

XI. ÉVFOLYAM 4. SZÁM 2019. DECEMBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Autoinflammatorikus-IMID-autoimmun spektrum

Interleukin-6-receptor-gátlás

Szisztémás vasculitisek kezelése

Kultúrkör

Könyvmoly

Kongresszusi naptár

ISSN 2061-0203



Egy anti-TNF, ami elkísér

A SIMPONI hatásossága 5 éven át fennmaradt,
kb. 70%-os terápián maradással¹⁻³

havi
Simpsoni[®]
golimumab
Az aktív évekért

SIMPONI (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyasztói ára: 318740 Ft; tb-támogatás: 100%, tételes elszámolás alá eső készítmény a 70/2011. (XII. 23.) és a 2/2012. (I. 3.) NEFMI rendeletek alapján [esetleges változások: www.oep.hu]). **Javallatok:** 1. **Rheumatoid arthritis (RA):** metotrexáttal (MTX) kombinálva: – közepesen súlyos/súlyos aktív RA kezelésére felnőtteknél, ha a betegség lefolyását módosító rheuma elleni gyógyszerekkel (DMARD-ok, beleértve a MTX-et is) a terápiás válasz nem volt megfelelő; – súlyos, aktív, progresszív RA kezelésére korábban MTX-tal nem kezelt felnőtteknél. 2. **Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)** kezelésére MTX-tal kombinálva a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, 2 éves és idősebb 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 jeleit 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 (NSAID) történeti kezelése 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 fertőzés, pl. szepszis, oportunisták fertőzések. Közepesen súlyos v. súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV stádium). **Adagolás és alkalmazás:** a kezelést csak RA, pJIA, APs, SA, nr-axiális SpA v. CU diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A SIMPONI-val kezeltéknek egy Betegemlékzetet kell kiadni. A SIMPONI subcutan alkalmazandó. Adagja RA, pJIA (legkevesebb 40 kg testtömegű gyermekeknek), APs, SA, nr-axiális SpA esetén havonta 50 mg, a hónapnak ugyanazon napján adva, RA és pJIA esetén MTX-tal kombinálva. A pJIA-ban szenvedő, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére rendelkezésre áll egy 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll is. CU esetén (80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek): a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg követ. A megfelelően reagáló betegeknél 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd azután 4 hetente. A nem megfelelően reagáló betegeknél kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd azután 4 hetente. CU esetén (80 kg vagy ennél nagyobb testtömegű betegeknek): a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten, majd azután 4 hetente 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: golimumab-kezelést tilos kezdeni. Látens tbc: megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a golimumab-kezelés megkezdése előtt. A golimumab-kezelés alatt szorosan monitorozni kell az aktív tbc-re utaló jeleket és tüneteket. Golimumab-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig szorosan monitorozni kell az aktív HBV-fertőzés okozta jelek és tünetek megjelenését. A HBV reaktiválódásának megelőzésére TNF-gátlóval egyidejűleg adott antivirális terápia hatásossága nem ismert. A HBV reaktiválódása esetén a golimumab-kezelést meg kell szakítani, és hatásos antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. – **Roszcindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek:** TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdetét gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben

rosszcindulatú daganat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális kockázata megfontolást igényel. Azon betegeknél, akiknek kórtörténetében vastagbél dysplasia v. carcinoma szerepel, vagy akiknél fokozott ezek kialakulásának kockázata, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, valamint a betegség fennállásának ideje alatt, ill. akiknél újonnan diagnosztizáltak dysplasiát, át kell gondolni, hogy a terápia folytatható-e. A TNF-gátlók alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén. Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrreakciók tényezőivel rendelkező betegeknél. – **Pangásos szívelégtelenség:** körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). – **Neurológiai események:** demyelinisációs kórkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a körkörös kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. – **Szélsőséges beavatkozások:** tervezésükkor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A kezelés alatt műtétet 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 hematológiai eltéréseknél meg kell fontolni. – **Váltás biológiai DMARD-ok között:** figyelni kell a fertőzések kialakulásának jeleire. – **Allergiás reakciók:** súlyos allergiás reakció esetén a golimumab adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. – **Latex szenzitivitás:** az injekciós toll tűjének védőkapukája latex tartalmú, az arra érzékenyeknél allergiás reakciót válthat ki. **Különleges betegcsoportok:** idősek (≥65 év) kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Májkárosodásban szenvedőknek óvatosan kell adni. Gyermekgyógyászati betegeknél javasolt, hogy a golimumab-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:** golimumab és anakinra, abatacept vagy egyéb biológiai terápiák kombinált alkalmazása nem ajánlott. A golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő vakcinák, ill. terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása nem javasolt. Egyidejű MTX-kezelés: az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, 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, leukopenia, neutropenia, anaemia, allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hipertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípóló légzés, bronchialis hyperaktivitás), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis 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 diszcomfort, csonttörések. A gyermekgyógyászati vizsgálatban (pJIA) a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltékhez. **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)** (26/04/2019 EMA/H/C/992/II/87/G).

Referenciák: 1. Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74(4): 757–761. 2. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(9): 1689–1694. 3. Keystone EC et al. J Rheumatol. 2016;43:298–306.



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: 2019. július 2.
HU-GOL-00021

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

BÁCSI ATTILA • BUZÁS EDIT • CZRIJÁK LÁSZLÓ • SZÉLL MÁRTA

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

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

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

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

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

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

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk

munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, LENGYELNÉ BARTA ANETTA**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítótér, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

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

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

Felelős vezető: **VÉRTEs GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek / Autoinflammatory, autoimmune and immune-mediated inflammatory diseases: overlaps and differences 4

Szekanecz Zoltán, Szamosi Szilvia, Szűcs Gabriella

Az interleukin-6-receptor-gátlás 10 éve a reumatológiában / Ten years of interleukin 6 receptor inhibition in rheumatology 15

Szekanecz Zoltán, Szamosi Szilvia, Szűcs Gabriella

Szemléletváltás a szisztémás vasculitisek kezelésében (ANCA-asszociált vasculitisek és óriássejtes arteritis) / Change of approach in the treatment of systemic vasculitides (ANCA associated vasculitis and giant cell arteritis) 22

Minier Tünde

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

A lateráni egyházi épületegyüttes / The Lateran Complex 31

Krutsay Miklós

Karlsbad, az egykori Habsburg Birodalom leghíresebb gyógyfürdője (ahogy emléket a régi képes levelezőlapok megőrizték) / Karlsbad, the most famous spa in the former Habsburg Empire (as preserved in old postcards) 36

Jakó János

Reumatológus a gyógyszerkutatás élvonalában. Interjú ifj. dr. Gergely Péterrel / A rheumatologist in the forefront of drug development. Interview with dr. Péter Gergely jr 46

Szekanecz Zoltán

Az idő fohásza 50

Mónok Gabriella

KÖNYVMOLY / BOOKWORM

Békés Pál: Semmi baj (rég és újabb novellák és bélyegek) / That's all right (old and new short stories and stamps) 51

Szűcs Gabriella

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 52

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 14, 51

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Lassan közeleg az év vége. A mögöttünk hagyott 2019 is elég mozgalmas volt az egészségügyben, legyen elég csak a kamrai választásra gondolni. Mi viszont, a korábbiakhoz hasonlóan, csak a szakmára koncentráljunk. Szerencsére ebbe a lapszámba is jutott újdonság, sok színes tartalom.

Kissé filozofikus az első összefoglaló közlemény. Sokak fejében talán keveredhet az autoimmun, autoinflammációs vagy immunmediált betegségelnevezés. Munkatársaimmal megpróbáltunk „rendet vágni” ebben a témában, vagy legalábbis, bizonyítékokra alapozva, tudományosan megmagyarázni az egyes kórképcsoportok létjogosultságát. A célzott (biológiai) terápia nemcsak azért fontos, mert számos immunpatogenezisű kórképben új kezelési lehetőségeket nyújt a betegeknek, hanem mert az immunrendszer egy-egy elemére

hatva lehetővé tesz bizonyos humán alkalmazott kutatást is. Munkatársaimmal áttekintettük az interleukin-6-gátlást, amely hazánkban éppen tíz éve érhető el az arthritises betegek számára. Minier Tünde (Pécs) pedig a szisztémás vasculitisek célzott kezelésének újdonságait mutatja be. A Kultúrkör rovatban Jakó János (Nyíregyháza) Karlsbadot mutatja be ismét, korabeli levelezőlapok alapján. Krutsay Miklós (Ajka) pedig a lateráni egyház épületkomplexumában kalauzol bennünket. A Könyvmoly rovatban Szűcs Gabriella (Debrecen) Békés Pál egyik remekművét mutatja be. Ifjabb Gergely Péter a budapesti ORFI-ban dolgozott reumatológusként, jelenleg pedig a baseli Novartis cég gyógyszerkutatója. A fiatal, máris nagyívű pályát bejárt kollégával készített interjút is olvashatják.

Ezek után magam és munkatársaim nevében minden kedves olvasónknak szeretettel kívánok békés új esztendőt.

Szekanecz Zoltán
főszerkesztő



2020. március 19-21.
Debrecen, Kölcsey Központ
sebészet, fogászat, fül-orr-gégészet, urológia,
gyermekreumatológia, rehabilitáció, sürgősségi, ritka betegségek
www.congress-service.hu

Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek

SZEKANECZ ZOLTÁN, SZAMOSI SZILVIA, SZÜCS GABRIELLA

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A gyulladásos betegségek megjelölésében gyakran keverednek a betegség jellegére vonatkozó elnevezések. Nem mindig könnyű elkülöníteni a sokszor klinikailag átfedő, autoimmun, autoinflammatorikus vagy immunmediált inflammatorikus (IMID) kórképeket. Ebben az összefoglalóban megpróbálunk „rendet tenni” ebben a nomenklátúra- és klasszifikációrendszerben. Megbeszéljük az egyes kórképcsoportokra jellemző patogenetikai sajátosságokat. Konkrét példákon bemutatunk néhány klasszikus autoinflammatorikus, autoimmun és IMID betegséget és azok jellegzetességeit. Végül, megpróbálunk adatokat szolgáltatni arra, hogy a megfelelő klasszifikációnak terápiás vonatkozásai is lehetnek.

Kulcsszavak: autoimmun, autoinflammatorikus, immunmediált inflammatorikus, IMID, arthritis, psoriasis, inflammaszóma, citokinek, terápia

AUTOINFLAMMATORY, AUTOIMMUNE AND IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES: OVERLAPS AND DIFFERENCES

The nomenclature of various inflammatory diseases is often obscure. It is not always easy to differentiate between the, sometimes mixed, autoimmune, autoinflammatory or immune-mediated inflammatory (IMID) disease patterns. In this review, we try to „sort out” the nomenclature and classification systems. We discuss the pathogenic characteristics of these disease subsets. We present some examples of classical autoinflammatory, autoimmune and IMID conditions. Finally, we suggest that the correct classification of inflammatory diseases may have important therapeutic relevance.

Keywords: autoimmune, autoinflammatory, immune-mediated inflammatory, IMID, arthritis, psoriasis, inflammasome, cytokines, therapy

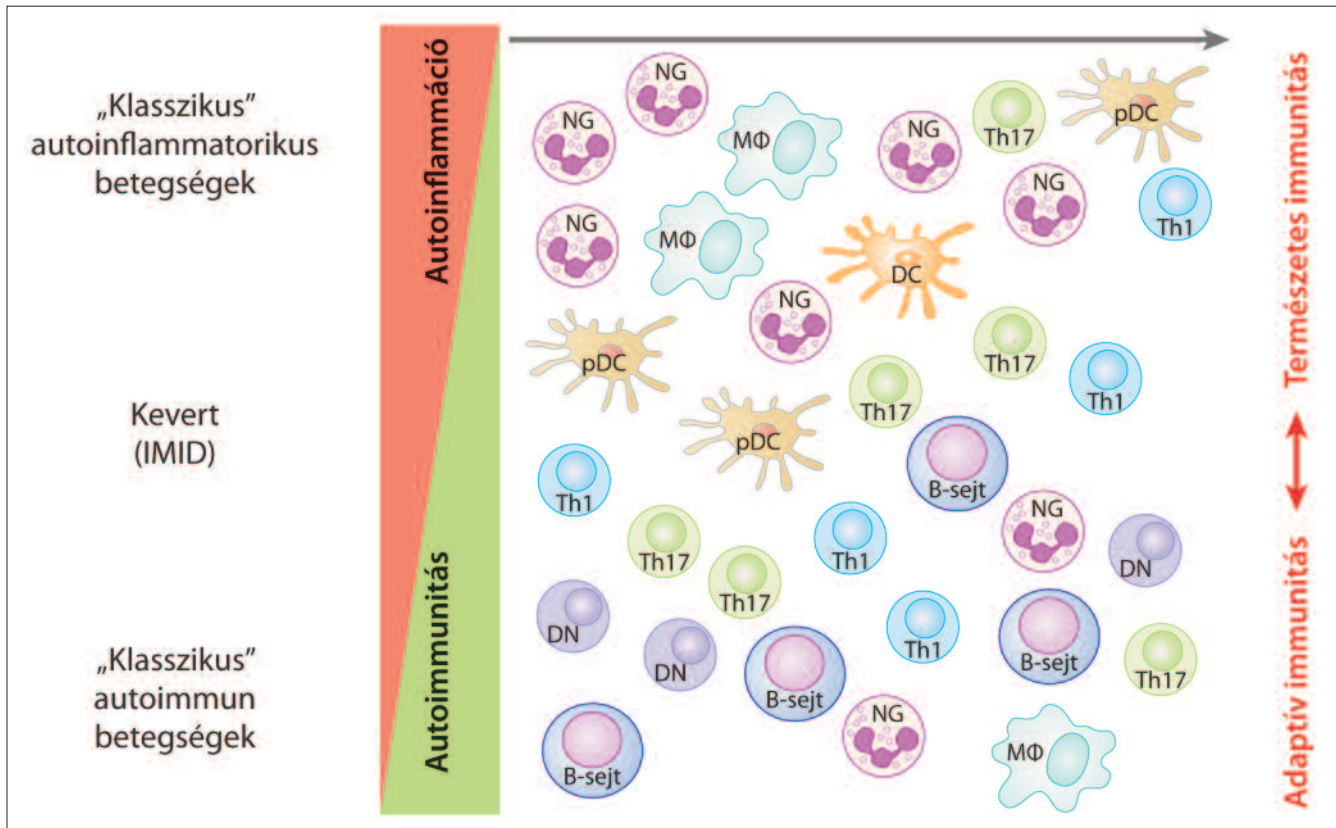
Bevezetés

Az orvosi szóhasználatban általában keverednek az immunológiai (immunpatogenezisű), gyulladásos kórképek elnevezései. Autoimmun? Autoinflammatorikus? Immunmediált inflammatorikus? Az elkülönítés nem mindig egyszerű [1–4]. Ezért, a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján, megpróbálunk „rendet tenni” ebben a nomenklátúra- és klasszifikációrendszerben. Néhány kórképet (pl. rheumatoid arthritis, RA) akár többféle elnevezéssel is illethetünk. Mindenesetre, próbáljuk meg... Előtte azonban néhány alapfogalmat tisztázzunk.

Az immunrendszert/immunválaszt alapvetően két típusra szokás osztani: a fejlődéstani szempontból ősből természetes („innate”, veleszületett) és a fiatalabb adaptív (szerzett) immunrendszerre [2, 3]. A természetes immunrendszer, mely már ősből fajokban is megfigyelhető, nem specifikus sejtes és humorális válaszokat ad és a patogének elleni első védekezési vonalat jelenti. Jellegzetesen patogén- (PAMP) vagy veszély- (danger) asszociált molekuláris mintázatokat

(DAMP) ismernek fel. Emellett olyan fontos, itt nem részletezendő molekuláris mechanizmusok vesznek benne részt, mint a Toll-like receptorok (TLR), NOD-like receptorok (NLR), a komplementrendszer fehérjéi, a „caspase recruitment domain” (CARD) receptorcsalád, citoplazmatikus DNS érzékelő molekulák, gyulladásos multimolekuláris komplexek (inflammaszómák) és mások. A fontos sejttípusok közül kiemelendők a makrofágok, neutrophil granulocyták (NG), természetes ölősejtek (natural killer, NK) és a dendritikus sejtek (DC). Emellett az immunrendszer részét nem képező egyéb sejtek (pl. epithelsejtek) szintén expresszálnak a természetes immunrendszerre jellemző molekulákat (pl. TLR-ek, CARD, inflammaszómák). A természetes immunrendszer „legtisztább” az autoinflammáció során aktiválódik és zavara esetén autoinflammatorikus kórképek alakulnak ki (1. ábra) [1–3, 5–7].

Az adaptív immunrendszer jóval fiatalabb, csak gerincekben alakul ki. A patogének elleni küzdelem során egy elsődleges kontaktust követően immunológiai memóriát hoz létre. Emiatt minden további „találkozás” esetén már prompt



1. ábra

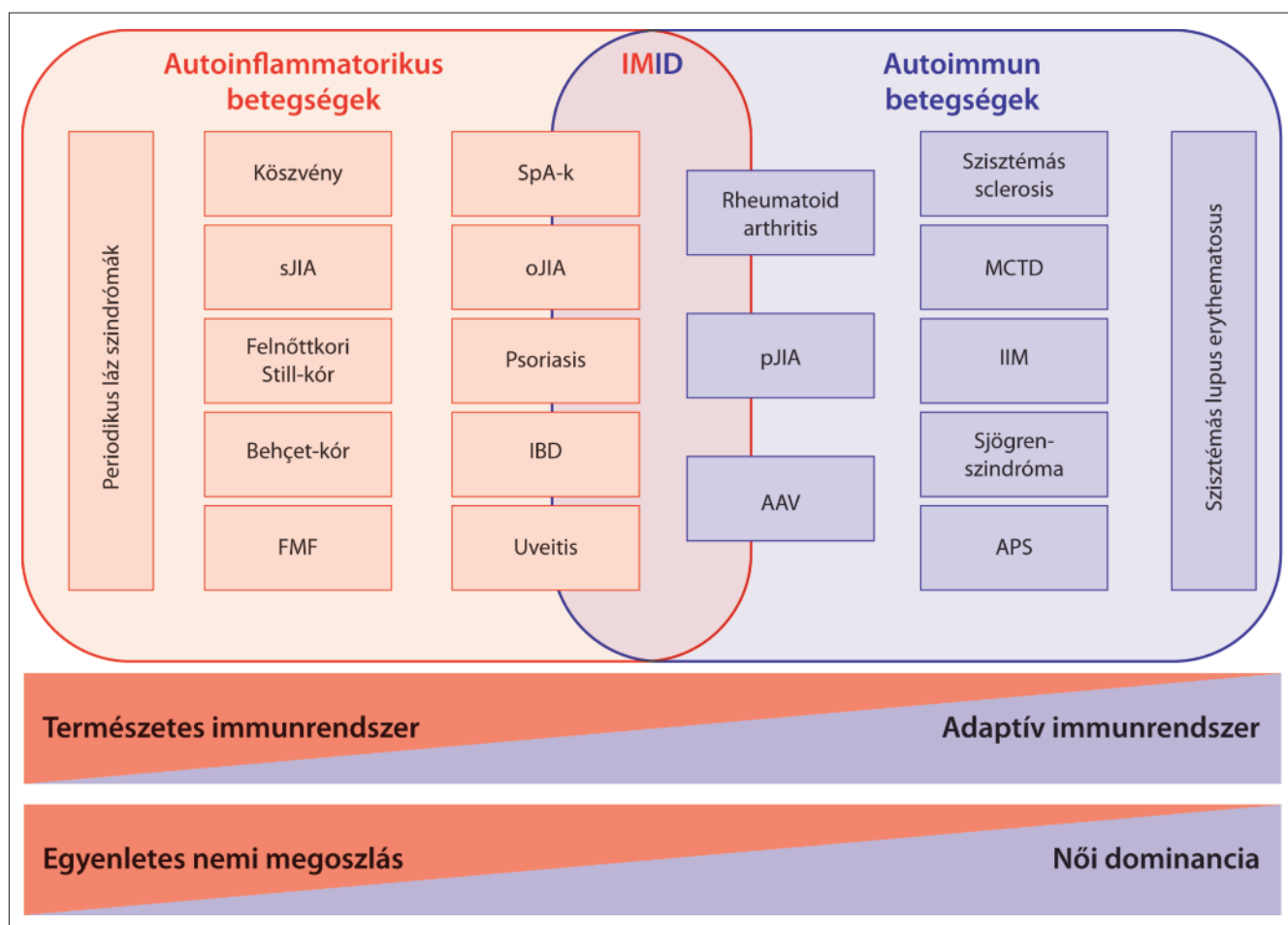
Az autoinflammatorikus-IMID-autoimmun spektrum kialakulása. Az autoinflammációban inkább a természetes, az autoimmunitásban az adaptív immunválasz szerepe elsődleges. Az autoinflammáció főbb sejtjes elemei a neutrophil granulocyták (NG), dendritikus sejtek (DC), plasmacytoid dendritikus sejtek (pDC), makrofágok (MΦ). Az autoimmunitásra már a T-sejtek (Th1, Th17), B-sejtek jellemzők. Az idő előrehaladtával a korai autoinflammációs események autoimmunitásba torkollhatnak (pl. psoriasis), amelyet a sejtszövet megváltozása is kísér

DN: sejtmag-DNS

választ tud adni a külső ágens ellen. Látható, hogy a szerzett immunválasz már patogénspecifikus és tartós védelmet nyújt ellenük. Az adaptív immunválasz térbeli (regionális) és időbeli („lecsengetés”) szabályozása szükséges ahhoz, hogy ne alakuljanak ki szöveti, szervi károsodások. A szerzett immunválasz vezető közvetítői a T- és B-sejtek. Végeredményben az adaptív immunválasz kisiklása során jönnek létre a klasszikus autoimmun kórképek (1. ábra) [1–3, 8].

A klasszikus autoinflammatorikus és autoimmun kórképek „között” elhelyezkedő, típusosan egyik klasszikus csoporthoz sem tartozó, mégis mindkét csoport jegyeit hordozó betegségeket immunmediált inflammatorikus kórképeknek (immune-mediated inflammatory disease, IMID) nevezzük. Az ide tartozó betegségek (pl. psoriasis, RA, spondylarthritis, gyulladásos bélbetegségek) közül néhányban jellegzetes autoantitestek termelődnek, de kimutatható pl. az inflammaszoma vagy a TLR-rendszer aktivációja is. Az IMID kórképek kialakulásában a természetes és adaptív immunválasz kapcsán leírt sejtjes elemek és mediátorok is szerepet játszhatnak (1. és 2. ábra) [1, 3, 8, 9].

A háromféle kórállapotot (autoinflammatorikus, autoimmun, IMID) nem lehet egyetlen mondattal definiálni. Mindezenre a klasszikus definíció szerint az autoinflammatorikus kórképekben specifikus ágens azonosítása nélkül kialakuló szisztémás gyulladás jön létre, specifikus autoantitestek nélkül [4, 5]. Később kiderült, hogy külső (környezeti) tényezők, fertőzések, hőmérsékletváltozás is kiválthatják a gyulladást, és fellángolást (flare) provokálhatnak. Ezáltal az autoinflammáció definíciója kibővült [4, 5]. Klasszikus értelemben a periodikus láz szindrómákat vagy a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritist (sJIA) tarthatjuk e betegségcsoport prototípusának (2. ábra) [3, 4, 6]. Az immunológiai spektrum másik végpontját a klasszikus autoimmun kórképek (pl. szisztémás lupus erythematosus, SLE) képezik. Ezekre a betegségekre specifikus autoantitestek termelése (SLE-ben 120 felett), az adaptív immunválasz kisiklása miatti szervkárosodás, ezáltal a (poli)szisztémás jelleg jellemző (2. ábra) [1, 3, 8]. Végül, mint láttuk, az IMID csoportba tartozó betegségek mindkét klasszikus típus bizonyos jellegzetességeit hordozhatják (1. és 2. ábra) [1, 3, 8, 9]. Az 1. ábra a klasszikus ismérvek alap-



2. ábra

Az autoinflammatorikus, IMID és autoimmun betegségek spektruma. A klasszikus autoinflammatorikus betegség prototípusát a periodikus láz szindrómák képezik. A „legklasszikusabb” autoimmun kórkép az SLE. Az IMID kórképekben keverednek a két fő csoport jellegzetességei AAV: ANCA-asszociált vasculitis; APS: antifoszfolipid szindróma; FMF: familiáris mediterrán láz; IBD: gyulladásos bélbetegség; IIM: idiopathiás inflammatorikus myopathiák; IMID: immunmediált inflammatorikus betegség; MCTD: kevert kötőszöveti betegség; oJIA: oligoarthritisz juvenilis idiopathiás arthritis; pJIA: polyarthritisz juvenilis idiopathiás arthritis; sJIA: szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis; SpA: spondylarthritis

ján mutat be egyfajta betegségklasszifikációt. De a kérdés bonyolultságára jellemző, hogy pl. az RA a szó szoros értelmében autoimmun is, hiszen autoantitest- (rheumatoid faktor, citrullinált fehérje elleni antitestek: ACPA) termeléssel jár [8, 10]. Azt is látni fogjuk, hogy az inflammaszómaaktivációt RA-ban is leírták, tehát autoinflammatorikus jellegeket is hordoz [6, 7]. Hasonló keveredés tapasztalható a spondylarthritis (SpA), azaz a spondylitis ankylopetica (SPA) vagy az arthritis psoriatica (PsA) esetében is. Ezek is IMID kórképek, de pl. az inflammaszóma vagy a CARD szerepe e kórképekben is felvetődött [11, 12].

Az utóbbi évtized e tekintetben legfontosabb törekvése arra irányul, hogy az immunológiai spektrum két végpontját megpróbáljuk közelebb hozni egymáshoz. Egyfajta hidat építünk a klasszikus autoinflammatorikus és autoimmun kórképek között. Ezen az úton lényegében az IMID kórképeket is jobban megismerhetjük [1, 4]. Ehhez a XXI. századi modern

technikák megjelenése, majd elterjedése is hozzájárult. Ide tartoznak a genomszintű vizsgálatok (genome-wide association studies, GWAS), funkcionális génvizsgálatok, a molekuláris képképzők, a szövetspecifikus antigén- és génmintázatok vizsgálatai [1, 3, 4]. Mindezek végülis alátámasztották a két klasszikus végpontból (autoinflammatorikus és autoimmun), valamint az átmeneti, összekötő harmadik csoportból (IMID) álló felosztás érvényességét [4].

A továbbiakban röviden bemutatjuk a klasszikus autoinflammatorikus és autoimmun kórképek, valamint az IMID-hez sorolható betegségek alapvető ismérveit, majd szólunk néhány közös elemről, amelyek az átfedéseket meghatározzák.

