: Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. N Engl J Med 2006; 355: 1772-1779.

[39] Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al: First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet 2017, 389: 2031-2040.

[40] Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, et al: Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 pati-ents. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 552-558.

[41] Cho YT, Chu CY, Wang LF: First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. Br J Dermatol 2015; 173: 302-304.

[42] Toussirot E, Wendling D, Tiberghien P, et al: Decreased T cell precursor frequencies to Epstein-Barr virus glycoprotein Gp110 in peripheral blood correlate with disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59: 533-538.

[43] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al: Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Crit Care Med 2012; 40: 104-111.

[44] Froissart A, Veyradier A, Hie M, et al: Rituximab in autoimmune

thrombotic thrombocytopenic purpura: A success story. Eur J Intern Med 2015; 26: 659-665.
[45] Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2011; 118: 1746-1753.
[46] Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al: Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Autoimmun Rev 2015; 14: 304-313.
[47] Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al: Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. J Autoimmun 2015, 60: 74-79.
[48] Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al: EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010; 17: 1019-1032.
[49] Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A: Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol 2015; 262: 1115-1119.
[50] Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al: The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 671-673.
[51] Salvi M, Vannucchi G, Curro N, et al: Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 422-431.
[52] Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P: Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4291-4299.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Tel: 52/255-091, email: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu; honlap: www.rheumatology.hu)

Immunológiai szótár

E-rozetta-képző sejt Birka vörösvérsejtekkel spontán rozettákat képző lymphocyta. A birka vörösvérsejtek a T-sejt-specifikus CD2 markerhez kötődnek, így a rozettaképzés T-sejtek azonosítására széles körben elfogadott módszer emberi és a legtöbb emlős T-sejt esetében. A módszer javítható a birka vörösvérsejteknek AET-vel vagy neuraminidázzal való előkezelésével. Az E-rozetta-képző sejtek nem keverendők össze az EAC-rozetta-képző sejtekkel.

EA Azokat a vörösvérsejteket jelölő szimbólum, amelyeknek felszíni membránjához antigén kapcsolódott, mint pl. az „EA-rozetta-képzés"-ben, amely az Fc-receptorok aktivitásának mérésére szolgáló módszer.

EAC Komplementtel végzett vizsgálatok során használt rövidítés, amelyben az „E" erythrocytát jelent (általában birka vörösvérsejt), az „A" birka vörösvérsejt elleni antitestet, amely a sejtmembránhoz kapcsolódik, a „C" pedig komplementet. Ezt az egyes komplementkomponensek kötődése követheti, innen ered az EAC1423 stb. elnevezés.

EAC-rozetta-képző sejt Birka vörösvérsejtekkel birka vörösvérsejt elleni antitest (A) és komplement (C) jelenlétében rozettát képző sejtek. A rozettaképzés alapja a vörösvérsejteknek a C3b-receptorhoz (CR1) való kötődése. Az EAC-rozetták képzése B-sejt-markernek tekinthető. Fagocitotikus sejtek (lásd fagocita) rendelkeznek C3b-receptorral (CR1, CR3 és CR4), ezért szintén képesek EAC-rozetták képzésére.

ECF-A (eosinophil chemotactic factors of anaphylaxis) Eozinofil leukocytákat vonzó kemotaktikus faktorok (lásd kemotaxis), amelyeket hízósejtek bocsátanak ki, amikor a hozzájuk kapcsolódott IgE-antitest antigénnel reagál.

ED_{50} Az ötvenszázalékos hatásos dózis.

effektorlymphocyta Az antigéndependens differenciálódás eredményeként az immunválaszban közvetlen funkcionális szereppel bíró lymphocyta. Pl. citotoxikus T-lymphocyta, helper T-lymphocyta, plazmasejt.

effektorsejt Az immunitásban meghatározott végrehajtó funkcióval rendelkező sejt, ezt a funkciót közvetlenül, vagy antigénreaktív lymphocytákból származó jel kibocsátásával tölti be. Az effektorlymphocytáknak, a neutrofil leukocytáknak, az eozinofil leukocytáknak, a hízósejteknek és a makrofágoknak egyaránt van effektorfunkciójuk, ilyen pl. a fagocitózis, a mikrobák elpusztítása (killing), mediátorok termelése, citokinek termelése stb.

egyensúlyi dialízis Egy hapténnek és antitestjének elsődleges interakcióját tanulmányozó módszer. A kísérleti edényt dialízismembránnal – amely átjárható a haptén, de átjárhatatlan az antitest számára – két részre választják. Az egyik részbe kerül a haptén, a másikba az antitest. Egyensúly akkor jön létre, amikor a haptén áthalad a membránon, és a szabad haptén koncentrációja a membrán két oldalán egyenlő. Az antitestet is tartalmazó oldalon antitesthez kötött haptén is található. Radioaktívan jelölt hapténnel megállapítható a kötött és a szabad haptén aránya, amelynek ismeretében a haptén-antitest interakció átlagos intrinsic asszociációs konstansa meghatározható.

A franciák emlékei Rómában

Krutsay Miklós

A két, egymással vetélkedő katolikus királyság, a francia és a spanyol, évszázadok óta tart fenn diplomáciai és egyházi kapcsolatokat az Örök Várossal. Franciaország egyes tájegységeinek Rómában lakozó hívei külön templomot építettek a maguk számára. Ilyen a S. Ivo dei Bretoni, a Ss. Claudio e Andrea dei Borgognoni és a S. Nicola dei Lorenesi. Ezeket a bretonok, a burgundok, ill. a lotaringiaiak tartották fenn. A XVI. sz.-beli, neoklasszikussá alakított homlokzatú S. Chiara (Szt. Klára) templomot 1890-óta a francia papnevelő intézet gondozza.

A San Luigi dei Francesi templom (1. ábra) nevét Szt. IX. Lajos francia királyról kapta. Giulio de'Medici (a későbbi VII.

1. ábra
A San Luigi dei Francesi

Kelemen pápa) megbízásából, Medici Katalin francia királyné anyagi támogatásával, Giacomo della Porta tervei alapján Domenico Fontana építette 1518 és 1589 között. Mellette ispotályt is létesítettek. Az 51 m hosszúságú, egyhajós templom legnagyobb kincse Caravaggio három képe a bal oldali 5. (Contarelli-) kápolnában. A triptichon Szt. Máté elhívatását (2. ábra), evangeliumírását és mártíromságát ábrázolja.

A Róma történelmi városközpontjában található Piazza Farneset két szökőkút díszíti. Ezeket Caracalla fürdőiből származó gránitmedencékből alakították ki. Liliomaik a Farnese-címerre utalnak. A teret DNy-ról a Farnese Palota (Palazzo Farnese) épülettömbje (3. ábra) határolja, amelyet

2. ábra
Caravaggio: Szt. Máté elhívatása

1936-ban az olasz állam jelképes összegért 99 évre bérbe adott a franciáknak. Jelenleg a quirinalei francia követség székhelye. Az 56 m hosszú, kétemeletes reneszánsz palotát Alessandro Farnese bíboros, a későbbi III. Pál pápa 1514-ben kezdte építtetni ifj. Antonio da Sangallóval. Az ő halála után Michelangelo, majd Vignola és végül Giacomo della Porta vette át a munkálatok irányítását, amelyek 1589-ig tartottak. A homlokzat legszebb része a kapu feletti erkély környezete, a címerekkel, valamint a hatalmas szemöldökpárkány. A termek korabeli freskóit Daniele da Volterra, Francesco Salviati, Taddeo Zuccari és Agostino Carracci készítette. Itt található Della Portától a Béke és a Bőség allegorikus szobra. Ezek

3. ábra
A Palazzo Farnese

amelyek egykor III. Pál síremlékéhez tartoztak. A palota kertjét híddal össze akarták kötni a Tevere túlpartján lévő Villa Farnesiná-val. A hídból csupán a Via Giuliát átívelő szakasz készült el. 1731-ben a Farnese család kihalt, az épület – örökség révén – a nápolyi Bourbonok birtokába került, akik műkincseinek nagy részét Nápolyba szállították. A palotában játszódik Puc-cini Tosca c. operájának II. felvonása.

A szentszéki spanyol követség palotájáról elnevezett Spanyol térről (Piazza di Spagna) a Pincio-dombra vezető Spanyol lépcsőt (Scalinata di Spagna, 4. ábra) 1723 és 1726 között Francesco De Sanctis és Alessandro Specchi tervei alapján építették, Étienne Gueffier francia diplomata végrendeleti

4. ábra
A Spanyol lépcső

hagyatékából. A 138 fokos lépcső hossza 68 m, és 23 m magasságot hidal át. A lépcső végénél, a dombon áll a Ss. Trinità dei Monti (Szentháromság) templom, és előtte az i. e. I. sz.-ból származó obeliszk, amely valaha Sallustius történetíró (†34) kertjét díszítette (5. ábra). Oldalán értelmetlen hieroglifák egyiptomi eredetét kívánják sugallni. A franciák a lépcső megépítése után XIV. Lajos, a Napkirály lovasszobrát kívánták itt elhelyezni, ami sértette volna a pápák mint uralkodók önérzetét. Egymást követő hat pápának sikerült addig halogatnia a terv megvalósítását míg a francia forradalom miatt a kérdés lekerült a napirendről, és VI. Pius 1789-ben diplomáciai bonyodalom nélkül fel tudta állíttatni az obeliszket.

A kéttornyú templomot XII. Lajos francia király rendeletére építették 1502 és 1585 között a francia minimita szerzetesek számára. (A rend alapítóját, Paolai Szt. Ferenc calabriai remetét XI. Lajos és utódai lelkiatyjuknak választották és Franciaországban marasztalták.) A reneszánsz homlokzatot feltehetően C. Maderno tervezte. A bejárati lépcsőzet D. Fontanától való (1587). A bal oldali torony órája egymutatós, a

5. ábra
A Ss. Trinità dei Monti

másik tornyon napórát helyeztek el. Az egyhajós templomnak hat-hat oldalkápolnája van, a boltozata részben még gótikus. A jobb 3. és a bal 2. kápolna oltárképe Daniele da Volterra műve: „Mária mennybemenetele" ill. „Levétel e keresztről" (1545).

