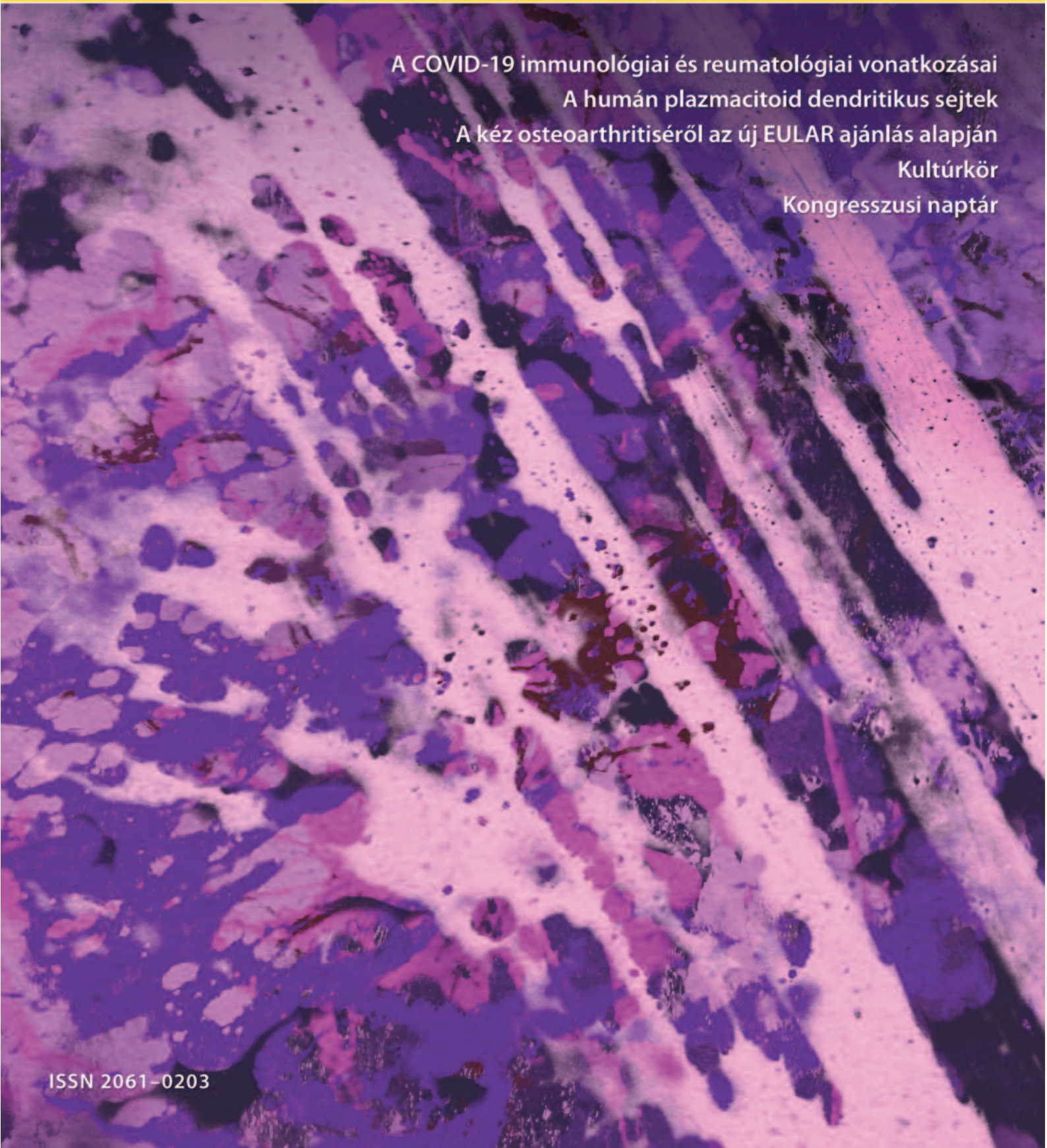
XII. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 2020. JÚNIUS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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



A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai
A humán plazmacitoid dendritikus sejtek
A kéz osteoarthritiséről az új EULAR ajánlás alapján
Kultúrkör
Kongresszusi naptár

ISSN 2061–0203

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) 5051470
Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055, www.sanofi.hu
Lezárás dátuma: 2019. 09. 18. GZHU.SARI.19.09.0047

SANOFI GENZYME

XII. ÉVFOLYAM • 2. SZÁM • 2020. JÚNIUS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

Szekanecz Zoltán

Főszerkesztő-helyettesek

Bácsi Attila • Buzás Edit • Czirják 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 Jánossy Tamás • Kacskovics Imre • Kemény Lajos • Kiss Emese • Kotlán beatrix • Kovács Attila • Kovács László • Mócsai Attila Nagy György • Nagy László • Nékám Kristóf • Németh Péter • Péntek Márta • Poór Gyula • Prohászka Zoltán • Rajnavölgyi Éva Remenyik Éva • Sármay Gabriella • Sipka Sándor • Surányi Péter • Szamosi Szilvia • Szántó Sándor • Szegedi Andrea • Szekeres Júlia Szűcs Gabriella • Tamási László • Uher Ferenc

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

Yehuda Shoenfeld (Tel-Hashomer, president)

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

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

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.
Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk munkatársa ad: **Lengyelné Barta Anetta**
e-mail: kerosztály@medicinazrt.hu

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

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

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

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3
Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES
A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai / Immunologic and rheumatologic aspects of COVID-19 5
Szekanecz Zoltán, Bálint Péter, Balog Attila, Czirják László, Géher Pál, Kovács László, Kumánovics Gábor, Nagy György, Rákóczi Éva, Szamosi Szilvia, Szűcs Gabriella, Constantin Tamás

A vírusok ellenségei: a humán plazmacitoid dendritikus sejtek / Enemies of viruses: human plasmacytoid dendritic cells 19
Bencze Dóra, Fekete Tünde, Ágics Beatrix, Pázmándi Kitti

A kéz osteoarthritiséről az új EULAR ajánlás alapján / Hand osteoarthritis – the new EULAR recommendations 37
Szekanecz Zoltán

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER
A pápa méltóságjelvényei / Papal regalia and insignia 51
Krutsay Miklós

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 56

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 35, 49

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Különleges és nehéz időket élünk. A Covid-19-járvány sok gondot okoz, de emellett számos tanulsággal szolgál. Most a szakmai kérdésekre gondolok, nem szólok arról, hogy a járvány közelebb hozhatta a családokat és kiemelt bizonyos eltűnő értékeket. Megtanultuk, hogy lehet megbeszéléseket, konferenciákat online tartani, a napi betegellátásban ésszerűsítéseket végrehajtani (pl. telemedicina), az oktatást hangalámondásos diasorok, webinarok segítségével az ország legtávolabbi zugába is eljuttatni... Mi hiszünk abban, hogy a karanténban, vagy finomabb angol megfogalmazásban a „home office-ban" is szükség van a napi tudományos ismeretekre. Ezért különös szeretettel állítottuk össze az idei 2. lapszámot, mely remélhetőleg már a járvány leszálló ágában, egy csendesebb szakaszban jut el az olvasóhoz.

Mivel a SARS-CoV-2-fertőzésnek számos immunológiai vonatkozása van a patogenezist, a vírusdiagnosztikát és a célzott terápiát illetően, mintegy aktualitásként nyújtjuk át azt a népes szerzőgárda (Debrecen, Budapest, Pécs, Szeged) által írt összefoglalót, amely a Covid-19 immunológiai és reumatológiai aspektusait tekinti át, különös tekintettel a „citokinviharra" és a célzott terápiára. Klasszikus dogma volt évtizedekkel ezelőtt, hogy fertőzésekben szinte tilos immunszuppressziót alkalmazni. Nos, mint arra közleményünk is rávilágít, a vírusinfekció következtében szisztémás gyulladásos reakció indul, és tulajdonképpen ez, és nem feltétlenül maga a vírus okozza a sokszor fatális sokszervi elégtelenséget.

Bencze Dóra, Pázmándi Kitti és munkatársai (Debrecen) plazmacitoid dendritikus sejtekről szóló referátuma szintén kapcsolódik a vírusokhoz. Számos új ismeretünk van a kéz kis ízületeit érintő osteoarthritisről (arthrosis) is. Már az elnevezés (osteoarthritis) is mutatja, hogy gyulladásos folyamatról van szó, annak számos fontos klinikai következményével. A betegségcsoportól és a kezelésről szóló új EULAR ajánlásról magam írtam összefoglalót.

A Kultúrkör rovatban Krutsay Miklós (Ajka), állandó szerzőnk, a pápai jelvények szisztematikus bemutatását adja.

Ezek után, járvány idején is, jó egészséget, sok türelmet, kitartást kívánok magam és a szerkesztőség nevében! Karanténban is haszonnal forgassák lapunkat.

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

OFEV®
nintedanib



Lassítsa az IPF progresszióját!

Ofev 100 mg és 150 mg lágy kapszula
Rövidített alkalmazási előírás

Összetétel: 100 mg illetve 150mg mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában). Segédanyagként szójalecitint is tartalmaz. **Terápiás javallatok:** Az Ofev idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF) és szisztémás sclerosissal társuló interstitiális tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére javallott felnőtteknél **Adagolás és alkalmazás:** A kezelést olyan orvosnak kell kezdenie, aki jártas az OFEV kezelést indokló állapot diagnosztizálásában és kezelésében. Az ajánlott adag naponta kétszer 150 mg nintedanib, amelyet körülbelül 12 órás különbséggel kell bevenni. A 300 mg-os ajánlott maximális napi adagot nem szabad túllépni. Napi kétszer 100 mg-os dózis alkalmazása csak azoknál a betegeknél ajánlott, akik a napi kétszer 150 mg-os dózist nem tolerálják. ***Károsodott vesebetegek:*** Enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatininclearance < 30 ml/perc) nem vizsgálták.***Károsodott májműködésű betegek:*** Enyhe májkárosodásban (Child Pugh A stádium) szenvedő betegeknél az Ofev ajánlott adagja 100 mg naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel bevéve. Enyhe májkárosodásban (Child Pugh A stádium) szenvedő betegeknél a mellékhatások kezelése érdekében megfontolandó a kezelés megszakítása vagy leállítása. Közepes (Child Pugh B) és súlyos (Child Pugh C) fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében az Ofevkezelés nem ajánlott. Az alacsony testtömegű betegek (< 65 kg), az ázsiai, valamint a nőbetegek esetén a májenzimszintek megemelkedésének kockázata magasabb. ***Gyermekek vagy serdülők:*** Az Ofev biztonságosságát és hatásosságát 018 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, földimogyoróval, illetve szójával és bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** A nintedanib alkalmazása a májenzimek (ALT, AST, AP, gammaglutamiltranszferaz [GGT]), illetve a bilirubin szintjének megemelkedésével járt. Ezek az emelkedések az esetek többségében a dózis csökkentésekor vagy a kezelés megszakításakor reverzibilisek voltak. Gyógyszerindukálta májkárosodás eseteit figyelték meg nintedanib-kezelés esetén, beleértve a súlyos, fatális kimenetelű májkárosodást. A hepatikus események többsége a kezelés első három hónapjában jelentkezik. Az alacsony testtömegű (< 65 kg) betegeknél, ázsiai betegeknél és nőbetegeknél magasabb az emelkedett májenzimszintek kialakulásának kockázata. **Terhesség és szoptatás:** Óvintézkedésként a fogamzóképes korban levő nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy ne essenek teherbe a kezelés alatt. Mivel a nintedanib emberben is magzati károsodást okozhat, terhesség alatt tilos alkalmazni. Az Ofev alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. **Hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:** Az Ofev kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy legyenek óvatosak, ha az Ofevkezelés alatt gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek. **Mellékhatások:** A nintedanib alkalmazásával járó, leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartozott a hasmenés, a hányinger és a hányás, a hasi fájdalom, a csökkent étvágy, a testtömegcsökkenés és a májenzimszintek emelkedése. ***Nagyon gyakori:*** Hasmenés, hányinger, hasi fájdalom. emelkedett májenzimszintek. ***Gyakori:*** Testtömegcsökkenés, csökkent étvágy, hányás, emelkedett ALT, AST, GGT, vérzés. ***Nem gyakori:*** pancreatitis, hypertonia, hyperbilirubinaemia,emelkedett alkalikus foszfatáz (ALKP)szint a vérben, thrombocitopenia,dehydratio, gyógyszer indukált májkárosodás. **Farmakoterápiás csoport:** daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, **ATC kód:** L01XE31 **Hatásmechanizmus:** A nintedanib egy kis molekulájú triozinkináz inhibitor, amely gátolja többek között a thrombocyta eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR) α és ß típusát, a fibroblast növekedési faktor receptor (FGFR) 13as típusát és a VEGFR 13as típusát. A nintedanib gátolja az FGFR és PDGFR jelátviteli kaszkádok aktivációját, melyek kritikus szerepet játszanak az idiopathiás pulmonalis fibrosis kórfolyamatában alapvető fontosságú sejtek, a tüdő fibroblastjainak/myofibroblastjainak proliferációjában, migrációjában és differenciálódásában. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Boehringer Ingelheim International GmbH. **A forgalomba hozatali engedély számai:** EU/1/14/979/001-004. **Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ). TB támogatás mértéke az IPF eetében Eü 100%. SSc-ILD indikáció jelenleg nem támogatott. Az alkalmazási előírás dátuma:** 2020.04.17.

Eü 100 BNO J84 – az arra kijelölt centrumokban. Magyar Közlöny 2017. évi 78. szám 7986 oldal 11-es pont.
http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK17078.pdf

A termékek árával kapcsolatban a változásokat a http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html honlapon tudja követni.

Használat előtt kérjük, olvassa el figyelmesen a részletes alkalmazási előírást!

Készítmény megnevezése	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár (Ft)	TB támogatás mértéke	Vonatkozó indikációs pont	Beteg által fizetendő ár (Ft)
OFEV 150mg 60x	708 417	Eü 100 (J84)	62	300
OFEV 100mg 60x	472 625	Eü 100 (J84)	62	300

Orvosi információ: medinfo.hu@boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim
RCV GmbH & Co. KG Magyarországi Fióktelepe
1095 Budapest, Lechner Ö. fasor 6.
Tel.: 1 299-8900; Fax: 1 299-8901
www.boehringer-ingelheim.hu

PC-HU-101289
Lezárás dátuma:
2020.04.22.

A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai

Szekanecz Zoltán[1*], Bálint Péter[2*], Balog Attila[3], Czirják László[4], Géher Pál[5], Kovács László[3], Kumánovics Gábor[4], Nagy György[5], Rákóczi Éva[1], Szamosi Szilvia[1], Szűcs Gabriella[1], Constantin Tamás[6]

[1] Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen
[2] Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest
[3] Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged
[4] Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs
[5] Betegápoló Irgalmasrend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Osztály, Budapest
[6] Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Kínában egy új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 jelent meg a COVID-19-nek nevezett betegséget okozva. Ezen összefoglalóban, a fertőzés reumatológiai és immunológiai vonatkozásait kiemelve, áttekintjük a SARS-CoV-2-fertőzés lényegesebb sejtes és molekuláris mechanizmusait, különös tekintettel az immunológiai és gyulladásos folyamatokra. Ezt követően bemutatjuk a COVID-19-hez társuló citokinvihar, klinikailag a macrophagaktivációs szindróma (MAS), illetve szekunder haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) főbb jellemzőit. Külön szólunk azon reumatológiai gyógyszerekről, amelyeknek szerepe lehet a COVID-19 kezelésében. Végül a reumatológiai betegek járvány alatti kezelésének, gondozásának gyakorlati vonatkozásait mutatjuk be. Közleményünkkel szeretnénk a COVID-19 reumatológiai-immunológiai szemléletét erősíteni.

Kulcsszavak: koronavírus, SARS-CoV-19, COVID-19, citokinvihar, macrophagaktivációs szindróma, haemophagocytás lymphohistiocytosis, citokinellenes terápia

IMMUNOLOGIC AND RHEUMATOLOGIC ASPECTS OF COVID-19

In China, a new type of coronavirus named SARS-CoV-2 appeared in the clinical form of COVID-19 disease. In this review, focusing on the rheumatologic and immunologic aspects of this infection, we discuss the most relevant cellular and molecular mechanisms underlying SARS-CoV-2 infection with special focus on immuno-inflammatory processes. Then we present the most important characteristics of COVID-19-associated cytokine storm, which appears in the clinical forms of macrophage-activation syndrome (MAS) or secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). We discuss those antirheumatic agents, which have been tested in COVID-19. Finally, we describe the practical aspects of the care of rheumatic patients during the COVID-19 epidemic. By presenting this review, we wish to strengthen the rheumatologic and immunologic aspects of this disease.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-19, COVID-19, cytokine storm, macrophage activation syndrome, haemophagocytic lymphohistiocytosis, anti-cytokine therapy

Bevezetés

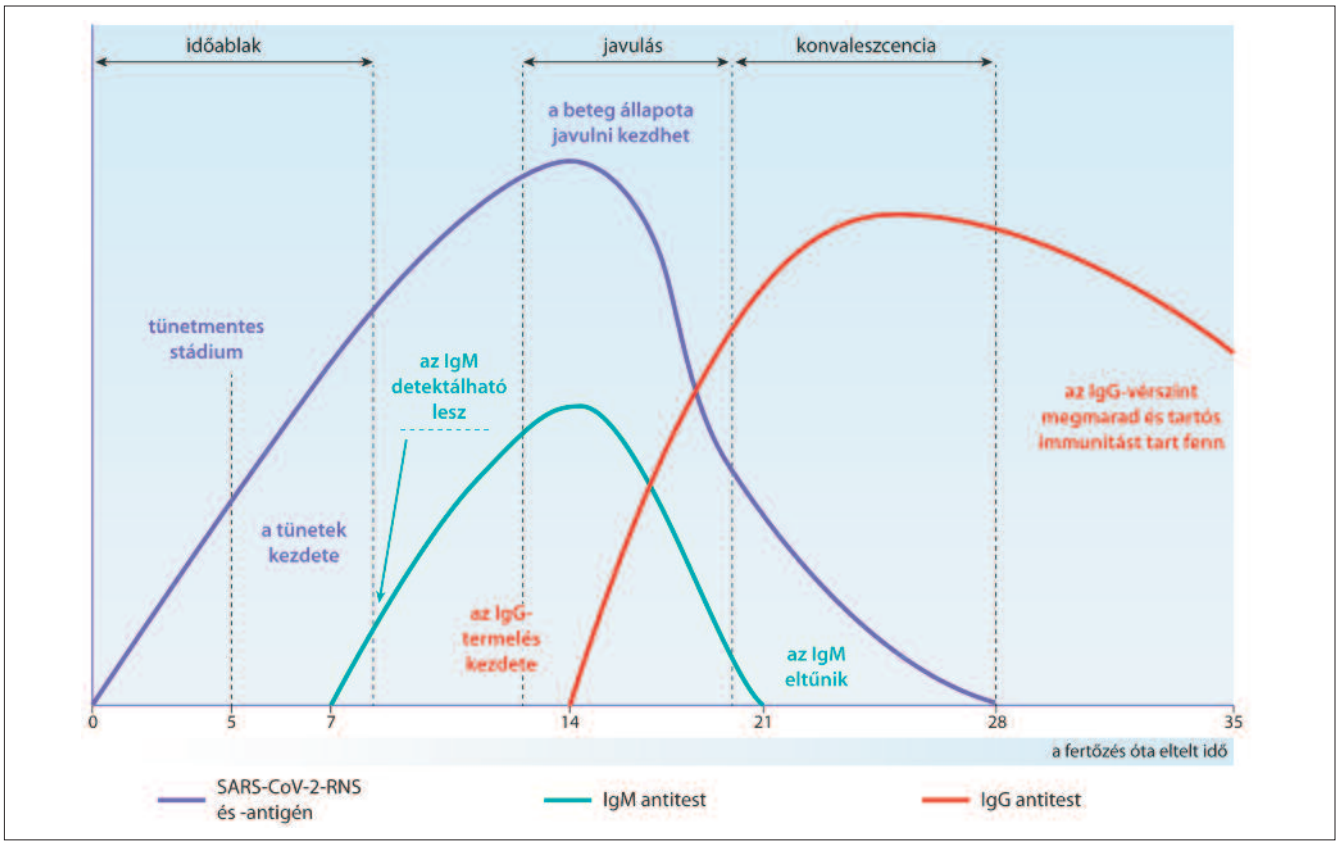
Kínában 2019 decemberében új típusú koronavírus, a SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) ütötte fel a fejét a COVID-19-nek nevezett betegséget (Coronavirus Disease 2019) okozva [1]. A SARS-CoV-2 nagyon hasonló azon egyláncú RNS-t tartalmazó vírusokhoz (SARS-CoV és MERS-CoV), amelyek korábban a SARS, illetve közel-keleti vírusfertőzést (MERS) okozták. A SARS-CoV-2 és SARS-CoV-1 nukleotidhomológiája 80%, míg a SARS-CoV-2 és a MERS-CoV esetében 50% az átfedés [2]. Röviden, a vírus a megfertőzendő sejtek, elsősorban a II. típusú alveolaris epithelsejtek felszínén expresszálódó transzmembrán angiotenzinkonvertáz enzim 2 (ACE2) receptorhoz kötődve, endocytosissal jut a sejtbe. Az ACE2 nemcsak e sejteken, hanem myocardium-, vese-, nyelőcső-, gyomor-, bélepithelium, vascularis endothelium sejtek, valamint monocyta/macrophagok felszínén is megjelenik [3–6]. A fertőzést követően a legtöbb beteg tünetmentes marad vagy csak enyhe tünetei jelentkeznek. A fertőzöttek 10–20%-ában azonban, döntően idősekben és

azokban, akik társbetegségekben szenvednek, súlyos állapot, gyorsan kialakuló akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) vagy bakteriális felülfertőződés következtében szeptikus shock alakul ki. A klinikai képre a macrophagaktivációs szindróma (MAS) vagy a hasonló haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) szisztémás gyulladásos képe („citokinvihar") jellemző hyperferritinaemiával, transzaminázeltérésekkel és a diffúz intravascularis koaguláció (DIC) jeleivel [7–9]. A COVID-19 mortalitása 25 európai országban végzett felmérés alapján 0–385/1 millió lakos [10]. A szisztémás gyulladás meghatározó szerepet játszik a későbbi klinikai szakasz során. Újabban, az antivirális, tüneti és szupportív terápia mellett, egyre több adat látott napvilágot arra vonatkozóan, hogy a reumatológiában is használatos egyes immunszuppresszív/immunmoduláns gyógyszerek előnyösek lehetnek a COVID-19 kimenetele szempontjából. Ugyancsak lényeges kérdés, hogy a már eleve gyulladásos-autoimmun reumatológiai kórképben szenvedők mennyire veszélyeztetettek a SARS-CoV-2-fertőzés szempontjából, és az alapbetegség kezelésére alkalmazott terápia folytatható-e az arthritises betegekben a járvány idején.

Összefoglalónkban áttekintjük a SARS-CoV-2-fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásait. Röviden szólunk a vírusdiagnosztikáról. Összegezzük lényegesebb sejtes és molekuláris mechanizmusait, különös tekintettel a gyulladásos folyamatokra. Ezt követően bemutatjuk a COVID-19-hez társuló citokinvihar, klinikailag a MAS/HLH főbb jellemzőit. Külön szólunk azon reumatológiai gyógyszerekről, amelyeknek szerepe lehet a COVID-19 kezelésében. Végül a reumatológiai betegek COVID-19-járvány alatti kezelésének, gondozásának gyakorlati vonatkozásait tárgyaljuk. A virológiai vonatkozásokat (pl. antivirális szerek), valamint a nem immunológiai jellegű patogenetikai folyamatokat (pl. oxigenizáció és vasanyagcsere) itt nem tárgyaljuk.

A SARS-CoV-19-fertőzés diagnosztikája

A SARS-CoV-2-fertőzés lefolyását sematikusan az 1. ábra mutatja. Ahhoz, hogy a fertőzés terjedése időben megakadályozható legyen, illetve a beteg mielőbb a megfelelő kezelésben részesüljön, a korai diagnosztika elengedhetetlen. Jelenleg a standard diagnosztika alapja a naso- és oropharyngealis mintából vírus-RNS kimutatása reverz transzkriptáz kvantitatív polimeráz láncreakcióval (RT-qPCR) [11]. Ismeretes, hogy a tünetek megjelenésének első 3 napjában a nasopharyngealis területről származó mintáknak magasabb a nukleinsavszintje, később az alsó légutak mintái (köpet, bronchoalveolaris lavage) használhatóbbak [1, 7, 11, 12]. Bron-



1. ábra

A vírusszerológia alapját képező eltérések

A SARS-CoV-RNS és -antigén, valamint az IgM és IgG antitestek változása a betegség lefolyása során ([102] alapján, adaptálva)

1. táblázat. **A SARS-CoV-2 vírusszerológiai leletek értékelése**

RT-qPCR	IgM	IgG	Klinikai jelentőség
+	-	–	A beteg a lappangási időn belül lehet (nem detektálható antitest)
+	+	–	A beteg a korai tünetes szakban lehet
+	+	+	A beteg a fertőzés aktív szakában lehet
+	–	+	A beteg a fertőzés késői vagy rekurrens fázisában lehet
–	+	–	A beteg a fertőzés korai szakában lehet, a PCR-lelet álnegatív lehet
–	–	+	A betegnek a múltban lehetett fertőzése, gyógyultnak tekinthető
–	+	+	A beteg a gyógyulási szakban lehet

choszkópia során az aeroszolképződés a kontamináció veszélyével jár, ezért vírusdiagnosztikai célból (kivéve intubált beteg esetén) bronchoszkópia nem javasolt a jelenleg érvényes magyar kézikönyv szerint [11]. Az RT-qPCR specificitása 100%, a nasopharyngealis minták pozitív aránya azonban 53,6 és 73,3% között van [13], ami miatt erős klinikai gyanú esetén 48 óra múlva ismételt mintavétel javasolt [12]. A megfelelő (optimális mennyiségű és minőségű) mintavétel elengedhetetlen. A vírus-RNS mennyisége egyénenként időben is jelentősen változhat. Elegendő RNS hiányában a vizsgálat álnegatív eredményt adhat (1. táblázat). Ezért a mintavevőnek, illetve a mintát feldolgozó személyzetnek is felkészültnek kell lennie, validált laboratóriumi háttérrel [14].

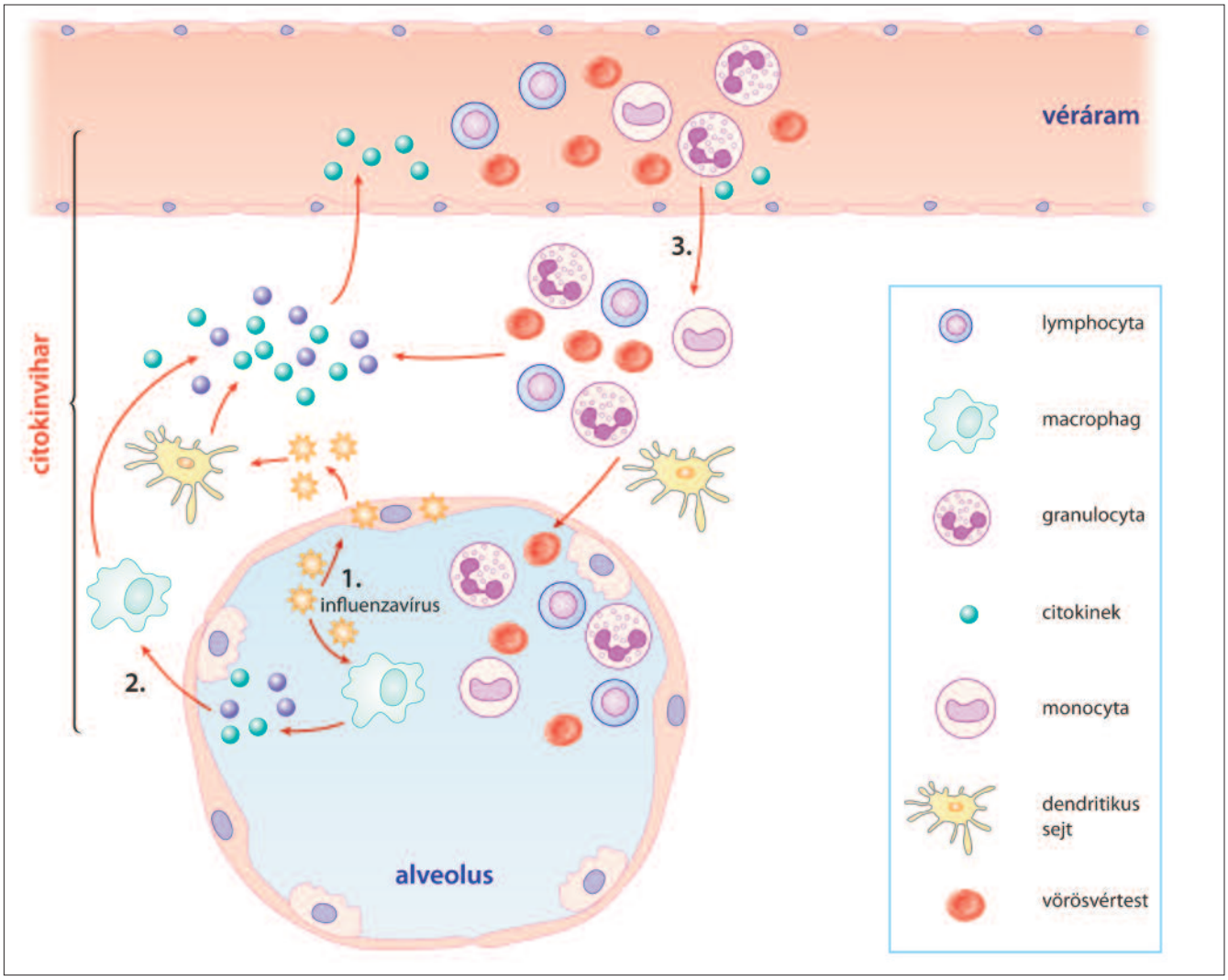
Ezek miatt is szükség lehet az antitesteket kimutató szerológiai vizsgálatra. Az IgM és IgG antitestek kevesebb variabilitást mutatnak, és a vérből könnyen meghatározhatók. Mivel a betegek vírusellenes antitest (IgM, IgG) titere viszonylag lassan emelkedik, ezért a jelenleg forgalomban lévő szerológiai tesztekkel a fertőzést követő első napokban nem detektálhatók (1. táblázat). Nagy általánosságban a SARS-CoV-2 elleni antitestek a fertőzést követő legalább 7–10 napon, vagy a tünetek jelentkezését követő 3 napon belül nem adnak pozitivitást (inkubációs periódus vagy „diagnosztikus ablak") [15]. Hátrányuk továbbá, hogy keresztreakciót adnak más humán koronavírus-proteinekkel [16]. E tesztek fejlesztése azonban kulcsfontosságú lesz a vakcinavizsgálati és epidemiológiai tanulmányokhoz [17].

A gyakorlatban sem az RT-qPCR, sem a szerológia nem elégséges önmagában, azonban kombinációjuk jelentősen javítja a szenzitivitást. A két módszer lehetséges leletkombinációit és ezek magyarázatát az 1. táblázatban foglaltuk össze [15, 18]. A fertőzéslefolyás és a szerológiai eredmények változásának összefüggéseit az 1. ábra szemlélteti. Összességében, az említett és az 1. táblázatban szemléltetett néhány esetben az RT-qPCR és a szerológia lelete nem mindig áll összhangban egymással. Leggyakrabban a fertőzés, illetve a tünetek megjelenése után eltelt idő határozza meg a leletek kimenetelét. Általánosságban elmondható, hogy az RT-qPCR a SARS-CoV-2-fertőzés akut fázisát ismeri fel, míg az IgM/IgG szerológia a későbbi, krónikus fázis monitorozására szolgál. Mivel a fertőzés pontos kezdete gyakran nem ismert, a gyakorlatban ezért is javasolt a két módszer együttes alkalmazása [15, 18].