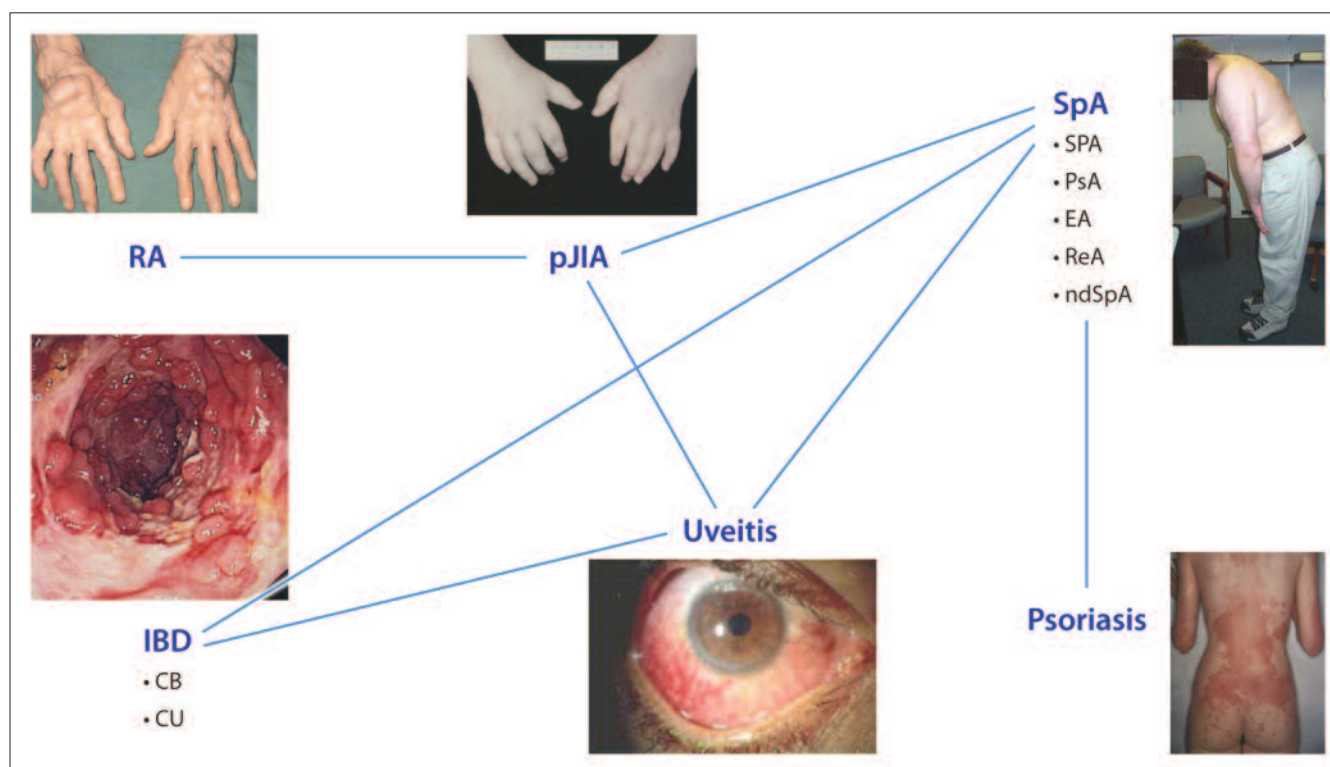
Klasszikus autoinflammatorikus állapotok

Mint láttuk, az autoinflammatorikus-autoimmun skála egyik végpontjában a periodikus láz szindrómák helyezkednek el (2.

ábra). Ezen kórképekről és a háttérükben zajló inflammaszóma- és IL-1-aktivációról a közelmúltban részletes összefoglalót közöltünk az Immunológiai Szemlében [6]. E betegségek közös vonása a visszatérő lázas epizódok jelentkezése, infekciós vagy egyéb kórok jelenléte nélkül. Mind sporadikus, mind a veleszületett immunitás károsodásával járó, monogén öröklődésű kórképek tartoznak ide. Klinikai jellegzetességeiket itt most nem részletezzük [13–15]. A monogén kórképek olyan mutációval járnak, amelyek a pyrin/NLRP3 vagy más, a gyulladást, anyagcserét és a testhőmérsékletet szabályozó génben (pl. NOD2, MEFV) jönnek létre [3]. Ezen betegségek patogenezisének egyik kulcsa az inflammaszóma- és az IL-1 β -út vonal aktivációja. Az említett genetikai mutáció jelenléte esetén bizonyos külső környezeti faktorok (pl. infekció, dohányzás, hormonális faktorok) hatására az inflammaszóma kontroll nélküli aktivációja következik be, mely citokinmediált szisztémás gyulladásos állapot kialakulását eredményezi. A folyamat elindításában a már említett DAMP-ok és PAMP-ok vesznek részt. Az aktiváció folyamatát az N-terminális pyrin (PYD) vagy a CARD-ot hordozó NLR fehérjecs család közvetíti. Mindez a kaspáz-1 aktiválódásához vezet, mely végül a pro-IL-1 β és pro-IL-18 citokinprekurzorok hasításával azok biológiailag aktív formájának (IL-1 β és IL-18) termelődését idézi elő [6]. Az IL-1 β és IL-18 fokozott termelődése

esetén a szervezetben endogén citokinantagonisták (IL-1Ra, IL-18bp) mint ellenregulátorok állítják helyre az egyensúlyt. A citokinantagonistákat kódoló gének funkcióvesztése (loss of function) mutációja olyan másik mechanizmus, mely fokozott IL-1 α - és IL-1 β -aktivációhoz vezet [6]. Az NF κ B jelátvitel aktiválódása szintén fontos mechanizmus bizonyos autoinflammatorikus kórképek kialakulásában. Az NLR családba tartozó NOD2 (CARD15) bakteriális dipeptideket felismerő ismétlődő leucingazdag (LRR) doméneket tartalmaz. A ligand felismerését követő konformációváltozás következtében a Th1 típusú immunválasz és a TLR-ek aktiválódnak. A NOD2-mutáció pl. a monogén Blau-szindrómában, de az IMiD-ek közé tartozó Crohn-betegségben is szerepet játszik [6]. Az IL-1 β család aktivációjával járó autoinflammatorikus kórképek közé tartozik a familiáris mediterrán láz (FMF), a pyrinasszociált autoinflammáció neutrophil (leukocytás) dermatosissal (PAAND), a cryopyrinasszociált periodikus láz szindróma (CAPS), a mevalonátkináz-hiány (MKD), hiperimmunglobulin D szindróma (HIDS), pyogen steril arthritis, pyoderma gangraenosum és acne (PAPA) szindróma és a Majeed-szindróma. Az egyes kórképek esetén jelen lévő különböző génmutációk eredménye az NLRP3 inflammaszóma aktiváció és a kontrollálatlan IL-1 β -szekréció.

Alapos klinikai gyanú esetén genetikai vizsgálat szüksé-



3. ábra

Az IMiD kórképek és összefüggéseik

CB: Crohn-betegség; CU: colitis ulcerosa; EA: enteropathiás (IBD-asszociált) arthritis; IBD: gyulladásos bélbetegség; ndSpA: nem differenciált SpA; pJIA: polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis; PsA: arthritis psoriatica; RA: rheumatoid arthritis; ReA: reaktív arthritis; SpA: spondylarthritis; SPA: spondylitis ankylopoetica

ges. Az ide tartozó főbb kórformák, többek között, a familiáris mediterrán láz (FMF), a PFAPA- (periodic fever adenitis pharyngitis aphthosis) szindróma, a hiper-IgD-szindróma (HIDS)/mevalonátkináz-hiány (MKD), a TNF-receptor-asszociált periodikus szindróma (TRAPS), Blau-szindróma és a cryopyrinasszociált periodikus láz szindrómák (CAPS). Utóbbi csoportba a cryopyrint kódoló NLRP3 (lásd később) gén mutációi révén kialakuló három kórkép, a familiáris hidegindukált autoinflammatorikus szindróma (FCAS), a Muckle-Wells-szindróma (MWS) és a CINCA/NOMID szindróma tartozik [13–15].

A juvenilis idiopathiás arthritisek (JIA) egy betegségcsoportot képeznek, melyek közül a polyarticularis JIA (pJIA) inkább az RA-ra, az oligoarticularis (pauciarticularis) JIA (oJIA) pedig a spondylarthritisekre hasonlít, ezért inkább autoimmun/IMID kórképnek tekinthető (2. és 3. ábra) [13]. A szisztémás JIA (sJIA) viszont típusos autoinflammatorikus betegség, mely különösen a korai, akut szakában lázzal, kiütésekkel, hepatosplenomegaliával, nyirokcsomó-megnagyobbzással jár [13, 16]. Ebben a kórképben is kombinálódik a genetika és epigenetika kóroktani szerepe. Számos génben írtak le mutációkat, de, ellentétben a periodikus láz szindrómákkal, ezek egyike sem eléggé erős önmagában ahhoz, hogy betegség fejlődjön ki. A monogén kórképekre jellemző génekben (NLRP3, NOD2, MEFV) kialakuló mutáció nem jellemző az sJIA-ra [16]. Ehelyett inkább a proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-1R, IL-6, IL-10, IL-20) és más mediátorok (IL-8, MIF) génjeivel hozták összefüggésbe a kórképet. Ezek a gének a természetes immunválasszal kapcsolatosak, és végeredményben gyulladásos mikrokörnyezetet hoznak létre. Az effektor T-sejtek aktivációja már csak következménye az autoinflammációnak [1, 16]. Az sJIA előrehaladottabb stádiumában már valóban megfigyelhető az adaptív immunrendszer aktiválódása és a szöveti (pl. ízületi) destrukció. Nagy kérdés, hogy a korai autoinflammáció hogyan és mikor kapcsol át az inkább IMID-ekre jellemző krónikus gyulladásra [1]. Mindez pedig terápiás időablakot („window of opportunity”) is jelenthet, amennyiben a folyamat előrehaladását korai intervencióval (IL-1- vagy IL-6-gátlás) meg tudjuk akadályozni, vagy legalább késleltetni [17].

Ismeretes, hogy a köszvény kialakulásában is elsődleges az autoinflammáció. A köszvényes gyulladás központi eseménye a fehérvérsejtek mononátrium-urát (MNU) kristályok útján végbemenő aktivációja. A sejtmembrán károsodása következtében a sejtől kiszabaduló részecskéket a veszélyjelző rendszer (DAMP) azonnal detektálja, ellene választ indukál, ezáltal minimalizálni próbálja a kárt. Az MNU kristály, mint DAMP szignál, a TLR-eken (TLR2 és TLR4) keresztül fagocitálódik, fagolizoszóma alakul ki. Ezt követi a már tárgyalt NLRP3 inflammaszóma aktivációja, mely a kaszpáz-1 aktivációjához és végső soron az IL-1 β (és az IL-18) nagy mennyiségű felszabadulásához vezet. A természetes immunitás mellett az adaptív immunrendszer is immunválaszt indít el a DAMP-pal szemben. Az adaptív válasz elindítóit a DC-k és a

szöveti makrofágok, melyek a feldolgozott antigént MHC I. és II. osztályú molekulákhoz kötött peptidek formájában prezentálják az adaptív immunrendszer sejtjei számára. Köszvényben igazolt, hogy az MNU kristályok, mint DAMP-ok, aktiválják az antigénprezentáló sejtet. Végeredményben ez a folyamat vezet az NLRP3 inflammaszóma aktiválódásához. Mind ez egy gyulladásos kaszkádot indít el, amelyben már synovialis fibroblastok, hízósejtek, később pedig az NG-k is részt vesznek. Ezen sejtek gyulladásos területre való vonzásában bizonyos kemokineknek van szerepe. A sejtek által termelt proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, TNF- α) termelése és felszabadulása révén gyulladásos kaszkád indul be, melyben további gyulladásos mediátorok (mátrix metalloproteinázok, prosztaglandinok, leukotriének, reaktív oxigéngyökök, lizoszomális enzimek) is részt vesznek [6, 7, 18].

A monogén láz szindrómák, az sJIA és a köszvény talán az autoinflammatorikus betegségek legfontosabb prototípusai. Emellett, csak felsorolásszerűen, meg kell említenünk az sJIA felnőttekben jelentkező variánsát (felnőttkori Still-kór), a Behçet-kórt és a Schnitzler-szindrómát is (2. ábra) [6, 14]. A felnőttkori Still-kór jól meghatározott klinikai (intermittáló láz, típusos bőrkiütések, arthritisek) és laboratóriumi (hyperferritinaemia, leukocytosis neutrophiliával, kóros májenzimszintek) eltérésekkel jellemezhető. A felnőttkori Still-kór a szerzett láz szindrómák közé sorolható. Patogenezisében szerepe van a fokozott citokintermelésnek (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α) [6, 19]. Az NLRP3 inflammaszóma szerepét és kóros IL-1-szignalizációt is leírtak ebben a kórképben [19]. A Behçet-kór főleg a kis ereket érintő szisztémás vasculitis, melynek leggyakoribb manifesztációi a nyálkahártya- és genitális ulcerációk és az uveitis. Kialakulásában más citokinek mellett az NLRP3-IL-1 rendszernek is jelentősége van [20]. A Schnitzler-szindróma szintén a láz szindrómák csoportjába sorolható kórkép, melynek fő ismertetve a krónikus urticaria jelenléte monoklonális gammopathiával, visszatérő lázas állapottal, csontfájdalommal és arthralgiával. Az örökletes tényezőknek valószínűleg kevesebb szerepe van a kórkép időskori megjelenése miatt, de az NLRP3 gén szerzett mutációját több esetben kimutatták [21].

Klasszikus autoimmun kórképek

A számos specifikus autoantitest termelődésével és változatos, szisztémás szervi tünetekkel járó autoimmun kórképek (kötőszöveti betegségek) prototípusa az SLE (2. ábra). Ide tartozik, többek között, a szisztémás sclerosis (SSc), kevert kötőszöveti betegség (MCTD), idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM; myositisek), antifoszfolipid szindróma (APS) és a primer Sjögren-szindróma (pSS). A betegségek alapvető patogenetikai és klinikai jellegzetességeiről itt most nem szövelünk, utalunk a közelmúltban megjelent hazai összefoglalókra [22, 23].

Az SLE példáján röviden bemutatjuk a klasszikus autoimmun betegség egy-két főbb jellegzetességét. Az SLE egyértelmű,

klasszikus autoimmun betegség, T- és B-sejt-aktivációval, immunkomplex-képződéssel, miközben az autoinflammáció-ra jellemző gének és mediátorok itt nem jellemzők [24]. A folyamatot elindító jellegzetes (pato)genetikai tényezők közé tartoznak a komplement génekben bekövetkező mutációk és az I. típusú interferon (IFN- α/β , IFN-I) szignatúra (interferonopathia), valamint egyéb rizikóallélek [3, 24]. Az SLE iránti fogékonyságot felelős komplement gének a C1Q, C2 és C4. A részleges vagy teljes C1-, C2- vagy C4-hiány a komplement-kaskád korai történéseinek zavarát, ennek következtében az immunkomplexek és az apoptotikus hulladék eltakarításának elégtelenségét okozza. A „sejthulladék” és az immunkomplexek felszaporodása ugyanis a gyulladásos mediátorok felszabadulását, autoreaktív B-sejtek aktiválódását, vasculitist és szervi károsodást eredményez [3, 25]. Az IFN géncsaládban bekövetkező mutációk kontrollálatlan IFN- α - és IFN- β -termelődést eredményeznek. SLE-ben, és más, a lupushoz hasonló klinikai képet mutató I. típusú interferonopathiákban a citoplazmatikus DNS a STING- (lásd később) IRF3 útvonalon keresztül aktiválja az IFN-I géneket. Ugyanezt az aktivációt váltja ki a fokozott sejtapoptosis és az NG NET képződés, amelyek fokozzák a sejthulladék szövetekben és vérben való felszaporodását. Az egyébként intracelluláris sejtkomponensek szövetközi térbe kerülése immunkomplexek képződését okozza, amelyek a TLR7-en és TLR9-en keresztül internalizálódnak, és szintén az IFN- α/β útvonalat serkentik [24, 26]. Mind a természetes, mind az adaptív immunválasz sejtjei (DC, makrofág, citotoxikus T-sejt, NK-sejt) és nem immunsejtek (pl. fibroblastok) hordoznak IFN-I-receptorokat. Végeredményben az IFN-szignatúra perzisztálása számos proinflammatorikus útvonalat aktivál, ami a betegség progressziójához vezet [24, 27, 28]. A betegek többségében azonban sem a komplement génekben, sem az IFN génekben fent leírt elváltozások nem mutathatók ki. Több génben írtak le egy nukleotidos polimorfizmusokat (single nucleotide polymorphism; SNP), amelyek SLE-s betegekben gyakrabban fordulnak elő, mint az átlagpopulációban. Önmagában azonban ezek egyike sem elég erős a patogenitáshoz. Ezek a SNP-k, még inkább ezek kombinációja, képez „rizikóalléleket”, amelyek kismértékben megnövelik az SLE iránti fogékonyságot. Ilyenek a TLR7, TLR9, FCGR2A, FCGR3B génekben bekövetkező mutációk. A TLR7 és TLR9 szerepét már említettük. Az Fc-receptorok közül a 2A és 3B az immunkomplexek eltakarítása révén antiinflammatorikus hatásúak. Génjeikben bekövetkező mutáció esetén ez az eltakarító funkció károsodik. Az SNP-k hordozóiban környezeti faktorok szükségesek a betegség kialakulásához [24, 26, 28, 29].

A többi említett autoimmun kórképről nem szólunk részletesen, de SSc-ben, IIM-ben, PSS-ben is leírták az IFN-szignatúra jelentőségét és más rizikóalléleket. Például SSc-ben az IFN-I-szignatúra korán, még a fibrosis kialakulása előtt megjelenik, és a B-sejtek aktiválódásában (BAFF), valamint a fokozott kollagénszintézisben van szerepe [30, 31]. IIM-ben,

mind polymyositisben, mind dermatomyositisben, az IFN-I által regulált gének összefüggésben állnak a betegségaktivitással [32]. Dermatomyositises bőrben az IFN-indukált gének magas expresszióját találták [33]. Végül, PSS-ben a klinikai tünetek, az aktivitás és a B-sejt-aktiváció is összefüggnek az IFN-I-szignatúrával [34, 35].

IMiD állapotok

Ide azok a kórképek tartoznak, amelyekben az autoinflammatorikus és autoimmun jelenségek keverednek. E kórkepcsoport jellegzetes képviselői, többek között, az RA, a spondylarthritisek (SpA; SPA és PsA), a psoriasis, az uveitis, a gyulladásos bélbetegségek (IBD; Crohn-betegség, colitis ulcerosa) és a szisztémás vasculitisek, leginkább az ANCA-aszociáltak (AAV) (3. ábra). Ezek a kórképek gyakran társulnak, így a psoriasis és arthritis együttesen alkotja a PsA-t, az uveitis az SPA tünete lehet, míg az IBD-khez is társulhat SpA (3. ábra). Korábban említettük, hogy a JIA formái közül a pJIA leginkább a felnőttkori RA-ra, az oJIA az SpA-kra hasonlít, így ezek is az IMiD csoportba sorolhatók. Ezen betegségek közül az RA, pJIA és az AAV autoantitesttermeléssel jár, tehát autoimmun kórképeknek tekinthetők, de az autoinflammációra jellemző jelenségek is kísérik őket. Ezzel szemben az SpA-kban, psoriasisban, uveitisekben, oJIA-ban és IBD-ben jellegzetes autoantitestek nem mutathatók ki (2. és 3. ábra) [1, 3].

Nem célunk, hogy az egyes IMiD kórképekre jellemző alapvető ismereteket itt részletezzük, hiszen ezek tankönyvi információk [23, 36]. Az RA esetében például egyértelmű az autoantitestek (ACPA, RF) termeléséből adódó autoimmun jelleg [10], miközben, mint alább említjük, az NLRP3 inflammaszóma és a CARD gének szerepe is ismert [37, 38]. Hasonló mondható el a pJIA-ról is [13, 39]. Példaként, kissé részletesebben, két IMiD-prototípusról, a psoriasisról és az SPA-ról szólunk.

A psoriasisra egyértelműen jellemző a természetes és adaptív immunválasz kevert zavara. A korai, illetve az igen aktív psoriasis, mely időnként pustulosus, a természetes (innate) immunsejtek (NG, makrofágok, hízósejtek) infiltrációjával jár együtt. Ekkor még kevés a T-sejt az infiltrátumban. A sejtek által termelt citokinekre az IL-1, IL-36 dominanciája jellemző, és csak emellett termelődik TNF- α és, az autoimmun kórképekhez hasonlóan, IFN- α/β [40, 41]. Ugyancsak a korai autoinflammáció szerepét támasztja alá a CARD14 központi szerepe. A CARD14 gén gain-of-function mutációja ritka familiáris psoriasisra (PSOR2) vezet. A CARD14 fehérjét keratinocyták is expresszálják. Mindez később NF- κ B-aktivációhoz vezet [42]. Ebben a korai fázisban a DC és plasmacytoid DC (pDC) sejtek még kevésbé fontosak. E sejtek szerepe már a későbbi, az adaptív immunitás zavarával járó, gyulladásos fázisban nő meg. Ekkor a pDC-k stimulálják a Th1 és Th17 effektorsejtek differenciálódását, miközben a pDC-eredetű IFN- α lecsengeti az IL-1 és az inflammaszóma aktiváló-

dását. Ezáltal a korai autoinflammáció átfordul késői, elsődlegesen adaptív gyulladásos folyamatá [3, 40, 41]. Mindezt a psoriasis bimodális (kétszakaszos) aktivációs patogenetikai teóriájának nevezzük [41].

Az SpA csoport heterogén betegségekből áll. Ide tartozik az SPA és PsA, valamint az IBD-asszociált (enteropathiás) arthritisek, a reaktív arthritis és a nem differenciált SpA [12, 23, 43]. A psoriasis-hoz hasonlóan az SpA csoport is kevert patogenezisű kórképeket tartalmaz. Mint láttuk, az autoimmun kórképekkel szemben az SpA is egyformán érinti a nőket és férfiakat. Az autoimmun jelleg kismértékben kimutatható. Igaz, nem olyan gyakran, mint RA-ban, de mind SPA-ban, mind PsA-ban a betegek egy részében ACPA (pl. anti-MCV – mutáns citrullinált vimentin) és karbamilált fehérje elleni (anti-CarP) autoantitestek mutathatók ki [44, 45]. A genetika nem utal az SpA autoinflammatorikus jellegére, mert az IL-1 géncsalád szerepe nem bizonyított [12]. Összességében, ebben a heterogén betegségecsoportban keverednek az autoimmun (ACPA, anti-CarP antitestek; adaptív immunválasz: Th17 sejtek és IL-17, IL-23) és az autoinflammatorikus jellegek (nemi egyensúly, természetes immunválasz: mikrobiális patogének) [12].

További közös útvonalak az autoinflammatorikus, autoimmun és IMID betegségekből

Csak néhány példát említünk, a teljesség igénye nélkül, a közös (átfedő) jelenségekre. Említettük, hogy a NOD/CARD gének szerepet játszanak az autoinflammatorikus kórképekben, ugyanakkor a NOD2-mutáció szerepe igazolt az IMID-ek közé tartozó Crohn-betegségben is [6].

Ugyancsak kimutatták az autoinflammatorikus köszvényre vagy sJIA-ra jellemző NLRP inflammaszómák és más autoinflammatorikus gének (NOD/CARD) aktivációját és az IL-1 következményes termelését bizonyos IMID kórképekben is. Több IMID, sőt autoimmun kórképpel kapcsolatban közöltek adatokat az NLRP3 szerepéről. RA-ban az NLRP3 aktivált a synoviumban [38, 46] és az ACPA az NLRP3 aktivációján keresztül fokozza az IL-1-termelést [47]. Az NLRP3 és CARD8 gének polimorfizmusait a betegség súlyosságával hozták összefüggésbe [37, 38]. Az SpA csoportban, SPA-ban szintén megfigyelték az NLRP3 fokozott expresszióját és aktivációját a perifériás vér immunsejtjeiben [48]. Ebben a kórképben a CARD8 génben fedeztek fel patogenetikai szempontból fontos polimorfizmusokat, míg, ellentétben az RA-val, az NLRP3 génben nem [11]. Ami a JIA-t illeti, az sJIA-ról mint autoinflammatorikus kórképről már volt szó. De az NLRP3- és CARD8-polimorfizmust mind a pJIA, mind az oJIA formákkal összefüggésbe hozták [39]. Psoriasisban mind az NLRP3, mind a CARD8 gén polimorfizmusai szerepet játszhatnak a betegség iránti fogékonyságban [49]. Crohn-betegségben és

colitis ulcerosában is fontos szerepet játszik az NLRP3 [50, 51]. IBD-ben a CARD8 gén funkcióvesztő mutációja NLRP3-aktivációt eredményez [52]. Az NLRP3 egyes autoimmun kórképekben, így SLE-ben, SSc-ben, pSS-ben és IIM kórképekben is aktiválódik [51, 53–56]. SLE-ben és lupus nephritisben az inflammaszómaaktiváció a necroptosis-sal összefüggő patogenetikai folyamat [53, 57]. SSc-ben kimutatták a miR-155 mikro-RNS fontos szerepét, amely az NLRP3-aktiváción keresztül termelődik [54]. Az NLRP3 a sclerodermás bőrben is megjelenik, és expressziójának mértéke korrelál a bőrvastagsággal [58]. Az NLRP3 aktivációját és a következményes fokozott IL-1- és IL-18-termelést mind polymyositisben, mind dermatomyositisben kimutatták [55]. A gyulladás során felszabaduló DNS pSS-ben is aktiválja az inflammaszóma rendszert [56], sőt, pSS-ben az NLRP3-aktiváció összefügg a non-Hodgkin-lymphoma kifejlődésével is [59].

Külön említjük az idiopathiás rekurrens autoimmun pericarditist (IRAP). Ismeretes, hogy a serositis, így a pericarditis főleg az SLE részjelensége, de előfordul RA-ban és más IMID kórképekben, sőt egyes monogénis láz szindrómákban (TRAPS) is. Ebben a kórképcsoportban autoantitestet nem mutatható ki, viszont kimutatható az NLRP3-aktiváció és a betegek jól reagálnak IL-1-gátlásra, ezért autoinflammatorikus kórképnek is tekinthető [60].

A klasszikus autoimmun kórképek, elsősorban az SLE kapcsán leírt I-es típusú IFN útvonal érintettségét („interferonopathiák”) bizonyos mértékben az autoinflammáció folyamatában is sikerült igazolni. Az interferon gén stimulátor fehérje (STING) egy DNS-szenzor, és az ezt kódoló gén mutációja az IFN- α/β válaszban szereplő gének indukciójában, így áttételesen számos proinflammatorikus citokin szintézisében vesz részt. Ritka példaként érdemes említenünk a csecsemőkori STING-asszociált vasculopathiát (STING-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI), valamint az SLE tüneteirez részben hasonló neurológiai és vérképtérképekkel jellemezhető Aicardi-Goutières-szindrómát, melyek már a monogénis veleszületett autoinflammatorikus betegségek közé tartoznak [6, 61].

Terápiás vonatkozások

A fentiekben megpróbáltuk összefoglalni az autoinflammatorikus és autoimmun kórképek jellegzetességeit. Egyértelmű, hogy jelentős elmosódás, átfedés jelentkezik a két kórképcsoport között, különösen az IMID betegségek esetén. Az is érdekes lehet, hogy a betegség típusba sorolás alapján lehet-e egyfajta betegségecsoportra jellemző terápiás útmutatást adni. Előre jelezzük: itt sem egyértelmű a helyzet. Mindezenre néhány általános elvet bemutatunk.