A templomtól balra lévő nagy kolostorépület, amelyet Napóleon 1797-ben a templommal együtt bezáratott, 1828-ban a Sacré Coeur-apácák előkelő leánynevelő intézete lett, 2006-tól pedig a Jeruzsálemi Testvéri Közösség nevű, újkeletű szerzetesrendé. A kolostor udvarát körülvevő épületrész első emeleti folyosójának falán anamorf freskókat restauráltak a közelmúltban. Ezeket két, matematikus-fizikus szerzetes készítette 1642-ben. A festményeken szemből nézve csak hosszirányú sávok láthatók, az ábrázolt alakok csak erősen oldalról szemlélve válnak felismerhetővé. A kolostor ebédlőjét (refektórium) 1694-ben a jezsuita A. Pozzo díszítette illuzionisztikus freskókkal, amelyek a kánai menyegzőt ábrázolják.

A kolostortól tovább, balra haladva, a dombtetőn találjuk a Villa Medicit, amelyet a XVI. sz.-ban a műgyűjtő Ferdinando de'Medici bíboros építtetett a firenzei B. Ammanatival. A palota udvari homlokzata szobrokkal és domboművekkel díszített (6. ábra). Amikor a bíboros örökölte Toszkána nagy-

6. ábra
A Villa Medici udvari homlokzata

hercegségét, gyűjteményét Firenzébe vitette. Ezután a palota Toszkána vatikáni követségének székhelye lett. 1633-ban itt tartották szobafogságban az inkvizíció által megidézett Galileo Galileit, majd D. Velázquez szállt meg benne második itáliai útja során (1649–1651). A hagyomány szerint Krisztina svéd exkirálynő 1656-ban, az Angyalvárban tett látogatása alkalmával – hogy tüzérségi jártasságát bizonyítsa – errefelé lőtt a vár egy ágyújával. A márványgolyó 1,4 km távolságból eltalálta a Villa bronzkapuját, máig is látható horpadást okozva. A golyót az épület előtt álló szökőkútba építették be, rajta át tör felfelé a vízsugár. 1677-ben a parkot díszítő „szeméremetlen" Medici Venus szobrot XI. Ince jóváhagyásával Firenzébe, az Uffizi Képtárba szállították. 1788-ban az akkori firenzei nagyherceg a palota minden jelentős műtárgyát székvárosába vitette, és ezzel sok értéktől fosztotta meg Rómát. Így került a firenzei Boboli Kertbe a II. Ramses idejéből származó, 6 m magas egyiptomi obeliszk is. Most már csak másolatát láthatjuk a parkban. Napoleon Bonaparte 1803-ban a Villa épületébe telepítette a Római Francia Akadémiát, amelynek feladata ösztöndíjas művészek, művészettörténészek elhelyezése és kulturális programok szervezése.

A Porta Latina belső oldalánál az út mellett áll az Olajbanfőtt Szt. Jánosról nevezett, 4,5 m átmérőjű, nyolcszögű kápolna (San Giovanni in Oleo, 7. ábra), amelyet 1509-ben egy francia prelátus, Benoît Adam építtetett. A hagyomány szerint Szt. János apostolt 92-ben a pogányok itt vetették forró olajba, de sértetlen maradt. A kápolnát 1658-ban F. Borromini restaurálta és kúpos tetejének csúcsát kővirággal díszítette.

A Trevi-kút melletti Ss. Vincenzo ed Anastasio (Szt. Vince és Anasztáz) templomot (8. ábra) Jules Mazarin bíboros építtette 1650-ben ifj. M. Longhival egy középkori templom helyére. Az oszlopokkal, címerrel és szobrokkal díszes homlokzaton a kapu feletti mellszobor valószínűleg Olympia vagy Maria Mancinit, a bíboros egyik unokahúgát ábrázolja. (Mindkettő XIV. Lajos ifjúkori kedvese volt.) A templom kriptájában, urnákban őrzik 23 pápának a balzsamozáskor eltávolí-

7. ábra
A S. Giovanni in Oleo

tott belső szerveit V. Sixtustól (†1590) XIII. Leóig (†1903). Ezen pápák neve a szentély két márványtábláján olvasható. II. János Pál a templomot használatra átengedte a bolgár ortodox egyháznak, mert bulgáriai látogatásakor szívesen fogadták. (A felállított, oda nem illő ikonosztáz kirí a barokk környezetből.)

8. ábra
A Ss. Vincenzo ed Anastasio

Immunológiai Szemle/Immunology Quarterly • 2017. IX. évfolyam, 2. szám

Hajdan volt – ma már alig ismert – kisebb gyógyfürdőink (ahogy a képes levelezőlapok emléküket megőrizték) 5.

Jakó János

Képes levelezőlap gyűjteményem gyarapodása lehetővé tette, hogy az indulásakor négyrészesre tervezett cikksorozat egy újabb résszel bővülhessen. Az eddigiekhez hasonlóan most is olyan egykori hazai gyógyfürdőket fogok ismertetni, amelyekről nem esik szó Csifáry Gabriella „Régi magyar fürdővilág" című könyvében (Hargitafürdő, Máriavölgy-gyógyfürdő, Polena gyógyfürdő, Ruszandafürdő, Tenke-fürdő), vagy csupán a képe jelenik meg, magyarázó szöveg nélkül (Lőcsefürdő). Az ismertetést jelenleg is egy-egy öreg (70–110 éves) képes levelezőlap bemutatásával igyekszem szemléletesebbé tenni, valamennyi a gyűjteményemből származik. Az idézőjelben szereplő szavak, kifejezések és a korabeli írásmód is a végérvényesen letűnt kor hangulatát szeretné visszaadni. Az ismertetésre kerülő gyógyfürdők most is alfabetikus sorrendben követik egymást.

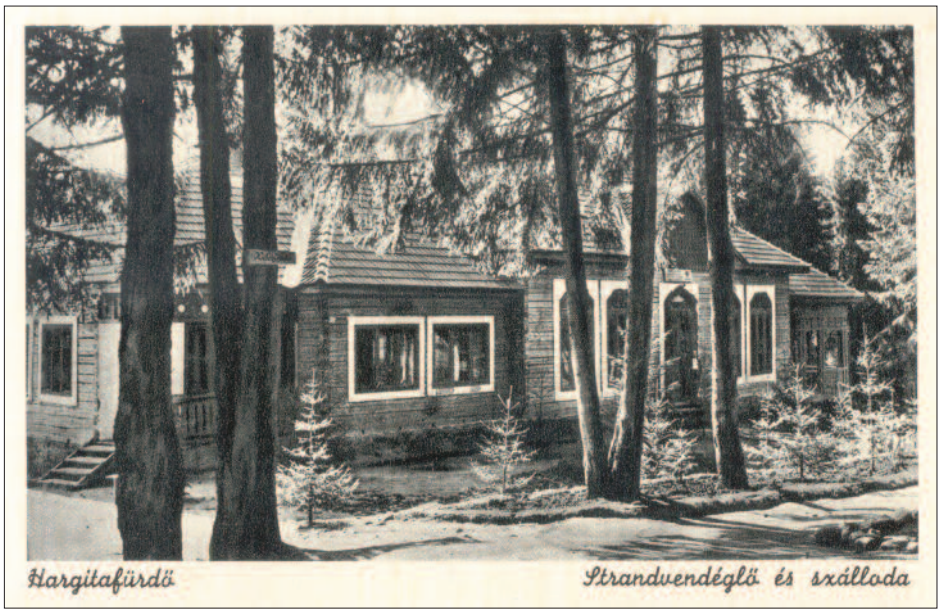
Hargitafürdő: Vasas, magnéziumos, igen szénsavdús ásványvízforrásairól és mofettáiról (vulkáni utóhatásként létrejövő gáz-, döntően szén-dioxid-kiömlések) híres alpesi jellegű üdülőtelep a hajdani Csík vármegyében, a felcsíki járásban (ma Románia). Az 1914-ig közigazgatásilag Csíkcsicsóhoz, azóta Csíkszeredához tartozó fürdő 1350 m magasságban fekszik. A fürdő régebbi, közismert elnevezése Csicsói Büdösfürdő volt. A 19. sz. elején fedezték fel a szén-dioxiddal együtt száraz gáz formájában kiáramló kén-hidrogén-kigőzölgéseket, mofettákat (két kéngőzös és szén-dioxidos mofettájának vegyi összetétele különbözik egymástól). Ezeknek a „büdösgödröknek", valamint nagyszámú borvizes forrásának (Szemvíz, Lobogó, Vallató, Fő forrás, Farkas kútja, Apafi forrás, Régi borvíz, Magdolna borvíz, Pataki borvíz) és rendkívül hideg szénsavas fürdőinek köszönheti hírnevét (a Fő forrás vize 7,5 °C hőmérsékletű). 1920-ban két „kénesgödör" fölé házat építettek, megnyílt nyolc kádas borvizes melegfürdője, felépült a kápolna.

A „Hargitafürdő" feliratú képes levelezőlap a fenyőfák között meghúzódó szerény, földszintes strandvendéglő és szálloda 1940 körüli képét örökíti meg (postai forgalomban nem volt, így sem kézírásos szöveg, sem postai bélyegző nem utal korára) (1. ábra).

