

XII. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2020. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Interstitialis tüdőbetegség szisztémás sclerosisban

Korai osteoarthritis

Szisztémás autoimmun betegségek és pszichológiai tényezők

Beszámoló

Kultúrkör

Kongresszusi naptár

ISSN 2061-0203

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

Roche

MIKOR KEZDJÜK
EL A RoACTEMRA
KEZELÉST?*

MOST

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 kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistá kezelésre. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Dokumentum zárásának időpontja: 2020.03.01.

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 gyógyszertervezs - lakossági tájékoztató alatt található információkat.

Roche

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

HU/RA/0220/0004

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 TIMEA • 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 • SÁRMAI 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: **VÉRTESS GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

Interstitialis tüdőbetegség szisztémás sclerosisban / Interstitial lung disease in systemic sclerosis 4

Szűcs Gabriella, Bohács Anikó, Kerpel-Fronius Anna, Kovács László, Kumánovics Gábor, Müller Veronika, Nagy György, Nékám Kristóf, Szamosi Szilvia, Szekanecz Zoltán, Czirják László

A korai osteoarthritis (arthrosis) – hol tartunk ma? / Early osteoarthritis – where are we now? 12

Szamosi Szilvia

Szisztémás autoimmun betegségekkel kapcsolatos pszichológiai tényezők vizsgálata (protektív és rizikótényezők meghatározása) / Investigation of psychological factors of systemic autoimmune diseases (identification of protective and risk factors) 21

Lévai Tünde, Kovács László, Hemelein Rita, Kazinczi Csaba, Rafael Beatrix

BESZÁMOLÓ / CONGRESS REPORT

European Workshop of Rheumatology Research (EWRR), Leuven 29

Szekanecz Zoltán, Nagy György

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

Nők sírjai a Szent Péter Bazilikában / Tombs of women in St. Peter's Basilica 36

Krutsay Miklós

Karlsbadi gyógyfürdő emlékek / Karlsbad spa memories 39

Jakó János

Tudta-e? / Did you know? 43

Gömör Béla

Az idő fohásza 44

Pozsár Edit

Varjútánc 45

Pozsár Edit

Cseppnyi élet 46

Mónok Gabriella

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 47

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 48

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 3, 38

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



A 2020. év első lapszámát abban az időszakban vehetik kézbe, amikor az egész földkerekséget a koronavírus foglalkoztatja. Remélem, mire ez a lapszám megjelenik, csendesül a járvány és az ezt kísérő „fokozott izgatottság” is. Ígérjük, ebben a lapszámban NEM lesz szó erről a vírusfertőzésről, bár épp a szakmailag és tudományosan megalapozott, mértéktartó vé-

leményekből van talán a legnagyobb hiány...

Inkább lapozzák át ezt az ismét színes lapszámot. Igazi multicentrikus összefogás révén valósult meg Szűcs Gabriella és munkatársai (Debrecen, Budapest, Szeged, Pécs) összefoglalója a szisztémás sclerosishoz (scleroderma) társuló interstitialis tüdőbetegségről. Ez a kórkép valóban reumatológusok és tüdőgyógyászok összefogását igényli. Ez a közlemény valójában egy szakértői csoport véleményét tükrözi. Az osteoarthritist (arthrosis) sokan az időskorban jelentkező, az öregedéssel mindenképpen előtérbe kerülő kopásos betegségnek tartják. Ez a szemlélet mára átalakult, hiszen definiálható a korai osteoarthritis. A kórkép korai stádiumában még csak gyulladás és kisméretű porckopás jelentkezik, és mint

minden krónikus betegségben, a korai felismerés és kezelés itt is elsődleges. A korai osteoarthritisről Szamosi Szilvia (Debrecen) írt átfogó közleményt. Lévai Tünde és munkatársai (Szeged) pedig az autoimmun-reumatológiai kórképekhez társuló pszichológiai eltéréseket térképezték fel. Ez a terület is jól tükrözi az autoimmunitás interdiszciplináris jellegét.

Idén februárban Leuven, a középkori egyetemváros adott otthont a European Workshop of Rheumatology Research (EWRR) kongresszusnak. A tudományos eredményekről, a „magyar csapat” részvételéről és a város hangulatáról magam és Nagy György (Budapest) adunk részletes tájékoztatást.

A Kultúrkör rovatban „állandó szerzőink” közül Krutsay Miklós (Ajka) női sírok nyomába eredt a római Szent Péter Bazilikában. Jakó János (Nyíregyháza) pedig Karlsbad fürdőemlékeiből készített képekkel bőven illusztrált összeállítást. Gömör Béla (Budapest) ismét néhány érdekes tényt közöl az olvasókkal a Tudta-e Ön... rovatban. Pozsár Edit (Budapest) két, Mónok Gabriella (Budapest) pedig egy szép költeménnyel gazdagította lapunkat.

A tavasz közeledtével is hasznos olvasást és kellemes időtöltést kívánunk!

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Interstitialis tüdőbetegség szisztémás sclerosisban

SZÜCS GABRIELLA¹, BOHÁCS ANIKÓ², KERPEL-FRONIUS ANNA³, KOVÁCS LÁSZLÓ⁴, KUMÁNOVICS GÁBOR⁵, MÜLLER VERONIKA², NAGY GYÖRGY^{6, 7}, NÉKÁM KRISTÓF⁷, SZAMOSI SZILVIA¹, SZEKANECZ ZOLTÁN¹, CZIRJÁK LÁSZLÓ⁵

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

² Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

³ Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

⁴ Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged

⁵ Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ és Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

⁶ Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Osztály, Budapest

⁷ Budai Irgalmasrendi Kórház Allergológiai és Immunológiai Osztály

A szisztémás sclerosis (SSc) klinikailag heterogén autoimmun betegség, ahol az interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD) az egyik leggyakoribb belső szervi manifesztáció. Az SSc-ILD egyben a vezető halálok a kórképben, aminek korai diagnosztikája és kezelése elsődleges szempont a betegek követése során. Mivel az ILD eltérő súlyossággal és lefolyással jelentkezik az egyes betegekben, az egyik legfontosabb szempont a progresszív ILD-formák meghatározása, kiválasztása és mielőbbi kezelése az irreverzibilis tüdőkárosodás megelőzésének és a túlélés javításának céljából. Az utóbbi néhány évben több erőfeszítés történt olyan szakértői konszenzus kialakítása érdekében, amely a napi gyakorlatban segítheti a progresszív SSc-ILD típusú betegek kiválasztását. Ehhez segítséget adnak az SSc-s betegek alcsoportba sorolása, az autoantitestek specificitásának meghatározása, a klinikai tünetek, a diagnózis felállításakor elvégzett szűrővizsgálatok és a követés során elvégzett kontrollvizsgálatok eredményei, amelyek segítségével lehetőségünk van a leginkább adekvát kezelés megválasztására. Ezeket a szempontokat tekinti át a jelen összefoglaló.

Kulcsszavak: szisztémás sclerosis, interstitialis tüdőbetegség, korai diagnózis

INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Systemic sclerosis (SSc) is a clinically heterogeneous systemic autoimmune disease in which interstitial lung disease (ILD) is one of the most common internal organ manifestation. SSc-ILD is also the leading cause of death, and its early diagnosis and treatment is therefore a primary consideration in patient follow-up. Since ILD varies in severity and course individually, one of the most important aspects is to identify, select, and treat progressive forms of ILD to prevent irreversible lung injury and improve survival. Over the last few years, there has been an increasing effort to build expert consensus that can help in the selection of progressive SSc-ILD patients in daily practice. This is supported by the subgrouping of SSc patients, the determination of the specificity of autoantibodies, clinical symptoms, diagnostic screening and follow-up control results, which allow us to select the most appropriate treatment. These aspects are reviewed here.

Keywords: systemic sclerosis, interstitial lung diseases, early diagnosis

Bevezetés

A szisztémás sclerosis (SSc) microvasculopathiával és fibrosis-sal jellemezhető szisztémás autoimmun kórkép, ahol a patofiziológias folyamatok több szervet érintenek, köztük a bőrt, tüdőt, szívet, gastrointestinalis traktust, mozgásszerveket, vesét. Ezek közül a leggyakoribb manifesztáció a tüdő érintettsége interstitialis tüdőbetegség (ILD) és/vagy pulmonalis artériás hypertonia (PAH) formájában. Az ILD és PAH a beteg-

ség vezető halálakai, ahol az SSc-asszociált halálozás a betegek 60%-ában ezen két ok miatt következik be [1, 2]. Egy metaanalízis eredményei alapján az SSc-ILD-s betegek halálozása háromszorosa az ILD-manifesztációval nem bíró betegekhez képest [3]. Az SSc-ILD megjelenési formája, súlyossága eltérő, ugyanakkor a betegek jelentős részében rossz prognózis, progresszív lefolyású ILD alakulhat ki. Tekintettel arra, hogy egyre több adat áll rendelkezésünkre a korai kezelés hatékonyságára vonatkozóan, a napi gyakorlatban a

betegek gondozása során szükséges a progresszív ILD prediktív tényezőinek felmérése és a korai ILD-diagnosztika, amit a reumatológus gondozó orvosnak a társszakmákkal, elsősorban a tüdőgyógyászokkal, radiológusokkal és kardiológusokkal együtt kell végezni.

Az SSc-ILD rizikótényezői és klinikai megjelenése

Az ILD az SSc-s betegek 35–90%-át érinti, az elvégzett diagnosztikus tesztek függvényében [4]. Ezen belül az SSc-ILD-s betegek mintegy 70–90%-ában az ILD a diagnózist követő első három évben jelentkezik. A betegek 40–74%-ában igazolható légzésfunkciós eltérés, melyek eltérő szenzitivitással jelezhetik az ILD-t. A legérzékenyebb paraméter a TLC (teljes tüdőkapacitás) és a CO-diffúzió csökkenése (DLCO) [5]. A scleroderma klinikai alcsoportjain belül a kiterjedt bőrérzékenységgel járó, általában rosszabb prognózisú diffúz cutan formában nagyobb a valószínűsége a progresszív ILD kialakulásának (elsősorban az első 3 évben), és a magasabb bőrpontszám összefüggést mutat a rosszabb légzésfunkcióval [6]. Ezzel szemben a limitált cutan formában kevésbé gyakori a progresszív ILD (azért előfordul), a hosszú betegségfennállás mellett inkább vascularis komplikációként jelentkezik a PAH. Az anti-Scl70 (topoizomeráz I) antitest az egyik legfőbb rizikófaktor a progresszív ILD kialakulására, míg az anticentromer antitest mellett ritkább az ILD előfordulása [1, 7]. Ugyancsak rizikótényező klinikai szempontból a férfi nem, a későbbi életkorban jelentkező scleroderma, a magasabb kiindulási C-reaktív protein (CRP) érték, az arthritis jelenléte és a gastroesophagealis reflux betegség (GERD). A tüdő vizsgálati paraméterei közül rossz prognosztikai tényező, ha a kiindulási forszírozott vitálkapacitás (FVC) <70%-a a referenciaértéknek. A tüdő nagy felbontású CT (HR-CT) vizsgálaton észlelt ILD kiterjedésének mértéke (>20%) pedig független prediktív faktora mind a progresszióknak, mind a mortalitásnak [8–10]. Azon betegeknél, ahol megtartott FVC (80–100% között) mellett a kiinduláskor nem igazolt ILD-t a HR-CT, szignifikánsan jobb az 5 és 10 éves túlélés azokhoz képest, ahol normális FVC mellett igazolható intersticiális eltérés [11]. A kiterjedt bőrtünetek, a kiindulási alacsony DLCO-érték, valamint az FVC és DLCO 2 éven belüli csökkenése szintén a mortalitás független rizikótényezői [12, 13] (1. táblázat).

Az SSc-ILD kezdeti klinikai tünetei nagy variabilitást mutatnak. A betegek kisebb hányadában az ILD lehet az SSc első manifesztációja még típusos bőrtünetek nélkül, ebben az esetben az elsődleges vizsgáló a tüdőgyógyász, ahol az ILD csoport hátterében álló egyéb lehetséges diagnózisokat is ki kell zárni vagy meg kell erősíteni. Ugyanakkor a betegek jelentős részében már diagnosztizált SSc-ről van szó, akiknél keressük az ILD megjelenését, ilyenkor a kivizsgálás irányítása a reumatológus kezében van. A korai, enyhe ILD-vel bíró SSc-s betegek egy része tünetmentes lehet, de a súlyosabb,

1. táblázat. Progresszív SSc-ILD prediktív faktorai [13]

Demográfiai jellemzők

- Férfi nem
- Afroamerikai rassz
- Idősebb életkor

SSc-specifikus jellemzők

- Diffúz cutan SSc
- Magas módosított Rodnan-bőrpontszám az ILD diagnózisakor
- Rövidebb betegségfennállási idő (<3 év)
- anti-Scl70 antitest pozitivitás

Egyéb klinikai jellemzők

- GERD
- Arthritis
- Emelkedett CRP

Légzésfunkció

- Közepes-súlyos restriktív zavar az ILD diagnózisakor – alacsony FVC (<70%), DLCO (<80%)
- FVC, DLCO 2 éven belüli csökkenése

Tüdő-HR-CT

- Kiterjedt fibrosis >20%

gyors progressziót mutató ILD esetén korán jelentkezhet terhelhetőségsökkenés, terhelésre jelentkező dyspnoe, köhögés mint vezető tünetek [12, 13]. A már diagnosztizált SSc-ILD lefolyása is változatos a klinikai gyakorlatban. Egy 826 SSc-ILD-s betegből álló populációban 27% volt a szignifikánsan romló vagy közepes fokban romló állapotú betegek aránya a stabil, a közepes mértékben javuló vagy a szignifikáns mértékben javuló állapotú betegek mellett. A gyakorlatban vannak betegek, akik állapota ILD szempontjából stabil, nem romlik az FVC a betegség lefolyása során, más esetekben az évekig stabil FVC és/vagy DLCO is csökkenésnek indulhat, jelezve a betegség progresszióját. Egyes betegeknél a kezdeti FVC-csökkenés után stabilizálódik a légzésfunkció és nem romlik tovább, másoknál FVC-csökkenés/stabil állapot változásával lassan romlik az ILD, míg a legrosszabb progressziójú esetekben tartósan romlik a FVC, ami lehet gyors vagy lassabb folyamat is [14].

Ahhoz, hogy kiválasszuk a minél előbb kezelendő progresszív SSc-ILD-s betegeket, a diagnózis felállításakor fel kell mérnünk az említett rizikótényezőket, el kell végeznünk az ILD diagnosztikus vizsgálatait (komplex légzésfunkció: FVC, FEV₁ [forszírozott kilégzési másodperctérfogat] és TLC, valamint DLCO és HRCT), amiket a gondozás során rendszeresen követnünk és ismételtnünk kell. A tünetek felmérése mellett a fizikális vizsgálat során jellemző lehet, elsősorban a tüdők bázisán hallható, fibroticus pattogás. Ezen jellegzetes lelet mellett természetesen szükséges az egyéb okok feltérképezése, amik a légúti tünetek hátterében állhatnak (pl. shrinking lung, GERD, infekciók, cardialis okok stb.). A következő vizsgálati lépés a mellkas-röntgenvizsgálat elvégzése, amelyen főleg az előrehaladott fibrosisra jellemző kép mutatható ki

diffúz transzparenciacsökkenés, bazális reticularis rajzolat fokozódás formájában. Ugyanakkor a mellkas-röntgenvizsgálat érzékenysége nem elegendő az ILD kizárására vagy megerősítésére, így a következő diagnosztikus módszer a tüdő-HR-CT és a légzésfunkció diffúziós kapacitással együtt [12, 13].

Az SSc-ILD diagnosztikus vizsgálatai

Tüdő-HR-CT

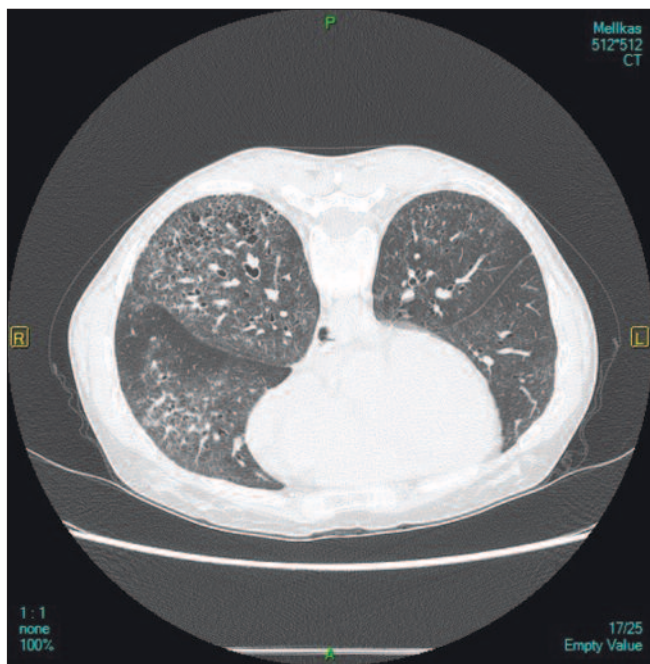
A tüdő-HR-CT az ILD szempontjából szenzitívebb vizsgálat mind a konvencionális mellkas-CT, mind a légzésfunkciós tesztekhez képest, ki- és belégzési felvételek készítése javasolt. Már korai, enyhébb interstitialis eltérések felismerésére is alkalmas, aminek akkor még nem feltétlenül van klinikai kezelési konzekvenciája, de ezeket a betegeket kiemelve, szorosabb kontrollt indikál [15]. A HR-CT-képeken észlelt eltérések lehetnek „tejüveghomály” (ground glass opacity, GGO), reticularis rajzolat fokozódás, bronchiectasia, lépesmétrajzolat. A jellemzők alapján a radiológus az ILD mintázatát határozza meg, mely SSc-ben leggyakrabban nem specifikus interstitialis pneumonia (NSIP), ritkábban usual (szokásos) interstitialis pneumonia (UIP) különböző formája lehet (1. ábra). Az NSIP mintázat jobb, míg az UIP mintázat általában rosszabb prognózist jelent. A felső tüdőlebenyeket érintő mellhártya-megvastagodással és a kapcsolódó tüdőterületek fibrosisával járó pleuroparenchymalis fibroelastosis (PPFE) ugyancsak kedvezőtlen kimenetellel társul [16, 17]. A kimenetelt nemcsak a mintázat befolyásolja, hanem a kóros eltérés kiterjedése is, aminek meghatározása a gyakorlott radio-

lógus és az ILD team kompetenciája, jelenleg szemikvantitativ módon történik. Ezáltal a kiindulási és a szükség esetén ismételt tüdő-HR-CT nemcsak az SSc-ILD igazolására szolgál, hanem egyben az ILD progressziójának és a légzésfunkció romlásának predikciójára, illetve a lassú progressziójú betegségben szenvedők kiszűrésére is. A különböző tanulmányok alapján azon SSc-s betegeknek, akik HR-CT-vizsgálata a kiinduláskor negatív ILD irányában, nagy a valószínűsége az ILD- és fibrosismentes lefolyásra [18], kivéve, ha korai, gyorsan progrediáló diffúz SSc-ről van szó. A 20%-ot elérő mértékű ILD kiterjedt betegséget, későbbi várható légzésfunkció-csökkenést jelez magasabb mortalitással [19]. Irodalmi eredmények alapján a betegek ILD-szűrésekor észlelt tejüveghomály esetén a betegek 68%-ában alakult ki progresszív fibrosis a követés során 2-5 év alatt [20], így a tejüveghomály észlelése, az említett prognosztikai tényezőkkel együtt értékelve, lehetőséget ad korai immunszuppresszív kezelés megfontolására.

A tüdő-HR-CT az ILD szűrésén kívül alkalmas a progresszió és a terápia hatékonyságának követésére is, de figyelembe kell venni a vizsgálatok során kapott sugárterhelés mértékét. Ennek csökkentésére ad lehetőséget kevesebb HR-CT-szelet készítése, ami még nem megy a találati arány rovására [21, 22]. A kvantitatív HR-CT-kép-elemzés pedig javítható az újabb számítógépes algoritmusok segítségével, amelyek elemzése objektívebb a vizuális értékeléshez képest [23]. Ezeket az algoritmusokat jelenleg az SSc-ILD tervezett klinikai gyógyszervizsgálataiban alkalmazzák, de később bevonulhat a napi gyakorlatba is.

Légzésfunkciós vizsgálatok

A testpletizmográfias légzésfunkciós vizsgálat elvégzése alapvető az SSc-ILD szűréséhez és ez az elsődleges vizsgálat a követés során a betegek klinikai tüneteinek felmérése mellett. A légzésfunkciós vizsgálatok során az FVC, FEV₁ és TLC, valamint a DLCO együttes vizsgálata szükséges, amik általában az SSc klinikai vizsgálataiban is elsődleges célpontként szerepelnek [9]. A kezdeti komplex légzésfunkciót a követésben felválthatja a spirometria (FVC- és FEV₁-mérés) DLCO-val kiegészítve, amennyiben nem igazolható pulmonalis érintettség. Progresszív ILD esetén a legnagyobb mértékű FVC-csökkenés az SSc kialakulását követő első 3 évben figyelhető meg, még a tünetmentesen induló betegeknél is [24, 25]. Légúti klinikai tüneteket nem mutató betegeknél a „normálisnak” tekinthető FVC% és DLCO% >80%, de ez az ún. normál érték jelentős eltérést mutathat az egyes betegek között. Irodalmi adatok alapján a változás mértéke szignifikánsnak tekinthető, ha a FVC a kiindulási értékhez képest 5-10%-ot csökken a DLCO >15%-os csökkenésével együtt (még akkor is, ha a kontroll érték magasabb maradt 80%-nál) vagy az FVC-csökkenés >10% egy éven belül. Ezek a 12 hónapon belüli változások összefüggést mutattak a mortalitás maga-



1. ábra

SSc-ILD HR-CT-felvétel, NSIP-mintázat

(Forrás: DE Reumatológiai Tanszék, hason fekvő kép)

sabb rizikójával, és így az egyik legerősebb prognosztikai tényezőnek felelnek meg [10, 26]. Ahogy korábban említettük, az FVC-csökkenés időbeli folyamata változatos képet mutat SSc-ben. A közepesen rossz és rossz prognózisú betegségben szenvedők aránya kb. 27%, illetve hosszabb betegségfennállás (>4 év) esetén kevésbé valószínű a légzésfunkció romlása a betegség korai szakaszában levő betegekhez képest [25].

Fontos, hogy az FVC- és a DLCO-értékeket azILD-n kívül egyéb tényezők is befolyásolhatják, amiket figyelembe kell venni. Például izolált DLCO%-csökkenés viszonylag stabil FVC mellett jelezheti a PAH jelenlétét, főleg, ha az FVC%/DLCO% >1,8 [27]. Az FVC önmagában gyengébb korrelációt mutat azILD kvantitatív kiterjedtségével, míg a DLCO-érték jobb prediktora a HR-CT-n észleltILD vagy már definitív fibrosis mértékének [28]. Összességében a légzésfunkció megbízhatósága azSSc-ILD előrejelzésében nem egyértelmű, a betegek egy részénél radiológiailag igazoltILD mellett is normális lehet az FVC [29]. A légzésfunkciós tesztek eredményeit befolyásolhatja még a beteg fizikális státusza, illetve az előforduló gyakori más tüdőbetegségek is (pl. légzőizmok működése, szájnyitási nehézség, egyidejűleg fennálló obstruktív tüdőbetegségek, dohányzás). Ezek alapján a légzésfunkciós vizsgálatok és a tüdő-HR-CT együttes tervezése szükséges a beteg megfelelő szűréséhez és gondozásához (29).

Egyéb diagnosztikus lehetőségek

Az elmúlt években egyre több adat van a tüdő ultrahangvizsgálati eredményeire vonatkozóanILD-ben, és scleroderma-ban is történtek már vizsgálatok [30], de ez egyelőre nem része a napi gyakorlati diagnosztikának. Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI), pozitronemissziós tomográfia (PET) és single-foton emissziós komputertomográfia (SPECT) is alkalmas lehet, ezek eredményei is biztatóak [31].

A bronchoalveolaris lavage (BAL) alap diagnosztikai eljárás azILD-k differenciálása során, de azSSc-ILD szűrésére nem alkalmazzuk a napi gyakorlatban. A gondozás során szerepe lehet SSc-ben a társuló infekciók kimutatásában vagy rosszindulatú folyamat gyanúja esetén. Hasonlóan kevés szerepe van azSSc-ILD diagnosztikájában a tüdőbiopsziának, a legtöbb betegben nem szükséges, csak bizonyos társbetegségek diagnosztizálásában (pl. malignus folyamat) vagy a klinikai és radiológiai leletek ellentmondásossága esetén [12, 13].

Az utóbbi években egyre több vizsgálat irányul azSSc-ILD-t jelző vagy prognosztizáló biomarkerek kimutatására, ami megkönnyítené a betegek klinikai követését is. A legegyszerűbben elérhető biomarker a CRP, aminek prognosztikai értéke van mind azSSc általános mortalitásában, mind pedig azILD súlyosságának és azILD-asszociált mortalitásnak az előrejelzésében [32]. Egyéb, a mindennapi gyakorlatban nem használt biomarkerek közül a KL-6 (Krebs von den Lungen-6) mutatott összefüggést azSSc tüdőmanifesztációjával

és a pulmonalis funkció romlásával [33, 34]. A magas kemokin- (C-C motif) ligand 2 és CCL18-szint prediktív értékűnek bizonyult azSSc-ILD progressziójában [35, 36], illetve emelkedett a szérumb surfactant protein D (SP-D) szint is [37]. Más biomarkerek is fontosak lehetnek SSc-ILD-ben (pl. interleukin-6, CXCL12 kemokin ligand 4), az ezekkel kapcsolatos eredmények megerősítésre várnak [38, 39].