Az autoinflammáció, mint láttuk, döntően az IL-1 citokin-csoporthoz (IL-1, IL-18, IL-36), az IL-6-hoz és csak kisebb mértékben a TNF- α -hoz kötődik. Az IFN-szignatúra ezekben a betegségekből nem jelentős. E citokintaxonómia alapján tehát

megjósolható, hogy ezen kórképekben (monogénis láz szindrómák, sJIA, köszvény stb.) döntően e citokinek ellen irányuló terápia lehet eredményes [6, 62]. Valóban, ezen kórképek kezelésében általában jó válaszkésztséget figyelhetünk meg a rekombináns IL-1Ra (anakinra), az anti-IL-1 β antitest (canakinumab) és a rekombináns IL-1R fúziós protein (rilonacept) alkalmazásával (összefoglalók: [63–65]). A canakinumabot törzskönyvezték a CAPS kezelésére [66, 67]. Emellett a rilonacept [68, 69] és az anakinra is hatékony monogénis láz szindrómákban [70]. A ritkább monogénis kórformák közül az NLR4 inflammaszómaasszociált betegségek esetén, melynek oka az IL-18-tútermelés, a rekombináns IL-18-kötő fehérje (IL-18bp) alkalmazása hozhat megoldást. Az NF κ B-aktivációval járó betegségek többsége jól reagál TNF-gátló kezelésre, hiszen a TNF-receptor aktiválja ezt az útvonalat (pl. TRAPS) [6, 71]. Más terápiákra refrakter köszvény kezelésében az IL-1-gátlók igen hatékonyak bizonyultak. A legtöbb adat a canakinumabra vonatkozik [6, 7, 72]. A rilonacept szintén csökkentette a fellángolások gyakoriságát [73]. Az anakinrával is történtek vizsgálatok, melyekben a gyógyszer szintén hatékonyak bizonyult [74, 75]. Végül a canakinumabot hazánkban is törzskönyvezték az akut roham oldására azon esetekben, amikor a hagyományos gyógyszerek nem adhatók vagy nem eléggé hatékonyak [66]. sJIA-ban az IL-6-gátló tocilizumab [76] és az IL-1-gátló canakinumab [77, 78] törzskönyvezték. Az anakinra [79] és a rilonacept is hatásos ebben a kórképben [80]. Felnőttkori Still-kórban, bár a TNF- és IL-6-gátlók is hatékonyak lehetnek, ebben a kórképben is jó hatékonyságot mutat a törzskönyvezték canakinumab, valamint az off-label anakinra és rilonacept [6, 66, 81]. Az IL-1-gátlók, így a canakinumab és anakinra, Behçet-kórban is hatékonyak [82]. Schnitzler-szindrómában a közel múltban közölték a canakinumab hatékonyságát [83].

Autoimmun kórképekben, mivel az adaptív immunválasz szerepe elsődleges, a patogenezisben jelentős T- és B-sejtek, és az általuk termelt, a betegségek kialakulásában kiemelt szerepet játszó citokinek, elsődlegesen az IL-6 lehetnek jó terápiás célpontok [22]. Az Immunológiai Szemle hasábjain korábban összefoglaltuk, hogy a B-sejt-gátló rituximab szinte minden említett autoimmun kórképben hatékony [84]. Hazánkban az RA és AAV kezelésére törzskönyvezték, mely kórképekben igen hatékonyak bizonyult [84, 85]. Emellett gyakran alkalmazzák SLE [86, 87], SSc [87, 88], dermatomyositis [87, 89] és pSS [87, 90] hagyományos kezelésre refrakter eseteiben, indikáción kívül (off-label). A T-sejt-gátlást illetően a CTLA4-Ig fúziós protein abataceptet próbálták többféle kórképben (SLE [91], SSc [92], pSS [93]). Egyelőre korai eredmények vannak, mérsékelt sikerrel. Ami pedig a citokingátlást jelenti, ezen autoimmun kórképekben nem hatékony és/vagy ellenjavallt az autoinflammatorikus betegségeknel bevált IL-1-, vagy az IMID kórképekben széles körben alkalmazott TNF-gátlás. Ezzel szemben az IL-6-gátló tocilizumab

ígéretes eredményeket adott SSc-ben [94], és megpróbálható a többi autoimmun kórképben is [95–98].

Végül, úgy tűnik, a TNF- α kiváló célpont az IMID kórképekben. Az anti-TNF-kezelés hatékonyságát igazolták psoriasisban, RA-ban, SPA-ban, PsA-ban, pJIA-ban, IBD-ben, uveitisben (összefoglaló: [62, 99, 100]). Újabban pedig a Th17-sejtek, illetve az azokat aktiváló IL-23 és az általuk termelt IL-17 kiemelt szerepére mutattak rá psoriasisban, SPA-ban és PsA-ban (összefoglaló: [12, 62, 101, 102]). A TNF- α és IL-17 által mediált gyulladásos folyamatok kevésbé befolyásolhatók a klasszikus autoinflammatorikus és autoimmun kórképekben, ami, a jellegzetes citokinprofil alapján is, szintén alátámasztja az IMID csoport körülhatárolását [9, 12, 62].

Köszönetnyilvánítás: A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program”, valamint az Európai UnióGINOP-2.3.2-15-2016-00015 ésGINOP-2.3.2-15-2016-00050 támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] Hedrich CM, Tsokos GC: Bridging the gap between autoinflammation and autoimmunity. *Clin Immunol* 2013; 147(3): 151–154.
- [2] Abbas A, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and Molecular Immunology, 9th Edition, Elsevier. 2017.
- [3] Hedrich CM: Shaping the spectrum - From autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol* 2016; 165: 21–28.
- [4] McGonagle D, McDermott MF: A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3(8): e297.
- [5] Masters SL: Broadening the definition of autoinflammation. *Semin Immunopathol* 2015; 37(4): 311–312.
- [6] Benkő S, Szamosi Sz, Szekanecz Z: Kalandozás az interleukin 1, inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül. *Immunol Szemle* 2018; 10(1): 20–37.
- [7] Szekanecz Z, Szamosi S, Kovacs GE, et al: The NLRP3 inflammasome – interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. *Arch Biochem Biophys* 2019.
- [8] Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 340–350.
- [9] Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJ: Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J* 2007; 83(978): 251–260.
- [10] Soós L, Lakos G, Kapitány A, et al: A citrullinált fehérje elleni antitestek (ACPA) patogenetikai, diagnosztikus és prognosztikai jelentősége. *Immunol Szemle* 2009; 1-2: 4–12.
- [11] Kastbom A, Klingberg E, Verma D, et al: Genetic variants in CARD8 but not in NLRP3 are associated with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2013; 42(6): 465–468.
- [12] Generali E, Bose T, Selmi C, et al: Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: Classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. *Autoimmun Rev* 2018; 17(9): 935–941.

- [13] Constantin T: Gyermekreumatológia. In: Reumatológia (Szekanecz Z, Nagy Gy, szerk), Medicina, Budapest 2019, 763-782.
- [14] Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, et al: Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(5): 821-830.
- [15] ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al: Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(9): 1636-1644.
- [16] Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM: Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol* 2015; 159(1): 72-83.
- [17] Nigrovic PA: Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(6): 1405-1413.
- [18] Rock KL, Kataoka H, Lai JJ: Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(1): 13-23.
- [19] Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, et al: Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13(7): 708-722.
- [20] Marshall SE: Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(3): 291-311.
- [21] Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al: Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68(5): 562-568.
- [22] Szűcs G, Szekanecz Z: Autoimmun betegségek. SpringMed Kiadó, Budapest. 2009.
- [23] Szekanecz Z, Nagy Gy: Reumatológia. Medicina Budapest 2019.
- [24] Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365(22):2110-2121.
- [25] Cook HT, Botto M: Mechanisms of Disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(6): 330-337.
- [26] Crispin JC, Hedrich CM, Tsokos GC: Gene-function studies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(8): 476-484.
- [27] Trinchieri G: Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med* 2010; 207(10): 2053-2063.
- [28] Crow MK: Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(5): 467-474.
- [29] Brown EE, Edberg JC, Kimberly RP: Fc receptor genes and the systemic lupus erythematosus diathesis. *Autoimmunity* 2007; 40(8): 567-581.
- [30] Brkic Z, van Bon L, Cossu M, et al: The interferon type I signature is present in systemic sclerosis before overt fibrosis and might contribute to its pathogenesis through high BAFF gene expression and high collagen synthesis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1567-1573.
- [31] Wu M, Assassi S: The role of type 1 interferon in systemic sclerosis. *Front Immunol* 2013; 4: 266.
- [32] Greenberg SA, Higgs BW, Morehouse C, et al: Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun* 2012; 13(3): 207-213.
- [33] Wong D, Kea B, Pesich R, et al: Interferon and biologic signatures in dermatomyositis skin: specificity and heterogeneity across diseases. *PLoS One* 2012; 7(1): e29161.
- [34] Chiche L, Cornec D: Mysterious uncoupled clinical symptoms and interferon signature in Sjogren's syndrome: limitations of current approaches for unravelling complexity? *Rheumatology (Oxford)* 2019; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez408>
- [35] Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, et al: Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(5): 728-735.
- [36] Szegedi A, Szekanecz Z: Pikkelysömör és ízületi gyulladás. SpringMed Kiadó, Budapest, 2009.
- [37] Jenko B, Praprotnik S, Tomsic M, et al: NLRP3 and CARD8 Polymorphisms Influence Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *J Med Biochem* 2016; 35(3): 319-323.
- [38] Mathews RJ, Robinson JJ, Battellino M, et al: Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1202-1210.
- [39] Yang CA, Huang ST, Chiang BL: Association of NLRP3 and CARD8 genetic polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis in a Taiwanese population. *Scand J Rheumatol* 2014; 43(2): 146-152.
- [40] Boehncke WH, Schon MP: Psoriasis. *Lancet* 2015; 386(9997): 983-994.
- [41] Christophers E, Metzler G, Rocken M: Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol* 2014; 170(1): 59-65.
- [42] Jordan CT, Cao L, Roberson ED, et al: Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012; 90(5): 796-808.
- [43] Deodhar A, Miossec P, Baraliakos X: Is undifferentiated spondyloarthritis a discrete entity? A debate. *Autoimmun Rev* 2018; 17(1): 29-32.
- [44] Chimenti MS, Triggianese P, Nuccetelli M, et al: Auto-reactions, autoimmunity and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14(12): 1142-1146.
- [45] Bodnar N, Szekanecz Z, Prohaszka Z, et al: Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65 kDa heat shock protein (anti-hsp65): new biomarkers in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(1): 63-66.
- [46] Guo C, Fu R, Wang S, et al: NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2018; 194(2): 231-243.
- [47] Dong X, Zheng Z, Lin P, et al: ACPAs promote IL-1beta production in rheumatoid arthritis by activating the NLRP3 inflammasome. *Cell Mol Immunol* 2019; doi: 10.1038/s41423-019-0201-9
- [48] Kim SK, Cho YJ, Choe JY: NLRP3 inflammasomes and NLRP3 inflammasome-derived proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Chim Acta* 2018; 486: 269-274.
- [49] Carlstrom M, Ekman AK, Petersson S, et al: Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol* 2012; 21(12): 932-937.
- [50] Zhen Y, Zhang H: NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2019; 10: 276.

- [51] Shen HH, Yang YX, Meng X, et al: A promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2018; 17(7): 694-702.
- [52] Mao L, Kitani A, Similuk M, et al: Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn's disease. *J Clin Invest* 2018; 128(5): 1793-1806.
- [53] Kahlenberg JM, Kaplan MJ: The inflammasome and lupus: another innate immune mechanism contributing to disease pathogenesis? *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(5): 475-481.
- [54] Henderson J, O'Reilly S: Inflammasome lights up in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 205.
- [55] Yin X, Han GC, Jiang XW, et al: Increased Expression of the NOD-like Receptor Family, Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome in Dermatomyositis and Polymyositis is a Potential Contributor to Their Pathogenesis. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(9): 1047-1052.
- [56] Vakrakou AG, Boiu S, Ziakas PD, et al: Systemic activation of NLRP3 inflammasome in patients with severe primary Sjogren's syndrome fueled by inflammagenic DNA accumulations. *J Autoimmun* 2018; 91: 23-33.
- [57] Guo C, Fu R, Zhou M, et al: Pathogenesis of lupus nephritis: RIP3 dependent necroptosis and NLRP3 inflammasome activation. *J Autoimmun* 2019; 103: 102286.
- [58] Martinez-Godinez MA, Cruz-Dominguez MP, Jara IJ, et al: Expression of NLRP3 inflammasome, cytokines and vascular mediators in the skin of systemic sclerosis patients. *Isr Med Assoc J* 2015; 17(1): 5-10.
- [59] Baldini C, Santini E, Rossi C, et al: The P2X7 receptor-NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjogren's syndrome: a prospective, observational, single-centre study. *J Intern Med* 2017; 282(2): 175-186.
- [60] Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, et al: Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmun Rev* 2015; 14(2): 90-97.
- [61] Martinon F, Aksentjevich I: New players driving inflammation in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(1): 11-20.
- [62] Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013; 19(7): 822-824.
- [63] Cantarini L, Lopalco G, Cattalini M, et al: Interleukin-1: Ariadne's Thread in Autoinflammatory and Autoimmune Disorders. *Isr Med Assoc J* 2015; 17(2): 93-97.
- [64] Dinarello CA, van der Meer JW: Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol* 2013; 25(6): 469-484.
- [65] Schett G, Dayer JM, Manger B: Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(1): 14-24.
- [66] Ilaris alkalmazási előírás. https://europeau/health/documents/community-register/2016/20160801135455/anx_135455_hupdf 2016.
- [67] Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al: Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 2011; 13(1): R34.
- [68] Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al: Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther* 2012; 34(10): 2091-2103.
- [69] Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al: Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2443-2452.
- [70] Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al: Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 840-849.
- [71] Holzinger D, Kessel C, Omenetti A, et al: From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(10): 573-585.
- [72] Schlesinger N: Canakinumab in gout. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(9): 1265-1275.
- [73] Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, et al: The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(10): 1613-1617.
- [74] So A, De Smedt T, Revaz S, et al: A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(2): R28.
- [75] Vitale A, Cantarini L, Rigante D, et al: Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol* 2015; 34(5): 981-984.
- [76] Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 998-1006.
- [77] Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al: Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2396-2406.
- [78] Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al: A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012; 64(2): 557-567.
- [79] Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 747-754.
- [80] Ilowite NT, Prather K, Likhnygina Y, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of rilonacept in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(9): 2570-2579.
- [81] Junge G, Mason J, Feist E: Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(2): 295-302.
- [82] Vitale A, Rigante D, Lopalco G, et al: Interleukin-1 Inhibition in Behcet's disease. *Isr Med Assoc J* 2016; 18(3-4): 171-176.
- [83] de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, et al: Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 β antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1634-1638.
- [84] Szekanecz Z: Rituximab mozaik. *Immunol Szemle* 2017; 9(2): 25-32.

- [85] Szekanecz Z: Rituximab rheumatoid arthritisben (összefoglaló). *Magy Immunol* 2007; 6: 36-41.
- [86] Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO, et al: Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Autoimmun Rev* 2009; 8(4): 343-348.
- [87] Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al: Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol* 2019; 10: 1990.
- [88] McQueen FM, Solanki K: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(5): 757-767.
- [89] Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al: Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(6): 1009-1016.
- [90] Grigoriadou S, Chowdhury F, Pontarini E, et al: B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjogren's syndrome: what have we learnt? *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 Suppl 118(3): 217-224.
- [91] Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS: Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Investig Drugs* 2016; 25(4): 493-499.
- [92] Boleto G, Allanore Y, Avouac J: Targeting Costimulatory Pathways in Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2018; 9: 2998.
- [93] Machado AC, Dos Santos LC, Fidelix T, et al: Effectiveness and safety of abatacept for the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2019; doi: 10.1007/s10067-019-04724-w.
- [94] Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 212-220.
- [95] Alten R, Maleitzke T: Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody for the treatment of patients with non-RA systemic, inflammatory rheumatic diseases. *Ann Med* 2013; 45(4): 357-363.
- [96] Cabrera N, Duquesne A, Desjonqueres M, et al: Tocilizumab in the treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. *RMD open* 2016; 2(2): e000271.
- [97] Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al: Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2): 542-552.
- [98] Szamosi S, Szekanecz Z: Interleukin-6: a „másik” pluripotens citokin. *Immunol Szemle* 2010; 2(3): 61-64.
- [99] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szle* 2015; VII(1): 4-25.
- [100] Tamási L, Szekanecz Z: A biológiai terápia lehetőségei az arthritisek és a szisztémás autoimmun kórképek kezelésében. *Orv Hetil* 2007; 148(Suppl 1): 63-70.
- [101] Lories RJ: Advances in understanding the pathophysiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018; 32(3): 331-341.
- [102] Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, et al: Type 17 T helper cells: origins, features and possible roles in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(6): 325-331.

(Dr Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)

Immunológiai szótár

haplotípus (haploid genotípus) MHC-gének egy csoportja, amelyek az egyik szülőtől öröklődtek. Egyazon kromoszómán, egymással való kapcsolt elhelyezkedésük miatt általában együtt öröklődnek. Minden szomatikus sejtnél két haplotípusa van, egy apai és egy anyai eredetű. Bizonyos haplotípusokban különböző lokuszok alléljai között szoros linkage disequilibrium mutatható ki.

haptén Olyan anyag, amely képes antitesthez kötődni, de immunválaszt csak akkor képes kiváltani, ha a szervezetbe való bevitel előtt valamilyen hordozóhoz (carrier) kötik. A legtöbb haptén kis tömegű molekula (<1 kD). A haptén csoportot in vitro a hordozóhoz lehet kapcsolni; a hordozónak immunogénnek kell lennie in vivo.

hapténgátlási teszt Bármely gátlási teszt, amelynek segítségével egy epitópot szerológiai módon meghatározzák, vagy molekuláris szerkezetét felfedik ismert szerkezetű haptének – amelyek az epitóp elleni antitest kötési helyét blokkolják – segítségével. Oligoszacharidok használhatók pl. ilyen tesztben a poliszacharid antigének specifitására felelős cukor-szekvencia meghatározására.

haptotaxis A kifejezést eredetileg sejteknek adhézió felszínen való elmozdulására alkalmazták. Ma általában olyan kemotaxist neveznek így, amelyben az attraktáns molekulák felszínhez kötöttek, nem pedig oldatban találhatók.

Az interleukin-6-receptor-gátlás 10 éve a reumatológiában

SZEKANECZ ZOLTÁN, SZAMOSI SZILVIA, SZÜCS GABRIELLA

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Az interleukin-6-receptor-gátló tocilizumab (TCZ) éppen 10 éve került a reumatológiai klinikai gyakorlatba. Ennek apropóján az összefoglalóban áttekintjük a reumatológiai indikációkban elért eredményeket. Szólunk a rheumatoid arthritisben, a szisztémás és polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és a citokinfelszabadulási szindrómában szerzett tapasztalatokról. Több klinikai vizsgálatban nyert megerősítést a TCZ hatékonysága és biztonságossági profiljának értékelése intravénás vagy subcutan, methotrexattal (MTX) kombinációban vagy monoterápiában alkalmazva. Már az RA korai szakaszában is bizonyítottan hatékony. A TCZ minden indikációban lassítja a radiológiai progressziót. JIA-ban javíthatja a növekedést. Összességében a TCZ mindegyik indikációjában hatékony és jól ismert biztonsági profillal rendelkező terápiás lehetőség.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, juvenilis idiopathiás arthritis, citokinfelszabadulási szindróma, interleukin-6, tocilizumab

SZEKANECZ Z, SZAMOSI S, SZÜCS G: TEN YEARS OF INTERLEUKIN 6 RECEPTOR INHIBITION IN RHEUMATOLOGY

The interleukin 6 receptor blocking tocilizumab (TCZ) has been used in rheumatology clinical practice for 10 years. In this review, we discuss the most important achievements obtained in rheumatic indications. We present experience in rheumatoid arthritis, systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis and cytokine release syndrome. Multiple clinical trials confirmed the efficacy and safety profile of either intravenous or subcutaneous TCZ, in monotherapy and in combination with methotrexate (MTX). In RA, TCZ is efficacious in early disease, too. TCZ slows down radiographic progression. It may inhibit growth retardation in JIA. In summary, TCZ is effective with a well known safety profile in all indications.

Keywords: rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, cytokine release syndrome, interleukin 6, tocilizumab

Bevezetés

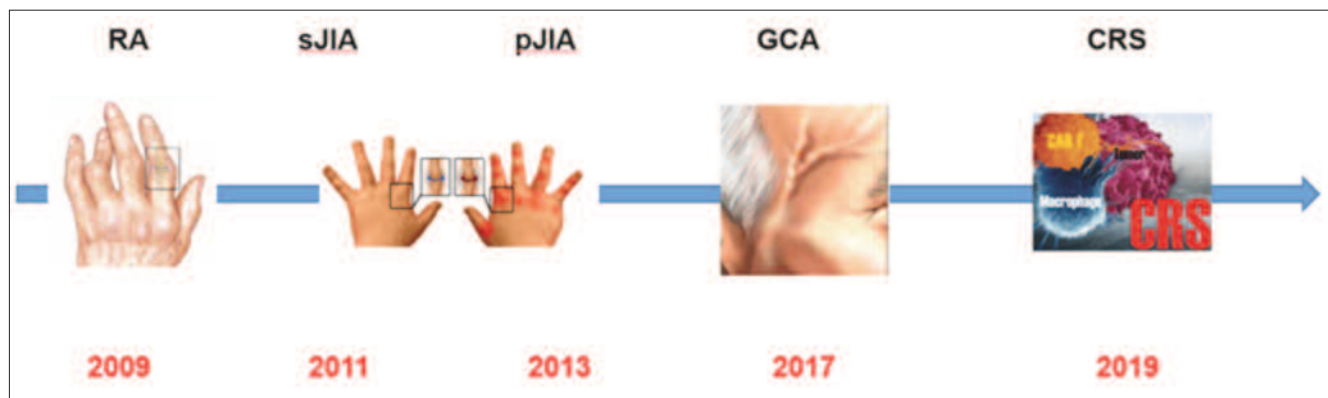
A célzott terápia, mely egyaránt tartalmaz biologikumokat és kis molekulású tirozinkináz-gátlókat, az egyik legnagyobb áttörést jelentette a XXI. században a krónikus gyulladásos betegségek kezelésében [1–3]. Ezen nagy hatékonyságú és biztonságos, tudományos alapokon nyugvó fejlesztésű gyógyszerek piacra vitelében az egyik kiemelkedő szerepet játszó gyógyszergyár a Roche, amely 2019-ben kettős jubileumot ünnepelt. Maga a cég 35 éve van jelen Magyarországon, az egyik legsikeresebb terméke, az interleukin-6- (IL-6-) receptor-gátló biologikum, a tocilizumab (TCZ), pedig pontosan 10 évvel ezelőtt került a piacra [4–6]. Ennek apropóján a cég 2019. május 24-én tudományos ülést szervezett, ahol áttekinttük a TCZ fejlesztésének állomásait, az eddig törzskönyvezett öt indikációban elért eredményeket. A 35 éves hazai jelenlét kapcsán azért meg kell említenünk, hogy a Roche nemcsak tíz éve van jelen a reumatológiában és immunológiában. Már 2004 óta alkalmazzuk az ibandronsavat az osteoporosis kezelésére. 2006 óta a B-sejt-gátló anti-CD20 monoklonális antitestet, a rituximabot jó eredménnyel alkalmaz-

zuk rheumatoid arthritisben (RA) és ezt követően ANCA-asszociált vasculitisek (AAV) kezelésére is [7–9].

A TCZ-t először az RA kezelésére törzskönyvezték 2009-ben. Ezt követően bevezették a szisztémás (sJIA; 2011) és polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA; 2013), az óriássejtes arteritis (giant-cell arteritis, GCA; 2017) és legújabbban a citokinfelszabadulási szindróma (cytokine-release syndrome, CRS; 2019) kezelésére (1. ábra) [5]. Ebben az emlékező közleményben áttekintjük a TCZ reumatológiai alkalmazásának 10 évét. Ennek keretében részletesebben az RA, valamint röviden az sJIA, pJIA és CRS kerül tárgyalásra. Ugyanebben a lapszámban kerül bemutatásra a TCZ alkalmazása óriássejtes arteritisben a „Szemléletváltás a szisztémás vasculitisek kezelésében” című közleményben.

IL-6-receptor-gátlás rheumatoid arthritisben

A TCZ-t tehát éppen 10 éve, 2009 óta alkalmazzuk, hazánkban is, az RA kezelésére. A betegségben kifejtett hatékony-



1. ábra

A tocilizumab indikációjának fejlődése

CRS: citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome); GCA: óriássejtes arteritis (giant-cell arteritis); pJIA: polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis; RA: rheumatoid arthritis; sJIA: szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis. Alkalmazási előírás: www.ema.eu.com

ság és biztonságosság igazolására robusztus, 5 III. fázisú kulcs-tanulmányból álló klinikai program szolgált, mely igazolta a szer klinikai hatékonyságát methotrexatra (MTX) naiv (AMBITION) [10], MTX-re (OPTION, LITHE) [11, 12] és más konvencionális betegségmódosító szerre (cDMARD) nem reagáló (TOWARD) [13], illetve korábbi tumornekrózis faktor α (TNF- α -) gátlóra refrakter (RADIATE) [14] RA-s betegekben.

Az IL-6 gátlására jellemző a gyors és tartós hatás, ami a gyulladás csökkenésére is vonatkozik. Indirekt összehasonlításban a TCZ kifejezettebben csökkenti a CRP-t, mint a TNF-gátlók [6, 15]. Az IL-6-receptor-gátló a CRP-t gyorsan és tartósan normalizálja [16]. Már az első infúziót követően, két hét elteltével szignifikáns ACR20 szerinti terápiás válasz jelentkezik MTX-naiv [10, 16], cDMARD-ra, illetve TNF-gátlóra nem reagáló esetekben is [14].

Ma már széles körben elfogadott, hogy az ACR20, de még az ACR50 szerinti válasz sem tükrözi megfelelően a hatékonyságot. Az ACR70 válasz olyan kimeneteli mutató, amit MTX-szel és más cDMARD-okkal alig, és TNF-gátlókkal is csak kis százalékban lehet elérni. Bár direkt összehasonlítási lehetőségünk nem nagyon van, indirekt összevetés kapcsán a TCZ cDMARD-ra nem reagáló betegekben, átlagosan 6 hónap után a betegek 29%-ában váltott ki ACR70 szerinti választ. Ugyanez az anti-TNF szerek esetében nagyjából 16%, a placebo esetén 4% volt [17].