A vírusfertőzés immunológiai és gyulladásos patogenetikai aspektusai

Mai tudásunk szerint a SARS-CoV-2 vírus, hasonlóan a többi SARS-CoV vírushoz, spike (S) proteinje révén kötődik az alveolaris és más sejteken expresszálódó ACE2 felszíni receptorhoz. A kötődést az ACE2 glikozilációja segíti, így a vírus-epithelsejt kötődésben az ACE2 sziálsav- és gangliozidreziduumai is részt vesznek [4, 19]. (Ennek a később tárgyalandó terápia szempontjából lesz jelentősége). A SARS-CoV-2-fertőzés immunológiája hasonló a korábbi SARS és MERS járványok kórokozói kapcsán megfigyelt folyamatokhoz [20]. A fertőzött sejt citoplazmájában a vírusból az RNS-genom kiszabadul, ami teret enged a vírusreplikációnak. A sejtből aktív transzport révén kikerülő virális antigén peptideket antigénprezentáló sejtek (APC) prezentálják az MHC molekulák révén. Mindez aktiválja a celluláris és humorális immunválaszokat is. Az előbbiek során az effektor citotoxikus T-sejtek (T_C) nagy mennyiségű gyulladásos mediátort (citokinvihar, lásd később) termelnek. A helper T-sejtek (T_H) aktiválják a B-sejteket és a humorális immunitást, antitestek termelődését kiváltva (2. ábra) [7, 21, 22].

Ami a sejtes eltéréseket illeti, a vírus az említett szervek mellett az immunsejteket is megfertőzheti. A monocyta/macrophagok is expresszálnak ACE2-t [23]. A korábbi SARS koronavírus S proteinje révén kötődik monocytákhoz és aktiválja az NF-κB-mediált útvonalat és a kemokintermelést [24]. A vírus stimulálja a monocyták RANKL-expresszióját és az osteoclastogenesist [23]. A pulmonalis epithelsejtek modulálják a tüdőbeli macrophagok és dendritikus sejtek (DC) funkcióját [25]. A lymphopenia gyakran az első laboratóriumi jele a korábbi SARS-CoV- és a jelenlegi SARS-CoV-2-fertőzésnek is. Mind a keringő $CD4^+$, mind a $CD8^+$ T-sejtek száma je-



2. ábra

Citokinvihar az influenza példáján

A vírus a tüdőalveolusba kerülve egyrészt kijut az alveolus falán az interstitialis térbe (1), másrészt megfertőzi az alveolaris macrophagokat (2). Az interstitialis térben levő macrophagok és dendritikus sejtek citokineket termelnek. A citokinek az érpályába jutva, aktiválják az immunsejteket. A monocyták, lymphocyták, granulocyták a véráramból az interstitiumba kerülve (3) a tüdő károsodását idézik elő. Emellett az utóbbi sejtek is termelnek gyulladásos mediátorokat, ezzel egy circulus vitiosust indítva el ([22] alapján, adaptálva)

lentősen csökken COVID-19 betegségben [26, 27]. A lymphopenia idősebbekben és súlyos, intenzív ellátást igénylőkben kifejezettebb. Az össz-T-sejtszám 800/μl, a $CD8^+$ T-sejtszám 300/μl és a $CD4^+$ T-sejt-szám 400/μl alá csökkenése korrelált a halálozással [26, 27]. Nem egyértelmű, de felmerül a vírus direkt hatása ezekre a sejtekre, valamint a nyirokszervekre, így a lépre is. Emellett a fokozott kemotaxis révén a lymphocyták szövetek (pl. tüdő interstitium) felé történő redisztribúciója következik be, ezáltal lymphopeniát okozva. Továbbá, a súlyos COVID-19 betegséghez társuló metabolikus folyamatok, a kialakuló laktátacidózis szintén gátolja a lymphocytaproliferációt. Végül, mint látni fogjuk, az interleukin-6 (IL-6) és más citokinek gátolják a fiziológiás T-sejt-aktivációt [21, 25, 28, 29]. A T-sejtek SARS-CoV-fertőzésekben fokozott programmed death 1 (PD-1) expressziót mutató, „kimerült" (exhausted), diszfunkcionális fenotípussal rendelkeznek [26]. Az alveolaris epithelsejtek által termelt IL-6 és IL-8 (lásd később) gátolja az adaptív immunválaszt, így a T-sejtek „priming" funkcióját, valamint a DC-k és macrophagok patogéneket eltakarító képességét [25, 26, 28].

Már a SARS esetében igazolódott, hogy a citokinhálózat zavara alapvető szerepet játszik a klinikai tünetek kialakulásában és a súlyos kimenetelben [30]. Elsődleges az antivirális I. típusú interferonok (IFN-α/β) jelentősen csökkent termelése, amely a TH1 típusú válasz gátlásához vezet [31, 32]. SARS betegekben is nagy mennyiségben termelődtek proinflammatorikus citokinek, elsősorban tumornecrosis faktor-α (TNF-α), IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, granu-

locytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF), valamint kemokinek (CXCL10/IP-10, CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1α, CCL5/RANTES) [6, 8, 29, 33]. A kemokinek a T-sejteket a vérből a gyulladásos szövet felé vonzzák, aminek következtében T-sejt-depléció, és főleg a tüdőkben, gyulladás alakul ki [31, 33]. A citokinek közül az IL-6 szerepe kiemelkedő a szisztémás gyulladás és a sokszervi érintettség vonatkozásában. Az IL-6 szerepét más vírusfertőzésekben (pl. RSV) is felvetették. A keringő IL-6-szint arányos a fertőzés súlyosságával és a lymphopeniával [27, 29, 32]. Egy tanulmányban a súlyos COVID-19 betegek 76%-ában, az enyhe esetek mindössze egyharmadában észleltek emelkedett IL-6-plazmaszintet [27]. A magas IL-6-szintben szerepet játszik az is, hogy az IL-6 negatív feedback szabályozásában kiemelt szerepet játszó suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) termelődése csökkent, ezáltal teret engedve az IL-6 felszabadulásának [31]. SARS betegekben a TNF-α vérszintje is emelkedett, többnyire az IL-6-nál kisebb mértékben [32]. A TNF-α fokozott termelését magyarázza, hogy a virális S-protein modulálja a TNF-α-konvertáló enzim (TACE) expresszióját. Emellett a TNF-α és valószínűleg egyéb citokinek termelését fokozza a sejtfelszínről leváló (shedding) ACE2 is [34]. A COVID-19 kapcsán leírták, hogy az intenzív osztályos kezelést igénylő, súlyosabb állapotú betegekben, az intenzív ellátást nem igénylő enyhébb esetekhez képest, magasabb volt a TNF-α, IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 és CCL3/MIP-1α plazmaszintje [7]. Egy másik kínai vizsgálatban a betegség súlyossága a TNF-α, IL-6 és IL-10 szintjével korrelált [26]. Ami pedig a T-sejt-lymphopeniát illeti, a cytopenia mértéke is korrelált a TNF-α-, IL-6- és IL-10-plazmaszinttel. A gyógyulási fázisban a betegek TNF-α-, IL-6- és IL-10-szintje csökkent, és ez együtt járt a T-sejtek számának normalizálódásával [26].

A sejtes immunitás és a citokinek fent részletesebben tárgyalt szerepe (citokinvihar) mellett néhány más mechanizmust is felvetnek az intenzív szisztémás gyulladás és a következményes szervi károsodások hátterében. Ezek szerepe egyelőre feltételezett, és további megerősítést igényel. Az egyik az autoinflammáció szerepe. Az autoinflammatorikus válasz jól elkülöníthető az autoimmunitástól [35, 36]. Mint a köszvény, felnőttkori Still-kór vagy a szisztémás juvenilis arthritis példájából is tudjuk, az egyik alapvető autoinflammatorikus mechanizmus a pyroptosis, mely nem azonos az apoptosissal, hanem gyulladás során működő sejthalál-mechanizmus. Előbbi során az autoinflammációt kísérő NLRP3 inflammaszóma aktiválódását követően az IL-1-aktiválást is végző kaszpáz-1 a gasdermin D-ből levág egy N-terminalis részt, és ez a hasítási rész felelős a pyroptosisért. Az aktív IL-1β hatására a gasdermin D N-terminális hasítási részecskéiből a sejtmembránban pyroptoticus pórus keletkezik, a citokinek ezen át sza-badulnak ki az extracelluláris térbe. Emellett a pyroptosis pozitív visszacsatolás révén tovább fokozza az IL-1β és más citokinek termelődését [35, 37]. A pyroptosis szerepét a nagy mennyiségű gyulladásos mediátor felszabadulásban a COVID-19 kapcsán is sikerült igazolni. Ebben a kórképben a pyropto-sis szerepét felvetik a nagyfokú IL-1β-termelésben, a lym-phopenia kialakulásában [38].

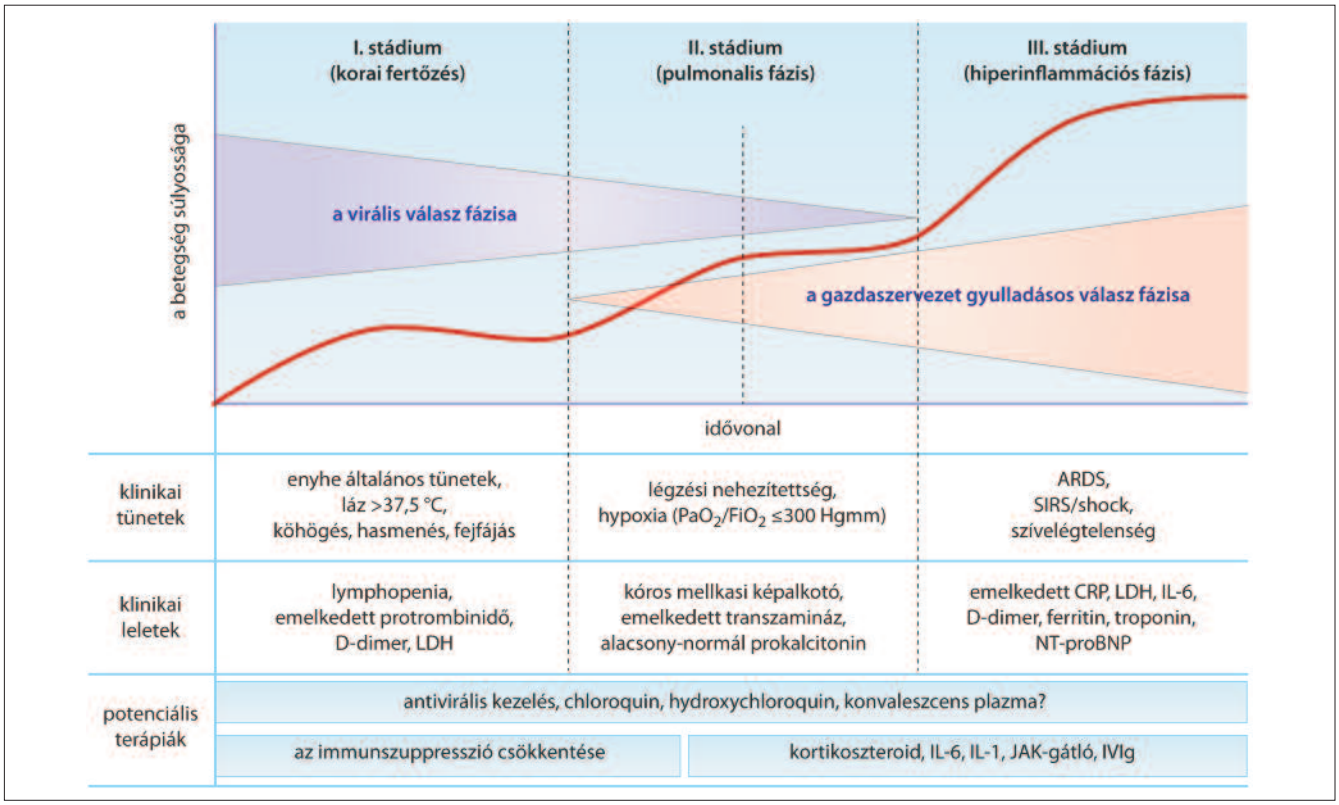
A vírusellenes immunitásnak egyelőre nem tisztázott a pontos szerepe. Mindenesetre anti-S IgG antitestek mutathatók ki a vírus spike proteinjével szemben, amelyek nem védőhatásúak, hanem ellenkezőeg, szerepük lehet az akut tüdőkárosodásban. Állatmodellekben az anti-S antitest a tüdőben súlyos gyulladást váltott ki, és serkentette a CXCL8/IL-8 és CCL2/MCP-2 kemokinek termelődését. A kemokinek fokozták a monocyták/macrophagok szöveti felhalmozódását [39].

Végül, a nemi különbségek miatt hormonális tényezők szerepe is felvetődik. A COVID-19 egyértelműen férfiakban súlyosabb lefolyású: az intenzív osztályon kezeltek nagy része férfi. Nőkben feltételezhetően erősebb immunválasz alakul ki a vírus ellen, de természetesen egyéb tényezők (pl. dohányzás) is szerepet játszhatnak a kimeneteli súlyossággal összefüggő nemi különbségekben [40].

A citokinviharhoz kapcsolódó klinikai szindrómák

Újabban a COVID-19 lefolyását időben három stádiumra osztják. (Ez nem azonos a súlyosságra jellemző hármas, enyhe – középsúlyos – súlyos felosztással.) Az I. szakasz a korai fertőzés időszaka változó légúti vagy akár gastrointestinalis tünetekkel, lázzal, lymphopeniával. A II. szakasz a pulmonalis fázis, amikor pneumonia alakul ki. Ezt két alszakaszra osztják, a IIa a nem hypoxiás, míg a IIb a hypoxiás fázis. Ebben a fázisban az antivirális kezelés elsődleges. Végül, a III. fázis a szisztémás hiperinflammáció szakasza, amire a fenti leírt immunsejt-elváltozások, a citokinvihar és egyéb laboratóriumi eltérések (lásd később) jellemzőek (3. ábra) [41].

Úgy tűnik, hogy egyfajta konvergencia figyelhető meg a fertőzések, daganatok, autoimmun betegségek sokszervi károsodásban (multiorgan failure, MOF) megnyilvánuló végkimenetelében, ami az előzőek alapján a COVID-19 III. fázisát jelenti [41]. Az évtizedek alatt számos elnevezés született arra a szisztémás gyulladásos tünetegyüttesre, amelyet a fent leírt citokinvihar, a sejtes immunitás aktiválódása okoz. Legrégebben, elsősorban a bakteriális szepszishez kapcsolódóan, a SIRS (systemic inflammatory response syndrome) elnevezés terjedt el. Évekkel ezelőtt magunk is leírtuk egy endotoxinszepszisben szenvedő beteg esetét, akiben malignus, fatális arrhythmia alakult ki, és a ritmuszavart a TNF-α és IL-10 plazmaszintjének drámai növekedése kísérte [42]. Az ilyen profúz gyulladásos folyamatok hátterében később a monocyta/macrophag rendszer széles körű aktiválódását igazolták, így született a MAS (macrophagaktivációs szindróma) elnevezés [43]. Ismét később, amikor a hisztopatológiai folyamatokat is sikerült feltárni, megszületett a HLH (haemopha-



3. ábra

A COVID-19 időbeni szakaszai

A lefolyás első felében a virális, a második felében a gazdaszervezet gyulladásos válasza dominál. Az ábra alján olvashatók a klinikai és leleteltérések, valamint a javasolt reumatológiai terápiák ([41] alapján, módosítva)

gocytic lymphohistiocytosis) terminológia [44]. A HLH-nak létezik genetikai defektuson alapuló primer formája, de a szekunder HLH (SHLH) az, amit manapság a MAS és a citokinvihar szinonimájaként emlegetnek [43]. A felnőttkori HLH vírusfertőzések (pl. EBV, CMV), autoimmun kórképek (szisztémás lupus erythematosus [SLE], Kawasaki-kór, felnőttkori Still-kór, rheumatoid arthritis [RA] stb.), malignus hematológiai betegségek, allogén csontvelő-transzplantáció, daganatok checkpoint-inhibitor kezelése következtében is kialakulhat [44–47]. Végül, a hematológiai daganatok CAR-T immunterápiája során jelentkező, az IL-6 központi szerepével járó, igen hasonló tünetegyüttest CRS-nek (cytokine release syndrome) nevezik [48]. A citokinvihar következtében kialakuló HLH/MAS/CRS tehát valószínűleg azonos, vagy legalábbis nagyon hasonló klinikai entitást jelöl [43, 48].

A citokinvihar következtében kialakuló klinikai szindrómára láz, egy vagy több sejtsort érintő cytopenia, hepatosplenomegalia (ez a három tünet alapvető), valamint hyperferritinaemia, magas CRP-, D-dimer-, cardialis troponin (cTn-), NT-proBNP-szint, több említett proinflammatorikus citokin (TNF-α, IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, kemokinek) magas plazmaszintje a jellemző. A szérumprokalcitonin COVID-19 betegségben normális vagy enyhén emelkedett, ami segítségünkre lehet a bakteriális felülfertőződés, septikaemia elkülönítésében [41, 49, 50]. A markerek közül a pneumoniának, ARDS kialakulásának és a kimenetel szempontjából az együttesen emelkedett IL-6-nak (>24,3 pg/ml) és D-dimernek (>0,28 μg/l) volt a legjobb prediktív értéke (szenzitivitás: 93,3%, specificitás: 96,4%) [6, 7]. Végeredményben az előrehaladott sokszervi betegségre az általános tünetek (láz, fáradékonyság, anorexia) mellett légzőszervi (tachypnoe, hypoxia, légzési elégtelenség), keringési (tachycardia, hypotensio, arrhythmia, akut szívelégtelenség, emelkedett cTn), gastrointestinalis (hányás, hasmenés, hepatomegalia, transzaminázemelkedés), renalis (akut veseelégtelenség), idegrendszeri (fejfájás, görcsök, confusio, delirium, aphasia), vérképzőszervi (cytopeniák, véralvadási zavar, lázas neutropenia, DIC, splenomegalia) és egyéb szervi manifesztációk (bőrkiütés, arthralgia, myalgia, oedemaképződés) jellemzők [49]. A HLH diagnosztikai kritériumai közé a láz, splenomegalia, cytopenia, hypertrigliceridaemia, csontvelőben haemophagocytosis, alacsony vagy hiányzó NK-sejt-aktivitás és emelkedett szolúbilis CD25 (IL-2-receptor α-lánc) tartoznak [51]. A laboratóriumi értékek közül az IL-6-szint optimális határértéke 25 pg/ml. Enyhe esetekben 10, súlyosabb esetben akár 35 pg/ml feletti vérszint is mérhető. A D-dimer enyhe esetekben 0,2, súlyos betegekben 0,5 mg/l, az 1 mg/l feletti érték fatális kimenetelt jelenthet. A ferritin 500 ng/ml feletti,

és 10 000 ng/ml feletti szérumszint specificitása közel 100%-nak tekinthető [51]. A csontvelői mintában észlelt haemophagocytosisnak szintén nagyon magas a specificitása, de tudni kell, hogy definitív HLH esetén is csak a betegek kis százalékában kimutatható, nagyon alacsony szenzitivitású. Értékelése ráadásul speciális felkészültséget, patológiai hátteret feltételez, a romló állapotú beteg terápiás döntésében többnyire nincs is időnk és lehetőségünk a vizsgálatára [51].

A HLH diagnózisára a gyakorlatban is használható a HScore, melynek elemei a láz, hepatosplenomegalia, a cytopenia kapcsán érintett vérsejtsorok száma, a szérum triglicerid-, ferritin-, fibrinogén-, GOT-szintje, csontvelői haemophagocytosis és immunszuppresszív kezelés. A 169 feletti pontszám pathognomicus [50].

A COVID-19 betegség előrehaladott stádiumában is jelentkező citokinvihar kimenetelét tekintve, amikor a betegségben elhunyt, illetve gyógyult betegek adatait összevetették, a halálozással összefüggő paraméterek a kor, másodlagos felülfertőződés, cytopeniák, vesefunkciós eltérések, cTn-, CRP- és IL-6-szintek voltak [52].

A mindennapi reumatológiai gyakorlatban használt gyógyszerek és COVID-19-terápia

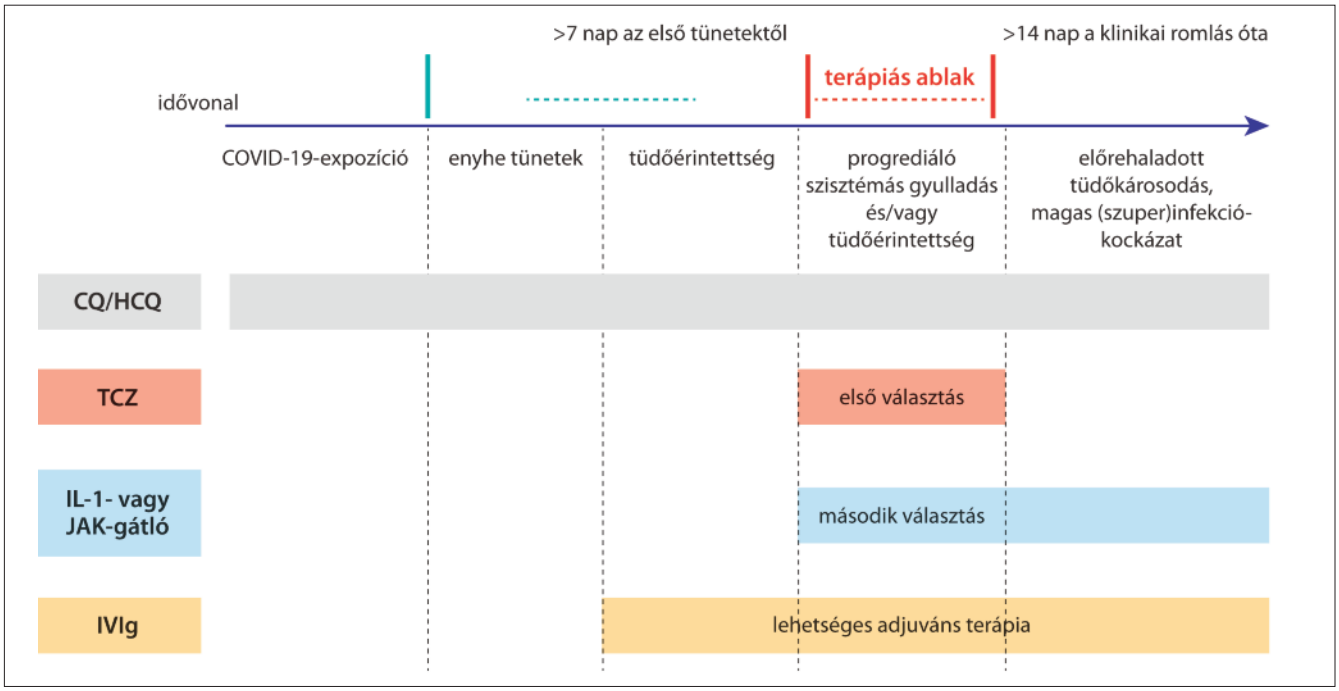
Az egyes gyógyszerek különböző, a COVID-19 korábban leírt fázisaiban való alkalmazhatóságát a 3. és 4. ábrák szemléltetik [6, 41]. Az I-II. szakaszban tényleges erőteljes immunszuppresszió azért, hogy elkerüljük az esetleges súlyos inflammatorikus kaszkádot, kérdéses. Már immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek esetében az egyéb infekciókhoz hasonlóan kell kihagyni átmenetileg a kezelést. A kortikoszteroidkezelés önmagában a vírusfertőzés miatt nem ajánlott, irodalmi adatok szerint ronthatja a túlélést [41, 53], ugyanakkor a tartós kis dózisú kortikoszteroiddal kezelt betegeknél indokolt a kezelés folytatása a megvonás okozta mellékhatások lehetősége miatt [54–56].

A COVID-19 napi gyakorlati kezelése kapcsán megjegyezzük, hogy a reumatológiai gyakorlatban elterjedt antimaláriás szerek, így a chloroquin (CQ) és hydroxychloroquin (HCQ) immunmoduláns hatásuk mellett antivirális hatásúaknak is bizonyultak. A CQ és HCQ egyrészt a lizoszomális pH növelésével gátolják a vírus endocytosisát [57]. Emellett azonban újabban kiderült, hogy a vírus sejtbe jutását az S-protein és a glikozilált ACE2 kölcsönhatásának gátlása révén is akadályozzák [57–61]. Emellett váltanak ki citokingátló, antiinflammatorikus hatásokat is [57–61]. A Kínában 100 betegen végzett [62], valamint jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok alapján készített metaanalízis [58] is kiemeli hatékonyságukat. Ezek szerint az antimaláriás kezelés hatására csökkent a pneumonia kiterjedése a képalkotó vizsgálatok alapján, gyorsabban alakult ki szerológiai negativitás (szerokonverzió) (1. ábra), rövidült a hospitalizáció és a gyógyulási idő is [62]. A mellékhatásként jelentkező cardiomyopathia és a feltehetően dózisfüggő hosszú-QT-szindróma miatt szívbetegekben alkalmazása óvatosságot igényel [62]. Mindezek alapján az antimaláriás kezelést a legtöbb ajánlásban a COVID-19 mindhárom szakaszában ajánlják (3., 4. ábra) [6, 8, 9, 41, 62], hazánkban is [11, 59]. A CQ ajánlott dózisa 1(-2) × 500 mg, a HCQ-é 2(-3) × 200 mg [9, 11, 62].

Hasonló a helyzet a reumatológiában az RA kezelésére alkalmazott Janus-kináz- (JAK-) gátló, a baricitinib esetében is. Ez a szer az ún. Numb-asszociált kinázok (NAK), úgymint az adaptorasszociált kináz 1 (AAK1) és a ciklin-G-asszociált kináz (GAK) gátlása révén szintén interferál a vírus endocytosisával. Emellett a JAK-gátlás révén ismert multicitokin-gátló hatása is van, és a CYP gyógyszer-metabolizáló enzimekkel való kölcsönhatása révén potencírozhatja egyes antivirális szerek hatását is (kombinált kezelés) [8, 9, 41, 59, 63, 64]. A JAK-gátlást a IIb-III. szakaszban, az RA kezelésében megszokott adagban ajánlják (3., 4. ábra) [41, 63]. A baricitinibbel több vizsgálat is folyik COVID-19 betegségben (www.clinicaltrials.gov). Egy másik JAK-gátló, a hematológiában alkalmazott ruxolitinib szintén nagy affinitással gátolja az AAK1-et, és ezért ígéretes terápia lehet COVID-19-ben is. Ezzel a szerrel jelenleg folynak vizsgálatok (ChiCTR2000029580; [65]). Megjegyzendő, hogy a daganatterápiában alkalmazott egyéb tirozinkináz-gátlók (pl. sunitinib, erlotinib, fedratinib) is AAK1-gátlók, de e hatásukat igen alacsony affinitással fejtik ki, ezért antivirális hatásuk valószínűleg igen csekély [9, 65].

A III., szisztémás gyulladásos szakaszban ugyanakkor a citokingátlók, JAK-gátlók és a nagy dózisú intravénás immunglobulin (IVIg) ajánlottak, illetve felmerül a gyógyult betegek véréből tisztított konvaleszcens plazma (hiperimmun szérum) alkalmazása is (3., 4. ábra) [6, 8, 9, 41]. A legtöbb ajánlásban az immunszuppressziót ebben a fázisban is antivirális szerekkel és esetleg antibiotikumokkal kombinálják [6, 8, 11, 41]. Jelenleg folynak vizsgálatok anticitokin és a vírusfertőzésre is ható immunmoduláns szerek (pl. HCQ) kombinálásával (www.clinicaltrials.gov; [8, 65]).

A kortikoszteroidokat illetően vírusos pneumoniában alkalmazásuk nem ajánlott (WHO), csak szeptikus shockban [6, 66]. Korábbi vírusjárványok (MERS, influenza) kapcsán kortikoszteroidkezelés mellett hosszabb időtartamú lett a hospitalizáció és gyakoribbá váltak a bakteriális és gombás szuperinfekciók [53, 59]. Ezek alapján nincs klinikai evidencia a kortikoszteroidok alkalmazására a SARS-CoV-2 által okozott tüdőbetegség megelőzésére és kezelésére, és adásuk rutinszerűen nem ajánlott [53, 59]. A citokinvihar, a következményes ARDS kezelésére kritikus állapotban elvileg szóba jön, de nincs elegendő adatunk ahhoz, hogy pontos ajánlást fogalmazzunk meg [6, 8, 9, 41, 67]. A kortikoszteroidok serkentik az antiinflammatorikus M2 irányú macrophagpolarizációt, stimulálják a T_{REG}-sejteket, csökkentik a SARS-CoV-2-fertőzéssel is együtt járó kemokinek termelődését [68]. A methylpred-



4. ábra

A COVID-19 terápiás ablaka

Antivirális és antiinflammatorikus hatásaik miatt az antimaláriás szerek (CQ, HCQ) minden stádiumban szóba jönnek A citokin- és JAK-gátlókat elsősorban az ábrázolt terápiás ablakban javasolt alkalmazni. Első választásként tocilizumab javasolt, ezt követően jön szóba az IL-1- vagy JAK-gátlók adása. Az IVIg-kezelés adjuvánsként alkalmazható, elsősorban a késői szöveti károsodás idején ([6] alapján, adaptálva)

nisolon előrehaladott ARDS-ben javította a tüneteket és a tüdőstátuszt, de a túlélést nem [53, 69, 70]. Az EMMI kézikönyve alapján az ARDS-es, kritikus állapotú, intenzív kezelésre szoruló betegekben a kortikoszteroid adása szóba jön, bár a vírusclearance-t elnyújtja. A kezelés előtt a szuperinfekciót ki kell zárni vagy megfelelően kezelni. A kínai protokoll szerint 1-2 mg/ttkg methylprednisolon alkalmazandó 3–5 napon keresztül. Az osztrák protokoll szerint ARDS esetén a diagnózis megszületését követő 24 óránál kezdve 20 mg dexamethason 5 napig, majd 10 mg 5 napig adható [11]. Egy Kínában indított klinikai vizsgálat összeveti a 3 napon át 1-2 mg/ttkg/nap dózisban adott intravénás methylprednisolon hatását a kortikoszteroid nélküli kezeléssel (ChiCTR2000029386; [71]).