Az SSc-ILD terápiája

Az előbbiekből látható, hogy azSSc-ILD heterogén, komplex mechanizmusú folyamat, ahol a megfelelő terápia megválasztása személyre szabott, figyelembe véve a betegség al-csoport-specifitását, azILD súlyosságát, az egyéb szervi komplikációk fennállását. Amellett, hogy elsődleges cél a progresszív betegségben szenvedők korai kezelése a betegség romlásának és a mortalitásnak a csökkentése céljából, tudnunk kell, hogy nem minden SSc-ILD-s beteg igényel agresszív kezelést. Ha igazoljuk azILD-t és felmérjük a progresszivitási faktorokat, dönthetünk az immunosuppresszív kezelés mellett a következő gyógyszerek választásával.

Immunosuppresszív terápia

ProgresszívSSc-ILD esetén a leggyakrabban választott kezelés a cyclophosphamid (CYC) vagy a mycophenolat mofetil (MMF). A CYC hatékonyságát a légzésfunkció javulására már korábban igazolták [40], ugyanakkor ismert, hogy az egyéves ciklikus CYC-kezelés elhagyása után a 2 éves eredmények már nem mutattak szignifikáns eltérést a kontroll, nem kezelt csoporthoz képest (Scleroderma Lung Study – SLS I) [41]. A CYC emellett tartósan nem adható carcinogenesis-t fokozó hosszú távú mellékhatása miatt, illetve magasabb a leukopenia kialakulásának gyakorisága is. Ugyanakkor a napi betegellátásban a CYC elérhetősége, alkalmazhatósága egyszerű, ezért ma is kiemelt szerepe van azSSc-ILD kezelésében [41].

A CYC helyett alternatív megoldás azMMF választása, ami azSLS II programban a CYC-hez hasonló hatékonyságúnak bizonyult, stabilizálva vagy akár javítva a légzésfunkciós értékeket [42]. Előnye, hogy a CYC-hez képest biztonságosabb mellékhatásprofilal rendelkezik, illetve hosszú távú kezelésre is alkalmas.

Kezdeti immunosuppresszív kezelés alkalmazását követően mindig kérdés, hogy szükséges-e fenntartó kezelés. A fent említettMMF alkalmazható folyamatos fenntartó terápiaként is. Alternatíva lehet azazathioprin (AZA), bár a hatékonyságára vonatkozó eredmények ellentmondóak. Vannak vizsgálatok, ahol egyéves CYC-kezelés után fenntartó terápiaként adva stabilizálta a légzésfunkciót, míg más vizsgálatokban nem volt szignifikáns hatása a kontrollhoz képest [43, 44].

Egyéb immunmoduláns kezelések

Sclerodermában az ILD kezelésére több klinikai gyógyszer-vizsgálat történt, illetve van folyamatban, és ezek mellett egyre több adat van a napi gyakorlatban kipróbált, indikáción túli kezelésekre vonatkozóan. A célzott biológiai terápiák közül a legtöbb adat a tocilizumab (TCZ) és a rituximab (RTX) alkalmazásáról áll rendelkezésünkre.

Az interleukin-6 (IL-6) elleni monoklonális antitest, a TCZ-kezeléssel két fő kontrollált vizsgálat fejeződött be a közelmúltban. A vizsgálatokba korai, aktív progresszív diffúz cutan SSc-s betegeket választottak be, függetlenül az ILD meglététől, ahol a légzésfunkció változásának követése is megtörtént. A vizsgálatokban az FVC csökkenésének mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt a placebo csoporthoz képest 48 hetes kezelés során, amely előnyös hatás megmaradt a 48 hetes kiterjesztett periódusban is [45–47].

Egyéves anti-CD20, B-sejt elleni monoklonális antitest, RTX-kezelés során az FVC 10%-os javulása volt kimutatható SSc-ILD-ben a placebo kontroll 5%-os romlásához képest [48, 49]. Az EUSTAR retrospektív elemzése ezzel szemben nem igazolt szignifikáns légzésfunkció-javulást, amellet hogy szignifikánsan javult a bőrpontszám a kezelt betegek esetében [50]. Mindezek mellett az irodalomban több esetismertetés jelent meg az RTX pulmonalis funkcióra gyakorolt pozitív hatásáról.

Antifibroticus kezelés

Az antifibroticus kezelés SSc-ILD-ben számtalan tervezett klinikai vizsgálat után az utóbbi évben vált valóságos lehetőséggé idiopathiás pulmonalis fibrosisban végzett, eredményesen zárult tanulmányokat követően, amelyek nyomán törzskönyvezésre került két molekula, a pirfenidon és a nintedanib. A nintedanib egy tirozinkináz-inhibitor, antifibroticus és egyéb immunológiai hatásai révén a SENSIS vizsgálatban SSc-ILD-s betegeken (diffúz és limitált cutan SSc is) szignifikánsan jobb eredményt hozott a placebohoz képest [51], ami alapján az FDA befogadta SSc-ILD indikációban. A vizsgálatban hatékonysága jelentősebb volt azokban a betegeken, akik mellette MMF-kezelésben is részesültek. Fontos kiemelni, hogy a nintedanib ebben a gondosan válogatott, legalább 10%-os ILD-érintettséggel és progresszív lefolyással rendelkező SSc-ILD-s csoportban mérsékelni tudta a funkcióvesztést a placebohoz képest. Mellékhatásai közül a hasmenés és egyéb gastrointestinalis tünetek emelhetők ki. A pirfenidonnal és az egyéb tirozinkináz-gátlókkal (dasatinib, nilotinib) jelenleg folynak klinikai vizsgálatok [52, 53].

Egyéb kezelési lehetőségek

A hagyományos immunszuppresszív kezelésre refrakter, progresszív betegségben szenvedők esetében gondos kiválasztással a haematopoeticus autológ őssejt transzplantáció (HSCT)

eredményezheti a betegség stabilizálódását, a progresszió megállását vagy lassulását, ami a fennálló ILD-re is vonatkozik az elmúlt 2 évtized eredményei alapján [54].

SSc-ILD-ben az irodalmi adatok alapján végső megoldásként gondosan kiválasztott betegeknél tüdőtranszplantáció lehetősége is felmerül, azonban a transzplantációs centrum kompetenciája, hogy autoimmun alapbetegség esetén vállalja-e az átültetést. Gondosan kiválasztott betegek transzplantációs eredményei hasonlóak a PAH vagy más kötőszöveti betegséghez társult ILD transzplantációs eredményeihez, melyre a világon néhány centrumban van csak lehetőség [53, 55].

Az SSc-ILD szűrése és követése a napi gyakorlatban

Az előzőekből látható, hogy a progresszív tüdőfibrosissal jelezhető SSc-ILD gyors romlással járó formájának kockázata legmagasabb a betegség kialakulása utáni 3 évben, ezért a hatékony, korai ILD-diagnosztika meghatározó a korai terápia szempontjából. A diagnózis felállításával együtt szükséges a rizikótényezők felmérése és a szűrővizsgálatok, a tüdő-HR-CT és a légzésfunkció diffúziós kapacitással együtt történő elvégzése ILD irányában. A légzésfunkciós tesztek és a HR-CT eredménye (mintázat és a folyamat kiterjedése) alapján dönthetünk a terápiáról, természetesen az egyéb szervi manifesztációk figyelembevételével együtt. A napi gyakorlatban érdeklődni kell a fizikai terhelhetőség iránt is. Amennyiben ez csökkent, akkor a kiváltó okot (pl. balszívfél-elégtelenség, PAH, ILD) szakemberek segítségével tisztázni és kezelni kell [56].

Progresszív SSc-ILD rizikótényezők nélküli, élettani légzésfunkcióval rendelkező, a HR-CT-n negatív vagy kis kiterjedésű ILD-vel jellemezhető beteget nem szükséges agresszíven kezelni. Progresszív SSc-ILD nagy kockázatának fennállásakor (pl. diffúz cutan forma, anti-Scl70-pozitivitás stb.), de még normál vagy közel megtartott légzésfunkciós értékek, kis kiterjedésű ILD (<20%) vagy negatív HR-CT esetén is dönthetünk a definitív kezelés nélküli obszerváció mellett. Ekkor a klinikai tünetek monitorozása 3 havonta szükséges, a légzésfunkció (FVC, DLCO) 3–6 havonkénti ismétlésével és indokolt esetben a képalkotó (HR-CT-) vizsgálat ismétlésével. Ha a követés során tartós szignifikáns csökkenés jelentkezik a légzésfunkció értékeiben (FVC↓ >10% 1 éven belül; FVC↓ 5–10% + DLCO↓ >15%) vagy a kiindulási ILD kiterjedése a HR-CT-n >20% és FVC <70%, vagy ha a radiológiai progresszió klinikai tünetekkel jár, akkor kezelés indokolt. Abban az esetben, ha nem következik be érdemi progresszió az első 3–5 évben, akkor a légzésfunkciós vizsgálatok ismétlése évente javasolt a továbbiakban, a képalkotó vizsgálatok ismétlése pedig csak a tünetek és légzésfunkciós tesztek függvényében [56].

Ha a kezelés mellett döntünk, akkor az első választandó kezelés lehet a CYC vagy MMF legalább egy évig, majd fenntartó kezelésre elsősorban MMF tartós adása vagy AZA jön szóba. Arra vonatkozóan, hogy meddig adjuk a betegnek a fenntartó terápiát, csak napi gyakorlati tapasztalatok vannak, egyértelmű ajánlás nincs. Mivel az első 2–4 évben romlik a tüdőfunkció elsősorban és jóval kevésbé 4–6 év után, az első 4–6 évig lehet szükséges az immunuszuppresszív fenntartó kezelés, majd annak fokozatos leépítése mérlegelendő a stabil állapotú betegek esetében [5, 54, 56].

Abban az esetben, ha az elindított immunuszuppresszív kezelés mellett is romlik a beteg állapota, refrakter a kezelésre, akkor az említett célzott biológiai terápiák választhatók (TCZ, RTX) vagy gondos mérlegeléssel megtörténhet a beteg előkészítése a HSCT-re. Amennyiben az immunuszuppresszív kezelésre a terápiás válasz megfelelő, de az ILD vagy már definitív fibrosis fokozatos lassú progressziója figyelhető meg az FVC, DLCO lassú romlásával, akkor kiegészítő kezelésként akár monoterápiában, akár MMF-fel együtt nintedanib adása indítható (erre egyelőre nincs egyértelmű kezelési kritérium SSC-ILD esetében). Minden esetben külön figyelmet igényel az SSC-t kísérő pulmonalis artériás hypertonia (PAH) igazolása és kezelése ILD-vel vagy önállóan.

Következtetések

Az SSC-hez társuló ILD megjelenése, klinikai tünetei, a légzésfunkciós változások és a képalkotó vizsgálatokkal talált eltérések igen változatosak. Tekintettel arra, hogy a SSC-ILD a vezető halálok a kórképben, elsődleges szempont az ILD korai szűrése, a progresszió követése. A terápia megválasztása a klinikai tünetek, a légzésfunkció (FVC mellett DLCO is) és a tüdő-HR-CT eredményeinek függvénye, gondos mérlegelést igényel, amihez multidiszciplináris team közös munkája és döntése szükséges. A kezelésben jelenleg elérhető terápiák csak részben hatékonyak, csökkenthetik a progresszió mértékét, ezáltal javíthatják a hosszú távú túlélést, de korántsem biztosítanak a magas elvárásnak megfelelő eredményeket a betegek számára. Ezért további tervezett, jól kivitelezett, új terápiákat választó randomizált klinikai vizsgálatokra van szükség a továbblépéshez. Mindenképpen fontos a betegek multidiszciplináris centrumban való gondozása.

IRODALOM

- [1] Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al: Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1809-15.
- [2] Czirjak L, Kumanovics G, Varju C, et al: Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(1): 59-63.
- [3] Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, et al: Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 208-19.
- [4] Olson AL, Gifford AH, Inase N, et al: The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018; 27(150): 180077.
- [5] Steen VD, Conte C, Owens GR, et al: Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283-9.
- [6] Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al: Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One* 2016; 11(10): e0163894.
- [7] Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6): 754-63.
- [8] Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al: Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014; 146(2): 422-36.
- [9] Caron M, Hoa S, Hudson M, et al: Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2018; 27(148): 170102.
- [10] Goh NS, Hoyle RK, Denton CP, et al: Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(8): 1670-8.
- [11] Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al: Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(10): 1258-66.
- [12] Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, et al: Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(1): 122-30.
- [13] Volkmann ER, Tashkin DP, Kuwana M, et al: Progression of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: The Importance of Pneumoproteins Krebs von den Lungen 6 and CCL18. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(12): 2059-67.
- [14] Hoffmann-Vold A, Allanore Y, Alves M: Progressive lung fibrosis in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database (abstract). *EULAR congress*, OP0239. 2019.
- [15] Strollo D, Goldin J: Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(2): 156-61.
- [16] Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, et al: Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One* 2017; 12(6): e0180283.
- [17] Bargagli E, Mazzei MA, Orlandi M, et al: Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients affected by systemic sclerosis: What should the rheumatologist do? *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(26): e16086.
- [18] Hoffmann-Vold AM, Aalokken TM, Lund MB, et al: Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(8): 2205-12.

- [19] Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al: Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(2): 139-53.
- [20] Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al: High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33(9): 1789-801.
- [21] Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Suliman YA, et al: The impact of slice-reduced computed tomography on histogram-based densitometry assessment of lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Thorac Dis* 2018; 10(4): 2142-52.
- [22] Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, et al: Quantitative texture-based assessment of one-year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *Eur Radiol* 2011; 21(12): 2455-65.
- [23] Salaffi F, Carotti M, Bosello S, et al: Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 834262.
- [24] Steen VD, Medsger TA Jr: Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11): 2437-44.
- [25] Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al: Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3078-85.
- [26] Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al: Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(12): 3256-61.
- [27] Steen VD, Graham G, Conte C, et al: Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(7): 765-70.
- [28] Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al: Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(2): 374-81.
- [29] Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, et al: Performance of Forced Vital Capacity and Lung Diffusion Cutpoints for Associated Radiographic Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2018; 45(11): 1572-6.
- [30] Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al: Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 390-5.
- [31] Montesi SB, Caravan P: Novel Imaging Approaches in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Curr Rheumatol Resp* 2019; 21(6): 25.
- [32] Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al: Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65(8): 1375-80.
- [33] Benyamine A, Heim X, Resseguier N, et al: Elevated serum Krebs von den Lungen-6 in systemic sclerosis: a marker of lung fibrosis and severity of the disease. *Rheumatol Int* 2018; 38(5): 813-9.
- [34] Kumanovics G, Gorbe E, Minier T, et al: Follow-up of serum KL-6 lung fibrosis biomarker levels in 173 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(6 Suppl 86): S-138-44.
- [35] Wu M, Baron M, Pedroza C, et al: CCL2 in the Circulation Predicts Long-Term Progression of Interstitial Lung Disease in Patients With Early Systemic Sclerosis: Data From Two Independent Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(9): 1871-8.
- [36] Hoffmann-Vold AM, Tennoe AH, Garen T, et al: High Level of Chemokine CCL18 Is Associated With Pulmonary Function Deterioration, Lung Fibrosis Progression, and Reduced Survival in Systemic Sclerosis. *Chest* 2016; 150(2): 299-306.
- [37] Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, et al: Performance of Candidate Serum Biomarkers for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(6): 972-82.
- [38] van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al: Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 433-43.
- [39] Volkmann ER, Tashkin DP, Roth MD, et al: Changes in plasma CXCL4 levels are associated with improvements in lung function in patients receiving immunosuppressive therapy for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 305.
- [40] White B, Moore WC, Wigley FM, et al: Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 947-54.
- [41] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10): 1026-34.
- [42] Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, et al: Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(7): 1451-60.
- [43] Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3962-70.
- [44] Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al: Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(4): 613-6.
- [45] Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10038): 2630-40.
- [46] 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): 212-20.
- [47] Arnold MB, Khanna D, Denton CP, et al: Patient acceptable symptom state in scleroderma: results from the tocilizumab compared with placebo trial in active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(1): 152-7.
- [48] Daoussis D, Andonopoulos AP: Rituximab in the treatment of

- systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comment on the article by Yoo. *Rheumatol Int* 2011; 31(6): 841-2.
- [49] Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(2): 271-80.
- [50] Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al: Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(7): 979-87.
- [51] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al: Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2518-28.
- [52] Fischer A, Patel NM, Volkmann ER: Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Focus on Early Detection and Intervention. *Open access rheumatology: research and reviews*. 2019; 11: 283-307.
- [53] Distler O, Volkmann ER, Hoffmann-Vold AM, et al: Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(10): 1009-17.
- [54] Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al: Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1327-39.
- [55] Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al: Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med* 2013; 107(12): 2081-7.
- [56] Volkmann E, Chung A, Tashkin DP: Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 72-83.

(Dr. Szűcs Gabriella, Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98., e-mail: szucs.gabriella@med.unideb.hu)

Immunológiai szótár

haemocytoblast A csontvelőben és egyéb haemopoeticus szövetekben levő csírasejtek szinonim elnevezése.

haemolysis Vörösvérsejtek lízise (a sejthártya károsítása és sejthalál).

haemolyticus anaemia A keringő vörösvérsejtek kórosan megnövekedett pusztulási aránya által okozott anaemia. A vörösvérsejtek rendellenes anyagcseréje, vörösvérsejtek elleni antitestek termelése vagy a mononukleáris phagocytá rendszer zavara állhat a háttérben. Izoantitestek (vagyis izoantigének elleni antitestek) okozta haemolyticus anaemia figyelhető meg erythroblastosis foetalisban, valamint eltérő vércsoportú vér, ill. plazma transzfúziója során. Autoimmun haemolyticus anaemiáról beszélünk, ha a vörösvérsejtek ellen autoantitestek termelődnek; ez kifejlődhet elsődleges betegségként vagy bizonyos betegségek – pl. lymphoid neoplasmák, elsődleges atípusos pneumonia stb. – szövődmenyeként. Haemolyticus anaemiában a vörösvérsejtek pusztulását intravascularis haemolysis vagy mononukleáris phagocyták általi fagocitózis is okozhatja a lépben és a májban. Baktérium- és valószínűleg néhány protozoonfertőzés során az illető kórokozó antigénjei teljesen befedhetik az erythrocytákat, amelyeket az antitestválasz a kórokozókkal együtt elpusztíthat.

haemolyticus betegség, újszülöttkori A magzat vagy az újszülött haemolyticus anaemiáját az anyai eredetű, vörösvérsejt elleni antitestek túltermelődése okozza. Emberben a placentán áthaladó antitestek (általában Rhesus-antitestek, lásd

Rhesus-vércsoportrendszer) okozzák. Lóban és sertésben az antitestek nem hatolnak át a placentán, ezekben a fajokban az újszülött által elfogyasztott colostrum váltja ki a betegséget. Az anyának röviddel a szülés után adott anti-D megelőzi a haemolyticus betegség kialakulását a következő terhesség alatt.

haemolyticus rendszer Birka vörösvérsejtek és ellenük irányuló specifikus antitestek keveréke, amelyet a komplement-kötő teszt második stádiumában komplement jelenlétének vagy hiányának kimutatására használnak.

házipor-allergia Respiratorikus túlérzékenységi reakció (pl. allergiás rhinitis, asthma), amely atópiás személyekben a háztartásokban keletkező por belégzését követően alakul ki. Zömében azonnali típusú túlérzékenységi reakcióról van szó (I. típusú hiperszenzitivitás). A fő allergének a háziporatká (Dermatophagoides pteronyssinus) ürülékében levő proteázok.

HD₅₀ Általában CH₅₀-ként ismeretes.

helper T-lymphocytá (T_H-lymphocytá, helper sejt) Thymus-eredetű lymphocytá (általában CD4+, MHC II. antigén restrikciójú; lásd MHC-restrikció), amelynek jelenléte és működése szükséges a B-lymphocyták normális antitesttermeléséhez és a sejtközvetített immunitás normális kialakulásához. Ehhez a működéshez citokinekre (pl. IL-4-re, IL-5-re és IL-6-ra, vagy IL-2-re és IFN-γ-ra) is szükség van.

A korai osteoarthritis (arthrosis) – hol tartunk ma?

SZAMOSI SZILVIA

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

Az osteoarthritis (OA; arthrosis) a leggyakoribb mozgásszervi megbetegedés, amely a betegek mozgáskorlátozottságához vezet, és ezáltal jelentős gazdasági terhet ró a társadalomra. Az OA patogenezisének jobb megismerése, a képalkotó vizsgálati módszerek fejlődése lehetővé tette, hogy az elmúlt évtizedben koncepcióváltás jöjjön létre a kórkép diagnosztikájában, kezelésében. A korai OA (EOA) rizikófaktorai, prediktív tényezői és az ezek felismerésében segítséget jelentő diagnosztikus módszerek ismertek, így ezeknek a modalitásoknak a rutinszerű használata a mindennapos gyakorlat részévé válhat a klinikus számára. A rizikóstratifikáció és a korai diagnózis a feltétele a sikeres primer és szekunder prevenciónak, valamint az EOA kezelésének, a reverzibilis károsodások megszüntetésének. A szemléletváltás hosszú távú célja az OA-prevalencia csökkentése, a jobb életminőség biztosítása.

Kulcsszavak: korai osteoarthritis, mechanoinflammáció, metainflammáció, rizikóbecslés, korai intervenció

EARLY OSTEOARTHRITIS – WHERE ARE WE NOW?

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and the leading cause of disability associated with high socioeconomic costs. In recent years, new data have become available on the pathogenesis of OA, as well as the development of new imaging techniques allowed an early diagnosis and treatment based on a new concept. We highlight the risk factors and prediction tools that are informative for the progression of EOA and useful in everyday clinical care. Risk stratification and early diagnosis is a must to initiate early treatment interventions and to prevent irreversible joint damage. Changes in conceptions of OA will hopefully decrease the prevalence of the disease and warrant a better quality of life for patients.

Keywords: early osteoarthritis, mechanoinflammation, metainflammation, risk stratification, early intervention

Bevezetés

Az osteoarthritis (OA; arthrosis) a leggyakoribb ízületi megbetegedés, melyet a kopásos, ún. degeneratív kórképek közé sorolunk. Jelentőségét elsősorban az adja, hogy a betegség súlyos mozgáskorlátozottsághoz és ebből kifolyólag a betegek életminőségének romlásához vezet, és egyértelműen befolyásolja a szociális kapcsolatokat is. A betegség lényegi eleme a porc károsodás létrejötte, azonban ma már tudjuk, hogy nemcsak a porc betegségéről van szó, hanem az összes ízületi struktúra érintett a folyamatban. A porcdegeneráció mellett synovialis gyulladás, az ízületi tok fibroticus átalakulása, lazasága, a subchondralis csont eltérései és másodlagosan az ízületet körülvevő izmok gyengesége figyelhető meg. Az OA – mint később látni fogjuk a patogenezis részletes tárgyalásakor – nem kizárólag az időskorúak megbetegedése, és az életkor előrehaladásával együtt járó sejtöregedési folyamatok csak részben szolgálnak magyarázatul a fent leírt degeneratív folyamatok kialakulásáért [1]. Az utób-

bi évtizedben fontos szemléletváltás is bekövetkezett a reumatológiai betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Az egyes kórképek egy korai, preklínikai fázistól kezdődően egy késői, manifeszt klinikai tünetekkel és radiológiai eltérésekkel járó, széles spektrumot felölelő stádiumokkal jellemezhetők. A lehető legjobb terápiás válasz elérése és az irreverzibilis károsodások kialakulásának megelőzése érdekében arra törekszünk, hogy minél korábbi stádiumban diagnosztizáljuk és kezeljük a betegségeket. Ez a felismerés vezetett oda, hogy például rheumatoid arthritisben (RA) és számos más autoimmun betegség esetében a korai diagnózist elősegítő új, klasszifikációs kritériumrendszerek, illetve olyan többlépcsős terápiás ajánlások is kidolgozásra kerültek, melyek ugyan nem teljes gyógyulást, de akár tünetmentességet és a kívánt terápiás cél elérését biztosítják. Sajnos, a korai OA (EOA, early osteoarthritis) definiálása még ez idáig nem történt meg, azonban több nemzetközi munkacsoport is dolgozik ezen. Az OA kialakulását és progresszióját szintén nehéz előre megbecsülni a betegség heterogén jellege miatt, azon-

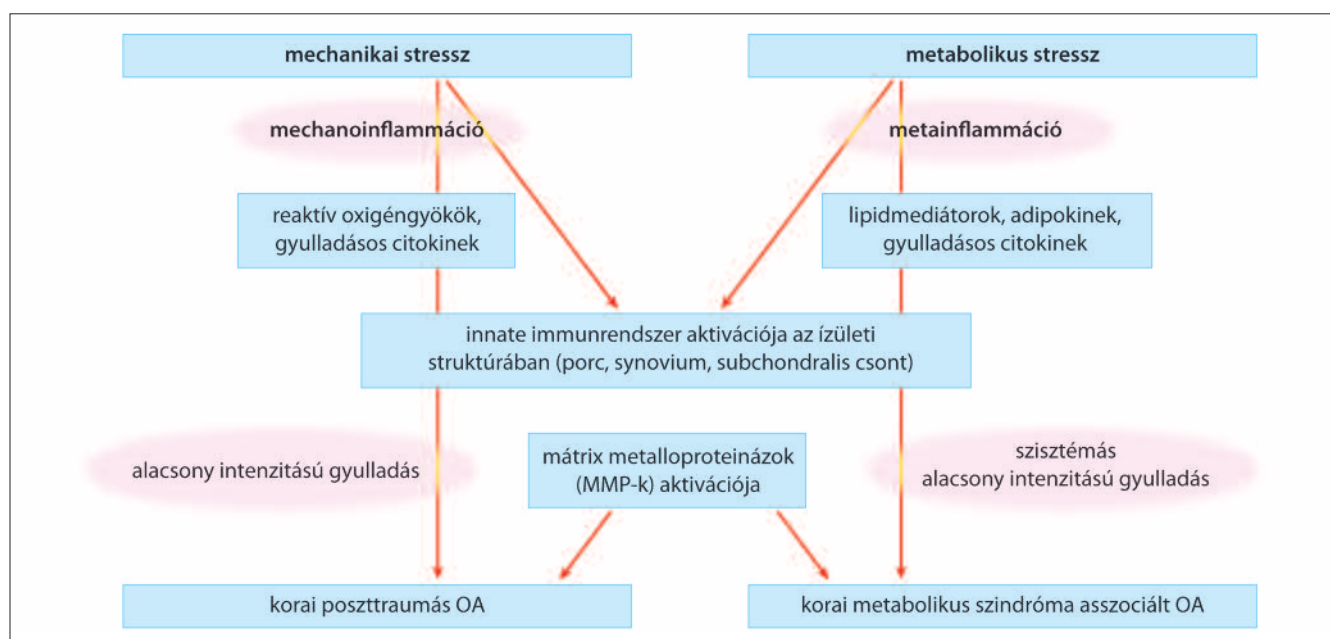
ban a rizikófaktorok és a patomechanizmus jobb megismerésével, a mikroszimulációs modellek és populációs vizsgálatok segítségével ezek a predikciós modellek egyre inkább elérhetővé válnak [2]. Jelen összefoglalónkban az EOA patofiziológiai történéseit, a lényeges rizikófaktorokat, klinikai tüneteket, a képalkotó vizsgálatok jelentőségét és a korai intervenció lehetőségeit foglaljuk össze a térdízületi arthrosis vonatkozásában.