A TCZ igen jól teljesít a klinikai remisszió (DAS28 <2,6) indukciója szempontjából is. MTX-et még nem kapó betegekben a TCZ, illetve az MTX monoterápia 34%-ban, illetve 12%-ban indukált remissziót (AMBITION vizsgálat) [10]. cDMARD szerekre nem reagáló esetekben a TCZ és a cDMARD kombinációja mellett 31%-ban, cDMARD monoterápia esetén 3%-ban sikerült remissziót elérni (LITHE, OPTION és TOWARD vizsgálatok poolozott eredményei) [16]. TNF-gátlóra nem reagáló RA-s betegekben pedig a TCZ és MTX kombinációja 30%-ban, az MTX monoterápia csak 2%-ban tudott remissziót kiváltani [14]. Az említett III. fázisú vizsgálati program lezár-

tával, 2014-ben publikálták az ACTIVATE „real-world” beavatkozással nem járó vizsgálat eredményeit. A tanulmányban 19 hazai centrum is részt vett. A kezelés hatására a betegek 82%-a került klinikai remisszióba. Kiinduláskor a DAS28 átlagértéke 6,01 volt, ami 52 hét elteltével átlagosan 1,82-re csökkent [18].

A TCZ monoterápiában is adható MTX-intolerancia esetén, vagy ha az MTX nem alkalmazható. Monoterápiában a legtöbb klinikai evidencia a TCZ mellett szól. Először 2010-ben az AMBITION vizsgálat igazolta az MTX-szel szembeni szignifikánsan fokozott hatékonyságát. Amíg 8 mg/kg dózisz TCZ monoterápia mellett az ACR20, ACR50 és ACR70 szerinti válaszok sorrendben 69,9%, 44,1% és 28,0% voltak, addig ugyanezen paraméterek MTX monoterápia mellett sorrendben 52,5%, 33,5% és 15,1% voltak [10]. Hasonló eredményeket kaptak a 2013-ban közzétett ACT-RAY vizsgálatban. Itt a TCZ + MTX kombinációval és a TCZ monoterápiával elért klinikai válasz csaknem azonosnak bizonyult (ACR20: 70,8% vs. 71,7%; ACR50: 45,1% vs. 40,9%; ACR70: 24,9% vs. 25,7%) [19]. Az ADACTA vizsgálat eredményeit szintén 2013-ban közzétették. Ebben a TCZ és az adalimumab monoterápia hatékonyságát vetették össze. A TCZ monoterápia (ACR20: 65,0%, ACR50: 47,2%, ACR70: 32,5%) mindhárom paraméter tekintetében szignifikánsan hatékonyabb volt az adalimumabnál (ACR20: 49,4%, ACR50: 27,8%, ACR70: 17,9%) [20]. A hosszú távú hatékonyság a TCZ monoterápiára is vonatkozik: a Japánban végzett 3 hónapos, II. fázisú STREAM vizsgálat 5 éves nyílt kiterjesztésében az ACR20, ACR50 és ACR70 szerinti válaszok, a DAS28-csökkenés és a DAS28 szerinti remisszió (<2,6) 5 év után is megmaradt [21].

Ugyancsak a III. fázisú program keretében, 2013-ban publikálták azt a két kulcsfontosságú vizsgálatot is, amelyben igazolódott, hogy a TCZ szignifikánsan gátolja a radiológiai progressziót, azaz a strukturális károsodást. A háttérben az áll, hogy az IL-6 által stimulált CRP szintje, tehát a szisztémás gyulladás, összefügg a radiológiai károsodással [22]. A LITHE vizsgálatban a TCZ + MTX kombináció e tekintetben is hatéko-

nyabb volt az MTX monoterápiával szemben [15]. Konkrétan, a teljes Sharp score-t (TSS) tekintve az MTX monoterápiához képest a 8 mg/kg TCZ + MTX kombináció 81%-kal csökkentette a károsodást. A 4 mg/kg TCZ nem teljesített ilyen jól, sőt, a 8 mg/kg TCZ a 4 mg/kg TCZ dózishoz képest is 71%-kal csökkentette a TSS-t [15]. És ami talán még fontosabb, a LITHE vizsgálatban a betegek 82%-ában nem volt radiológiai progresszió [15]. Az ACT-RAY tanulmányban a TCZ monoterápia mellett hasonló volt az ízületi progressziót nem mutató betegek aránya, mint TCZ + MTX kombináció mellett. Ez a radiológiai progresszió szempontjából is kiemeli a TCZ monoterápia hatékonyságát [19]. A tartós hatás a strukturális károsodás gátlására is vonatkozik. Az ACT-RAY vizsgálatban már 2 éves eredmények is elérhetőek. Mindez azt igazolta, hogy a radiológiai károsodást mutató Genant score (GSS) TCZ + MTX és TCZ monoterápia mellett is alacsony maradt a 104. héten is. Mindez párhuzamosságot mutatott a gyulladásos aktivitás (DAS28) csökkenésével 2 év után [19].

Ismeretes, hogy az RA kezelése a korai fázisban a leghatékonyabb [23]. Az EULAR is publikálta a korai arthritis kezelésére vonatkozó ajánlását [24]. E tekintetben minél hamarabb, lehetőleg az első tüneteket követő 3–6 hónapon belül, lehetőleg a strukturális károsodás (erosiók) jelentkezése előtt hatékony kezelést kell alkalmazni [23, 24]. Korai RA-ban nagyobb az esély a gyógyszermentes remisszióra is [24, 25]. A FUNCTION vizsgálatot korai RA-ban szenvedő betegeken végezték. A 2016-ban publikált vizsgálatban három hazai centrum (Debrecen, Eger, BIK) vett részt. A TCZ mind monoterápiában, mint MTX-szel kombinálva szignifikánsan gyakrabban indukált tartós remissziót, mint a placebo (MTX monoterápia). Konkrétan a 8 mg/kg TCZ és MTX kombináció, a 8 mg/kg TCZ monoterápia és a placebo esetén 52 hét elteltével a remissziót elérők aránya sorrendben 49,3%, 40,4%, illetve 20,2% volt. A FUNCTION vizsgálat kétéves kiterjesztésében, a 104. hét után ugyanezek az értékek sorrendben 47,6%, 43,5%, illetve 16,0% voltak. Hasonló megfigyeléseket tettek az alacsony betegségaktivitást (DAS28 $\leq 3,2$) elért betegek arányában is [26, 27]. Ugyanebben a vizsgálatban, korai RA-ban is sikerült igazolni, hogy a TCZ gátolja az ízületi károsodást 52 és 104 hét után. Ez vonatkozott a TSS-re, az erosiókra és az ízületi rés szűkültre is. Ebben a vonatkozásban a TCZ + MTX kombináció jobban teljesített, mint a TCZ monoterápia [26]. Külön meg kell említenünk a U-Act-Early nevű, Hollandiában folytatott vizsgálatot, mely szintén a korai RA kezelését célozta meg. Ebben a 2016-ban publikált vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik betegségstartama egy évnél rövidebb volt. A betegek TCZ + MTX kombinációt, TCZ monoterápiát, illetve MTX monoterápiát kaptak. A TCZ mind kombinációban, mind monoterápiában 120 hét után a betegek mintegy 80%-ában eredményezett tartós remissziót. Ugyanez MTX monoterápiával csak a betegek 40%-ában sikerült. A remisszió elérésének esélye tehát igazán igen korán megkezdett IL-6-receptor-gátlás esetén nagy [28]. Sőt, amikor a re-

misszió elérését követően a gyógyszert leépítették, majd elhagyták, a gyógyszermentes remissziót a TCZ + MTX kombinációt kapók 35%-ában, a TCZ monoterápiával kezelték 27%-ában, viszont az MTX-terápiában részesülők mindössze 11%-ában sikerült elérni [28].

A klinikai vizsgálatokon túl a regiszteradatok is lényegesek. Ezek ugyanis nem a klinikai vizsgálatokra jellemző „steril” környezetet tükrözik, hanem „real world” evidenciát szolgáltathatnak. Mint azt 2018-ban publikálták, az amerikai CORRONA regiszterben, a CDAI aktivitási index alapján megállapítható volt, hogy a TCZ monoterápia ugyanolyan hatékony, mint az anti-TNF biológikumok és az MTX kombinációja. Mindez nem függött az alkalmazott MTX dózistól (≤ 10 mg/hét – >20 mg/hét) sem [29]. A TOCERRA adatbázisban a TCZ kombinációt és monoterápiát, valamint az anti-TNF kombinációt és monoterápiát vetették össze. A remisszió és LDA elérése szempontjából a regiszteradatok alapján a TCZ monoterápia hatékonyabb volt a TNF-gátló monoterápiánál. Amíg TCZ kombinációval vagy monoterápiával a betegek 40–48%-ában alakult ki remisszió és 50–55%-ában LDA, ugyanez a TNF gát-lás mellett 20–25%, illetve 32–35% volt [30].

A klinikai vizsgálatok és regiszteradatok mellett nagyon fontos a hazai tapasztalatok ismertetése is, hiszen igazán akkor hiszünk egy terápiában, ha azt magunk is kipróbáltuk. Korábban már említettük, hogy az ACTIVATE vizsgálatban [18] és a FUNCTION tanulmány nyílt kiterjesztésében [27] hazai centrumok is részt vettek. 2014-ben kezdődött a multinacionális, beavatkozással nem járó ACT-UP vizsgálat, melynek célja a TCZ klinikai gyakorlatban való alkalmazásának megítélése volt. A vizsgálatba 14 ország 1336 RA-s betege került bevonásra. Megjegyzendő, hogy Magyarországról választották be a legtöbb, 290 beteget. A betegek kb. 93%-a 8 mg/kg TCZ-t kapott és 40%-uk monoterápiában kezdte meg a kezelést. A betegek 80%-a 6 hónap után is a megkezdett terápián maradt mind monoterápián, mind kombinációs kezelésen [31]. 2015-ben indult és 2018 decemberében került lezárásra a SIMPACT vizsgálat, ami a TCZ monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát elemezte a napi gyakorlatban. A tanulmányba 18 hazai arthritiscentrum 350 betege került bevonásra. Az adatok elemzése 2019 végéig, a publikáció 2020-ban várható (www.clinicaltrials.gov, ML29719).

Végül, nagyon fontos az adagolás egyéni választhatósága és kényelme is. Ismeretes, hogy a TCZ mind intravénás (iv.) infúzió, mind subcutan (sc.) adagolás formájában elérhető. A 2014-ben publikált SUMMATA vizsgálatban az ACR50, ACR70 szerinti válasz és a remissziós ráta is azonos volt az iv. és sc. formula esetében [32]. Egy páneurópai regiszterkollaboráció keretében végzett, 2018-ban közölt felmérésbe 2400 iv. és 1000 sc. TCZ-t kapó beteg adatait vonták be. Hasonló hatékonyságot és retenciós rátát találtak a kétféle alkalmazás mellett. Az iv. vagy sc. választást számos tényező meghatározza, ezek között szerepel pl. a beteg kérése, lakóhely közelsége, compliance és a terápia költsége is.

Tocilizumabkezelés szisztémás és polyarticularis JIA-ban

Már az 1990-es évek végén igazolták, hogy az IL-6 kiemelt szerepet játszik az sJIA-t kísérő szisztémás gyulladásban [34]. Woo és mtsai [35] 2005-ben közzétették az első nyílt, II. fázisú vizsgálatuk eredményeit. Ebbe 18 sJIA-s beteget vontak be. A betegek 2, 4 vagy 8 mg/kg iv. TCZ-t kaptak. A klinikai és laboratóriumi javulás már 48 óra után jelentkezett. Összesen 11 betegben jelentkezett leg-alább 30%-os, míg 8-ban legalább 50%-os javulás [35]. Yokota és mtsai [36] 2008-ban már a randomizált, kontrollált III. fázisú tanulmányt közzétették. Ebbe 56 sJIA-s beteget vontak be, akik hagyományos DMARD kezelésre nem reagáltak. A betegek 6 hetes nyílt bevezető szakaszban kéthetente kaptak 8 mg/kg TCZ-t. Ezt követően randomizálták őket TCZ és placebo csoportokba. A nyílt szakasz végére a betegek 91%-a, 86%-a és 68%-a teljesítette sorrendben az ACR Pedi 30, 50 és 70 kritériumokat. A randomizáció után a TCZ mellett a betegek 80%-a, míg a placebo csoportban 17%-a maradt az ACR Pedi 30 kategóriában [36]. A vizsgálat nyílt kiterjesztésében a TCZ hosszú távú hatékonysága is igazolódott [37]. 2012-ben De Benedetti és mtsai [38] közzétették azon vizsgálatuk eredményeit, melybe 112 sJIA-s beteget vontak be. A betegek testsúlytól függően 8 vagy 12 mg/kg TCZ-t vagy placebót kaptak kéthetente. Az ACR Pedi 30 választ 12 hét elteltével a TCZ csoport betegeinek 85%-a, míg a placebo csoportba soroltak 24%-a érte el. Egy évet követően a betegek 80%-a teljesítette az ACR Pedi 70-et, sőt 59%-uk az ACR Pedi 90-et is [38]. Bielak és mtsai [39] a német regiszterben (AID-Registry) elemezték a TCZ hatásait sJIA-ban. 2009–2014 között 200 sJIA-s beteget dokumentáltak, akik közül 46 kapott TCZ-kezelést. A klinikai válaszkészséget (nincs klinikai tünet, nincs gyulladásos laboratóriumi eltérés) a betegek 35%-ában észlelték az első 12 hétben. Inaktív betegséget és/vagy remissziót egyéves kezeléssel a betegek 75%-ában sikerült elérni. Mellékhatás 24%-ban, SAE 4%-ban lépett fel [39]. A TCZ sJIA-ban a testmagasságra is kedvezően hatott. A kezelés mellett a gyermekek magassága felzárkózott az egészségeseké mellé [40]. A TCZ sJIA-ban is mérsékelte a radiológiai progressziót [41].

A pJIA tekintetében Imagawa és mtsai [42] 2012-ben 19, konvencionális DMARD kezelésre nem reagáló pJIA-s beteget kezeltek 4 hetente 8 mg/kg TCZ-vel. A nyílt vizsgálatban az ACR Pedi 30, 50, 70 és 90 válaszok sorrendben 95%, 95%, 58% és 11% voltak 12 hetes kezelés után. Ugyanezen értékek 48 hét után 100%, 94%, 88% és 65% voltak [42]. Ezt követően Brunner és mtsai [43] 2015-ben közzétették a III. fázisú multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit. Ebben a három részből álló, gyógyszer-leépítéses tanulmányban először a 188 beteg nyílt elrendezésben négyhetente 8 vagy 10 mg/kg TCZ-t kapott. A 16. hét után a betegeket TCZ és placebo csoportba randomizálták, és a JIA fel-

lobbanását (flare) vizsgálták. A harmadik szakaszban a 2. periódust befejező vagy flare-t mutató betegek ismét nyílt kiterjesztésben TCZ-t kaptak. Végeredményben a 2. szakaszba 163 beteg került. A TCZ és placebo csoportban a betegek 26%-ában, illetve 48%-ában jelentkezett fellángolás. A periódus végén a betegek 65%-a mutatott ACR Pedi 70, míg 45%-a ACR Pedi 90 választ [43]. A pJIA is növekedési retardációval járhat. Bharucha és mtsai [44] a TCZ növekedésre gyakorolt hatását vizsgálták két éves kezelés után. Ebbe a III. fázisú vizsgálatba 187 pJIA-s beteget vontak be, akik TCZ-t vagy placebót kaptak. Összességében a magasság növekedett. A betegek 72%-ában volt a magasság nagyobb, mint kiinduláskor. A növekedési ráta is gyorsabb volt TCZ mellett [44].

Citokinfelszabadulási szindróma

A citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome, CRS) különböző célzott és immunterápiák következtében, ritkán alakul ki, de fatális is lehet. Korábban egy-egy klinikai vizsgálat esetében lehetett hallani arról, hogy egy célzott terápia nem várt módon immunregulációs zavart okozott, amely nagymértékű citokinfelszabadulással, lázzal, általános tünetekkel járt, és ez akár shockig fejlődhetett. Újabban a CAR-T-sejt kezelés kapcsán az esetek 13–48%-ában figyeltek meg súlyos CRS-t [45–48]. A CRS-nek gyakran részjelensége a súlyos neurológiai tünetcsoportként megjelenő immunefektorsejt-asszociált neurotoxicitás szindróma (ICANS) [26].

A CRS patogenezisében az IL-6 CRP kiemelt szerepét mutatták ki. Súlyos CRS-ben az IL-6 plazmaszintje szignifikánsan magasabb [45, 47]. A klinikai vizsgálatban 51 beteget kezeltek. A betegek 76,5%-a reagált a TCZ-terápiára. Mellékhatást nem jelentettek [46, 48]. Ezek alapján 2019-ben az IL-6-receptor-gátlást törzskönyvezték a CRS kezelésére. Az indikációs pont szerint a TCZ olyan felnőttek és 2 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére javallott, akik CAR-T-sejt által indukált súlyos vagy életet veszélyeztető CRS-ben szenvednek. Amennyiben az első dózis után nincsenek a CRS klinikai javulására utaló jelek és tünetek, legfeljebb 3 további TCZ adag alkalmazható. Az egymást követő adagok között legalább 8 órának kell eltelnie [47, 49].

A közlemény megjelenését a Roche Magyarország Kft. támogatja.

HU/RA/1119/0019

IRODALOM

- [1] Szekanecz Z: Célzott terápia a reumatológiában. MOTESZ Magazin 2010; 18: 31–44.
- [2] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. Immunol Szle 2015; VII(1): 4–25.
- [3] Szekanecz Z, Szamosi Sz: A rheumatoid arthritis kezelése szin-

- tetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. (Az EULAR terápiás ajánlásának 2013-as megújítása). *Immunol Szle* 2014; VI(1-2): 59-65.
- [4] Szamosi S, Szabó Z, Váncsa A, et al: Tocilizumabterápiával szerzett tapasztalataink. *Immunol Szemle* 2010; 2(5): 15-19.
- [5] Szamosi S, Szűcs G, Szekanecz Z: Tocilizumab: mi az új a Nap alatt? *Immunol Szemle* 2018; 10(3): 4-13.
- [6] Szekanecz Z: Tocilizumab: agresszív, egész pályás támadás a reumatoid arthritis ellen... *Immunol Szemle* 2012; 4(2): 21-28.
- [7] Brodsky V, Czirjak L, Geher P, et al: A rituximab szerepe a reumatoid arthritis kezelésében: irodalmi áttekintés. *Orv Hetil* 2007; 148(40): 1883-1893.
- [8] Simkovics E, Besenyei T, Szabó Z, et al: Első hazai tapasztalat a reumatoid arthritis rituximab kezelésével. *Magy Immunol* 2007; 6: 42-47.
- [9] Szekanecz Z: Rituximab reumatoid arthritisben (összefoglaló). *Magy Immunol* 2007; 6: 36-41.
- [10] Jones G, Sebba A, Gu J, et al: Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 88-96.
- [11] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al: Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 987-997.
- [12] Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al: Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 609-621.
- [13] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10): 2968-2980.
- [14] Emery P, Keystone E, Tony HP, et al: IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11): 1516-1523.
- [15] Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, et al: Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 2013; 40(2): 113-126.
- [16] Jones G, Ding C: Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2010; 3: 81-89.
- [17] Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al: Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(6): 425-441.
- [18] Szűcs G: Tocilizumab iv. a hazai gyakorlatban: az ACTIVATE vizsgálat eredményei. Magyar Reumatológusok Egyesülete vándorgyűlés, Szeged, 2015.
- [19] Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al: Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1): 43-50.
- [20] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al: Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381(9877): 1541-1550.
- [21] Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al: Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(10): 1580-1584.
- [22] Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al: Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3): 702-710.
- [23] Szekanecz Z, Soós B, Surányi P, et al: Korai arthritis. Rheumatoid arthritis: még korábban... *Magyar Reumatol* 2017; 58: 83-94.
- [24] Combe B, Landewe R, Daien CI, et al: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6): 948-959.
- [25] Nagy G, van Vollenhoven RF: Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 181.
- [26] Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al: Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(7): 1279-1284.
- [27] Rojkovich B, Nagy K, Szűcs G: Korai reumatoid arthritisben alkalmazott tocilizumabkezelés hosszú távú biztonságosságának megfigyelése (FUNCTION-LTE vizsgálat). *Immunol Szemle* 2016; 8(4): 17-23.
- [28] Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al: Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* 2016; 388(10042): 343-355.
- [29] Harrold LR, Reed GW, Best J, et al: Real-world Comparative Effectiveness of Tocilizumab Monotherapy vs. Tumor Necrosis Factor Inhibitors with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology and therapy* 2018; 5(2): 507-523.
- [30] Lauper K, Nordstrom DC, Pavelka K, et al: Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying

antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(9): 1276-1282.

- [31] Haraoui B, Casado G, Czirjak L, et al: Tocilizumab Patterns of Use, Effectiveness, and Safety in Patients with Rheumatoid Arthritis: Final Results from a Set of Multi-National Non-Interventional Studies. *Rheumatology and therapy* 2019; 6(2): 231-243.
- [32] Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al: A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMATA study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 69-74.
- [33] Lauper K, Mongin D, Iannone F, et al: Comparative effectiveness of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in a pan-European collaboration of registries. *RMD open* 2018; 4(2): e000809.
- [34] Keul R, Heinrich PC, Muller-newen G, et al: A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine* 1998; 10(9): 729-734.
- [35] Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, et al: Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(6): R1281-1288.
- [36] Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 998-1006.
- [37] Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al: Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(4): 627-628.
- [38] De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al: Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2385-2395.
- [39] Bielak M, Husmann E, Weyandt N, et al: IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – achievement of inactive disease and remission (data from the German AID-registry). *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16(1): 22.
- [40] De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al: Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(3): 840-848.
- [41] Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, et al: Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9): 1693-1695.
- [42] Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al: Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; 22(1): 109-115.
- [43] Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1110-1117.
- [44] Bharucha KN, Brunner HI, Calvo Penades I, et al: Growth During Tocilizumab Therapy for Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-year Data from a Phase III Clinical Trial. *J Rheumatol* 2018; 45(8): 1173-1179.
- [45] Maude SL, Barrett D, Teachey DT, et al: Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J* 2014; 20(2): 119-122.
- [46] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(16): 1507-1517.
- [47] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al: Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124(2): 188-195.
- [48] Brudno JN, Kochenderfer JN: Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016; 127(26): 3321-3330.
- [49] Le RQ, Li L, Yuan W, et al: FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist* 2018; 23(8): 943-947.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt 98, 4032. telefon: 512/255-091. e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu. honlap: www.rheumatology.hu)

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A
1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.



HYRIMOZ®▼

ADALIMUMAB A SANDOZTÓL

» RA-ban klinikai vizsgálattal bizonyított hatásosság és biztonsági profil¹

» A SensoReady toll könnyen kezelhető²



▼ Ez a gyógyszer fokozott figyelmet igényel, mely lefelve van az a gyógyszerbiztonsági információk gyűjteményéből. Az egészségügyi szakemberek részére kiegészítő tájékoztatás bármilyen formában hozzáférhető az OGYÉH-n az online közzétett tájékoztatáson, a lefelve leírás alapján: <http://www.ogyeh.gov.hu/gyogyszerek/medicina/gyogyszerek/2013/1872.pdf> az old. 1. táblázatban gyűjteményben a 1872/1. táblázatban vagy az OGYÉH, 1372 Budapest, R. 430. leírás alapján.

Irodalom:

1. P. Willard et al.: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of a Proposed Adalimumab Biosimilar (OP2017) with Reference Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis. ABSTRACT NUMBER: 1936 2018 ACR/ARHP Annual Meeting
2. Bernd Tschier et al.: Patients' and nurses' preferences for autoinjections for rheumatoid arthritis: results of a European survey. Patient Preference and Adherence 2018; 12:1413-1424

Hyrimoz® 40 mg (adalimumab) oldatos injekció SensoReady előretöltött injekciós tollban

Bővebb információt olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésegészségügyi Intézet (www.ogyeh.gov.hu/gyogyszeradabazis/) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon.

Elérési útvonala: www.ogyeh.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Hyrimoz 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban; Keresés indítása: ikon vagy [Kísérőiratok](#) hiperlink.

A 9/1993. NM. rendelet alapján létező elszámolás alá eső határonyosított tartalmú, a felhasználásra jogosult intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő Központ kiadásában kerül kiadásra. **Bruttó fogyasztói ár:** 173 691 Ft. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!

Elérési útvonala: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának, gyógyszer/gyógyász/gyógyászati, egészségügyi szakembereknek, publikus gyógyszerforgalmazóknak, végleges, Publikus gyógyszerforgalmazó – lakossági tájékoztató.

Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá!

A dokumentum lezárásának időpontja: 2019. január 14. • SHYR566/01.19

SANDOZ A Novartis Division

Sandoz Hungária Kft. · 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.
Tel.: 430-2890 · Fax: 430-2899 · web: www.sandoz.hu

Hyrimoz®
adalimumab

Szemléletváltás a szisztémás vasculitisek kezelésében (ANCA-asszociált vasculitisek és óriássejtes arteritis)

MINIER TÜNDE

Pécsi Tudományegyetem, Reumatológiai és Immunológiai Klinika

ANCA-asszociált vasculitisek és óriássejtes arteritis (giant cell arteritis, GCA) esetén kiemelt szerepe van a betegség korai diagnosztizálásának, melyhez elengedhetetlen ezen ritka betegségek klinikumának részletes ismerete. A betegségek patomechanizmusának jobb megértése hatékony biológiai terápiák törzskönyvezéséhez vezetett ezekben a korábban magas mortalitású betegségekben: ANCA-asszociált vasculitisek bizonyos formáiban a rituximab, GCA-ban a tocilizumab került befogadásra. A korábban rendelkezésre álló szteroid- és cyclophosphamidkezelés hatástalansága esetén hatékony alternatívát jelentenek mind remisszióindukciós, mind fenntartó kezelésként alkalmazva. Az időben elindított hatékony kezeléseknél segítségével lehetővé vált a remisszió gyors elérése és fenntartása, a súlyos, életveszélyes szövődmények megelőzése, a tartós gyógyszeres kezelés toxicitásának és esetleges szövődményeinek csökkentése, valamint a betegek életminőségének megőrzése is. A képalkotó vizsgálatok fejlődésével az invazív diagnosztikus beavatkozás (érbiopszia) jelentősége a nagyér-vasculitisek esetén csökkent, kisérv-vasculitisekben a vasculitis igazolása szövettanilag főként az ANCA-negatív vagy atípusos esetekben még mindig nem kerülhető el. Ezen betegségek gondozása multidiszciplináris feladat, betegségtől függően az angiológus, pulmonológus, nefrológus, kardiológus, érsebész és egyéb társszakmák bevonását igényli a reumatológiai gondozás mellett. Tartós remisszió esetén is a betegek rendszeres követése javasolt a késői relapszus lehetősége miatt.