A citokinek közül több is (pl. IL-1, IL-6, TNF-α és mások) részt vesz a COVID-19-et kísérő citokinvihar patogenezisében [8, 50]. A legtöbb adat az IL-6 és gátlása kapcsán gyűlt össze. Mint láttuk, az IL-6 (és a CRP) vérszintje patogenetikai és prognosztikai marker a lefolyás során: a súlyosabb esetekben az IL-6 szintje magasabb [8, 27, 50, 72]. Említettük, hogy a súlyos kimenetel szempontjából éppen az IL-6- és D-dimer-szint együttes meghatározása rendelkezik a legmagasabb prediktív értékkel [7]. Láttuk, hogy az intenzív terápiát igénylők háromnegyedében, míg az enyhe esetek egyharmadában volt emelkedett IL-6-szint [27]. A COVID-19-hez társuló citokinviharhoz nagyon hasonló, a malignus hematológiai kórképek CAR-T-sejt kezelése során mellékhatásként jelentkező CRS-ben az IL-6-receptor-gátló tocilizumab törzskönyvezett [48, 73]. Az eddigi egyetlen, 21 betegen Kínában végzett vizsgálatban tocilizumabkezelés mellett javult a hypoxaemia és a mellkas-CT képe, valamint csökkent a láz és a CRP-szint, miközben szignifikáns mellékhatás nem alakult ki. A lymphocyták aránya a vérben a kiindulási átlagos 15,5%-ról 5 nap után 22,6%-ra nőtt (normál: 20–50%), a CRP átlagosan 75 mg/l-ről 2,7 mg/l-re csökkent (normál: 0–5 mg/l) [74]. Kínában elkezdtek egy randomizált vizsgálatot COVID-19-pneumoniás, magas IL-6-szintet mutató betegeken (ChiCTR2000029765), és számos (>20) más vizsgálat is folyik tocilizumabbal COVID-19 pneumoniás betegeken, HCQ-val és antibiotikummal kombinációban is (www.clinicaltrials.gov; [8]). A szert off-label indikációban használhatjuk COVID-19-ben. Újabban bekerült a kínai, olasz és más ajánlásokba is [6, 8]. Az olasz ajánlás szerint a tocilizumabot a „terápiás ablakban" kell alkalmazni: legalább 7 nappal az első tünetek jelentkezése után, de legkésőbb a klinikai romlást (hypoxaemia fellépése) követő 14 napon belül (4. ábra) [6]. Ajánlott kritérium még önmagában a magas IL-6-szint vagy együttesen az emelkedett és emelkedő tendenciát mutató CRP-, D-dimer-, ferritin- és fibrinogénszint [6, 8]. A tocilizumab alkalmazhatóságát a hazai EMMI kézi-könyv [11] és más magyar nyelvű szakirodalmak is említik [59]. Az adagolás tekintetében COVID-19-ben nem egyértelmű az álláspont. Minden-

esetre CRS-ben az alkalmazási előirat alapján a tocilizumab adagja 8 mg/kg, melyet, legalább 8 órás időközökben, legfeljebb háromszor lehet ismételni [75]. A tocilizumab mellett egy másik IL-6-receptor-gátló, a sarilumab is kipróbálás alatt áll COVID-19-ben. Öt vizsgálatot regisztráltak, köztük olyat is, amelyben a sarilumabot HCQ-val és antibiotikummal kombinálják (www.clinicaltrials.gov; [65]), továbbá az IL-6 elleni antitest siltuximabot is bevonták COVID-19-es vizsgálatokba (www.clinicaltrials.gov; [65]).

Mint említettük, az IL-1β is szerepet játszik a COVID-19-et kísérő citokinviharban. Mint láttuk, a pyroptosis, autoinflammatorikus mechanizmusok is IL-1-termeléssel járnak, és e folyamatok szerepét is felvetették SARS-CoV-2-fertőzés során [35, 76]. A rekombináns humán IL-1-receptor-antagonista (IL-1RA) anakinra hatékonynak bizonyult MAS-ban [77]. Például a szisztémás JIA szövődményeként kialakuló MAS esetén a elsőként választandó szer az anakinra. Előnyei között kell említeni rövid felezési idejét, illetve, hogy viszonylag ritkán alakul ki neutropenia [78, 79]. COVID-19-ben az IL-1-gátlót is a IIb-III. szakaszban javasolják (3., 4. ábra) [6]. A www.clinicaltrials.gov alapján öt vizsgálat indul(t) anakinrával COVID-19-ben. Teoretikusan az IL-1β-gátló canakinumab, amelyet szintén autoinflammatorikus kórképek (pl. köszvény, veleszületett láz szindrómák) kezelésére alkalmaznak, szintén szóba jöhet a citokinvihar kezelésére [8, 35, 65].

A TNF-α szerepét elsősorban endotoxin okozta szeptikus shockban igazolták [42, 80]. A reumatológiai gyakorlatban szinte közhely, hogy a TNF-α-gátlók fokozzák a fertőzések iránti fogékonyságot [81]. Ezért is meglepő volt Richter és mtsai 2016-os közleménye, melyben súlyos fertőzésben szenvedő RA-s betegeket anti-TNF szerekkel kezelve a biologikumokkal kezeltekben ritkábban alakult ki fatális szepszis, mint a hagyományos bázisterápiás készítmény alkalmazása során [80]. COVID-19-ben emelkedett szérum TNF-α-szinteket mértek, és a vérszint korrelált a betegség súlyosságával [8, 82]. Ezek alapján az anti-TNF-kezelés is felvetődik a COVID-19 III. fázisában [8]. Kínában adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatot regisztráltak (ChiCTR2000030089; [8]).

A JAK-gátlók közül az antivirális és antiinflammatorikus hatású baricitinibről és a ruxolitinibről már szóltunk [8, 64]. A tofacitinib úgy tűnik, nem gátolja a NAK-molekulákat, ezért nincs jelentős antivirális hatása [63]. Ismert multicitokin-gátló hatásai alapján azonban felmerülhet a COVID-19 III., szisztémás gyulladásos szakaszának kezelésére [8, 41, 63]. A szerrel hamarosan indítanak klinikai vizsgálatot (www.clinicaltrials.gov: NCT04332042).

Az IVIg COVID-19-ben történő alkalmazására vonatkozóan alig érhető el adat [59]. Eddig három beteg kezeléséről számoltak be, akikben javulást értek el. Ezek a betegek azonban viszonylag fiatalabbak voltak és nem szorultak gépi lélegeztetésre, így kérdéses, hogy súlyosabb esetekben az IVIg mennyire hatékony [59]. Mégis felvetődik e kezelés lehetősége COVID-19-ben, mivel a macrophagok Fcγ-receptorai (FcγR) mind a vírus internalizációban, mind a MAS létrejöttében szerepet játszanak. Az FcγR-jelátvitel aktivációja serkenti a citokinvihar kialakulását [6, 39, 82]. Bár az IVIg-kezelés a célzott terápiákhoz hasonlóan igen költséges, szelektált esetekben alkalmazható az FcγR-mediált citokinvihar és a következményes tüdőkárosodás kezelésére [6]. Az IVIg-kezelés potenciálisan védhet a bakteriális felülfertőződés ellen is [6]. Várhatóan az IVIg alkalmazása is a tocilizumab kapcsán leírt időablakban a leghatékonyabb. A romlás utáni két hetet követően, amikor a tüdő károsodása előrehaladott és a szuperinfekció veszélye nagy, tocilizumab már nem ajánlott, de az IVIg, ami fertőzésekre nem hajlamosít, szupportív terápiaként még ekkor is alkalmazható lehet [6].

A gyógyult betegek véréből készített, vírusellenes ellenanyagokat tartalmazó konvaleszcens plazmával is vannak próbálkozások. Ezt, az antimaláriás szerekhez hasonlóan, a betegség teljes lefolyása alatt alkalmazhatjuk (3. ábra) [41]. Korábban számos fertőzéses állapotban alkalmazták sikerrel (pl. SARS-CoViD-1, MERS) [83]. Viszonylag limitált mennyiségű, elsősorban kínai adat áll rendelkezésre. Ezek alapján csökkentette a vírusterhelést, javította a radiológiai képet és a túlélést [83]. A kezelésnek vannak mind szabályozással összefüggő, mind logisztikai korlátai: donorkutatás, donorszűrés és maga a transzfúzió is [83]. Egy vizsgálatban például az alkalmazott plazma 1 : 640 titer felett tartalmazott neutralizáló antitesteket. Tíz betegben az antivirális szerekkel és szupportív terápiával kombinált konvaleszcens plazma kezelés biztonságosnak bizonyult. A klinikai tünetek, ezen belül az oxigenizáció, valamint a leukopenia szignifikánsan javult, a CRP csökkent [84]. Az FDA befogadta a kezelést kritikus állapotban levő betegek kezelésére [85].

Az egyéb szerek közül, elsősorban az autoinflammáció szerepét feltételezve, felmerült a colchicin alkalmazhatóságának lehetősége is. Olaszországban nyílt II. fázisú vizsgálat indult a colchicinnel COVID-19-ben (COLVID-19) [6].

Végül meg kell említenünk a híres hálózatkutató, Barabási Albert-László és munkatársai munkáját [86]. Összevetették a SARS-CoV-19 vírus által érintett különböző fertőzött szövetekben megváltozott molekuláris génexpressziós útvonalakat számos potenciális gyógyszer által befolyásolt molekuláris mechanizmusokkal. Ezzel a gyógyszerek újraértelmezését (drug repurposing) végezték el. A potenciális gyógyszereket aszerint rangsorolták, hogy az általuk befolyásolt mechanizmusok mekkora átfedést mutatnak a víruscélpontokkal. Összesen 59 gyógyszert vizsgáltak, köztük antivirális, antibiotikus, antimaláriás, gyulladásgátló, célzott terápiás és más szereket. A hálózati analízis alapján a gyógyszer és a vírus ismert célpontjai között a legnagyobb átfedést, különböző szövetekben, sejtkultúrákban, a carfilzomib, bortezomib, flutamid, mitoxantron és ponatinib onkológiai szerek adták. A szerek közül néhány jelenleg klinikai kipróbálás alatt áll COVID-19-ben [86].

Az arthritises betegek ellátása COVID-19-járvány idején

A gyulladásos és autoimmun reumatológiai betegségben szenvedők kapcsán elsősorban az merül fel, milyen megközelítést alkalmazzunk terápiájuk, gondozásuk során a COVID-19-járvány alatt. Egy másik aspektus lehet a már SARS-CoV-2-fertőzött reumatológiai beteg kérdése, szerencsére ma még igen kevés ilyen beteg van.

Az első téma kapcsán mindenekelőtt le kell szögeznünk, hogy a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák alapján betegeink alapbetegségből vagy gyógyszeres kezelésből adódó immunszupprimált státusza, a kortikoszteroidkezelés kivételével, nem jelent fokozott kockázatot SARS-CoV-2- vagy más légúti vírusfertőzés szempontjából. Korábbi tapasztalatok alapján az immunszuppresszió/immunmoduláció ugyancsak nem függ össze a rossz prognózissal, intenzív ellátás szükségességével vagy a halálozással [6, 9]. A legtöbb vélemény, ajánlás szerint a gyulladásos-autoimmun alapbetegség aktivitása, illetve a tartós kortikoszteroidkezelés kockázatosabb ebből a szempontból, mint a konvencionális vagy célzott betegségmódosító gyógyszeres kezelés [6, 9, 54–56]. RA-ban a fokozott gyulladásos aktivitás megnöveli a súlyos fertőzések kockázatát [9, 87] és a fertőzés maga is az alapbetegség fellángolását okozhatja [9, 88]. A betegségaktivitás és az infekció tehát circulus vitiosust hozhat létre [9]. Metaanalízisekben az MTX nem növelte a fertőzési rizikót [89]. A célzott terápiák esetében RA-s betegekben megfigyelhető az infekciós kockázat emelkedése. Jelentősen fokozott rizikó azonban csak az ajánlottnál magasabb dózisok mellett volt észlelhető [9, 90, 91]. Influenzaszezonban tett megfigyelések alapján ugyanakkor az anti-TNF-kezelés mellett nem volt több súlyos légúti szövődmény [92]. A JAK-gátlók kapcsán ismeretes a herpes zoster kockázat emelkedése, de más légúti vírusokkal, valamint ezek szövődményével nem hozták összefüggésbe ezeket a gyógyszereket [9, 93].

A gyulladásos reumatológiai kórképek kezelés nélkül vagy a dózisok ritkítása miatt fellángolhatnak, ami önmagában fokozott fertőzési rizikót jelent. Mindezek alapján, amint azt nemzetközi ajánlások (EULAR, ACR, brit és olasz reumatológiai társaság) [6, 9, 54, 55, 94–97], itthon pedig az MRE elnökségi állásfoglalása [56] is kiemelik, nem javasolt az alkalmazott immunszuppresszív/immunmoduláns kezelés leállítása, sőt a dóziscsökkentés vagy a kezelési intervallumok növelése sem. Nem fertőzött, stabil állapotú betegben a konvencionális szintetikus (csDMARD), biológiai (bDMARD), illetve célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerek (tsDMARD) folytatása javasolt arthritisekben és szisztémás autoimmun reumatológiai kórképekben is [54–56]. Nincs ellenjavallata annak sem, hogy újonnan induljon célzott terápiás kezelés, amennyiben azt a betegség aktivitása indokolja [6, 9, 54–56]. Ez esetben a szokásos szűrővizsgálatokat kövétően, a kezelést megelőző kéthetes COVID-19-re vonatkozó tünetmentesség után elindítható az új terápia [6, 9, 95]. Amennyiben valamelyik csDMARD vagy bDMARD gyógyszer esetében ellátási gondok adódnak, ez indoka annak, hogy másik, hasonló csoportba tartozó szerre váltsunk [55]. A NICE ajánlása pedig kiemeli, hogy minimálisra javasolt csökkenteni az orvos-beteg kontaktust. Az infúziós biológiai terápiát javasolja subcutanra cserélni [94].

Az ACR ajánlása szerint szükség esetén alacsony dózisú kortikoszteroid (≤10 mg prednisolonekvivalens) is indítható [55]. A kortikoszteroidok hirtelen abbahagyása nem ajánlott [55, 94].

Végül, szóljunk néhány szót az NSAID szerekről. Bár több helyen megjelent, elsősorban állatkísérletekben nyert adatok alapján, hogy az ibuprofen és esetleg más NSAID-ek, paracetamol fokozhatják a vírusreceptor ACE2 expresszióját, ezért az NSAID-kezelés teoretikusan fokozza a vírusfertőzés kockázatát [98, 99]. Erre vonatkozóan azonban megbízható humán tudományos adatok nincsenek. A szakmai szervezetek (Európai Gyógyszerügynökség [EMA], ACR, EULAR, nemzetközi reumatológiai társaságok) sem tekintik ellenjavalltnak az NSAID-kezelést nem fertőzött reumatológiai betegekben [9, 54, 55, 100, 101]. Újonnan kezdődő vagy gyulladásos aktivitást mutató betegben NSAID indítható, múltbeli SARS-CoV-2-fertőzés esetén folytatható [54, 55].

Ma még igen kevés tapasztalat áll rendelkezésre a gondozott reumatológiai betegek SARS-CoV-2-fertőzésének kezelésével kapcsolatban [55]. Erre vonatkozóan az ACR adott ki ajánlást. Korábbi SARS-CoV-19-expozíció esetén, COVID-19 klinikai tüneteit nem mutató betegben a CQ/HCQ, sulfasalazin, valamint az NSAID szerek folytathatók. A csDMARD, bDMARD és tsDMARD szerek átmeneti leállítását követően negatív COVID-19-teszt és 2 hetes tünetmentes obszerváció után az újraindítás megfontolható. Aktív COVID-19 esetén az antimaláriás szerek folytathatók, a többi szer leállítása javasolt. A COVID-19 kezelésében is felmerülő gyógyszerek, így az IL-6-receptor-gátlók folytatása egyéni megítélést igényel [55]. Az EULAR nyitott egy adatbázist az ilyen betegek számára (http://eular.org/eular_covid19_database.cfm). Egyes országok saját regisztereket is létrehoztak, Franciaországban például már 140 ilyen esetet tartanak nyilván (www.fai2r.org). Ezekből az adatokból lehet majd megtudni, hogy arthritises és autoimmun reumatológiai betegségben szenvedő pácienseink kapcsán milyen speciális kérdések merülnek fel COVID-19 esetén. Addig, amíg több adattal nem rendelkezünk majd, az ilyen betegeknél a COVID-19 kezelése az elsődleges.

IRODALOM

[1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579(7798): 270-3.

[2] Lu R, Zhao X, Li J, et al: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395(10224): 565-74.
[3] Ding Y, He L, Zhang Q, et al: Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. J Pathol 2004; 203(2): 622-30.
[4] Gierer S, Bertram S, Kaup F, et al: The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. J Virol 2013; 87(10): 5502-11.
[5] Qi F, Qian S, Zhang S, et al: Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochem Biophys Res Commun 2020; Mar 18. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
[6] Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al: COVID-19: the new challenge for rheumatologists. Clin Exp Rheumatol 2020; 38(2): 175-80.
[7] Huang C, Wang Y, Li X, et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506.
[8] Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al: COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol 2020; 38(2): 337-42.
[9] Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, et al: COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! Autoimmun Rev 2020:102523.
[10] Oksanen A, Kaakinen M, Latikka R, et al: Regulation and trust: COVID-19 mortality in 25 European countries. JMIR Public Health Surveill 2020.
[11] Emberi Erőforrások Minisztériuma. A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve. 2020.
[12] Korsós A, Kupcsulik Sz, Lovas A, et al: Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának becslése COVID–19-fertőzött betegeken. Orv Hetil 2020; 161: 667-71.
[13] Yang Y, Yang M, Shen CG: Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. MedRxiv Epub 2020; Feb 17. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493
[14] Weaver C: Questions About Accuracy of Coronavirus Tests Sow Worry. The Wall Street Journal Epub 2020; Apr 2. https://www.wsj.com/articles/questions-about-accuracy-of-coronavirus-tests-sow-worry-11585836001
[15] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al: The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med 2020; Mar 10. doi: 10.7326/M20-0504.
[16] Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, et al: An Outbreak of Human Coronavirus OC43 Infection and Serological Cross-reactivity with SARS Coronavirus. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006; 17(6): 330-6.
[17] Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al: Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. Ann Intern Med 2020.
[18] To KK, Tsang OT, Leung WS, et al: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020; Mar 23. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
[19] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020; 181(2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
[20] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8(4): 420-2.
[21] Xu X, Gao X: Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. Cell Mol Immunol 2004; 1(2): 119-22.
[22] Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ: The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell Mol Immunol 2016; 13(1): 3-10.
[23] Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H, et al: Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. Arch Virol 2009; 154(9): 1457-64.
[24] Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR: SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages in vitro. Virus Res 2009; 142(1-2): 19-27.
[25] Yoshikawa T, Hill T, Li K, et al: Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. J Virol 2009; 83(7): 3039-48.
[26] Diao B, Wang C, Tan C, et al: Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). MedRxiv 2020:2020.02.18.20024364.
[27] Wan S, Yi Q, Fan S, et al: Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). MedRxiv 2020:2020.02.10.20021832.
[28] Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol 2020; 92(4): 424-32.
[29] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032
[30] Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al: Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361(9371): 1773-8.
[31] Okabayashi T, Kariwa H, Yokota S, et al: Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections. J Med Virol 2006; 78(4): 417-24.
[32] Zhang Y, Li J, Zhan Y, et al: Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. Infect Immun 2004; 72(8): 4410-5.
[33] He L, Ding Y, Zhang Q, et al: Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. J Pathol 2006; 210(3): 288-97.
[34] Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, et al: Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(22): 7809-14.
[35] Benkő S, Szamosi Sz, Szekanecz Z: Kalandozás az interleukin 1,

inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül. Immunol Szemle 2018; 10(1): 20-37.
[36] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G: Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. Immunol Szemle 2019; 11(4): 4-14.
[37] Szekanecz Z, Szamosi S, Kovacs GE, et al:The NLRP3 inflammasome – interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. Arch Biochem Biophys 2019; 670: 82-93.
[38] Yang M: Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. SSRN Electron J 2020; Epub 2020 Jan 29.
[39] Liu L, Wei Q, Lin Q, et al: Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. JCI insight 2019; 4(4).
[40] Cai H: Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2020; 8(4): e20.
[41] Siddiqi H, Mehra MR: COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transplant 2020; Mar 20. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
[42] Sipka S, Seres T, Dinya Z, et al. Tumour necrosis factor-alpha and adenosine in endotoxin shockleading related cardiovascular symptoms. Mediators Inflamm. 1995; 4(6): 454-5.
[43] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al: The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmun Rev 2020; Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
[44] Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, et al: Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a Review. QJM 2020; doi: 10.1093/qjmed/hcaa011
[45] Arslan F, Karagoz E, Bekoz HS, et al: Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with acute sensorineural hearing loss: a case report and review of the literature. Infer Med 2017; 25(3): 277-80.
[46] Dupre A, Michot JM, Schoeffler A, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis associated with immune checkpoint inhibitors: a descriptive case study and literature review. Br J Haematol 2020; April 03. https://doi.org/10.1111/bjh.16630.
[47] Sandler RD, Carter S, Kaur H, et al: Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)-time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? Bone Marrow Transplant 2020; 55(2): 307-16.
[48] Jin Z, Xiang R, Qing K, et al: The severe cytokine release syndrome in phase I trials of CD19-CAR-T cell therapy: a systematic review. Ann Hematol 2018; 97(8): 1327-35.
[49] Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, et al: Cytokine release syndrome. Journal for immunotherapy of cancer 2018; 6(1): 56.
[50] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395(10229): 1033-4.
[51] Janka GE: Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annu Rev Med 2012; 63: 233-46.
[52] Shi S, Qin M, Shen B, et al: Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020; Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
[53] Russell CD, Millar JE, Baillie JK: Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020; 395(10223): 473-5.
[54] European League Against Rheumatism. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. https://wwweularorg/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreakcfm. 2020.
[55] American College of Rheumatology. COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Diseases. https://www rheumatologyorg/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-Patients-with-Rheumatic-Diseasespdf. 2020.
[56] A Magyar Reumatológusok Egyesülete Elnökségének állásfoglalása. Útmutatás a gyulladásos reumatológiai és immunológiai kórképekben szenvedő betegek kezelésével és ellátásával kapcsolatosan a koronavírusfertőzés lehetőségének vonatkozásában. Magyar Reumatol 2020; 61: 41.
[57] Schrezenmeier E, Dorner T: Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2020; 16(3): 155-66.
[58] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al: A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020; Mar 10. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
[59] Fábián Á, László I, Juhász M, et al: Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID–19-betegség esetén. Orv Hetil 2020; 161: 685-8.
[60] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al: Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020; Mar 04:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
[61] Devaux CA, Rolain JM, Colson P, et al: New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents 2020; Mar 12:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
[62] Gao J, Tian Z, Yang X: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020; 14(1): 72-3.
[63] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al: COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis 2020; 20(4): 400-2.
[64] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al: Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet 2020; 395(10223): e30-e1.
[65] Lu CC, Chen MY, Chang YL: Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. J Chin Med Assoc 2020; Apr 01. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318.
[66] Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, et al: Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. BMJ 2018; 362: k3284.
[67] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. Nature reviews Disease primers 2019; 5(1): 18.
[68] Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al: Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol 2004; 136(1): 95-103.
[69] Zhou W, Liu Y, Tian D, et al: Potential benefits of precise corti-

costeroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. Signal transduction and targeted therapy 2020; 5: 18.
[70] So LK, Lau AC, Yam LY, et al: Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361(9369): 1615-7.
[71] Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al: Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl) 2020; Mar 05. doi: 10.1097/CM9.0000000000000791.
[72] Chen C, Zhang XR, et al: [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi 2020; 36(0): E005.
[73] Le RQ, Li L, Yuan W, et al: FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. Oncologist 2018; 23(8): 943-7.
[74] Xu X, Han M, Li T, et al: Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv 2020:202003.00026.
[75] RoActemra alkalmazási előírás. https://wwwemaeuropaeu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_hupdf. 2013.
[76] Jiang Y, Li J, Teng Y, et al. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV. Viruses 2019; 11(1). doi: 10.3390/ v11010039.
[77] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al: Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. Crit Care Med. 2016; 44(2): 275-81.
[78] Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al: Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Arthritis Rheumatol. 2020; 72(2): 326-34.
[79] Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al: The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. Front Immunol 2019; 10: 119.
[80] Richter A, Listing J, Schneider M, et al: Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016; 75(9): 1667-73.
[81] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. Immunol Szemle 2015; 7(1): 4-25.
[82] Fu Y, Cheng Y, Wu Y: Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virol Sin 2020; Mar 03. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
[83] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest 2020; Apr 07. doi: 10.1172/JCI138745.
[84] Duan K, Liu B, Li C, et al: Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2020; Apr 06. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
[85] Tanne JH: Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. BMJ 2020; 368: m1256.
[86] Gysi DM, Valle DI, Zitnik M, et al: Network Medicine Framework for Identifying Drug Repurposing Opportunities for COVID-19. arXiv 2020; 2004.07229v1:Epub 2020 Apr 15.
[87] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al: Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum 2002; 46(9): 2287-93.
[88] Listing J, Gerhold K, Zink A: The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology (Oxford) 2013; 52(1): 53-61.
[89] Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, et al: Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of clinical medicine 2018; 8(1).
[90] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2017; 76(6): 1101-36.
[91] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al: Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015; 386(9990): 258-65.
[92] Shale M, Czub M, Kaplan GG, et al: Anti-tumor necrosis factor therapy and influenza: keeping it in perspective. Therap Adv Gastroenterol 2010; 3(3): 173-7.
[93] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(10): 2675-84.
[94] NICE COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. wwwniceorguk/guidance/ng167. 2020; Epub 2020 Apr 3.
[95] ACR announcement: Coronavirus Disease (COVID-19). https://wwwrheumatologyorg/announcements. 2020.
[96] EULAR. EULAR guidance for patients COVID-19 outbreak. https://wwweularorg/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreakcfm. 2020.
[97] British Society of Rheumatology. COVID-19: guidance for rheuma-tologists. https://wwwrheumatologyorguk/news-policy/details/covid19-coronavirus-update-members. 2020.
[98] Qiao W, Wang C, Chen B, et al: Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. Cardiology. 2015; 131(2): 97-106.
[99] Fang L, Karakiulakis G, Roth M: Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020; 8(4): e21.
[100] EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. https://wwwemaeuropaeu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19. 2020: Epub 2020 Mar 18.
[101] Day M: Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen. BMJ 2020; 368: m1168.
[102] Why Do We Need Antibody Tests for COVID-19 and How to Interpret Test Results. http://wwwdiazymecom/covid-19-antibody-tests. 2020.

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

Intratect®

50g/l oldatos infúzió
100g/l oldatos infúzió

Biotest

From Nature for Life

A minőség biztonságot teremt



Intravénás alkalmazású humán immunglobulinok
Természetes és magas a tisztasága, kiváló a vírusbiztonsága
Alacsony a hemolízis rizikója, mentes a trombogén aktivitástól

Összetétel: 1 ml tartalma, 50 mg, illetve 100 mg humán normál immunglobulin, melynek immunglobulin G tartalma legalább 96% (57% IgG1, 37% IgG2, 3% IgG3, 3% IgG4). A maximális IgA tartalom 900 mikrogramm/ml illetve 1800 mikrogramm/ml. **Segédanyagok:** glicin, injekcióhoz való víz. **Javallatok:** Szubsztitúciós terápia felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél. Csökkent ellenanyag-termeléssel járó primer immunhiányos szindrómák. Szekunder immunhiányos állapotokban, ha a beteg súlyos vagy recidiváló fertőzésben szenved, és az antimikrobiális kezelés hatástalan, és vagy bizonyított specifikus antitest termelési elégtelenség áll fenn, vagy a szérum IgG-szint < 4 g/l. Immunmoduláció felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél: Primer immunthrombocytopeniás purpura (ITP) magas vérzési kockázatú vagy műtét előtt álló betegeknél, a thrombocytaszám korrigálására. Guillain-Barré-szindróma. Kawasaki-betegség (acetilszalicilsavval együtt adva). Krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia (CIDP). Multifocalis motoros neuropathia (MMN). **Adagolás és alkalmazás:** A szubsztitúciós terápiát az immundeficiencia kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell megkezdeni és ellenőrizni. A dózisok nagysága és az adagolási rend a javallattól függ. A szubsztitúciós terápia során az adagot a farmakokinetikai és klinikai választól függően, egyénileg kell meghatározni. Az Intratect intravénás infúzió formájában alkalmazandó. **Ellenjavallat:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakciók, hányinger, ízületi fájdalom, alacsony vérnyomás és középsúlyos deréktáji fájdalom. Ritkán hirtelen vérnyomásesést, vagy kivételesen anaphylaxiás sokkot is okozhat, akkor is, ha a korábbi alkalmazás során nem jelentkeztek túlérzékenységi reakciók. **Kiszerelési egységek:** használatra kész oldat 20 ml-es (1 g), 50 ml-es (2,5 g), 100 ml-es (5g), 200 ml-es (10 g) illetve 10 ml-es (1 g), 50 ml-es (5g), 100 ml-es (10 g), 200 ml-es (20 g) injekciós üvegben. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-20001/01 (1x 20 ml), OGYI-T-20001/02 (1x 50 ml), OGYI-T-20001/03 (1x 100 ml) OGYI-T-20001/04 (1x 200 ml), OGYI-T-20001/05 (1x10 ml) OGYI-T-20001/06 (1x50 ml), OGYI-T-20001/07 (1x100 ml), OGYI-T-20001/08 (1x200 ml). Az alkalmazási előírás engedély száma: OGYEI/46057/2018 OGYEI/46059/2018. Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma: 2019.04.03. Dokumentum lezárásának dátuma: 2019.10.16.

Biotest Hungaria Kft. H-2045 Törökbálint, Torbágy u. 15/A. www.biotest.hu

A vírusok ellenségei: a humán plazmacitoid dendritikus sejtek

Bencze Dóra[1, 2], Fekete Tünde[1], Ágics Beatrix[1, 2], Pázmándi Kitti[1]

[1] Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet
[2] Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) minden évben listát készít a legfenyegetőbb globális egészségügyi problémákról. A 2019-es évi lista több mint felét nem meglepő módon a fertőző vírusos megbetegedésekkel kapcsolatos problémák uralják, úgymint a globális influenzajárvány, a veszélyes, virális fertőzések (Ebola, SARS, Zika, Nipah, MERS-CoV, Dengueláz, HIV-fertőzés) elleni küzdelem, valamint az oltásellenes mozgalom, amely szintén hozzájárulhat a fertőző betegségek terjedéséhez. A 2020-as évi listán pedig minden bizonnyal az első helyre kerülhet a jelenleg is tomboló új koronavírus törzs (SARS-CoV-2) által okozott világjárvány. Napjainkban a globális éghajlatváltozás, a túlnépesedés, az urbanizáció, a fokozott ipari állattartás és a természetes élőhelyek pusztulása miatt létrejövő új zoonósisok sajnos szintén kedveznek az epidémiák, illetve pandémiák kialakulásának. A helyzetet tovább rontja a vírusok magas mutációs rátája, ami miatt könnyen adódnak át a különböző fajok között, illetve rövid időn belül újabb típusaik jelenhetnek meg eltérő fertőzőképességgel és változatos betegséglefolyással.

Szerencsére immunrendszerünk több eleme is képes felvenni a harcot a szervezetünkbe kerülő vírusokkal. A természetes immunitás részeként, az antivirális immunválasz elindításában és szabályozásában kulcsszerepet játszik a dendritikus sejtek egyik ritka alpopulációja, a plazmacitoid dendritikus sejtek (pDS). Professzionális I-es típusú interferon- (IFN-) termelő sejtekként (IPS) egyedi sajátosságuk, hogy vírusfertőzés hatására robusztus mennyiségű I-es típusú IFN termelésére képesek, mely citokin az antivirális válasz legfőbb szolúbilis mediátora. Alacsony sejtszámuk ellenére a vírusfertőzés során termelődött I-es típusú IFN-ek 95%-áért a pDS-ek felelősek. Hiányukban az immunrendszer nem képes a vírusfertőzések megfelelő kontrollálására, amik így perzisztenssé válhatnak.