A korai térd-OA patofiziológiai történései

Az alább részleteiben tárgyalt rizikófaktorok megléte mellett a korai porcszöveti destruktív eltérések elindításában fontos szerepe van a meniscus- vagy elülső keresztszalag (ACL) sérülés következtében kialakuló ízületi instabilitásnak és megváltozott ízületi biomechanikának [3, 4]. A mikrosérülések következtében a porcszövetre gyakorolt erőhatások iránya és jellege is megváltozik, és ez az új környezeti miliő egyaránt kedvezőtlenül befolyásolja a porcsejtek mátrixszintézisét és repairkapacitását. Emellett az akut mechanikai sérülések olyan biokémiai folyamatokat indukálnak, amelyek különböző biológiai mediátorok, citokinek, proteolitikus enzimek és reaktív oxigéngyökök (ROS) felszabadulásához vezetnek, és ezek szintén negatívan befolyásolják a chondrocyták szintetikus aktivitását és túlélését. A folyamatban részt vevő legfontosabb proinflammatorikus citokinek, az interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 és a tumornekrozis faktor- α (TNF- α), valamint a mitogénaktivált protein (MAP) kináz és nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) útvonalon aktiválódó katabolikus enzimskaszád a porcsejteket újraprogramozzák, és ezáltal korai öregedési folyamatnak esnek áldozatul. Ez az ún. „inflammaging”, amely

a porcsejtek idő előtti degradációjához, és regenerációs készségük elvesztéséhez vezet [5]. A mechanoinflammatorikus hipotézis mellett egy másik, a porcsejtek korai öregedéséhez vezető folyamat a metabolikus stresszfolyamatok által indukált metainflammáció. Ennek lényege, hogy a porcsejtek nyugalmi, szabályozott állapotban a glikolízis és oxidatív foszforiláció útján optimalizálják az energiahomeosztázist a glükózaminoglikán- (GAG-) szintézishez. Bizonyos metabolikus stresszfolyamatok, mint az obesitas vagy diabetes, olyan adipokinek, proinflammatorikus citokinek és lipidmediátorok felszabadulását indukálják, amelyek megváltozott mikrokörnyezetet teremtenek a porcsejtek számára. Ennek során az anaerob glikolízis kerül előtérbe, mely energetikailag kedvezőtlenebb feltételeket teremt a chondrocyták extracelluláris mátrix szintéziséhez. Mindemellett a laktátfelhalmozódás, acidotikus pH a nitrogén-monoxid (NO) és más ROS túlprodukcióját eredményezi, mely negatívan befolyásolja a porcsejtek mitokondriális DNS repair folyamatait és indukálja a mátrix metalloproteinázok (MMP-ok) szintézisét. Az EOA kialakulásának lépéseit az 1. ábrán foglaltuk össze.

Az OA kezelésében a legkorábbi beavatkozásként ajánlott életmódbeli változtatások (túlsúly megszüntetése, fokozott fizikai aktivitás) tehát éppen a korai, metabolikus szindróma asszociált stresszfolyamatok kivédése útján nyújthatnak hatékony kezelési lehetőséget [6]. Talán kevésbé ismert az a tény, hogy a porchomeosztázis regulációjáért felelős gének expresszióját, és így a porcszövet metabolizmusát – hasonlóan a pancreas inzulinválasztásához vagy a vérnyomás és a szívfrekvencia szabályozásához – a cirkadián ritmus is befolyásolja. Amennyiben a porcszövetben lévő perifériás oszcillátorok változást észlelnek a cirkadián rendszer centrális



1. ábra

A korai osteoarthritis patogenezisének sematikus ábrája

pacemaker, a hypothalamus felől, a katabolikus folyamatok előtérbe kerülésével beindul az OA folyamata. A cirkadián ritmus beszükülése elsősorban az életkor előrehaladtával, alvászavar esetén, de a rendszeres fizikai aktivitás és a természetes fényexpozíció hiányában is bekövetkezik, és ezekben az esetekben fontos patogenetikai szerepe van az OA korai folyamatainak beindításában [7].

Most pedig lássuk, hogy milyen mikro- és makrostrukturális szöveti eltérések jelentkeznek az OA korai fázisában a fenti patogenetikai történések következtében. A legkorábban megfigyelhető eltérések a mátrix aggregántartalmának csökkenése, a kollagénhálózat felbomlása és a víztartalom növekedése, így fellazult, sérülékenyebb szöveti struktúra alakul ki. Ebben a korai fázisban még az anabolikus folyamatok kerülnek előtérbe, és a II. típusú kollagén fokozott szintézise figyelhető meg a chondrocyták fokozott proliferációjával együtt. Nemcsak az extracelluláris mátrix változik, hanem a porcsejtek is aktív résztvevői e folyamatnak. A chondrocyták normál porc homeosztázist fenntartó nyugalmi állapota megszűnik, és ún. aktivált fenotípusú porcsejtek jönnek létre. Kezdetben még anabolikus aktivitásuk lépést tud tartani a mátrixban zajló katabolikus folyamatokkal, azonban később a gyulladásos mediátorok és a porcbontó proteinázok hatására a chondrocytaaktivált chondrolysis kerül előtérbe. A porc felületi zónájában bekövetkező fibrilláció, majd mélyebb fissurák kialakulása során felszabaduló II. típusú kollagén fragmensek aktiválják a gyulladásos citokinek szintézisét, és ebben a stádiumban már nemcsak a porcszövet egyes strukturális elemei, hanem a synovialis membrán is aktív résztvevőjévé válik a folyamatnak. A synovium lymphocytás infiltrációja következtében synovialis hyperplasia figyelhető meg, és ez a gyulladásos állapot ördögi kört fenntartva további porcdegradációt indukál.

A porc strukturális változásai nemcsak a megfelelő provokáló tényezők jelenlétében figyelhetők meg, hanem az öregedési folyamat révén fiziológiásan is bekövetkeznek. Az aggregánmonomerek és -polimerek zsugorodnak, egyre kevesebb cukortartalmú oldallánccal rendelkeznek, így vízkötő kapacitásuk, és ezáltal elaszticitásuk is jelentősen csökken. Emellett az öregedő porcmátrixban zajló változások között a nem enzimátikus poszttranszlációs fehérje- és lipidmodifikációnak is fontos szerepe van, melynek révén glikációs végtermékek (advanced glycation end-product, AGE) jönnek létre [3, 8]. Szövettanilag az EOA-stádiumok a Nemzetközi Osteoarthritis Kutatócsoport (OARSI, Osteoarthritis Research Society International) pontozási skáláján az első 3 fokozatig terjednek, ahol a legenyhébb eltérések a szuperficiális zóna mérsékelt fibrillációs károsodása, míg a 3-as stádiumban már a középső zónába is betérjedő vertikális fissurák alakulnak ki. Láthatjuk tehát, hogy a korai stádiumokban csak a porc felületi és középső zónája érintett [9].

Az OA rizikófaktorai, predikciós modell felállítása

A korai térdízületi OA két legfontosabb rizikófaktor a ACL szakadás és a meniscusruptura. Ilyen jellegű sérülések leggyakrabban fiatal felnőtt sportolók, elsősorban atléták körében jelentkeznek. Az ACL-ruptura után kialakuló OA prevalenciája az egyes tanulmányok alapján 10–90% között van, míg a kezeletlen meniscussérülés is 5,7-szeres rizikót jelent térd-OA kialakulására. Amennyiben ezek mellett még egyéb OA rizikófaktorok is jelen vannak, pl. obesitas, előrehaladott életkor, genetikai eltérések, abban az esetben még magasabb rizikóval kell számolnunk [10]. Több olyan objektív klinikai mérőszám, funkcionális index, életmóddal összefüggő befolyásolható rizikófaktor, beteg általi betegségmegítélés (Patient reported outcome, PRO) skála, biokémiai marker, radiológiai módszer áll rendelkezésre, melyek segítségével előrejelezhető, azaz prediktív szerepük van az OA kialakulására. Nem mindegy azonban, hogy ezeket a kimeneti paramétereket milyen kontextusban, milyen időablakra kivetítve és az ellátás melyik szintjén használjuk. Vajon melyek azok a paraméterek vagy azok kombinációjából alkotott domének, amelyek alapján megbízható prediktív modellt tudunk felállítani az EOA diagnózisához, és nemcsak az alaputatásban, hanem a mindennapi gyakorlatban is jól használhatók?

A PRO mérésére használt módszerek

A PRO kizárólag a beteg által interpretált egészségi állapot, melyet általában különböző kérdőívek segítségével mérünk. Ezek közül az Nemzetközi Térdokumentációs Bizottság 2000 (International Knee Documentation Committee 2000, IKDC 2000) vagy a Western Ontario és McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC) térd-sérülések, vagy már előrehaladott OA esetén validált és használható kérdőívek. A Térd-sérülés és Osteoarthritis Kimeneti Pontszám (the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS), illetve a PROMIS (Patient-Reported Outcome Measurement Information System) nevezetű PRO az OA teljes spektrumát felfedi, ezek jól használhatók korai térd-OA-ban [11]. A rövid, mindössze egy-két doménből álló egydimenziós generikus mérések, mint pl. a 11 pontból álló numerikus skála (Numeric Rating Scale, NRS), vagy a 36 részt tartalmazó egészségi állapotot értékelő kérdőív (Short Form Health Survey, SF-36), eredetileg szintén már előrehaladott OA eseteire használatosak, azonban valószínűleg EOA-ban is alkalmazhatók. Hátrányuk, hogy ezekkel a mérőskálákkal nem eléggé pontosan jellemezhető a fájdalom jellege és intenzitása. Ugyanis ha megnézzük, a korai térd-OA-ban végzett vizsgálatokban a betegek kevésbé panaszkodnak fájdalomra, mintsem inkább járási bizonytalanságra, és arra, hogy állandóan érzik, hogy „van térdük”. A KOOS térdízületi eltérésekkel összefüggő életminőséget fel-

mérő része tartalmaz ilyen korai tünetekre vonatkozó kérdéseket is. Ez a kérdőív öt különböző kérdéscsoportot foglal magába, melyek a fájdalomra, egyéb tünetekre (pl. ízületi merevség), a mindennapi tevékenységek elvégzésére, a sport és szabadidős aktivitásra és más, életminőséget érintő kérdésekre fókuszálnak [12]. A térdízületi OA a korai stádiumban az esetek nagy részében teljesen tünetmentes. Amennyiben mégis jelentkezik fájdalom a betegség korai fázisában, az általában csak a fizikai aktivitás alkalmával van jelen. Az Osteoarthritis Initiative adatbázis alapján például a legkorábbi funkcionális eltérés a lépcsőn le- és felfelé járás alkalmával jelentkező fájdalom. A csak időszakosan jelentkező fájdalom felmérésére az Intermittáló és Konstans Fájdalom Kérdőív (Intermittent and Constant Assessment of Pain, ICOAP) alkalmas. A fájdalom jellegén és időbeli előfordulásán túl az OA kimeneti paraméterei közül azt is érdemes szemügyre venni, hogy a korai fázisban a páciens kialakít-e valamiféle adaptív magatartásformát annak érdekében, hogy elkerülje a fájdalmakat, ezáltal minimalizálja a tünetek gyakoriságát és intenzitását. Ilyen adaptív mechanizmusok pl. bizonyos tevékenységek kerülése vagy ritkább végzése, a mozgásformák megváltoztatása vagy megelőző analgetikum használata. A korai térdízületi tünetekre fókuszáló adaptív viselkedésformákat is feltáró kérdőív a QuKS (Questionnaire to Identify Knee Symptoms) [13]. A KOOS és az ICOAP kérdőívek számos populációs vizsgálat, valamint több mint 100 000 beteget felölölő ortopéd sebészeti regiszter alapjául szolgáltak, így összességében PRO tekintetében jelenleg ezek tűnnek a legmegbízhatóbbnak, melyeket EOA-ban is validáltak.

A klinikai tünetek és a fizikai funkció mérése

Az EOA klinikai tünetei, az ízületi nyomásérzékenység vagy a crepitus az alapellátásban is könnyen vizsgálhatók. Ezeknek radiológiai eltérések hiányában is prediktív szerepük van az EOA kialakulására. A CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) kohorszvizsgálatban újként térdfájdalom és -merevség jelenléte esetén az 5 éves követési idő alatt a patellofemoralis vagy tibiofemoralis érzékenység erős összefüggést mutatott a fájdalom progressziójával [14]. A HONEUR vizsgálatban 549 térdfájdalommal jelentkező beteg esetében a 6 éves követés során a radiológiai patellofemoralis OA kialakulását előre jelezte a kiinduláskor jelen lévő ízületi nyomásérzékenység, a crepitus, a passzív térdhajlításkor jelentkező fájdalom és a duzzanat [2]. A fizikai funkció mérése szintén fontos kimeneti paraméter lehet az EOA vizsgálatában. Széles körben elfogadott, validált tesztek az egylábás ugróteszt, a keresztbe ugrási teszt, a 6 méteres ugróteszt, az egylábás csillagteszt, a 30 másodperces szék teszt és a 6 perces sétateszt. A mérések leggyakoribb célpontja a quadricepsfunkció meghatározása, azonban a csípőflexorok, -abduktorok és -adduktorok erejének felmérése szintén értékes információkat nyújthat. Ezeknek a méréseknek a nehézsége abból adódik, hogy stan-

dardizált körülmények között, reprodukálható módon kell elvégezni ahhoz, hogy a változások megfelelően követhetők legyenek. A vizsgálok számára a megfelelő kivitelezéshez videofelvételek és részletes instrukció áll rendelkezésre könnyen elérhető online felületeken is [2]. A továbbiakban ezeket a tartósan fennálló OA esetében már validált diagnosztikai teszteket az EOA-s és az egyéb rizikóval (elhízás, térszerűlés) rendelkező betegcsoportokban is szükséges validálni, majd ezek eredményétől függően az ajánlást időszakosan megújítani.

Befolyásolható rizikófaktorok

Az obesitas, fizikai inaktivitás, diétás kihágások az OA kialakulásának és progressziójának is fontos rizikófaktorai, így ezek azonosításának a korai stádiumban rendkívül fontos szerepe van a prevencióban. A testsúly, a testtömegindex (body mass index, BMI), a derék-csípő hányados elfogadott módszerek az obesitas megítélésére már előrehaladott OA-ban, azonban EOA-ban informatívabbak a zsírtömeg direkt mérésére használt mérőszámok, a testzsír százalék, vagy a BMI mintájára alkotott testzsírindex (zsírtömeg kg/testmagasság m²) használata. A zsírlerakódás helye is befolyással van a metabolikus és gyulladásos folyamatokra, így érdemes ezt is figyelembe venni. Az abdominalis obesitas a kéz-OA progressziójára nagyobb rizikót jelent, mint önmagában a subcutan zsírfelhalmozódás [15]. A rendszeresen végzett fizikai aktivitásnak fontos szerepe van a normál ízületi struktúra fenntartásában, a mozgásfunkció megőrzésében és bizonyítottan késlelteti a funkcionális károsodás kialakulását, emellett az elhízás megelőzésében is fontos szerepe van. Az alacsony és közepes intenzitású fizikai aktivitásnak védőszerepe van a szimptomás OA kialakulásával szemben, illetve már kialakult OA-ban is csökkenti a fájdalmat és a mozgáskorlátozottság mértékét [16]. Ezzel szemben az ülő, mozgásszegény életmód, vagy a túlzott fizikai megterhelés egyaránt rizikófaktoroknak tekinthetők.

A fizikai aktivitást mérő önértékelő kérdőíveknek sokféle formája ismert, azonban ezek pontossága megkérdőjelezhető. A test mozgását és az energiafelhasználást mérő validált készülékek közül a leggyakrabban használt az akcelerométer, amely a mozgás frekvenciáját, intenzitását és tartamát is rögzíti. Széles körben elterjedt, olcsó és könnyen elérhető az okostelefonra applikált különféle alkalmazások használata is, azonban ezek nem mindegyike validált bizonyos mozgásformák mérésére (pl. úszás, kerékpározás). Mindenesetre az akcelerométer által szolgáltatott objektív mérőszámok sokkal erősebb összefüggést mutatnak az ízületi funkcióval OA-ban, mint a különböző PRO-k [17]. A mozgáson túl, a megfelelő táplálkozásról is fontos szólni, nemcsak a testsúlycsökkentés, hanem a kiegyensúlyozott összetételű tápanyagbevitel kapcsán is. Ismert tény, hogy az alacsony rosttartalmú ételek, vagy a kevés többszörösen telített omega-3-zsír- és magas zsír-

tartalmú étrend fokozzák az OA rizikóját, és növelik a fájdalom előfordulását. Így tehát ezek monitorozása indokolt EOA-ban. A diéta monitorozására alkalmas kérdőív a Táplálkozási Kérdőív (Food Frequency Questionnaire), melynek van 24 órára, 3 vagy 7 napra vonatkozó változata. Ezeknek a kérdőíveknek, vagy bizonyos diétához, pl. a mediterrán étrendhez való adherencia (Mediterranean Diet Adherence Screener) haszna EOA-ban intenzív kutatás tárgya, és a jövőben még megválaszolandó kérdések [2, 18]. Mindenesetre az obesitas objektív megítélésére használt BMI mérése kívánatos és hasznos az alapellátásban és a mindennapi klinikai gyakorlatban, miután ennek mérése validált és megfelelő referenciartományok állnak rendelkezésre, ugyanakkor limitált haszna van fiatal sportolók, atléták esetében.

Biomechanikai kimeneti paraméterek

Az ízület mechanikai paramétereinek vizsgálatával tájékozódhatunk az OA súlyosságáról, de az OA kiváltó okairól és a progresszióról egyaránt. Az ízületi tengelyeltérések, pl. a térd varus deformitásai a megváltozott ízfelszíni terhelés révén összefüggésbe hozhatók az OA súlyosságával, progressziójával [19]. A tengelydeformitásokon túl, a dinamikus stabilitás megváltozása, az izomatropia vagy -gyengeség, vagy a neuromuscularis eltérések is a porc felszínre ható erőbehatások változásán keresztül rizikót jelentenek az OA kialakulására. A porc terhelési felszínének és a porcra ható erők irányának változása alacsony intenzitású krónikus gyulladásos folyamatot indít be, melynek következményeképp kóros szöveti remodelling és a porcszövet és subchondralis csont degradációja következik be. Amennyiben a kóros terhelés tartósan fennáll, a porcréteg elvékonyodik, a porc integritása károsodik. Az alapellátásban az ízületi mozgástartomány mérése alapján tudunk az OA súlyosságára következtetni. Egyéb kinetikai mérések, a porc felszínre ható erők mérése inkább kutatási céllal, esetleges ortopédiai beavatkozások, vagy ortézisek, fűzők, járógépek megtervezéséhez nyújt segítséget [2].

Képalkotó modalitások

Ahhoz, hogy az OA-ban érintett ízületi struktúrák eltéréseit vizsgálni tudjuk, számos képalkotó modalitás áll rendelkezésre, melyek közül a leggyakrabban a hagyományos röntgen-, ultrahang- és MRI-vizsgálatokat használjuk. Az ultrahang használata nem terjedt el az EOA vizsgálatára az interobszervervariancia és a mélyebben fekvő ízületi struktúrák, valamint a csontvelőoedema nehéz identifikálása miatt. Az OA radiológiai klasszifikációja a Kellgren–Lawrence- (K-L-) féle beosztás alapján történik, mely figyelembe veszi az ízületi rés szűkületet, az osteophytaképződést, a sclerosis jelenlétét és a csontkontúr egyenetlenségeit. Klinikai vizsgálatokban a térdízületi OA strukturális eltéréseinek meghatározására az FDA által elfogadott arany standard mérési módszer az ízületi rés széles-

ségének mérése. Ugyanakkor ezeknek a méréseknek az érzékenysége messze elmarad az MRI-vel mért porc vastagság meghatározáshoz képest, és nem megfelelő a betegek rövid távú követésére. Az MRI-nek kiemelt szerepe van az OA-kutatásban, hiszen a speciális technikák alkalmazásával az ízületi és periarticularis struktúrákban bekövetkező biokémiai változásokat tükröző korai morfológiai eltéréseket is láthatjuk. A porc- és meniscuslaesio mellett a korai gyulladásos eltérések, a synovitis, csontvelőoedema, valamint a szalagsérülések is diagnosztizálhatóak MRI segítségével. A csontvelőoedema, mint korai eltérés, jellegzetesen olyan térdfájdalommal jelentkező betegeken is megfigyelhető, akiknek egyáltalán nem, vagy enyhe fokú radiológiai eltérések vannak (<2 a K-L-féle skála alapján) [20, 21]. A különböző strukturális eltérések mértékének meghatározására szemikvantitatív (MRI Osteoarthritis Knee Score, MOAKS vagy Anterior Cruciate Ligament Osteoarthritis Score, ACLOAS) és kvantitatív (porcvastagság, csontvelőlaesio és ízületi folyadék-synovitis térfogat) módszerek állnak rendelkezésre. A különböző speciális technikák, mint a T1 vagy T2 mapping, a késleltetett gadolinium kontrasztanyag MRI (delayed gadolinium-enhanced MRI of the cartilage, dGEMRIC), vagy a glükózaminoglikán-szaturációs transzfer MRI (glycoseaminoglycan chemical exchange saturation transfer, gagCEST) még pontosabb képet ad a porc összetételének minőségi változásairól [22]. Több populációs vizsgálat alapján látjuk tehát, hogy az MRI sokkal szenzitívebb a hagyományos radiológiai képalkotáshoz képest, azonban nagy kérdés, hogy melyek azok az eltérések, amelyeket ténylegesen patológiásként kell értékelnünk, vagy esetleg csak a normál öregedési folyamat következményeit látjuk. Ugyanis az MRI-vel detektált anatómiai eltérések és a betegek tünetei vagy térdízületi funkcióeltérései között gyenge korreláció figyelhető meg. Ahhoz, hogy az incidentális MRI-eltéréseket korrekt módon tudjuk értékelni, és ezek klinikai relevanciáját meghatározni, mindenképpen szükséges további követéses vizsgálatokat tervezni. Az MRI hátrányaként említhető még az EOA esetleges túldiagnosztizálása mellett a vizsgálat magas költsége, így a rutin klinikai gyakorlatban egyelőre nem javasolt a használata annak ellenére, hogy a leggyakrabban alkalmazott hagyományos röntgenvizsgálat haszna is rendkívül korlátozott EOA-ban [2, 23].