Lőcsefürdő: Lőcse az egykori Szepes vármegye (ma Szlovákia) székhelye volt. A város közelében fekvő kis fürdőhelyet Lőcsefüred néven is emlegették. Fenyvesekkel körülvett völgyben, az ott fakadó források vizére épült, 610 m magasságban. Nagy, 43 szobás szállodája 1896-ban készült el, a fürdőházban melegfürdőket és hidegvíz-gyógyintézetet alakítottak ki. Fürdőorvosa az 1900-as évek elején dr. Alexy János volt.

A „Lőcse fürdő – Leutschauer-Bad" feliratos képeslapon impozáns, kétemeletes, erkélyes, teraszos épület, minden bizonnyal a szálloda látható. A szálloda előtt kialakított gondozott park közepén lévő szökőkút mellett egy elegáns férfi álló alakja figyelhető meg. A jól olvasható postai bélyegző szerint a lapot száztíz évvel ezelőtt, 1907. július 9-én Lőcsén adták fel (2. ábra).

Máriavölgy-gyógyfürdő: A hajdani Szatmár vármegye avasi járásában (ma Románia) található kisközséghez, Vám-



1. ábra
„Hargitafürdő"

2. ábra
„Lőcse fürdő – Leutschauer-Bad"

faluhoz tartozó kis fürdő, közismert régebbi neve „Büdössár" fürdő volt. (Nem tévesztendő össze a ma Szlovákiához tartozó, Máriavölgy nevű búcsújáróhellyel.) „A vámfalusi és turvékonyi határok összeszögelésénél gyönyörű tölgyerdők" közötti völgyben, 397 m magasságban fekvő gyógyfürdőben alig fél holdnyi területen 11 különféle, „szénsavas, kénes, vasas, égvényes, sós, földes és glaubersós" ásványvízforrás fakad, közülük a Mártha-, Gábor-, Mária- és Kurucz-források voltak a legjelentősebbek. A korabeli reklám szerint „A máriavölgyi Mária és Gábor forrás vize utólérhetetlen bor-, gyógy- és élvezeti víz. Az összes vizek közül a legolcsóbb. Kapható minden jobb füszerkereskedésben." E vizek jelentőségéről Korányi Frigyes az alábbiak szerint nyilatkozott: „A máriavölgyi gyógyforrások vizeit, úgy a magángyakorlatban, mint különösen a vezetésem alatt álló egyetemi belgyógyászati kórodán a betegek egy jelentékeny soránál használván ... kiváló hatásúnak bizonyultak ... elsősorban az idült gyomor és májbajok ellen ... Nem kevésbé hatásosak ezen gyógyvizek a légzőszerv és más nyálkahártyák hurutos idült bántalmai és a görvélyes bántalmak ellen." A parkosított fürdőtelepen 9 épületben 40 szoba állt a vendégek rendelkezésére, teniszpályája is volt. A gyógyfürdőt fürdésre szinte kizárólag csak a környék lakói használták, hideg kénes-meszes vizét főként „csúzos bántalmak ellen" ajánlották. A fürdőidény májustól októberig tartott, a fürdő orvosa az 1900-as évek elején dr. Ember Elemér, a szinyérváraljai járás tisztiorvosa volt.

A „Máriavölgy-gyógyfürdő" feliratú képes levelezőlapon parkosított környezetben fekvő, hármas tagolódású, zsindelytetős épület, közvetlenül mögötte pedig egy haranglábszerű torony jellegzetes teteje és kéménye látszik, az előbbi feltehetően a szálloda, az utóbbi pedig a fürdő épülete lehetett. A bélyegző tanúsága szerint a lapot Vámfalu postáján adták fel 1941. július 10-én. A fürdővendégeknek a gyógyfürdővel kapcsolatos elvárásait illetően legyen szabad a képeslap írójának néhány sorát idéznem: „Igen jól érezzük magunkat. Én szorgalmasan iszom a gyógyforrásvizet és naponta fürdöm benne kádban, remélem, jót fog tenni." (3. ábra).

Polena gyógyfürdő: Szerény kis gyógyfürdő az egykori Bereg vármegye szolyvai járásában (ma Ukrajna), 273 m magasságban, savanyúvizes forrásokkal. „Eddig csak a forrás- és töltőház állanak itt, bár a völgy védett fekvése, az óriási erdők jó levegője és a hely enyhe klímája mintegy praedestinálják Polenát klimatikus gyógyhelylyé ..." – olvasható egy 1907-es ismertetőben. Európai hírű ásványvizét „Margit-víz" néven az 1830-as évektől kezdték palackozni, „használata kiváltképpen a légzőszervek és az emésztőszervek hurutjainál bizonyult be sikeresnek ...". A később létesült fürdőépületben gyógyvizét már fürdésre is használták, elsősorban köszvényes panaszok csökkentésére.

A hátoldalon „Polena gyógyfürdő" felirat, alatta pedig a „Nyitva egész éven keresztül" tájékoztató szöveg olvasható. A képeslap bal oldalán fából készült, pavilonszerű bejárat mellett egy háttal álló kabátos férfi látható, a kis zsindelyes építmény falán elhelyezett táblán a „STOP!" felirat alatt jobbra mutató nyíl figyelhető meg. A lap jobb oldalán lévő, palafedésű, földig érő ablakos, földszintes épület a fürdőépület lehet, erre utal a háttérben látható magas kémény is. A postai forgalomba nem került lap az 1940-es évek elején készülhetett (4. ábra).

Ruszandafürdő: Az egykori Torontál vármegye törökbecsei járásában (ma Szerbia) lévő „Melencze város határában, ettől egy kilométer távolságra terül el a hat négyszög kilométer területű Ruszanda tava. Tájéka erdőszegény rónaság, mely a Tisza árterületéhez tartozik ... A tó vízmennyisége az időszaki csapadékoktól függ. A fenekét egy-két méter vas-

3. ábra
„Máriavölgy-gyógyfürdő"

tagon kékes-fekete iszap borítja ... Ezt a zsíros tapintatú és féllágy kenőcshöz hasonló összeállású iszapot használják iszapfürdő készítésére." Az 1860-as években kezdték a tó vizét és iszapját gyógyítás céljából fürdésre használni. 1868-ban a tó partján részvénytársaság fürdőt állított fel, amelyet az 1871-es árvíz „elvitt", 1878-ban építették újra. Gyógytermet, 26 szobás, emeletes vendéglőt és 42 fürdőkamrás fürdőházat építettek meleg iszapfürdőkkel. „Gőzszivattyuval emelik ki a tó iszapos vizét az üstökbe és melegitve vezetik a kádakba." Természetesen a szabadban, a tóban is lehetett fürdeni. Vizét „görvélyes, köszvényes, csúzos és bőrbajok ellen jó sikerrel" alkalmazták. Az 1900-as évek elején már négy szállodája volt, összesen 74 lakószobával, „kitünő jó konyha, vendéglő ... zene, zongora, tekepálya, tekeasztal, virágos és árnyas park padokkal" állt a fürdővendégek rendelkezésére. A fürdőidény május 15-től szeptember 15-ig tartott. A fürdő orvosa az 1890-es években dr. Rankovits Szilárd, a századforduló után dr. Pavlovits Lyubomir volt.

A képeslapon magyar és cirill betűs feliratok láthatók. A hátoldal felirata jelzi a bemutatott létesítmény helyét: „Üdvözlet Rusandafürdőről.", a díszes, előreugró, fedett bejáratú földszintes épület felett megjelenő „I. sz. szálloda előtti részlet" szöveg pedig a gyógyfürdő négy szállodájának egyikére utal. A szálloda előtti parkban – minden bizonnyal a fényképezés alkalmából összegyűlt – elegáns öltözetű fürdővendégek (hölgyek, urak és gyermekek) sokasága látható. A lap

4. ábra
„Polena gyógyfürdő"

5. ábra
„Üdvözlet Rusandafürdőről."

az 1900-as évek elején készülhetett, postai forgalomban nem volt (5. ábra).

Tenke-fürdő: Az egykori Bihar vármegye tenkei járásában (ma Románia) lévő kisközség fürdőjének égvényes vasas savanyúvize „Javallva van ... különféle női bajoknál, továbbá sápkór és vérszegénységnél ...". Elsősorban „vérhiányos bajok ellen" használták, hangsúlyozták többek között, hogy „serdülő korban levő leánykáknál a fejlődést és a vérképződést nagyban elősegiti".

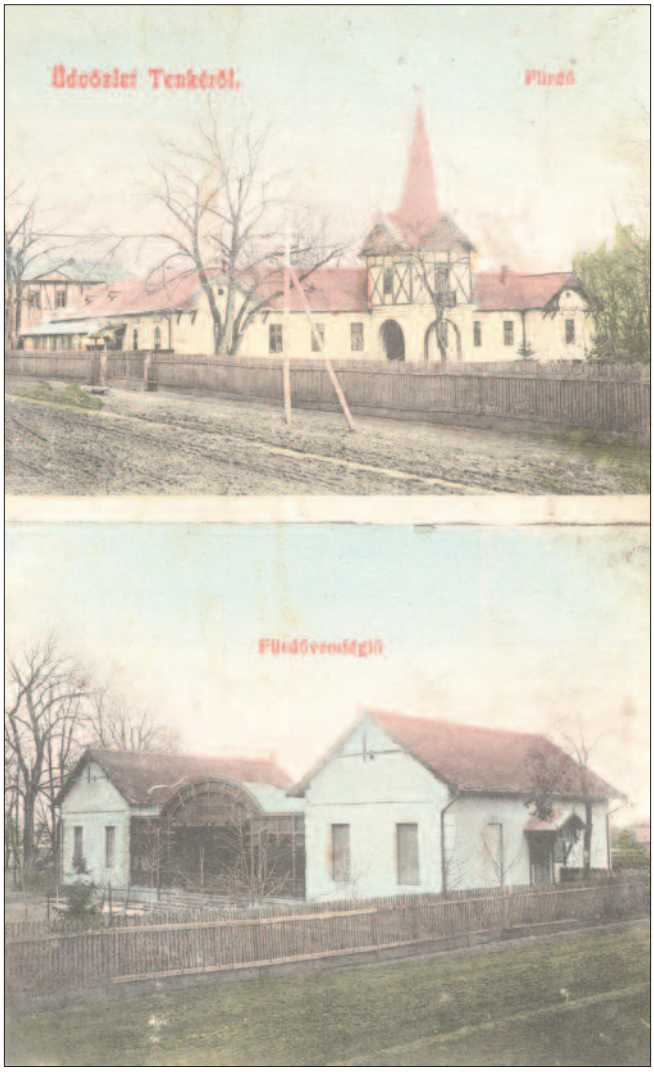
A fürdőidény május 1-től október 1-ig tartott, a fürdő tulajdonosa dr. Soós József volt.