Jelen összefoglaló közleményünkben szeretnénk röviden bemutatni az egyedülálló tulajdonságokkal rendelkező pDS-ek biológiáját, egyedi antivirális kapacitásuk jelenleg ismert mechanizmusait, illetve szeretnénk rávilágítani arra is, hogy a pDS-ek jelentős antivirális hatásuk mellett számos humán kórkép patogenezisében, illetve patomechanizmusában is szerepet játszhatnak. Így például egyes allergiás kórképek esetében protektív szerepük van, míg a különböző daganatos és autoimmun betegségek progresszióját elősegíthetik. Szeretnénk továbbá betekintést nyújtani a pDS-eket célzó klinikai vizsgálatokba is, melyek ígéretes kezelési lehetőségeket kínálhatnak a pDS-asszociált humán kórképek gyógyítása terén.

Kulcsszavak: plazmacitoid dendritikus sejt, antivirális immunitás, I-es típusú interferon, autoimmunitás, tumor, terápia

ENEMIES OF VIRUSES: HUMAN PLASMACYTOID DENDRITIC CELLS

The World Health Organization (WHO) releases a list of the major threats to global health every year. It is not surprising that in 2019 more than half of the list is comprised of viral infectious disease challenges, such as global influenza pandemic, high-threat pathogens (Ebola, SARS, Zika, Nipah, MERS-CoV, Dengue fever, HIV) and vaccine hesitancy, which threatens to reverse progress made in tackling infectious diseases. Presumably, the novel coronavirus pandemic (caused by the SARS-CoV-2 strain) that is still raging around the world will rise to first place on the 2020 list. Nowadays, global climate change, overpopulation, urbanization, industrialized livestock production and encroachment of wilderness areas provide favorable grounds for the emergence of new zoonotic agents, which can result in outbreaks of epidemics and pandemics. Worsening the situation, viruses have extremely high mutation rates, which on one hand allows them to easily cross species barriers, on the other hand makes possible the rapid generation of viral variants with different pathogenicity and disease progression.

Fortunately, several components of our immune system can fight against viruses. As part of the innate immunity, plasmacytoid dendritic cells (pDC) – a rare subpopulation of dendritic cells – are essential in inducing and regulating antiviral immune responses. As professional type I interferon (IFN)-producing cells (IPC) their unique feature is to secrete large quantities of type I IFNs, the main soluble mediators of antiviral responses. Although pDCs are rare, they produce 95% of

type I IFNs in viral infection. When pDCs are depleted, our immune system is not able to control viral infections, thus viruses are able to establish persistent infections.

In this review, we would like to briefly overview the unique biology of pDCs and the currently known mechanisms behind their special antiviral capacity. In addition, we would like to highlight that besides their outstanding antiviral effects pDCs also play a key role in the pathogenesis and pathomechanisms of several human diseases. While playing a protective role in certain allergic diseases, pDCs contribute to the progression of various tumors and autoimmune diseases. Finally, we summarize the current clinical trials targeting pDCs that could offer promising treatment strategies in pDC-associated diseases.

Keywords: plasmacytoid dendritic cell, antiviral immunity, type I interferon, autoimmunity, tumor, therapy

Bevezetés

A dendritikus sejtek (DS) hivatásos antigénprezentáló sejtekként (APS) az adaptív T-sejtes válaszok elindításában és polarizálásában is meghatározó szerepet töltenek be, így egyedülálló immunmoduláló tulajdonságaiknak köszönhetően ígéretes terápiás célpontok. Jellegzetességük, hogy igen heterogén sejtpopulációt alkotnak, így változatos funkcionális sajátosságokkal rendelkeznek. Főbb altípusaik közé tartoznak a perifériás vérben és a szövetekben is megtalálható myeloid, klasszikus vagy konvencionális DS-ek – melyek lokalizáció, fenotípus és funkció alapján számos altípusra különíthetőek el –, és a korábban lymphoid eredetűnek gondolt plazmacitoid DS-ek (pDS) is [1]. A primer pDS-eket az emberi szervezetből nehéz az in vitro vizsgálatokhoz szükséges mennyiségben szeparálni, mivel a perifériás vérben található mononukleáris sejteknek is mindössze ~0,2–0,8%-át teszik ki [2]. Így egyedi biológiájukról, a konvencionális DS-ekkel szemben, jóval kevesebbet tudunk, holott a pDS-ek fenotípusukban, receptormintázatukban, metabolikus profiljukban, illetve funkcióikban is merőben eltérnek klasszikus konvencionális társaiktól.

Szervezetünkben a pDS-ek az egyedüli olyan sejtek, amelyeket professzionális I-es típusú interferon (IFN) termelő sejtekként (IPS) tartanak számon [3]. Így elmondható, hogy kulcsfontosságú szerepük van az antivirális immunitásban, mivel erőteljes I-es típusú IFN termelésük egyaránt nélkülözhetetlen az akut, valamint a krónikus vírusfertőzések legyőzéséhez. Az utóbbi években azonban egyre több adat támasztja alá, hogy a pDS-ek nem csak „vírusspecifikus" immunsejtek, funkciójuk ennél sokkal összetettebb lehet. A vírusfertőzések leküzdése mellett ugyanis a pDS-ek a különböző baktériumok és gombák elleni gyulladásos immunválaszokban is részt vehetnek, bár ezen funkcióikról még jóval kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre [4]. Ugyanakkor a pDS-ek aktiválódása és effektorfunkcióinak hatásai nemcsak a patogénekkel szembeni protektív immunválaszokban nyilvánulnak meg, hanem számos humán kórkép patogenezisében és patomechanizmusában is kitüntetett szerepet játszanak. Patológiás körülmények között a pDS-ek túlműködése hozzájárulhat autoimmun betegségek kialakulásához, illetve az autoimmun tünetek súlyosbodásához [5, 6]. A tumorok mikrokörnyezetében tanúsított válaszképtelenségük pedig elősegítheti a tumorprogressziót és metasztázisképződést [5, 7, 8]. Ugyanakkor tolerogén sajátosságaiknak köszönhetően allergiás kórképek esetében a hiperszenzitivitási reakciók negatív regulátorai lehetnek [9], mely rávilágít bonyolult és összetett immunológiai funkciójukra, aminek részletesebb feltárása még jelenleg is zajlik.

A pDS-ek biológiája dióhéjban

Az immunrendszer többi sejttípusához hasonlóan a pDS-ek is a csontvelőben keletkeznek haematopoeticus őssejtekből. Fejlődési folyamatuk viszont nagy flexibilitást mutat, így a pDS-ek eredetét illetően számos hipotézis született, és kezdetben a lymphoid előalakokból történő differenciálódásukat tartották valószínűbbnek, lymphocytákra jellemző számos tulajdonságuk miatt. Később azonban bizonyítást nyert, hogy a pDS-ek nemcsak lymphoid, hanem myeloid progenitorból is kifejlődhetnek, sőt, a pDS-prekurzorok ötször gyakrabban fordultak elő a myeloid progenitorok között [10]. Fejlődési flexibilitásuknak köszönhetően a pDS-ek mind a lymphoid, mind a myeloid sejtekre jellemző tulajdonságokat hordoznak, ami nagyban megnehezítette ezen sejttípus beazonosítását is.

A pDS-eket 1958-ban fedezték fel reaktív/neoplasztikus nyirokcsomók szövettani vizsgálata során, viszont ekkor még ezeket a sejteket a patológusok plazmacitoid T-sejteknek nevezték el plazmasejtszerű morfológiájuk és CD4-pozitivitásuk miatt. Későbbi fenotípusos vizsgálat azonban kiderítette, hogy nem expresszálják a T-sejtekre jellemző CD3 koreceptort, viszont megtalálható rajtuk számos myeloid marker, így átkeresztelték őket plazmacitoid monocytákká. Ezt követően 1997-ben Liu és kollégái felfedezték, hogy egy, az általuk jellemzett $CD4^+CD123^+lineage^-$ DS altípus azonos a plazmacitoid monocytákkal, amelyek aktiváció hatására DS-szerű morfológiát vettek fel és képesek voltak a T-sejtek stimulációjára. Ellentétben azonban a monocytaeredetű DS-ekkel, nem Th1, hanem főként Th2 irányba polarizálták a naív $CD4^+$ T-sejteket. Ezen tulajdonságaik alapján az eddig monocytákként leírt sejtek ismét új nevet kaptak, és a DS-ek egyik alpopulációjaként, DS2-ként (DS1-nek a myeloid/konvencionális DS-ek

feleltek meg) kezdtek el hivatkozni rájuk. Végül 1999-ben helyére került a kirakós utolsó darabja is, ugyanis a pDS-eket IPS-ekként azonosították be, melyek virális vagy bakteriális stimulust követően hatalmas mértékű I-es típusú IFN termelésére képesek. Az IPS-eket már a 80-as években leírták, azonban viszonylag kis számuk és sejtkultúrákban gyors apoptózisuk megnehezítette jellemzésüket. Így a legújabb modell szerint az IPS-ek a pDS-ek előalakjai, ezért a pDS-ek IFN-termelő alakjára a plazmacitoid pre-dendritikus sejt elnevezést használjuk. Az IPS-differenciáció végpontját pedig az IFN-termelő képességüket elvesztő, hivatásos APS-ekké váló pDS-ek képviselik, amelyek elnevezésében a „pre" jelzőt már nem szerepeltetjük [11]. A plazmacitoid predendritikus sejtek kicsi, kerek, 8–10 μm átmérőjű sejtek. Kisebbek, mint a monocyták vagy a konvencionális DS-ek, de nagyobbak, mint az aktiválatlan lymphocyták. Plazmasejtszerű morfológiával rendelkeznek, mivel sejtmagjuk excentrikus, vese alakú, valamint kiterjedt, durva felszínű endoplazmatikus retikulumuk a citoszól nagy részét elfoglalja. APS-ekké differenciálódva viszont nyúlványos, DS-szerű alakot vesznek fel [12].

Lokalizációt tekintve a myeloid/konvencionális DS-ekre jellemző, hogy a csontvelőben történő kialakulásukat követően a vérbe és onnan a perifériás szövetekbe vándorolnak, és csak aktiváció hatására kerülnek a nyirokcsomók T-sejtes zónájába. Ezzel ellentétben a pDS-ek nyugalmi körülmények között főként a csontvelőben, a vérben és a nyirokcsomókban tartózkodnak [4]. Fiziológiás körülmények között a periférián, azaz a bőrben, a tüdőben vagy a nyálkahártyában alig találhatók meg. Ugyanakkor fertőzések során a gyulladt szövetekben nagy mennyiségben felszabaduló CXCL12 proinflammatorikus kemokin a pDS-eket a gyulladás helyére vonzza. E kemokiningert követve a pDS-ek vírusfertőzések, úgymint például varicella-zoster, HSV- vagy HPV-fertőzés során infiltrálják a nyálkahártyát vagy a bőrt. Nagyszámú pDS figyelhető meg továbbá a perifériás autoimmun kórképekben is. Psoriasisos és cutan szisztémás lupus erythematosusos (SLE) betegek bőrlaesióiban, rheumatoid arthritises (RA) betegek gyulladt synoviumában, sclerosis multiplexben szenvedők agyi laesióiban, Sjögren-szindrómás betegek nyálmirigyeiben, illetve dermatomyositises páciensek gyulladt izomszövetében is leírták már jelenlétüket. Ezenkívül allergiás betegek orrnyálkahártyájában, kontakt dermatitises bőrben és tumorokban is nagy számban vannak jelen [11]. Ezek alapján elmondható, hogy a pDS-ek, habár alapállapotban nem a periférián, azaz a patogének legfőbb bejutási helyein lokalizálódnak, aktivációjukat követően mégis aktív résztvevői a gyulladásos válaszoknak, illetve sajátos lokalizációs profiljuknak fontos élettani szerepe van, amelyet a későbbiekben részletesen is tárgyalunk.

A természetes immunitás részeként a pDS-ek számos mintázatfelismerő receptort fejeznek ki, melyek közül szelektíven expresszálják endoszómájukban a virális és bakteriális nukleinsavak felismerésére specializálódott Toll-szerű receptor (TLR) 7-et és TLR9-et [4]. A sejtfelszíni TLR-ek közül a humán pDS-ek a TLR1/2, a TLR6 és a TLR10 receptort fejezik ki, melyeken keresztül képesek érzékelni a bakteriális lipoproteineket, és így részt vesznek a Gram-pozitív baktériumok elleni immunválaszban is [2, 13, 14]. A membránkötött TLR-eken kívül a pDS-ekben citoszolikus nukleinsavszenzorok is megtalálhatók. Korábban munkacsoportunk írta le elsőként, hogy előzetes TLR-aktivációt követően a pDS-ekben indukálódik a RIG-I-szerű receptorok (RLR) közé tartozó RIG-I és MDA-5, melyek vírusreplikációs intermedierek felismerésére szakosodtak [15]. Aktív bennük továbbá a citoszolikus DNS-t érzékelő cGAS-STING útvonal is, melynek aktiválása szintén I-es típusú IFN termeléshez vezethet [16]. A NOD-szerű receptorok (NLR) mintázata ugyanakkor pDS-ekben még kevésbé feltárt. Munkacsoportunk eddig a regulatórikus NLR-ek közé tartozó NLRX1 és NLRC5 receptorokat azonosította humán pDS-ekben, melyekről kimutattuk, hogy az RLR-mediált antivirális válaszok negatív szabályozói lehetnek, mivel hiányukban fokozódott a pDS-ek RLR-aktiváció-indukált I-es típusú IFN-termelése [17]. Jelenleg munkacsoportunk azon dolgozik, hogy az inflammaszóma-formáló NLR-ek, úgymint az NLRP3 mintázatát és lehetséges funkcionális aktivitását is feltárja a humán pDS-ekben, ugyanis eddig csak az IL-1α szekrécióját indukáló AIM2 inflammaszóma aktivitást sikerült kimutatni tumorasszociált pDS-ek esetében [18]. A pDS-ek az egyéb sejtfelszíni receptorok közül a C-típusú lektinreceptorok (CLR) családjába tartozó mannóz- és dectin-1-, -2-, -3-receptorokat is kifejezik, valamint megtalálható rajtuk a CD32 scavenger receptor, a CLR-ek közé tartozó BDCA2, illetve a szemaforin családba tartozó BDCA4 (neuropilin-1), mely utóbbi két receptor a pDS-ek specifikus markere is egyben, ami segítségével humán vér- vagy szövetmintákból izolálhatóak [4].

Ha a pDS-ek adaptív immunválaszban betöltött szerepét vizsgáljuk, meg kell állapítanunk, hogy antigénprezentáló képesség tekintetében elmaradnak konvencionális társaiktól. Ugyanakkor hatékonyan mutatják be az endogén antigéneket és az őket megfertőző vírusok peptidjeit MHC I és MHC II molekulákon egyaránt, azonban az exogén antigének prezentálására jóval kisebb mértékben képesek csak. Ennek oka, hogy a pDS-ek nem képesek fagocitózis vagy makropinocitózis során felvenni az exogén antigéneket, ellentétben a „falánkabb" konvencionális DS-ekkel. A pDS-ek főként csak receptormediált endocitózis során vesznek fel exogén antigéneket, mely folyamatban fontos szerepe van például a BDCA2, a DEC205 vagy a CD32 receptoroknak [11]. A pDS-ek kevésbé hatékony antigénprezentáló képessége mögött az MHC II molekulák ciklusának eltérő szabályozása is állhat. Konvencionális DS-ekben az aktiváció későbbi szakaszában a CIITA transzkripciós faktor aktivitása csökken, így az MHC II szintézis is csökken, mely a már kihelyezett MHC II – peptid komplexek sejtfelszínen történő megtartását eredményezi. Az érett konvencionális DS-ek így nagyon hatékonyan képesek felszínükön a már megszintetizált hosszú életű MHC II

molekulákon bemutatni az aktiváció pillanatában felvett exogén antigéneket. Ezzel szemben a pDS-ekben a CIITA transzkripciós faktor nem csendesítődik az aktiváció során, így a pDS-ekben folyamatosan zajlik a rövid életű MHC II molekulák szintézise és peptidekkel való feltöltése, mely az MHC II – peptid komplexek folyamatos kicserélődését és rövid sejtfelszíni jelenlétét eredményezi, mely nem kedvez a hatékony antigénbemutatásnak. Ez előnyös lehet azonban olyan szempontból, hogy a pDS-ek a fertőzés helyszínére érkező T-sejteket mindig az aktuális szöveti állapotról tudják tájékoztatni [11, 19].

A DS-ek igen lényeges tulajdonsága a keresztprezentáció, mely kiemelkedő szerepet játszik a tumorok, illetve a DS-eket nem fertőző intracelluláris kórokozók elleni immunválaszban. A pDS-ek ugyanolyan hatékonysággal keresztprezentálnak antigéneket, mint a többi DS altípus, ugyanakkor, míg a konvencionális DS-ek aktiválatlan állapotban is képesek erre, addig a pDS-ek ehhez előzetes TLR-aktivációt igényelnek [20]. A pDS-ek keresztprezentáló képességét használja ki több tumorellenes terápia is, amit a későbbiekben ismertetünk.

A T-sejt-aktiváció tekintetében a pDS-ek mind tolerogén, mind immunogén sajátosságokkal is rendelkeznek. Az aktiválatlan pDS-ek alig expresszálnak kostimulációs molekulákat (CD80, CD86), így természetesen nem képesek a naiv T-sejtek proliferációját kiváltani, azonban az éretlen pDS-eknek rendkívül meghatározó szerepe van a perifériás tolerancia fenntartásában. Képesek ugyanis antigénspecifikus anergiát és IL-10-termelést indukálni $CD4^+$ T-sejtekben. Konstitutívan expresszálják továbbá az ICOSL-t, amely egyes $FoxP3^+$ regulátor T-sejt (Treg) altípusok túléléséhez, osztódásához és IL-10-termeléséhez elengedhetetlen. Az éretlen pDS-ek tolerogén funkcióját támasztja alá, hogy csökkenthetik a belélegzett allergének által kiváltott gyulladásos választ, orális toleranciát indukálhatnak az allergénekkel szemben, valamint megakadályozhatják az akut graft versus host betegség kialakulását [4, 11]. Aktivált pDS-eken ezzel szemben fokozódik az MHC és kostimulációs molekulák expressziója és képessé válnak a naiv T-sejtek aktivációjára. Az aktivációs szignáloktól függően más-más irányba polarizálhatják a T-sejteket, nagyfokú plaszticitást mutatva ezáltal immunmoduláló képességük terén. TLR7- vagy TLR9-stimuláció hatására IFN-α-t és TNF-α-t szekretáló érett DS-ekké differenciálódnak, majd a naiv $CD4^+$ T-sejteket IFN-γ- és IL-10-termelő T-sejt irányba polarizálják. Alternatív aktivációs stimulusok hatására, úgymint IL-3 vagy IL-3 és CD40L együttes jelenlétében, kevés I-es típusú IFN-t termelnek, de OX40L-expressziójuk nagymértékben fokozódik, amely fenotípus főként az IL-4-et, IL-5-öt és IL-10-et szekretáló Th2 sejtek differenciálódásának kedvez. Az aktivációs szignáltól függetlenül, a pDS-ek mindig létrehoznak egy IL-10-termelő Treg populációt is, mely a Th1 és Th2 irányú polarizációkor is generálódik, aminek oka a pDS-ek érése során fokozott mértékben expresszált ICOSL. Így valószínűsíthető, hogy a pDS-ek rendelkeznek egy intrinsic, negatív szabályozó rendszerrel, mely a túlfokozott immunválasz és ezáltal a nemkívánatos szövetkárosodások elkerülésére hivatott [4, 11].

A pDS-ek mint professzionális „vírusszakértők”

Szervezetünk antivirális válaszának legfőbb szolúbilis koordinátorai az I-es típusú IFN-ek, amik autokrin és parakrin módon hatva olyan sejtszintű és sejtek közötti folyamatokat indítanak el, amelyek megakadályozzák a vírusok terjedését és elősegítik a vírusok, valamint a vírussal fertőzött sejtek eliminációját [21].

Vírusinfekció hatására minden magvas sejtünk képes az I-es típusú IFN-ek termelésére, azonban korántsem lényegtelen, hogy milyen kinetikával és mekkora mennyiségben termelődnek ezek a citokinek. Ahhoz, hogy megértsük, miért a pDS-ek szervezetünk „vírusszakértői”, kezdjünk pár lenyűgöző számadat bemutatásával. Vírusexpozíciót követő 6 órán belül a pDS-ek indukált transzkripciós aktivitásának 60%-át az I-es típusú IFN gének átírása teszi ki. A humán pDS-ek expresszálják az I-es típusú IFN-ek majdnem összes altípusát: az IFN-α-t, IFN-β-t, IFN-λ-t, IFN-ω-t és IFN-τ-t. Vírusstimulust követően a mononukleáris sejtek által termelt I-es típusú IFN-ek 95%-a a pDS-ekből származik, mivel 200–1000-szer több I-es típusú IFN-t képesek termelni, mint bármelyik másik fehérvérsejt. Számszerűsítve elmondható, hogy 1 millió pDS több mint 100 000–200 000 IU-nyi IFN-α termelésére képes, ami azt jelenti, hogy egy pDS-ünk körülbelül 10 pg IFN-α-t termel, ugyanakkor egy monocytánk ennek csak tizedét [3, 22]. Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy hogyan képesek a pDS-ek erre a csúcsteljesítményre. A konvencionális DS-ekkel ellentétben a pDS-ek szelektíven expresszálják endoszómájukban a vírus-RNS és -DNS felismerésére specializálódott TLR7-et és TLR9-et, melyek aktiválódásához köthető a pDS-ek nagymértékű I-es típusú IFN termelése. Ezen receptorok az endoplazmatikus retikulumban érnek, majd transzlokálódnak az endoszomális kompartmentekbe, így a pDS-ek által endocitózissal felvett vagy az autofágia folyamata során a citoszolból az endoszómába kerülő nukleinsavakat érzékelik. Fontos megjegyezni, hogy a TLR-ek által indukált IFN-termelés kiváltásához a pDS-eknek nem kell élő vírussal fertőződniük, még laboratóriumi körülmények között is elég nagy technikai kihívás vírussal megfertőzni egy pDS-t, mivel nagyfokú rezisztenciát mutatnak a vírusfertőzésekkel szemben [4]. A TLR7/9-en keresztüli aktiváció nem igényli élő vírusok jelenlétét, ugyanis inaktivált vírusok is képesek aktiválni a pDS-eket, ha a vírus burka intakt. A virionok endocitózisa mellett, vírussal fertőzött sejttel történő kontaktus is aktiválhatja a pDS-eket, mivel ebben az esetben exoszómákban adódik át a vírus-RNS vagy -DNS [10].

A pDS-ekbe jutó vírusnukleinsavak TLR7/9-en keresztül indukálják a MyD88 adaptor protein aktiválódását, mely az IRF7 transzkripciós faktor foszforilálódásához és sejtmagba történő transzlokációjához vezet, ami elindítja az I-es típusú IFN gének transzkripcióját [4]. A konvencionális DS-ekkel ellentétben, a pDS-ek egyedülálló tulajdonsága, hogy konstitutívan expresszálják az IRF7 transzkripciós faktort, mely lehetővé teszi a TLR7/9 aktiválódása során keletkező multiprotein jelátviteli komplex gyors összeszerelődését. A konvencionális DS-ekben az IRF7 indukálható protein, melynek megjelenéséhez előzetes IFN-β-stimulus szükséges, melyet a vírus által indukált IRF3-aktiváció vált ki. Továbbá szemben a konvencionális DS-ekkel, a pDS-ekben nem található meg az úgynevezett 4E-BP represszor fehérje sem, melynek hiánya lehetővé teszi a konstitutív IRF7-expressziót [10].

Ugyanakkor a pDS-ek nagy mennyiségű I-es típusú IFN termeléséhez nem lenne elegendő csak a konstitutív IRF7-expresszió. Honda és munkatársai írták le először a TLR9-MyD88 útvonal speciális tér- és időbeli szabályozását, mely kizárólag csak a pDS-ekre jellemző. Megfigyelték, hogy a TLR9 ligand, CpG-A felismerését követően, a pDS-ekben ezen nagy, multimer szerkezetű DNS-szakasz még körülbelül 30 percig visszatartásra kerül a korai endoszómákban, míg konvencionális DS-ekben nagyon gyorsan a lizoszómákba transzportálódik. Így a TLR-en keresztüli jelátvitel 30 percig is aktív maradhat, ami lehetővé teszi a hosszan tartó IRF7-indukciót. Ezáltal a CpG-A nagyon jól indukálja az I-es típusú IFN-ek termelődését, azonban az NF-κB útvonal aktivációja és így a pDS-ek érése már kevésbé hatékony. Ugyanakkor a monomer formájú, lineárisabb DNS-struktúrák, mint például a CpG-B, ami szintén TLR9-ligand, már a késői endoszómákban kerül felismerésre, ahol hatékonyan indukálja a gyulladásos citokinek, kemokinek és kostimulációs molekulák szintézisét, elősegítve ezáltal a pDS-ek APS-sé történő differenciálódását is [4]. Kinetikáját tekintve a szintetikus CpG vagy vírusstimulus-indukált IFN-α-szekréció 12 óra körül éri el a csúcsát, majd a következő 48 órában ennek a mennyiségnek már csak a töredékét képesek szekretálni a pDS-ek restimuláció hatására [22].

Munkacsoportunk írta le először, hogy a pDS-ek I-es típusú IFN szekréciója két hullámban, a pDS-ek eltérő szöveti lokalizációjával összhangban és különböző receptorok által koordinálva zajlik [15]. A vírusfertőzés korai fázisában az endoszomális TLR7/9 receptorok aktivációja során megvalósuló, elsődleges, nagy mennyiségű I-es típusú IFN-szekréció felelős a szisztémás antivirális állapot kialakításáért. A szisztémás hatást segíti elő a pDS-ek klasszikus DS-ektől eltérő egyedi lokalizációs profilja is, mely szerint a pDS-ek alapállapotban nem a perifériás szövetekben, azaz a vírusok bejutási helyén tartózkodnak. Így maguk a pDS-ek nem is fertőződnek meg, hanem a vérben vagy nyirokcsomókban érzékelik a vírussal fertőzött sejttörmelékeket, ahol az általuk termelt nagy mennyiségű antivirális citokin a vér- és nyirokáram útján a szervezet minden sejtjéhez eljuthat, segítve ezáltal a szisztémás antivirális állapot kialakítását. A vírusfertőzés második, későbbi szakaszában az TLR-aktivált pDS-ek a vírus bejutásának helyére vándorolnak, ahol már maguk is vírusgazdává válhatnak. A citoszolban replikálódó vírusok felismerését főként az RLR-ek teszik lehetővé a pDS-ekben, melyek megjelenését kizárólag a TLR-aktiváció indukálja a sejtekben. Az RLR-ek aktivációja a mitokondriumasszociált MAVS adaptorproteinen keresztül az NF-κB, valamint az IRF3/7 útvonal aktivációjához vezet, mely a pDS-ek kisebb mértékű I-es típusú IFN termelődését eredményezi, mely egyben a pDS-ek IFN-termelésének késői, azaz második, lokális hulláma [15].

A pDS-ek ezen egyedi, kétfázisú I-es típusú IFN termelő sajátosságának tér- és időbeli szabályozása, valamint finomhangolása tovább erősíti azt a megfigyelést, miszerint a pDS-ek valóban professzionálisak, ha antivirális válaszról van szó. Ezen kifinomult szabályozásban a pDS-ek mitokondriuma játszik központi szerepet. Fiziológiás körülmények között az oxidatív foszforiláció folyamata során folyamatosan termelődnek mitokondriális reaktív oxigéngyökök (mtROS) a sejtekben, melyek nemcsak a sejtek metabolizmusának melléktermékei, hanem jelátviteli útvonalak szabályozó molekulái is lehetnek [23]. Munkacsoportunk igazolta, hogy a sejtaktiváció következtében fokozott mértékben termelődő mtROS negatívan hat a pDS-ek endoszomális TLR-aktiváció-indukált I-es típusú IFN termelésére, ezzel szemben viszont segíti az RLR-mediált I-es típusú IFN választ [24]. Miért ez az ellentétes szabályozás? A pDS-ek TLR-en keresztüli aktivációja szisztémás, nagymértékű IFN-termelést eredményez, mely a sejtek nemkívánatos túlaktiválódásához, az immunológiai tolerancia áttöréséhez vezethet. Ezért előnyös, ha a pDS-ek IFN-termelésük első hullámát mtROS által finomhangolni képesek. A pDS-ek késői antivirális válaszában azonban, amikor a pDS-ek már megfertőződhetnek a vírussal a periférián, szükséges minden, a fertőzés legyőzését támogató trükköt bevetni. Ilyen trükk az, hogy a pDS-ek kihasználják a replikálódó vírusok által indukált, fokozott mtROS-termelődést, és fokozzák saját RLR-aktiváció-mediált lokális antivirális válaszukat [25–27].

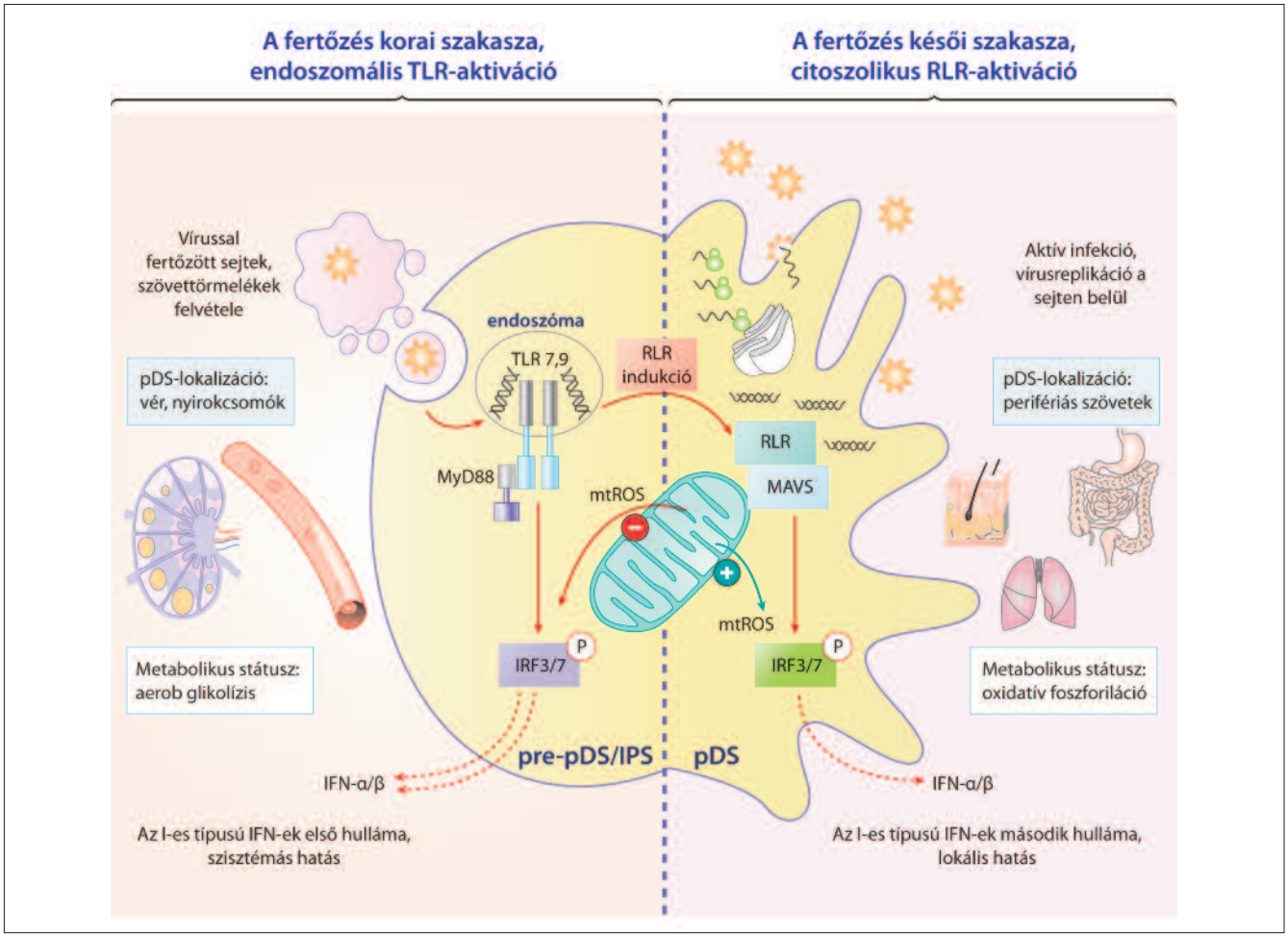
Munkacsoportunk bizonyította azt is, hogy a pDS-ek a TLR-, illetve RLR-aktiváció-indukált metabolikus változásokat is nagymértékben kihasználják a hatékony antivirális válasz érdekében [28]. Ismert jelenség, hogy aktiváció hatására az immunsejtek oxidatív foszforilációról glikolízisre váltanak át, hogy így fedezzék a fokozott fehérjeszintézishez szükséges megnövekedett energiaigényüket. A TLR-aktiváció-indukált glikolitikus tranzíciót a klasszikus DS-ek, illetve a pDS-ek esetén is leírták már [29]. A glikolízis azonban nem csak az immunsejteknek kedvez, sok vírus is igényli replikációjához a gazdasejtekben lezajló glikolitikus tranzíciót [30]. Munkacsoportunk kimutatta, hogy szemben a konvencionális DS-ekkel, a pDS-ek RLR-aktivációja nem glikolízisfüggő. Amíg a pDS-ek TLR-közvetített I-es típusú IFN termelése specifikus glikolízis-

inhibitor jelenlétében felfüggeszthető volt, addig az RLR-mediált válaszok a glikolízis gátlásakor fokozódtak, illetve a pDS-ek mtROS-szintjének emelkedésével jártak együtt. A pDS-ek ezen sajátos metabolikus profilja antivirális válaszuk második fázisában figyelhető tehát meg, amikor is kijutnak a perifériára, ahol megvan az esélye annak, hogy vírussal fertőződjenek meg. Annak érdekében, hogy a vírusfertőzés esélyét minimalizálják, glikolízis helyett az oxidatív foszforilációt részesítik előnyben RLR-aktivációjuk során, mely nem kedvez a vírusok replikációjának, ugyanakkor saját RLR-mediált antivirális válaszukat növeli a fokozott sejtlégzés kapcsán keletkező mtROS révén. A pDS-ek egyedi, két hullámban zajló I-es típusú IFN termelésének jellegzetességeit, illetve szabályozó mechanizmusait az 1. ábrán szemléltetjük.