Biokémiai markerek

Az ízület fokozott metabolizmusát és biológiai aktivitását jelző biokémiai markerek megjelenése még a röntgennel vagy akár MRI-vel detektált strukturális eltérések kialakulása előtt bekövetkezik. Ahhoz, hogy ezek a biokémiai markerek jól használhatóak legyenek az EOA diagnózisában a klinikai gyakorlatban, bizonyos elvárásoknak kell megfelelniük. Különbség kell, hogy mutakozzon a molekuláris eltérésekben a fiziológiás és patológiás, valamint a korai és késői ízületi dest-

rukció stádiumában. A preradiológiai eltérések biokémiai markereinek azonosítása egyúttal utat nyithat a korai, személyre szabott célzott terápiák kifejlesztése felé [2]. Egy retrospektív vizsgálatban az MMP-7, IL-15, a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1) és a szolubilis vascularis adhézis protein 1 szintje különbözött azon csoportok között, akiknél később OA alakult ki, vagy egészségesek maradtak [24]. Más vizsgálatokban a szérumban porc oligomer mátrix fehérje (COMP) szintje előrejelezte az évekkel később kialakuló osteophytaképződést, térdízületi résszűkületet, míg a hialuronsav szintje csak az utóbbival korrelált. Érdekes módon az ACL-sérülést követően a szérumban és synovialis folyadékban mért gyulladásos markerek (IL-6, IL-8, IL-10, TNF és IFN- γ) szintjei nem bizonyultak prediktív markernek a térd strukturális károsodás-

sainak kialakulására [2]. További potenciális biomarkerként szerepelhetnek azonban a metainflammációs molekulák, a bioaktív lipidek (kis sűrűségű lipoprotein, koleszterin, eikozanoidok), melyek eltérő szinteket mutatnak egészséges és OA-ban szenvedő betegek synoviumában. Ahhoz azonban, hogy széles körben a klinikai használatba bekerüljön és elterjedjen ezeknek a biokémiai markereknek a mérése, mindenképpen szükséges lenne az EOA biomechanikai és klinikai jellemzőivel való korrelációjuk meghatározása és validálása [25, 26].

Az 1. táblázat tartalmazza a fentebb részletesen tárgyalt korai, preradiológiai OA kimeneti paramétereinek használatára vonatkozó ajánlást. Ezek közül a legtöbb mérési módszer előrehaladott OA-ban validált, azonban nem ismert, és ezért

1. táblázat. Ajánlott kimeneteli paraméterek mérése korai osteoarthritisben

Klinikai gyakorlat és kutatás	A PRO méréseire használt módszerek	A Térsérülés és Osteoarthritis Kimeneti Pontszám (the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS) a mozgással összefüggő fájdalom és egyéb, a napi tevékenységek, sport- és szabadidős aktivitás alkalmával jelentkező tünetek (merevség, crepitatio, duzzanat, térdflexió és -extenzió) és az életminőség meghatározására különböző életkorú és kezelési csoportokban. Az Intermittáló és Konstans Fájdalom Kérdőív (Intermittent and Constant Assessment of Pain, ICOAP) a konstans és intermittáló fájdalom meglétét értékeli.
	Klinikai tünetek	Az ízület nyomásérzékenységeinek megítélését célzó fizikális vizsgálatot el kell végezni minden olyan esetben, ha újkeletű térdfájdalom, -merevség, crepitus jelentkezik.
	Fizikai funkciók	Figyelembe véve a reprodukálhatóságot, a beteg elfogadóképességét, a felszereltég és szakszemélyzet igényét, az egylábas ugróteszt, a 30 másodperces székteszt, az egylábas csillagteszt és a quadricepserő-meghatározás biztató eredményekkel használható a klinikai gyakorlatban, míg kutatási céllal számos további funkcionális vizsgálat elfogadott.
	Befolyásolható életmódbeli kimeneteli paraméterek	Az elhízás a testzsírszázalék és zsírtömegindex (zsírtömeg kg/testmagasság m ²) alapján, DEXA-vizsgálat vagy bioelektromos impedancia analízis segítségével határozható meg. A BMI egyszerű módszer a rutin klinikai gyakorlatban, azonban sportolók esetében használata limitált értékű. A fizikai aktivitási szint meghatározása validált fizikai aktivitásmérő monitor vagy kérdőív segítségével történhet. Bár a 3 napos étkezési napló vezetése alapján megbízhatóan becsülhető a tápanyagbevitel, ezeknek a kimeneteli paramétereknek a mérése nem ajánlott a klinikai rutinban.
Csak kutatási céllal ajánlott	Biomechanikai paraméterek Képkalkulációs módszerek	A rutin klinikai ellátás során nem ajánlott. Kutatási céllal a kezelés monitorozására alkalmas. A hagyományos röntgenvizsgálat használatban korai OA-ban limitált. Az MRI sokkal szenzitívebb a strukturális eltérések detektálására validált EOA-ban, és ideális kutatási célokra, azonban a rutin klinikai gyakorlatban nem ajánlott magas ára és a „túl diagnosztizálás” kockázata miatt.
	Biomarkerek	A klinikumban rutinszerűen nem használatosak, ugyanakkor a proteomikai lipidomikai és metabolomikai eszközök használata a kutatásban alkalmas lehet a porc- és synoviumprofil meghatározására és ezáltal az OA progressziójának rövid távú követésére.

további vizsgálatok szükségesek az EOA-ban történő használatukra vonatkozóan [2].

Korai intervenció OA-ban

Manapság minden szakma arra törekszik, hogy a betegségek kialakulását az ismert rizikófaktorok minimalizálásával megelőzzük, vagy ha ez már nem lehetséges, a további progresszió gátlására törekedve a szekunder prevenció mellett lehetőség szerint mihamarabb agresszív kezelést alkalmazzunk. A korai patofiziológiai történések megismerése és a korai diagnózist segítő kimeneti paraméterek áttekintése után nézünk meg, hogy milyen lehetőségeink vannak a folyamat befolyásolására EOA-ban. Sajnos az epidemiológiai adatok is arról árulkodnak, hogy az OA-ban szenvedő betegek többsége nem részesül megfelelő kezelésben, és így nő a betegség prevalenciája és ezzel arányosan a társadalomra rótt gazdasági terhek is. Az alkalmazott terápia legtöbbször palliatív és reaktív tüneti kezelésben merül ki, és jelentős szemléletváltásra lenne szükség ahhoz, hogy az orvos és beteg közös döntésén alapuló, jól koordinált, proaktív és preventív jellegű, a komorbiditásokat sem figyelmen kívül hagyó terápiás arzenált használjunk [1].

Az ajánlásokban első vonalban a nonfarmakológiai módszerek állnak, amelyek között szerepel a betegek edukációja, obesitas fennállása esetén a súlycsökkentésre való törekvés, mozgásterápia és a segédeszközök használata. Korai OA-ban is kiemelten fontos, hogy a betegek tájékozottak legyenek a betegség tüneteiről, ismerjék az alapvető terápiás lehetőségeket. Az általános izomerősítő és aerobikgyakorlatok végzése is hatékony a fájdalomcsillapításban, a porc fiziológiás anyagcseréjének fenntartásában, és itt az egyik legnagyobb kihívást a hosszú távú adherencia biztosítása jelenti. Olyan sportolók körében, ahol magas a térd sérülés rizikója, a neuromuscularis mozgásprogram segítségével 45–83%-kal lehetett azok előfordulását csökkenteni [27]. A testsúlycsökkentő diéta vagy mozgásprogram preventív hatását egyetlen középkorú, túlsúlyos nőknél végzett randomizált, kontrollált tanulmányban vizsgálták. Itt azonban preventív hatást a térd-OA kialakulására nem sikerült igazolni, de a post hoc analízis alapján azoknál, akik 5 kg-os vagy 5%-os testsúlycsökkenést értek el az első évben, a térd-OA előfordulása harmadára csökkent a 6 éves megfigyelési periódus végére [28]. A fájdalomcsillapítást az előzőek hatástalansága esetén farmakológiai módszerekkel egészíthetjük ki. Itt első vonalban topikus, vagy hatástalanság esetén azt követően orális szerekkel végezzük a lépcsőzetes fájdalomcsillapítás elvének megfelelően, a beteg komorbiditásait is figyelembe véve. A választás szempontjaira részletesen nem térünk ki e közleményben, a közelmúltban több összefoglaló is jelent meg e témában. A korai OA vonatkozásában érdekesebb kérdés a betegségmódosító, bázisterápiás szerek alkalmazása, melyek potenciálisan megállíthatják vagy lassíthatják a betegség progresszió-

ját, és ezáltal az érintett struktúrák regenerációját is biztosítják. A sok, részben jelenleg is folyó klinikai vizsgálat és lehetséges terápiás célpont (rekombináns humán fibroblastnövekedési faktor 18 [FGF-18], humán trombocytagazdag plazma, teriparatid, IL-1-gátló) ellenére nincs még elfogadott betegségmódosító kezelés az OA terápiájában [29].

A kondroitin-szulfát- (CS-) és glükózamin-szulfát- (GS-) készítmények a leggyakrabban használt vény nélkül is kapható szerek az OA kezelésében. Ezek stimulálják a porc proteoglikánszintézisét, csökkentik a gyulladásos citokinek szintjét, javítják a synovia viszkozitását és a csont mineralizációját is pozitívan befolyásolják. A CS betegségmódosító hatású, és hatékonynak bizonyult a kéz-OA tüneteinek kezelésében, így a legújabb 2019-es ACR terápiás ajánlásokban is szerepelnek mint lehetőség a korai kéz-OA-hoz társuló fájdalom csillapításában és a kézfunkció javításában, és mindemellett kiemelhető kedvező mellékhatásprofiljuk [29]. Nagyon fontos kiemelni, hogy a CS és a GS nem gyógyszer minőségű (étrendkiegészítő) változatait az európai társaság (ESCEO) nem ajánlja. Ugyancsak nem ajánlottak a kombinált CS + GS táplálék-kiegészítők sem [30].

Következtetések

A korai OA kialakulásának rizikóját, mint láttuk, számos faktor figyelembevételével becsülhetjük meg optimálisan, melyek segítségével a jövőben közelebb kerülhetünk a korai diagnózishoz és a korai beavatkozáshoz. Több olyan tényező is van, amely pontosításra vár a kimeneti paramétereket, a klinikailag releváns megfigyelési periódus hosszát illetően, melyek még definiálásra szorulnak. A korai OA klasszifikációjának kidolgozása folyamatban van, és reméljük, hogy ebben a körképben is hamarosan meghatározásra kerül, hogy a megfelelő terápiás időablakot kihasználva hatékonyan tudjuk kezelni a betegeket.

IRODALOM

- [1] Hunter D, Bierna-Zeinstra S: Osteoarthritis. *Lancet* 2019; 393: 1745-59.
- [2] Emery CA, Whittaker JL, Mahmoudian A, et al: Establishing outcome measures in early knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15(7): 438-448.
- [3] Favero M, Ramonda R, Goldring MB, et al: Early knee osteoarthritis. *RMD Open* 2015; 1(Suppl 1): e000062.
- [4] Micheo W, Hernández L, Seda C: Evaluation, management, rehabilitation, and prevention of anterior cruciate ligament injury: current concepts. *PM R* 2010; 2(10): 935-44.
- [5] Elena Rezuş, Anca Cardoneanu, Alexandra Burlui, et al: The Link Between Inflammation and Degenerative Joint Diseases. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3): 614.
- [6] June RK, Liu-Bryan R, Long F et al: Emerging role of metabolic signaling in synovial joint remodeling and osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2016 Dec; 34(12): 2048-2058.

- [7] Gossan N, Boot-Handford R, Meng QJ: Ageing and osteoarthritis: a circadian rhythm connection. *Biogerontology*. 2015; 16(2): 209-19.
- [8] Madry H, Luyten FP, Facchini A: Biological aspects of osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012; 20(3): 407-22.
- [9] Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, et al: Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(1): 13-29.
- [10] Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, et al: The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2007; 35: 1756-69.
- [11] Collins NJ, Misra D, Felson DT, et al: Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). *Arthritis Care Res* 2011; 63: S208-S228.
- [12] Collins N, Prinsen CA, Christensen R, et al: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): systematic review and meta-analysis of measurement properties. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24(12): 1317-1329.
- [13] Clark JM, Chesworth BM, Speechley M, et al: Questionnaire to identify knee symptoms: development of a tool to identify early experiences consistent with knee osteoarthritis. *Phys Ther* 2014 Jan; 94(1): 111-20.
- [14] Wesseling J, Dekker J, van den Berg WB, et al: CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee): similarities and differences with the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9): 1413-9.
- [15] Lim YZ, Wang Y, Wluka AE, et al: Association of obesity and systemic factors with bone marrow lesions at the knee: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43(5): 600-12.
- [16] Chmelo E, Nicklas B, Davis C, et al: Physical activity and physical function in older adults with knee osteoarthritis. *J Phys Act Health* 2013; 10(6): 777-83.
- [17] Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, et al: Guide to the assessment of physical activity: Clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128(20): 2259-79.
- [18] Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, et al: Elucidation of dietary risk factors in osteoarthritis knee—a case-control study. *J Am Coll Nutr* 2015; 34(1): 15-20.
- [19] Gardinier ES, Manal K, Buchanan TS, et al: Altered loading in the injured knee after ACL rupture. *J Orthop Res* 2013; 31(3): 458-64.
- [20] Wirth W, Duryea J, Hellio Le Graverand MP, et al: Direct comparison of fixed flexion, radiography and MRI in knee osteoarthritis: responsiveness data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(1): 117-25.
- [21] Guermazi A, Niu J, Hayashi D, et al: Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ* 2012; 345: e5339.
- [22] Hunter DJ, Altman RD, Cicuttini F, et al: OARSI Clinical Trials Recommendations: Knee imaging in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(5): 698-715.
- [23] Baert IA, Staes F, Truijien S, et al: Weak associations between structural changes on MRI and symptoms, function and muscle strength in relation to knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22(9): 2013-25.
- [24] Ling SM, Patel DD, Garnero P, et al: Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17(1): 43-8.
- [25] Kosinska MK, Liebisch G, Lochner G, et al: Sphingolipids in human synovial fluid— a lipidomic study. *PLoS One* 2014; 9(3): e91769
- [26] Adams SB Jr, Setton LA, Kensicki E, et al: Global metabolic profiling of human osteoarthritic synovium. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20(1): 64-7.
- [27] Emery CA, Roy TO, Whittaker JL, et al: Neuromuscular training injury prevention strategies in youth sport: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015; 49(13): 865-70.
- [28] Runhaar J, van Middelkoop M, Reijman M, et al: Prevention of knee osteoarthritis in overweight females. *Am J Med* 2015; 128(8): 888-895
- [29] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(2): 220-233.
- [30] Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al: An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 337-350.

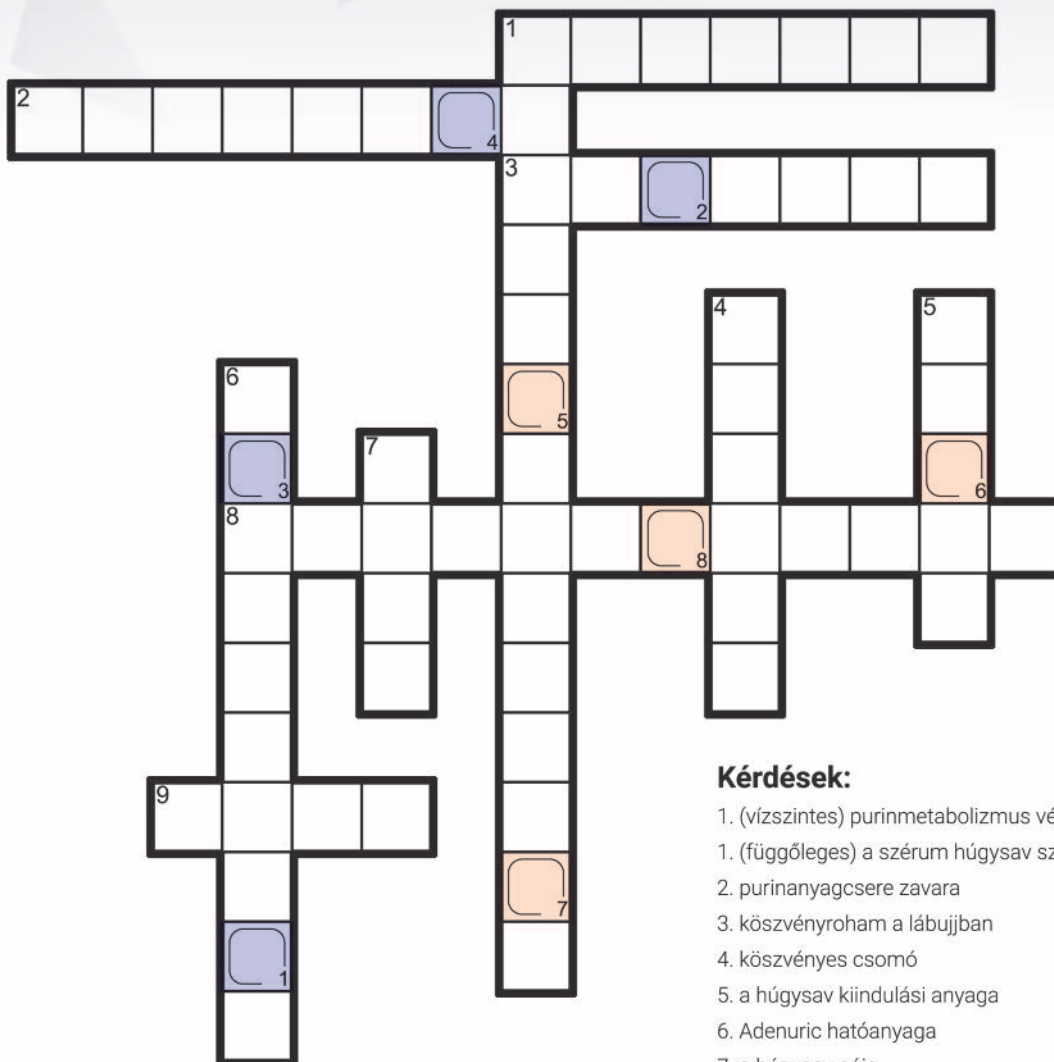
(Dr. Szamosi Szilvia, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98., e-mail: szamosi.szilvi@gmail.com)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

KERESZTREJTVÉNY A KÖSZVÉNYRŐL

Tesztelje tudását a köszvényről.



Megfejtés:

1	2	3	4	5	6	7	8
---	---	---	---	---	---	---	---

Kérdések:

- (vízszintes) purinmetabolizmus végterméke
- (függőleges) a szérum húgysav szintjének az emelkedése
- purinanyagcsere zavara
- köszvényroham a lábujjban
- köszvényes csomó
- a húgysav kiindulási anyaga
- Adenuric hatóanyaga
- a húgysav sója
- Menarini csoporthoz tartozó gyógyszer
- a köszvény népies neve

Adenuric a szimptomatikus hyperurikaemia kezelésére*

A febuxosztatról kimutatták,

- hogy szignifikánsan hatékonyabban csökkenti 360 $\mu\text{mol/l}$ célérték alá a szérum húgysavszintet, mint 300 mg/nap allopurinol.¹
- hogy csökkenti a köszvényes rohamok gyakoriságát és a tophusokat hosszú távú alkalmazás során.²

Adenuric® 80 mg 28x, 120 mg 28x filmtabletta, 80 mg ill. 120 mg febuxosztat filmtablettaként

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon. OGYEI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; ADATBÁZISOK, NYILVÁNTARTÁSOK; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termék „Brand név” megadása), a „KERESÉS INDÍTÁSA”, ikonra vagy Alkalmazási előírás hiperlink-re történő kattintás. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a <http://www.oep.hu>; www.neak.gov.hu honlapon található információkat. Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának: GYÓGYSZER / GYÓGYÁSZATI SEGÉDESZKÖZ / GYÓGYFÜRDŐ TÁMOGATÁSOK; egészségügyi szakembereknek: PUBLIKUS GYÓGYSZERTÖRZS, VÉGLEGES TÖRZS. Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.(V) A dokumentum lezárásának időpontja: 2019.05.10. Az érvényesség ideje: 2021.05.10.

Készítmény neve	Bruttó fogyasztói ár	Emelt támogatási kategória	Térítési díj emelt támogatás esetén	Emelt támogatási összeg	Közgyógyon kiváltható-e
ADENURIC 120 mg FILMTABLETTA	9047 Ft	70%	2714 Ft	6333 Ft	igen
ADENURIC 80 mg FILMTABLETTA	9047 Ft	70%	2714 Ft	6333 Ft	igen

Figyelmeztetés!

Igazolt ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztatot kezelni.³

* Az Adenuric® krónikus hyperurikaemia kezelése javallott olyan állapotokban, amikor a húgysav lerakódás már bekövetkezett (beleértve tophusok és/vagy arthritis urica fennállását vagy kórelőzményét).³

1. Becker MA, et al. N Engl J Med 2005; 353:2450-2461 2. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009; 48:188-94 3. Adenuric 80 mg; 120 mg filmtabletta Alkalmazási előírás 2018.10.29

Az Adenuric a Teijin Pharma Ltd. Tokió, Japán bejegyzett védjegye



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

Szisztémás autoimmun betegségekkel kapcsolatos pszichológiai tényezők vizsgálata (protektív és rizikótényezők meghatározása)

LÉVAI TÜNDE¹, KOVÁCS LÁSZLÓ², HEMELEIN RITA², KAZINCZI CSABA³, RAFAEL BEATRIX¹

¹Szegedi Tudományegyetem Bölcsészeti- és Társadalomtudományi Kar, Pszichológiai Intézet

²Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika

³Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Jelen kutatásunk célja volt, hogy felmérjük, megjelenik-e különbség a relapszusban lévő szisztémás lupus erythematosus és reumatoid arthritises betegek elmúlt egy év során átélt negatív életeseményeinek számában és az észlelt stressz, depresszió és szorongás szintjében a remisszióban lévő betegekhez mérten. További összehasonlítást végeztünk a jóllét és az étellel való elégedettség szintjére vonatkozóan. Ezenfelül célunk volt, hogy feltárjuk, mely pszichológiai protektív és rizikótényezők mutatnak pozitív, illetve negatív összefüggést az észlelt stressz és depresszió mértékével. A kérdések megválaszolása érdekében létrehoztunk egy relapszusban, valamint egy remisszióban lévő betegekből álló csoportot. A relapszusban lévő betegek csoportját 38 beteg, a remisszióban lévő csoportját 52 beteg alkotta. Mindkét csoport esetében megvizsgáltuk az életesemények számát, a depresszió, a szorongás és az észlelt stressz mértékét, a társas támogatottság, a megküzdési stratégiák és a reziliencia jellemzőit. Az észlelt stressz és a jóllét esetében szignifikáns különbség jelent meg a két csoport között. A reziliencia negatív összefüggést mutatott továbbá az észlelt stressz és a depresszió szintjével.

Kulcsszavak: reumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, relapszus, remisszió, pszichológiai rizikó- és protektív tényezők

INVESTIGATION OF PSYCHOLOGICAL FACTORS OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES (IDENTIFICATION OF PROTECTIVE AND RISK FACTORS)

The objective of present study is to point out differences between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in relapse and patients in remission, in terms of number of negative life events, perceived stress, depression and anxiety. The level of well being and satisfaction with life in the two groups of patients were also compared. In addition, we aimed to explore which psychological protective and risk factors show positive or negative connection with perceived stress and depression. To answer these questions we created a group of patients in relapse and a group of patients in remission. The group in relapse had 38 members, while the group in remission had 52 members. We examined the number of life events, the level of depression, anxiety and perceived stress, as well as the features of social support, coping strategies and resilience, in both groups. Significant differences were found between the two groups in terms of perceived stress and well being. Furthermore resilience had a negative connection with the level of perceived stress and depression.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, remission, relapse, psychological risk and protective factors

Bevezetés

A szisztémás autoimmun betegségek csoportjába tartozó reumatoid arthritis (RA) és szisztémás lupus erythematosus (SLE) autoimmun kórelfolyású, krónikus gyulladásos megbetegedések, amelyek etiológiája és progressziója multifaktoriális.

Az immunrendszeri, genetikai, neuroendokrin, környezeti és pszichológiai tényezőknek egyaránt hatást tulajdoníthatunk a betegség kialakításában és az aktivitás alakításában. Ezen faktorok egymással folytatott interakciója, illetve az, hogy mindezek végül hogyan befolyásolják a betegség folyamatát, napjainkban csak részben ismert [1, 2].

A jelen kutatás célkitűzése volt, hogy megvizsgálja az RA és az SLE autoimmun betegségek aktív és nyugalmi állapotának kapcsolatát különböző pszichológiai faktorokkal.

A szisztémás autoimmun betegségek kialakulása és progressziója

A Selye János nevéhez fűződő stresszkonceptió, majd a biopszicho-szociális szemlélet megjelenésével kezdetét vette a krónikus betegségek – ezeken belül pedig a szisztémás autoimmun betegségek – kialakulásának és lefolyásának multifaktoriális vizsgálata. Ez a szemlélet kiemelt szerepet tulajdonít a pszichés stressznek, valamint a pszichológiai protektív és rizikófaktorok moderáló és mediáló hatásának. A pszicho-neuro-immunológia tárgykörébe tartozó kutatások elméleti alapját képezi a stresszválaszrendszer működése és a pszichológiai faktorok immunműködést befolyásoló hatása a stresszválaszrendszer aktiválódása által [3–6]. A kutatások, céljaikat tekintve, a betegségek kialakulásának és lefolyásának tanulmányozása során a stresszre, a vele szembeni megküzdésre, valamint a lehetséges következményként megjelenő pszichológiai distressz megismerésére helyezik a hangsúlyt [7–9].