Az „Üdvözlet Tenkéről." feliratú kétrészes mozaiklap felső képe a fürdő jellegzetes tornyos épületét ábrázolja, az alsó a fürdővendéglő épületegyüttesét. A lapot a „Tenke postaügynökség" pecsétje szerint 1911. aug. 31-én adták fel (6. ábra).

Az ismertetett hat gyógyfürdő közül egy (Ruszandafürdő) ma Szerbiában, egy (Lőcsefürdő) Szlovákiában, egy (Polena gyógyfürdő) Ukrajnában, három pedig (Hargitafürdő, Máriavölgy-gyógyfürdő és Tenke-fürdő) Romániában van. A korábbiakhoz hasonlóan most is felmerül a kérdés, hogy vajon mi lett a sorsuk?

Hargitafürdőben (Harghita-Bai) a fürdők fejlesztésére nem fordítottak elég gondot, az 1950-ben megnyitott kaolinbánya is csak rontott a helyzetén. Nyolc kádas melegfürdője 1920–1944 között működött, szabad medencéje, a Vallató az 1970-es évek elején ment tönkre, borvízforrásai eliszaposodtak vagy a bányaművelés következtében tűntek el, ma csak kettőt használnak. Két mofettája képezi minden fürdőgyógyászati értékét. Igazából a téli sportok csíki központja, több szállodával és vendéglővel.

Lőcsefürdőről (Levocské kúpele) a Szlovákiai utazások című útikönyvben csupán annyi áll, hogy üdülőtelep a Lőcsei völgyben, a várostól 6 km-re.



6. ábra
„Üdvözlet Tenkéről."

A Vámfalu (Vama) mellett lévő Máriafürdő (a régebbi Máriavölgy-fürdő) vizét vérkeringési, emésztési zavarok, hólyagbántalmak ellen javasolják, egykor volt fürdőjének sorsára vonatkozó adatot nem találtam.

Polena (Poljana) a Kárpátalja című útikönyvben lévő térképen ugyan étterem és gyógyfürdő jelzéssel fel van tüntetve, de szövegszerűen nem esik szó róla.

Ruszandafürdő (Banja Rusanda) Rusanda Gyógyfürdő Fizioterápiás és Rehabilitációs Szakkórház néven működik, fő feladata az orvosi rehabilitáció.

A Nagyszalontától 24 km-re fekvő Tenke-fürdő (Tinca) ma is kedvelt fürdőhely, szénsavas, vasas savanyúvize van.

A cikksorozatban bemutatott fényképek elkészítéséért a Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósa András Oktatókórház Kállay Rudolf Orvostudományi Szakkönyvtára (Nyíregyháza) munkatársainak tartozom köszönettel.

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

Boleman István: Magyar gyógyfürdők és ásványvizek. Kiadja a Balneológiai Egyesület, Budapest, 1892.

Csifáry Gabriella: Régi magyar fürdővilág. Helikon Kiadó, Budapest, 2004.

Erdős József: Magyar fürdő-kalauz. Hatodik kiadás. Englander és Társa Könyvnyomtató Műhelye, Tata, 1911.

Északkelet, 1912., 4. évf., 123. szám, 6. old. (1912. június 2.)

Mátyás Vilmos: Utazások Erdélyben (Panoráma „mini" útikönyvek), negyedik, javított kiadás. Panoráma, Budapest, 1986.

Nagy Zoltán: A Felvidék fürdőinek lexikona. KT Könyv- és Lapkiadó, Révkomárom, 2004.

Németh Adél: Kárpátalja (Panoráma „mini" útikönyvek), harmadik, javított kiadás. Panoráma, Budapest, 2000.

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.

Szombathy Viktor: Szlovákiai utazások (Panoráma „mini" útikönyvek), második, javított kiadás. Panoráma, Budaepst, 1971.

Zsigmond Enikő, Kiss Melitta, Pápai Ferenc (szerk.): Székelyföld gyógyfürdőinek és borvizeinek térképe. 1. kiadás. DIMAP Bt., Budapest/Csíkszereda, 2004.

Utazás a célzott terápia körül

Advances in Targeted Therapies, Mandelieu, 2017. március 29. – április 2.

Az Advances in Targeted Therapies (ATT) évente tavasszal megrendezésre kerülő, meghívásos tudományos találkozó, melyet a Josef S. Smolen, Ferdinand Breedveld, Joachim Kalden trió „vezényel le" már évek óta. A konferencia sajátosságai a viszonylag alacsony létszám (ennek ellenére az európai, amerikai, ázsiai kiválóságok többsége jelen szokott lenni), a kellemes környezet és az élénk viták, beszélgetések. Az előadások délutáni szünettel reggeltől estig zajlanak, és számos nem megszokott téma is előkerül. Nem az a cél, hogy a jelenleg használatos célzott terápiákkal kapcsolatos kutatásokat mutassák be, hanem sokszor az egész távoli jövőt felvetítve, olyan újabb mechanizmusokat tegyenek le az asztalra, melyek a jövőben célpontként szerepelhetnek. Az idén, hazánkból Poór Gyula és Bálint Péter professzorokkal, valamint Mandl Péterrel vettünk részt ezen a nagyon tartalmas rendezvényen, amelynek a francia Riviérán fekvő festői Mandelieu adott otthont.

A 46 kiváló összefoglalót és a 3 kerekasztalt teljességében képtelenség idézni, ezért csak a számomra legtanulságosabb előadásokból szemezgetek.

Volt néhány előadás a célzott terápia jelenlegi helyzetéről is. A BeSt vizsgálat klasszikus abban a tekintetben, hogy először hasonlították össze a hagyományos DMARD-dal való kezdést a biológiai kezeléssel (infliximab). Emellett egyértelmű volt, hogy jó eredményeket (tartós remisszió, gyógyszermentes remisszió) csak korai kezelés esetén lehet elérni. A vizsgálat fő koordinátora, C. Allaart (Leiden) már 10 éves eredményekről tudott beszámolni. A vizsgálat 2 éves randomizált, kontrollált szakasszal kezdődött, majd a négy kar utánkövetése következett. Tíz év után a 4. (infliximab kezdet) karon a betegek 70%-a még mindig a vizsgálatban van, a másik három karon ez az arány csak 55–58%. A remissziót, majd a terápia leállítását követően a betegek fele újra kezdte a kezelést átlagosan 17 hónap után, és 86%-ukat ismét sikerült remisszióba hozni. A gyógyszermentes remissziót elérők aránya a négy karon 22–29% volt, lényeges különbség nélkül. C. Buckley (Birmingham, Anglia) a TEAM (Towards Early Arthritis Management) projektről beszélt, melynek lényege bizonyítékokon alapuló, optimális terápiás és gondozási algoritmus kialakítása. Mindenekelőtt a késlekedés okairól volt szó. Ebben a beteg késlekedése a leggyakoribb, amit az alapellátó, majd a szakorvos késlekedése követ. Mindenképpen fontos a korai felismerés, e tekintetben az autoantitestek korai kimutatása és a kimenetel (predikció) kifejezetten lényeges. Szó volt az ambuláns ACPA gyorsteszt (Rheumachec) használhatóságáról is. Végül, bár ez csak álom, az előadó röviden megemlítette azokat a próbálkozásokat is, amikor a pre-RA szakaszban alkalmaznak célzott terápiát a progresszió lassítása/megelőzése érdekében (rituximab-PRAIRI, abatacept-APIPPRA). A szekcióhoz kapcsolódott egy biomarker-kerekasztal is, melyben a panel szakértői (pl. R. Landewé, R. Fleischmann, G. Schett, H. Bijlsma, G. Burmester, T. Pincus, R. van Vollenhoven) értékelték a biomarkerek mai erejét. Biomarkerek jelezhetik az RA kifejlődését, agresszivitását, segíthetnek a klinikai, funkcionális és képalkotó válasz eldöntésében, vagy a kezelés refrakteritásának jóslásában. Az egyedi, jól használható markerek közül a reumatoid faktor (RF), ACPA, vérsejtsüllyedés (We), CRP, a porc és csont biokémiai markerek (CTX-I, CTX-II, MMP-k, RANKL, YKL-40), adhéziós molekulák (VCAM-1), egyebek (kalprotektin) jöhetnek szóba. Az igazi azonban a betegségaktivitást jellemző többszörös biomarker esszé (multi multi-biomarker disease activity MBDA), melyből a VECTRA 12 biomarkert tartalmaz. Nemrég meghatározták az MBDA-pontszámokat, mely szerint 44 feletti pontszám egyértelműen magas aktivitást jelent. Számolni kell azonban a „szürke zónával", amely területre eső betegek esetében nehéz következtetést levonni. Ami a terápiához kötődő „window of opportunity-t" illeti, ebben a témában is szerveztek egy kerekasztalt, melyben, többek között, C. Buckley, M. Dougados, T. Huizinga, C. Pitzalis, I. McInnes és E. Gravallese vettek részt. Ismét terítékre kerültek a betegség kialakulásának szakaszai (klinikailag gyanús arthralgia, korai synovitis, perzisztáló synovitis vs.teljes gyógyulás, definitív RA vs. más arthritisek). Nemcsak az a kérdés, hogy az ablak mennyi ideig van nyitva, hanem az is, hogy mikor záródik be és egyáltalán bezáródik-e.