A pDS-ek nem csak „vírusszakértők”

A pDS-ek úgy élnek a köztudatban, mint csupán „vírusspecifikus” immunsejtek, azonban az utóbbi időben egyre több irodalmi adat mutat rá arra, hogy a vírusokon kívül a baktériumok és gombák elleni immunválaszban is szerepet játszhatnak.

A pDS-ek antibakteriális hatásáról jelenleg keveset tudunk, eddig csak pár vizsgálat foglalkozott a humán pDS-ek baktériumokkal szembeni immunválaszával. Egy tanulmány szerint a Streptococcus pyogenes baktériumnak kitett pDS-ek érési folyamaton mennek keresztül, mely során fokozódik rajtuk a kostimulációs (CD80, CD40) és az MHC II molekulák expressziója, valamint nő a proinflammatorikus citokin (TNF-α, IL-6, IFN-α) és kemokin (CCL3, CXCL8, CXCL10) termelésük. E baktérium hatására képesek továbbá a naiv $CD4^+$ T-sejteket is aktiválni és Th1 irányba polarizálni [31]. A Staphylococcus aureus kapcsán pedig leírták, hogy e baktériumok képesek kiváltani a pDS-ek CD32-mediált aktivációját, mely antigénspecifikus választ is eredményez, ami feltételezhetően fontos szerepet játszik a baktériumok elleni hatékony memóriaválasz kialakításában, így vakcinációs stratégiák alapja is lehet [32].



1. ábra

A pDS-ek I-es típusú IFN-termelésének két hulláma és jellegzetességei

IFN: interferon; IPS: interferontermelő sejt; IRF: interferon regulatórikus faktor; MAVS: mitokondriális antivirális szignalizációs protein; mtROS: mitokondriális reaktív oxigéngyök; MyD88: myeloid differenciációs primer válasz 88; pDS: plazmacitoid dendritikus sejt; RLR: RIG-I-szerű receptor; TLR: Toll-szerű receptor

Érdekes módon a pDS-ek gombák elleni immunválaszáról és antifungális aktivitásuk mechanizmusairól jóval több adat áll rendelkezésre. Romani és kollégái leírták, hogy Aspergillus fumigatus kezelés során a thymosin alpha 1 nevű peptid aktiválódásán keresztül fokozódik a humán pDS-ek receptormediált endocitotikus aktivitása [33]. Később igazolták, hogy a Cryptococcus neoformansból származó mannoproteineket a pDS-ek képesek CLR-eken keresztül felismerni és CpG jelenlétében proinflammatorikus citokinválaszt adni [34], mely egyben bizonyíték volt arra is, hogy pDS-ekben a CLR és TLR9 útvonal szinergizál egymással. Egy másik munkacsoport az Aspergillus fumigatus metilálatlan CpG-motívumokat tartalmazó DNS-éről írta le, hogy TLR9-függő módon válthatja ki a humán és egér-pDS-ek citokintermelését [35].

A pDS-ek direkt antifungális aktivitását először Ramirez-Ortiz és munkatársai bizonyították 2011-ben. Kimutatták ugyanis, hogy a pDS-ek nemcsak felismerni képesek az invazív humán patogén gombát, az Aspergillus fumigatust, hanem a hifázását is megakadályozhatják. Az in vitro körülmények között gombafonalakkal stimulált pDS-ek IFN-α-t és TNF-α-t termeltek, illetve a pDS-ek a hifa felszínéhez tapadtak, és 1 : 10 pDS : gomba aránynál a hifák 40%-os életképesség-csökkenése volt megfigyelhető, a pDS-ek szintén nagymértékű életképesség-csökkenése mellett. Később kiderült, hogy nemcsak az élő pDS-ek, hanem a pDS-ekből készült sejtlizátum is erős antifungális aktivitással rendelkezik. Ezt a kutatók a haldokló pDS-ekből nagy mennyiségben felszabaduló kalprotektin vegyülettel magyarázták, mely gátolja a gombák növekedését [36]. A pDS-ek jelentős antifungális aktivitását in vivo is igazolták, ugyanis a pDS-depletált egerek nem voltak képesek leküzdeni az Aspergillus-fertőzést, mortalitásuk szignifikánsan magasabbnak bizonyult [36]. Később ugyanez a munkacsoport leírta a pDS-ek antifungális hatásának egy másik mechanizmusát is. Felfedezték, hogy a neutrofil granulocytákhoz hasonlóan a pDS-ek is képesek extracelluláris csapda (ET) kibocsátására, melyet a pDS-ek esetében pET-nek neveztek el és a neutrofil (N) ET-hez hasonlóan a pET is DNS-ből és citrullinált hiszton H3-ból állt [37]. Az Aspergillus fumigatus hifákkal inkubált pDS-ek 1%-a bocsátott csak ki pET-et, míg az aktivált neutrofil granulocyták esetében ez az arány körülbelül 5%-ra tehető [37]. Egy másik munkacsoport egy harmadik mechanizmusra is rávilágított, mely szerint az egér- és humán pDS-ek is képesek bekebelezni a Cryptococcus neoformans sejteket és ROS-termelésük révén direkt módon gátolni a gomba növekedését [38].

Ezen irodalmi adatok igazolják, hogy a pDS-ek funkciói jóval sokrétűbbek, mint azt korábban feltételezték, és erős antivirális aktivitásuk mellett egyéb patogének elleni immunválaszokban is helytállnak.

A pDS-ek és az allergia. Barát vagy ellenség?

A pDS-ek több allergiás kórkép patogenezisével és patomechanizmusával is kapcsolatba hozhatók. Jelenlétük jellemző az allergiás betegek orrnyálkahártyájában [39, 40], valamint humán kísérletekből ismert, hogy az allergének inhalációja megnöveli a pDS-számot a légutakban [41, 42]. Allergiás bőrlaesiókban azonban a hiperszenzitivitási reakció típusától függően eltérő lehet a számuk. Kontakt dermatitisben, mely betegség Th1- és $CD8^+$ T-sejt mediált, a bőrlaesiók erősen infiltráltak pDS-ekkel [43]. Ezzel szemben atópiás dermatitisben a gyulladt bőrlaesiókban Th2 citokin túlsúly (IL-4, IL-13) dominál, mely a pDS-ek gyors apoptózisát indukálja, ezért az atópiás laesiókban alacsony pDS-szám figyelhető meg, így ezen betegek fogékonyabbak lehetnek az infekciókra is. Érdekes módon ezzel szemben az atópiás betegek vérében emelkedett a keringő pDS-ek száma, mely kompenzálja a laesiókban elpusztult sejteket [44].

A pDS-ek szerepét allergiás kórképek kapcsán eddig legszéleskörűbben a légutak krónikus gyulladásos megbetegedésével járó asthmában tanulmányozták. Alapesetben a pDS-ek tolerogén tulajdonságaiknak köszönhetően segítenek a tünetek mérséklésében, illetve protektív jellegűek a betegség kialakulását tekintve. Ugyanakkor meg kell említenünk, hogy a vírusinfekciók által kiváltott akut asthmás fellángolások egyik fő okozói a pDS-ek lehetnek, így megítélésük asthmás kórképekben egyelőre vitatott.

Az allergiás asthma eredete gyakran a korai gyermekkorra nyúlik vissza. Az allergiás asthma egérmodelljében megfigyelték, hogy ha a pDS-eket újszülött egerekben depletálták, azok sokkal fogékonyabbak voltak a súlyos allergiás légúti gyulladásra. pDS-transzfer vagy IFN-α adása azonban megakadályozta a gyulladás kialakulását. Kifejlett egerek esetében szintén igazolták, hogy a pDS-ek hiánya sokkal súlyosabb allergiás gyulladáshoz vezetett. A pDS-ek ezen protektív szerepüket az epithelsejtek citokinszekréciójának szabályozása révén fejtették ki. Gátolták a CCL20, GM-CSF és IL-33 szekrécióját, így megakadályozták az allergiás gyulladás kialakulásában szerepet játszó konvencionális DS-ek (cDS2) és természetes-innate lymphoid sejtek (ILC2) légúti infiltrációját, illetve aktiválódását [45].

Ugyanezen munkacsoport asthmás gyermekek köpetében is alacsonyabb pDS-számot és IFN-α-szintet detektált [45]. Arról azonban, hogy van-e különbség a keringő pDS-ek számában egészséges és asthmás felnőttek között, eddig eltérő eredmények születtek [46, 47]. Felnőttekkel ellentétben viszont allergiás asthmában szenvedő gyermekekben konzekvensen megfigyelhető a csökkent pDS-szám. Az első életévükben RSV-vel (respiratory syncytial virus) fertőzött, kórházi ellátást igénylő gyermekek vérében, akikben később asthmát diagnosztizáltak, a pDS-ek száma a normál mennyiség

fele volt [48]. Egy másik vizsgálatban pedig leírták, hogy csecsemőkorban a relatív keringő pDS-hiány rizikófaktora lehet a később megjelenő súlyosabb légúti fertőzéseknek, az asthmás sípoló légzésnek és a definitív asthma diagnózisának [49].

A pDS-ek protektív szerepét ezen kórkép esetében további egérmodellekben végzett megfigyelések is alátámasztják még. Leírták, hogy védőszerepük tolerogén sajátosságaiknak köszönhető, mely révén egyrészt képesek Treg differenciációt indukálni [50–52], másrészt ellenőrzésük alatt tartják az effektor T-sejteket, ugyanis ha a pDS-eket depletálják, akkor a pDS-ek hiánya az antigénspecifikus $CD4^+$ T-sejtek proliferációjához vezet [53]. Egy másik kísérletben az Flt3L-kezelés által indukált, megnövekedett pDS-szám az eozinofil gyulladás csökkenését eredményezte, mely hatás megszüntethető volt, ha a pDS-eket depletálták. Ezekben az esetekben a pDS-ek immunszuppresszív hatása főként PD-L1-függőnek bizonyult, az indolamin-2,3-dioxigenáz- (IDO-) termelés vagy az ICOSL-expresszió nem játszott benne szerepet [54].

Ugyanakkor a vírusfertőzések kapcsán aktiválódott pDS-ek elvesztik protektív tulajdonságukat és tolerogén fenotípusuk háttérbe szorulhat. Ismert, hogy a vírusfertőzések az asthmás fellángolások leggyakoribb okai. Egér pDS-transzfer kísérletekben bizonyították, hogy a Th2-mediált gyulladás ellen csak a naiv egerekből átvitt pDS-ek nyújtanak védelmet, szemben az RSV-vel fertőzött egerekből átvitt pDS-ekkel [55]. Egy másik tanulmány a pDS-eket nevezi meg az asthmás fellángolások okozóiként. Allergiás asthma rhinovirus okozta fellángolásának modelljében megfigyelték, hogy a pDS-ek a tüdőben akkumulálódnak, majd a környező nyirokcsomókban Th2-mediált effektorválaszokat indítanak el. Ha a pDS-eket depletálták, a fellángolás is megszűnt. A pDS-ek gyulladásos fenotípusának kialakításában az IL-25 citokin játszott kulcsszerepet [56]. Az egérmodellben kapott eredményekkel összhangban, asthmás betegekben is magasabb pDS-számot mértek akut fellángolás alatt, a pDS-szám pedig jól korrelált a gyulladás súlyosságával és a további fellángolások kockázatával [56].

A pDS-ek védelmében azonban fontos megemlítenünk, hogy a pDS-ek antivirális válasza Th2-mediált gyulladásos környezetben nem megfelelően működik, mely szintén hozzájárulhat a légúti fertőzések kapcsán tapasztalt asthmás fellángolásokhoz. Érdekes módon ugyanis az allergiás gyulladás során a pDS-ekben a vírusok felismerésében fontos szerepet játszó receptor, azaz a TLR7 expressziójának csökkenése figyelhető meg [57]. TLR7-hiányos egerekben rhinovirusfertőzés kapcsán leírták, hogy a receptor hiányának következtében csökkent IFN-α-szekréció volt detektálható, ami a vírusreplikáció és az eozinofil sejtes beszűrődés növekedésével, továbbá légúti hiperreaktivitással társult. Ez arra enged következtetni, hogy az allergiás gyulladás miatt csökkent TLR7-expresszió pDS-ekben vírusfertőzésekkor a betegség súlyosbodásához vezethet [57]. Ismert továbbá, hogy a Th2 válasz legfőbb izotípusa, az IgE is képes a pDS-ek IFN-α-szekrécióját csökkenteni a nagy affinitású IgE-receptor, az FcεRIα keresztkötésén keresztül, mely Fc-receptor-aktiváció negatívan befolyásolja az IFN-szignalizációs útvonalat. A csökkent IFN-termelés a vírusok ellenei immunválasz károsodásával jár, így a perzisztáló légúti fertőzések az asthma fellángolásának kedveznek [58]. Az IgE-ellenes monoklonális antitest, az omalizumab is többek között a pDS-eken keresztül fejti ki allergiaellenes terápiás hatását, ugyanis az IgE neutralizációja révén növeli a pDS-ek IFN-szekrécióját és csökkenti a sejtfelszíni FcεRIα receptor szintjét a sejteken [58].

Ezek alapján elmondható, hogy alapesetben a magas pDS-szám protektív faktornak bizonyulhat az allergiás kórképek kialakulása terén, mivel a pDS-ek számos tolerogén tulajdonsága előnyös lehet az egészséges Th1-Th2 egyensúly kialakításához és fenntartásához. Ugyanakkor az allergiás gyulladásos környezet hatására megváltozott pDS-funkciók egyes esetekben akár a tünetek súlyosbodásához is vezethetnek.

A pDS-ek sötét oldala autoimmun betegségekben

Ismert, hogy az I-es típusú IFN-eknek meghatározó szerepe van az autoimmun betegségek kialakulásában. Klinikailag bizonyított ugyanis, hogy az IFN-kezelés lupusszerű szindrómát képes előidézni. Az I-es típusú IFN-ek által szabályozott gének megnövekedett expressziójára, azaz túlsúlyára utal továbbá az „interferon gene signature" (IGS) kifejezés is, mely molekuláris ujjlenyomat az autoimmun betegségek jellemzője. Az IGS megfigyelhető többek között SLE-ben, myositisben, RA-ban, sclerodermában szenvedő betegek vérében és/vagy érintett, gyulladt szöveteiben [59]. Így nem meglepő, hogy az IPS-ekként funkcionáló pDS-ek nagy jelentőségűek az autoimmun betegségek patomechanizmusában.

Az IFN-ek pleiotróp hatású vegyületek, amik a szervezet összes immunsejtjére hatnak. A humán monocytákat hatékony APS-sé differenciáltatják, a konvencionális DS-eken fokozzák az antigénprezentációhoz szükséges kostimulációs és MHC molekulák expresszióját. Monocytákat vonzanak a gyulladt szövetekbe, ahol elősegítik makrofágokká történő differenciálódásukat. Az IL-6 citokinnel szinergisztikusan hatva pedig indukálják az érett B-sejtek plazmasejtté történő differenciálódását. Promotálják továbbá a follicularis helper T-sejtek kialakulását, így segítik a B-sejtek izotípusváltását is. A T- és B-sejtek hatékony aktiválásán kívül indukálják a myeloid sejtek BAFF- és APRIL-termelését, amik elengedhetetlenek a B-sejtek és plazmasejtek túléléséhez és a memóriaválasz fenntartásához [60]. Mint látható, az IFN-ek sokrétűen hatnak az immunsejtekre, azonban ezek a hatások mind egy irányba, azaz az immunológiai tolerancia áttörése felé konvergálnak [59].

Az aktivált pDS-eknek, mint az I-es típusú IFN-ek legfőbb

forrásainak, számos autoimmun kórkép patogenezisében és patomechanizmusában nagy jelentősége van. Fontos szerepet játszanak például az I-es típusú diabetes kialakulásában. Erre utal a NOD egérmodellben a pancreasszigetek pDS-infiltrációja, továbbá a humán diabetes kezdeti stádiumában megfigyelhető emelkedett pDS-szám [61, 62]. Továbbá, ha diabeteses egérmodellben a pDS-eket depletáljuk, csökken az insulitis mértéke és a diabetes kialakulásának gyakorisága [63]. A szisztémás sclerosis szintén IGS-sel jellemezhető betegség, melyben a keringő immunkomplexek váltják ki a pDS-ek IFN-α-termelését [64, 65]. E betegek pDS-eire jellemző még, hogy a gyulladásos CXCL4 kemokin termelésük is fokozott, mely a betegség progressziójával korrelál [66]. A betegség állatmodelljében pedig a pDS-ek depléciója megakadályozza vagy visszafordítja a bőr fibrosisát [67]. A pDS-ek speciális szerepét egyéb, bőrérintettséget mutató autoimmun betegség, úgymint a psoriasis kapcsán is igazolták már, ahol a páciensek gyulladt bőrlaesióiban a pDS-ek nagy számban megtalálhatóak [68, 69].

Az RA az egyedüli olyan autoimmun kórkép, ahol a pDS-ek megítélése ambivalens. Régóta ismert, hogy az RA-ban szenvedő betegek vérében alacsony a keringő pDS-ek száma, mivel az aktivált pDS-ek infiltrálják az érintett ízületet és nagy számban megtalálhatóak a synoviumban [70]. Az utóbbi időben azonban egyre több tanulmány támasztja alá ezen pDS-ek tolerogén jellegét RA-ban. A remisszióban lévő betegek perifériás véréből izolált pDS-ek magas IDO-expresszióval jellemezhetők, és képesek a naiv T-sejteket IL-10-termelő Treg sejtekké polarizálni [71]. A keringő pDS-ek transzkriptomikai elemzése is tolerogén funkciójukat erősíti meg [72]. RA egérmodellekben pedig a pDS-ek depletálása súlyosabb ízületi gyulladást eredményezett [73].

A leginkább tanulmányozott pDS-asszociált autoimmun kórkép az SLE, ahol a pDS-ek tolerogén sajátosságainak azonban már nyoma sincs. Ismert, hogy SLE-ben a vérben mért IGS korrelál a betegség aktivitásával és az antinukleáris autoantitestek plazmaszintjével [74, 75]. SLE-ben az I-es típusú IFN-ek fő forrásai a pDS-ek, melyeket a saját nukleinsavakat tartalmazó immunkomplexek aktiválnak, és ezáltal a pDS-ek a vérből a gyulladt szövetekbe (például vese vagy bőr) is kilépnek, ahol tovább súlyosbítják a lokális tüneteket [76, 77]. Lupusos egérmodellek esetében a pDS-ek szerepe a betegség kialakulásában már minden kétséget kizárólag bizonyított. Tcf4-hiányos egerekben, mely gén a pDS-ek fejlődéséhez esszenciális E2-2 transzkripciós faktort kódolja, a pDS-ek nem képesek IFN-α termelésére. Így már a Tcf4 haplodeficientiája esetén is megszűnnek a glomerulonephritis tünetei, illetve eltűnnek a vérben keringő dupla szálú DNS elleni autoantitestek [78]. Egy másik lupusos egérmodellben a tranziens pDS-abláció csökkentette a splenomegaliát, a lymphadenopathiát, a T- és B-sejt-aktivációt, valamint az antinukleáris antitestek szintjét. A tünetek csökkenésével egyidejűleg pedig az IFN-indukált gének expressziója is csökkent [79]. Ezek alapján nem meglepő, hogy humán lupusos kórképek esetében a pDS-ek és az általuk termelt I-es típusú IFN-ek a kezelések célpontjaivá váltak, melyekről a későbbiekben részletesebben is értekezünk.

Elmondható, hogy a pDS-ek kóros túlműködésének háttere is talán SLE-ben a legjobban feltárt az autoimmun kórképek közül. SLE-ben a saját nukleáris komponensek a legfőbb autoantigének. A virális nukleinsavakhoz hasonlóan, ezeket is az endoszomális TLR7-en és TLR9-en keresztül érzékelik a pDS-ek. Önmagukban a saját nukleinsavak nem képesek a pDS-eket nagymértékben aktiválni, ugyanakkor komplexbe kerülve főként IgG izotípusú autoantitestekkel, illetve egyéb, lupusos betegekben túltermelődött proteinekkel, már erős immunstimuláló hatásuk lehet. Az autoantitestekkel immunkomplexet formáló nukleinsavak felvételére a pDS-ek az FcγRIIα (CD32A) receptoraik segítségével képesek [80, 81]. A bekebelezett nukleinsavak az endoszómába kerülnek, ahol a TLR7 és TLR9 aktivációját követően nagy mennyiségű I-es típusú IFN, proinflammatorikus citokin (TNF, IL-6) és kemokin (CXCL8, CXCL10) termelődik [4]. Megfigyelték továbbá, hogy az SLE-s betegekben nemcsak IgG, hanem IgE izotípusú autoantitestek is előfordulhatnak, melyek immunkomplexben ugyanolyan mértékű IFN-választ képesek kiváltani, mint az IgG izotípusúak [82]. A betegek többségében megtalálhatóak, és szintjük korrelál a betegség aktivitásával. Szintjük ugyan alacsonyabb, mint az IgG izotípusé, de azzal együtt szinergisztikusan hatnak, mivel a pDS-eken egyszerre aktiválhatják az FcεRI és FcγRIIa receptorokat, ami révén még több nukleinsav kerülhet felvételre, mely még erősebb TLR9-aktivációhoz vezethet [82].

Ugyanakkor a tolerenciát nem csak a saját nukleinsavból és autoreaktív autoantitestekből álló immunkomplexek törhetik át. A haldokló sejtekből felszabaduló, nukleáris DNS-kötő fehérje, azaz a HMGB1 (high mobility group box 1) is képes komplexeket formálni a saját DNS-molekulákkal, mely a pDS-ek sejtfelszíni RAGE (receptor for advanced glycation end-products) receptoraihoz kötődve szintén IFN-szekréciót eredményez [83]. Továbbá SLE-s betegekben a neutrofil granulocyták nagyobb mértékű NET-ózisa is megfigyelhető. Ezen folyamat során a sejtekből felszabaduló, főként DNS-ből álló extracelluláris fonalak az LL37 kationos antimikrobiális peptiddel alkotnak komplexet, mely megvédi a DNS-t az extracelluláris nukleázoktól. Az ily módon csomagolt DNS hosszabb ideig elérhető a sejtek számára, és TLR9-függő I-es típusú IFN választ vált ki a pDS-ekben is, ami nagyban hozzájárulhat az akut SLE-fellángolásokhoz [84, 85].

A betegség aktivitásától függetlenül a betegek vérében konstitutívan jelen vannak keringő mitokondriális DNS (mtDNS) fragmentek is, mely fontos markere az SLE-s páciensek szövetkárosodással járó gyulladásos folyamatainak, ami az egészséges egyénekre nem jellemző [86]. Munkacsoportunk korábban bizonyította, hogy a szabad formában lévő mtDNS is immunstimuláló hatású a pDS-ekre nézve, mely

stimuláló hatás az mtDNS oxidatív módosítása során fokozható. Mind a natív, mind az oxidált mtDNS LL37 proteinnel komplexben erős aktivátora továbbá a pDS-ek TLR9 általi IFN-termelésének [87]. Ezek alapján tehát elmondható, hogy a nukleinsavak felismerésére specializálódott pDS-ek patológiás körülmények között I-es típusú IFN túltermelésük révén komoly hatással vannak e kórképek tüneteinek kialakulására.

A pDS-ek gyengesége a tumor-mikrokörnyezet

Számos tumor mikrokörnyezetében megtalálhatóak a pDS-ek. Leírták jelenlétüket például melanoma, ovariumcarcinoma, emlőrák, glioma, fej-nyaki daganatok, colorectalis carcinoma, tüdőrák, hepatocellularis carcinoma stromájában is [5, 7, 8].

Ismert, hogy a tumorsejtek saját osztódásukhoz megfelelő mikrokörnyezet létrehozására törekednek maguk körül. Átprogramozzák a környező sejteket, vagy olyan sejteket vonzanak maguk köré, melyek a tumor növekedésének és terjedésének kedveznek [88]. A pDS-ekkel infiltrált tumorok nagyon magas CXCL12- és CCL20-expresszióval jellemezhetők [89–91], a tumorasszociált pDS-ekről pedig kimutatták, hogy nagymértékben expresszálják ezen kemokinek receptorait, a CCR4-et és a CCR6-ot [89, 91], melyek révén a tumorban akkumulálódnak. A tumort infiltráló pDS-ek elősegítik a betegség progresszióját, ugyanis megfigyelték, hogy a magasabb tumorasszociált pDS-szám rosszabb prognózissal jár [92, 93].

DS-ekként a tumor szigorú belső ellenőrzését, illetve felügyeletét várnánk el a pDS-ektől, azonban a tumorasszociált pDS-ek „alvó Csipkerózsikák". Az autoimmun betegségekben megfigyelt hiperaktivált állapottal szemben, a tumorstromában lévő pDS-ek csökkent aktivitással jellemezhetők. Több munkacsoport is leírta már, hogy a tumorasszociált pDS-ek éretlen állapotban vannak, alacsony rajtuk a kostimulációs molekulák (CD86, CD83, CD80) expressziója [90, 94, 95]. A tumorasszociált pDS-ek továbbá csökkent IFN-α-, TNF-α-, IL-6- és IP-10-szekrécióval jellemezhetők. A pDS-ek „éretlenségéért" a tumor- és a stromasejtekből, valamint a tumor mikrokörnyezetében található nekrotikus sejtekből vagy más immunsejtekből felszabaduló különböző immunszuppresszív jellegű faktorok a felelősek, úgymint például az ILT7L, TGF-β, PGE2, IL-3, IL-10, TNF-α, VIP és Wnt5a [5]. Ezek a faktorok a pDS-ekre hatva csökkentik az Flt3, TLR9 és IRF7 fehérjék szintjét, így az erős antitumor hatású IFN-α citokin termelődésének defektusát okozzák [5]. Érdekességképpen megjegyzendő, hogy, mint korábban leírtuk az autoimmun kórképek esetében, a haldokló sejtekből passzívan felszabaduló HMGB1 saját DNS-sel komplexben pDS-aktivációra képes a RAGE receptorokon keresztül. Ugyanakkor a tumoros környezetben aktívan szekrécióra kerülő HMGB1 a RAGE receptoron keresztül alternatív aktivációt idéz elő, mely a pDS-ek IFN-termelésére negatívan hat, és segíti a tolerogén fenotípus kialakulását. Ennek oka az aktívan szekretált forma eltérő megjelenésében keresendő, melyre jellemző a hiperacetiláltság, illetve, hogy nincs DNS-sel komplexben, szemben az SLE-ben megjelenő passzívan szekretált formájával [96, 97].

A tumorstromában lévő mikrokörnyezet tehát a pDS-ek tolerogén jellegét erősíti [98]. Leírták, hogy a tumorasszociált pDS-ek gátolják a CD4+ és CD8+ T-sejtek proliferációját, valamint elősegítik a Treg differenciációt, továbbá az érett Tregek aktiválására is képesek [99]. A pDS-ek nagy mennyiségű IDO-t is termelnek a tumorban, mely szintén erős Treg-aktivátor, viszont az effektor T-sejtekben anergiát okoz [100, 101]. Továbbá magas OX40L- és ICOSL-expresszió jellemző rájuk, mely szintén hozzájárul a tumor számára előnyös mikrokörnyezet fenntartásához [92, 93]. Tehát a tumorasszociált pDS-ek fenotípusukat, illetve funkcióikat tekintve is támogatják a tumorsejtek tumorellenes immunválaszt elkerülő mechanizmusait.

A pDS-ekben ugyanakkor megvan a hatékony tumorellenes immunválasz kiváltásának lehetősége, ami a tumorellenes terápiák ígéretes célpontjaivá teszi őket. Egyrészt a pDS-ek rendelkeznek direkt citotoxikus hatással, ugyanis aktivációt követően képesek lehetnek a tumorsejtek granzim-, illetve TRAIL-függő apoptózisát indukálni [102–104]. Másrészt, indirekt antitumor hatásukat IFN-α-termelés révén fejthetik ki, ami hatékonyan aktiválja a CD8+ T-sejtek és NK-sejtek tumorellenes válaszát [105]. Így pDS-asszociált tumorok esetében fontos terápiás cél a pDS-ek aktiválása, mely felélesztheti értékes direkt, illetve indirekt tumorellenes válaszaikat. Egér melanomamodellben például a szintetikus TLR7 liganddal, azaz imiquimoddal történő kezelés kiváltotta a tumort infiltráló pDS-ek IFN-α-termelését, ami teljes regressziót vagy a tumor méretének szignifikáns csökkenését eredményezte [106, 107]. Szintén egérmelanoma, illetve emlőrák modellben is, a TLR9-agonista, azaz CpG alkalmazása hasonló mechanizmus révén gátolta a tumor növekedését [108].