A pszichés stresszorok betegségek kialakulására és folyamatára gyakorolt hatásának vizsgálata során jelentős szerepet kap a Rahe-féle életesemény-konceptió, amely szerint a társas-környezeti eseményekhez való alkalmazkodás okozta stressz a krónikus betegségek kialakulását meghatározó tényező lehet [10–12]. Ezen elmélettel összhangban számos bizonyíték született arra vonatkozóan, hogy RA-val és SLE-vel élő betegek körében a negatív életesemények, mint jelentős pszichológiai rizikótényezők, hatást gyakorolnak a testi és a mentális egészségre, jóllétre. Több kutatási eredmény is bizonyítja, hogy autoimmun betegek körében a relapszus ideje alatt átélt depresszió és szorongás szintje összefüggésben állt a korábbi hónapokban átélt interperszonális stresszel, illetve az életüket veszélyeztető események következtében átélt stressz mértékével [7, 9].

Fontos azonban megállapítani, hogy a jelenleg fellelhető kutatásokból nem vonhatunk le egyhangú konklúziót a stresszkeltő életesemények és a betegség aktivitása közötti összefüggésre vonatkozóan [6–9].

A pszichológiai distressz összefüggései az RA és az SLE klinikai jellemzőivel

A nemzetközi szakirodalomban növekvő tendenciát mutat azon kutatások száma, amelyek szerint az RA-val és az SLE-vel élő betegek körében nagy valószínűséggel kialakulhat a pszichológiai distressz valamely formája és a pszichológiai jóllét negatív irányú változása [13, 14]. Bekövetkezésükhöz

vezethet többek között a központi idegrendszer közvetlen érintettsége, a kezelések hatása, a betegség következtében az életminőségükben bekövetkezett jelentős változás, valamint a krónikus betegséghez és annak kiszámíthatatlan lefolyásához való alkalmazkodás elégtelensége [9, 15].

A pszichológiai tünetek változatosak, de leggyakrabban depresszióról és szorongásról beszélhetünk. A tünetek számos esetben pszichoszociális faktorokhoz kapcsolódnak, mint például – a krónikus betegség hatásából kifolyólag – az értékes tevékenységek elvesztése, tehetetlenség érzése, továbbá a fájdalom fokozódása, funkcionális károsodás [7–9].

Zautra és munkatársai (2001) pozitív összefüggést találtak a depresszív tünetek, az észlelt stresszre adott fokozott érzelmi válasz és az ízületi fájdalom erősödése között RA-val diagnosztizált betegek körében [14]. Ezen eredménnyel összhangban áll Nery és munkatársainak kutatása (2007), amely során SLE-s betegeket vizsgálva közvetlen pozitív összefüggést mutattak ki a betegség aktivitása és a depresszió súlyossága között [16].

Protektív pszichológiai tényezők az RA és az SLE vonatkozásában

A stressz és az egészségi állapot közötti viszonyt nem tekinthetjük közvetlen kapcsolatnak. A negatív életesemények pszichológiai jóllétre és a betegség aktivitására gyakorolt hatása függ a stresszel szembeni megküzdési stratégiáktól, a rendelkezésre álló további pszichés protektív faktoroktól, mint például a társas támogatottságtól és rezilienciától, továbbá a személy fiziológiai állapotától [17, 18].

A protektív pszichológiai faktorok védelmezik a személy pszichés integritását és hozzájárulnak a betegséggel való sikeres megküzdéshez [17, 18].

Ezen védelmező faktorok közé soroljuk a adaptív megküzdési stratégiákat, amelyek azokat a viselkedéses és kognitív erőfeszítéseket jelentik, amelyek segítségével az egyén képes megbirkózni a stresszt keltő életeseményekkel. A kutatási eredmények arra engednek következtetni, hogy az autoimmun betegek körében a problémafókuszú megküzdés enyhíti a mindennapi gondok szorongáskeltő hatását és a depresszív tünetek megjelenését. Ezzel ellentétben az elkerülést, aggodalmaskodó gondolkodást magában hordozó érzelmfókuszú megküzdés összefüggést mutat a depresszió magasabb szintjével és a testi fájdalmak felerősödésével [8, 19].

A társas támaszt a legmeghatározóbb pszichológiai protektív faktorok közé sorolják. RA-ban szenvedő betegek körében kapcsolatot mutattak ki az érzelmi társas támasz hiánya és az étellel való elégedettség alacsony szintje és a depresszív tünetek felerősödése között [7, 20].

A krónikus betegségekkel szembeni megküzdésben egyaránt jelentős hatást tulajdoníthatunk a magas szintű rezilienciának [18, 21]. A reziliencia olyan személyes és környezeti

tényezőket foglal magában, amelyek elősegítik a nehezített életkörülmények ellenére történő sikeres alkalmazkodást. Vizsgálatok eredményei szerint krónikus betegséggel élők csoportjában a reziliencia fordított korrelációt mutat a depresszió és a szorongás szintjével, valamint a betegség aktivitásával [22, 23].

A kutatás hipotézisei

Az eddigiekben felvázolt kutatási eredményekre és a szakirodalomban fellelhető ellenmondásokra alapozva fogalmazzuk meg kutatásunk kérdéseit: Megjelenik-e eltérés a relapszusban lévő betegek észlelt stressz-, depresszió-, szorongás-, jóllét- és étellel való elégedettségének szintjében, valamint a közelmúltban átélt életesemények intenzitásában a remisszióban lévő betegekhez képest?

Mely pszichológiai protektív és rizikótényezők mutatnak pozitív, illetve negatív összefüggést az észlelt stressz és depresszió szintjével?

Kutatásunk hipotézisei szerint:

1. hipotézis: A relapszusban lévő betegeknek magasabb az észlelt stressz-, depresszió- és szorongásszintjük, mint a remisszióban lévő betegeknek.

2. hipotézis: A relapszusban lévő betegek a vizsgálatot megelőző egy évben több és jelentősebb életeseményeket éltek át, mint a remisszióban lévőek.

3. hipotézis: A relapszusban lévő betegek az étellel való elégedettség és a jóllét alacsonyabb szintjével jellemezhetők, mint a remisszióban lévő betegek.

4. hipotézis: A teljes mintára vonatkozóan a negatív életesemények száma és a maladaptív megküzdés skála pozitívan, míg a reziliencia- és a társas támasz skálák negatívan függenek össze az észlelt stressz mértékével.

5. hipotézis: A teljes mintára vonatkozóan a negatív életesemények száma és a maladaptív megküzdés skála pozitívan, míg a reziliencia- és a társas támasz skálák negatívan függenek össze a depresszió mértékével.

Jelen kutatásunkkal kívánunk hozzájárulni az RA-ban és SLE-ben szenvedő betegek életében fennálló aktív és nyugalmi betegségperiódusok pszichés tényezőinek pontosabb megértéséhez, elősegítve pszichés jóllétüket és gyógyulásukat támogató lehetséges pszichológiai módszerek megvalósítását.

Vizsgálati minta és módszerek

A vizsgált betegcsoportok jellemzői

A vizsgálati mintába a Szegedi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikájának fekvőbeteg- és ambuláns betegellátásában részesülő RA-s és SLE-s betegek kerültek beválasztásra. A kutatást a Regionális Humán Orvosi Biológiai Kutatásetikai Bizottság engedélyezte.

A vizsgálatban való részvétel feltétele volt a 18. életév betöltése és minimum 1 éve fennálló rheumatoid arthritis vagy szisztémás lupus erythematosus diagnózisa. A kutatásban való részvétel kizáró tényezői voltak a súlyos kognitív zavar, demencia, tumoros megbetegedés, egyéb súlyos szomatikus zavar (pl. szívelégtelenség) vagy pszichiátriai kórképek súlyos formái (pl. pszichózis).

A vizsgálati mintát 90 fő alkotja, akiket két csoportra osztottunk betegségük állapota alapján, remisszióban és relapszusban lévő betegekre. A vizsgálatban 77 nő és 13 férfi vett részt, átlagéletkoruk 59,13 év (szórás: 14,82 év), autoimmun betegségük átlagosan 16,63 éve van jelen életükben (szórás: 13,6 év).

A remisszióban lévő betegek csoportjába 52 személy tartozik (9 férfi és 43 nő), átlagéletkoruk 61,46 év (szórás: 13,25). RA-ban 39 beteg, SLE-ben 13 beteg szenved, betegségük átlagosan 18,26 éve van jelen életükben (szórás: 12,8).

A relapszus állapotában lévőek csoportját 38 beteg alkotja (4 férfi és 34 nő), átlagéletkoruk 55,94 év (szórás: 16,38). A csoportban 20 beteg RA-ban, 18 pedig SLE-ben szenved, betegségük átlagosan 14,39 éve áll fenn életükben (szórás: 14,4).

A tesztfelvételek helyszíne a Szegedi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinikája volt. Minden résztvevő részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kapott a kutatás tartalmáról és céljáról, a részvétel anonimitásáról. A kérdőív önkitöltős formátumú volt, melynek kitöltése megközelítőleg 30 percet vett igénybe.

Pszichológiai mérőeszközök

Észlelt stressz kérdőív – A 14 tételes kérdőív ötfokú Likert-skálán a személy stresszézelését jellemző gondolatokra és érzésekre kérdez rá, az elmúlt egy hónapra vonatkozóan [25, 26].

Életesemény-lista – 55 stresszkeltő életesemény felsorolásával tárja fel az elmúlt egy évben történt pozitív és negatív változásokat az egészségi állapot, otthon és család, munka, személyes életvitel, szociális kapcsolatok és gazdasági változások életterületeit lefedve [12, 26].

Kórházi szorongás és depresszió skála – A kérdőív két különálló alskálán, 7-7 tétellel vizsgálja a szorongás szintjét és a hangulati állapotot az elmúlt egy hétre vonatkozóan, négyfokozatú skálát alkalmazva [27, 28].

Konfliktusmegoldó kérdőív – A 16 tételes kérdőív négy alskála mentén méri fel a kognitív és a viselkedéses megküzdési stratégiákat, négy dimenzióba sorolva: kognitív átstrukturálás, feszültségredukció, problémaelemzés, passzív megküzdés [29, 30].

Multidimenzionális észlelt társas támasz kérdőív – A kérdőív 10 tételből áll, amelyek három alfaktorba csoportosulnak három kapcsolatrendszernek megfelelően: család, barátok és egyéb jelentős kapcsolatok. Az észlelt társas támogatás mértékének értékelése ötfokozatú Likert-skálán történik [31, 32].

Connor–Davidson-rezilienciaskála – A kérdőív 25 tételen keresztül méri fel a lelki ellenálló képességet és a stresszel való megküzdést. A válaszadónak ötfokú skálán kell meghatározni, hogy mennyire volt rá jellemző az adott állítás az elmúlt hónapban [21, 33].

Élettel való elégedettség skála – A kérdőív a szubjektív életminőség kognitív értékelésére vonatkozóan tartalmaz öt állítást, amelyekről a válaszadónak egy hétfokú skálán kell megítélni, hogy mennyire jellemző rá az adott állítás [34, 35].

WHO jóllét kérdőív – A kérdőív öt tétellel méri a pszichológiai jóllét és a szubjektív életminőség szintjét. A kitöltőnek négyfokozatú skálán kell megítélnie, hogy az elmúlt két hét során hogyan érezte magát, mennyire voltak rá jellemzőek a felsorolt érzelmek [36, 37].

Statisztikai módszerek

Az adatbevitelt és a statisztikai elemzést az IBM SPSS 22 Statistics szoftverrel végeztük (IBM Corp., Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok). A remisszióban, illetve relapszusban lévő csoportok eredményeinek átlagát kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. A teljes beteganyagban belül az egyes mérőeszközökkel kapott számértékek egymással fennálló összefüggéseit többváltozós lineáris regresszió stepwise módszerével analizáltuk. A statisztikai szignifikancia határát minden esetben $p < 0,05$ értékben határoztuk meg. Az adatokat átlag $\pm$ szórás formában adjuk meg.

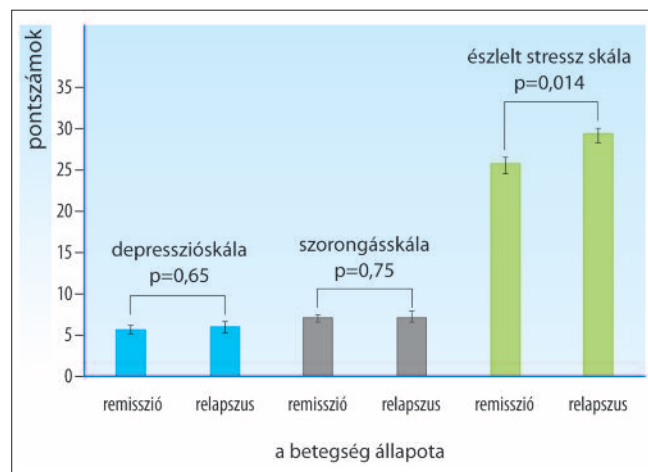
Eredmények

A remisszióban és a relapszusban lévő betegek összehasonlítása

Hipotéziseink vizsgálata során a két csoport észlelt stressz, depresszió- és szorongáskálákon elért értékeinek összehasonlítását végeztük. A statisztikai próba szerint a két csoport észlelt stressz skálán elért átlagértékei között szignifikáns eltérés észlelhető ($p = 0,014$). A remisszióban lévő csoport észlelt stressz pontszámának átlaga 25,61 (szórás: 7,06), a relapszusban lévő csoport átlaga 29,23 (szórás: 6,39) (1. ábra).

Ugyanakkor sem a depresszió, sem a szorongás vonatkozásában nem volt különbség a két csoport között. A depresszióskálán a remisszióban lévő csoport átlagpontszáma $5,61 \pm 3,78$, a relapszusban lévő csoport átlagpontszáma $5,97 \pm 3,68$ ($p = 0,65$) (1. ábra). A szorongáskála esetében a remisszióban lévő csoport átlagpontszáma $7,09 \pm 3,61$, a relapszusban lévő csoport pedig átlagosan $7,36 \pm 4,33$ pontot ért el ($p = 0,2$) (1. ábra).

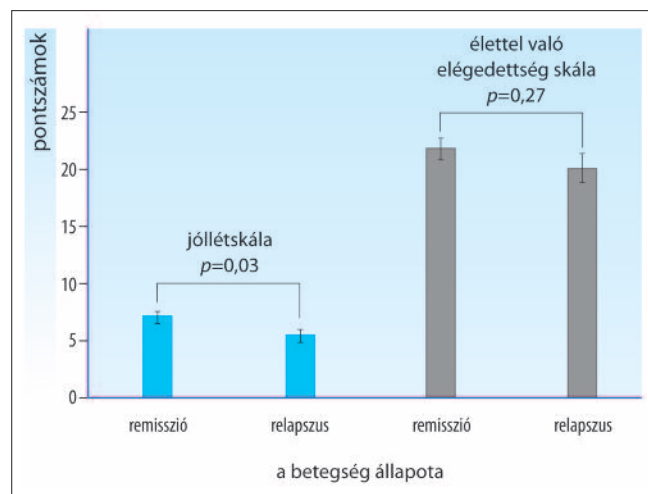
A relapszusban lévő betegek a vizsgálatot megelőző egy évben átélt életeseményeinek átlagértékei nem tértek el szignifikánsan a remisszióban lévő betegektől. A remisszióban lévő csoport átlaga $152,21 \pm 110,14$, a relapszusban lévő betegek átlagpontszáma pedig $181,05 \pm 127,1$ ($p = 0,25$).



1. ábra

A depresszió-, szorongás- és észlelt stressz skálák értékeinek összehasonlítása a remisszióban, illetve relapszusban lévő csoportok között (1. hipotézis). Az oszlopok az átlagértékeket, a hibasávok a standard hibákat jelölik

A két csoport jóllétskálán elért átlageredményei között jelentős különbség igazolódott. A remisszióban lévő csoport átlaga $7,15 \pm 3,51$, a relapszusban lévő betegcsoport átlaga pedig $5,5 \pm 3,67$ ($p = 0,03$) (2. ábra). Ezzel szemben az élettel való elégedettség vonatkozásában nem találtunk különbséget a két csoport között. A relapszusban lévő csoportja átlagosan $20,05 \pm 3,67$ pontot, a remisszióban lévő betegek csoportja pedig átlagosan $21,79 \pm 6,83$ pontot ért el ($p = 0,27$) (2. ábra).



2. ábra

A jóllét- és az élettel való elégedettség skálák értékeinek összehasonlítása a remisszióban, illetve relapszusban lévő csoportok között (3. hipotézis). Az oszlopok az átlagértékeket, a hibasávok a standard hibákat jelölik

A pszichológiai tesztek eredményének összefüggései a teljes mintára vonatkozóan

Amikor a teljes beteganyagban mértük fel az egyes mérőeszközökkel mérhető pszichológiai jellemzők összefüggéseit, a következő eredményeket kaptuk: Az észlelt stressz negatív korrelációt mutatott a rezilienciaskálával, ugyanakkor nem mutatott összefüggést az elmúlt egy év életeseményeit mérő skálával, a maladaptív megküzdés skálával, valamint a társas támasz skálával.

Az elemzés során felépített lineáris regressziós modellben a függő változót az észlelt stressz értéke alkotta, a független változókat az életesemény-pontszám, a maladaptív megküzdés skála pontszáma, a rezilienciaskála pontszáma és a társas támasz skála pontszáma jelentette. A modell alapján a reziliencia szignifikáns prediktornak tekinthető, valamint negatív összefüggést mutat az észlelt stressz értékével (1. táblázat).

1. táblázat. A többváltozós lineáris regresszió eredményei. A rezilienciaskála szignifikáns negatív összefüggést mutat az észlelt stressz értékével. A maladaptív megküzdési stratégiával való összefüggés tendenciaszerű, $p < 0,08$

	B	β	p^*
Életesemények	–	0,05	0,58
Maladaptív megküzdés skála	–	0,19	0,08
Rezilienciaskála	–0,21	–0,47	0,00
Társas támasz skála	–	0,05	0,64

*szignifikanciaszint $p < 0,05$

További eredményeinket tekintve, a depresszió negatív korrelációt mutatott a rezilienciaskálával, ugyanakkor nem mutatott összefüggést az elmúlt egy év életeseményeit mérő skálával, a maladaptív megküzdés skálával, valamint a társas támasz skálával sem.

A felépített lineáris regressziós modellben a függő változót a depresszió értéke alkotta, a független változókat pedig az életesemény-pontszám, a maladaptív megküzdés skála pontszáma, a rezilienciaskála pontszáma és a társas támasz skála pontszáma jelentette. A modell alapján a reziliencia ez esetben is szignifikáns prediktornak tekinthető, valamint negatív összefüggést mutat az észlelt stressz értékével (2. táblázat).

Megbeszélés

Tanulmányunkban a rheumatoid arthritisszel és szisztémás lupus erythematosusszal élő, betegségük aktív, illetve nyugalmi állapotában lévő betegcsoportok pszichológiai faktoraik vizsgálatát mutattuk be. Célkitűzésünk a relapszus és a remisszió állapotával kapcsolatos pszichológiai protektív és rizikótényezők meghatározása volt.

2. táblázat. A többváltozós lineáris regresszió eredményei. A rezilienciaskála szignifikáns negatív összefüggést mutat a depresszió értékével

	B	β	p^*
Életesemények	–	0,07	0,46
Maladaptív megküzdés skála	–	0,09	0,32
Rezilienciaskála	–0,13	–0,53	0,00
Társas támasz skála	–	–0,06	0,54

*szignifikanciaszint $p < 0,05$

A pszichológiai distressz összefüggései a remisszió és a relapszus állapotával

A remisszió és a relapszus állapotának összehasonlítása során eltérést találtunk a jóllét mértékében, a relapszusban lévő betegekhez jelentősen alacsonyabb értéket társíthatunk. Ezzel ellentétben az étellel való elégedettség vonatkozásában nem észleltünk különbséget.

Eredményeink a pszichológiai jóllét esetében összhangban állnak a megelőző évek kutatásaival, amelyek szerint a pszichológiai jóllét csökkenése összefüggésben áll az autoimmun betegségek tüneteinek fellángolásával, többek között a gyengeség, a fájdalom és a fáradtság fokozódásával, az ízületi gyulladásokkal és az életminőség romlásával [38, 39]. Az étellel való elégedettség esetében a kapott eredményeket feltételezhetően befolyásolhatta, hogy az autoimmun betegség állapotától függetlenül más pszichoszociális faktork is jelentős hatást gyakorolnak rá. Mint az élet átfogó értékelése – a születéstől kezdve – a jelen élethelyzettől eltekintve az eddigi élet során elért sikerek, a munka, a szabadidő és a társas kapcsolatok tekinthetők az étellel való elégedettséget egyaránt meghatározó tényezőknek [44, 45].

A relapszusban lévő betegek jelentősen magasabb stresszt éltek meg, mint a remisszióban lévők. Jelen eredmények összhangban állnak az elmúlt évek tanulmányainak konklúziójával, miszerint a tünetek fellángolása, például ízületi gyulladás vagy fájdalom jelentkezése, és a stressz fokozódása közt kapcsolat igazolható [40, 41].

Az átélt negatív életesemények számában, a depresszió és a szorongás esetében feltételezett eltérésre a kutatás nem talált bizonyítékot. A szakirodalomban fellelhető eredményekkel ellentétben, a relapszusban lévő betegek nem éltek át több negatív életeseményt és nem tapasztalták a depresszió és a szorongás magasabb szintjét [9, 39, 41]. A kapott eredmények hátterében feltételezhetően hasonló tényezők állhatnak, mint az étellel való elégedettség esetében. A testi egészségi állapottól, jelen esetben az autoimmun betegség állapotától, függetlenül az élet egyéb területeinek pozitív értékelése kompenzálhatja, pozitívan befolyásolhatja a han-

gulati állapotot és a szorongás szintjét [2, 6, 8]. További befolyásoló hatást tulajdoníthatunk a kutatást limitáló tényezőknek, a két csoporton belül a betegség típusában megjelenő heterogenitásnak.

A pszichológiai protektív és rizikótényezők összefüggései az észlelt stressz és a depresszió mértékével

A reziliencia szignifikáns negatív összefüggést mutatott az észlelt stressz és a depresszió szintjével. Ezzel ellentétben, nem jelent meg összefüggés sem az észlelt stressz, sem a depresszió esetében a negatív életeseményekkel, a maladaptív megküzdés és társas támasz skálákkal.

A megjelent kapcsolat, miszerint a reziliencia negatív összefüggésben áll a stressz és a depresszió szintjével, konzisztensnek tekinthető a korábbi évek jelentős számú kutatásával. Cal és munkatársainak metaanalízise szerint a krónikus betegek csoportjainak többségében a reziliencia negatív irányú kapcsolatban áll a pszichológiai distressz fennállásával, megjelenésével [23]. Jelen kutatási eredmények magyarázatát jelentheti, hogy a reziliencia nem megfelelő szintje hátráltatja az egyént a megváltozott életkörülményekhez történő sikeres alkalmazkodásban és a stresszel szembeni megküzdésben. Ezáltal sérülhet az egyén pszichés integritása és mentális egészsége. Ennek következtében megemelkedhet az észlelt stressz és a depresszív tünetek mértéke, mint azt eredményeink is mutatják.

Az észlelt stressz és a maladaptív megküzdési stratégia között megjelenő tendenciaszerű pozitív korreláció összhangban áll a rezilienciával kapcsolatos eredményekkel. Ez alapján a következtetéseket óvatosan kell kezeljük, azonban az eredmény arra utalhat, hogy a nem adaptív megküzdési stratégiák alkalmazása szintén a pszichés integritás, a mentális jóllét gyengüléséhez vezethet. Ezen eredmények összhangban állhatnak a reziliencia szintjének negatív irányú változásával, mint ahogy az előzőekben kifejtettük, a sikertelen alkalmazkodás szintén a stressz-szint emelkedéséhez vezethet.

Az észlelt stressz és a depresszióskálák negatív életeseményekkel, észlelt társas támasszal és maladaptív megküzdési stratégiák alkalmazásával való együtt járására vonatkozóan nem sikerült bizonyítékot találnunk. A kapott eredményekkel ellentétben, a korábbi évek jelentős számú kutatása igazolja, hogy a stresszorként jelen lévő életesemények gyarapodása rizikótényezőjét jelenti az átélt pszichológiai distressz-szint fokozódásának [7, 42]. Az észlelt társas támasz és maladaptív megküzdési stratégiák alkalmazására vonatkozó eredményeink szintén ellentmondásban állnak a korábbi évek kutatásaival [8, 9, 43]. A szakirodalommal inkonzisztens eredmények hátterében feltételezhetően a mintában megjelenő, a betegség típusában (RA és SLE) jelen lévő heterogenitás állhat.

Limitáló tényezők

A tanulmány limitáló tényezőjét jelenthette, így egyben eredményeit is befolyásolhatta, a vizsgálati mintában az autoimmun betegségek típusában megjelenő heterogenitás. A teljes mintában 59 RA-s és 31 SLE-s beteg szerepelt. Az RA és az SLE egyaránt a reumatológiai, szisztémás autoimmun betegségek csoportjába tartozik, azonban immunmechanizmusukban eltérnek, hiszen az SLE esetében számos olyan belső szervet érintő tünet is megjelenhet, amely az RA-val élő személyeket a legtöbb esetben nem veszélyeztetheti. Ezáltal SLE-ben a testi tünetek változatosabb megjelenése jelentősebb hatást gyakorolhat a betegek pszichés állapotára, mint RA-ban. A két betegségtípus együttes analízisét azonban a mindkét betegség esetén megjelenő reumatológiai tünetek és az autoimmun körlefoylás jelenléte miatt találtuk indokoltnak.