Kulcsszavak: szisztémás vasculitis, ANCA asszociált vasculitis, granulomatosis polyangitissal, óriássejtes arteritis, rituximab, tocilizumab

MINIER T: CHANGE OF APPROACH IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC VASCULITIDES (ANCA ASSOCIATED VASCULITIS AND GIANT CELL ARTERITIS)

Early diagnosis of disease plays an important role in the management of ANCA associated vasculitides and giant cell arteritis (GCA), which requires detailed knowledge of the clinical course of these orphan diseases. A better understanding of the pathomechanism of the disease has led to the approval of effective biological therapies in these diseases with previously high mortality: rituximab had been approved in some forms of ANCA-associated vasculitides, and tocilizumab in GCA. In case of failure of the previously available steroid and cyclophosphamide therapies, these biological therapies are an effective alternative as both remission-induction and maintenance therapy. Effective treatments initiated early allowed for the rapid achievement and maintenance of remission, the prevention of serious life-threatening complications, the reduction of toxicity and possible complications of long-term treatment, and the maintenance of patients' quality of life. With the development of imaging techniques the importance of invasive diagnostic intervention (artery biopsy) has decreased in case of large vessel vasculitis; histological confirmation of vasculitis in small vessels, mainly in ANCA negative patients or patients with atypical clinical picture, is still inevitable in some cases. The care of these diseases is a multidisciplinary task, and depending on the disease, requires the involvement of angiologist, pulmonologist, nephrologist, cardiologist, vascular surgeon and other related medical professions in addition to rheumatological care. Even in long-term remission, regular monitoring of patients is recommended due to the potential for late relapse.

Keywords: systemic vasculitis, ANCA associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, giant cell arteritis, rituximab, tocilizumab

Bevezetés

A szisztémás vasculitisek jellemzője az érfalban zajló, leukocyták által előidézett gyulladás, fibrinoid necrosis, mely az érfal károsodásához, érelzáródáshoz vagy aneurysmaképződéshez vezet. Az érintett ér mérete alapján elkülöníthető a kis, közepes és nagy erek gyulladása [1]. A vasculitis lehet elsődleges folyamat, de bizonyos betegségek (HBV-, HCV-fertőzés, egyéb fertőzések, szisztémás autoimmun kórképek, malignitások) és gyógyszer-vegyszer hatás (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentők, antibiotikumok, propylthiouracil) mellett is kialakulhat.

A hatékony kezeléshez elengedhetetlen az időben történő felismerés és a gyors differenciáldiagnosztika a különböző csoportokban alkalmazott különböző kezelési algoritmusok miatt.

A szisztémás vasculitisekre nagyon változatos tünetek jellemzőek attól függően, hogy milyen méretű ereket érint a gyulladás. Közös jellemzőjük a jelentős szisztémás gyulladás, amelyet a jelentősen gyorsult vörösvérsejt-süllyedés (Westergren-, We-) érték és CRP-emelkedés is tükröz, valamint az általános tünetek között gyakran szerepel a láz, jelentős fogyás, fáradékonyság. Hasonló tünetek hátterében azonban jelentősen eltérő prognózisú betegségek állhatnak.

ANCA-asszociált vasculitisek (AAV)

Az ANCA-asszociált vasculitisek a kis ereket, esetleg közepes ereket érintő vasculitisek, melyek 3 fő formája a granulomatosissal járó polyangitis (GPA), mikroszkopikus polyangitis (MPA) és az eosinophil granulomatosis polyangitisszel (EGPA) [1].

Mind a genetikai hajlam, mind a környezeti tényezők szerepet játszanak az AAV patogenezisében. A B-sejtek kiemelt szerepét feltételezik, melyek a granulomaképzésben is szerepet játszanak [2, 3]. A B-sejtek nemcsak az ANCA-szekretáló plazmasejtek prekursorai, hanem antigénprezentáló sejtként is működnek az autoreaktív T-sejtek számára, mellyel a T-sejt-aktivációt elindítják.

A hatékony kezelés előtt az ANCA-asszociált vasculitisek mortalitása 93% volt 2 éven belül, elsősorban veseelégtelenség és légzési elégtelenség miatt [4]. A szteroid bevezetése 1948-ban, a cyclophosphamid- (CPH-) kezelés bevezetése az 1960-as években, valamint a szupportív terápiák (pl. antihipertenzív kezelés, dialízis) a túlélést jelentősen javították, az 1 éves túlélést 90% fölé, a 10 éves túlélést 75%-ra növelték [5].

Granulomatosis polyangitisszel

A kis- és közepméretű artériákat érintő, immundepozitum nélküli nekrotizáló vasculitis, melyet a felső és alsó légutak érintettsége, valamint nekrotizáló glomerulonephritis jelle-

mez. Kezdetben főként a felső légutak granulomatosus gyulladása jelentkezik, ezt csak később követi a vasculitises laesiók megjelenése. A belső szervi érintettség nélküli formát limitált formának is nevezik az irodalomban. Gyakori tünete a középkorú betegekben jelentkező újkeletű orrvérzés, orrpökösödés, valamint a melléküregek krónikus gyulladása (előzmény nélküli makacs sinusitisek, otitis media, mastoiditis). A szövettani vizsgálat ebben a stádiumban már képes a GPA korai stádiumát igazolni. Később nyeregorr, illetve septumperforáció is kialakulhat a betegekben. A gyulladásos folyamat betörhet a szájüregbe fekélyképződést eredményezve, a retrobulbaris térbe exophthalmust okozva, a tracheába, hörgőkbe akár subglotticus szűkületet és következményes légzési elégtelenséget okozva.

A generalizált vagy szisztémás formánál a tüdőben megjelenő granulomatosus gyulladás kezdetben csak mellkas-HRCT-vel, majd akár mellkas-röntgenvizsgálattal is detektálható multiplex fix kerek árnyékokat eredményezhet, ennek első tünete a vérköpés lehet. Emellett gyakori a veseérintettség is, melyre a vizelet rutin vizsgálatakor észlelt mikroszkopos haematuria, valamint általában nem nephroticus mértékű proteinuria hívhatja fel a figyelmet, melyet gyorsan követhet a vesefunkció romlása. A szövettani vizsgálat capillaritist, fokális szegmentális fibrinoid nekrozist vagy diffúz nekrotizáló, félholdképződéssel járó glomerulonephritist mutat, melyben direkt immunfluoreszcenciával immundepozitumok nem detektálhatók („pauciimmun”). Időben elkezdett kezelés nélkül gyakran átmeneti vagy végleges hemodialízis válik szükségessé. Generalizált formában gyakori a vasculitis indirekt jeleként fellépő subfebrilitas, láz, izomfájdalom, arthralgia, esetleg arthritis.

Újkeletű perifériás mono- vagy polyneuropathia, cutan vasculitisek, ujjgangraenák szintén kialakulhatnak a betegség talaján.

Neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitestek (ANCA) pozitivitása igazolható a szisztémás GPA-s betegek 90%-ában, valamint a limitált GPA-s betegek kb. 50-80%-ában, mely főként cANCA- (PR3 ANCA-) pozitivitást jelent.

Mikroszkopos polyangitis

A kis erek nekrotizáló vasculitise, mely azonban nem jár granulomaképződéssel. Általános tünetek itt is előfordulhatnak fogyás, láz, gyengeség, étvágytalanság formájában. A betegségre a rapidan progrediáló, gyakran crescentképződéssel járó glomerulonephritis jellemző, a tüdőérintettség jóval ritkább, mint GPA-ban. Az alveolaris capillaritis jele itt is a vérköpés lehet, amely alveolaris haemorrhagia talaján alakul ki. Cutan vasculitis, polyneuropathia, gastrointestinalis tünetek is jelentkezhetnek.

Az MPA-s betegek nagyjából 90%-a MPO-ANCA-pozitív (a többiek ANCA-negatívak, vagy ritkán PR3-ANCA-pozitívak) [6].

Eosinophil granulomatosis polyangitisszel

A betegek anamnézisében általában asthma bronchiale, ritkábban allergiás rhinitis és tartós perifériás eosinophilia szerepel. EGPA gyanúját kelti, ha az ismert légúti allergiás betegnél újkeletű tartós gyulladásos eltérések, mellkas-röntgenfelvételen migráló infiltrátumok, vagy szisztémás, több szervet érintő tünetek jelentkeznek (polyneuropathia, petechiák, purpurák, arthritis, ritkán veseérintettség). A betegek mellkasi nyomásérzést, köhögést, neuropathiára utaló paraesthesiát, ízületi fájdalmat panaszolhatnak.

Az EGPA-s betegek csupán 30–40%-a ANCA-pozitív, főként perinukleáris ANCA- és MPO-ANCA-pozitivitás detektálható.

Kezelés

Kétlépcsős kezelési algoritmus javasolt, melyben az első 3–6 hónapban remisszióindukciós kezelés alkalmazása szükséges intenzív immunosuppresszív kezeléssel, majd a remisszió elérését követően egy hosszabb fenntartó immunosuppresszív kezelés folytatása javasolt. A fenntartó kezelés optimális hosszáról nem született egyelőre konszenzus, de a jelenlegi ajánlások legalább 24 hónapot javasolnak [7, 8].

Remisszióindukció

A remisszióindukciós kezelés során nagy dózisú glükokortikoid- (GC-) kezelést alkalmazunk parenteralis (ritkábban oralis, a magasabb kumulatív dózis miatt) cyclophosphamidkezeléssel, vagy GPA és MPA esetén az ezzel egyenértékű hatékonyságú rituximab- (RTX-) kezeléssel [8].

A GC dózisára és az alkalmazás időtartamára vonatkozóan nincs konszenzus ajánlás [9]. A nagy dózisú szteroid kezelés azonban az AAV-s betegek jelentős morbiditásához is hozzájárul [10]. A szteroidkezelés általában pulzus methylprednisolon kezelés formájában történik (7,5–15 mg/kg/nap, max. 1000 mg/nap) 1–3 napig, melyet 1 mg/kg (max. 80 mg) prednisonequivalens kezelés követ további 2 hétig, majd 2 hetente 10%-kal fokozatosan csökkentve a szteroid dózisát napi 5 mg dóziséig nagyjából a kezelés 5. hónapja környékén. Egyes centrumok 6 hónap után leállítják a kezelést, mások kis dózisban (5 mg/nap) tovább folytatják hónapokig, esetleg éveig.

A PEXIVAS vizsgálat előzetes eredményei alapján a szteroid gyorsabb ütemű csökkentése mellett a 3 éves túlélési adatok és vesefunkció értékei megegyeznek a lassúbb szteroidcsökkentő csoportokkal, azonban az első évben jelentkező súlyos fertőzések száma kevesebb az első csoportban [6, 11].

A cyclophosphamidkezelést oralisan (2 mg/kg/nap, maximum 200 mg/nap, 3–6 hónapig) vagy gyakrabban intravénásan (15 mg/kg/pulzus, maximum 1200 mg dózisban,

általában 2 hetente az első 3 alkalommal, majd 3 hetente a következő 3–6 adásnál) javasolt alkalmazni [8].

A CPH-kezelés dózisát (oralis vagy parenteralis egyaránt) 25–50%-kal csökkenteni kell beszűkült vesefunkció esetén és/vagy 60 éves kor felett. A parenteralis CPH-kezelést kapó betegeknél hólyagvédelem szempontjából a bőséges hidratálás mellett mesnakezelés alkalmazása is javasolt minden alkalommal [12].

A rituximabot először az elérhető terápiára rezisztens vasculitis betegeknél próbálták ki, majd a sikeres kezelés nyomán két randomizált kontrollált tanulmány alapján első biológiai terápiaként 2011-ben előbb Amerikában, majd 2013-ban Európában is törzskönyvezték GPA és MPA vasculitisben [13]. A rituximab indukciós dózisa vasculitisben 375 mg/m² heti 1 alkalommal alkalmazva 4 héten keresztül.

A rituximab kiméra monoklonális antitest, amely egy humán IgG1 molekula humanizált α -könnyűláncsal és egér variábilis kötőrégióval. Specifikusan kötődik a B-lymphocyták korai alakjainak és egyes érett B-sejteknek a felszínén expresszált CD20 membránfehérjéhez. A kapcsolódás által indukált apoptózis révén, komplementfüggő citotoxicitás és antitestfüggő celluláris citotoxicitás mechanizmussal, granulocyták, macrophagok és természetes ölősejtek közreműködésével pusztítja el a célsejtet. Ennek eredménye, hogy a rituximab infúzió beadása után 24–48 órával a CD20+ B-sejtek száma csökken, és csak 6–9 hónap múlva tér vissza a kiindulási szintre.

A rituximab gyakran előnyt élvez a CPH-kezeléssel szemben, mivel nem befolyásolja a fogamzóképeséget, nem növeli a hólyagtumor és egyéb tumorok kockázatát, valamint hatékonyabb lehet relabáló PR3-ANCA-pozitív vasculitisben.

Magyarországon a jelenlegi finanszírozási protokoll remisszióindukciós kezelésként ANCA-asszociált GPA-ban és MPA-ban, cyclophosphamidkezelés hatástalansága vagy kontraindikációja (haemorrhagiás cystitis, cytopeniák, malignitás) esetén engedélyezi a rituximabkezelést.

Az ajánlások szerint CPH remisszióindukciós kezelés elégtelen hatása esetén RTX-re váltás javasolt és fordítva, RTX nem kellő hatásossága esetén CPH-kezelés indítása javasolt [8].

EGPA-ban belső szervi érintettség esetén szteroid- és cyclophosphamidkezelés javasolt. Az RTX EGPA-ban jelenleg nincs törzskönyveztve, hatékonyságával kapcsolatos vizsgálatok folyamatban vannak.

A Pneumocystis jiroveci pneumonia nagyobb kockázata miatt a szteroid- és RTX- vagy CPH-kezelést kapó betegeknél profilaktikus terápia javasolt trimethoprim/sulfamethoxazol, allergia esetén dapson, vagy atovaquon alkalmazásával [14]. A trimethoprim/sulfamethoxazol profilaktikus dózisban szintén csökkentheti a súlyos fertőzések számát [15].

A plazmaferézis helye súlyos GPA-ban, MPA-ban és ritkábban EGPA-ban veseérintettséggel és/vagy súlyos alveolaris haemorrhagiával évek óta vitatott. A 2016-os AAV ajánlásban

plazmaferézis kiegészítő kezelés megfontolható >500 µmol/l szérumkreatinin-szint, valamint diffúz pulmonalis haemorrhagia társulása esetén [8]. Emellett plazmaferézis alkalmazását javasolják kiegészítő kezelésként ANCA-asszociált vasculitis – glomerularis basalis membrán elleni antitest okozta glomerulonephritis társulása esetén is [16]. A PEXIVAS tanulmány két különböző szteroidcsökkentési sémát, valamint plazmaferézissel, illetve plazmaferézis nélküli kezelést hasonlított össze súlyos vese- és/vagy tüdőérintettségben szenvedő GPA-s és MPA-s betegekben. Az előzetes eredmények alapján a plazmaferézis nem javította a túlélést és/vagy a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt. A plazmaferézis mégis szóba jöhet súlyos alveolaris haemorrhagiás betegekben, akik nem reagálnak a konvencionális remisszióindukciós kezelésekre, azonban a várható kimenetel így is kétséges.

A limitált GPA-s betegek (nem súlyos belső szervi érintettség veszélyével) megtartott vesefunkcióval kezdetben kaphatnak szteroid- és MTX-kezelést, de a CPH-val ellentétben az MTX-et több mint 12 hónapig kell alkalmazni (az optimális időtartam ismeretlen) [17]. A mycophenolat mofetil (MMF-) kezelés nem súlyos (limitált) betegségben szenvedőknél alternatív indukciós kezelésként javasolt, főként az MPO-ANCA-pozitív betegeknél, akiknél a relapszus kockázata kisebb [18, 19].

Az intravénás immunglobulin (IVIG-) kezelést ugyancsak alkalmazták cyclophosphamidkezelés kiegészítéseként vagy nem súlyos esetek kezelésében, és némi hatékonyság tapasztalható volt, bár leggyakrabban ez átmenetinek bizonyult [20, 21].

Jelenleg a remisszió aránya 6 hónapnál kb. 80–90%. Az 1 éves mortalitás tovább javult a biológiai terápia bevezetésével, de továbbra sem elhanyagolható (5–10%), melynek hátterében az alapbetegség, illetve a korai fertőzések állnak leggyakrabban [22, 23].

Fenntartó kezelés

A fenntartó kezelés GPA és MPA esetén lehet azathioprin (AZA) (2 mg/kg/nap per os), methotrexat (0,3 mg/kg/hét maximum 25 mg/hét dózisra emelve, per os vagy subcutan), mycophenolat mofetil (2–3 g/nap per os), vagy a fenntartó kezelésként is törzskönyvezett rituximab [8, 24–29].

Az induláskor súlyos EGPA fenntartó kezelésére nincsenek meggyőző vizsgálatok.

A fenntartó kezelést a betegség remisszióba kerülését követően, általában 6 vagy 9 parenteralis CPH infúziós kezelést követően, 3–6 hónap oralis CPH-kezelést követően, vagy 4–6 hónappal az utolsó RTX infúziós kezelést követően javasolt indítani. Az MMF kevésbé volt hatékony fenntartó kezelésként az azathioprinhoz képest GPA és MPA esetén, de használható, ha valakinél az AZA vagy MTX ellenjavallt, nem tolerálható vagy korábban relapszus jelentkezett a kezelés mellett [26, 27]. A MAINRITSAN vizsgálat kimutatta, hogy a

rituximab (500 mg iv. 2 hét különbséggel a 4. hónapban, majd 6 havonta 500 mg dózisban további 3 alkalommal) hatékonyabban előzte meg a major relapszusokat GPA-ban (28 hónapnál 5% RTX-kezelés, 29% AZA-kezelés mellett), és vélhetően MPA-ban is [28]. Így az FDA 2018-ban törzskönyvezte a rituximabot fenntartó kezelésként a remisszió elérését követően.

A remisszióindukciós rituximabkezelést követően a fenntartó kezelést leghamarabb 16 héttel az utolsó rituximab infúzió után lehet megkezdeni. A remisszió egyéb standard immunszuppresszív szerekkel történő indukcióját követően a fenntartó RTX-kezelést a remisszió elérését követő 4 hetes időszak alatt kell megkezdeni.

Az RTX-et két 500 mg-os intravénás infúzióban kell beadni két hét különbséggel, majd ezt követően hathavonta egy 500 mg-os intravénás infúziót kell adni. A betegeknek a remisszió (klinikai jelek és tünetek hiánya) elérése után még legalább 24 hónapig kell RTX-et kapniuk. Azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a relapszus kockázata, a kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hosszabb ideig tartó fenntartó terápiát, mely akár 5 év is lehet. Az RTX beadása előtt az immunglobulinszintek monitorozása is javasolt, mivel a kezelés mellett hypogammaglobulinaemia alakulhat ki, mely megnövelheti az infekciós szövődmények kockázatát [8].

Amennyiben az első vonalban választott fenntartó kezelése nem alkalmazható mellékhatás vagy egyéb ok miatt, leflunomidkezelés is szóba jöhet (20 mg/nap per os) [8].

A fenntartó kezelés optimális időtartama (GC és/vagy az előzőekben felsorolt készítmények esetén) nem ismert, és változhat a beteg és a betegség függvényében.

Egyéb terápiás megfontolások

Az EGPA esetében relabáló vagy terápiarefrakter, nem súlyos betegségben és/vagy szteroiddependens asthmában vagy fül-orr-gégészeti érintettségben egyéb készítmények is szóba jöhetnek, például az IL-5 elleni antitestek (mepolizumab), az IL-5-receptor elleni antitestek (benralizumab) vagy IgE elleni antitestek (omalizumab). Jelenleg egyedül a mepolizumab van törzskönyvezve EGPA-ban az FDA által [30–32].

Óriássejtes vasculitis (GCA)

A nagyér-vasculitisek csoportjába tartozó betegség esetén a korai diagnózis és az időben elindított hatékony terápia kiemelten fontos a betegség kezelésében, valamint a szövődmények (például irreverzibilis vakság, aortaaneurysma vagy érszűkület) megelőzésében. A betegség idősebb korban, 50 év felett indul, az aortaív cranialis ágait érinti, de az aortaív egyéb erei, így az a. subclaviák, a. brachialisok, akár a felső végtagi artériák, hasi aorta, renalis artériák, ritkán a femoralis és poplitealis erek is érintettek lehetnek.

A diagnózis felállításában a típusos klinikai tünetek mel-

lett a képkalkító vizsgálatoknak, valamint laborvizsgálatoknak van fontos szerepük, a korábban gyakran végzett a. temporalis biopszia a képkalkító vizsgálatok fejlődése óta háttérbe szorult.

Klinikai tünetek

GCA-ra típusos klinikai tünet az idősebb betegben jelentkező újkeletű, tartós fejfájás, ami gyakran a halántéktáji régiót érinti, esetleg egy korábbi hullámzó jellegű fejfájás jellegének, intenzitásának, lokalizációjának megváltozása, tartóssá válása. A konstitucionális tünetek (>2 kg-os fogyás, láz, fáradékonyság, éjszakai verejtékezés) szintén gyakori bevezető tünetek. A rágási claudicatio vagy nyelvclaudicatio rágás közben jelentkező fájdalmat jelent, mely nyugalomban szűnik, és mely a megnövekedett oxigénszükségletet kielégíteni nem képes gyulladt erek miatti relatív ischaemiából adódik. Akut látászavar, például amaurosis fugax, akut látásvesztés vagy diplopia is jelentkezhet. Polymyalgia rheumatica tüneteinek társulása újkeletű fejfájás esetén szintén GCA gyanúját kell felkeltse. Polymyalgia rheumatica az óriássejtes arteritis betegek mintegy felében diagnosztizálható. Végtagi claudicatio a gyulladásban levő erek stenosisa miatt szintén kialakulhat [33].

Fizikális vizsgálat

Fizikális vizsgálat során feltűnő lehet az arteria temporalis egy vagy mindkét oldali fokozott kirajzolódása a halántéktájon, mely nyomásra érzékeny, köteges tapintatú lehet, esetenként csökkent pulzációval. A hajas fejbőr érzékennyé válhat érintésre. Az erek (főként az a. axillaris) felett esetenként zörej hallható. Gyengébb lehet a pulzus a felső végtagokon, a vérnyomásértékek csökkenhetnek. Szemészeti vizsgálaton anterior ischaemiás opticus neuropathiát, a szemmozgató ideg bénulását, az arteria centralis retinae elzáródását, a retinalis artéria ágainak elzáródását észlelhetik.

Amennyiben az óriássejtes vasculitis gyanúja felmerül a klinikai tünetek és egyéb okkal nem magyarázható gyulladásos laboreltérések alapján egy általában 50 éves korú vagy idősebb betegben, a beteget a betegség diagnosztikájában és kezelésében járatos centrumba kell sürgősséggel utalni. Akut látásromlás esetén sürgős szemészeti vizsgálat is szükséges az esetleg szóba jövő egyéb kórállapotok kizárása céljából. A korai diagnózis és kezelés indítása jelentősen csökkentette az irreverzibilis látáskárosodás kockázatát [34].

A tipikus tünetekkel, gyulladásos laboratóriumi eltérésekkel, illetve kezdődő látászavarral jelentkező beteget már a centrumba utalással egy időben el kell kezdeni kezelni glükokortikoiddal, mivel nagyon nagy a vakság kialakulásának a kockázata, mely napokon/heteken belül bekövetkezhet.

Néhány napos szteroidkezelés még nem befolyásolja a további vizsgálatok eredményét, azonban elhúzódó alkalmazása jelentősen csökkentheti azok szenzitivitását.

További vizsgálatok

A nagyér-vasculitis gyanúját további képkalkító vizsgálatokkal vagy szövettani vizsgálattal kell megerősíteni.

2018-ban született egy EULAR ajánlás a nagyér-vasculitis képkalkító diagnosztikájáról, mely az érfal gyulladásos eltéréseinek kimutatására temporalis és egyéb cranialis erek esetén Doppler-ultrahang- vagy MR-vizsgálat, az aorta és az extracranialis erek vizsgálatára ultrahang-, CT-, PET-CT- vagy MR-vizsgálat elvégzését javasolja [35].

A korábbi ajánlás még az arteria temporalis biopszia elvégzését szorgalmazta óriássejtes vasculitis gyanú esetén, azonban azóta igazolódott, hogy a képkalkító vizsgálatok és a biopszia diagnosztikus ereje egyforma megfelelő szaktudással rendelkező emberek kezében [35].

Sem a képkalkító, sem a biopszia nem pozitív minden betegben. Ilyenkor az óriássejtes vasculitis feltételezett diagnózisa állítható fel, azonban a betegség követése során ennek igazolására vagy revíziójára kell törekedni. A temporalis artériák ultrahangos és MR-vizsgálata 77%-ban, illetve 73%-ban pozitív a klinikailag óriássejtes arteritisnek tartott esetekben [36, 37].

Az a. temporalis biopszia diagnosztikus szerepét az ultrahangos bejelölés sem javította [38]. A biopszia minimum 1 cm (de akár 2 cm) hosszú kellene legyen, az ellenoldali artéria kombinált vizsgálata sem növeli szignifikánsan a pozitív eredményt, ezért rutinszerű kétoldali biopszia végzése nem javasolt [33].

A We és a CRP rendszerint emelkedett GCA-ban; nagyon ritka (<3%), hogy egyik érték sem emelkedett.

Atípusos, a jelenlegi betegségdefiníciókkal nem kompatibilis klinikai kép esetén alternatív diagnózisra, vagy egyéb betegséggel történő társulásra is gondolni kell, mint például IgG4-asszociált betegségben jelentkező aortitis, ANCA-asszociált vasculitishez társuló nagyér-vasculitis, egyéb vasculitis (pl. Behçet-szindróma) vagy egyéb betegségekhez társuló vasculitis (pl. spondylarthropathiák, relabáló polychondritis, fertőzések mellett) [1].

Kezelés

Remisszióindukció

Remisszióindukció céljából nagy dózisú szteroid (40–60 mg/nap prednisonkvivalens) azonnali indítása javasolt. Amennyiben a betegség nyugalomba került, 2–3 hónap alatt javasolt a szteroid dózisának fokozatos csökkentése 15–20 mg/nap dózisa és 1 év után ≤5 mg/nap dózisa [33]. A szakértői vélemény szerint a szteroid teljes elhagyása GC monoterápia esetén nagyjából 2 év vagy akár hosszabb kezelés után valósítható meg.

Azoknál a betegeknél, akiknél frissen alakult ki akut látásvesztés vagy amaurosis fugax, iv. 0,25–1 gramm methyl-

prednisolon 3 napig történő alkalmazása mérlegelhető, bár csak kevés retrospektív adat támogatja ezt az ajánlást [39, 40]. Szemészeti tünetek hiányában ilyen jelentős dózisu kezelés adása nem javasolt.

A GC dózisának csökkentése mellett definíciótól függően a betegek 34–75%-ában relapszus következik be (CRP-emelkedés és klinikai tünetek értékelése függvényében), mely a GC dózisának visszaemelését vagy újraindítását teszi szükségessé, ami tovább emeli a GC kumulatív dózisát, ezáltal a szteroidasszociált mellékhatások (pl. szteroidindukált osteoporosis, diabetes mellitus, hypertonia, dyslipidaemia, infekciós szövődmények, myopathia, glaucoma, cataracta, hypadenia) kockázatát [41, 42].

Terápiarezisztens betegség, relapszusok, GC-mellékhatás jelenléte vagy nagy kockázata esetén tocilizumab- (TCZ-) kezelés (biológiai terápia) alkalmazása javasolt a glükokortikoidok fokozatosan csökkenő adagokban történő alkalmazásával kombinálva. A glükokortikoidok elhagyását követően a tocilizumab önmagában is alkalmazható [33, 43].