Továbbá, mint korábban leírtuk, az aktivált pDS-ek nagyon hatékonyan keresztprezentálnak antigéneket, így ezt a tulajdonságukat is ki lehet használni tumorterápia során. Ugyanakkor a tumor mikrokörnyezetében a pDS-ek aktiválatlan állapotban vannak, ezért keresztprezentációs kapacitásuk is alacsony [5]. Intratumorális injekciókban adott TLR-agonisták azonban aktiválják a pDS-ek keresztprezentáló képességét is, kiváltva ezáltal a tumor elleni immunválaszt. Humán *in vitro* kísérleti rendszerben már régebben leírták, hogy ha nanohordozókkal célozzák a pDS-ek specifikus sejtfelszíni receptorait, akkor hatékonyan felveszik és prezentálják az antigéneket $CD4^+$ és $CD8^+$ T-sejteknek egyaránt [109, 110]. Ezen kívül a pDS-vakcinák hatásossága is a keresztprezentáción alapul. Ebben az esetben a perifériás vérből izolált pDS-eket aktiválják, tumorantigénekkel töltik fel, majd a páciensbe visszajuttatva a pDS-ek hatékonyan tudnak tumorantigén-specifikus $CD8^+$ T-sejtes választ indukálni [111]. A csak mono-

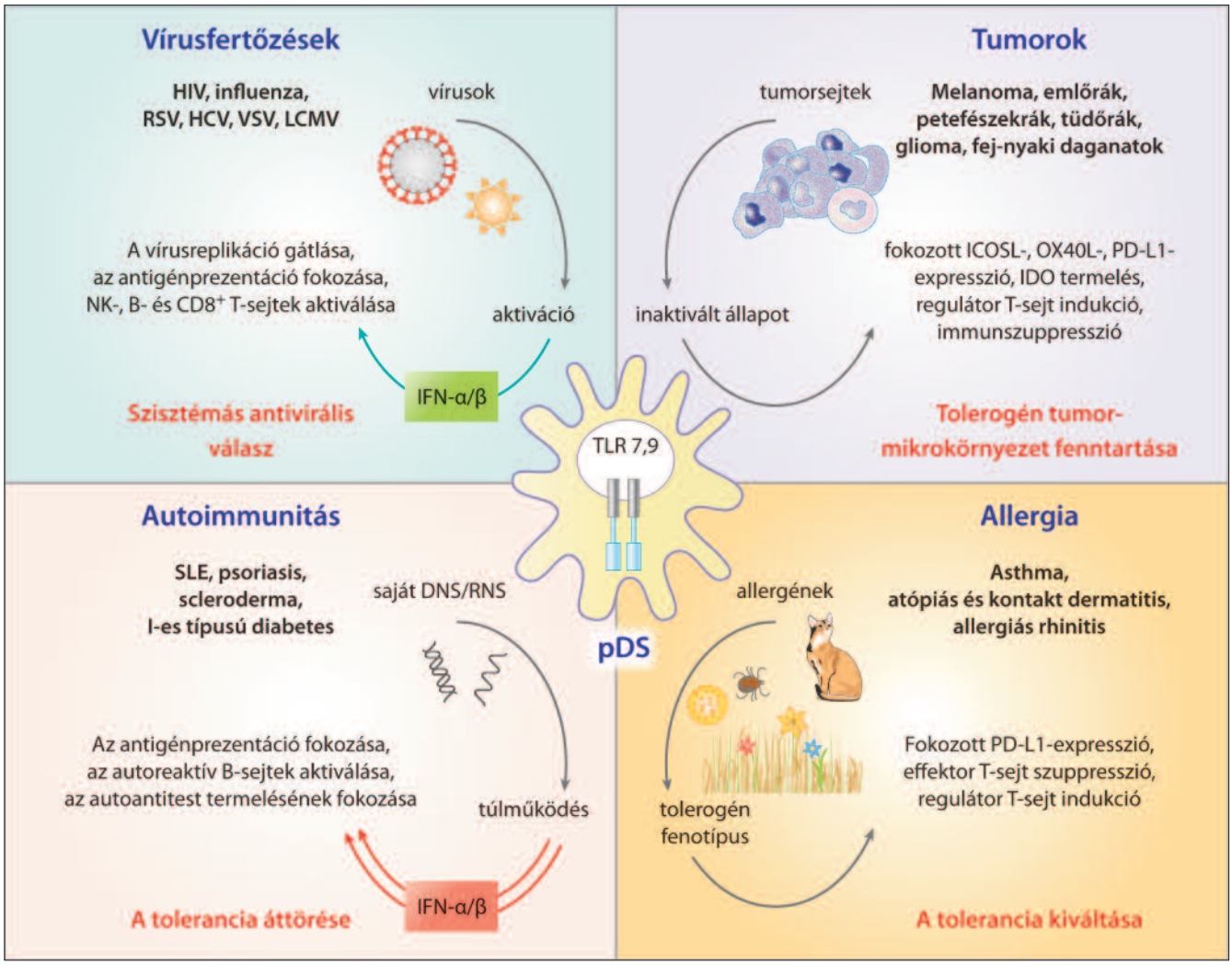
cytaeredetű DS-eket tartalmazó vakcinákkal szemben, a pDS-vakcinák előnye a melanoma terápiájában, hogy szisztémás IFN-választ képesek kiváltani, mely az NK-sejtek aktivációjához vezetve gátolja a tumormetasztázisok kialakulását [105]. Melanoma esetében tehát számos in vitro kísérlet igazolta már, hogy a pDS-ek ígéretes terápiás lehetőséget biztosíthatnak, melyek klinikai felhasználhatóságát az alábbi fejezetben részletezzünk.

A pDS-ek eddig ismertetett humán kórképekben betöltött patológiás szerepét a 2. ábrán foglaljuk össze.

A pDS-ek mint a klinikai terápiák célpontjai

A pDS-eket mint terápiás célpontokat célzó klinikai vizsgálatok két nagy betegségcsoport esetében kecsegtetnek ígéretes gyakorlati felhasználhatósággal. Az egyik ilyen a pDS-ek túlműködésével társult szisztémás autoimmun kórkép, az SLE [6], a másik pedig a tumoros elváltozások közé tartozó melanoma, ahol a pDS-ek alulműködése járul hozzá a betegség progressziójához [7].

Az SLE az orvostudomány mai eszközeivel egyelőre nem gyógyítható, kizárólag a betegség aktivitásának szabályozására, a tünetek csökkentésére van lehetőség. A jelenlegi terápiás megoldások többsége nem specifikus immunszuppresszión alapul, hanem főként glükokortikoid készítmények, illetve citosztatikus szerek alkalmazását foglalja magába, ami a krónikus gyógyszerhasználatból származó toxikus mellékhatások révén irreverzibilis szervkárosodást is okozhat. Az SLE kezelésében a specifikusabb immunszuppressziót célzó terápiák egyik célsejtje az autoreaktív B-sejt. A belimumab monoklonális antitesttel például a B-sejt-aktiváló faktort (BAFF) blokkolhatjuk, míg az off-label használatban lévő anti-CD20



2. ábra

A pDS-ek szerepe humán kórképekben

ICOSL: indukálható T-sejt kostimulátor ligand; IDO: indolamin-2,3-dioxigenáz; IFN: interferon; OX40L: OX40 ligand; PD-L1: programozott halál ligand 1; pDS: plazmacitoid dendritikus sejt; SLE: szisztémás lupus erythematosus; TLR: Toll-szerű receptor

monoklonális antitesttel, azaz a rituximabbal a B-sejteket depletálhatjuk, csökkentve ezáltal az autoantitest-termelődést a betegekben [6]. Az utóbbi időben azonban a B-sejtek mellett a pDS-ek is előtérbe kerültek mint terápiás célpontok, mivel, mint korábban tárgyaltuk, kóros hiperaktiváltságuk központi szerepet játszik az SLE patomechanizmusában. Jelenleg főleg blokkoló monoklonális antitestekkel folynak klinikai vizsgálatok, melyek magukat a pDS-eket, az általuk termelt IFN-α citokint vagy annak receptorát célozzák. A legígéretesebb ebben a csoportban az IFNAR1 receptort blokkoló anifrolumab [112], de kecsegtetőek a sejtfelszíni pDS-receptorokat (BDCA2, ILT7) célzó BIIB059 és MEDI7734 monoklonális ellenanyagok is [113]. Az endoszomális TLR útvonalakat gátló inhibitormolekulákkal (CPG-52365, PF-06650833) is folyamatban vannak vizsgálatok [114], melyek nemcsak az IFN-α-szekréció gátlására hivatottak, hanem a pDS-ek egyéb funkcióit is gátolhatják, úgymint a proinflammatorikus citokinek (TNF, IL-6), a III-as típusú IFN-ek (IFN-λ1, IFN-λ2, IFN-λ3, IFN-λ4), valamint a kemokinek szekrécióját, illetve a pDS-ek antigénprezentációját. Egy IIb fázisú vizsgálatban továbbá aktív immunizációval szüntették meg az SLE-ben megfigyelhető IFN-túlsúlyt [115]. Ez esetben az IFN-α-Kinoid nevű vakcinát alkalmazták, ami inaktivált, rekombináns humán IFN-α2b-ből és egy helper T-sejt karrier fehérjéből (keyhole limpet haemocyanin) áll. A vakcina szinte az összes betegben erős poliklonális immunogén választ indukált az IFN-α citokin ellen, valamint az IGS jellemzők is csökkentek [115].

A másik nagy betegségcsoport, ahol a pDS-ek terápiás felhasználást nyerhetnek, illetve már klinikai vizsgálatok is folyamatban vannak, a metasztatikus melanomák csoportja. E kórképek esetében a nemrég bevezetett anti-CTLA-4 és anti-PD-1 immunterápiák szignifikáns mértékben növelték a betegek túlélését, azonban a kezelésre adott válasz jelentős mértékben függ az adott beteg immunrendszerének állapotától, veleszületett immunitásának hatékony működésétől [7]. DS-ekként a pDS-ek a veleszületett és az adaptív immunválaszok összekötői, így hatékony tumorellenes választ indukálhatnának. Az átprogramozott, tumorasszociált pDS-ek azonban éretlen fenotípust és tolerogén funkciókat mutatnak, mellyel immunszuppressziót közvetítenek a tumor-mikrokörnyezetben. Tehát ellentétben az SLE-vel, daganatos betegségek esetén a pDS-ek reaktivációjára van szükség a hatékony tumorellenes válasz kialakításához.

Az imiquimodot, mint a pDS-ek specifikus TLR7-agonistáját, már régóta használják basalsejtes carcinoma kezelésére, jelenleg pedig folynak a vizsgálatok, hogy alkalmas lehet-e a melanoma terápiájára is. Bizakodásra ad okot, hogy helyi imiquimodkezelést monobenzonnal kombinálva sikerült a betegek felében a cutan metasztázisok lokális regresszióját elérni [116]. Vakcinaadjuvánsként használva pedig leírták, hogy az imiquimod képes az aktivált és tumorantigénekkel feltöltött pDS-ek tumorinfiltrációját is segíteni [117]. További lehetőség a TLR9-agonisták alkalmazása monoterápiában vagy checkpointinhibitorokkal kombinálva [118-120]. Ígéretes például a PF-3512676 nevű oligodeoxinukleotid subcutan vagy cutan melanoma metasztázisába történő injektálása, mely fokozott pDS-aktivációval, azaz a CD86 és MHC II molekulák expressziójának emelkedésével jár a sejtek felszínén [119].

A melanoma terápiájában pDS-alapú vakcinákat is kipróbáltak már, mely során, mint korábban leírtuk, az aktivált pDS-ek hatékony keresztprezentáló képességét használják ki. Egy vizsgálat során a melanomás betegek perifériás véréből izolált autológ pDS-eket in vitro körülmények között aktiválták, feltöltötték melanomaasszociált peptidekkel (gp100 és tirozináz), majd a nyirokcsomóba injektálták [111]. A vakcina képes volt szisztémás I-es típusú IFN és tumorantigén-specifikus $CD8^+$ T-sejt választ kiváltani. Kemoterápiával összehasonlítva, a vakcina alkalmazása megnövelte a páciensek túlélését [111]. Két másik preklinikai vizsgálat is foglalkozik jelenleg pDS vakcinák alkalmazásával [121, 122]. Kimutatták, hogy a melanomaantigénekkel feltöltött allogén pDS-ek is képesek a tumorspecifikus T-sejtek aktiválására, így lehetővé téve az adoptív sejtes immunterápiát is [121, 122].

A pDS-eket célzó ígéretes klinikai vizsgálatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Összefoglaló megjegyzések

Egy évvel ezelőtt, azaz 2019-ben volt 20 éve, hogy a pDS-eket IPS-ekként azonosították, mellyel a pDS-ek mai napig is használatos elnevezése is megszületett. Az elmúlt évek pDS-ekkel foglalkozó kutatásai révén rendkívül plasztikus, a mikrokörnyezetből érkező jelek hatására gyorsan fenotípust és funkciót váltani képes immunsejtet ismerhettünk meg, mely immunogén és tolerogén tulajdonságokkal is rendelkezik. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy számos feltáratlan terület van még a pDS-kutatás terén. Ugyanis plaszticitásukból eredő egyedi tulajdonságaiknak köszönhetően sok esetben nem úgy viselkednek, mint a jóval átfogóbban tanulmányozott klasszikus, myeloid, konvencionális társaik, így az ezen sejtek esetében feltárt DS-funkciók, illetve mechanizmusok merőben eltérőek lehetnek, és nem terjeszthetők ki a pDS-ekben zajló folyamatokra. Ami bizonyos, hogy a pDS-ek utolérhetetlen profizmussal rendelkeznek az I-es típusú IFN termelésben, és ezáltal az antivirális válaszban. Ugyanakkor megtanultuk azt is, hogy a pDS-ek nemcsak vírusspecifikus immunsejtek, hanem több humán kórkép kialakulásában is alapvető szerepet játszanak. A jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok, melyek a pDS-eket mint terápiás célpontokat célozzák, ígéretes eredményekkel kecsegtetnek, és főként az autoimmun és daganatos betegségek kezelésében számíthatunk áttörésre. Így valószínűleg nem alaptalan feltételezni azt, hogy nemsokára eljuthatunk a pDS-ek transzlációs alkalmazásáig is.

1. táblázat. **A pDS-eket, valamint a TLR7/9 és IFN útvonalat célzó klinikai vizsgálatok**

Gyógyszerjelölt	Célpont	Hatásmechanizmus	Betegség	Státusz	NCT azonosító	Referencia
Anifrolumab	IFNAR1	Blokkoló antitest	SLE	Fázis III	NCT02446912	[112]
Anifrolumab	IFNAR1	Blokkoló antitest	Lupus nephritis	Fázis II	NCT02547922	–
Sifalimumab	IFN-α	Blokkoló antitest	SLE	Fázis II	NCT01283139	[123]
Rontalizumab	IFN-α	Blokkoló antitest	SLE	Fázis II	NCT00962832	[124]
BIIB059	BDCA2	Funkcionális antagonista antitest	SLE, CLE	Fázis II	NCT02847598 NCT02106897	[113]
MEDI7734	ILT7	pDS-depletáló antitest (ADCC)	DM, PM, Sjögren, SLE, SSc	Fázis I	NCT00547014	–
CPG-52365	TLR7/8/9	Inhibitor	SLE	Fázis I	NCT00547014	–
PF-06650833	IRAK4	Inhibitor	SLE	Fázis I	NCT02485769	[114]
IFN-α-Kinoid	IFN-α	Vakcina	SLE	Fázis IIb	NCT02665364	[115]
Imiquimod + monobenzon	TLR7	TLR7-agonista	Melanoma	Fázis II	–	[116]
Imiquimod + NY-ESO-1	TLR7	TLR7-agonista + peptidalapú vakcináció	Melanoma	Fázis I	NCT00142454	[117]
PF-3512676	TLR9	TLR9-agonista	Melanoma Basalioma	Fázis I	–	[118]
PF-3512676	TLR9	TLR9-agonista	Melanoma	Fázis II	–	[119]
SD-101 + pembrolizumab	TLR9 PD-1	TLR9-agonista + CPi	Melanoma Fej-nyaki laphámsejtes daganatok	Fázis I/II	NCT02521870	[120]
IMO-2125 + ipilimumab	TLR9 CTLA-4	TLR9-agonista + CPi	Melanoma	Fázis III	NCT03445533	–
PegIFN-2b + pembrolizumab	IFNAR1 PD-1	IFN-α + CPi	Melanoma Vesesejtes carcinoma	Fázis Ib	NCT02089685	[125]
HLA-A2.1$^+$ pDS vagy moDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Melanoma	Fázis I	NCT01690377	[111]
HLA-A0201$^+$ pDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Melanoma	Preklinikai	–	[121]
HLA-A0201$^+$ pDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Melanoma	Preklinikai	–	[122]
HLA-A0201$^+$ pDS	Tumorspecifikus T-sejt	pDS vakcina	Kasztráció-rezisztens prostata-daganat	Fázis IIa	NCT02692976	[126]

CLE: cutan lupus erythematosus; CPi: checkpointinhibitor; DM: dermatomyositis; PM: polymyositis; SLE: szisztémás lupus erythematosus; SSc: szisztémás sclerosis

Köszönetnyilvánítás: A tudományos munka az NKFIH FK 128294, a GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek, az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíj és az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 és ÚNKP-19-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság programjának támogatásával készült.

IRODALOM

[1] Patente TA, et al.: Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. Front Immunol 2019; 9(3176).

[2] Kadowaki N, et al: Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. J Exp Med 2001; 194(6): 863-9.

[3] Siegal F, et al: The Nature of the Principal Type 1 Interferon-Producing Cells in Human Blood. Science (New York, N.Y.) 1999; 284: 1835-7.

[4] Swiecki M, Colonna M: The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. Nat Rev Immunol 2015; 15(8): 471-85.

[5] Li S, et al: Disease-Associated Plasmocytoid Dendritic Cells. Front Immunol 2017; 8: 1268.

[6] Panda SK, Kolbeck R, Sanjuan MA: Plasmocytoid dendritic cells in autoimmunity. Curr Opin Immunol 2017; 44: 20-25.

[7] Monti M, et al: Human Plasmocytoid Dendritic Cells and Cutaneous Melanoma. Cells 2020; 9(2): 417.

[8] Mitchell D Chintala S, Dey M: Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. Journal of Neuroimmunology 2018; 322: 63-73.

[9] Vroman H, Hendriks RW, Kool M: Dendritic Cell Subsets in Asthma: Impaired Tolerance or Exaggerated Inflammation? Front Immunol 2017; 8(941).

[10] Reizis B: Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. Immunity 2019; 50(1): 37-50.

[11] Lande R, Gilliet M: Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. Ann N Y Acad Sci 2010; 1183: 89-103.

[12] Liu Y-J, IPC: Professional Type 1 Interferon-Producing Cells and Plasmacytoid Dendritic Cell Precursors. Annual Review of Immunology 2005; 23(1): 275-306.

[13] Hasan U, et al: Human TLR10 is a functional receptor, expressed by B cells and plasmacytoid dendritic cells, which activates gene transcription through MyD88. J Immunol 2005; 174(5): 2942-50.

[14] Raieli S, et al: TLR1/2 orchestrate human plasmacytoid predendritic cell response to gram+ bacteria. PLOS Biology 2019; 17(4): e3000209.

[15] Szabo A, et al: TLR ligands upregulate RIG-I expression in human plasmacytoid dendritic cells in a type I IFN-independent manner. Immunol Cell Biol 2014; 92(8): 671-8.

[16] Bode C, et al: Human plasmacytoid dendritic cells elicit a Type I Interferon response by sensing DNA via the cGAS-STING signaling pathway. European Journal of Immunology 2016; 46(7): 1615-1621.

[17] Fekete T, et al: Regulatory NLRs Control the RLR-Mediated Type I Interferon and Inflammatory Responses in Human Dendritic Cells. Front Immunol 2018; 9: 2314.

[18] Sorrentino R, et al: Human Lung Cancer–Derived Immunosuppressive Plasmacytoid Dendritic Cells Release IL-1α in an AIM2 Inflammasome-Dependent Manner. The American Journal of Pathology 2015; 185(11): 3115-3124.

[19] Villadangos JA, Young L: Antigen-presentation properties of plasmacytoid dendritic cells. Immunity 2008; 29(3): 352-61.

[20] Oberkampf M, et al: Mitochondrial reactive oxygen species regulate the induction of CD8+ T cells by plasmacytoid dendritic cells. Nature Communications 2018; 9(1): 2241.

[21] Stetson DB, Medzhitov R: Type I Interferons in Host Defense. Immunity 2006; 25(3): 373-381.

[22] Ito T, et al: Specialization, kinetics, and repertoire of type 1 interferon responses by human plasmacytoid predendritic cells. Blood 2006; 107(6): 2423-2431.

[23] Chen Y, Zhou Z, Min W: Mitochondria, Oxidative Stress and Innate Immunity. Front Physiol 2018; 9: 1487.

[24] Agod Z, et al: Regulation of type I interferon responses by mitochondria-derived reactive oxygen species in plasmacytoid dendritic cells. Redox Biol 2017; 13: 633-645.

[25] Ivanov AV, et al: Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 8910396.

[26] Lin X, et al: The Influenza Virus H5N1 Infection Can Induce ROS Production for Viral Replication and Host Cell Death in A549 Cells Modulated by Human Cu/Zn Superoxide Dismutase (SOD1) Overexpression. Viruses 2016; 8(1).

[27] Machida K, et al: Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation. J Virol 2006; 80(14): 7199-207.

[28] Fekete T, et al: Human Plasmacytoid and Monocyte-Derived Dendritic Cells Display Distinct Metabolic Profile Upon RIG-I Activation. Front Immunol 2018; 9: 3070.

[29] O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J: A guide to immunometabolism for immunologists. Nature Reviews Immunology 2016; 16(9): 553-565.

[30] Sanchez EL, Lagunoff M: Viral activation of cellular metabolism. Virology 2015; 479-480: 609-618.

[31] Veckman V, Julkunen I: Streptococcus pyogenes activates human plasmacytoid and myeloid dendritic cells. J Leukoc Biol 2008; 83(2): 296-304.

[32] Parcina M, et al: Staphylococcus aureus-Induced Plasmacytoid Dendritic Cell Activation Is Based on an IgG-Mediated Memory Response. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 2008, 181: 3823-33.

[33] Romani L, et al: Thymosin alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling. Blood 2004; 103(11): 4232-9.

[34] Dan JM, et al: Cooperative stimulation of dendritic cells by Cryptococcus neoformans mannoproteins and CpG oligodeoxynucleotides. PLoS One 2008; 3(4): e2046.

[35] Ramirez-Ortiz ZG, et al: Toll-like receptor 9-dependent immune activation by unmethylated CpG motifs in Aspergillus fumigatus DNA. Infect Immun 2008; 76(5): 2123-9.

[36] Ramirez-Ortiz ZG, et al: A nonredundant role for plasmacytoid dendritic cells in host defense against the human fungal pathogen Aspergillus fumigatus. Cell Host Microbe 2011; 9(5): 415-24.

[37] Loures FV, et al: Recognition of Aspergillus fumigatus hyphae by human plasmacytoid dendritic cells is mediated by dectin-2 and results in formation of extracellular traps. PLoS Pathog 2015; 11(2): e1004643.

[38] Hole CR, et al: Antifungal Activity of Plasmacytoid Dendritic Cells against Cryptococcus neoformans In Vitro Requires

Expression of Dectin-3 (CLEC4D) and Reactive Oxygen Species. Infect Immun 2016; 84(9): 2493-504.
[39] Jahnsen FL, et al: Experimentally induced recruitment of plasmacytoid (CD123high) dendritic cells in human nasal allergy. J Immunol 2000; 165(7): 4062-8.
[40] Reinartz SM, et al: Dendritic Cell Subsets in Oral Mucosa of Allergic and Healthy Subjects. PLoS One 2016; 11(5): e0154409.
[41] Bratke K, et al: Dendritic cell subsets in human bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen challenge. Thorax 2007; 62(2): 168-75.
[42] Dua B, et al: Myeloid and plasmacytoid dendritic cells in induced sputum after allergen inhalation in subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(1): 133-9.
[43] Bangert C, et al: Immunopathologic features of allergic contact dermatitis in humans: participation of plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of the disease? J Invest Dermatol 2003; 121(6): 1409-18.
[44] Wollenberg A, et al: Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol 2002; 119(5): 1096-102.
[45] Wu M, et al: Plasmacytoid dendritic cell deficiency in neonates enhances allergic airway inflammation via reduced production of IFN-α. Cellular & Molecular Immunology 2019.
[46] Wright AKA, et al: Toll-like receptor 9 dependent interferon-α release is impaired in severe asthma but is not associated with exacerbation frequency. Immunobiology 2015; 220(7): 859-864.
[47] Spears M, et al: Peripheral blood dendritic cell subtypes are significantly elevated in subjects with asthma. Clin Exp Allergy 2011; 41(5): 665-72.
[48] Silver E, et al: Lower levels of plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood are associated with a diagnosis of asthma 6 yr after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Allergy Immunol 2009; 20(5): 471-6.
[49] Upham JW, et al: Plasmacytoid dendritic cells during infancy are inversely associated with childhood respiratory tract infections and wheezing. J Allergy Clin Immunol 2009; 124(4): 707-13.e2.
[50] de Heer HJ, et al: Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen. J Exp Med 2004; 200(1): 89-98.
[51] Lewkowich IP, et al: CD4+CD25+ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function. J Exp Med 2005; 202(11): 1549-61.
[52] Oriss TB, et al: Dynamics of dendritic cell phenotype and interactions with CD4+ T cells in airway inflammation and tolerance. J Immunol 2005; 174(2): 854-63.
[53] Takagi H, et al: Plasmacytoid dendritic cells are crucial for the initiation of inflammation and T cell immunity in vivo. Immunity 2011; 35(6): 958-71.
[54] Kool M, et al: An anti-inflammatory role for plasmacytoid dendritic cells in allergic airway inflammation. J Immunol 2009; 183(2): 1074-82.
[55] Tsuchida T, et al: Effect of respiratory syncytial virus infection on plasmacytoid dendritic cell regulation of allergic airway inflammation. Int Arch Allergy Immunol 2012; 157(1): 21-30.
[56] Chairakaki AD, et al: Plasmacytoid dendritic cells drive acute asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2018; 142(2): 542-556.e12.
[57] Hatchwell L, et al: Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. Thorax 2015; 70(9): 854-61.
[58] Gill MA, et al: Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(5): 1735-1743.e9.
[59] Rönnblom L, Eloranta M-L: The interferon signature in autoimmune diseases. Current Opinion in Rheumatology 2013; 25(2): 248-253.
[60] Di Domizio J, Cao W: Fueling autoimmunity: type I interferon in autoimmune diseases. Expert Rev Clin Immunol 2013; 9(3): 201-10.
[61] Allen JS, et al: Plasmocytoid dendritic cells are proportionally expanded at diagnosis of type 1 diabetes and enhance islet autoantigen presentation to T-cells through immune complex capture. Diabetes 2009; 58(1): 138-45.
[62] Diana J, et al: Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes. Nat Med 2013; 19(1): 65-73.
[63] Hansen L, et al: E2-2 Dependent Plasmacytoid Dendritic Cells Control Autoimmune Diabetes. PLoS One 2015; 10(12): e0144090.
[64] Eloranta ML, et al: Type I interferon system activation and association with disease manifestations in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1396-402.
[65] Kim D, et al: Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis. Arthritis Rheum 2008; 58(7): 2163-73.
[66] van Bon L, et al: Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. N Engl J Med 2014; 370(5): 433-43.
[67] Ah Kioon MD, et al: Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. Sci Transl Med 2018; 10(423).
[68] Glitzner E, et al: Specific roles for dendritic cell subsets during initiation and progression of psoriasis. EMBO Mol Med 2014; 6(10): 1312-27.
[69] Albanesi C, et al: Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. Autoimmunity 2010; 43(3): 215-219.
[70] Nehmar R, et al: Therapeutic Perspectives for Interferons and Plasmacytoid Dendritic Cells in Rheumatoid Arthritis. Trends Mol Med 2018; 24(4): 338-347.
[71] Kavousanaki M, et al: Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans: Induction of interleukin-10–producing treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy. Arthritis & Rheumatism 2010; 62(1): 53-63.
[72] Cooles FAH, et al: Phenotypic and Transcriptomic Analysis of Peripheral Blood Plasmacytoid and Conventional Dendritic Cells in Early Drug Naïve Rheumatoid Arthritis. Frontiers in Immunology 2018; 9(755).
[73] Nehmar R, et al: Therapeutic Modulation of Plasmacytoid Dendritic Cells in Experimental Arthritis. Arthritis & Rheumatology 2017; 69(11): 2124-2135.

[74] Baechler EC, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2003; 100(5): 2610-2615.
[75] Bennett L, et al: Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. Journal of Experimental Medicine 2003; 197(6): 711-723.
[76] Tucci M, et al: Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: Role of interleukin-18. Arthritis and Rheumatism 2008; 58(1): 251-262.
[77] Wenzel J, Tüting T: An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in "interface dermatitis". Journal of Investigative Dermatology 2008; 128(10): 2392-2402.
[78] Sisirak V, et al: Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. Journal of Experimental Medicine 2014; 211(10): 1969-1976.
[79] Rowland SL, et al: Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. Journal of Experimental Medicine 2014; 211(10): 1977-1991.
[80] Marshak-Rothstein A: Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. Nature Reviews Immunology 2006; 6(11): 823-835.
[81] Lövgren T, et al: Induction of interferon-α production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. Arthritis and Rheumatism 2004; 50(6): 1861-1872.
[82] Henault J, et al: Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity. Nature Immunology 2016; 17(2): 196-203.
[83] Tian J, et al: Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. Nature Immunology 2007; 8(5): 487-496.
[84] Garcia-Romo GS, et al: Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. Sci Transl Med 2011; 3(73): 73ra20.
[85] Lande R, et al: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature 2007. 449(7162): 564-569.
[86] Venhoff N, Lebrecht JTD, Foocharoen C, et al: Circulating mitochondrial DNA copy numbers as a highly sensitive diagnostic marker of systemic lupus erythematosus and an independent predictor of SLE activity. Arthritis Rheum 2011. 63.
[87] Pazmandi K, et al: Oxidative modification enhances the immunostimulatory effects of extracellular mitochondrial DNA on plasmacytoid dendritic cells. Free Radical Biology and Medicine 2014; 77: 281-290.
[88] Werb Z, Lu P: The Role of Stroma in Tumor Development. Cancer J, 2015. 21(4): p. 250-3.
[89] Zou, W., et al., Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. Nat Med 2001; 7(12): 1339-46.
[90] Vermi W, et al: Recruitment of immature plasmacytoid dendritic cells (plasmocytoid monocytes) and myeloid dendritic cells in primary cutaneous melanomas. J Pathol 2003; 200(2): 255-68.
[91] Charles J, et al: Characterization of circulating dendritic cells in melanoma: role of CCR6 in plasmacytoid dendritic cell recruit-ment to the tumor. J Invest Dermatol 2010; 130(6): 1646-56.
[92] Conrad C, et al: Plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression in ovarian cancer via ICOS costimulation of Foxp3(+) T-regulatory cells. Cancer Res 2012; 72(20): 5240-9.
[93] Aspord C, et al: Plasmacytoid dendritic cells support melanoma progression by promoting Th2 and regulatory immunity through OX40L and ICOSL. Cancer Immunol Res 2013; 1(6): 402-15.
[94] Beckebaum S, et al: Increased levels of interleukin-10 in serum from patients with hepatocellular carcinoma correlate with profound numerical deficiencies and immature phenotype of circulating dendritic cell subsets. Clin Cancer Res 2004; 10(21): 7260-9.
[95] Perrot I, et al: Dendritic cells infiltrating human non-small cell lung cancer are blocked at immature stage. J Immunol 2007; 178(5): 2763-9.
[96] Popovic PJ, et al: High Mobility Group B1 Protein Suppresses the Human Plasmacytoid Dendritic Cell Response to TLR9 Agonists. The Journal of Immunology 2006; 177(12): 8701-8707.
[97] Demoulin S, et al: HMGB1 secretion during cervical carcinogenesis promotes the acquisition of a tolerogenic functionality by plasmocytoid dendritic cells. International Journal of Cancer 2015; 137(2): 345-358.
[98] Hartmann E, et al: Identification and functional analysis of tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells in head and neck cancer. Cancer Res 2003; 63(19): 6478-87.
[99] Sharma MD, et al: Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. J Clin Invest 2007; 117(9): 2570-82.
[100] Munn DH, et al: Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes. J Clin Invest 2004; 114(2): 280-90.
[101] Watkins SK, et al: FOXO3 programs tumor-associated DCs to become tolerogenic in human and murine prostate cancer. J Clin Invest 2011; 121(4): 1361-72.
[102] Bratke K, et al: Functional expression of granzyme B in human plasmocytoid dendritic cells: a role in allergic inflammation. Clin Exp Allergy 2010; 40(7): 1015-24.
[103] Kalb ML, et al: TRAIL(+) human plasmacytoid dendritic cells kill tumor cells in vitro: mechanisms of imiquimod- and IFN-alpha-mediated antitumor reactivity. J Immunol 2012; 188(4): 1583-91.
[104] Stary G, et al: Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. J Exp Med 2007; 204(6): 1441-51.
[105] Kim A, et al: Activated natural killer cell-mediated immunity is required for the inhibition of tumor metastasis by dendritic cell vaccination. Exp Mol Med 2004; 36(5): 428-43.
[106] Palamara F, et al: Identification and characterization of pDC-like cells in normal mouse skin and melanomas treated with imiquimod. J Immunol 2004; 173(5): 3051-61.
[107] Preynat-Seauve O, et al: Tumor-infiltrating dendritic cells are potent antigen-presenting cells able to activate T cells and mediate tumor rejection. J Immunol 2006; 176(1): 61-7.
[108] Wu J, et al: TLR-activated plasmacytoid dendritic cells inhibit breast cancer cell growth in vitro and in vivo. Oncotarget 2017; 8(7): 11708-11718.