További limitáló tényezőként fontos kiemelni, mint ahogyan az előzőekben is kifejtettük, a vizsgált pszichés paramétereket a testi egészségen túlmenően, jelen esetben az autoimmun betegségtől és annak állapotától függetlenül, más pszichoszociális paraméterek is befolyásolhatják.

Következtetések

A kutatás konklúziójaként megállapítható, hogy a rheumatoid arthritis és a szisztémás lupus erythematosus aktív állapotában megemelkedhet a betegek észlelt stressz-szintje, továbbá ezen állapot összefüggésbe hozható a jóllétükben megjelent negatív változással. A pszichológiai protektív funkciót betöltő reziliencia stresszel és depresszióval megjelent negatív összefüggése bizonyítékot jelenthet valódi stresszel szembeni védelmező funkciójára, nem megfelelő szintje esetlegesen rizikóját jelentheti a pszichológiai distressz fokozódásának.

IRODALOM

- [1] Ader R: Conditioned immunomodulation: Research needs and directions. *Brain, Behavior, and Immunity* 2003; 17(1): 51-57.
- [2] Buz A: Anxiety and depression levels in patients with rheumatoid arthritis. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology* 2017; <https://doi.org/10.14744/ejmo.2017.46220>.
- [3] Selye J: Életünk és a stressz. Akadémiai Kiadó, Budapest 1964; 180-250.
- [4] Erdei A, Sármay G, Prechl J: Immunológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2012; 77-80: 551-564.
- [5] Cziráj L: A kötőszöveti betegségek (szisztémás autoimmun kórképek) diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati vonatkozásai. *Fact Alkalmazott Társadalomtudományok Intézete*, Pécs 2003; 25-110.
- [6] Stojanovich L: Stress and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9(5): A271-A276.
- [7] Evers AWM, Verhoeven EW, van Middendorp H, et al: Does stress affect the joints? Daily stressors, stress vulnerability, immune and HPA axis activity, and short-term disease and symptom fluctuations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73(9): 1683-1688

- [8] Dekkers JC, Geenen R, Evers AWM, et al: Biopsychosocial mediators and moderators of stress-health relationships in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 45(4): 307-316.
- [9] Kozora E, Ellison MC, Waxmonsky JA, et al: Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14(5): 363-372.
- [10] Holmes TH, Rahe RH: The social adjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967; 11: 213-218.
- [11] Rahe RH: Epidemiological Studies of Life Change and Illness. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 1975; 6(1-2): 133-146.
- [12] Rózsa S, Kő N, Csoboth C, et al: Stress and Coping. Hungarian Experiences with Rahe Brief Stress and Coping Inventory. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006; 6(4): 275-294.
- [13] Erim Y, Tagay S, Beckmann M, et al: Depression and protective factors of mental health in people with hepatitis C: A questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies* 2010; 47(3): 342-349.
- [14] Zautra AJ, Hoffman JM, Matt KS, et al: An examination of individual differences in the relationship between interpersonal stress and disease activity among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 1998; 11(4): 271-279.
- [15] Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, et al: Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6(6): 421-426.
- [16] Nery FG, Borba EF, Hatch JP, et al: Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Comprehensive Psychiatry* 2007; 48(1): 14-19.
- [17] Gy Kiss E, Csókási K, Hargitai R, et al: Resilience and protective factors of personality. *Psychology & Health* 2012; 27(suppl): 1.
- [18] Cal SF, de Sá LR, Glustak ME, et al: Resilience in chronic diseases: A systematic review. *Cogent Psychology* 2015; 2(1): doi: 10.1080/23311908.2015.1024928
- [19] Hyphantis T, Palieraki K, Voulgari P, et al: Coping with health-stressors and defence styles associated with health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20(9): 893-903.
- [20] Benka J, Nagyova I, Rosenberger J, et al: Social support as a moderator of functional disability's effect on depressive feelings in early rheumatoid arthritis: A four-year prospective study. *Rehabilitation Psychology* 2014; 59(1): 19-26.
- [21] Kiss EC, Vajda D, Káplár M, et al: The Hungarian adaptation of the 25-item Connor-Davidson Resilience Scale. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2015; 16(1): 93-113.
- [22] Ahern NR, Kiehl EM, Sole LM, & Byers J: A Review of Instruments Measuring Resilience. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing* 2006; 29(2): 103-125.
- [23] Cal SF, de Sá LR, Glustak ME, et al: Resilience in chronic diseases: A systematic review. *Cogent Psychology* 2015; 2(1): doi: 10.1080/23311908.2015.1024928
- [24] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R: A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behaviour* 1983; 24: 385-396.
- [25] Stauder A, Konkoly Thege B: Az Észlelt Stressz Kérdőív (PSS) magyar verziójának jellemzői. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006; 7(3): 203-216.
- [26] Miller M, Rahe RH: Life changes scaling for the 1990s. *Journal of Psychosomatic Research* 1997; 43: 279-292.
- [27] Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361-370.
- [28] Muszbek K, Szekely A, Balog É M, et al: Validation of the Hungarian translation of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Quality of Life Research* 2006; 15(4): 761-766.
- [29] Folkman S, Lazarus R: Manual for the Ways of Coping questionnaire [Research Edition]. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists 1987.
- [30] Rózsa S, Purebl G, Susánszky É, et al: Dimensions of coping: Hungarian adaptation of the Ways of Coping Questionnaire. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2008; 9(3): 217-241.
- [31] Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, et al: The multidimensional scale of perceived social support. *Journal of Personality Assessment* 1988; 52(1): 30-41
- [32] Papp-Zipernovszky O, Kékesi MZ, Jámbori Sz: A Multidimenzió-nális Észlelt Társas Támogatás Kérdőív magyar nyelvű validálása. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2017; 18(3): 230-262.
- [33] Connor KM, Davidson JT: Development of a new resilience scale: The Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety* 2003; 18(2): 76-82.
- [34] Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, et al: The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment* 1985; 49(1): 71-75.
- [35] Martos T, Sallay V, Désfalvi J, et al: Psychometric characteristics of the Hungarian version of the Satisfaction with Life Scale (SWLS-H). *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2014; 15(3): 289-303.
- [36] Bech P, Staehr-Johansen K, & Gudex C: The WHO (Ten) Well-Being Index: validation in diabetes. *Psychoterapy and Psychosomatics* 1996; 65: 183-190.
- [37] Susánszky É, Konkoly Thege B, Stauder A, et al: A WHO Jól-lét Kérdőív rövidített (WBI-5) magyar változatának validálása a Hungarostudy 2002 országos lakossági egészségfelmérés alapján. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2006; 7(3): 247-255.
- [38] Elenkov IJ: Neurohormonal-cytokine interactions: Implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochemistry International* 2006; 52(1-2): 40-51.
- [39] Dickens C, Jackson J, Tomenson B, et al: Association of Depression and Rheumatoid Arthritis. *Psychosomatics* 2003; 44(3): 209-215.
- [40] Marcenaro M, Prete C, Badini A, et al: Rheumatoid Arthritis, Personality, Stress Response Style, and Coping with Illness: A Preliminary Survey. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 876(1 NEUROENDOCRIN): 419-425.
- [41] VanDyke MM, Parker JC, Smarr KL, et al: Anxiety in rheumatoid arthritis: RA and Anxiety. *Arthritis Care & Research* 2004; 51(3): 408-412.
- [42] Cutolo M, Straub RH: Stress as a Risk Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Neuroimmunomodulation* 2006; 13(5-6): 277-282.
- [43] Coty MB, Wallston KA: Problematic Social Support, Family Functioning, and Subjective Well-Being in Women with Rheumatoid Arthritis. *Women & Health* 2010; 50(1): 53-70.
- [44] Cheng ST: Age and subjective well-Being revisited: a discrepancy perspective. *Psychology and Aging* 2004; 19(3): 409-415.
- [45] Diener E: Subjective well-being: the science of happiness and a proposal for a National Index. *American Psychologist* 2000; 55(1): 34-43.

Lévai Tünde, Szegedi Tudományegyetem, Bölcsész- és Társadalomtudományi Kar, Pszichológiai Intézet, 6722 Szeged, Egyetem u. 2., e-mail: tundelevai96@gmail.com

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Az intersticiális tüdőbetegségek (interstitial lung diseases, ILD) a tüdő diffúz parenchymás elváltozásával járó idült, progresszív kórképei, melyekről napról napra egyre több ismeretre derül fény.

Az ILD-k jellemzője a parenchyma diffúz gyulladásos károsodása. Ezek a gyulladásos folyamatok a tüdő irreverzibilis fibrózisához vezetnek. Klinikailag elégtelen gázcsere, légszomj jellemzi, radiológiailag fibrózisra jellemző kép észlelhető, melynek megjelenése CT-n igen változatos lehet.

Az intersticiális tüdőbetegségek betegségecsoportot alkotó kórképek egyharmadában ismert a kóroki tényező, azonban nagyjából ismeretlen etiológiájú a betegség, a két legnagyobb számú kórkép közé tartozik az ismeretlen etiológiájú sarcoidosis és idiopathiás tüdőfibrosis (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF). A mortalitási adatok a daganatos betegekéhez hasonló, az IPF betegek 50–70 százaléka hal meg a betegségben.

Az intersticiális tüdőbetegségek prevalenciája valamennyi ide tartozó kórképet együtt véve 80–100/100 000 lehet 20–30/100 000-es incidencia értékkel, azaz a klinikusok (házi orvos, tüdőgyógyász, belgyógyász) napjainkban egyre gyakrabban találkozhatnak ilyen páciensekkel. Becslések szerint Magyarországon 1500–2000 IPF beteg lehet érintett.

A betegség korai felismerése, a megfelelő diagnózis felállítása multidiszciplináris feladat, melynek kulcsembere a pulmonológus, radiológus és a patológus. A radiológusnak igen fontos szerepe van a differenciáldiagnosztikában a sok HRCT-mintázat elkülönítése alapján. Ebben nyújt vezérfonalat az intersticiális tüdőbetegségek legfontosabb elméleti és gyakorlati kérdéseivel foglalkozó hiánypótló összefoglaló könyvünk a szakma legautentikusabb képviselőinek bevonásával.

A könyv öt nagy részből áll 24 alfejezetre osztva, bőséges ábraanyaggal és táblázatokkal. A szerkesztők célja volt, hogy ennek az új és hallatlanul izgalmas, együttműködést igénylő szakterületnek a korszerű ismereteit magas színvonalon nyújtsa át tüdőgyógyászoknak, radiológusoknak, patológusoknak, belgyógyászoknak, szakvizsgajelölteknek és orvostanhallgatóknak.

Az első fejezetben az intersticiális tüdőbetegségek alapjaival, osztályozásával ismerkedhet meg az olvasó, majd külön fejezet foglalkozik az intersticiális tüdőbetegségek képalkotási módszereivel (Rtg, CT, UH, MR). Az ILD-k osztályozása szerinti tagolásban külön fejezetekben olvashatunk a betegségekről (ismert, ismeretlen etiológia, granulomatosus ILD-k, egyéb jól definiálható ILD-k) multidiszciplináris szemlélettel: az első alfejezetben pulmonológus ismerteti a klinikumot, a második részben radiológus a képalkotást (röntgen, HRCT), majd őket követően a patológus aspektusát ismerhetjük meg. Külön fejezet tárgyalja az intersticiális tüdőbetegségek szövödményeit. A könyv utolsó részében esetbemutatókkal és differenciáldiagnosztikai útmutatóval találkozhat az olvasó, melyek szintetizálják a korábbi fejezetekben leírtakat az ILD-k könnyebb elkülönítését lehetővé téve. A radiológusok részére az utolsó előtti fejezet HRCT-képek alapján felsorolásszerűen mutatja be a különböző betegségek radiológiai mintázatait. Az utolsó rész a képalkotásbeli differenciáldiagnosztikai problémákat taglalja a mellkasi radiológiai definíciók kíséretében.

A könyv lektorai a pulmonológia fejezeteket illetően Dr. Márk Zsuzsa, a radiológia részéke Prof. Dr. Battyány István és Dr. Juhász Erzsébet, valamint Dr. Csomor Judit a patológiai aspektusokat illetően.

Napjainkban egyre több intézményben működik intersticiális tüdőbetegségekkel foglalkozó team a precíz diagnózis megállapítása és a beteg további sorsának „menedzselése” érdekében. Reméljük, az olvasót közelebb tudjuk hozni ezen izgalmas területhez, és a könyvet olvasván interdisziplináris teamek tudnak formálódni több intézményben is a páciensek nagy hasznára.

A KÖTET SZERZŐI:

Dr. Bohács Anikó PhD, Dr. Eszes Noémi, Dr. Fejér Bence, Dr. Fillinger János PhD, Dr. Gajdócsi Réka, Dr. Harkó Tünde Erzsébet, Prof. Dr. Horváth Ildikó, Prof. Dr. Karlinger Kinga, Dr. Karlócai Kristóf, Dr. Kerpel-Fronius Anna, Dr. Kovács Gábor PhD, Dr. Monostori Zsuzsanna PhD, Prof. Dr. Müller Veronika, Dr. Pápay Judit PhD, Dr. Soltész Ibolya, Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Prof. Dr. Szűcs Gabriella, Prof. Dr. Tamási Lilla, Dr. Tárnoki Ádám Domonkos PhD med. habil., Dr. Tárnoki Dávid László PhD med. habil., Dr. Zsiray Miklós

A könyv 2019 októberében jelent meg a Medicina Könyvkiadó gondozásában.

**Kapható a Medicina Könyvkiadó márkaboltjaiban és online:
www.medicina-kiado.hu**



Ár: 4800 Ft
Méret: 202x285 mm
Terjedelem: 228 oldal



European Workshop of Rheumatology Research (EWRR), Leuven, 2020. február 13–15.

Az EWRR a reumatológiai alkalmazott kutatás legszínvonalasabb seregszemléje. Az EULAR és ACR kongresszusok 13–14 ezer fős tömegével szemben ezeken a meghitt rendezvényeken maximum 250–300 résztvevő van, döntően fiatalok, PhD-hallgatók és rezidensek.

Az idei kongresszus a belgiumi Leuvenben volt, Rik Lories professzor és munkatársai szervezésében. Hagyományosan 9 főtema (fibroblastok, T-sejtek, porc és osteoarthritis, B-sejtek és autoantitestek, macrophagok, csont és regeneratív medicina, innate immunsejtek, új technológiák és napi kihívások) köré csoportosították a felkért előadásokat és bejelentett absztraktokat. Ennek megfelelően 9 szekció volt, mindegyikben két plenáris előadás a téma nagyjaitól, és hozzá általában három bejelentett absztrakt került bemutatásra előadás formájában. Mintegy 150 posztert mutattak be a szerzők poszterséta keretében, és két hosszabb (nyitó és záró) plenáris előadás is volt, rendszerint nagyon különleges témákkal.

A következőkben a számunkra legérdekesebb területeket szeretnénk röviden bemutatni.

Fibroblastok

Adam Croft (Birmingham) a synovialis stromából differenciálódó fibroblastokat jellemezte. Ezen sejtek odavonzásában és helyben tartásában elsősorban az SDF-1 kemokin vesz részt. A rheumatoid arthritises (RA) betegek 30–40%-a refrakter a hagyományos és biológiai betegségmódosító (DMARD) kezelésekre. A csoport vizsgálta, hogy korai arthritisben milyen fibroblastmarkerek kapcsolhatók össze a folyamat krónikussá válásával. A spontán visszahúzódó (kontroll) és krónikussá váló RA csoportban ultrahangvezérelt synovialis biopsziával a FAP α fehérje fokozott expresszióját mutatták ki az utóbbi csoportban. Ez a protein egészségesekben alacsony expressziót mutat, de például tumoros betegek sebgyógyulásában is fokozott mértékben jelenik meg a bőrben. A fehérje az extracelluláris mátrix (ECM) átalakulásában, a proteolízisben, az endothelsejtek migrációjában vesz részt. A FAP α -pozitív speciális fibroblastok depléciója esetén az arthritis visszafejlődik. „Single cell” transzkriptomikával a fibroblastokat öt jól körülhatárolt alcsoportba (F1–F5) sorolták. Ezek az alcsoportok a synovium eltérő területeire (felszíni réteg: lining és alatta levő terület: sublining) lokalizálódnak. A „lining” fibroblastok a génexpressziós mintázat alapján az ízület károsodásában vesznek részt, a „sublining” sejtjei pedig immunmoduláns és gyulladásos géneket expresszálnak. Az endothelsejtek, illetve a Notch és JAG szignalizáció részt vesznek a fibroblastdifferenciálódásban és a fibroblastok pozicionálásában. Az endothelsejtekben a DLL4/JAG1 és Notch3, a sublining fibroblastokban a JAG1, a lining sejtekben és osteoclastokban pedig a RANKL, MMP13 és SOCS szignalizáció jelentős. Összes-



Kongresszus az ódon falak között

ségében a subklinikus gyulladásban és destrukcióban a különböző fibroblastalcsoportoknak eltérő szerepe lehet, és ezt célzott terápiával is meg lehetne támadni.

Clare Cunningham (Dublin) bejelentett előadásában az RA-s és arthritis psoriaticás (PsA) fibroblastokat vetette össze. PsA-ban a sejtek glikolitikus aktivitása és a sejtlégzés kifejezettebb, ennek folyamánya a fokozott synovialis angiogenesis. A PsA-s fibroblastok serkentik az érképződést. Ezzel szemben az RA-s fibroblastok gyorsabban migrálnak és repopulálják a szövetet. RA-s sejtekben az MMP1, -3 és -9 expressziója is magasabb, mint PsA-ban. Ami a sejtek fenotípusát illeti, RA-ban a CD34-/Thy1+, PsA-ban inkább a Thy1- sejtek jellemzők.

Daphne Dorst (Nijmegen) célzott fotodinamikus terápiát alkalmazott fibroblastokon. A korábban már említett FAP fehérje elleni antitestet (anti-FAP) kötötték tPDT fotoszenzitizer molekulához. A komplex kötődik a sejt felszíni FAP fehérjéhez, amely hatására 690 nm hullámhosszú fény keletkezik, amely reaktív oxigéngyökök (ROS) felszabadulását és a FAP+ fibroblastok szelektív expresszióját eredményezi.

Aurelie Najm (Glasgow, Nantes) a mikro-RNS-ekről (miRNS) beszélt. Az egyik specifikus miRNS, a miR-17-5p egér kollagénindukált arthritis (CIA) modellben gátolta az erosiók kialakulását. Emellett humán RA-ban az izolált synovialis fibroblastokban gátolta a JAK-STAT útvonalat, aminek terápiás konzekvenciája lehet.

T-sejtek

Leonie Taams (London) kiváló plenáris előadásában a synovist vezénylő T-sejtekről beszélt. Egyértelmű, hogy az RA és PsA genetikailag, szerológiailag és klinikailag eltérő kórképek. A T-sejtek kapcsán elsősorban a Th17-sejtek és az IL-17 tesz különbséget az RA és a PsA között. PsA/SpA-ban a CD8+/IL-17+ T-sejtek kiemelt szerepet játszanak. Ezek a sejtek felhalmozódnak a synovialis folyadékban (SF) a perifériás vérhez képest. Egy szövetben felhalmozódó („tissue-resident”), jellegzetes T-sejt-populációt sikerült feltérképezni. Ezen PsA SF memóriasejtekre a CD5RA+/IFN γ + /TNF α + /GM-CSF+ fenotípus jellemző, IL-17F-et nem expresszálják. A sejtek IL-17A, IFN γ és TNF- α mellett IL-21-et és IL-22-t is termelnek. A „tissue-resident” memória T-sejtek (Trm) homing receptorokat is expresszálják. Jellegzetes még CD69+/CD103+

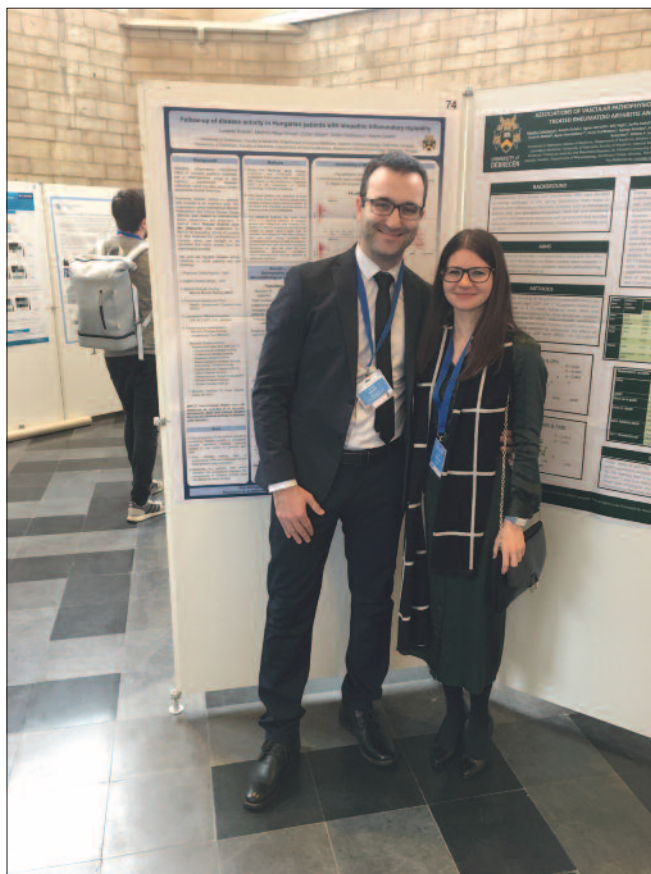
fenotípusuk. A PsA SF-ban a Trm és IL-17-termelő sejtek között korreláció van. Fontos a CXCL16 kemokin szerepe is. Ennek receptorát (CXCR6) expresszálják a Tc17- és Trm-sejtek, és ez a kemokin segít a sejteket a PsA-s ízületben tartani. Korai nem differenciált arthritisben a synovium magas Tc17- és Trm-tartalma korrelál azzal, hogy az arthritis PsA, és nem RA irányába differenciálódik majd, ezért ezek a sejtek kimeneteli markerként is szolgálhatnak.

Sophie Lucas (Brüsszel) a regulátor T-sejtekről (Treg) beszélt. Ezen sejteken GARP: TGF β 1 komplexek vannak. A GARP részt vesz a TGF β aktivációjában (latens $\rightarrow$ aktív TGF β). Anti-GARP antitesttel ezt gátolni lehet. Az α V β 8 az egyetlen integrin, amely Treg-sejteken expresszálódik, de effektor T-sejteken (Teff) nem. Ez az integrin kapcsolatban van a GARP: TGF β komplexszel a sejtek felszínén. Az integrin és a GARP együttesen szükséges a TGF β aktiválódásához. Mindennek tumor-immunterápiás vonatkozása van. A melanoma metasztatikus potenciálja korrelál a GARP+ Treg-sejtek számával, így a GARP gátlásával a tumorelles T-sejt-válasz felerősíthető lenne.

Az előadás formájában prezentált absztraktok közül Elisabeth Gilis (Gent) a mucosaasszociált MALT1-molekula szerepéről szolt. A MALT1-deficientia egerekben gátolja az arthritist. A MALT1 T-sejteken expresszálódik és aktiválja a myelo-



Megnyitó a városházán



Czókyolyó Monika és Bodoki Levente a posztvereik előtt

id, lymphoid és hízósejteket. Egér CIA modellben a MALT1 hiánya a T-sejt-függő arthritis enyhébb lefolyását, a destrukció csökkenését okozta. A nem T-sejtes passzív transzfer (CAIA) modellben ezt a hatást nem fejtette ki. Mintegy „mellékhatásként” viszont a MALT1-deficiens állatokban fokozott csontvesztést (osteoporosis) észleltek. Ez a genetikai hiány nem érintette az osteoclastogenezist, ezzel szemben a Treg-sejtek eltűnését eredményezte, ami az osteoporosis egyik oka lehet.

Narges Tajik (Erlangen) az epithelialis barrierről és annak befolyásolásáról beszélt arthritisben. Az RA-t megelőzően szubklinikus bélgyulladás és „leaky gut” figyelhető meg. A bélfal gyulladásos sejtjei a synoviumba tudnak vándorolni (mucosalis homing). A zonulin a tight junction fehérjéje. RA-ban és megelőző korai arthritisben magas zonulinexpressziót mutattak ki. RA-ban az intestinalis epithelialis barrier károsodott. A magas zonulin-1- (Z01-) expresszió a bélmikrobiom megváltozását is eredményezi. A Z01 célzott gátlásával a barrier normalizálni, az arthritist gátolni lehet. A zonulin-antagonisták emelik a Treg- és csökkentik a Th17-számot. Összességében a zonulin a bél epithelialis barrier, bélgyulladás és arthritis kialakulásában is szerepet játszik. Gátlása e folyamatok visszaszorítását eredményezheti.

Francisco Carvalho (Coimbra) a T-sejt-anyagcsere változásait elemezte. A gyulladásos fenotípus kialakulásával RA-ban a T-sejtek oxidatív foszforiláció (OXPHOS) és rövid láncú zsírsavszintézis irányába történő átprogramozása jár együtt. A sejtekben fokozódik a glikolitikus aktivitás.