Természetesen az újabb immunterápiák, új célpontok álltak a középpontban. A német C. Rossig az ún. CAR-T-sejtekről beszélt. A CAR (kiméra antigénreceptor) sejtekkel specifikus antigéndependens immunterápiát lehet végezni. Két nagy munkacsoport (Seattle, Novartis) foglalkozik kiemelten a témával, és sok immunológiailag átalakított T-sejt-klónt (pl. CHOP-4-1BBξ, NCI-CD28ξ, CART19, JCAR014, stb.) hoztak létre. A saját sejtek deplécióját követően e sejtekkel („sejtvak-

Pullman Hotel,
a konferencia helyszíne

cináció") „lecsengethető" a kóros immunválasz az adott specifikus antigén ellen. A terápia akkor sikeres, ha ismert az a specifikus antigén, ami ellen a T-sejt-választ kiváltjuk. Eddig főleg állatmodellekben (pl. colitis, arthritis) történtek vizsgálatok. Humán vizsgálatok akut lymphoid leukaemiában (ALL) folytak. Az autoimmun betegségek közül az első sikeres kísérlet pemphigusban történt, itt ugyanis egy specifikus antigén (desmoglein 3, DSG3) ellen alakul ki immunválasz. Az autoantigént extracelluláris doménbe ültetve (DSG3-BBξ) lehet terápiás CAR-T-sejteket generálni.

A daganat-immunmoduláció kérdése (immunonkológia) főleg a checkpointgátlók kapcsán került ismét fókuszba. P. Beckhove (Regensburg) szélesebb körben foglalta össze azokat a támadáspontokat, amelyek a checkpointon (PD-L1) kívül felhasználhatók (pl. TIMI1, CCL25, JAK2, CCR9, CEACAM-6, Gal-3). A TIMI1 például tumorinfiltráló lymphocytákban megváltoztatja a kalcium- és cAMP-jelátvitelt. Részletesen azonban a connexinekről beszélt, amelyek proteinkináz A (PKA) típusú molekulák. A connexinek foszforilálják a CREB-et, gátolják a T-sejtek tumorellenes válaszát, fokozzák a T-sejt-apoptosist, és ezáltal komoly szerepük van a tumorképződésben. A Cx31 hasnyálmirigyrákban, a Cx32 melanomában játszik kiemelt szerepet, így ezek a fehérjék célpontok lehetnek a későbbi tumor-immunterápiában.

Y. Naparstek (Jeruzsálem) az anti-hsp60 protektív antitestekről beszélt. Ezek a természetes antitestek mindnyájunkban termelődnek, és kimutatták terápiás hatásukat különböző autoimmun kórképekben. Az állati adjuvánsindukált modellben a hsp60 31–47 peptidje (peptid 6) ellen termeltetett antitest terápiás hatású volt. A hatás farmakogenetikai jellegét bizonyítja, hogy ez csak Lewis és Wistar patkányokban volt sikeres, BN és Fisher állatokban nem. Az antipeptid 6 kollagénindukált arthritismodellben is hatékony volt. Rheumatoid arthritises (RA) betegekben a protektív antipeptid 6 vérszint sokkal alacsonyabb, mint egészségesekben. Az antitest, mely fokozza az IL-10, de gátolja az IL-6- és IFN-γ-termelést, prozumab néven áll fejlesztés alatt.

A genetika is természetesen fontos, hiszen egyrészt felelős a betegségek kialakulásáért, másrészt szerepe lehet a célzott terápiára adott válaszban (farmakogenomika). S. Raychaudhuri (Harvard, Boston) számos genomikai (GWAS) vizsgálatban vett részt. Az RA relatív rizikója (RR) szülő-gyermek viszonylatban 3,02, testvérek között 4,64, ikrek esetében 6,48. Az ok-okozati összefüggésben egy gén számos variánsa is részt vehet. Újabban írták le a DNASE1L3 gén rs35677470 SNP-jét. Az utóbbi időben kiderült, hogy a nem kódoló régióknak is szerepük lehet a betegség etiológiájában. Így a nem kódoló génvariánsokat is kutatják, és közülük a CD28/CTLA4 rs117701653 variánsát összefüggésbe hozták az RA-val és az I. típusú diabetesszel is. M. Brown (Ausztrália) a spondylarthritisek (SpA) genetikájának vezető kutatója az IL-23 kiemelt szerepéről beszélt. Emellett igen fontos a bélmikrobiom összetétele, ami már epigenetikai tényező. A bélflóra 16S RNS szekvenálása során számos baktériumtörzs fokozott jelenlétét sikerült igazolni SPA-ban (pl. Ruminococcus, Bacteroides, Porphyromonas, Rikenella), miközben a Prevotella alig volt kimutatható. (Korábban mások a Prevotellát az RA-val hozták összefüggésbe.) Igen fontos az ERAP1 aminopeptidáz is, amely a fehérjeantigének feldolgozásában játszik szerepet. (Az ERAP1 genetikáját Pazár B. első szerzőségével az ORFI munkacsoporttal kollaborációban magunk is közöltük.) Az ERAP1 a HLA-B27-tel asszociációban működik. A B27 prezentálja az antigénpeptidet az ERAP1-nek.

Ugyancsak fontos a poszttranszlációs modifikáció is, és az autoantitestek és egyéb fehérjék glikozilációja is a kutatás középpontjában áll. Az adott molekula módosulása ugyanis megváltoztathatja a betegség fenotípusát és a terápiára adott választ is. R. Toes (Leiden, Hollandia) az autoreaktív B-sej-

tekről és az ACPA-glikozilációról beszélt. Az ACPA-immunglobulin nehéz és könnyű lánca is glikozilálódik, és a mintázatok összefüggést mutatnak a kiváltott betegség súlyosságával. A glikoziláció megváltozik, amikor a betegség kialakul, vagyis a pre-RA-ból manifesztálódó gyulladásos kórkép lesz.

Külön nagy téma volt a természetes immunitás és autoimmunitás területe. Y. Tanaka (Japán) részletesen bemutatta az SLE-ben szerepet játszó B-sejtek fenotipizálását, beleértve az $IgD^+/CD27^+$ memória B-sejteket, az $IgD^-/CD27^+$ „switched" memória B-sejteket és a kettős negatív effektor memória B-sejteket. H-M. Jäck (Erlangen) a plazmasejt-fejlődést és ebben a nem kódoló mikro-RNS-ek (miR) szerepét taglalta. A rövid élettartamú plazmasejtek (IgM-expresszió) a nyirokszervek B-sejt-zónájába, majd az elsődleges és másodlagos folliculusokba (centrum germinativum) vándorolnak, és itt hosszú élettartamú („long-lived") plazmasejtekké (LL-PC) vagy memória B-sejtekké fejlődnek. Mindössze 20–25 nukleotidból álló miR-ek szabályozhatják ezt a folyamatot. Pl. a „floxed" miR-148a B-sejt-depléciához vezet. M. Shlomchik (Yale, USA) a Toll-like receptorok (TLR) szerepéről beszélt az autoimmun kórképek kialakulásában. A TLR7 és TLR9 kapcsán kiderült, hogy ezek gátlása vagy defektusa fokozza az autoimmunitást. TLR9-deficiens állatokban a mortalitás megnő. A két TLR között kölcsönhatás van, mert a $TLR9^{-/-}$ állatokban a nephritis kialakulásához a TLR7 jelenléte is szükséges. A TLR7 hiánya viszont „meggyógyítja" a betegséget, ezért a TLR7 és TLR9 ellentétesen hat. Ha a $TLR9^{-/-}$ mellett a TLR7 is deficiens, akkor az autoimmun betegség enyhébb lesz. A gyakorlatban a TLR9 hiánya indukálja a TLR7-et, és ellenregulációt indít be. A lupusra hajlamos MRL/lpr egértörzsben a B-sejt-specifikus TLR9 gén delécója plazmasejtek felszaporodását és lupus nephritis kialakulását okozta. A TLR9 tehát terápiás célpont lehet.

Igen érdekes volt látni, hogy még a kortikoszteroidokkal (KS) kapcsolatban is van új a Nap alatt. K. Winthrop (Portland, USA), a téma nagy szakértője, az infekciókról beszélt, és arról, hogy az általános dogmát, miszerint a KS veszélyes és sok bajt okoz, felül kell vizsgálni. Egy 2016-os közlemény például arra utalt, hogy SLE-ben a kis dózisú KS védelmet nyújtott a zoster ellen, miközben pl. az újabb JAK-gátlókkal folytatott vizsgálatokban az MTX-szel és KS-sel kombinált jakinibek esetében megnőtt a zoster veszélye. Utóbbit tehát valószínűleg nem a kis dózisú KS okozza. Természetesen a KS-kezeléssel továbbra is óvatosan kell bánni, de úgy tűnik, hogy pl. RA-ban az alapbetegségből adódóan is több az infekció és más társbetegség, és a korai KS-kezelés a gyulladás sikeres visszaszorítása révén ezt még gátolhatja is. F. Buttgereit (Berlin) az új KS-fejlesztésekre hozott példákat. A szelektív glükokortikoidreceptor- (GCR-) antagonisták (SEGRA) jelentik az egyik lehetőséget abban az irányban, hogy ne a hagyományos KS-eket alkalmazzuk, és csökkentsük a mellékhatásokat. E szerek érzékenyítik a GCR-t, így kisebb adag KS is elegendő a hatás kifejtéséhez. Ezek közül a DAGR (a GCR disszociált agonistája) kapcsán jutottak előre. Emellett említésre méltók az (R)-18- és (R)-21-molekulák. Újabban néhány szerző megkérdőjelezi a GCR-koncepciót, de a vizsgálatok folynak. Egy másik lehetőség a KS-féléletidőt növelő liposzomális és PEGilált KS szerek, amelyek tartósabb hatást biztosítanak. Emellett próbálkozások vannak anti-TNF biologikumok és KS-ek konjugálására vonatkozóan is, amely additív hatást eredményez. Természetesen az igen olcsó hagyományos KS-ekkel szemben az újabb szerek jóval drágábbak lesznek, ami gondot jelenthet.