A tocilizumab humanizált, minimális egér Fab komponenset tartalmazó, IL-6-receptor elleni IgG1 izotípusú monoklonális antitest, amely gátolja az IL-6 kötődését a sejtfelszíni és szolubilis IL-6-receptorhoz. Az IL-6 – a TNF- α -hoz hasonlóan – pleiotrop citokin, amely szerepet játszik a gyulladásban és a vérvérvzésben. Az IL-6 a B-sejtek egyik fő növekedési faktora, így az IL-6-gátlás sok tekintetben átfed a B-sejt-gátlással. Az IL-6 emellett alapvető szerepet játszik az autoreaktiv T-sejtek aktivációjában, az antitestképzés stimulálásában és a gyulladásos mediátorok felszabadulásában. Farmakokinetikai vizsgálata során a TCZ csökkentette az akut fázis fehérjék (CRP, szérumamyloid A) termelődését.

Két randomizált kontrollált vizsgálat alapján a TCZ-kezelés társítása jelentősen csökkentette a relapszus kockázatát és a kumulatív szteroiddózsát a szteroid monoterápiához képest, a szteroidkezelés a szteroid monoterápiában részesülő betegekhez képest több betegnél vált elhagyhatóvá [44, 45]. A TCZ-t kapó betegek életminősége és fáradékonysága is szignifikánsan javult a GC monoterápiában részesülő betegekhez képest [46]. Ezek alapján a heti 1 nap alkalmazott 162 mg-os tocilizumab subcutan kezelést 2017-ben Amerikában, 2018-ban Európában is törzskönyvezték óriássejtes arteritisben.

A TCZ-kezelés időtartamát illetően egyéni mérlegelés alapján kell dönten, mivel jelenleg ezzel kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre hosszú távú vizsgálati adatok. Egy éves TCZ-kezelés mellett a betegek 56%-a került tartós remisszióba a GACTA vizsgálat eredményei alapján, ezért ennyi ideig mindenképp javasolt a kezelés folytatása [47], ezt követően a relapszus veszélye miatt egyénre szabottan, a betegség aktivitása alapján javasolt a folytatás [43]. TCZ-kezelés mellett – tekintettel arra, hogy a készítmény hatékonyan gátolja az akut fázis reakciót a májban a CRP-szintézis gátlásával – a relapszusok felismerésében a laborvizsgálat nem elégséges, tünetorientált betegkövetésre van szükség.

Összesen 3 randomizált kontrollált vizsgálat történt több mint 20 évvel korábban, melyben kis dózisu (heti maximum 15 mg per os) methotrexatkezelés hatékonyságát vizsgálták óriássejtes vasculitisben. Ezekből egy vizsgálatban érték el az elsődleges célpontot, azonban egy metaanalízis alapján, mely a 3 vizsgálat összes betegének adatait dolgozta fel, ez a készítmény is hatékony lehet az első és második relapszus kivédésében, nagyobb volt a kezelés mellett a szteroidmentes ≥ 24 hetes remisszió, valamint kisebb a szteroid kumulatív dózisa a szteroid monoterápiához képest, a mellékhatások gyakorisága viszont nem növekedett a placebo csoporthoz képest [48].

Így tehát a 2018-as ajánlás alapján az MTX-kezelés is szóba jön alternatívaként, a jelenlegi klinikai gyakorlatban megszokott nagyobb dózisban [33].

Az MTX és a TCZ hatékonyságát óriássejtes arteritisben összehasonlító tanulmány nem született, a relapszus kockázatának és a szteroid kumulatív dózisának csökkentésében azonban a randomizált klinikai vizsgálatok alapján a TCZ hatékonyabbnak tűnik, nagyobb eséllyel képes klinikailag releváns hatást elérni. A tocilizumab mellett nagyobb esély mutatkozik a szteroid leépítésére, akár elhagyására a remisszió fenntartása mellett.

Major relapszus esetén (ischaemiás jelek vagy tünetek esetén vagy progrediáló érgyulladás esetén) a GC visszaadása vagy visszaemelése javasolt remisszióindukciós dózisban. Enyhe relapszusok esetén a GC dózisának visszaemelése javasolt legalább a legkisebb korábban még hatékony dózissal (esetleg 5–15 mg-mal ezen felüli dózissal). Ismétlődő relapszusok esetén kiegészítő terápia indítása vagy módosítása javasolt [33].

Egyéb kezelési stratégiák

A trombocytáaggregáció-gátló vagy antikoaguláns kezelés rutinszerű alkalmazása nem javasolt nagyér-vasculitisek esetén, ha egyéb társbetegség nem indokolja (pl. koszorúér-betegség, cerebrovascularis betegség), mivel az utóbbi években történt vizsgálatok nem erősítették meg ezek egyértelmű védőhatását [49]. Speciális esetekben (vascularis ischaemiás szövődmények vagy magas cardiovascularis rizikó esetén) egyéni alapon javasolt a trombocytáaggregáció-gátló/antikoaguláns kezelés mérlegelése [33].

Nagyér-vasculitisekben az elektív endovascularis vagy rekonstruktív beavatkozást tartós remisszió esetén javasolt elvégezni. Az artériadissectio vagy kritikus vascularis ischaemia azonban sürgős érsebészeti beavatkozást igényel függetlenül az alapbetegség aktivitásától.

Tekintettel arra, hogy a GCA döntően idősebb korosztályt érint, fontos a betegség indulásakor a társbetegségek feltérképezése is (hypertonia, dyslipidaemia, diabetes mellitus), ezek rendszeres monitorozása, valamint az immunszuppresszív kezeléssel párhuzamosan az osteoporosis prevencióját

szolgáló kezelés indítása (legalább kalcium- és D₃-vitaminpótlás formájában), valamint osteoporosis irányú mihamarabbi kivizsgálás elvégzése. Az immunuszuppresszív kezelés miatt a védőoltások alkalmazása (influenza, lehetőség szerint pneumococcus) is nagy jelentőségű.

Összefoglaló megjegyzések

Összeségében fontos kiemelni, hogy ANCA-asszociált vasculitisekben és és óriássejtes arteritisben kiemelt szerepe van a betegség korai diagnosztizálásának, és a szövődmények kialakulásának veszélye miatt a korán bevezetett célzott terápiának. A betegségek patomechanizmusának jobb megértése hatékony biológiai terápiák törzskönyvezéséhez vezetett ezekben a korábban nagy mortalitású betegségekben: ANCA-asszociált vasculitisek bizonyos formái-ban a rituximab, GCA-ban a tocilizumab került befogadásra. A korábban rendelkezésre álló standard kezelések mellett hatékony alternatívát jelentenek mind remisszióindukciós, mind fenntartó kezelésként alkalmazva.

A közlemény megjelenését a Roche Magyarország Kft. támogatta.

HU/RA/1119/0018

IRODALOM

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1-11.
- [2] Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, et al: B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7): 859-64.
- [3] Krumbholz M, Specks U, Wick M, et al: BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun* 2005; 25(4): 298-302.
- [4] Frohnert PP, Sheps SG: Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 43(1): 8-14.
- [5] Basu N, McClean A, Harper L, et al: The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 207-11.
- [6] Pagnoux C, Mendel A: Treatment of systemic necrotizing vasculitides: recent advances and important clinical considerations. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(9): 939-49.
- [7] Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al: BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2306-9.
- [8] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1583-94.
- [9] Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al: Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(8): 1166-73.
- [10] Turnbull J, Harper L: Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(3): 391-401.
- [11] Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al: Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 73.
- [12] Monach PA, Arnold LM, Merkel PA: Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(1): 9-21.
- [13] Smith RM, Jones RB, Jayne DR: Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(2): 210.
- [14] Cohen Tervaert JW: Trimethoprim-sulfamethoxazole and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(4): 388-94.
- [15] Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(10): 1440-7.
- [16] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(2): 139-274.
- [17] De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2461-9.
- [18] Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(3): 399-405.
- [19] Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al: Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(7): 1021-8.
- [20] Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93(7): 433-9.
- [21] Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al: Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58(1): 308-17.
- [22] Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al: Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 488-94.
- [23] Wallace ZS, Lu N, Unizony S, et al: Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45(4): 483-9.
- [24] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al: Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359(26): 2790-803.
- [25] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 36-44.

- [26] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al: Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(21): 2381-8.
- [27] Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA, et al: Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(4): 337-41.
- [28] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371(19): 1771-80.
- [29] Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al: Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(11): 3760-9.
- [30] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al: Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376(20): 1921-32.
- [31] Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al: Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011; 155(5): 341-3.
- [32] Pagnoux C: Churg-Strauss syndrome: evolving concepts. *Discov Med* 2010; 9(46): 243-52.
- [33] Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al: 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215672>.
- [34] Patil P, Williams M, Maw WW, et al: Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(2 Suppl 89): S-103-6.
- [35] Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(5): 636-43.
- [36] Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, et al: Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open* 2018; 4(1): e000612.
- [37] Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, et al: Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2574-8.
- [38] Germano G, Muratore F, Cimino L, et al: Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(3): 400-4.
- [39] Chan CC, Paine M, O'Day J: Steroid management in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(9): 1061-4.
- [40] Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH: Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(4): 355-67.
- [41] Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, et al: Incidence of outcomes potentially associated with corticosteroid therapy in patients with giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(5): 650-6.
- [42] Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, et al: Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(6): 819-27.
- [43] Tocilizumab SmPC www.ema.europa.com.
- [44] Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al: Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 317-28.
- [45] Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10031): 1921-7.
- [46] Strand V, Dimonaco S, Tuckwell K, et al: Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 64.
- [47] Stone JH, Klearman M, Collinson N: Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1494-5.
- [48] Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al: Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8): 2789-97.
- [49] Martinez-Taboada VM, Lopez-Hoyos M, Narvaez J, et al: Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014; 13(8): 788-94.

(Dr. Minier Tünde, Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinika, 7632 Pécs, Akác u. 1.; e-mail: minier.tunde@pte.hu)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



BIOIBERICA

Kiváló, non-invazív lehetőség az ízületi folyadék összetételének helyreállítására!

**Szájon át adható, bélrendszeren keresztül felszívódó,
klinikai tesztelt Hyal-Joint® hialuronsav**



Szervezetünkben az életkor előrehaladtával kevesebb hialuronsav termelődik, a kötőszövetek rugalmassága, illetve az ízületi folyadék viszkozitása csökken, ezért fájdalmas ízületi gyulladás, porckárosodás alakulhat ki - arthrosis, melynek az injekciós kezelés volt eddig az egyik hatékony megoldása.

A spanyol Bioiberica gyógyszeralapanyag-gyártó cég áttörést ért el a bélrendszeren keresztül felszívódó hialuronsav kutatásban.

Természetes alapanyagból egy újfajta szabadalmaztatott eljárással, előállította a **Hyal-Joint®** nevű hatóanyagot, kapszula formájában!

A **Hyal-Joint®** hialuronsav szájon át történő szedésének előnyei:

- Az összes ízületnél kifejtheti hatását, egyben segíthet a kötőszövetek víztartalmát, rugalmasságát regenerálni, fenntartani.
- Egyszerű, költséghatékony alkalmazás.
- Tudományos kutatások, klinikai tesztek igazolták, hogy a **Hyal-Joint®** hialuronsav hatásosabb a fermentációs eredetű hialuronsavnál.
- Jól felszívódik a patkóbélből, gyulladáscsökkentő és porcvédő hatású.
- A **Hyal-Joint®** szedése növelheti az ízületi folyadék viszkozitását, így az ízületek ismét aktívak és fájdalommentesek lehetnek!

A lateráni egyházi épületegyüttes

KRUTSAY MIKLÓS

Az ókori Rómában a Caelius-domb DK-i oldalán állt a gazdag Lateranus patriciuscsalád palotája, amelyet Nero császár elkobozott. Ezt a területet Nagy Konstantin császár 311-ben az egyháznak ajándékozta.

Itt épült fel a császár adományából a IV. sz. elején a pápai palota és a lateráni bazilika. Az utóbbi a pápának, mint Róma püspökének székesegyháza, és ahogyan bejárata mellett latin nyelven olvasható: *Omnium urbis et orbis ecclesiarum mater et caput* (A Város és a világ összes templomának anyja és feje). Hivatalos neve: a Legszentebb Üdvözítő, Keresztelő Szt. János és Szt. János evanglista temploma. A történelem folyamán a Rómát megszálló idegen csapatok (vizigótok, vandálok, szaracénok, normannok) többször kifosztották, a XIV. sz.-ban kétszer vált tűzvész martalékává, földrengés is sújtotta, sok műkincse és síremléke megsemmisült, de mindig újjáépítették. Pamphili X. Ince pápa F. Borromininek adott megbízatást, hogy az 1650-es jubileumi évre felújítsa. Késő

barokk homlokzatát, amelyet Jézus, a két Szt. János és 12 egyházatya 7 m magas szobra díszít, a firenzei Alessandro Galilei építette (1735, 1. ábra). Öt kapuja van. A középső, antik bronzkaput a Forum Romanumon álló Curia épületéről hozták át ide (2. ábra). A befalazott szent kaput csak minden jubileumi évben nyitják meg.

A 130 m hosszú, öthajós, eredetileg ókeresztény stílusú, oszlopos bazilika 19 m széles főhajójának kazettás, aranyozott famennyezete faragással gazdagon díszített (3. ábra). Cosmata stílusú mozaikpadozatát a XV. sz.-ban újjátették fel. A hajó oszlopait Borromini páronként egy-egy vaskos pillérbe foglalta. Ezekbe zöld márványoszlopokkal határolt falfülkéket süllyesztett, (edikulákat képezve) amelyekben utóbb az apostolok kb. 4,5 m magas, fehérmárvány szobraikat helyezték el. Elkészítésükre XII. Kelemen pápa íratott ki pályázatot a XVIII. sz. elején. Jobbról előre haladva a szobrok a következő apostolokat ábrázolják: Szt. Júdás Tádé, Szt. Máté, Szt. Fülöp,



1. ábra
A lateráni bazilika



2. ábra
A székesegyház bronzkapuja



4. ábra
II. Szilveszter síremléke



3. ábra
A bazilika főhajója

Szt. Tamás, id. Szt. Jakab és Szt. Pál. A harmadik pillért megke-
rülve, annak külső oldalán II. Szilveszter pápa (†1003) sírem-
lékét találjuk (4. ábra). A sárga, sienai márvánnyal keretezett
emlékművet a magyar Nalder Gyula tervezte. A rajta látható
domborműveket Damkó József alkotta (1909). A felső Madon-
nát Magyarország királynőjeként ábrázolja. Az alsó dombor-
mű azt a jelenetet mutatja, amikor a pápa a Szt. István kirá-
lyunknak adományozott koronát átadja a magyar küldöttség-
nek. Az alsó kőlapon a latin sírfeliratot még IV. Sergius pápa
fogalmazta. A római néphit szerint a kő verejtékezik és mö-
güle csontok zörgése hallatszik, amikor egy pápa halálán van.

A főoltár baldachinja feletti ketrecszerű, rácsos szekrény-
ben Szt. Péter és Szt. Pál apostol koponyacsont-ereklyéit őrzik.
Az oltár előtti, sülyesztett konfesszióban V. Márton pápa
bronz domborművel fedett sírja (S. Ghini, 1432, 5. ábra). Az
apsziszban áll a pápák püspöki trónja. (Régen a Vatikánban
megválasztott pápát a possesszióknak nevezett ünnepség-
ben, a városon áthaladó, lovas felvonulásban kísérték ide,
hogy trónját elfoglalja.) Az apszisboltozat IV. sz.-i mozaikját a
XIII. sz.-ban Jacopo Torriti és Jacopo da Camerino újíttotta fel.
IV. Miklós pápa két ferencrendi szentet és önmagát is bele-
vétette a képbe, kisebb alakban. 1884-ben, az apszis átépíté-
sekor, az egészet rekonstruálták.



5. ábra
V. Márton pápa sírlapja

Innen bal oldalra áttérve az első apostolszobor Szt. Péte-
ré. Utána, a mellékhajókon áthaladva, egy kijáráshoz jutunk,
amely a bazilika kerengőjéhez (chiostro) vezet. A négyzet ala-
kú udvart körülvevő, színes márványberakásos, karcú osz-
loppárokkal határolt folyosót a XIII. sz.-ban a Vassallettus mű-
vészcsalád tagjai építették (6. ábra). Most kötárul szolgál. (Ha-
sonló kerengőt láthatuk a Szt. Pál Bazilika mellett is.)



6. ábra
A lateráni kerengő



7. ábra
Szt. Simon szobra (F. Moratti)

A főhajóba visszatérve az apostolszobor-sorozat Szt. András szobrával folytatódik, majd Szt. Jánosé, id. Szt. Jakabé, Szt. Bertalané és Szt. Simoné következik. Bertalan saját, lenyűzött bőrét, Simon a fűrészt, vértanúságának eszközét tartja kezében (7. ábra).

A bazilika jobb oldalához a lateráni palota csatlakozik (1. ábra). A bazilikával egykorú, régi pápai palota állapota ezer év alatt annyira leromlott, hogy az Avignonból 1377-ben viszszerült XI. Gergely székhelyét a Vatikánba tette át. A palotát csak 1589-ben építette újjá Domenico Fontana. A római egyházmegye érseki helynökségén kívül a freskókkal és gobelinekkel díszített pápai lakosztálynak, valamint a régi pápai udvartartás és katonaság emlékeit őrző Vatikáni Történelmi Múzeumnak ad helyet (belépődíj). Vele átellenben áll a Scala Santa épülete (D. Fontana, 1589, 8. ábra). A benne lévő, 28



8. ábra
A Scala Santa épülete

fokos szent lépcső (az öt, párhuzamos lépcsősor közül a középső) a hajdan pápai palota maradványa. Állítólag Pilátus jeruzsálemi palotájából származik és Jézus vércseppjei hullottak rá. Ezért a hívők térdelve és imádkozva haladnak fel rajta (9. ábra). (Védelemül fával burkolták.) Az emeleten, ablakokon át benézhetünk a mindig zárva tartott, egykori pápai magánkápolnába (Cappella Sancta Sanctorum, 10. ábra), amelyben számos ereklyét őriznek. A latin felirat szerint: *Non est in toto sanctior orbe locus* (Nincs a világon ennél szentebb hely). Oltárán csak a pápa misézhet. Padozata XIII. sz.-i cosmata munka.

A lateráni palota mögött lévő téren emelkedik a lateráni obelisz (11. ábra). Ez a világ legnagyobb és Róma legrégebbi



9. ábra
A Szent Lépcsőn imádkozó hívek



10. ábra
A Cappella Sancta Sanctorum



11. ábra
A Lateráni Obeliszk

obeliszkje. Az i. e. XV. sz.-ból való, vörös gránitból készült. II. Constantius 357-ben, külön erre a célra készített hajón szállította az egyiptomi Karnakból Rómába, a Circus Maximus

diszítésére. Talpazatával 46 m magas. V. Sixtus három darabra törötte és átsatta ki a törmelékek alól és állíttatta fel 1588-ban.

Tovább haladva a székesegyházhoz csatlakozó keresztlőkápolnához (San Giovanni in Fonte, 12. ábra) érünk. A nyolcszögletű épületet egy fürdőből alakították ki a IV. sz.-ban. Ez volt a világon a legelső ilyen célú építmény, benne a felnőttek kereszttelése vízbemerítéssel történt. Bejárata eredetileg az ellenkező oldalon lévő előcsarnokból (narthex) nyílt. A központi medence feletti kupolát 8-8 porfir- és márványoszlop tartja (13. ábra). Négy mellékkápolnája közül kettőben V-VII. sz.-beli mozaikok.



12. ábra
A S. Giovanni in Fonte



13. ábra
A keresztlőkápolna belseje

Karlsbad, az egykori Habsburg Birodalom leghíresebb gyógyfürdője (ahogy emlékét a régi képes levelezőlapok megőrizték)

JAKÓ JÁNOS

Bevezetőül talán nem felesleges egy rövid történelmi visszapillantás. Két évvel a harmincéves háború (1618–1648) kitörését követően a II. Ferdinánd osztrák császár ellen vívott, Frigyes cseh király vereségével végződött fehérhegyi csata (1620) után a vesztes Csehország (cseh királyság) elvesztette addigi különállását és a Habsburgok örökös tartományává nyilvánították, majd a Német-Római Birodalom 1806-os felbomlását követően a Habsburg Birodalom részévé vált. A független Csehszlovák köztársaságot 1918-ban alapították, miután az első világháborúban összeomlott az Osztrák-Magyar Monarchia.

A csehek legjelentősebb uralkodójuknak az 1346–1378 között IV. Károly néven német-római császárként uralkodó I. Károlyt tartják, aki a hagyomány szerint 1347-ben, vadászat közben bukkant először a meleg vizű forrásokra, ahol később vadászkastélyt építtetett és megengedte Vary (jelentése „forrásban lévő”) falu lakosainak, hogy fürdőt telepítsenek a forró vizű források fölé. 1370-ben a településnek városjogot adományozott, elnevezéséhez a saját nevét adva. 1707-ben I. József a várost szabad királyi várossá (Karlovy Vary, német néven Karlsbad) „emelte”. 1711-ben létesítették az első gyógytermet az Alte Wiesen (Régi réten), majd 1772-ben Mária Terézia újabb gyógytermet építtetett. A városban többször pusztított tűzvész, máskor árvíz, de mindig „kiheverte”. 1812-ben szegény betegek számára kórházat alapítottak, 1855-ben Katonai Gyógyházat létesítettek, 1895 tavaszán adták át a Kaisersbad (Császárfürdő) nevű új fürdőházat a „közhatalmatnak”. A gyógyfürdő rohamos fejlődését mi sem bizonyítja jobban, mint az, hogy 1769-ben még csak alig 300 fürdővendég volt, 1909-ben viszont már több mint 60 000.

Karlovy Vary (az egykori Karlsbad) Csehország legnagyobb és leghíresebb fürdője, alkáliás-glaubersós meleg gyógyforrásai révén méltán lett világhírű. Prágától 130 km-re nyugatra, a Tepla- és az Ohre-folyók összefolyásánál, a Tepla (jelentése „meleg”) magas, erdős hegyekkel körülfogott keskeny völgyében, 400 m tengerszint feletti magasságban fekszik A hegyoldalak meredeken bástyázzák körül a völgyben fekvő várost; a hely kevés, a házak napjainkban már 500 m magasságig „kapaszkodtak fel.” Sajátos fekvése miatt mind a tulajdonképpeni város, mind pedig a fürdőtelep „alaprajza meg lehetőszen kusza, az utcák hegynek-völgynek futnak.” A városon keresztülfolyó Tepla fölött több mint két tucatnyi híd ível át.

Szívesen időzött egy közeli kis vashámban 1711-12-ben I. Péter orosz cár, ott mutatta be kovácstudományát, s hajlítgatott vastag vasrudakat pusztá kézzel. Goethe 13 alkalommal fordult meg Karlsbadban, márvány mellszobrát 1893-ban leplezték le. Gyógyította itt magát Schiller, Mickiewicz, Gogol, Turgenyev, Tolsztoj, Bach, Liszt, Chopin, Beethoven, Brahms, Grieg, Pavlov, Purkinje és Marx is.

A gyógyfürdő leghíresebb és leghűségesebb magyar látogatója Arany János volt, aki, „epebántalmait enyhítendő”, 1869 és 1876 között minden évben felkereste, s mindig ugyanabban a házban vendégeskedett. Egykori lakóháza falát 1957-ben márvány emléktáblával jelölték meg. Kedvező tapasztalatait a „Karlsbadi versek” című rövid kis versében így összegezte:

„Ha a vizek a doktoroknál jobbak nem lennének,
az emberek bizony mind-mind elvesznének.”

A „karlsbadi kúra” nemcsak testi bajaira hozott gyógyírt, újból feltámadt a kedve a poézis iránt is, több évnyi „hallgatás” után 1877-ben befejezte a „Toldi szerelmét”. Ennek kilencedik énekében olvashatunk a gyógyfürdő keletkezésének legendájáról, miszerint IV. Károly cseh király és német-római szászár, a fürdőhely névadója vadásztársaival, közöttük Toldival, szarvasüldözés közben rátalált a gyógyító erejű forrásra:

„Fut a koszorús gím maga-halálából,
Követi ebfalka ina-szakadtából,
Míg a hegyi párkány legszélire érnek,
Hol meredek kőszál vet véget a térnek:
Onnan a mélységbe, hol zúg patak árja,
Veti gyors futtában le magát a pára,
S szörnnyet hal a gránit fenekű síváron,
Utána ebekből lepotyog vagy három.
Károly s a vadászok, lejtőn lekerülve,
Keresik a gímet a völgyi sűrűbe’...
Zubogás egyszerre hallik olyanforma,
Mintha valamely nagy rotyogó üst forna...
De Károly a völgyet megszeretné nagyon,
Lőn gondja utóbb, hogy neki nevet adjon:
Csatola még hozzá két falu határát,
S ahol a forró víz kilövi sugárát,
Emele ott fürdőt, telepíté várost:
Az egész világnak gyűlőhelye már most.”

Közvetlenül ezeket a sorokat követi a gyógyvíz kedvező hatására vonatkozó, versbe foglalt „önvallomása”:

„Ott, honnan a szarvas lezuhant a mélybe
S hol a fürdő épült a forrás fölébe,
Ötszáz évvel utóbb – vagy igen, már többel,
Sokat ábrándozott egy beteg ősz ember;
Megáldotta vizét nagy jótéteményért,
Ha nem új életért, új élet-reményért,
S ha valaha célhoz bir jutni ez ének:
Köszöni e forrás csoda hévvizének.”

Karlsbad fontos politikai tanácskozások színhelye is volt. VI. Károly császár és I. Frigyes Vilmos porosz király 1732-ben itt találkoztak, 1819-ben Metternich kancellár vezetése alatt a német miniszterek összejövetelének a helyszíne volt. 1864-ben és 1865-ben Bismarck porosz kancellár tartott itt titkos megbeszéléseket, a múlt század elején pedig francia miniszterekkel VII. Edward angol király. „A legnagyobb siker mégis az arab uralkodók érték el, valahányszor teljes létszámú háremmel érkeztek.”

Karlsbad jelentőségét kiváló ásványvízforrásainak köszönheti, 19 forrása közül a hideg savanyúvíz (12,5 °C) és a vasas forrás (10 °C) vizét ivókúrára, a meleg forrásokét (40–72,5 °C)

fürdésre is használták. A legrégebbi, Sprudel (jelentése „buzgó forrás”, mai neve Vřídlo) négyes forráscsoport a fürdőtelep közepe táján található, „időnként ember vastagságú sugárban”, gejzirként, több méter magasra „tör fel” a 72,5 °C hőmérsékletű, igen nagy ásványi anyag tartalmú (mintegy 34 féle ásványi anyagot tartalmazó) víz, percenként 2000 liter mennyiségben. A kisebb, meleg vizű források vízhozama 30–50 liter/perc, hőfokuk 40–70 °C. A karlsbadi víz használatát főleg emésztési zavarokban (gyomor-, bél-, epe- és májbetegségekben), cukorbetegségben, „női bajokban és túlságos kövérség ellen” ajánlják.

A gyógyulni vágyók különleges, „szívókás” porcelánbögéből, sétálva isszák a díszes kutakból nyert vizet, hallgatva a promenádok zenéjét. A meleg fürdőkön kívül elsősorban csúzos bántalmak kezelésére használatos iszapfürdői is vannak. Megjegyzést érdemel, hogy a legtöbb gyógyfürdővel ellentétben Karlsbadban „nyilvános gyógyvizet fürdés nincs”. A városon kívül 1853-ban fölfedezett vastartalmú forrás vize „a szegényvérű betegeknek van gyógyító hatással.”