Porc és osteoarthritis (OA)

Silvia Moteagudo (Leuven) a Wnt-útvalon változásait és modulációs lehetőségeit vizsgálta OA-ban. A Wnt-útvalon szerepet játszik az osteoblastaktivációban és csontképzésben, a rákfejlődésben, OA-ban, fibrosisban. A Wnt-hez asszociált frizzled related protein 3 (FRP3) gén szerepét leírták az OA kialakulásában. Az FRP3 a Wnt8-hoz kapcsolódik. A sejtben az ezt követő β -katenin-aktiváció is fokozott OA-ban. A kanonikus Wnt-útvalon szinte mindegyik eleme gátolható. Wnt-antagonisták hatására „szétesik” az Axin/GSK destrukciós komplex. Kompetitív Wnt ligandokkal gátolni lehet a Wnt expresszióját. Újabb derült fény a DOT1 ligand (DOT1L) gén-jének szerepére. A Dot1 kiemelt szerepet játszik az ízület homeosztázisában.

A Dot1 gátlásával fokozni lehet a térd-OA-t (izületi destrukció, fokozott Wnt-expresszió) állatmodellekben. Dot1-deficiens állatokban akcelerált OA alakul ki. A további lehetséges célpontok közül az előadó megemlítette az Anp32a fehérjét, amely része a destrukciós komplexnek. Ez az Axinról leválva a sejtben gátolni tudja a Wnt-gének expresszióját, így védő hatású. Az Anp32a véd az oxidatív stressz ellen is. Ugyancsak próbálkozások vannak (I-II. fázisú klinikai vizsgálatok) a XAV939 antioxidáns és a lorecivint Wnt-gátlóval is. Valószínűleg a Wnt-gátlás és az antioxidáns együttes alkalmazása vezethet majd sikerre az OA kezelésében.

Meike Sambale (Münster) bejelentett előadásában az ioncsatornákról, kiemelten a TRPC1 (Transient Receptor Potential Canonical 1) csatornáról szolt. Ez a csatorna kalciumfüggő porcsejtekben. A TRPC1-deficientia állatmodellekben (destabilizált medialis meniscus modell, DMM) az OA felgyorsulását eredményezi. OA-s porcsejtekben csökken a TRPC1 expressziója. A TRPC1 tehát porcvédő hatású.

Ana Lamuedra (Madrid) a már említett DMM OA modellben vizsgálta a növekedési porc porcsejtoszlopainak számát és rendezettségét. A modellben az oszlopokban csökken a porcsejtek száma és az ún. „oszlopindex” is. Az utóbbi index fordítottan arányos az OA súlyosságára jellemző OARS pontszámmal.

B-sejtek és autoantitestek

Rachael Bashford-Rogers (Oxford) plenáris előadásában jellegzetes B-sejt-mintázatokat vizsgált különböző autoimmun betegségekben. A B-sejt-repertoárt a B-sejt receptor (BCR) szerkezete (VDJ-régiók kapcsolódása és átrendeződése) alapján jellemezték. A különböző kötőszöveti megbetegedésekre eltérő BCR-átrendeződés jellemző, és kezelés hatására a BCR visszarendeződik.

Nagy örömmel, Esam Khanfar (Pécs) is előadást tarthatott. Az Nkx2-3 olyan transzkripciós faktor, amely a lymphoid fejlődésben, a lép és a bél Peyer-plakk-rendszer kialakulásában szerepet játszik. Ebben a munkában arthritismodellben vizsgálták az Nkx2-3 B-sejt-funkcióra és gyulladásra kifejtett szerepét. BALB/c egerekben arthritist indukáltak, és az állatok egy része Nkx2-3-deficiens volt. A génkiütött egerekben az arthritis incidenciája alacsonyabb, a betegség enyhébb volt. Mindezzel párhuzamosan a stimulált Ca-szignalizáció is

gátolt volt a géndeficiens egerekben. Az Nkx2-3 tehát gyulladásban is részt vesz a B-sejt-funkciókban.

Csont és regeneratív medicina

Frank Luyten (Leuven), a téma „atyja”, emlékezőadást tartott az ízület felépítéséről, fejlődéséről és a regeneratív medicina fejlődéséről. Összekapcsolta az OA-ban észlelt porcdefektusok kiterjedését az alkalmazandó terápiával. A korai, csak a porcvasztagság egy részét érintő defektus esetén semmilyen sebészi beavatkozás nem javasolt. Teljes szélességű porcdefektusban autológ porcsejt implantáció, osteochondralis defektus esetén sebészi ellátás szükséges. A sejterápiás termékek közül az elsőt 2003-ban regisztrálták. A technika microracturák képzése és a porcejtek beadása.

Jennifer Elisseeff (Baltimore) a szöveti regenerációt immunológiai környezetben mutatta be. A gyulladásos környezet nem segít a szöveti regenerációban. Mindezt modellekben ILC innate sejtek segítségével próbálják előmozdítani. Proregeneratív biológiai implantátumokat gyártanak, melyben levő sejtek és a mátrix permisszív a regeneráció szempontjából. A szintetikus anyagok szöveti öregedést („senescence”) és fibrosist okozhatnak. Az ilyen „senescent” sejtek eltávolításával próbálják a szöveti gyógyulást serkenteni.

Természetes (innate) immunitás és immunsejtek

Koen Venken (Gent) plenáris előadásában az IL-17-et termelő sejteket kereste SpA-ban. E kórképcsoport eredetében a bél-dysbiosisnak (mikrobiomváltozás), az immunsejtek aktivációjának és a barrierintegritás-vesztésnek tulajdonítanak jelentőséget (bél-izület tengely). Jellegzetes a TNF- α , IL-23, IL-17 citokin diszreguláció. SpA-sok bélbiopsziás mintáiban in situ hibridizációval az IL17-, IL22- és IL23-gén-expresszió fokozódását észlelték. Ezen citokinek fő termelői az adaptív immunrendszerhez tartozó Th17-sejtek. Emellett azonban számos innate sejt, így a MAIT17, ILC3, $\gamma\delta$ 17 és iNKT17 nem konvencionális T-sejtek szerepét is felvetették. Az iNKT-sejtek felszínén levő iTCR receptor glikolipidek révén kapcsolódik az antigénprezentáló sejtek (APC) sejtfelszíni Cd1d antigénjéhez. A $\gamma\delta$ 17-sejtek receptorai ($\gamma\delta$ TCR) foszfoantigénekhez kötődnek. Az iNKT-sejtek természetes szabályozók a TNF Δ ARE egerekben. Az iNKT-deficiens állatokban Treg-től független arthritis alakul ki. A vérben az iNKT és $\gamma\delta$ T-sejtek eltérő gén-expressziós profilt mutatnak PsA-ban, illetve RA-ban. SpA kórképekben tehát az említett innate sejteknek kiemelt szerepe van – az RA-val szemben – az IL-17-dependens gyulladás fenntartásában.

A kiválasztott absztraktok közül az egyik legjobb Darja Andreev (Erlangen) előadása volt. Ebben az eosinophil sejteken keresztül összekötötte az asthmát az arthritisszel. Korábban leírták, hogy az eosinophil sejtek Th2-választ indukálnak, mely gátló hatású lehet arthritiben. Ugyancsak korábban jellemezték egy rezidens gyulladásos eosinophil csoportot, melyre az IL-5-termelés jellemző. Ovalbuminindukált asthmát vál-

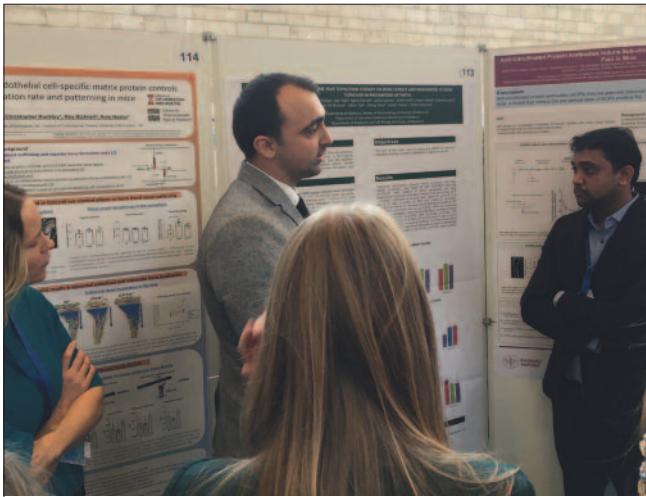


Futosi Krisztina a pódiumon

tottak ki K/BxN szérumindukált arthritisben, és az asthma, valamint a vele járó IL-5-termelés hatására az arthritis gátlása következett be. Amíg az eosinophil granulocyta a tüdőben proinflammatorikus, az ízületbe kerülő sejtek inkább gátolják a gyulladásos fehérjék génjeinek expresszióját. A légutakból izolált rezidens eosinophil sejteket az ízületbe injektálva az arthritist gátolni lehetett. Ezzel együtt csökkent a proinflammatorikus M1 makrofágok száma. Az IL-5-gátló antitest, a mepolizumab fokozta az arthritis aktivitását. Az asthma egy ritka, neutrophil granulocytá és IL-17-mediált formájához RA gyakrabban társul, de az eosinophil asthma inkább gátolja az RA kialakulását.

Jeremie Goldstein (Genf) psoriasisban vizsgálta az IL-36 – IL-23 tengelyt. Az IL-36 az IL-1 család tagja. A szervezetben természetes módon termelődik IL-36-receptor-antagonista (IL-36Ra). Az IL-36Ra-deficienciával járó DITRA-szindrómában súlyos pustulosus psoriasis alakul ki. Ezzel szemben olyan egértörzsben, ahol a keratinocytákban kiütötték az IL-36R génjét, imiquimodindukált psoriasis elleni rezisztencia alakul ki. Az IL36R tehát fontos szabályozója az IL-23/IL-17 tengelynek a psoriasis kialakulása során.

A blokk utolsó előadását nagy büszkeségünkre Futosi Krisztina (Budapest) tartotta, aki a tirozinkinázok köszvényben betöltött szerepéről szólt. Egy mononátrium-urát (MSU) kristály révén kiváltott köszvény egérmódelben különböző tirozinkinázokat (Src, illetve Hck/Fgr/Lyn tripla deficientia) ütöttek ki. Ezekben az állatokban a fagocitózis, a rekatív oxigénygö-



Hamar Attila akcióban

kök (ROS), az IL-1 β , MIP-2 kemokin és a leukotrién B4 termelése drámaian csökkent. Klinikailag az arthritis, az ízületi duzzanat és a neutrophil granulocytá beáramlás csökkent, csakhogy, mint az *in vivo* proinflammatorikus citokin és kemokin termelés. Ezek a tirozinkinázok tehát alapvető szerepet játszanak a köszvényt kísérő gyulladásos folyamatokban.

„Vegyes felvágott”

Az utolsó, 9. blokk a jelen kihívásairól szólt. Változatos témákat gyűjtöttek össze. Isabelle Meyts (Leuven) a primer immundeficienciákról (PID) beszélt. Máig mintegy 400 genetikai rendellenességet igazoltak a PID kórképek hátterében. A PID allergiát, szekunder malignus elváltozásokat, autoimmun betegségeket, fertőzéseket és autoinflammatorikus állapotokat generálhat. Vannak „loss-of-function” (LOF) és „gain-of-function” (GOF) mutációk is. A STAT1 LOF mutációja *Mycobacterium* fertőzésekkel, míg GOF mutációja candidiasissal és lupusos tünetekkel jár. A STAT2-deficientia (LOF) vírusinfekciókat, a GOF mutáció I. típusú interferonopathiát okoz. Az adenoindamináz-2 (ADA2-) mutáció livedo vasculitisszel, PAN-nal jár. Nagyon fontosak a nemzetközi kohorszok, regiszterek, amelyek révén több beteget sikerül összegyűjteni ezen ritka kórformákból.

Bár korábban már szó volt a TRPC1 ioncsatornákról, Thomas Voets (Leuven) foglalta össze a fájdalom keletkezésében szerepet játszó ioncsatornákat. A tranziens potenciál (TRP-) csatornák égő fájdalmat okoznak. Ebben, az elektronikához hasonlóan, a szenzor-„kábel”-processzor útvonal aktivációja játszik szerepet. A TRP-csatornákat kémiai anyagok („chemestesis”), mechanikai faktorok, kapszaicin (meleg) vagy mentol (hideg) aktiválják, és Na- és Ca-beáramlással járnak. Például a TRP vanilloid 1 (TRPV1) a hőszénítizációban vesz részt. A TRPV1-deficiens egerek borsot, paprikát tudnak fogyasztani, miközben hőérzékelésük alig változik. Ezzel szemben a TRPM3 a hőszénítizációban vesz részt. A wasabi allilizotiocianát-tartalma a TRPA1 csatornán keresztül váltja ki hatását. A TRPV1/TRPM3/TRPA1 tripla géndeficiens állatok so-



Királyhidi Panna prezentál

káig tűrik a forróságot. Klinikai használatra TRPM3-agonistákat és -antagonistákat is fejlesztenek neuropathiás és gyulladásos fájdalom kezelésére. A TRPA1 sajnos nem jó célpont gyulladásos fájdalom esetén.

Anna diGiuseppe (Münster) az α 11 β 1 integrin szerepét mutatta be. Ez az integrin kollagént köt. Humán TNF- α transzgenikus egérmodellben, mely az RA egyik modellje, az α 11 β 1 integrin génkiütése az arthritis progressziójának gátlását okozta. Ezért ez az adhéziós molekula jó terápiás célpont lehet.

Végül Joshua Vijay (Stockholm) beszámolt arról, hogy először izoláltak ACPA-termelő B-sejteket korai arthritises betegek bronchoalveolaris lavage (BAL) folyadékából. Demonstrálták, hogy az RA valóban a tüdőben indulhat el, ahol már a korai fázisban megjelennek az autoantitest-termelő sejtek.

Ezek a sejtek neutrophil granulocytá felszaporodást és az osteoclastok aktivációját tudták kiváltani.

Nyitó és záró díszelőadások – túl a reumatológián

Különleges élményt jelentett az első nap estéjén elhangzott egyórás bevezető, valamint a program végén bemutatott záró előadás. Mindkettő a reumatológián kívül tevékenykedő kutatók prezentációja volt.

Bart Lambrecht (Gent) pulmonológus plenáris előadásában a köszvényben és asztmában tapasztalható kristályképződését kapcsolta össze. Köszvényben a gyulladás kiváltója a kristályok akkumulációja és a mechanikus „eltömeszelődés”. Az erekben kialakuló dugó miatt stasis jön létre, mely gyulladásos sejtek és mediátorok helyi felszabadulását, akut gyulladást vált ki. Az előadó párhuzamba állította a Charcot-Leyden- (CL-) kristályokat asztmában. A bronchusokban felszaporodó mucin szintén mechanikai obstrukciót vált ki. Sokáig nem tudták, hogy a CL kristályok csak passzív bystanderek vagy patogének. Krisztallográfiával a CL kristályokban galektin 10-et sikerült kimutatni. A galektin 10 az innate immunitást serkenti. A tüdő dendritikus sejtjei (DC) felveszik a galektin 10 mikrokristályokat. A galektin 10 az adaptív immunitás adjuvánsa is. Egérmodellben a galektin 10 Th2 típusú immunválaszt indukál, amit az eosinophil granulocyták felszaporodása és nyákdugók képződése kísér. A galektin 10 által indukált DC-k az NLRP3 inflammaszómá aktivációját is kiváltják.

A záró előadásban pedig Guy Boeckxstaens (Leuven) gasztroenterológus a bél hosszú életű makrofágjairól beszélt. Bélműtétek után időnként ileus alakul ki, ez szolgált kutatásuk modelljével. Hasi manipulációt követően a bél falban fokozott CX3CR1 kemokin receptor expressziót mutató makrofágok szaporodnak fel, főleg ileusban. Megfigyelték, hogy vagusstimulációval helyre lehetett állítani a bélmozgást. Ez egekben a bélgyulladás csökkenésével járt. Kiderült, hogy a bél fal hosszú életű makrofágok az agyi microgliához hasonlítanak, és a bél fal idegkötegekre „ülnek rá”. Így az idegin-

gerlés a gyulladást is befolyásolja. A bél makrofágjai rendezett hálózatot képeznek és a submucosa plexusaihoz közel helyezkednek el. Ezen makrofágok depléciója a bél fal neuro-nok pusztulásával is jár. Kémiai vagusstimulánsokat (prucaloprid, 5-HT4-agonisták) fejlesztenek a posztoperatív ileus és a vele járó gyulladás kezelésére.

Vezetőségi ülés

A kongresszus alatt tartott vezetőségi ülésen megszavazták, hogy Bécs (2021), Dublin (2022) és Genova (2023) után 2024-ben ismét Budapesten szervezhetjük az EWRR kongresszust. Szó volt arról, hogy szorosabbra fogják az EULAR és az EWRR közti kapcsolatot. A szervezők minden évben arra fognak törekedni, hogy minél több fiatal eljuthasson a konferenciára, ezért nem alkalmaznak drága szervezőcégeket, és a regisztrációs díjat, szállodai árakat megpróbálják alacsonyan tartani.

A magyar kutatók szereplése

Amíg korábban csak maroknyi (4-5) honfitársunk vett részt ezen a nagyszzerű kongresszuson, az idén lehetőség nyílt az összlétszámhoz (250) képest nagy magyar kontingens (13 fő) részvételére. Budapestet Nagy György, Futosi Krisztina, Németh Tamás, Királyhidi Panna és Nagy Eszter; Pécsen Berki Tímea, Németh Péter, Esam Khanfar, Erdő-Bonyár Szabina; Debrecen Szekanecz Zoltán, Czókolyová Monika, Bodoki Levente és Hamar Attila képviselte. Szakmapolitikai sikerként is elkönnyelhető, hogy Futosi Krisztina és Esam Khanfar előadást tarthatott. Királyhidi Panna, Németh Tamás, Berki Tímea, Erdő-Bonyár Szabina (2), Czókolyová Monika, Bodoki Levente és Hamar Attila összesen 8 posztert mutatott be. Szekanecz Zoltán üléselelnök, ugyanő és Nagy György pedig a nemzetközi tanácsadó testület tagja volt.

A magunk részéről köszönjük a Pfizer támogatását.



Este a régi sörgyárban



Egy régi kereskedőház



A gótikus városháza

Leuven – a történelmi egyetemváros

Leuven Flamand-Brabant tartomány fővárosa, melynek 90 ezer lakosa van. Elsősorban a Katolikus Egyetemről (KU Leuven) ismert, amely Európa egyik legrégebbi egyeteme. Már a IX. században megemlítették egy frank király vikingek elleni győzelme alkalmából. A város vörös-fehér-vörös csíkos zászlaja egyrészt a legenda szerint a várost átszelő Dijle folyó véráztatta partjait jelképezi, emellett azonban, Ausztriához hasonlóan, Alsó-Lotaringia színeit tartalmazza. A XIII-XIV. századokban a Brabanti hercegség kereskedelmi központja volt. Ismeretes a leuveni posztó, melynek gyártásában és kereskedelmében jeleskedtek. Emellett a sörfőzdében a XIII. század óta gyártják a Stella Artois sört. Az egyetemet 1425-ben alapították és egy gótikus posztókereskedő házban helyezték el. Ez volt az EWRR kongresszus helyszíne is. Fontosabb látnivalók a Szent Péter főtemplom és a gótikus városháza. Az újkorban a város hanyatlásnak indult, majd újabb fellendülése



A Szent Péter főtemplom

a XIX. században, Belgium 1830-as megalakulása után következett be. A sörgyártás virágzott, Leuven több mint 50 sörfőzdét számlált. A népesség száz év alatt 18 000-ről 42 000-re nőtt, 1835-ben bevezették az utcai gázvilágítást is. A híres egyetemi könyvtár mindkét világháborúban megsemmisült. Mintegy 900 000 kötet vált a lángok martalékává. A könyvtárat végül amerikai segítséggel állították helyre, a városházát csak 1982-re sikerült teljesen renoválni.

A sűrű tudományos program mellett csak kisebb sétákra nyílt lehetőség. Az esti programok azonban a gótikus városházán, illetve a régi Stella Artois sörgyárban voltak, így némi betekintést nyerhettünk a város történelmébe és kultúrájába, és finom söroket kóstolhattunk.

Találkozunk jövőre Bécsben!

Szekanecz Zoltán
Nagy György

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A

1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.

Nők sírjai a Szent Péter Bazilikában

DR. KRUTSAY MIKLÓS

Régen szokásban volt a templomok körüli sírkertekbe temetni, a nevezetes embereket pedig a templomokban temették el. A Vatikáni Bazilika a pápák hagyományos temetkezőhelye. Rajtuk kívül néhány előkelő férfi is részesült ebben a megtiszteltetésben, azonban csupán hat nőnek jutott az a kiváltság, hogy pápai engedéllyel Szt. Péter sírja közelében nyugodjanak. Közülük hármat a bazilikában, hármat a bazilika altemplomában (a Grottákban) temettek el. Hármójuknak díszes síremléket is állítottak.

Szent Petronilla (Petronella). Franciaország védőszentje. Neve alapján Szt. Péter lányának tartották. Hamvait 757-ben a Domitilla-katakombákból hozták át a régi Szt. Péter bazilika melletti, IV. sz.-beli körkápolnába, amelyet ezt követően neki szenteltek. (Eredetileg Honorius császár családjának sírkápolnája volt. Ebben állt Michelangelo Pietája Bilhères de Lagraulas bíboros sírszobraként.) A kápolna 1520-ban történt lebontásakor az új bazilika északnyugati szögletében létesítettek számára oltárt, és a csontmaradványokat ebben helyezték el. A Guercinótól (G. F. Barbieri, 1623) származó, 7,2 × 4,2 m méretű, manierista oltárkép a szent eltemetését ábrázolja (1. ábra). 1797-ben a francia megszállók a Louvre-ba vitték.



1. ábra

Szent Petronilla oltárának képe

Napóleon bukása után, 1818-ban a Capitoliumi Múzeumba került. (Az oltáron művészi mozaikmásolata van.) Minden év május 31-én a francia kolónia tagjai, a vatikáni nagykövettel együtt, ünnepi misére gyűlnek itt össze.

Toszkánai Matild őrgrófnő (1046–1115). Észak-Itáliában hatalmas birtokot örökölt. VII. Gergely pápát támogatta IV. Henrik császárral szemben az invesztitúra-harcban. A kiközösített császár az őrgrófnő várának, Canossának kapui előtt volt kénytelen vezekelni. Két férje volt, utódot nem hagyott hátra. 1634-ben VIII. Orbán rendeletére hamvait a Szt. Péter bazilikába hozták. Itt G. L. Bernini (1637) és munkatársai készítették számára fali síremléket a hajó jobb oldali második pillérének külső oldalán (2. ábra).



2. ábra

Toszkánai Matild síremléke

I. Carlotta (Karola, Sarolta) ciprusi királynő (1442–1487). Az előkelő Lusignan családból származott. Apja, II. János halála után, 1458-ban koronázták Ciprus, Örményország és Jeruzsálem királynőjévé. Féltestvére (III. Jakab), az egyiptomi szultán segítségével 1471-ben letaszította a trónról. Hiába próbálkozott országának visszaszerzésével. Rómában a pápa fogadta be, és rangjához méltó ellátást biztosított számára. Egyszerű szarkofágja a Grották jobb oldalhajójának végén található (3. ábra).



3. ábra
Carlotta királynő szarkofágja

Agnescina Colonna Caetani (1538–1578). Azért kaphatott ilyen előkelő nyughelyet, mert férje, Onorato Caetani a lepantói csatában a pápai gyalogság vezére volt. A Grottákban, az Európai Szentek Kápolnájában, a bejáratától jobbra találhatjuk bronzdíszítményekkel ékesített fali sírlapját (4. ábra). A kápolnát korunkban alakították ki a Szt. Longinusról nevezett ÉK-i kupolapillér-kápolna bal oldalán. Annak idején ide gyűjtötték a régi bazilika ismeretlen sírjaiban talált csontokat.



4. ábra
Agnescina Colonna Caetani sírlapja

Krisztina svéd királynő (1626–1689) II. Gusztáv Adolf, svéd király, híres hadvezér lánya volt. Apja halálakor, hatéves korában került a trónra. Kiváló nevelésben részesült, érdeklődött a tudományok és a művészetek iránt. Kora egyik legműveltebb nőjének tartották. Nem ment férjhez, inkább a női nem iránt mutatott vonzalmat. Férfias öltözetben szeretett járni, kardot viselt, durván beszélt, káromkodott. Az uralkodásról 22 év után lemondott, és áttért a katolikus vallásra. A pápa meghívta Rómába, ahol palotát és járadékot biztosított részére. Élénk társadalmi életet élt, művészeti akadémiát és színházat alapított, műkincseket gyűjtött. Szarkofágja a Grották jobb oldalhajójának végén van, Ciprus királynőjével szemben (5. ábra). Fali kenotáfiumát (jelképes síremlékét) a bazilika jobb első pillérének külső oldalán 1702-ben Carlo Fontana készítette (6. ábra).