[109] Tel J, et al: DEC-205 mediates antigen uptake and presentation by both resting and activated human plasmacytoid dendritic cells. Eur J Immunol 2011; 41(4): 1014-23.
[110] Tel J, et al: Targeting uptake receptors on human plasmacytoid dendritic cells triggers antigen cross-presentation and robust type I IFN secretion. J Immunol 2013; 191(10): 5005-12.
[111] Tel J, et al: Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients. Cancer Res 2013; 73(3): 1063-75.
[112] Furie R, et al: Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol 2017; 69(2): 376-386.
[113] Furie R, et al: Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest 2019; 129(3): 1359-1371.
[114] Danto SI, et al: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PF-06650833, a selective interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4) inhibitor, in single and multiple ascending dose randomized phase 1 studies in healthy subjects. Arthritis Res Ther 2019; 21(1): 269.
[115] Houssiau FA, et al: IFN-α kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. Annals of the Rheumatic Diseases 2020; 79(3): 347-355.
[116] Teulings H-E, et al: Anti-Melanoma immunity and local regression of cutaneous metastases in melanoma patients treated with monobenzone and imiquimod; a phase 2 a trial. Oncoimmunology, 2018; 7, e1419113 DOI: 10.1080/2162402X.2017.1419113.
[117] Adams S, et al: Immunization of malignant melanoma patients with full-length NY-ESO-1 protein using TLR7 agonist imiquimod as vaccine adjuvant. J Immunol 2008; 181(1): 776-84.
[118] Hofmann MA, et al: Phase 1 evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. J Immunother 2008; 31(5): 520-7.
[119] Pashenkov M, et al: Phase II trial of a toll-like receptor 9-activating oligonucleotide in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2006; 24(36): 5716-24.
[120] Ribas A, et al: SD-101 in Combination with Pembrolizumab in Advanced Melanoma: Results of a Phase Ib, Multicenter Study. Cancer Discov 2018; 8(10): 1250-1257.
[121] Aspord C, et al: A novel cancer vaccine strategy based on HLA-A*0201 matched allogeneic plasmacytoid dendritic cells. PLoS One 2010; 5(5): e10458.
[122] Aspord C, et al: HLA-A(*)0201(+) plasmacytoid dendritic cells provide a cell-based immunotherapy for melanoma patients. J Invest Dermatol 2012; 132(10): 2395-2406.
[123] Khamashta M, et al: Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2016; 75(11): 1909-1916.
[124] Kalunian KC, et al: A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon-alpha) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). Ann Rheum Dis 2016; 75(1): 196-202.
[125] Atkins MB, et al: Pembrolizumab Plus Pegylated Interferon alfa-2b or Ipilimumab for Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma: Dose-Finding Results from the Phase Ib KEYNOTE-029 Study. Clin Cancer Res 2018; 24(8): 1805-1815.
[126] Westdorp H, et al: Blood-derived dendritic cell vaccinations induce immune responses that correlate with clinical outcome in patients with chemo-naive castration-resistant prostate cancer. J Immunother Cancer 2019; 7(1): 302.

(Dr. Pázmándi Kitti Linda, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., e-mail: pazmandi.kitti@med.unideb.hu)

Immunológiai szótár

heterológ vakcina Bármely vakcina, amely olyan patogének ellen is védelmet nyújt, amelyek a vakcinának nem részei. A vakcina részét képező mikroorganizmusok, az említett patogénnel keresztreagáló antigéneket tartalmaznak. Ilyen például a vaccinia a himlő ellen, a kanyaró a szopornyica nevű kutyabetegség ellen, a Shope-fibromavírus pedig a nyulak myxomatosisa ellen.

heterospecifikus (heterológ) Más fajból származó vagy más faj elleni specificitású.

heterotóp graft Szerv vagy szövet, amelyet olyan anatómiai helyre ültetnek át, ahol az illető szerv vagy szövet normálisan nem található.

HGG Humán gamma-globulin.

hibrid antitestek Immunglobulin-molekulák, amelyekben az antigénkötő helyek különböző specificitásúak. Mesterségesen úgy állítják elő őket, hogy két, különböző antitestet disszociáltatnak, majd újra rekombináltatják őket. Kevert immunglobulin-molekulákat hibridomák is termelhetnek, amelyeket két, immunglobulin-termelő sejt fúziójával állítanak elő. Természetesen nem fordulnak elő.

Az ízületek megérzik...

Húszon túliak társasága: 20+!
Túlsúlyos: +20?



A korai arthrosis tünetei:

- indítási fájdalom
- terhelésre jelentkező fájdalom

Leggyakrabban érintett ízületek[1]:

Térd
Csípő
Kéz

– **Akut szakaszban** a Flector® csillapítja a fájdalmat[2]

– **Hosszú távon** a Condrosulf® lassítja az arthrosis progresszióját[3]

Mozogjon fájdalom nélkül!

Flector® Rapid granulátum | **Flector® Rapiven** oldatos injekció | **Flector® Extra** gél | **Condrosulf®** tabletta



1. NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY, published online 14. June 2019. Establishing outcome measures in early knee osteoarthritis. Carolyn A. Emery
2. Flector® Rapid 50 mg granulátum Alkalmazási előirat száma: OGYEI/47251/2019; Flector® Rapiven 75mg/ml Alkalmazási előirat száma: OGYEI/55173/2019; Flector® Extra 10mg/g gél Alkalmazási előirat száma: OGYEI/46944/2019
3. Condrosulf® 800 mg tabletta Alkalmazási előirat száma: OGYEI/39643/2016

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer(ek) alkalmazási előiratát!

IBSA Pharma Kft.
1124 Budapest, Fodor u. 54/b

2000/04.2020. HU 1051

A kéz osteoarthritiséről az új EULAR ajánlás alapján

Szekanecz Zoltán

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

Az osteoarthritis (OA; arthrosis) az ízületek degeneratív betegsége, melyben gyulladásos és erozív, destruktív folyamatok is szerepet játszanak. Amíg a nagy ízületi OA-ra (térd, csípő) nagyobb figyelem jut, a kéz-OA kapcsán csak az utóbbi időben jelentek meg újabb ismeretek és bizonyítékok. A kéz-OA számos tekintetben eltér a nagy ízületi arthrosistól. Inflammált, erozív formája a rheumatoid arthritishez is hasonló lehet. A közelmúltban az Európai Reumaliga (EULAR) új ajánlást jelentetett meg a kéz-OA bizonyítékokon alapuló kezelésére. Előtérbe kell helyezni a nem gyógyszeres eljárásokat, valamint a gyógyszerek közül a lokális (topikális) kezeléseket. Szisztémás gyulladásgátlás csak rövid ideig javasolt. A nem tüneti szerek közül egyedül a kondroitin-szulfát kapcsán jelentek meg kedvező adatok a hatékonyságra vonatkozóan, így az EULAR is ezt ajánlja. Intraarticularis kortikoszteroidot az interphalangealis formában javasolnak, I. carpometacarpalis (CMC) OA-ban nem. A gyulladásos arthritisekben használt konvencionális és biológiai betegségmódosító szerek kéz-OA-ban nem hatékonyak. A konzervatív kezelés hatástalansága esetén műtéti kezelés, I. CMC OA-ban trapeziectomia, interphalangealis formákban arthrodesis vagy protetizálás ajánlott. Végül, nagyon fontos a gondozás, az orvos és beteg közös döntése, az életmód-változtatások, a segédeszközök használatának megtanulása.

Kulcsszavak: osteoarthritis, arthrosis, kéz osteoarthritise, interphalangealis, erozív, inflammált

HAND OSTEOARTHRITIS – THE NEW EULAR RECOMMENDATIONS

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease with inflammatory and erosive, destructive features. While a lot of attention has been drawn to large joint (knee, hip) OA, hand OA has been overlooked. However, a great amount of new information and evidence has become available on hand OA as well. Hand OA is from many aspects different from large joint OA. Its inflammatory, erosive form may resemble rheumatoid arthritis. Recently, the European League Against Rheumatism (EULAR) has issued recommendations for the evidence-based treatment of hand OA. There should be a preference of non-pharmacological modalities over pharmacotherapy, as well as local (topical) treatment over systemic therapy. Systemic anti-inflammatory treatment is recommended only for a short period of time. Beyond symptomatic therapy, only chondroitine-sulfate has proven efficacy in hand OA. Therefore EULAR recommends this compound. Intraarticular corticosteroids are recommended in interphalangeal OA but not in thumb base OA. Conventional and targeted disease-modifying antirheumatic drugs used in inflammatory arthritis are not recommended in hand OA. In cases resistant to conventional treatment, surgery is recommended. In thumb base OA, trapeziectomy, in interphalangeal OA cases, arthrodesis or arthroplasty should be the choice. Finally, follow-up of patients, shared decision making, lifestyle changes and the use of assistive devices should be communicated with the patients.

Keywords: osteoarthritis, hand osteoarthritis, interphalangeal, erosive, inflamed

Bevezetés

Az osteoarthritis (arthrosis, OA) a leggyakoribb ízületi megbetegedés, melynek lényege az ízületi porc, valamint ennek következtében a subchondralis csont károsodása, mely ízületi klinikai tünetekhez vezet. Az OA-t a WHO a rokkantsághoz vezető egyik leggyakoribb kórképnek tartja. Az OA gyakorisága fokozatosan nő, elsősorban a társadalom fokozatos elöregedése, valamint az elhízás gyakoribbá válása miatt. A legtöbb ismeret a nagy ízületi (térd-, csípő-) OA-ra vonatkozik. A kéz-OA, mint látni fogjuk, sok tekintetben eltér, sokszor kifejezett gyulladás és destrukció mutatkozik. Emellett az elmúlt években újabb ajánlások jelentek meg a kéz-OA felismerését és kezelését illetően [1–3].

Epidemiológia

Bár a legnagyobb a térd-OA incidenciája (240/100 ezer betegév), második helyen a kéz-OA szerepel: 100/100 ezer betegév. Viszonyításképpen, a csípő-OA incidenciája 88/100 ezer

betegév. A 70 év feletti populációban a radiológiai kéz-OA prevalenciája 80–90%. A kéz-OA már 40 éves kor után jelentkezhet, és gyakoribbá válik a korral. A nemeket illetően a kéz-OA tízszer gyakrabban érinti a postmenopausalis nőket, mint a férfiakat. Genetikai tényezők, családi halmozódás figyelhető meg. Fontos, hogy a kéz-OA fájdalommal, merevséggel, funkcionális károsodással, a kéz szorítóerejének csökkenésével és az életminőség romlásával jár [1–3].

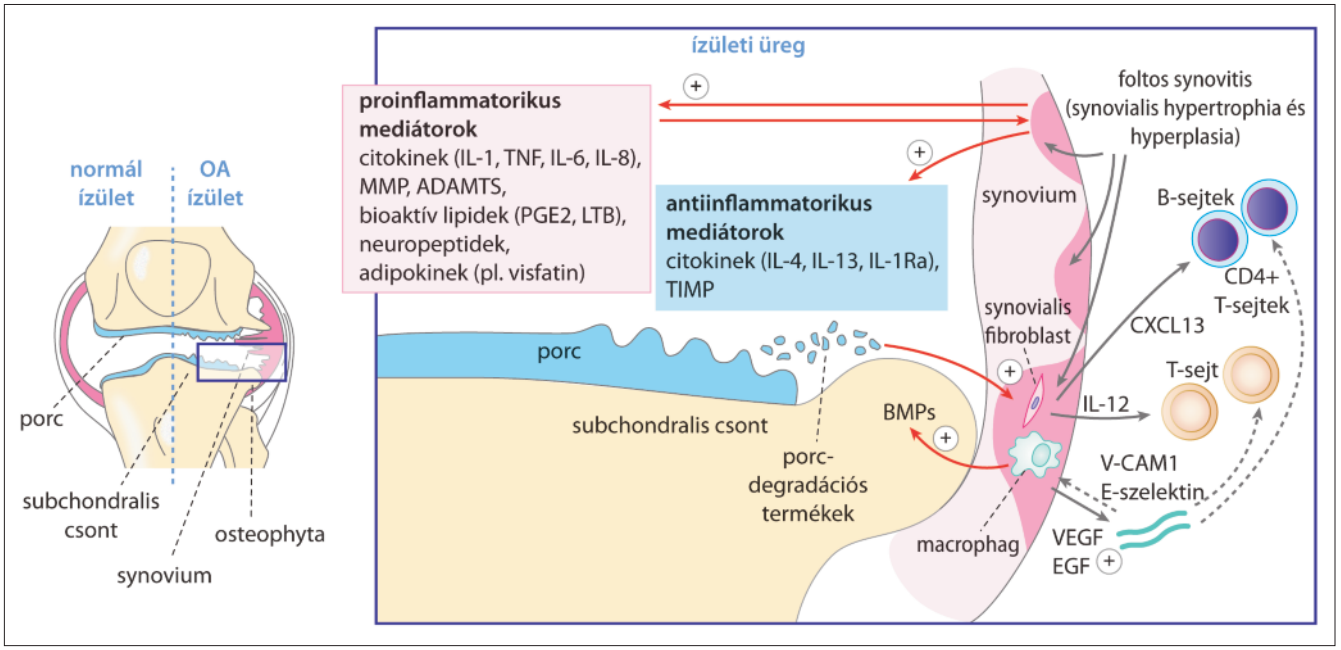
Etiológia és rizikófaktorok

A módosítható rizikófaktorok közül érdekes módon az elhízás nemcsak a térd- és csípő-, hanem a kéz-OA kialakulásában is szerepet játszik. Kéz-OA esetén a mechanikai teher (testsúly) helyett inkább a szisztémás tényezőknek, mediátoroknak van szerepe (pl. inzulinszerű növekedési faktor I [IGF-I], adipokinek), melyek termelődése révén az elhízás a nem teherviselő ízületekre is hat. Az adipokinek közül a leptin és adiponektin szerepére mutattak rá. A kéz-OA és elhízás közti kapcsolat nőkben kifejezettebb. A kor egyértelműen összefügg a kéz-OA kockázatával. Természetesen a direkt összefüggés mellett más, a korral szintén összefüggő tényezők (pl. elhízás, ízületi lazaság, károsodott neuromuscularis funkció) is szóba jönnek. A táplálkozás és diéta hatása nem egyértelmű. Bár bizonyos adatok arra utalnak, hogy egyes antioxidánsok, karotinoidok, C-vitamin csökkentik az OA, így a kéz-OA rizikóját, ezeket prospektív vizsgálatok nem erősítették meg. Egyes adatok szerint összefüggés van a D-hypovitaminosis és az OA között is. A nemi hormonok szerepére utal az is, hogy a kéz-OA gyakoribb nőkben. A foglalkozási tényezőket tekintve, a kézi munkák védenek az ujjak OA-jával szemben, ellenben a tartós túlterhelés károsodáshoz vezet. Ismert, hogy a carpometacarpalis (CMC) OA („háziasszonykéz") a hüvelykujj repetitív használata során (pl. szabás-varrás), a jobb kéz hüvelyk-, mutató- és középső ujjának érintettsége pedig fogorvosokban jelentkezik. Természetesen igen fontos az akut és repetitív sérülések és a túlzott használat (overuse) hatása is. Mindez fokozza az OA esélyét a distalis interphalangealis (DIP) ízületekben. Számos egyéb kórkép következtében, szekunder módon is kialakulhat kéz-OA (1. táblázat) [2, 4–7].

1. táblázat. **A primer és szekunder kézosteoarthritis főbb kockázati tényezői**

Primer OA	Szekunder OA
• Kor • Női nem • Etnikum • Testsúly (BMI) • Szorítóerő (izomerő) • Intenzív sportolás • Foglalkozás	• Kristályarthropathiák • Acromegalia • Ochronosis • Haemochromatosis • Wilson-kór • Hipermobilitás szindróma • Ízületi trauma • Ízületen keresztül hatoló törés • Osteonecrosis • Ízületi műtét • Idült trauma (pl. foglalkozási ártalom) • Bármely gyulladásos arthropathia • Szeptikus arthritis

BMI: testtömegindex; OA: osteoarthritis



1. ábra
Az arthrosis kialakulásának legfontosabb patológiai tényezői

Patológia és patogenezis

A kéz-OA-t sokáig egyszerűen „kopásos”, az életkor előrehaladtával, döntően fizikai tényezők következtében kialakuló degeneratív betegségnek tartották. Ma már tudjuk, hogy a mechanikai tényezők mellett gyulladásos, sőt immuno-inflammatorikus jelenségek is kiemelt szerepet játszanak (1. ábra) [6, 8].

A kéz-OA patológiájára jellemző az ízületi porc károsodása, az ízületi széleken osteophyták kialakulása, subchondralis csontsclerosis, valamint a synovialis membrán és az ízületi tok megvastagodása. A fő mikroszkópos elváltozások a porcpusztulás következtében kialakuló ízületi rés szűkület; a subchondralis csont hypertrophiája (sclerosis); új csont képződése (osteophyta); a synovium és ízületi tok gyulladása és hyperplasiája. A porc- és csontelváltozások kölcsönhatásban zajlanak. További jelenségek a synovialis gyulladás és a helyi osteonecrosis miatt kialakuló subchondralis cysták és az MRI-vel igazolható csontvelőoedema (1. ábra) [2, 6, 8].

Ami a destruktív patogenezist illeti, a részt vevő sejtek és molekulák hasonlóak az OA mindegyik típusában. Ezek részletezésétől eltekintünk. Nagy vonalakban kéz-OA-ban ízületi hypoxia figyelhető meg, ez serkenti a hypoxiaindukált faktor 1α (HIF-1α) termelését, ezen keresztül a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) képződését és az angiogenesist. Az OA kezdeti szakaszában a chondrocyták proliferálnak, fokozottan termelnek extracelluláris mátrix (ECM) komponenseket, hypertrophizálnak. Közben VEGF-et, ECM-bontó metalloproteinázokat (MMP) és proinflammatorikus citokineket termelnek. Mindez végső soron a gyulladás és porckárosodás progressziójához vezet. Ezek a chondrocyták azután apoptosis és necrosis révén elpusztulnak. A subchondralis csont elnevezés magában foglalja a corticalis csontot, amely közvetlenül a porc alatt található, valamint az alatta levő trabecularis csontot és csontvelőt. A subchondralis csont remodellingre a fokozott csontvastagság (sclerosis), új csont képződése (osteophyták), csontcysták és csontvelői laesiók képződése jellemző. Ezek a degeneratív csontfolyamatok már a kéz-OA igen korai szakaszában is megfigyelhetők [2, 4, 8, 9].

Mint említettük, kéz-OA-ban sokszor kifejezett gyulladás van, nehéz elkülöníteni rheumatoid arthritistől (RA) vagy arthritis psoriaticától (PsA) (lásd később). Nemcsak az ún. „inflammált” kéz-OA-t, hanem kisebb-nagyobb mértékben minden esetet kísér gyulladás. Az „ördögi kör” szerint már az OA kezdetén, az egyre nagyobb mértékben leváló porcrészecskék synovialis gyulladást indukálnak. A gyulladt synovium pedig katabolikus és proinflammatorikus mediátorokat (citokinek, MMP) termel, amely pozitív feedback révén tovább fokozza a porc-ECM degradációját. A synovialis gyulladás elemei a szöveti hyperplasia, macrophagok és T-sejtek aktiválódása és a gyulladásos mediátorok termelése. Ezek a folyamatok korai és előrehaladott kéz-OA-ban is megfigyelhetők. A citokinek a chondrocytákat proteázok (MMP, ADAMTS) termelésére stimulálják. A főbb proinflammatorikus citokinek az interleukin-1β (IL-1β) és a tumornekrózis faktor-α (TNF-α). A kéz-OA-s porcban az IL-1, TNF-α, IL-6, MMP-1, MMP-3 és MMP-13 együttesen expresszálódik. Emellett a TNF-α, IL-1 és IL-6 a prosztaglandin E2 (PGE2), ciklooxigenáz-2 (COX-2) és foszfolipáz A2 (PLA2) termelését is fokozzák, miközben a porcsejtek fiziológiájához szükséges anabolikus fehérjék (aggrekán, II. típusú kollagén) termelődését gátolják (1. ábra) [2, 4, 6, 8, 9].

Néhány esetben a kéz-OA, különösen az inflammált, erozív kórforma hasonlíthat RA-ra. Felmerülhet, hogy az RA patogenezisében szerepet játszó autoimmun folyamatok tetten érhetők-e kéz-OA-ban. Egy vizsgálatban erozív, nonerozív OA-s betegekben és egészséges kontrollokban mérték az IgM rheumatoid faktor (RF), citrullinált fehérje elleni antitest (ACPA) IgG és karbamilált fehérje elleni (anti-CarP) IgG antitest szinteket. Egyik antitest vérszintje sem volt emelkedett kéz-OA-ban a kontrollokhoz képest, vagy erozív OA-ban a nem erozív kórformához képest [10]. Ezek alapján az RA-ban szerepet játszó autoimmun folyamatok valószínűleg nem vesznek részt a kéz-OA patogenezisében.

Külön téma a porc „öregedése” kéz-OA-ban. A betegségre jellemző a II. típusú kollagén szintézisének csökkenése, az I. típusú kollagén relatív felszaporodása, a proteoglikántartalom csökkenése és a rövid láncú glükózaminoglikán- (GAG-) molekulák megjelenése. Ezek a változások az ECM vízkötő kapacitásának megváltozását, a porc „kiszáradását” és kóros biomechanikai eltéréseket eredményeznek. A porcban a fokozott fehérjeglikáció következtében az AGE (advanced glycation end products) felszaporodása figyelhető meg. Az AGE specifikus receptorokhoz (RAGE) kötődik, és az AGE/RAGE rendszer befolyásolja a porcsejtek katabolikus aktivitását. Kezdetben a proteoglikánvesztés még részben reverzibilis, később már irreverzibilis (1. ábra) [6, 8, 9].

Már említettük, hogy a kéz kis ízületeiben zajló lokális folyamatokat szisztémás gyulladás és metabolikus eltérések kísérik. A porcsejtek ösztrogénreceptorokat expresszálnak és az ösztrogének serkentik a növekedési faktorok termelését és a porcképzést. A menopausa során tapasztalható ösztrogénszint-csökkenés maga után vonja a porcképződés lelassulását. Az elhízás elsődleges rizikófaktor a kéz-OA kialakulására. Mint láttuk, ez nem elsősorban a túlsúly mechanikai hatásának köszönhető, mint térd vagy csípő-OA-ban. A zsírszövet számos mediátort termel, melyek közül az adipokinek szerepe elsődleges. A leptin, rezisztin és viszfatin katabolikus, a gyulladással és szövetkárosodással szoros kapcsolatot mutató adipokinek és OA-ban az adiponektin szerepe is kétségtelen. A hormonális és metabolikus eltérések tehát szoros összefüggésben állnak az OA kialakulásával. A kéz-OA a metabolikus szindróma számos elemével (hypertensio, II. típusú diabetes, hyperlipidaemia) az obesitastól függetlenül is összefüggést mutat. A kóros szénhidrát- és lipidanyagcsere önmagában is káros hatással van a porchomeosztázisra [2, 8].

A végén szólunk a genetikai tényezőkről. Az öröklődés ugyanis nem annyira egyértelmű, mint más reumatológiai kórképekben (pl. spondylarthritisek). Ráadásul a fenotípus erősen módosítja a genetikát. Eddig csaknem 40 gént hoztak összefüggésbe az OA-val. Funkcionális és patológiai szempontból két nagy patogenetikai útvonal molekulái játszanak kiemelt szerepet az OA genetikája szempontjából. Az egyik géncsoport a gyulladásos kaszkád szereplőit kódolja. Közülük az IL-1 géncsoport elemeit a kéz-OA kialakulásával is kapcsolatba hozták. A második géncsoport a korai csont-ízületi fejlődésben, illetve a porc- és csontszerkezet fenntartásában részt vevő fehérjék génjeit tartalmazza, melyek közül a növekedési/differenciálódási faktor 5 (GDF5) génnel való összefüggés a legkifejezettebb [5, 11].

Összességében tehát a kéz-OA kialakulásában és generalizálódásában a szisztémás gyulladás, hormonális, metabolikus és genetikai faktorok vesznek részt. Ezek vezetnek a porc, majd a csont pusztulásához (1. ábra).

Klinikum és diagnosztika

Klinikai tünetek és állapotfelmérés

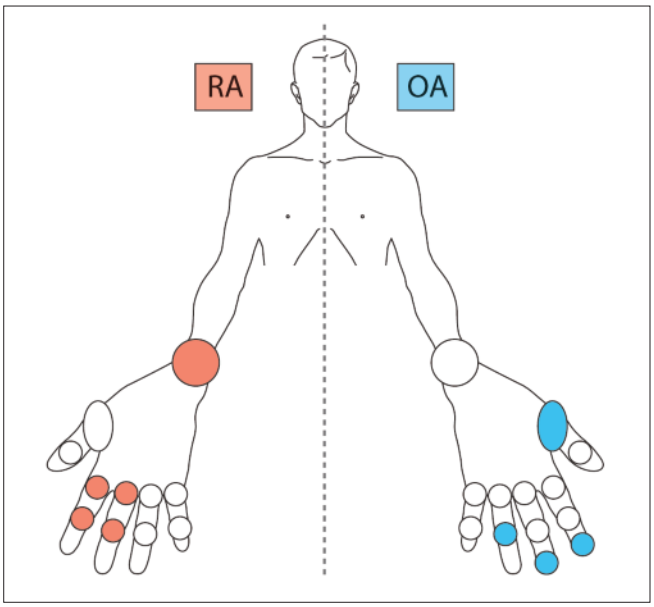
A kéz-OA diagnózisa leggyakrabban könnyen felállítható az anamnézis és fizikális vizsgálat alapján (2. táblázat). Klinikailag a betegség több ízületet érint, leginkább a DIP, PIP és első CMC ízületeket. MCP-érintettség gyulladásos vagy metabolikus arthropathiára utal. A kéz-OA szempontjából alapvető a tapintható csontos duzzanat és deformitás, időnként lágyrész-duzzanattal is. A főbb tünetek a használatkor fokozódó fájdalom, enyhe reggeli ízületi merevség, a kéz alakjának megváltozása és mozgáskorlátozottság, amely a munkavégzést gátolja. A PIP és DIP ízületek csontos csomóit Bouchard-, illetve Heberden-csomóknak hívjuk. Ezek a csomók felelősek az ujjak deformitásáért és a tengelyeltérésért. Lassan fejlődnek ki, időközi átmeneti gyulladásos periódusokkal, melyek gyulladásos arthropathiát (pl. arthritis psoriatica) utánoznak. A duzzadt ízületek tapintata puha (synovitis) vagy csontkemény (osteophyták) lehet. Ezek a strukturális elváltozások a betegség előrehaladtával mozgás- és funkciókárosodáshoz vezetnek. A betegség alattomosan alakul ki és progrediál, ritkán akut (2. és 3. ábra). Az első CMC ízület OA-ja („háziasszonykéz") a hüvelykujj tövénél okoz fájdalmat, csontkiszélesedést. Fixált addukció alakulhat ki súlyos mozgáskorlátozottsággal. Ez a lokalizáció összefügg a hipermobilitással. Ráadásul az OA e típusa De Quervain-tenosynovitisszel járhat együtt, amely hozzájárul a funkcióképesség csökkenéséhez. A polyarticularis OA gyakran együtt jár a térd és/vagy csípő OA-jával (generalizált OA, arthrosis polyarticularis). Ezért nyilvánvaló kéz-OA esetén a nagy ízületeket is meg kell vizsgálni [2, 3].

Az ízületi tüneteken túl javasolt a társbetegségek felmérése is. Mint láttuk, a kéz-OA összefügg az elhízással, más

2. táblázat. **A kézosteoarthritis ACR kritériumai* [17]**

Kritériumok
1. Kézfájdalom, sajgás vagy merevség
2. Kemény tapintatú duzzanat a 10 kiválasztott ízület* közül legalább kettőben
3. Kevesebb mint 3 duzzadt MCP ízület
4a Kemény tapintatú duzzanat legalább két DIP ízületben
4b Deformitás a 10 kiválasztott ízületből* legalább kettőben

* A kitüntetett 10 ízület: mindkét oldali II. és III. PIP, II. és III. DIP és I. CMC. A kéz-OA diagnózisa teljesül: 1 + 2 + 3 + 4a vagy 1 + 2 + 3 + 4b esetén.
Rövidítések: ACR: Amerikai Reumatológiai Kollégium; DIP: distalis interphalangealis; MCP: metacarpophalangealis



2. ábra
A kéz-OA és a rheumatoid arthritis ízületi érintettségének összevetése differenciáldiagnosztikai szempontból



3. ábra
Kézarthrosis klinikai képe

anyagcsere-betegségekkel és cardiovascularis társbetegségekkel is. Kéz-OA-s betegekben minél több társbetegség áll fenn, annál erősebb a fájdalom, kifejezettebb az ízületi duzzanat, és annál rosszabb az életminőség [12]. A társbetegségek fennállása a követendő terápiás stratégiát is befolyásolja. Az OARSI szerint társbetegségek nélkül kéz- és polyarticularis OA-ban oralis NSAID, paracetamol, intraarticularis KS is adható, társbetegség esetén oralis NSAID nem [2, 13].