A konferencia főleg reumatológus résztvevőkkel zajlik, de az interdiszciplinaritás jegyében bőven van kitekintés más területekre (krónikus gyulladásos kórképek, tumorok). Az idén különösen érdekes volt a központi idegrendszeri szekció. Ebben R. Hohlfeld (München) áttekintette a sclerosis multiplex (SM) korszerű kezelését, kitérve a jövő lehetőségeire is. A korábbi szerek (IFN-β, copaxon, mitoxanthron, fingolimod, teriflunomid, majd natalizumab és alemtuzumab) után 2016-ban a daclizumabot, majd 2017-ben a B-sejt-gátló ocrelizumabot is törzskönyvezték. Utóbbit az IFN-β-val szemben vizsgálták az OPERA-1 és -2 tanulmányokban. A klinikai követés mellett (tüneti inaktivitás) célpont az MRI-n látható aktivitás visszaszorítása és a tartós tünetmentesség is. B. Bielekova (NIH, USA) az SM biomarkereit tekintette át. Kitért a gyulladásos és nem gyulladásos markerekre, melyek előre jelezhetik a progresszív SM-et.

Érdekes színfolt volt a Lyme-arthritis, amelyről B. Kulberg (Hollandia) beszélt. Erről a kórképről viszonylag ritkán esik szó. A B. burgdoferi mellett a B. afzeli és B. garinii is jelentős Európában. A lefolyást tekintve az ismert primer bőrfertőzést és a korai bacteriaemiát követően a kórokozó még nem jelenik meg az ízületben, és antibiotikummal a fellángolás megszüntethető. Perzisztencia esetén késői arthritis alakul ki. A Lyme-arthritis különbözik más bakteriális arthritisektől. A kórokozó nem tenyészthető ki a synoviumból. A synovitis az erythema migranst követően átlagosan 6 hónappal alakul ki. A Borrelia-DNS kimutatható az ízületben. A betegek 10–20%-ában jelentkeznek perzisztáló tünetek. Nemrég publikálták egy gondosan tervezett vizsgálat eredményeit, ahol kéthetes nyílt ceftriaxonkezelés után a betegek 12 hétig doxycyclint, clarithromycin + hydroxychloroquin kombinációt vagy placebót kaptak. Összességében ezek a kezelések nem javították a krónikus Lyme-kór tartósan fennálló tüneteit.

A programból nem hiányozhatott a psoriasis sem, hiszen újabb adatok vannak az események hierarchiájáról és a potenciális célpontokról. T. Luger (Münster) összefoglalójából kiderült, hogy a betegség etiológiájában szerepet játszó főbb gének a PSORS1, IL-23R és IL-12R, a kiváltó tényezők pedig a mikrobiális ágensek, trauma, stressz. Újabban a psoriasisos bőrterületen levő bőridegek és neuropeptidek (P-anyag, CGRP) szerepét mutatták ki. A psoriasis kialakulása összefügg a bőridegrostok sűrűségével és az említett mediátorok mennyiségével. A neurokinin-1-receptor például jó célpont lehet. Szó

Az előadóterem

volt az α-MSH-ról is, mely a TREG-sejtek stimulációja és a TH17-sejtek gátlása révén fejti ki kedvező hatását. Érdekes utalás volt, hogy a balneoterápia megváltoztatja a bőrmikrobiom összetételét, keratolyticus hatású így kedvező hatást fejt ki psoriasisban. Végül, az ismert terápiák (célzott terápia) mellett említésre került a topikális kapszaicin, mely a P-anyag termelődését gátolja.

Minden évben van „What is cooking in the industry's kitchen?" szekció, amiben pár percben a jelentkező cégek bemutathatják fejlesztéseiket. Persze egyenként tíz percet kapnak, ami ezt szinte lehetetlenné teszi. Egyes cégek a teljes pipeline-t áttekintik röviden, mások egy-egy kiemelkedő újítást emelnek ki. R. Stoffel (Abbvie) az anti-TNF/KS konjugátumról beszélt. Ebben a molekulában a KS a felelős a gyulladásos terület megtalálásáért, lényegében a normál szövetekbe így nem is jut a gyógyszer. Ezek után az anti-TNF antitest internalizálódik az aktivált immunsejt membránján keresztül, a transzmembrán TNF-α révén, és kifejti hatását. D. Chang (AstraZeneca/MedImmune) széles fejlesztési palettát mutatott be. Röviden felsorolta a MEDI 5872 ICOS ligand gátlót (SLE, Sjögren-szindróma); a MEDI 4920-t (CD40-gátló Sjögren-szindrómában); MEDI 7734-t (myositisek), a MEDI 0700-t (ICOSL/BAFF gátló SLE-ben és Sjögren-szindrómában); az anti-CD19 antitestet (inebilizumab); a GM-CSF receptor gátló mavrilumabot (RA). Külön beszélt az I. típusú interferon (IFN-α) elleni antitestről, az anifrolumabról, mely SLE-ben adott bíztató eredményeket. (A korábbi IFN-α elleni antitestek, a sifalimumab és rontolizumab vegyes eredményeket adtak.) Az anifrolumab a nemrég publikált 300 betegen végzett placebokontrollált vizsgálatban a kifejezett IFN-szignatúrát mutató betegekben volt igen hatékony. A fázis III TULIP vizsgálat jelenleg folyik. R. DeHoratius (Janssen) az FR104 jelzésű PEGilált anti-CD28 antitestet mutatta be, mely szintén a kostimulációt gátolja. A CD28 a plazmasejtek markere, így az anti-CD38 daratumumab a más terápiára refrakter myeloma multiplex gyógyszere lehet. Magas plazmasejt-aktivitás esetén ugyanis a rituximab kevéssé hatékony. A CD38-expresszió RA-ban is igen magas, így ezen a területen is várható fejlesztés. A. Nirula (Lilly) beszámolt a cég új biotechnológiai központjáról San Diegóban. A főbb csapásirányok a Th17-sejt-differenciálódás és IL-17-termelés (ixekizumab); a tirozinkináz- (JAK-) gátlás (baricitinib); a B-sejt-gátlás 8Bruton tirozinkináz, Btk) és a gyulladás lecsengetésének vizsgálata. Az ixekizumabot (Taltz) psoriasisban és spondylarthritisekben találták hatékonynak. A baricitinibet elsősorban RA-ban, SLE-ben, atópiás dermatitisben fejlesztik. Az IL-23 p19 alegysége ellen is van antitestük (LY3074828), amelyet psoriasisban és gyulladásos bélbetegségekben (IBD) fejlesztenek. További fejlesztések a RORγt-gátlás (Th17-sejtek), a bispecifikus antitestek (anti-TNF/anti-IL-23); az említett Btk-gátlás (LY3337641); a CXCR1/2 kemokin ligand elleni antitestek (LY3041658) vonatkozásában folynak. J. Clark (Pfizer) természetesen elsősorban a tofacitinibről (Xeljanz) beszélt, amely ezekben a hetekben Európában is elérhetővé vált. Emellett a fejlesztési portfólió része a PF-04965842 jelzésű specifikus JAK1-gátló (főleg SLE-ben ígéretes); a PF-06700841 duális JAK1/TYK2 gátló (psoriasis, IBD); a PF-06651600 JAK3-gátló (IBD). Ezek közül többet atópiás dermatitisben, alopecia areatában is kipróbálnak.

És persze nem mehettünk el a biohasonlók mellett sem. Mindenki várta (a később májusban meg is jelent) NORSWICH eredményeket, amelyet az egyik fő vizsgáló, T. Kvien (Oslo) mutatott be. Ebben az eredetileg originátor infliximabot kapó betegek fele továbbra is ezt kapta, a másik fele a

CT-P13 biohasonlót. A kezelés végén a biohasonló és az originátor közt nem volt különbség (statisztikai non-inferioritás).

A terápia mellett felüdülést jelentettek azon szemet gyönyörködtető előadások, amelyek morfológiai, mikroszkópos témát öleltek fel, és tele voltak káprázta tó színes felvételekkel. Közülük emlékezetes volt M. Ishii (Osaka, Japán) előadása a szöveti optikai képalkotásról. A csontbontást sikerült sejtszinten vizualizálni, ahol az érett osteoclastok és a csontállomány eltérő színben mutatkozott. Videotechnikával lehetett a sejtek migrációját és működését követni, és ez a módszer lehetőséget ad a biológiai szerek direkt csonthatásának elemzésére. A tocilizumab és abatacept kapcsán máris történtek vizsgálatok, melyek kimutatták, hogy az abatacept limitálja a csontbontást, gátolja az osteoclastmigrációt, míg az anti-TNF szerek és a tocilizumab az osteoclastok reszorptív funkcióját gátolják. A gyakorlat szempontjából lényeges, hogy ezekkel a módszerekkel reszekció nélkül intravitálisan vizsgálhatók a daganatok, intraoperatív diagnózishoz lehet jutni. Az autoimmunitás területén pedig sclerodermában folynak olyan vizsgálatok, amelyben a fibrosist a kollagénkötegek morfológiája alapján követik, és szerkezeti eltéréseket rendelnek a betegség egyes fázisaihoz. Szisztémás sclerosisban a kötegek szabályos rendeződése elvész. R. Germain (NIH, USA) az immunrendszer képalkotásával kapcsolatos újabb fejlődést mutatta be. Post-Salmonella gyulladásos reakcióban a macrophagok és neutrophil granulocyták felszaporodását, mozgását vizsgálták. Videón követhető egy steril, lézerrel kiváltott sebterületen a neutrophil granulocyták bevándorlása, a sejtösszetétel és a gyulladásos folyamat dinamikája.