A karlsbadi söt „a gyógyforrásokból kristályokban, vagy por alakjában” állítják elő, „a víz ásványi alkotórészeit tartalmazza és kereskedésbe kerül.”

A fürdőszezon az 1900-as évek elején május 1-től október 1-ig tartott, de a fürdő a vendégek számára még a tél folya-



1. ábra

„Karlsbad. Blick vom Hirschensprung.”

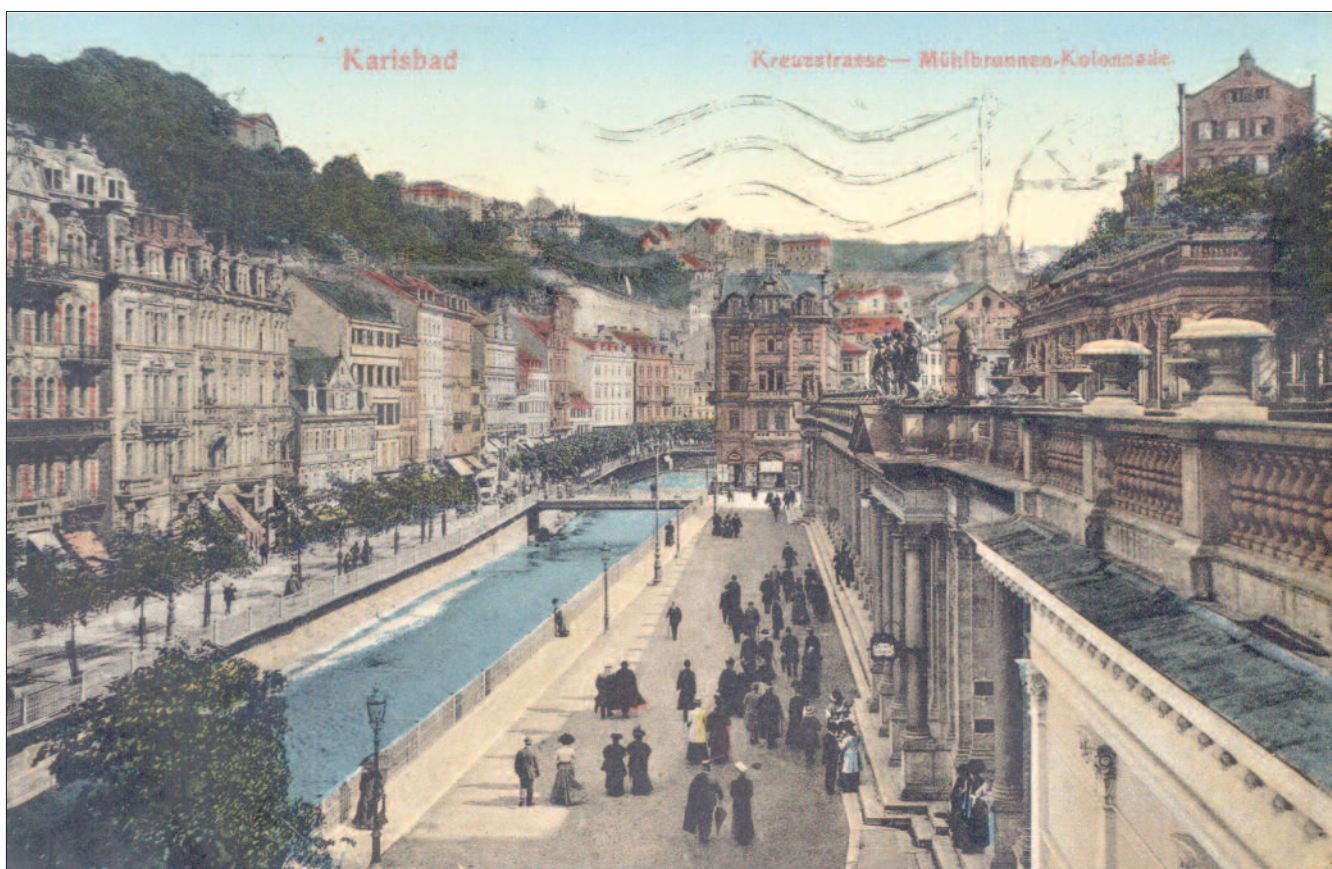
mán is nyitva állt. A fürdővendégek szórakoztatásáról (térzene, az 1886-ban eklektikus stílusban épült városi színházban, a Stadttheaterben rendezett előadások, hangversenyek, golfpályák, tenispályák) a fürdőélet fellendülése óta egész évben folyamatosan gondoskodtak. Legrégibb golfpályája 1904-ben létesült. A fürdőhely a 19. század során vált igazán népszerűvé, ekkor emelték a legtöbb fürdőépületet (köztük a már említett Kaiserbadot, a Császárfürdőt, az ugyancsak elegáns, híres Elisabethbadot, az Erzsébet-fürdőt és a Neubadot, az Új fürdőt), ivócsarnokot, szállodát és szanatóriumot. Hírnevét az 1844-ben alapított porcelángyár és az 1857-ben létesült Moser üvegyár közkedvelt termékei is növelték.

A régi Karlsbad nevezetességeit csupán felsorolni is nehéz lenne. Ráadásul a terjedelem korlátai is érthetően „önmérésékre” kényszerítik a szerzőt, aki ezért csupán arra vállalkozik, hogy a gyűjteményéből kiválasztott néhány öreg, több mint 100 éves képes levelezőlap segítségével megpróbálja az egykori Habsburg Birodalom leghíresebb gyógyfürdőjét bemutatni.

A Karlsbad mellett emelkedő 472 m-es Hirschensprung (jelentése „szarvasugrás”) magaslatról élénk tárlat jellegzetes, szép városképet illetően egy 1910-ben feladott képes levelezőlapon utalok (1. ábra). A városon átfolyó Tepla-folyót és egyik hídját, valamint a két partján sűrűn egymás mellett

sorakozó impozáns épületeket, köztük a később ismertető Muhlbrunn-Kolonnádot látjuk az ugyancsak 1910-ben írt képeslapon (2. ábra). A fürdő központjában található az emeletes, szobrokkal is gazdagon díszített fedett oszlopsor, a híres Sprudel-Kolonnád (Melegvíz-oszlopsor) és a neoreneszánsz stílusban 1872–1881 között épült Muhlbrunn-Kolonnád (Malomkút-oszlopsor). Ez utóbbi 132 m hosszú, 13 m széles és öt meleg vízű forrás (a Malomkút, az Új-, a Bernát-, a Terézia-kút és az Erzsébet-forrás) található benne. A Sprudel-Kolonnádot egy 1910-es évek elején készült (3. ábra), a Muhlbrunn-Kolonnádot egy 1908-ban írt képes levelezőlapon (4. ábra) mutatom be.

A 3. ábrán bemutatott képeslapon az 1853–1854 között a város központja fölött, a hegyoldalban épült Villa Lützow – Karlsbad első villája – jellegzetes homlokzata is felfedezhető. A fedett sétányok nagy részét a 19. század végén, 20. század elején építették, hogy a forrásokat jobban hozzáférhetővé tegyék. A Sprudel-Kolonnád tágas, díszes belső terét az 5. ábrán csodálhatjuk meg. A képeslapot 1906 nyarán adták fel. A 3. ábrán a Sprudel-Kolonnád mellett jobb oldalon az 1733–1736 között épült kéttornyú barokk Mária Magdolna templom látható, ami a Karlsbad távlati képét bemutató 1. ábra középső részén is megfigyelhető. Az 1897-ben épült hagymakupolás orosz ortodox Szt. Péter és Pál-templom jellegzetes képét az



2. ábra

„Karlsbad Kreuzstrasse – Muhlbrunnen-Kolonnade.”



3. ábra

„Karlsbad – Sprudel-Kolonnade. Villa Lützow”



4. ábra

„Karlsbad Mühlbrunn-Kolonnade”



5. ábra
„Karlsbad. Sprudel-Kolonnade.”



6. ábra
„Karlov-Vary. Vestend”

1900-as évek első felében készült képeslap (6. ábra) örökíti meg.

A Marktplatzon (Piactéren) található a Marktbrunnen (Piactér-kút) csarnoka. Az igazi nagyvárosi környezetben létesült gyógyvíz forrást bemutató, 1909 nyarán feladott képes levelezőlapot illetően a 7. ábrára utalok. A debreceni „úrhölgynek” címzett lapon tudatja a képeslapot küldő úr, hogy „Itt most már igen kellemes, nagyon sok szép, elegáns hölgyeket lehet itt látni.” A már említett Sprudel forráscsoport impozáns, díszes csarnoka a Marktplatz közelében, a folyó jobb partján található. A 8. ábrán bemutatott, 1910-ben feladott képeslapon jól megfigyelhető a több méter magasra törő gejzírserű vízoszlop, a forrás körül álló hölgyekkel és urakkal. „Délután megyek az orvoshoz és holnap kezdem a curát. Egész nagy város ez és nagyon élénk...” adja tudtul a lapon ismerősének egy hölgy. A 9. ábrán látható, 1916-ban készült képes levelezőlap a Sprudelt közelebbről örökíti meg. A forró vizet hosszú fanyelű merőkanalak segítségével kiemelő és ivópoharakban kínáló, jellegzetes öltözetű négy fehér ruhás hölgy veszi körül a forrást, katonák és néhány fürdővendég társaságában. A közeli Schloßbrunnent (Kastély-kutat) és a hozzá tartozó, 1912-13-ban létesült oszlopsort megörökítő, 1921-ben írt, de még az I. világháború befejezése előtt készült képeslapot a 10. ábra, a Felsenquelle (Szikla-forrás) oszlopsoros szép bejáratát ábrázoló, 1910-ben feladott képes levelezőlapot a 11. ábra segítségével mutatom be. A folyó bal partján találjuk a végleges formáját az 1900-as évek elején elnyert elegáns, kétemeletes Pupp Szállót (Grand Hotel „Pupp”). A ma is közkedvelt szállodát egy 1909-ben készült képes levelezőlapon (12. ábra) láthatjuk. A Stadtparkban (Városi parkban) található fedett sétacsarnokot és a hozzá tartozó, 1881-ben épült fedett sétafolyosót ábrázoló, 1907-ben feladott ké-



7. ábra
„Karlsbad. Marktplatz mit Marktbrunnen”



9. ábra
„Karlsbad. Sprudel.”



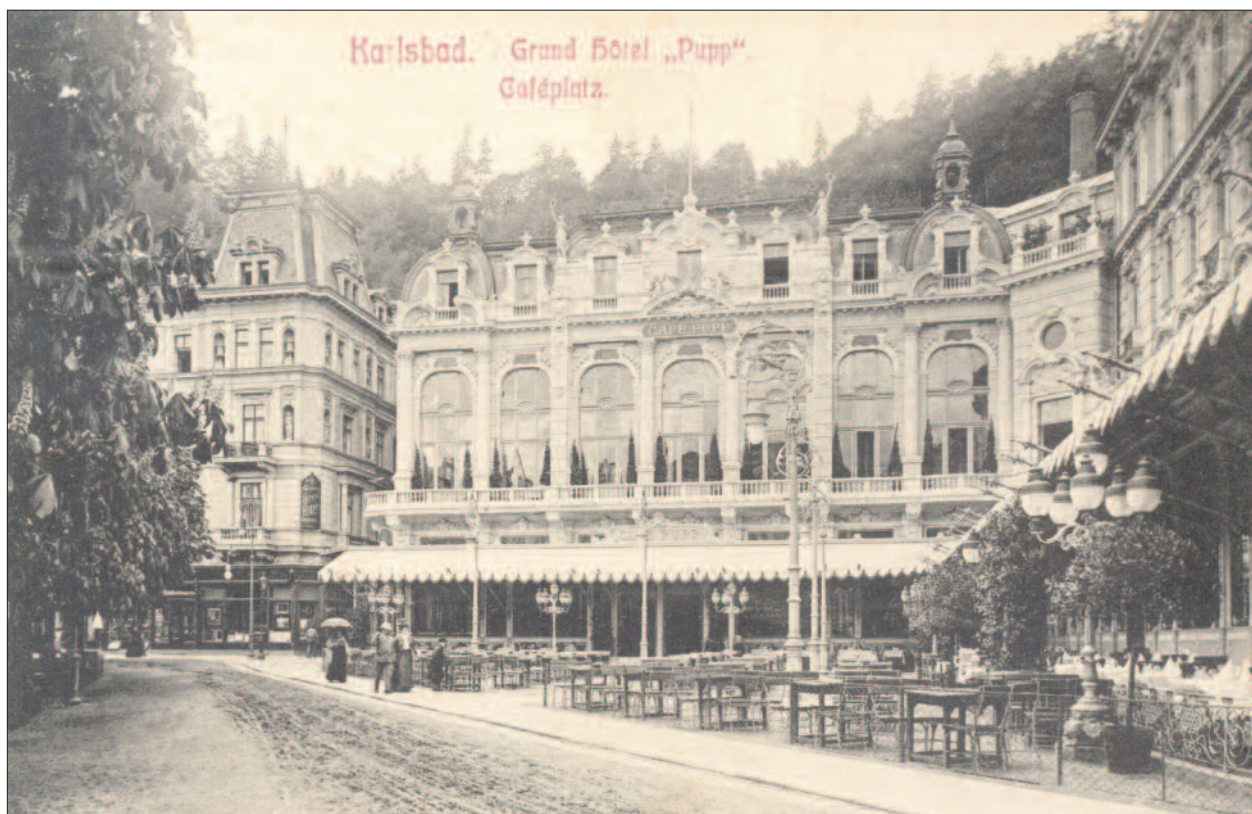
8. ábra
„Karlsbad, Sprudel.”



11. ábra
„KARLSBAD Felsenquelle”



10. ábra
„Karlsbad. Schloßberg mit Schloßbrunnen”



12. ábra
„Karlsbad. Grand Hotel „Pupp“. / Caféplatz.”



13. ábra
„Gruss aus Karlsbad. Stadtpark mit Wanderhalle.”



14. ábra
„Karlsbad. Neue Wiese.”

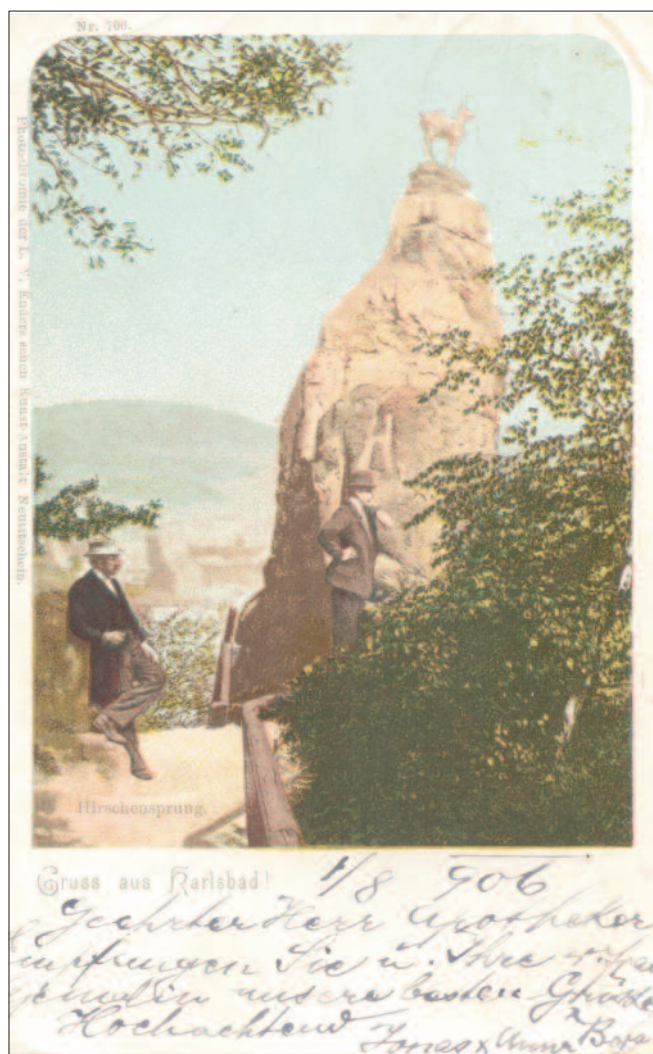


15. ábra
„Karlsbad. Kurhaus. Neubad.”

peslapot a 13. ábrán mutatom be. A Neue Wiese (Új rét) nevű városrész elegáns épületeit és az előttük lévő forgalmas utcát ábrázoló képeslapot (14. ábra) 1908 nyarán adták fel. A Kórházat és a közeli Neubad épületét a 15. ábrán láthatjuk. Az 1912-ben írt képeslapon egy orvos alábbi gondolatai olvashatók: „Mondhatom, szép helyekre vezettem tájékozatlan patientem.”

A fürdőhely fölötti kilátópontok közül csupán a legnevezetesebbet, a már korábban is említett Hirschsprungot megörökítő, 1906-ban írt képeslapot (16. ábra) mutatom be, amin a fák közül, egy magas szikláról a fürdőhelyre letekintő közismert zergeszobor figyelhető meg.

Köszönetnyilvánítás: A képeslapok fényképeinek elkészítéséért a nyíregyházi Kállay Rudolf Orvostudományi Szakkönyvtár munkatársainak tartozom köszönettel.



16. ábra

„Gruss aus Karlsbad! / Hirschsprung.”

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

A Pallas Nagy Lexikona. X. kötet. Pallas Irodalmi és Nyomdai Rt., Budapest, 1895.

Arany János összes költeményei. 2. kötet. Szépirodalmi Könyvkiadó, Budapest, 1962.

Bade-Orte, Heilquellen und Heilanstalten in Deutschland, Österreich-Ungarn u. der Schweiz. Berlin W., Albert Goldschmidt, 1908-1909.

Britannica Hungarica: világenciklopédia. 10. kötet. Magyar Világ Kiadó, Budapest, 1998.

Révai Nagy Lexikona. Az ismeretek enciklopédiája. V., VII., XI. kötet. Révai Testvérek Irodalmi Intézet Részvénytársaság, Budapest, 1912-1914.

Szombathy Viktor: Csehszlovákia. Panoráma Útikönyvek. Panoráma, Budapest, 1973.

Új Magyar Lexikon. 1., 2., 3., 4. kötet. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1959-1961.

Reumatológus a gyógyszerkutatás élvonalában

Interjú ifj. dr. Gergely Péterrel

SZEKANECZ ZOLTÁN

Ifj. dr. Gergely Péter régóta nagyon kedves reumatológus kollégám. Korábban Budapesten az ORFI-ban dolgozott, de már több éve a svájci Bázelen a Novartisnál foglalkozik gyógyszerfejlesztéssel. Mivel igen fiatalon komoly gyógyszergyári pozícióba került, mely igen komoly szakmai eredmény, fontosnak gondoltuk eddigi életútjának, személyiségének bemutatását az Immunológiai Szemle olvasói számára.

Kedves Péter, kérlek, röviden mutasd be életutad alapvető állomásait.

1988-ban érettségiztem a budapesti Petőfi Sándor Gimnáziumban. Ezt követően a családdal egy évet az Egyesült Államokban, Washington mellett töltöttem, ahol édesapám vendégprofesszorként dolgozott. Nagy élmény volt, jártam a főiskolára, nyelvet tanultam és dolgoztam. Mikor kimentünk, itthon még szocializmus volt, egy évvel később pedig már egy szabad országba jöttünk vissza. 1995-ben szereztem orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen (akkori SOTE-n). Az egyetem alatt a Biokémiai Intézetben dolgoztam diákkörösként Csermely Péter laborjában, aki ma már akadémikus. A hősökkfehérjével foglalkoztunk, nem is eredménytelenül.

1995-ben kezdtem orvosi pályafutásomat az ORFI-ban, Bálint Géza tanár úr volt első tanítóm, persze sok más ORFI-s kolléga mellett. 1998-ban elnyertem az amerikai Fogarty Kutatási Ösztöndíjat, mellyel 3 évet az amerikai Syracuse városában a SUNY (State University of New York) Egyetemen tölthettem, a magyar származású Perl András professzor laborjában. Az SLE patofiziológiájával foglalkoztunk, sok érdekes, ma is citált eredményt értünk el. 2001-ben hazatérve az időközben kettévált ORFI-ban folytattam a munkám, immáron Poór Gyula professzor irányításával. PhD-értekezésemet – nem meglepően – a lupus patogeneziséből írtam. Klinikusként reumatológiából, később klinikai immunológiából és allergológiából szereztem szakképesítést. 2007-ben Poór professzor pártfogásával a Semmelweis Egyetem Reumatológiai Tanszéki Csoportjában egyetemi adjunktus lehettem.

2008-ban lehetőséget kaptam a Novartis bázeli Orvosbiológiai Kutatóintézetében (Novartis Institutes for BioMedical Research, NIBR) gyógyszerfejlesztéssel foglalkozni. Bár eredetileg néhány évre terveztem ezt a svájci „kirándulást”, ma is itt dolgozom. Emellett 2010 óta a dublini Trinity College-ban tanítok Klinikai farmakológiát, évente egyszer.

Nem titok, hogy híres orvoscsaládból származol, ahol többen, elsősorban édesapád, professzor is lett. Milyen hatá-

sokat, útmutatást kaptál a családotól, elsősorban szüleidtől?

Valóban, édesapámat, mint a klinikai és laboratóriumi immunológia hazai úttörőjét, jól ismerik a reumatológusok és immunológusok. Édesanyám gyermekorvos, a Tűztő utcai Gyermekklinikán, majd évtizedeken át körzeti gyermekorvosként dolgozott, illetve nagy európai orvosi projekteket vezetett, utóbbiért a Magyar Köztársaság Arany Érdemkeresztjével tüntették ki. Idősebbik apai nagybátyám, Lajos, a Debreceni Orvostudományi Egyetem rektora volt, fiatalabbik, Pál, pedig – vegyészként – a dékáni pozíciót töltötte be ugyanott. Utóbbi ma az MTA rendes tagja. A családi környezet tehát meghatározta, hogy én is orvosi pályára léptem, bár hozzáteszem, hogy szüleim – ismerve a magyar orvosi pálya nehézségeit – kezdetben inkább le akartak beszélni. Később persze sok támogatást kaptam tőlük.

A közvélemény gyakorló orvosokat és kutatókat ismer, pedig az az ideális, ha a kettőt valaki ötvözni tudja. Eredetileg mi szeretted volna lenni, amikor jelentkeztél az orvosi, illetve amikor elvégezted azt? Hogy alakult benned ez a klinikus-kutató libikóka?

Ez találó kifejezés, hiszen egyszerre érdekelt a kutatás és az orvoslás. Az orvosi egyetemre jelentkezést azonban, a már említett családi háttér mellett, elsősorban a tudományos (főként kémia, biológia és fizika iránti) érdeklődésem predesztinálta. Később szerettem meg a klinikai orvoslást, ortopéd sebészetre bejártam asszisztálni. A reumatológiát egyfajta egészséges kompromisszum eredményeként választottam: az ortopédia, belgyógyászat, immunológia ötvözte, egy kevés manuális résszel, ahol még laborkutatásra is van lehetőség. Igazából az egyetem utolsó évében fordult figyelmem a reumatológia felé (ilyen tantárgyunk egyébként nem is volt), egy pályázat révén, amiben a rheumatoid arthritis új terápiájáról írtam: ez akkor még a methotrexat és más „bázis-terápiás” szerek korai alkalmazásáról szólt.

Beszéljünk először részletesebben az ORFI-ban eltöltött éveidről. Mikre emlékszel a legszívesebben? Tudom, ezt talán nem udvarias kimondani, de voltak-e negatív tapasztalataid?

Az első évek nagyon érdekesnek bizonyultak, s akkor még az ORFI-ban szinte minden diszciplína megvolt, sokat lehetett tanulni. Bár nem mondanám negatív tapasztalatnak, de kezdő

orvosként nehéz volt a reumatológiai osztályon eltöltött nap után a belosztályon vagy a kardiológia szubintenzívén ügyelni, és fogadni a mentőt, még akkor is, ha mindig volt egy „szuperes” belgyógyász ügyeletes orvos is az ORFI-ban (valahol). Az amerikai tanulmányútról visszatérve, a „kis” ORFI-ban már (sajnos) leegyszerűsödött az ügyelet és a napi klinikai munka is, a reumatológiára specializálódva. Ezekben az években viszont megtanultam a szakmát, mesterem Poór professzor volt, akinek sokat köszönhetek, csakúgy, mint a legtöbb ott dolgozó orvosnak (ma már mind főorvosok), nővérnek és gyógytornásznak. A szakmai munkán túl szívesen emlékszem vissza az osztályos karácsonyestekre: minden évben megható beszéd, felolvasás, ajándékozás és persze bőséges vacsora volt.

Nehéz, de nagyon érdekes feladat volt az ORFI Molekuláris Reumatológiai Laboratóriumának létrehozása, majd vezetése, melyre Poór professzortól kaptam felhatalmazást és messzemenő támogatást. Amerikai tapasztalataim alapján kialakítottunk egy részben diagnosztikát (így HLA-B27 és HLA-DR shared epitóp meghatározást), másrészt kutatást végző egységet, amely sikerrel szolgálta feladatát. Akkor ez a labor korszerűnek számított, többek között real-time PCR és DNS-szekvenáló készülékekkel. A diagnosztika mellett sok szép eredmény született, főként a reumatológiai betegségek (így pl. Paget-kór, rheumatoid arthritis vagy Bechterew-kór) genetikájának tárgykörében az ORFI – nemzetközi viszonylatban ma is egyedülálló – beteganyagára alapozva. A kizárólag saját eredményeink alapján írott és rangos folyóiratokban (pl. Rheumatology, Journal of Rheumatology stb.) közölt cikkeinkre ma is büszke vagyok.

A kutatás és gyógyítás mellett az ORFI-ban töltött évek alatt ismerkedtem meg egy fontos harmadik ágazattal: a gyógyszerfejlesztéssel és -kipróbálással. Sok korai fázisú biológiai szer klinikai vizsgálatában lehettem társvizsgáló. Az onkológia mellett éppen a reumatológia volt az a tudományág, ahol a biológiai terápia megjelent, főként az anti-TNF szerek formájában. Ma már tudjuk, hogy ez forradalmasította a reumatológiát, majd más szakmákat is, és ma már felsorolni is nehéz az összes, nemcsak biológiai jellegű célzott terápiát.

Hogyan történt a váltás? Már korábban is gondoltál arra, hogy kutató leszel és esetleg egy nagyhírű gyógyszergyárba mész, vagy ez hirtelen alakult ki?