5. ábra
Krisztina királynő szarkofágja



6. ábra
Krisztina királynő síremléke

Maria Clementina Sobieska (1702–1735) lengyel királylány volt. Itáliába indult házasságot kötni Stuart II. Jakab angol trónkövetelővel, de Ausztrián való átutazásakor VI. Károly császár elfogatta, hogy kedvezzen I. György angol királynak. Kalandos körülmények között szabadult ki. A pápák Jakabot tartották Anglia törvényes uralkodójának, és magas kegydíjat állapítottak meg a család számára. Rómában a Muti-palotát, Albanóban nyaralót bocsátottak rendelkezésükre. Mária házassága azonban boldogtalan volt, e miatt vallási rajongásban, vezeklésben keresett vigasztalást. Ő Rómában, férje Albanóban élt és csak ritkán találkoztak. A böjtöléstől legyengülve, fiatalon halt meg. Két fia közül a fiatalabb (Henry) bíboros lett. XIV. Benedek pápa készíttetett számára síremléket a bazilika bal mellékhajójában, a kupolához vezető lépcső ajtaja fölé (F. Barigioni és P. Bracci, 1739, 7. ábra). A polikróm, barokk alkotáson mozaik mellképét is láthatjuk. Sírja az emlékmű mögötti falban van. Szemközt, a hajó bal második pillére mellett áll férjének és fiainak (az utolsó Stuartoknak) neoklasszikus, fehér márvány kenotáfiuma (A. Canova munkája, 1819).



7. ábra
Maria Sobieska síremléke

Immunológiai szótár

hemagglutináció Erythrocyták (vörösvérsejtek) agglutinációja.

hemagglutinációs teszt Agglutinációs teszt, amely során az antitest a vörösvérsejtek felszínén levő antigénnel reagál.

hemagglutinin (1) A vörösvérsejtek agglutininje. (2) Nem antitest jellegű anyag, pl. lektin vagy egy vírusrészecske felszíni komponense, amely vörösvérsejteket agglutináló képességgel rendelkezik.

hemocianin Oxigénhordozó vérfesték gerinctelen állatokban; emlősökben gyakran használják kísérleti antigénként.

hemolizin (1) Antitest, amely komplement jelenlétében vörösvérsejtek lízisére képes. (2) Egyéb, hemolízist okozó anyagok, pl. baktériumtoxinek.

heteroklitikus antitest Olyan antitest, amely egy bizonyos antigénnel való immunizálás eredményeként termelődött, de nagyobb affinitást mutat egy másik antigénre, amely az immunizálás során nem volt jelen. Ennek az utóbbi antigénnek a molekuláris szerkezete hasonló lehet ahhoz, amelyet az immunizálás során használtak.

heterológ Másik fajból származó.

heterológ hordozó vakcina Olyan vakcina, amelyet immunogénitásának fokozása érdekében egy másik makromolekulához (hordozó) kapcsolnak. A hordozó vagy nagy, immunogén fehérje, vagy élő, attenuált vírus vagy baktérium. A vakcina targetantigénje kovalensen kötődik a hordozó fehérjéhez, vagy génjét közvetlenül egy expressziós plazmidba klónozzák, amelyet aztán élő, heterológ hordozóba visznek be. A hordozó aktiválja a helper T-lymphocytaikat, s ezek fokozzák a targetantigénnel szembeni humorális és celluláris immunitást.

Karlsbadi gyógyfürdő emlékek

JAKÓ JÁNOS

Karlsbad az egykori Osztrák-Magyar Monarchia méltán leg híresebb gyógyfürdője volt. Lapunk múlt évi decemberi számában a fürdőváros kialakulásáról, történetéről, leghíresebb látogatóiról, vendégeiről, gyógyforrásairól és ivócsarnokairól, valamint egyéb híres építészeti emlékeiről szóló, korabeli, régi képes levelezőlapokkal szemléltetett ismertetőt olvashattunk. Nem lenne azonban teljes a városról alkotott kép, ha nem esne szó Karlsbad jellegzetes emléktárgyaitól, amelyek többségének helyben, az ivókúrák során gyakorlati haszna is volt, majd később váltak a gyógyfürdőben töltött napok emlékévé, de rokonoknak, ismerősöknek szánt ajándékként is szívesen vásárolták őket.

A jelenlegi összeállítás célja a gyűjteményemben található néhány szép, öreg karlsbadi gyógyfürdő emlék bemutatása. A felesleges ismétlések elkerülése érdekében a többségükön megjelenő képi motívumokra vonatkozóan csupán utalok a dolgozat első részében leírtakra és az ott bemutatott képes levelezőlapokra.

Ónfedeleles üveg söröskorsó. A fedelével együtt 16,5 cm magas, átmérője a talpánál 8,5 cm, a felső pereménél 7,5 cm, falvastagsága 4 mm. Függőleges vonalakkal finoman tagolt elülső felszínén a Tepla folyót és a két partján sorakozó impozáns épületeket megörökítő színes zománckép látható, a kép alsó részén „Karlsbad.” felirattal, utalok az 1. ábrára. A korsó ón fedelét, annak jellegzetes „nyitó szerkezetét”, vala-



1. ábra

mint vastag üveg fülét oldalirányú képen szemléltetem (2. ábra). Hátral, a fül fölött található kis vízszintes vonal és az alatta feltüntetett „0,5 l”-es mértékegység a söröskorsó befogadóképességét jelzi. Az ábrázolt városkép finomabb részletei az első részben bemutatott harmadik képeslapon tanulmányozhatók.



2. ábra

Sokszögletű üvegpohár. Szokatlan formájú, tíz keskeny, függőleges téglalappal határolt, 3-4 mm-es falvastagságú, 9,8 cm magas, enyhén szélesedő, felső pereménél 7 cm átmérőjű pohár, finoman köszörült képi és díszítő motívummal, betűkkel és számokkal. Az elülső felén impozáns, díszes fürdőépület jellegzetes képét látjuk, a kép alatt „Sprudel in Karlsbad” felirattal, az alul középen feltüntetett „1917” a készítés idejére utal. A pohár hátsó részét hatalmas babérkoszorú díszíti (3. ábra).

Porcelánbögge. A talpa fölött körkörös „bekarcsúsodó”, majd felfelé folyamatosan szélesedő, enyhén kihajló peremű bögre 8,5 cm magas, átmérője a talpánál 6,0 cm, a felső pereménél 8,3 cm. Az elülső felét díszítő nagy, színes zománckép a Sprudel világhírű épületgyüttesét ábrázolja. A fürdőépületet és a mellette található templomot a bögre két különböző irányból készült fényképén a 4. és 5. ábrán mutatom be. A zománcképet több részből összetevődő, dúsan aranyozott keret veszi körül, fent, középen, a keret alatt két sorban



3. ábra



4. ábra



5. ábra

a „SPRUDEL-COLONNADE/ KARLSBAD.” felirat olvasható. A bögre zománcképe szinte teljesen azonos az első rész már említett harmadik képeslapján megörökített városrész képével.

Lapos, csőrös porcelán ivópohár. Igaz, hogy a rajta lévő évszám (1941) szerint bő 20 évvel az Osztrák-Magyar Monarchia felbomlása után készült, annyira jellegzetes karlsbadi emlék, hogy bemutatása ennek ellenére indokoltnak látszik. A lapos, felső pereménél 3,5 cm, a talpi részén csupán 2,8 cm méretű, alul 7,0, felül 8,0 cm szélességű, 14,5 cm magas, ivásra alkalmas csőrszerű üreges füllel rendelkező pohár talpánál és a tetejéhez közel, valamint a fülén vékony aranyozott vonal látható, a felső vonal fölött szélesebb kék sávval. Az elülső felszínén az előbb ismertetett bögrével szinte teljesen azonos, fekete betűs „KARLSBAD. Sprudelkolonnade” feliratú színes zománckép figyelhető meg, a kép fölött „Karlsbad”, alatta „1941” olvasható (6. ábra). Belül, a felső peremhez közel „210 Gr” mértékegység van feltüntetve. A betűk és a számok ugyancsak aranyozottak. Az ivópoharat sajátos szerkezete alkalmassá tette a gyógyvíz séta közben történő fogyasztására. A kezükben tartott ivópohárból időnként gyógyvizet kortyolgató sétáló fürdővendégek jelenléte mindennapos látvány volt a fürdőben, a jellegzetes városképhez tartozott.



6. ábra

Porcelánbögre. A 4. és 5. ábrán bemutatott porcelánbögrehez méreteiben, formájában és a díszítés megjelenésében is teljesen hasonló, csupán a rajta lévő képi motívum más rajta. Színes zománcképe a Sprudel kolonnád központjában található, magasba törő, bő vízzel forrást ábrázolja, körülötte elegáns hölgyek és urak figyelhetők meg, a háttérben a tágas ivócsarnok oszlopokkal tagolt, díszes, üvegezett fala lát-



7. ábra



8. ábra

ható, a kép alatt „BEIM SPRUNGE IN KARLSBAD.” felirattal. A gyógyfürdő legnevezetesebb látnivalóját megörökítő kép egészét két különböző irányból készült fénykép segítségével a 7. és 8. ábrán mutatom be. A látvány részleteit illetően az első rész nyolcadik és kilencedik képeslapjára utalok, az utóbbin a forrásvizet kínáló elegáns hölgyek kezében tartott lapos, csőrös ivópohár is felfedezhető.

Az ismertetett két díszes porcelánbögre a szembetűnő hasonlatosság alapján feltehetően ugyanabban a porcelángyárban készülhetett.

Lapos üveg ivópohár. A helyenként 5 mm-es falvastagságú, 13,5 cm magas, felső pereménél 10,0 cm széles lapos pohár sima elülső és hátsó falát mindkét oldalon 3-3 függőleges téglalap alakú rész köti össze. Az ivópohár elején három sorban, köszörült betűkkel és számokkal a „Karlsbad/ Mühlbrunn/ 7/7 1889” felirat olvasható (9. ábra). A Mühlbrunn (Malomkút) emléket őrző, egyszerűségében is szép pohár életkora is figyelemre méltó.



9. ábra

Füles porcelán ivópohár. Alulról fokozatosan szélesedő, felső pereménél 7,5 cm átmérőjű, 12,2 cm magas füles ivópoharat felül és a finoman kiképzett talpán körbefutó aranyozott sáv díszíti, hasonló vékony aranyozott csík a fülén is látható. Színes zománcképe a Mühlbrunn kolonnádot (oszlopsort) ábrázolja, a kép felső részén a „Mühlbrunn Colonnade.” felirat, alatta „1926” látható, a képtől jobbra, a fülhöz közel ugyancsak aranyozott betűkkel a ferdén írt „Karlsbad” olvasható (10. ábra). Belül, a felső peremhez közel a mértékegység „210 Gr.” is fel van feltüntetve. A képi motívum jórészt egyezik az előző részben bemutatott negyedik képeslapon láthatóval.

Füles porcelán ivópohár. Az előző pohárral azonos formájú, 11,8 cm magas, vékony falú füles porcelán ivópohár, a talpánál és felső pereménél (belül is), valamint a fülén is hasonló aranyozott sávval. A különbség csupán annyi, hogy nincs rajta képi motívum. A pohár elején aranyozott betűkkel és számokkal „Carlsbad” felirat és a készítés évét jelző 1885-ös évszám látható csupán (11. ábra). A belső falon a mértékegység szokatlan formában van feltüntetve: „C^{clm}”, alatta vékony vonallal elválasztva „210”. A 135 éve készült pohár a „rangidős”, azaz a legrégebb az ismertetett emléktárgyak között.



10. ábra



11. ábra

Füles porcelán ivópohár. Méretét és formáját tekintve is teljesen hasonló az előbb ismertetett pohárhoz, de a felső vékony aranyozott sáv alatt színes virágkoszorú fut körbe. A „Karlsbad” felirat és az alatta feltüntetett évszám („1888”) itt is aranyozott betűkkel és számokkal van írva (12. ábra). A pohár ürtartalmát a belső falon felül található rövid vízszintes vonalat követő „210.” jelzi.

A feltűnő hasonlatosságot figyelembe véve a két utóbbi ivópohár minden bizonnyal ugyanabban a porcelángyárban készült.



12. ábra

Nyolcszögletes porcelán kistányér. Nem sorolható a szokványos gyógyfürdő emléktárgyak közé. Fekvő téglalap alakú, $9,5 \times 8,5$ cm legnagyobb méretű, felhajló peremű nyolcszögletes porcelán kistányér, ívelt alsó, felső és kétoldali kontúrral. A dúsan aranyozott peremen belül, annak közvetlen közelében a kistányér formáját követő vékony, aranyozott vonal is látható. Középen arany betűkkel „Karlsbad” felirat olvasható (13. ábra).



13. ábra

Aki ma ellátogat Karlsbadba, sokféle emléktárggyal találkozhat, elsősorban a lapos, csőrös porcelán ivópoharak a divatosak. De az utókor számára ezek már a mai, modern világ emlékét fogják őrizni.

Tudta-e?

Johannes Gutenberg (1400 k. – 1468) 1452-ben kezdte árulni a világ első nyomdai termékét, a 42 soros Bibliát. Leonardo da Vincinek (1452–1519) 1492-ben, a pontos leltár szerint, már 40 kötete volt. Köztük sebészeti és egészségügyi témájúak is.

Gustav Courbet (1819–1877), az impresszionizmust közvetlenül megelőző jelentős realista festő, igen óriási természetű férfi volt. Ennek megfelelően sokat evet és ivott. Kényszerű svájci száműzetése során a fehérborok túlzott fogyasztásában keresett menedéket és orvosa följegyzése szerint napi 12 liter bort ivott meg. Derékbőrsége 145 cm volt, hatalmas vizenyői keletkeztek. Élete utolsó fél évében többször is 20 liter folyadékot csapoltak le testéből.

A Baker-cysta nevet már a kiművelt betegek is használják. Jól megjegyezhető név. De kit is takar? William Marrant Baker 1839 és 1896 között élt angol orvos és sebész volt. Hoszszú időn át a nevezetes James Pagetnek volt privát asszisztense. Mint a St. Bartholomew's kórház sebésze, a csont- és ízületi esetek sokaságáról írt cikkeket. Ezenkívül még híressé tette a régi metszetek és nyomatok gyűjteménye is.

Az USA-ban az 1920-as években szinte mozgalomként bonthatkozott ki az indiánok életének minél jobb megismerése. Már 1669-ben ezt írta egy jezsuita misszionárius: „Az irokézok számára csak egyetlen szentség létezik, az álom.” Az indiánok kötelességüknek érezték megtenni mindazt, amiről álmodtak, még ha rémálom is volt az.

A kormány 1930-ban alapította a Corvin-koszorú kitüntetést azok elismerésére, akik a magyar tudomány, irodalom és művészet területén kimagasló érdemeket szereztek. A Corvin-koszorú viselőinek száma egyszerre nem lehetett több hatvannál. 1930 és 1944 között tíz alkalommal ítéltek oda a magas kitüntetést, köztük kilenc alkalommal orvos kapta: Bakay Lajos sebész, Grósz Emil szemész, Gyergyai Árpád fül-orr-gégész, Herzog Ferenc belgyógyász, Lenhossék Mihály anatómus, Neuber Ede bőrgyógyász, Orsós Ferenc patológus, Szent-Györgyi Albert kutató és Verebély Tibor sebész. Közülük az egyik az MRE elnöke volt, mégpedig Bakay Lajos.

Budapesten az V. kerületi Váci utca 42. szám alatti ház falán emléktábla látható. A táblát 1998-ban helyezték el és

avatták föl. Fölrata így szól: „Építtette és élete végéig e házban lakott Korányi Sándor belgyógyász professzor.” Ez bizony azt jelenti, hogy a híres professzornak a gyógyításból származó bevételei elegendőek voltak egy ilyen hatalmas épület létrehozására. Nem hinném, hogy a mostani neves belgyógyász professzorok emlékét bérházuk megépíttetése is őrizni fogja. Sajnos, a gyönyörű szecessziós díszekkel ékesített ház nem kerülhetett el a későbbi emeletráépítést.

A *Yersinia enterocolitica* baktériumról, főleg a reumatológiában, már mindenki hallott. De hogy az elnevezése fölfedezőjének nevéből keletkezett, arról talán nem. Alexandre E. J. Yersin Svájcban, a francia nyelvű Lausanne-ban született és később francia állampolgár lett. Párizsi tanulmányai után francia Indokínába települt. 1894-ben Hong Kongban, a bubópestisjárvány során izolálta, és így fedezte föl a pestis bacilust. A vietnami Ner Thanban Pasteur Intézetet alapított és vezetett. Hálából az ő nevét viseli az egyetem és a városban Yersin Múzeum is van.

Teljesen érthető, hogy Žarko Dolinar nevét senki nem ismeri. 2003-ban, 82 éves korában, Baselben halálozott el, ahol korábban az Anatómiai Intézetben volt egyetemi tanár. Azonban személyét számunkra említésre érdemesnek az alábbiak teszik. Dolinar horvát származású, 1920-ban Koprivnicán született, ami egy évvel azelőtt még a magyar Kapronca volt. Fiatal korától az asztaliteniszezést űzte, mégpedig igen magas szinten. Számos világversenyen ért el dobogós helyezést, és 1954-ben az angliai Wembleyben rendezett világbajnokságon a férfi párosban Vilim Harangozóval aranyérmet nyert. Ez volt a jugoszláv ping-pong első világbajnoki aranyérme. Harangozó Vilmos tősgyökeres szabadkai magyar volt, 1942–1945 között a Szabadkai TC színeiben magyar bajnok és válogatott. A történet érdekessége csak most jön. Személyesen értesültem Dolinar professzortól, hogy ő magyarul egy szót sem tudott beszélni, viszont meggyőződhettem róla, hogy magyarul a legváltozatosabb trágár szavakkal perfekt tudott káromkodni. Ennek nyitja az volt, hogy évtizednél is hosszabban edzett, versenyzett együtt párban Harangozóval, aki viszont indulatait önkénytelenül szép magyar anyanyelvén fejezte ki. Egyébként Dolinar orvosi oklevelét Zágrábban szerezte meg, és 1970-től élt a svájci Baselben.

Gömör Béla



POZSÁR EDIT

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, tisztelném,
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 rögvést!
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!

A vers az ISZ 2019; XI. évfolyam, 4. számának 50. oldalán hibásan, nem szerzőjének nevével és fényképével jelent meg. Most közöljük újra, immár helyesen. A hibáért a szerző és olvasóink elnézését kérjük.

POZSÁR EDIT

Varjútánc

Egy furcsa véletlen folytán
Dió koppant varjú hátán.
Bár meglepte, úgy esett a kis dió,
Hogy magát kellett.

Közel gurult, majdan vissza.
Aztán várt a dolmányosra.
Mellé röppent tollas-borzas új barátja,
Körbejárta, csőre között hurcigálta.
Tetszett neki csonthéjas ruhája.

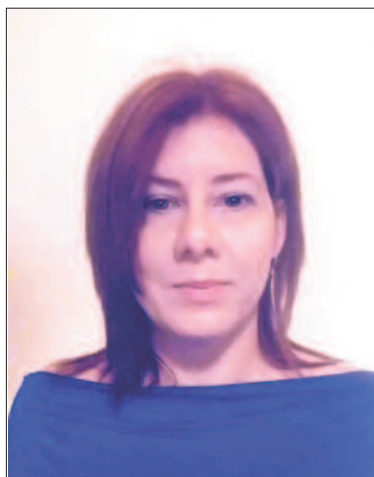
A kis dió kacérkodott,
Gömbölydeden ringatózott.
A varjú látta. Csőre tátva,
Felkapta, s huss fel a fára!
Forgott vele jobbra-balra.
Szerzeményét hova rakja?

Alászállott, földre tette.
Járta körbe, majd megbökte.
Kopogtatta jó párszor,
Míg a dió kacag, táncol.

Ám vége lett a varjútáncnak!
Eb került közéjük.
Jobbra dió, balra varjú,
Eb pedig középütt.

Varjú vágyva nézi, kis dió csak bámul:
„Közel van még hozzá varjú?
Éppenséggel távol?”

2019. szeptember 23.



MÓNOK GABRIELLA

Cseppnyi élet

Emlékszem a nevetésre.
 Egy forró szerelmes ölelésre.
 A suttogó szóra, s a döntésre.
 Az elmúlt nyarak forró hevére.
 Emlékszem a nagy lángolásra.
 Egy kicsavart, viharvert fűzfára.
 A fénylő, meleg napsugárra.
 A szerelem csengő dallamára.
 S gyermekem első hangjára.
 Apró ujjai lágy tapintására:
 Emlékszem az igazi csodára!

Emlékszem vidám kacajára.
 A kérlelhetetlen éjjeli sírásra.
 A fájdalomra, melyben reszket.
 S törékeny teste megremegtet.
 És szívszakító félelmet sejtet.
 Emlékszem cseppnyi életére.
 A puha, bársonyos kis kezére.
 A gyermeki tisztaság illatára.
 Az ölelés megható pillanatára.
 S gyermekem első halk szavára:
 Emlékszem az igazi csodára!

Emlékszem, amikor megállt az idő.
 Megszűnt a végtelen, s a Teremtő.
 Sikító hangján felsírt a temető.
 Elsötétült árnyat vetett egy felhő.
 S nem maradt más csak a keserűség.
 Értelmetlen áldozat s kegyetlenség!
 S a horgolt kiscipők a fiók mélyén.
 Eltört játékok a kiságya szélén.
 Puha párnák s eltompult arcok.
 Szép remények, de messze vagytok!

S azon a sápatag, borús éjjelen,
 elbúcsúztam Tőled, kénytelen!

2014. március 31.

Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2020				
április 16-17.	Haladás a reumatológia és oszteológia területén	Budapest, Hotel Helia	Prof. Dr. Poór Gyula	varszegi.csilla@orfi.hu
április 24-25.	MRE Észak-Keleti szekció ülése	Debrecen	Dr. Szamosi Szilvia	szamosi.szilvi@gmail.com; reuma.titkarsag@med.unideb.hu
április 24.	A tudatos jelenlét (mindfulness) alapú kognitív terápia alkalmazása a stresszcökkentésben	Hévíz	Dr. Kulisch Ágota	agota.kulisch@spaheviz.hu; ferencne.acel@spaheviz.hu
május 14-16.	MAKIT kongresszus	Kecskemét	MAKIT	www.makit.hu
május 16-19.	ECTS (European Calcified Tissue Society) 47 th Congress	Marseille	ECTS	www.ects2020.org
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
szeptember 24-27.	MRE (Magyar Reumatológusok Egyesülete) vándorgyűlés	Debrecen	MRE, Congress Service	www.mre.hu, www.congress-service.hu
október 5.	XXIII. MIT-MLDT Laboratóriumi Szakmai Továbbképző Tanfolyam: Immunmetabolika	Budapest (Honvédkórház)	Dr. Miklós Kata	katamik@gmail.com
október 7-9.	MIT (Magyar Immunológiai Társaság) kongresszusa	Hajdúszoboszló	MIT, Remedicon	www.mit.hu
október 8-9.	V. Orvosmeteorológiai Konferencia	Budapest	Németh Akos	nemeth.a@met.hu
november 6-10.	American College of Rheumatology (ACR) congress	Washington, DC	ACR	www.rheumatology.org
november 20-21.	Magyar Balneológiai Egyesület nagygyűlése	Harkány	MBE	www.balneologia.hu
november 27-29.	DR0P8 (kisműtétes szakmák, gyermekgyógyászat, rehabilitáció, sürgősségi, ritka betegségek)	Debrecen	Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Congress Service	www.congress-service.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	
ősz	Mozgásszervi ultrahang tanfolyam	Szeged		
2021				
január második fele	Kötelező szinttartó tanfolyam (reumatológia)	Szeged	Prof. Dr. Kovács László	office.reumak@med.u-szeged.hu
február 11-13.	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. Czíriák László	erdosi.judit@pte.hu
október 6-9.	6 th CORA congress and LUPUS2021 congress	Velence, Olaszország	Kenes	cora.kenes.com, www.kenes.com
??	Kötelező ultrahang tanfolyam	??		

Útmutató szerzőinknek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Közlemény:

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

Könyvfejezet:

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

Könyv:

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

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

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

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

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



HYRIMOZ®

ADALIMUMAB A SANDOZTÓL

- » RA-ban klinikai vizsgálattal bizonyított hatásosság és biztonsági profil¹
- » A SensoReady toll könnyen kezelhető²



 Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást az OGYÉH-nak az online közzétett bejelentőlapon, a letölthető bejelentőlapon (https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat_bejelentolap2015_MG2.pdf) az odr.bav@ogyei.gov.hu email címen, a [+36] 1 886-9472 faxszámon vagy az OGYÉH, 1372 Budapest, R.450. levelezési címen.

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 (IGF2017) with Reference Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis ABSTRACT NUMBER: 1936 2018 ACR/ARHP Annual Meeting
2. Bernd Tröcher et al.: Patients' and nurses' preferences for autoinjectors 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 információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu/) honlapokon.

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

A 9/1993 NM rendelet alapján teljes elszámoltak első hatóanyagot tartalmaz, a felhasználásra jogosult intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzési keretben szarta be. **Bruttó fogyasztói ára:** 173 691 Ft.

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!

Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfűrdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertervez; végleges; Publikus gyógyszertervez – lakossági tájékoztató.

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

A dokumentum lezárásának időpontja: 2019. január 14. • SHY566/01.19

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

ÚJ, TELJESEN HUMÁN IL-6 RECEPTOR INHIBITOR

KEVZARA[®]
(sarilumab) injekció
200 mg | 150 mg



Kérjük olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_hu.pdf

Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

A készítmény kihirdetett árral és támogatással nem rendelkezik.

Sanofi-Aventis Zrt., 1045. Budapest, Tó utca 1-5.
Tel: (+36 1) 505 0050- Fax: (+36 1) 505 1470
Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055, www.sanofi.hu
Lezárás dátuma: 2019. 09. 18. GZHU.SARI.19.09.0047

SANOFI GENZYME