Összességében ismét kiváló rendezvényt „hozott össze" a nagy hármas. A mai realitásoktól a közeljövő fejlesztésein át a még „science fiction" kategóriájába tartozó lehetőségekig sikerült áttekinteni a forró területeket. A konferenciára jellemző, hogy a négy nap intenzív agytorna teljesen igénybe veszi a figyelmünket, egymást váltották a nagy nevek és a kiváló, sokszor a reumatológiához alig kapcsolódó felfedezések. Délutánonként nyílt mód egy-két órát a szabad levegőn tölteni és bőven volt alkalom a kötetlen beszélgetésekre. Magam részéről külön köszönöm Smolen, Breedveld és Kalden professzoroknak a lehetőséget, hogy részt vehettem ezen a stimuláló agytornán.

Szekanecz Zoltán

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

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

SIMPONI (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyasztói ára: 318 740 Ft; tb-támogatás: 100%, tételes elszámolás alá eső készítmény a 70/2011. (XII. 23.) és a 2/2012. (I. 3.) NEFMI rendeletek alapján [esetleges változások: www.oep.hu]). **Javallatok:** 1. Rheumatoid arthritis (RA): metotrexáttal (MTX) kombinálva: közepesen súlyos/súlyos aktív RA kezelésére felnőtteknél, ha a betegség lefolyását módosító rheuma elleni gyógyszerekkel (DMARD-ok, beleértve a MTX-ot is) a terápiás válasz nem volt megfelelő; súlyos, aktív, progresszív RA kezelésére korábban MTX-tal nem kezelt felnőtteknél. 2. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA) kezelésére MTX-tal kombinálva a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél. 3. Aktív és progresszív arthritis psoriatica (APs) kezelésére felnőtteknél monoterápiában v. MTX-tal kombinálva, ha a korábbi DMARD-ok hatása nem volt megfelelő. 4. Axiális spondyloarthritis: súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica (SA) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre; a gyulladás objektív tüneteit mutató (melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol) súlyos, aktív, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA) kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn. 5. 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) vagy egyéb súlyos infekció, pl. szepszis, opportunista fertőzések. Közepesen súlyos v. súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV stádium). **Adagolás és alkalmazás:** a kezelést csak RA, pJIA, 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, pJIA (legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek), APs, SA, nr-axiális SpA esetén havonta 1x 50 mg sc., a hónapnak ugyanazon a napján adva, RA és pJIA esetén MTX-tal kombinálva. CU esetén a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten a 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél 50 mg, a 80 kg, v. ennél nagyobb testtömegű betegeknél 100 mg követ. A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetőek a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően. A klinikai válasz rendszerint 12–14 hét (3-4 dózis) után jelentkezik. Ha ebben az időszakban nem mutatkozik semmilyen terápiás előny, a kezelés folytatását át kell gondolni. **Figyelmeztetések:** Infekciók: a kezelés előtt, alatt és befejezése után akár 5 hónapig gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tbc-t is. A TNF-gátlót kapók fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A kezelés előtt vizsgálni kell az aktív v. inaktív (látens) tbc és a HBV-fertőzés meglétét. Aktív tbc: SIMPONI-kezelést tilos kezdeni. Látens tbc: megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt. A SIMPONI-kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell az aktív tbc-re utaló panaszokat és tüneteket. SIMPONI-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell a reaktiválódás jeleire. A HBV reaktiválódásának megelőzésére TNF-gátlóval egyidejűleg adott antivirális terápia hatásossága nem ismert. A HBV reaktiválódása esetén a SIMPONI-kezelést meg kell szakítani, és hatásos antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek: TNF-gátlókkal kezelteknél a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdését gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben rosszindulatú daganat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a SIMPONI kombinációjának potenciális veszélye megfontolást igényel. Azon betegeknél, akiknek kórtörténetében vastagbél dysplasia v. carcinoma szerepel, vagy akiknél fokozott ezek kialakulásának veszélye, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, valamint a betegség fennállásának ideje alatt, ill. akiknél újonnan diagnosztizáltak dysplasiat, át kell gondolni, hogy a terápia folytatható-e. A TNF-gátlók alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén. Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél. Pangásos szívelégtelenség: körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). Neurológiai események: demyelinisatiós kórkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. Sebészeti beavatkozások: tervezésükkor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A kezelés alatt műtendő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. Autoimmun folyamatok: lupus-szerű szindrómára utaló tünetek és kétszálú DNS elleni antitest-pozitivitás esetén a kezelést abba kell hagyni. Hematológiai reakciók: a kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérésnél meg kell fontolni. Váltás biológiai DMARD-ok között: figyelni kell a fertőzések kialakulásának jeleire. Allergiás reakciók: súlyos allergiás reakció esetén a SIMPONI adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Latex szenzitivitás: az injekciós toll tűjének védőkupakja latex tartalmú, az arra érzékenyeknél allergiás reakciót válthat ki. **Különleges betegcsoportok:** idősek (≥65 év) kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. Beszűkült vese- v. májműködésű betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Beszűkült májműködésű betegeknek óvatosan kell adni. Gyermekgyógyászati betegeknél javasolt, hogy a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást. 18 évesnél fiatalabb betegeken a pJIA-tól eltérő indikációkra vonatkozóan nem igazolták biztonságosságát és hatásosságát. **Interakciók:** SIMPONI és anakinra, abatacept v. egyéb biológiai terápiák kombinált alkalmazása nem ajánlott. A SIMPONI-val egyidejűleg nem adhatók élő vakcinák, ill. terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása nem javasolt. Egyidejű MTX-kezelés: az adatok nem utalnak arra, hogy akár a SIMPONI, akár a MTX adagjának megváltoztatására lenne szükség. **Terhesség és szoptatás:** terhes nőknél nem ajánlott. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt folytatni kell az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig. A kezelés alatt és az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig nem szabad szoptatni. **Főbb mellékhatások (≥1%):** felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis, rhinitis), bakteriális fertőzés (cellulitis), alsó légúti fertőzés (pneumonia), vírusfertőzés (influenza, herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus, anaemia, allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hypertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípoló légzés, bronchialis hyperactivitas), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (gastritis, colitis), stomatitis, ALT/AST-emelkedés, pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis, láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció, paraesthesia), mellkasi discomfort, csonttörések. A gyermekgyógyászati vizsgálatban (pJIA) a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltekéhez.

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) (24/06/2016 EMA/H/C/992/II/063).

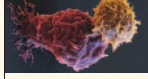
Referenciák: 1. SIMPONI alkalmazási előírás, 24/06/2016 EMA/H/C/992/II/063

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: 2016. augusztus 10. RHEU-1174704-0012

havi Simponi® golimumab

Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2017				
augusztus 30–31.	XIII. TAIM továbbképzés (Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések alapítvány)	Debrecen	Club Service	www.clubservice.hu
szeptember 5–8.	Kötelező szintentartó tanfolyam (fizioterápia)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
szeptember 13–16.	MRE vándorgyűlés & REAKTOR továbbképzés	Siófok	MRE	www.mre.hu, www.congress-service.hu/mre
szeptember 14–17.	24th European Pediatric Rheumatology Congress	Athén	PRES	www.pres.eu/pres2017
szeptember 23–26.	International Forum for RA (IFRA)	Stockholm	Karolinska Institutet	http://svenskreumatologi.se/kalender/event/international-forum-ra-ifra/
szeptember 27–30.	13th Dresden Symposium on Autoantibodies	Dresden	Karsten Conrad, Yehuda Shoenfeld	www.gfid-ev.de
október 16–19.	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
október 18–20.	MIT kongresszus	Velence		www.mit.hu
november 5–7.	ACR Annual Congress	San Diego	MIT	www.rheumatology.org
november 24–26.	Magyar Balneológiai Egyesület vándorgyűlése	Mórahalom	ACR	www.balneologia.hu
november 26–27.	6th Latin American Congress on Autoimmunity (LACA)	Cancún, Mexikó	Prof. Dr. Géher Pál	laca2017.kenes.com
december 1–2.	MRE Ifjúsági Fórum	Vásárosnamény	Kenes	veghe22@gmail.com



Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2018				
február 22-24.	38th EWRR (European Workshop for Rheumatology Research)	Genf		www.ewrr.org
február	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Szeged	Cem Gabay, EWRR	office.reumak@med.u-szeged.hu
március 21-24.	11th European Lupus Meeting	Düsseldorf	Dr. Kovács László	www.lupus2018.com
március 22-24.	DROP7 (ortopédia, reumasebészet, sportmedicina, gerontoreumatológia)	Debrecen, Kölcsey Központ	AIM Group International	http://www.congress-service.hu/2018/drop7/index.html
március	XVI. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	Pécs	Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Congress Service	czirjak.laszlo@pte.hu
április / május	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Pécs	Prof. Dr. Czirják László	czirjak.laszlo@pte.hu
május 16-20.	11th International Congress on Autoimmunity	Lisszabon	Prof. Dr. Czirják László	autoimmunity.kenes.com
június 13-16.	EULAR kongresszus	Amszterdam	Kenes	www.eular.org
szeptember 20-22.	MRE 90. éves jubileumi vándorgyűlése	Budapest	EULAR MRE	www.mre.hu
2019				
február	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Debrecen		reuma.titkarsag@med.unideb.hu
tavasz	5th CORA (Controversies in rheumatology and autoimmunity)	Firenze	Prof. Dr. Szekanecz Zoltán Kenes	cora.kenes.com
2020				
április	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia) (cikluszáró)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu

tendoactive®

Az inak egészségéért és gyógyulásáért

MI AZ A TENDOACTIVE®?