Az előbbieik alapján a kutatás-klinikum „libikókája” a gyógyszerfejlesztéssel együtt immár triáddá vált számomra. A végső lökéshez egy történet kapcsolódik: amikor az akkoriban újnak számító RNS microarray technikát akartuk alkalmazni egy válogatott betegcsoportban, egy nagyobb amerikai gyógyszer cég magyar leányvállalatát kértük fel szponzorálásra. Ehhez az anyacég jóváhagyása is kellett, akik azonnal nagy érdeklődést mutattak az újszerű projekt iránt, így azt el is indítottuk. Ennek során jutottam el a cég amerikai bázisára, ahol, ha röviden is, de betekintést nyertem a gyógyszerfej-

lesztés rejtelseibe. Világossá vált számomra, hogy én az ilyen, innovatív alkalmazott kutatásnak látom a legtöbb értelmét. Érdekes, hogy bár magam nem kerestem azonnal a lehetőséget, hamar kaptam egy ajánlatot a svájci Novartis kutatóközpontjától, amire – persze hosszas gondolkodás után – igent mondtunk. Családi döntés volt természetesen, s eleinte pár évre terveztük. Nem szívesen hagytuk itt Magyarországot, a tágabb családot, barátokat.

Hogy fogadtak Svájcban? Hogy sikerült beilleszkedni? Először beszéljünk a környezetről, a kollégákról.

A munkahelyen mind emberileg, mind szakmailag jó környezetbe kerültem. Meglepő volt, hogy svájci alig akadt, hiszen amerikai, német, francia és sok más nemzet képviselői alkotják ma is a túlnyomó többséget. Rengeteg érdekes, nagyon tehetséges embert ismertem meg: azt gondolom, ma is ezek adják a cég erejét. A legtöbben (pl. orvosok, biológusok, kémikusok) egyébként szintén az akadémiai – akár professzori – karriert hagyták maguk mögött. Másfelől szép számmal akad ma is, aki gyógyszeripari tapasztalattal visszatér az egyetemre vagy hasonló akadémia karrierre vált. Talán meglepő hallani, de a gyógyszeriparban is a betegekért, azok gyógyulásáért küzdünk, s mi is új tudományos eredményeket szeretnénk elérni. Az akadémia és gyógyszeripar között egyre nagyobb az átjárás és átfedés. Visszatérve azonban a kérdésre, a kezdet nem volt könnyű: a szakmai zsargon, rövidítések és általában a sok újdonság miatt nehéz volt rögtön fontos klinikai vizsgálatok vezetését vállalni. A család azonban szerencsére hamar jól beilleszkedett, a gyerekek (3 és 5 évesek akkor) már 6-8 hónap múlva tökéletesen beszélték a nyelvet.

Anélkül, hogy titkokat sértenénk, mikkel foglalkoztál a Novartisnál? Milyen pozíciókban dolgoztál? Jelenleg miket kutatsz?

2008-ban a NIBR Transzlációs Medicina részlegének autoimmun/transzplantáció/inflammáció (TM ATI) csoportjába kerültem TM orvosi szakértőnek. Ma ugyaniitt dolgozom, de egyre feljebb lépkedve a ranglétrán, mostani pozícióm „executive director” és az autoimmun részleg vezetője vagyok. A Novartisnak mára már kiemelt terület az autoimmun betegségek kezelése, így ez egy fontos csoport. A feladatunk már a célpont kiválasztásánál elkezdődik, az állat- és transzlációs kísérleteknél is fontos, de az igazi munkánk és fő felelősségünk a „first-in-human” 1., majd a 2a fázisú „proof-of-concept” klinikai vizsgálatok tervezése és véghezvitele, az eredmények értékelése és bemutatása. Azaz, mi mondjuk meg, hogy az új gyógyszer tolerálható és biztonságos-e emberben (többnyire egészséges önkénteseken) és hatásos-e egy kisebb betegcsoportban, illetve mi választjuk ki, hogy pontosan milyen betegségben érdemes a szert vizsgálni és fejleszteni. Ha az 1. 2a fázis sikeres, a Novartis globális fejlesztés



1. ábra

részlege átveszi, és elkezdődhetnek a 2b és 3. fázisú vizsgálatok, de mi is része maradunk a csapatnak, és követjük a szert, egészen a regisztrációig, sőt, sokszor utána is.

Nagyon sok mindennel foglalkoztam a 12 éve alatt, csak néhány példát sorolva: szfingozin-1-foszfát-receptor-1-modulátorok, a tirozinkináz imatinib, vagy a mostani projektek közül a CD40-ellenes monoklonális antitest vizsgálatai autoimmun vagy immuneredetű betegségekben. Foglalkoztam többek között sclerodermával, primer Sjögren-szindrómával, SLE-vel, myositisszel, de colitis ulcerosával vagy éppen graft versus host betegséggel is. Emellett persze sok más érdekes téma folyik, melyekben vagy vezető vagy konzultáns szerepem van, a portfólió a hagyományos kis molekuláktól a biológiai szereken át a legújabb technológiákat is magában foglalja, beleértve a génterápiát vagy a sejttérápiát. Szintén izgalmas feladat, hogy tagja vagyok annak a bizottságnak, amely azt bírálja, hogy egy új szer – legyen az akármilyen – alkalmas-e emberi kipróbálásra. Jelenleg egy érdekes projektet is vezetek, mely a jelenlegi TM-beli feladatomon túlmutat: sikerült létrehozni egy 4 gyógyszeripari cégből és 21 akadémiai csoportból álló konzorciumot az EU-s Innovative Medicine Initiative (IMI) keretében. Fő célunk új, validált végpontok létrehozása és új biomarkerek azonosítása primer Sjögren-szindrómában. Többéves előkészítés után idén elindulhatott a projekt, amely 6 éven át tart.

Egyértelmű, hogy bár még mindig szemtelenül fiatal vagy, máris nagy sikereket arattál. Gondolkodás nélkül, melyik

volt az a három legnagyobb fegyvertény, akár objektív akár szubjektív, amelyeket a legnagyobb sikerednek érzel?

Csak az utóbbi 12 évet (tehát a korábbi klinikai-akadémiai karriert nem) számítva: 1. Nemrég sikerült egy új gyógyszert regisztrálni másodlagos progresszív sclerosis multiplexben. Ez az SM súlyos fajtája, és eddig nem volt rá igazi gyógyszer: a korai vizsgálatokat én vezettem. 2. Az anti-CD40 vizsgálatokért nemrég elnyertem a Novartis legrangosabb díját, a VIVA- (Vision, Innovation, Values and Achievement) díjat. Az eredmények megváltoztathatják a jelenlegi paradigmákat transzplantációban és egyéb immuneredetű betegségben. 3. A fent említett IMI program kigondolása, létrehozása és vezetése, melynek révén jó eséllyel könnyebbé tehetjük a primer Sjögren-szindróma vizsgálatát, kezelését és új szerek kifejlesztését. pSS-ben még jelenleg nincs betegségmódosító szer, klinikai vizsgálat is kevés, jóllehet ez gyakori betegség és a betegek terhe jelentős. Ezen túlmenően néhány, a reumatológiában mostanában megjelent, innovatív gyógyszer fejlesztésében is részt vehettem. Büszke vagyok továbbá több tanítványomra, akik a Novartison belül vagy azon kívül, sikeresek lettek.

Milyen a svájci élet? Nem arra gondolok, hogy kolbászból fonják a kerítést. Mit érzel előnynek és hátránynak korábbi magyarországi életedhez képest? Mikor és milyen tényezők hatására döntöttél úgy, hogy ez valószínűleg nem csak egy egy-két éves „menet” lesz?

Ami kétségtelenül előny, az a kiszámíthatóság, politikai átláthatóság és direkt demokrácia, a korrupció szinte teljes hiánya a napi életben, stresszmentesség, tisztaság (minden értelemben), anyagi megbecsülés, jó munka-magánélet egyensúly. Én nagyon szeretem a hegyeket, síelést, amire itt jók a lehetőségek, akár csak a kirándulásra a közeli Elzászban (Franciaország) vagy a Fekete-erdőben (Németország). Bázeli amúgy egy nagyon élhető, kb. 250 ezer főt számláló, kultúrában, történelemben gazdag város, dugók vagy szmog nélkül, de van sok múzeum, színház, nemzetközi repülőtér. Az 1460-ban alapított Bázeli Egyetem Svájcban az első volt, az Anatómiai Múzeum máig őrzi a Vesalius által boncolt csontvázat, mely a legrégebbi ilyen jellegű anatómiai preparátum. Részben itt működött Paracelsus is.

Hátrány a svájciak merevsége, a lelkesedés hiánya, túlzott szabályelvűsége, a nem túl udvarias kiszolgálás. Hangulatában egy svájci kongresszus nem fogható az MRE kongresszusához. Az iskolarendszer nem a minél szélesebb körű oktatásra, hanem a szelektálásra, korai szakmaválasztásra helyezi a hangsúlyt. Én elsősorban a szakmai munka (ilyen jellegű gyógyszerfejlesztés otthon sajnos nincs) és a gyerekeim tanulása és jövője miatt döntöttem a maradás mellett. Mindennel együtt én szeretem és értékelem Svájcot, persze, egy Svájc-Magyarország meccsen nem kérdés, hogy az utóbbinak drukkolok. Ne zárjuk ki azért azt sem, hogy egyszer hazatérek...

Mik a további terveid a szakma területén? Van-e még olyan felfedezés, karrierállomás amit szeretnél elérni?

Folytatni a „gyógyszervadászatot” és még több új szert fejleszteni és a betegek számára hozzáférhetővé tenni... Ha ehhez esetleg egy másik állomás kell, az jöhet, de pozíciók, címek vagy rangok különösebb jelentőséggel, értékkel számomra nem bírnak.

Nyilván nagyon fárasztó a munka amit végzel, mivel relaxálsz? Mik a hobbijaid? Mit sportolsz?

Maga az itteni munka nem is annyira fárasztó, összehasonlítva az otthonival, amikor a betegellátást, laborutatást, cikkírást, tanítást, gyógyszervizsgálatot kellett összeegyeztetni, sokszor a szabadidőt feláldozva. Itt általában marad időm több mindenre: a Novartis teniszcsapatának tagja vagyok, a helyi bajnokságban játszunk. Hetente átlagban kétszer (néha többször) teniszezek, a munkahelyemen 10 külső és 3 fedett pálya van. Emellett van egy saját barkácsműhelyem, ahol főleg famunkákat végzek, pl. bútorokat készítek. A családi programok inkább kirándulás, biciklizés, főzés, síelés, sokszor



2. ábra

a barátokkal. Barátaink amúgy főleg az itteni magyar közösségből kerülnek ki, de azért akad több svájci, spanyol vagy éppen német is. Viszonylag sokat utazok, a munkám révén, de a családdal is.

Mennyire állsz ma is kapcsolatban az anyafölddel? Milyen gyakran jársz haza? Mennyire követed az itthoni szakmapolitikai kérdéseket?

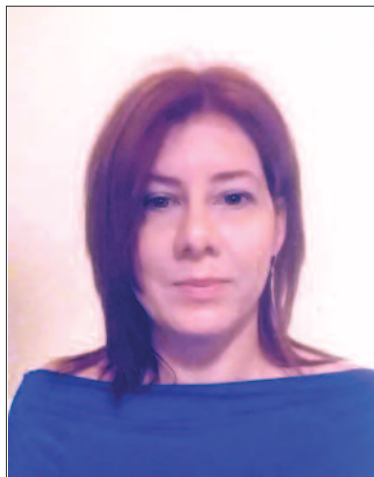
Évente többször látogatunk haza, főleg a tágabb család miatt. Nyáron hosszabb időt is töltünk a Balatonnál, ahol egy kis hétvégi házuk van. Az utóbbi két évben eljutottam az MRE-kongresszusra, ahol nagy örömmel találkoztam régi meste-reimmel, kollégákkal, barátokkal. Ez a légkör hiányzik. Igyekezem követni az otthoni eseményeket, beleértve a politikai és szakmapolitikai irányokat is, de bevallom, ma már nem tudom, mi kell a biológiai terápia felírásához és mely szerek támogatottak. Néhány együttműködést, vizsgálatot sikerült a hazai reumatológusokkal létrehozni, de jó lenne ezeket bővíteni: ez nem csak rajtam múlik.

Végül, milyen jótanácsokat tudnál adni akár a fiataloknak, akik épp klinikusi vagy kutatói pályájuk elején tartanak, mint te évekkkel ezelőtt?

Ne csak a hagyományos lineáris karrierben gondolkodjak, az-az nem csak az az életpálya létezik, mikor valaki egy munkahelyre bekerül, s onnan megy nyugdíjba. Menjenek külföldi tanulmányutakra – ma már ez sokkal könnyebb, a világ kinyílt. Bátran váltsanak munkahelyet, de akár szakmát is. Próbáljanak ki több dolgot, beleértve a kutatást, klinikumot, de akár a gyógyszerkutatást is. Utóbbira ne gondoljanak előítéletekkel, ez egy nagyon szép és érdekes szakma. A Trinity College-ban tartott előadásaim fő célja, hogy megismertessem, de akár az érdeklődést is felkeltsem a hallgatókban a gyógyszerfejlesztés iránt.

Legfőképpen azonban a tanácsom az, hogy olyat kell csinálni, amit az ember szeret. A lelkesedés és a vágy mindennek az alapja. Ahogy Steve Jobs mondta: „Now, as you graduate to begin anew, I wish that for you, ‘Stay hungry, stay foolish’ ”.

Kedves Péter, magam és az Immunológiai Szemle olvasói nevében további sok-sok sikert és örömet kívánok mind a professzionális, mind a magánéletben. Köszönöm, hogy gondolataidat megosztottad az olvasókkal.



MÓNOK GABRIELLA

Az idő fohásza

Lopva kerültem e lanyha, lassú Földre,
S csendben tettem dolgom.
Láttam izzó lávát kövülni örökre,
Remélve jó sorsom.

Unott könnyöklésből felráztak élők,
Untalan rebegve:
– Ébredj! Kísérj iramodva élőt,
Ki nem nyugszik feletted!

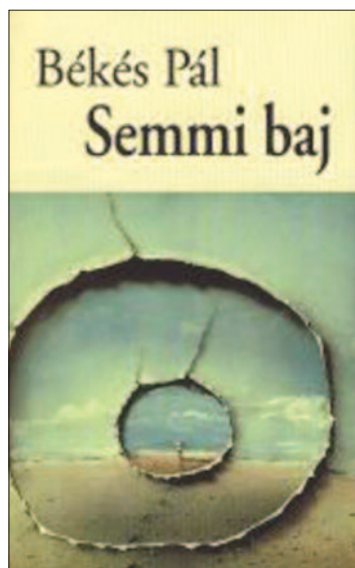
Viharként siettem, mentem, ahogy kérték,
Ám megállni nincs esély.
Arra kérlek Ember, tisztem letenném,
Míg nem ér téged végveszély!

Posztomat vedd át, lassíts, te törekvő ostoba,
Az én markom barázdát vés beléd!
Mire eszmélsz, túl hamar ér vén korodra
A múlandóság, s a rusnya vég.

Én rebegek fohászt immáron feléd:
– Ne légy telhetetlen!
Lassulni vágnék, megpihennék,
Mint, ki tehetetlen!

Ember! Míg így rohansz, fejetlen előre,
Semmivé válsz rögvész!
Fékezz! Mert vasmarkom tüzes ökle
Mindent leigáz körötted!

Te légy úr fölöttem, Ember,
Ne léphessek oly szaporán!
Tégy ismét megpihentté,
Mint a múlt korának viharvert hajnalán!



Békés Pál

Semmi baj (régí és újabb novellák és bélyegek)

„Amint ükapámat emancipálták, nekiállt megmagyarosodni. Földbirtok. Attól a legmagyarosabb az ember.

1990-re volt vagy öt-száz holdja, javarészt az Ipolytól északra, egy kevéske meg ideát, Nógrádban. Éppen végren-

delkezett, amikor jött Trianon és távozott a Felvidék, birtokostul.

Dédapám vért izzadt a maradékon. De megérte, hogy 1938-ban visszatértek a földek.

Nagyapám nekilátott a munkának, ám hirtelen piszkos zsidóvá vált – mindenét elkobozták.

A háború után az Ipolyon túli rész visszaevezett Cseh-szlovákiába.

Nagyapám újra nekigyürkőzött, ám hirtelen piszkos kuklává vált – mindenét elkobozták.” (Birtokviszonyaim)

Szerencsésnek mondhatom magam, hogy személyesen ismertem Békés Pált. Közvetlen, rendkívül széles látókörű, jó humorú író volt, aki mindenben meglátta a lényegét, és úgy tudta visszaadni írásaiban, mintha filmet néznék. Leírásaiban pontosan ott áll az ember az események közepében, mindegy, hogy ez egy lakodalom, egy kis faluban történő szegényes esemény a háborúban vagy betekintés egy sívár 10 emeletes lakóház mindennapjaiba, ahol még a terjengő káposztaszagot is érezzük. Emellett, ha novelláit olvassuk, magyarul tanulunk. Nem sokan tudták és használták olyan változatosan a magyar nyelv kifejezéseit, jelzőit, ahogy ő tudta. Sok könyve, novellája van, de korai halála miatt sajnos mégis nagyon kevés. Ajánlom mindenkinek a „Semmi baj”-t, amivel az olvasó betekinthez a világ különböző szegmenseibe és időnként örömmel, időnként búsongva szórakozik.

„Én még ilyen feketét nem láttam. Elnyelte a fényt. Ha csoportkép készült rólunk, akkor Sese arca helyén fekete lyuk tátongott. Különösen a szobabelsőkben készült képeken. Mint-ha magába szívta, elnyelte volna a vaku fényét.” (A kék néger)

Szűcs Gabriella

Immunológiai szótár

Hashimoto-thyreoiditis Humán pajzsmirigybetegség, amelyet krónikus gyulladásos elváltozások jellemeznek, mint pl. lymphocytás, plazmasejtes és makrofág infiltráció, és esetenként germinális centrumok keletkezése. A mirigy megnagyobbodott és kemény tapintatú. Az acinusos epithelium megnagyobbodhat, majd progresszív pusztuláson megy keresztül és jellegzetes a pajzsmirigyfunkció romlása. Autoimmun betegségként tartják számon. Az esetek többségében pajzsmirigyantigének tireoglobulin, acinussejt mikroszomális antigén, thyreoid kolloid – elleni autoantitestek mutathatók ki a szérumból. Hasonlóságot mutat a nem progresszív fokális krónikus thyreoiditisszel és az elsődleges hypothyreissal, amely valószínűleg atrófiás variánsnak tekinthető.

Hassal-féle testecskék Keratinizált epithelialis spirál- vagy szigetszerű sejtcsoportok a thymus velőállományában. Végstádiumban levő thymusepithelsejtekből állnak, amelyek mak-

rofágokkal és apoptotikus (lásd apoptózis) lymphocytákkal állnak kapcsolatban. Valószínű, hogy az elpusztult sejtek eltávolításának a helye.

HAT-szelekció A HAT a hipoxantin, az aminopterin és a timidin kezdőbetűiből álló rövidítés. A HAT-szelekciós technika olyan sejtek kiválasztására alkalmas, amelyeket valamilyen sejtvonallal fuzionáltak, pl. monoklonális antitest termelő hibridomák vagy T-sejt hibridomák létrehozásakor. A fúziós partner plasmacytoma vagy T-lymphoma sejtvonal, amely deficiens a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz (HGPRT) – purinszintézishez nélkülözhetetlen – enzimre, s így HAT-tartalmú médiumban nem képes növekedni. A fúziót követően a normális fúziós partner – plazmasejt vagy lymphocyt – biztosítja a HGPRT-t, s ezáltal a hibridsejt képessé válik HAT-tartalmú médiumban való növekedésre.

Kongresszusi naptár

54

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2020				
január 27–30.	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)(cikluszáró)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
február 13–16.	EWRR 40 th (European Workshop of Rheumatology Research)	Leuven, Belgium	EWRR, Prof. Rik Lories	www.ewrr.org
március 5–7.	6 th Scleroderma World Congress	Pága	World Scleroderma Foundation, AIM Congress	www.worldsclerofound.org
március 19–21.	DROP8 (kisműtétes szakmák, gyermekgyógyászat, rehabilitáció, sürgősségi, ritka betegségek)	Debrecen	Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Congress Service	www.congress-service.hu
április 3–4.	Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	Pécs	Prof. Dr. Czirájk László	erdosi.judit@pte.hu
május 15–16.	III. Nemzetközi Gyógyiszap Konferencia	Hévíz	??	
május 18–24.	12 th International Congress on Autoimmunity	Athén	Kenes	autoim.kenes.com
május 21–23.	Oszteológiai Kongresszus	Balatonalmádi (Hotel Bál)	MOOT	www.osteoporosis.hu
június 3–6.	EULAR kongresszus	Frankfurt	EULAR, MCI	www.eular.org
szepember 24–26.	MRE (Magyar Reumatológusok Egyesülete) vándorgyűlés	Debrecen	MRE, Congress Service	www.mre.hu, www.congress-service.hu
október 7.	XXII. MIT-MLDT Laboratóriumi Szakmai Továbbképző Tanfolyam	Budapest (Honvédkórház)	Dr. Miklós Kata	katamik@gmail.com
november 6–10.	American College of Rheumatology (ACR) congress	Washington, DC	ACR	www.rheumatology.org
november 13–15.	Magyar Balneológiai Egyesület nagygyűlése	Harkány	MBE	www.balneologia.hu
december 3–5.	CECR (Central European Congress of Rheumatology)	Pozsony	?	?
??	Kötelező immunológiai alapképző tanfolyam	Budapest/Debrecen	Prof. Dr. Géher Pál, Prof. Dr. Szekanecz Zoltán	
2021				
február	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Szeged	Prof. Dr. Kovács László	office.reumak@med.u-szeged.hu
február	BIF7 (Budapesti Immunológiai Fórum)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál, Dr. Nagy György	www.congress-service.hu
április 16–17.	Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	Pécs	Prof. Dr. Czirájk László	erdosi.judit@pte.hu
október 6–9.	6 th CORA congress and LUPUS2021 congress	Velenice, Olaszország	Kenes	cora.kenes.com, www.kenes.com

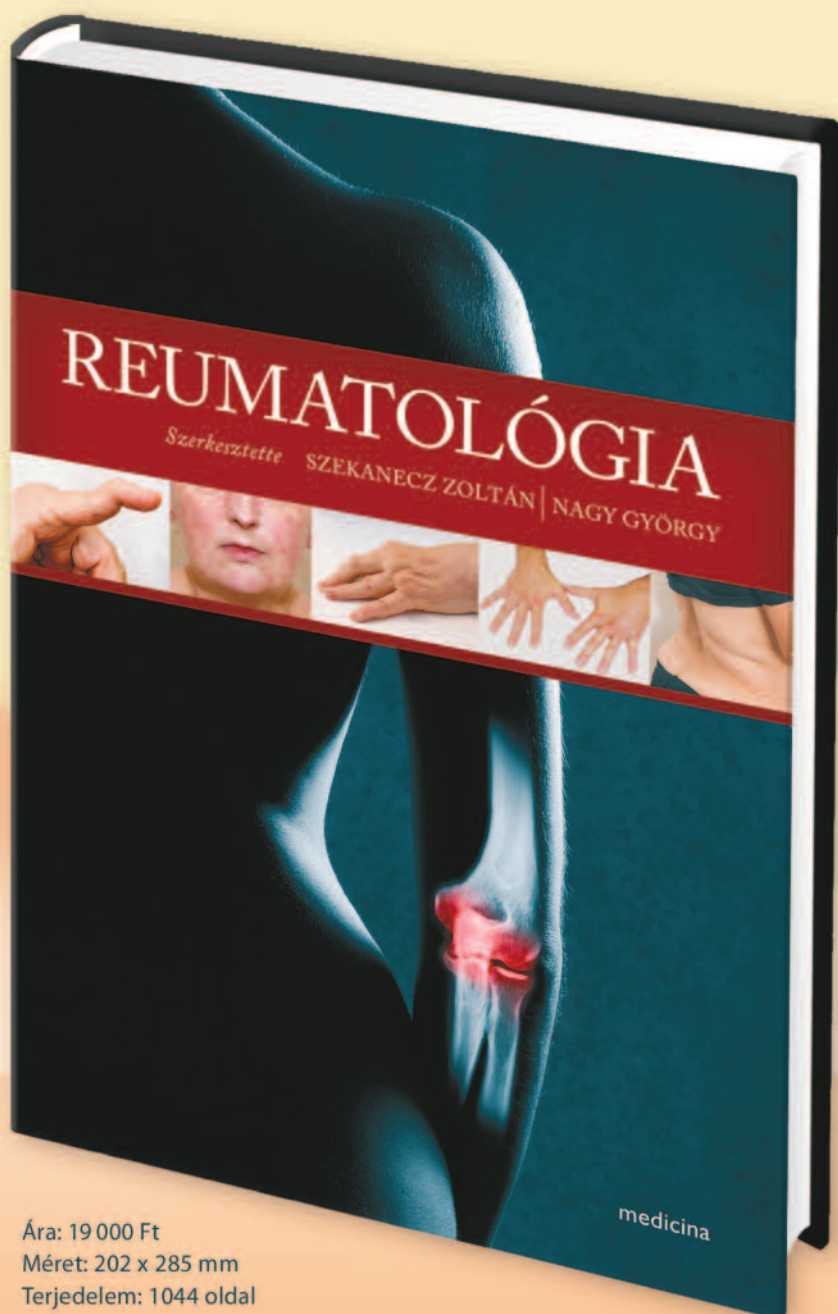
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

A magyar reumatológia történetének áttekintésétől a reumatológiai kórképek osztályozásán, epidemiológiáján és gazdaságtanán, a diagnosztika számos új lehetőségén keresztül a könyv betekintést enged az immunológiai alapokba, a fájdalomérzés, a csontanyagcsere, az infekció/vakcináció és hálózatelemzés izgalmas kérdéseibe, végül igen részletesen ismerteti a terápiás lehetőségek széles körét és az egyes reumatológiai kórképeket.



Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Ára: 19 000 Ft
Méret: 202 x 285 mm
Terjedelem: 1044 oldal



Keresse könyveinket a honlapunkon **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

A teljes remisszió lehetősége akár MTX nélkül is^{1,2}



MIKOR KEZDJÜK
EL A RoACTEMRA
KEZELÉST?*

Közel 10 év bizonyított hatékonyság
és tapasztalat a rheumatoid arthritisben^{3,4,5}

 **RoACTEMRA®**
tocilizumab



1. RoACTEMRA SmPC, www.ema.europa.eu

2. Gabay C, et al. Lancet 2013; 381: 1541-1550.

3. EMA. Doc Ref EMEA/CHMP/580914/2008, 2008, Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000955/WC500059466.pdf Last accessed October 2017.

4. Jones G et al. J Rheumatol 2017; 44(2): 142-146.

5. Dougados M et al. Ann Rheum Dis 2013; 72(1): 43-50.

RoActemra (tocilizumab) koncentrátum (20mg tocilizumab/ml) oldatos infúzió.

80 mg tocilizumab/4 ml; 200 mg tocilizumab/10 ml illetve 400 mg tocilizumab/20 ml injekciós üvegekben **RoActemra (tocilizumab) 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendő** (162 mg tocilizumab/0,9 ml oldatban). **RoActemra (tocilizumab)**

162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós toll (162 mg tocilizumab/0,9 ml oldatban).

***Indikáció:** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezelték 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) antagonisták kezelésére. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Dokumentum zárásának időpontja: 2018.10.10.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon a Publikus gyógyszertervezés - lakossági tájékoztató alatt található információkat.

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