A **TENDOACTIVE® egyedi összetételű** készítmény, amelynek összetevői:

- **I-es típusú kollagén,** és **mukopoliszacharidok** – az inak építőelemei,
- **C-vitamin** – amely hozzájárul a kollagén szintézishez,
- **mangán** – elősegíti a kötőszövetek (pl. inak) élettani képződését.

CSOMAGOLÁS

30 kapszulát tartalmazó buborékcsomagolás, dobozban.

AZ INAK SZERKEZETE

Az **inak a csontokhoz rögzítik az izmokat** és közvetítik a közöttük fellépő erőhatásokat – ennek eredménye az ízületi mozgás.

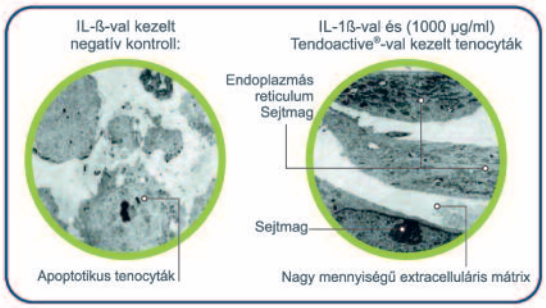
Az inak zömmel **extracelluláris mátrix**ból **(80%)** és **tenocyták**ból **(20%)** tevődnek össze.

Az extracelluláris mátrixot javarészt víz, I-es típusú kollagén, proteoglikánok és glikoproteinek alkotják.

TUDOMÁNYOS BIZONYÍTÉK

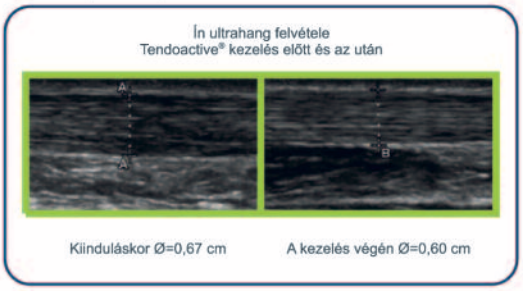
MEGAKADÁLYOZZA AZ INAK DEGENERÁLÓDÁSÁT

A **TENDOACTIVE® az IL-1ß tenocytákon érvényesülő katabolikus hatásait ellensúlyozva** elősegíti a sejtszaporodást és növeli a sejtek életképességét[1].



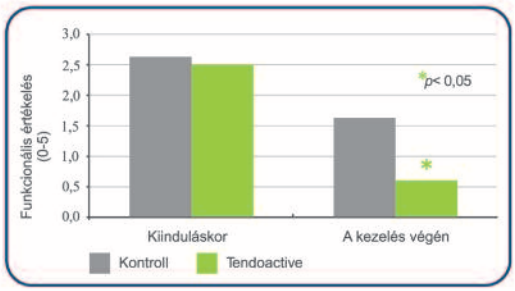
ELŐSEGÍTI AZ INAK SZERKEZETI REGENERÁLÓDÁSÁT

A **TENDOACTIVE® kedvező feltételeket teremt az ín szerkezetének helyreállításához** (csökken az ín vastagsága, normalizálódik a kollagén szerveződése, mérséklődik az érújdonképződés)[2].



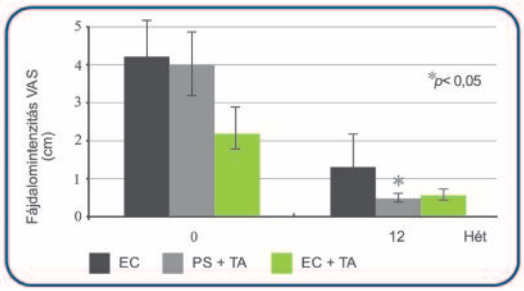
JAVÍTJA AZ INAK MŰKÖDÉSÉT

A fizikoterapeuták értékelése szerint, a **TENDOACTIVE® javította az inak működését**[3].



FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ HATÁSÚ

A **TENDOACTIVE® -val kombinált fizikoterápia** – excentrikus edzés, vagy passzív nyújtó gyakorlatok – **további előnye, hogy erőteljesebben csillapítja a fájdalmat,** mint az excentrikus edzés önmagában[4].



A TENDOACTIVE® JAVÍTJA AZ INAK EGÉSZSÉGÉT ÉS ELŐSEGÍTI REGENERÁLÓDÁSUKAT

A TENDOACTIVE® HATÁSAI

- **Szabályozza** a tenocyták homeosztázisát fenntartó működéseket.
- **Serkenti** az endogén I-es típusú kollagén szintézisét.
- **Ellensúlyozza** az inakban bekövetkező degeneratív elváltozásokat.

KLINIKAI ELŐNYÖK

- **A fájdalom enyhülése**
- **Az ínszerkezet normalizálódása**
- **Gyulladásgátló hatás**
- **Gyors visszatérés a tevékeny életvitelhez**

BIOIBERICA

Forgalmazó: KŐRÖS-NET Kft. • H-6200 Kiskőrös, Erdőtelki út 4.
Tel./Fax: +36-78/412-914 • info@dietpharm.hu • www.tendoactive.hu

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

RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz. Minőségi és mennyiségi összetétel: A koncentrátum 20 mg tocilizumabot tartalmaz milliliterenként. A tocilizumab rekombináns DNS-technológiával előállított humanizált, IgG1 monoklonális antitest, humán interleukin-6 (IL-6) receptor antagonista. 80 mg tocilizumab 4 ml-ben, 200 mg 10 ml-ben, 400 mg 20 ml-ben injekciós üvegenként. **Gyógyszerforma:** koncentrátum oldatos infúzióhoz. **Terápiás javallatok.** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív **RA kezelésére** olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonista kezelésre Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható. A RoActemra olyan 2 éves, vagy annál idősebb, aktív **szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA)** szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott, nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre. A RoActemra monoterápiaként (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva adható. A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva olyan 2 éves vagy annál idősebb, **poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritisben (pJIA)** (reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott MTX-kezelésre. A RoActemra monoterápiaként adható, ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a tartós metotrexát-kezelés nem alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás módja:** RA-s betegek:A RoActemra javasolt adagja 8 mg/ttkg 4 hetente, higítás után 1 órás intravénás infúzióban. 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknek 800 mg-ot meghaladó infúziónkénti dózis nem ajánlott. Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások megtalálhatók a részletes alkalmazási előírásban. **sJIA-s betegek:** A javasolt adagolás kéthetente egyszer 8 mg/kg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. kéthetente egyszer 12 mg/kg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások megtalálhatók a részletes alkalmazási előírásban. **pJIA-s betegek:** A javasolt adagolás négyhetente egyszer 8 mg/ttkg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. négyhetente egyszer 10 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív, súlyos fertőzések. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások RA-ban:** Felső légúti fertőzések, cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster, conjunctivitis, gastritis, bőrkiütés, fejfájás, szédülés, máj transzaminázok emelkedése, hypertensio, neutropenia, thrombocytopénia, hypercholesterinaemia. sJIA és pJIA-ban: felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, hányinger,hasmenés, infúziós reakciók, fejfájás, máj transzaminináz értékek emelkedése, neutrofilszám-csökkenés,vérlemezkeszám-csökkenés,koleszterinszint-emelkedés. **RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (szubkután alkalmazás) Minőségi és mennyiségi összetétel:** Egy előretöltött fecskendő 162 mg tocilizumabot tartalmaz 0,9 ml oldatban. A tocilizumab rekombináns DNS-technológiával előállított humanizált, IgG1 monoklonális antitest, humán interleukin-6 (IL-6) receptor antagonista. **Gyógyszerforma:** oldatos injekció. **Terápiás javallatok:** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonista kezelésre Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható. **Adagolás és alkalmazás módja:** RA-s betegek:A RoActemra javasolt adagja 162 mg hetente egyszer, szubkután adva. Az intravénásról a szubkután gyógyszerformára átálló betegek az első szubkután dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő intravénás adag helyett kell, hogy beadják, megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett. Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások megtalálhatók a részletes alkalmazási előírásban. Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív, súlyos fertőzések. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások RA-ban:** A leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett ALT voltak. A szubkután adagolt tocilizumab esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás tocilizumab ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak. **Gyógyszerkölcsönhatás**: A máj CYP450-enzimeinek az IL-6 által gátolt expressziója tocilizumab-kezelés hatására felszabadul a gátlás alól, ezért a terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell az egyénileg beállított adagolású, a CYP 450 enzim által metabolizáló gyógyszereket szedő betegeket, mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésére lehet szükség. **Figyelmeztetések**: Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a RoActemra-kezelést nem szabad elkezdeni A RoActemra alkalmazása megfontolandó fennálló diverticulits esetén. Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat. A RoActemra biztonságosságát és hatékonyságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. **Tárolás**: 2-8 °C között. **Rendelhetőség**: „I" - az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer. **Támogatási kategória:** Támogatási érték nélkül, tételes elszámolás alá eső hatóanyag. **Fogyasztói ár:** IV kiszerelések: 209.318,- Ft /400mg 1x, 105.179,- Ft/200mg/1x, 42.695,- Ft/80mg/1x EU tkvi szám: EU/1/08/492/001, EU/1/08/492/003, EU/1/08/492/005. RoActemra SC bruttó fogy ár: 309287 Ft; EU/1/08/492/007 **Alkalmazási előírások dátuma:** 2017.05.24. **RoA iv** illetve 2017.03.01. **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: 2017.06.30.

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

HU/RA/0617/0017

RoACTEMRA®
tocilizumab