A klinikai állapotfelmérés döntően a fájdalom és funkció vizsgálatán alapul. A beteg által jelzett panaszok, tünetek az elsődlegesek. A fájdalommentes járástávolság mérése, a segédeszköz-használat szükségessége, a mindennapi tevékenységek (pl. lépcsőmászás) kikérdezése, a házimunka és szabadidős programok végzésének képessége, valamint a munkaképesség és táppénzes napok száma mind fontos kiegészítő információkat ad. Mindezeket a kor, testsúly és életmódbeli szokások függvényében kell értékelni. A beteg globális állapotát, a fájdalmat és a funkciókárosodást egyszerűen egy ötfokozatú Likert-skála vagy 10 cm-es VAS segítségével lehet vizualizálni. Emellett számos kevésbé ismert, de jól használható kéz-OA pontrendszert (pl. FIHOA, AUSCAN) dolgoztak ki a funkcionális károsodás felmérésére. Az életminőség felmérésére OA-ban is leginkább a Short-Form 36 (SF-36) kérdőívet használják. Az említett pontrendszerek használata nemcsak a diagnózist, hanem a beteg követését, a terápia hatásának felmérését is megkönnyítik. A napi gyakorlatban az időhiány az alkalmazhatóság fő korlátja. Amíg a beteg a váróteremben ül, javasolt e skálák felmérése [2].

Képalkotó diagnosztika

Elsősorban differenciáldiagnosztikai szempontból (RA, PsA, osteonecrosis, algodystrophia) jöhet szóba képalkotás. Összehasonlító kézfelvételen, mely a csuklókat is tartalmazza, a kéz-OA jól felismerhető. A diagnózishoz képalkotó rendszerint nem szükséges, kivéve a DIP ízületi erozív OA-t. Az utóbbi postmenopausalis nőkön jelentkezik, gyulladásos fájdalom és synovitis lép fel, amely deformitáshoz, időnként a DIP ízület ankylosisához is vezethet. Az ízületek pár év alatt deformálódhatnak. Később a fájdalom és a gyulladás elmúlik. PsA-tól kell elkülöníteni. Egyéb képalkotók is inkább a differenciáldiagnosztikát segítik. Mivel a kéz-OA minden ízület körüli szövetet érint, az MRI alkalmas a porckárosodás, a synovitis vizualizálására. Az ultrahang kéz kis ízületi OA esetén differenciálni képes az erozív és nem erozív típus között. A módszer ugyancsak segíthet ízületi punkció és injekció adásakor [2, 14–16]. Külön ki kell emelnünk, hogy az erozív kéz-OA-t néhányan külön klinikai entitásnak tartják, ahol a synovitis és a destrukció kifejezettebb, ezáltal a prognózis is kedvezőtlenebb [14, 15].

Laboratóriumi vizsgálatok

Ezek többsége rutinszerűen nem indokolt kéz-OA-ban. Az akut fázis reakció (vérsejtsüllyedés, CRP), ami nagy ízületi OA-ban a kornak megfelelő normálértéket mutatja, kéz-OA-ban fokozott lehet, de rutinszerű meghatározása nem javasolt. Az RF a kornak megfelelően alacsony koncentrációban mutatható ki, de értéke a kontrolltól nem tér el. Laborvizsgálatokat (RF, ACPA, húgysav, vasanyagcsere) inkább más kórképektől való elkülönítés végett végzünk (pl. RA, PsA, köszvény, haemochromatosis, más arthritisek). Más vizsgálatok (immunológia, csont- és porcbiomarkerek) kéz-OA-ban nem javasoltak [2].

Ami a biomarkereket illeti, mint láttuk, a gyulladás, a porc károsodása alapvető az OA patogenezise szempontjából. Emiatt logikus lenne, hogy bizonyos immunológiai és biokémiai markerek mérése segíthet a betegek követésében. Számos laboratóriumban dolgoznak azon, hogy optimális, vérből vagy vizeletből kimutatható biomarkert találjanak. Elsősorban a kollagéndegradációs termékek, MMP-k mérése áll a kutatások középpontjában, de a mai napig egyetlen ilyen marker rutinszerű alkalmazása sem terjedt el és nem is ajánlott [2].

Klasszifikációs kritériumrendszer

A kéz-OA felismerését leginkább az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) klasszifikációs kritériumai segítik (2. táblázat) [17]. Ismeretes, hogy a klasszifikációs kritériumok egy betegcsoporton belül a legpontosabb elkülönítést szolgálják, de direkt diagnosztikus jelentőségük kisebb. Ezért pusztán klasszifikációs kritériumok alapján nem szabad formális diagnózist alkotni vagy egyes kórképeket kizárni! Az ACR kritériumok szenzitivitása (>90%) és specificitása (>85%) igen magas. Ennek ellenére, mivel a radiológiai eltérések gyakoribbak, az ACR említett kritériumainak használatával az OA előfordulását alulértékelhetjük a képalkotó kritériumokkal szemben [2, 17].

A kézosteoarthritis kezelése

Bevezetés: ki kezelje a beteget?

Annak ellenére, hogy az elmúlt években számos kitűnő terápiás ajánlás (ACR, NICE, EULAR, OARSI) jelent meg [3, 13, 18, 19], a kéz-OA, hasonlóan a többi OA típushoz, még ma is alulértékelt a medicinában, nem érzékelik a súlyosságát és a lefektetett elvek nehezen vagy alig valósulnak meg a napi gyakorlatban. Az is lényeges, hogy amíg Nyugat-Európában a betegek döntő részét az alapellátásban, illetve a konzervatív ortopédia keretében kezelik, nálunk az OA kezelése még ma is döntően reumatológiai feladat. A kezelésnek evidenciákon kell alapulnia, de számos helyi vagy személyes tényező (a kezelési mód elérhetősége, gazdasági okok, komplikációt oko-

zó társbetegségek stb.) befolyásolja azt. Ezért a kezelésnek a bizonyítékok alapján, de a „józan ész" figyelembevételével, közös döntésre (beteg, orvos, szakdolgozó, család) alapozva kell történnie. A jövőben azonban hazánkban is törekedni kell, hogy a kevésbé komplikált OA eseteket az alapellátásban kezeljék [2, 12, 18].

A kezelés céljai és általános elvei

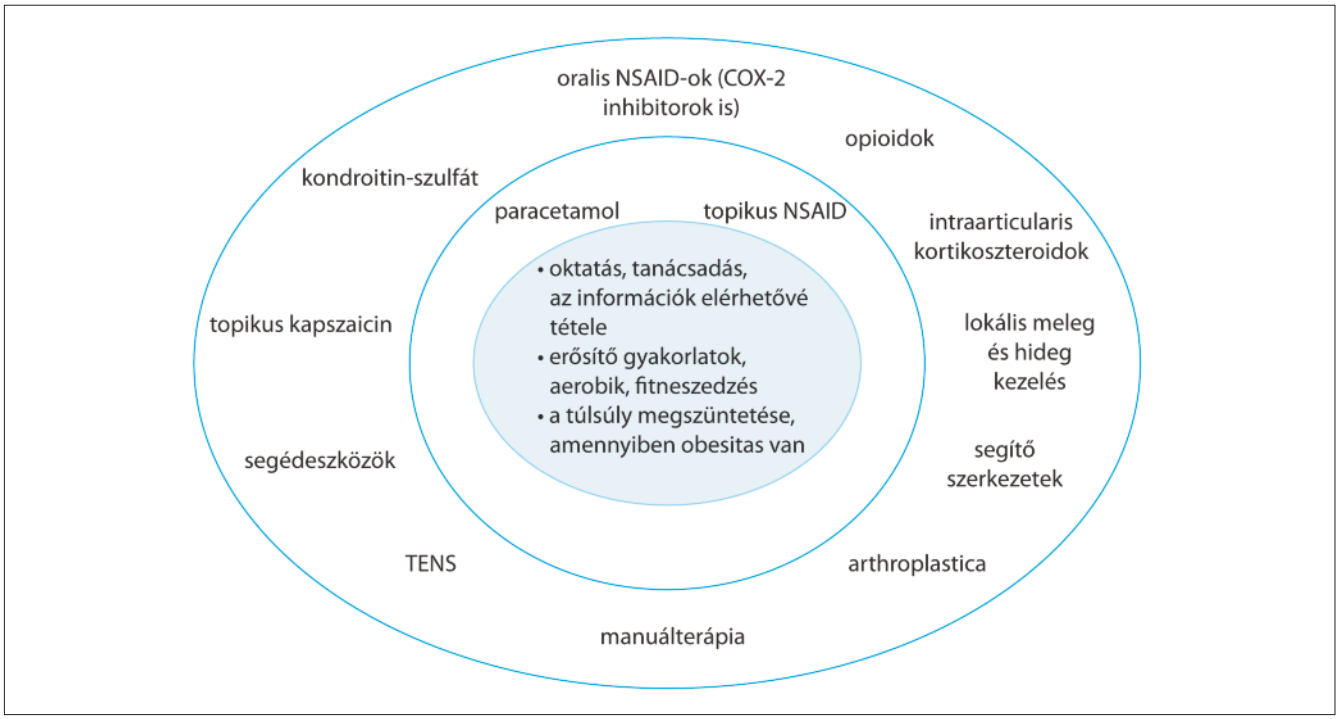
A kezelés céljai alapvetően négy pilléren nyugszanak: betegfelvilágosítás és információ-hozzáférés, fájdalomcsillapítás, a funkció optimalizálása és az OA patológiai folyamatának előnyös módosítása (4. ábra, 3. táblázat). A kezelés betegközpontú és egyénre szabott legyen. Ehhez részletes anamnézis felvétele és holisztikus szemléletű kivizsgálás, valamint a diagnózis részletes elmagyarázása szükséges. A kezelési módot befolyásolja az alapbetegség jellege (melyik ízület érintett, egy vagy több, a károsodás mértéke, a fájdalom foka), személyes tényezők (kor, napi tevékenységek, foglalkozás, betegpreferenciák), társbetegségek (cardiovascularis: CV, vese, máj) és esetleg más tényezők (3. táblázat) [2, 18].

Látszólag számos kezelési mód érhető el (szisztémás, lokális injekciók, externák, nem gyógyszeres), de valójában ezek egyenként csak kismértékű javulást eredményeznek. Ezért a komplex terápiás megközelítés az optimális, amely megfelelő arányban alkalmaz gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárásokat. Nagyon fontos az ehhez adott kiegészítő lehetőségek (pl. betegedukáció, fogyásra bíztatás, ortézisek és más segédeszközök stb.) igénybevétele (4. ábra) [2].

A fájdalomcsillapítás tekintetében az additív megközelítés preferált a kicserélés helyett. Ha egy adott módszer (pl. oralis nem szteroid gyulladásgátló: NSAID) nem eléggé hatékony, akkor egy más támadáspontú szer (pl. helyi kenőcs) hozzáadása ajánlott. Ez a megközelítés tükrözi a fájdalom kialakulásának komplex jellegét (gyulladásos, neuropathiás) (4. ábra, 3. táblázat) [2, 18].

A kezelés hatékonyságának követésére ajánlott, hogy amennyiben egynél több ízület érintett, nehezen kezelhető fájdalom, társbetegség áll fenn vagy a beteg tartósan szed gyógyszert, akkor évenkénti kontroll javasolt. Egyébként a beteg szükség esetén jelentkezzen. Más országokban bizonyított, így hazánkban is alkalmazandó a lakóhelyen folytatott egyéni terápiás vezetés, mely a beteg, családorvos, asszisztens és a körzetben dolgozó más szakdolgozók (gyógytornász, dietetikus) kollaborációján alapul. Ez is jelzi, hogy az OA kezelésének optimális helye, a komplikáltabb esetek kivételével, az alapellátás lenne, ahol, ismerve a beteget, szociális hátterét, táplálkozási szokásait, valóban megvalósítható a holisztikusabb szemléletű egyéni kezelés [2, 12, 18].

A sok helyen „leszólt" placebohatás fájdalommal járó kórképekben tulajdonképpen kihasználandó. A kezelés ilyen másodlagos hatásai fontosak és néha kifejezettebbek, mint egyes gyógyszereké. A pszichés hatás, a gyógyszerek mellett alkalmazott pozitív üzenetek mindenképpen hasznosak. Így, bár klinikai vizsgálatokban a placebohatás negatív értelmet



4. ábra
A kéz-OA komplex kezelésében javasolt eljárások a NICE [19] és EULAR [3] alapján

3. táblázat. **Az EULAR ajánlása a kéz-OA kezelésére [3]**

Sorszám	Ajánlás	Evidenciaszint[1]	Ajánlás ereje[2]
Alapelvek			
A	A kéz-OA kezelésének elsődleges célja a tünetek, úgymint a fájdalom és ízületi merevség, visszaszorítása, valamint a kézfunkció optimalizálása, hogy ezzel maximálisan javítsuk az aktivitást, társadalmi funkciót és életminőséget		
B	Minden beteget informálni kell a betegség természetéről és lefolyásáról, és oktatni kell az önellátás elveiről és a kezelési lehetőségekről		
C	A kéz-OA kezelését egyénileg kell meghatározni a lokalizáció, súlyosság és társbetegségek figyelembevételével		
D	A kéz-OA kezelésének az egészségügyi személyzet és a beteg közös döntésén kell alapulnia		
E	A kéz-OA optimális ellátása általában multidiszciplináris megközelítést igényel. A nem gyógyszeres eljárásokon túl gyógyszeres és sebészi ellátásra is szükség lehet		
Ajánlások			
1.	Minden betegnek meg kell tanítani és gyakoroltatni az ergonómiai elveket, az aktivitás összehangolását és a segédeszközök használatát	1b	A
2.	Minden betegnek mozgásterápiára van szüksége, hogy a mozgásfunkció és az izomerő javuljon, a fájdalom csökkenjen	1a	A
3.	Ortézis az I. CMC ízületi OA esetén, tartósan javasolt	1b	A
4.	Biztonságossági okból a helyi kezeléseket előnyben kell részesíteni a szisztémásakkal szemben. A topikus NSAID készítmények képezik az első helyi kezelési vonalat	1b	A
5.	Oralis analgetikumokat és NSAID-eket meghatározott ideig ajánlott alkalmazni a tünetek csökkentése érdekében	1a	A
6.	Kéz-OA-s betegeknek kondroitin-szulfát javasolt a fájdalom csökkentésére és a funkció javítására	1b	A
7.	Az intraarticularis kortikoszteroid injekciók kéz-OA-ban rutinszerűen nem javasoltak, de fájdalmas interphalangealis ízületek esetén megfontolhatók	1a-1b	A
8.	A kéz-OA kezelése csDMARD vagy bDMARD szerekkel nem javasolt	1a	A
9.	Sebészi megoldás strukturális károsodás esetén javallt, amikor más kezelési eljárások hatástalanok voltak a fájdalomcsillapításban. I. CMC OA esetén trapeziectomia, interphalangealis OA esetén arthrodesis vagy protetizálás javasolt	5.	D
10.	A kéz–OA-s betegek hosszú távú követését a beteg egyéni igényeihez kell igazítani	5.	D

[1]Evidenciaszintek: 1a: randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) szisztematikus áttekintése; 1b: egyedi RCT; 2a: kohorszvizsgálatok szisztematikus áttekintése; 2b: egyedi kohorszvizsgálatok és alacsony minőségű RCT-k; 3a: esetkontrollos vizsgálatok szisztematikus áttekintése; 3b: egyedi esetkontrollos vizsgálatok; 4: esetcsoportok, alacsony minőségű kohorsz- és esetkontrollos vizsgálatok; 5: szakértői vélemény

[2]Ajánlás ereje: A: konzisztens 1. szintű evidencia; B: konzisztens 2. vagy 3. szintű evidencia vagy 1. szintű evidencia extrapolációja; C: 4. szintű evidencia vagy 2-3. szintű evidencia extrapolációja; D: 5. szintű evidencia vagy más nehezen értelmezhető bármilyen szintű vizsgálat.

Rövidítések: bDMARD: biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszer; CMC: carpometacarpalis; csDMARD: konvencionális, szintetikus betegségmódosító antireumatikus gyógyszer; EULAR: Európai Reumaliga; NSAID: nem szteroid gyulladásgátló; OA: osteoarthritis

nyer, a napi gyakorlatban ennek pozitív eredményeit érdemes kihasználni [2].

Minden kéz-OA-s beteg kezelésekor alkalmazandó eljárások: betegtájékoztatás és információelérés, az önellátás támogatása, egészséges táplálkozás és testsúlykontroll, ízületvédelem és a terhelés csökkentése, egyszerű fájdalomcsillapítás, gyógytorna és fizikai aktivitás [2, 18].

Mozgásterápia, fizioterápia, életmód-változtatások

A gyógytorna, mozgás, egyéb fizioterápiás eljárások és az ízületvédelem összefüggenek. Az ízületi funkció fenntartása elsődleges. Metaanalízisek alapján például kéz-OA esetében az ergoterápia alkalmazása együttesen jóval hatékonyabb, mint az egyes eljárások külön-külön [2, 3, 20, 21]. Egy 3 hónapos randomizált, kontrollált vizsgálatban az ízületvédelem (ergonómiai megfontolások) és az otthoni mozgásterápia hatását mérték kéz-OA-ban. Összesen 40 beteget két csoportba osztottak. Az egyik csoportot ízületvédelemre oktatták és otthoni gyakorlatokat is végeztek, a többi beteget csak a kéz-OA természetéről informálták. Az első csoportban a kéz szorítóereje 25%-kal javult, míg a kontrollcsoportban nem. A teljes kézfunkció az első csoportban a betegek kétharmadában javult [21].

A fizioterápia egyéb módszerei szintén hatékonyak lehetnek. Korábbi európai ajánlásokban az ultrahangot, meleg kezeléssel kombinálva, ajánlották kéz-OA-ban [2, 22]. A termoterápia vonatkozásában, paraffinfürdőt [23] próbáltak csekély hatással. Hidegkezelésre, inflammált OA esetén, pedig nincs kéz-OA-ra vonatkozó vizsgálat [24].

A közelmúltban egy nagy Cochrane elemzést is végeztek 7 randomizált vizsgálat alapján. Ezek alapján a kéztornagyakorlatoknak kismértékű jótékony hatásai vannak a fájdalomra és funkcióra, a merevségre és a szorítóerőre. Ezek a kezelések biztonságosak, kevés mellékhatást okoznak. Egyelőre heterogén stratégiák voltak, változtak az egyszeri betanítástól a folyamatos ellenőrzésig, a gyakorlatok sűrűsége is változó volt. És a legtöbb esetben a gyakorlatok abbahagyása után a panaszok visszatértek [25, 26].

Ami az életmódra vonatkozó megfontolásokat illeti, mint láttuk, az elhízás a kéz-OA-nak is módosítható rizikófaktora. Sikeres fogyás egyértelműen javítja a funkciót és némileg csökkenti a fájdalmat is. Természetesen a társbetegségek megelőzése is fogyást igényel. Sikeres súlycsökkentő program elemei lehetnek: gyakori önellenőrzés; diéta és torna; rendszeres étkezés (napi háromszor); optimális táplálék-összetétel, ezen belül kevesebb telített zsírsav és szénhidrát, több gyümölcs és zöldség; táplálkozási tanácsadás; az étkezést kiváltó triggerek (pl. stressz) módosítása. Kifejezett elhízás esetén bariatrikus gyomorműtét is megfontolható [2, 18].

Segédeszközök

A segédeszközök segíthetnek az anatómiai korrekcióban, a biomechanikai állapot javításában, a terhelés csökkentésében (4. ábra, 3. táblázat). A kéz I. CMC OA-jának súlyos állapotaiban a sínezés javasolt, ami fájdalomcsökkentő, emellett korrigálja a lateralis szögeltérést és a flexiós deformitást. A komplett, a kézujj mellett a csuklót is fedő sínek kontrollált vizsgálatokban jobban teljesítenek [2, 3, 20]. Az utóbbi időben több klinikai vizsgálatot is végeztek az ortézisekkal kapcsolatban, főleg az I. CMC ízület sínezése vonatkozásában. Ezen tanulmányok alapján az I. CMC ortézis kedvező hatású a fájdalom és kismértékben a funkció tekintetében, de nem hat a kéz szorítóerejére. Az ortézist legalább 3 hónapig kell viselni [3, 27–30]. Mindössze egyetlen vizsgálatban az DIP ortézis éjszakai viselése nem volt hatékony [31].

Kifejezett tünetekkel és funkcionális károsodással járó OA-ban a beteg környezetét is át kell alakítanunk. Az ergoterápián belül pl. kéz-OA esetén megvastagított nyelű toll és evőeszköz, elektromos konzervnyitó és hasonló eszközök szükségesek. Az első nagy tanulmány alapján kéz-OA-ban a következő szempontokra kell figyelemmel lenni: az emelendő tárgy súlyát el kell osztani az ízületek között (pl. két kézzel emelés); kerülni kell a hüvelykujj terhelését és a repetitív mozgásokat; egy fixált helyzetben ne fogjunk valamit hosszú ideig; vastagított nyél használandó; egy adott feladat elvégzésekor kevesebb terhelés legyen, könnyítő segédeszközök használata révén; energiamegtakarítás (az egyes aktivitások tervezése). Egyénileg foglalkozásterapeuta vagy ergoterápiás szakértő bevonása javasolt [2, 18, 20].

Fájdalomcsillapítás és gyulladásgátlás

A kéz-OA tüneti kezelésével és az alkalmazott gyógyszerekkel itt most részletesen nem foglalkozunk. Most csak a gyakorlati kérdésekre térünk ki. Le kell szögeznünk, hogy a helyi (topikális) kezelések hatékonyságuk és jobb mellékhatásprofiljuk miatt előnyben részesítendők a szisztémás kezelésnél [2, 3, 22].

Számos, főleg idős beteg szívesen alkalmazza a helyi kezeléseket. Mivel számos betegnek csak egy vagy néhány ízülete érintett, kéz-OA-ban a topikális kezelés (pl. NSAID) a megfelelő, fájdalmas területre koncentrálja a hatást, a szisztémás hatások nélkül. Polyarticularis OA esetében a helyi alkalmazás előnye nem bizonyított. A NICE első vonalbeli kezelésnek tartja, mivel direkt összehasonlító vizsgálatokban az oralis NSAID-ekkel vagy coxibokkal egyenértékűnek találták, miközben biztonságosabb volt. Az oralis bevitelhez viszonyítva az adott vegyület plazmaszintje <15%, ami magyarázza a szisztémás mellékhatások hiányát. Számos beviteli forma (kenőcs, krém, gél, tapasz, spray) létezik. Mivel ezeket egyenként kellene vizsgálni, ez magyarázza a szisztémás elemzések heterogén eredményeit [2, 19, 32].

Az egyszerű analgetikumok közül a paracetamol ma is széles körben használatos. Mivel valamennyire gátolja a prosztaglandin rendszert, bár korábban nem gondolták, hogy gastrointestinalis (GI) vagy CV mellékhatásokat okozna, újabban egyre több adat utal arra, hogy a NSAID-ekhez hasonló mellékhatásprofillal rendelkezhet. Különösen a NSAID és paracetamol kombinációja növeli a GI események kockázatát. Szűk terápiás-toxicitási ablakkal rendelkezik, és nagyon ritkán, különösen alkohollal kombinálva, súlyos hepatotoxicitast is okoz-

hat. A kontrollált tanulmányokban hatáserőssége csekélynek bizonyult, de korábban számos országban épp azért alkalmazták gyakran, mert viszonylag biztonságosnak tűnt [2, 13]. Kéz-OA-ban összesen három kisebb vizsgálatban értékelték napi 1000–3900 mg paracetamol hatékonyságát és biztonságosságát [33–35]. Ezekben a vizsgálatokban a paracetamol sem a placebónál, sem az aktív szernél nem volt hatásosabb. Nagy ízületi OA-ban végzett metaanalízis során is minimális hatást tapasztaltak, viszont májfunkciós zavart észleltek [36]. A tramadol kapcsán nincs elegendő adat kéz-OA-ban [3]. Ma a hatékonyság/biztonságosság arányt újra kell gondolni. Mégis, jó dozírozhatósága és olcsósága miatt sok országban még ma is közkedvelt. Az OARSI ajánlásában társbetegségek esetén OA-ban nem ajánlják, csak ezen állapotok hiánya esetén, akkor is megfontolt adagban és megfelelő időtartamban [2, 13]. Az EULAR egyes válogatott esetekben ajánlja csak [3].

Oralis NSAID adása analgetikumok és externák hatástalansága esetén javasolt. Nagy vizsgálatok igazolták, hogy az NSAID hatékonyabb a placebónál és a paracetamolnál OA-ban, de nincs egyértelmű adat arra, hogy az egyik NSAID vegyület hatékonyabb lenne a másiknál. Sőt, több vizsgálat igazolta a coxibok és a hagyományos NSAID szerek egyenértékűségét. Összességében azonban, az NSAID szerek nem túlzottan potens analgetikumok OA-ban. Klinikai, terápiahelyettesítési tanulmányok azt igazolták, hogy a tartós NSAID visszavonása és egyszerű analgetikumokkal, valamint életmódtanácsadással való pótlása sikeres, és nem okozza az OA romlását. Összességében, minden oralis NSAID szert először a legkisebb hatékony adagban kell alkalmazni, csak indokolt esetben emelni és a szükséges legrövidebb ideig adagolni [2, 18].

Az elmúlt évtizedben egyre inkább elterjedtek az opioidok, és e szerek ma már hazánkban is rendelhetők nagy ízületi OA-ban. Ezzel szemben igen kevés a megbízható klinikai vizsgálat kéz-OA-ban. A mellékhatások (hányinger, obstipatio, szédülés, zavartság, viszketés) korlátozhatják alkalmazásukat [2, 18].

A triciklikus és SSRI típusú antidepresszánsok egyre elterjedtebbek a malignus és nem tumoros fájdalomcsillapításban. Nagy vizsgálatok alapján az OARSI ajánlásában a duloxetin szerepel polyarticularis OA-ban. Az SSRI szerek mellékhatásai a hányinger, szájszárazság, aluszékonyság, de ezek általában jól tolerálhatók. Társbetegségek esetén óvatosság ajánlott. Viszonylag kevés adat jelent meg a triciklikus szerek (pl. imipramin) vonatkozásában. Refrakter fájdalomban az amitryptilin is szóba jön, különösen társuló alvászavar esetén [2, 13, 18].

Külön kell szólnunk az intraarticularis kortikoszteroid (KS) kezelésről. Ez egyfelől lokális kezelés, mégis lehetnek szisztémás (mellék)hatásai is. Egyértelmű bizonyítékok szólnak a kezelés hatékonyságáról nagy ízületi OA-ban. Kevesebb az evidencia kéz-OA-ban [2, 3, 18]. Korábban elsősorban az I. CMC ízület OA-jára javasolták. Újabb vizsgálatok azonban nem igazolták e terápia hatását CMC OA-ban [37–40]. Ezzel szemben egy 12 hetes randomizált, kontrollált vizsgálatban fájdalmas interphalangealis kéz-OA-ban az intraarticularis triamcinolon hexacetonid hatékonyabb volt a placebónál a mozgási fájdalom és ízületi duzzanat tekintetében [41]. Mindenesetre egy-két kis ízület érintettsége, gyulladása esetén kéz-OA-ban is szóba jöhet, és ha az antiszepszis elveit betartjuk, a kezelés igen biztonságos. Igen ritkán felléphet a fájdalom átmeneti fokozódása („posztinjekciós flare"), az arc kipirulása (főleg nőkön, 1–3 napig tart) és a vércukorszint emelkedése (diabetesesekben). Az intraarticularis KS kezelés a beteg optimizmusát is fokozza, mert láthatóan, érezhetően hatékony kezelést kap [2, 18].

Végül, egy vizsgálatban 6 Gy összdózisú röntgenbesugárzás hatásait vizsgálták kéz-OA-ban placebóval (sham) szemben. A 3 hónapos követés során a kezelésre reagálók arányában nem volt különbség a besugárzottak és a kontrollok között [42].

Betegségmódosító terápia?

Az ECM korábban részletesen leírt komponensei (hialuronsav, proteoglikánok) ismeretében [9] logikus irányvonal ezek alkalmazása a porckárosodás megelőzése érdekében. Oralis formában a kondroitin-szulfát (ChS) és a glükózamin különböző vegyületei (leginkább a glükózamin-szulfát [GS]) és néhány bizonytalan hatású szer (diacerein, intraarticularis hialuronsav) érhetők el [2, 3].

Egy jól tervezett vizsgálatban a ChS hatékony volt a kéz-OA tüneteinek mérséklése szempontjából [43]. Ebbe az egyetlen elérhető randomizált, kontrollált, kettős vak vizsgálatba 162, az ACR kritériumai alapján igazolt kéz-OA-s beteget vontak be. Többek között a kéz-OA funkcionális indexet (FIHOA) elemezték. A betegek vagy napi 800 mg ChS-t vagy placebót kaptak 6 hónapon át. A vizuális analóg skálán (VAS) mért kézfájdalom szignifikánsan jobban csökkent a ChS csoportban. Hasonlóan, a FIHOA pontszámmal értékelt kézfunkció is szignifikánsan jobban javult a ChS-sel kezeltekben. Ugyancsak kedvezően változott a ChS-sel kezelt betegekben a reggeli ízületi merevség tartama és a vizsgáló által értékelt terápiás hatékonyság. A szorítóerő, paracetamolfogyás és biztonságosság tekintetében nem volt különbség a ChS és placebo csoport között [43]. Emellett két placebokontrollált vizsgálatban a kereskedelemben nem forgalmazott kondroitin-poliszulfát struktúramegőrző hatását igazolták [44]. Mindezek alapján a ChS tüneti szerként javasolt a kéz-OA kezelésében, de struktúramegőrző („bázisterápiás") hatása egyelőre bizonytalan [3, 43, 44]. A GS vonatkozásában viszont egyetlen kontrollált vizsgálatot sem folytattak kéz-OA-ban [3]. A többi fent említett készítmény, így a diacerein és intraarticularis hialuronsav esetében sem végeztek vizsgálatokat, így ezek hatékonysága kéz-OA-ban nem bizonyított [3]. Emellett D-

vitaminnal is folytak vizsgálatok, melyek közül néhány korai negatív eredményt adott [2].

Természetesen felmerül, hogy a rheumatoid arthritisben is használatos konvencionális szintetikus (csDMARD) és biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerek (bDMARD) kéz-OA-ban hatékonyak-e. Több vizsgálatot végeztek hydroxychloroquinnal [33, 45, 46], különböző tumornekrózis faktor-α (TNF-α-) [47–50] és interleukin-1- (IL-1-) gátlókkal (lutikizumab bispecifikus gátló) [51], de ezek nem voltak hatékonyak kéz-OA-ban [2, 3]. Egyes, jelentősebb synovitisszel járó esetekben alcsoport-analízissel találtak némi hatékonyságot [49], amit az MMP-3-termelés csökkenése kísért [52], de ezek az eredmények még megerősítést igényelnek. Egyéb szerekkel (methotrexat, sulfasalazin, colchicin) nem történt vizsgálat kéz-OA-ban [3]. Végül, a kis dózisú oralis KS kezelés (napi 3-5 mg) is ellentmondó eredményeket adott mind monoterápiában [53], mind dipyridamollal kombinációban [54], így a szisztémás KS alkalmazása sem javasolt kéz-OA-ban [3].

Ortopédsebészi kezelés

Súlyos, előrehaladott károsodással járó kéz-OA eseteiben jöhet szóba ortopédsebészeti kezelés. Ez csökkenti a fájdalmat, visszaállítja a funkciót és javítja az életminőséget. A megfelelő eredmény zálogai: a beteg alkalmasságának pontos megítélése; azon betegek kiválasztása, akik még profitálhatnak a műtétből; optimális betegtájékoztatás és az általános állapot (társbetegségek) optimalizálása; jól kivitelezett anesztézia és műtét; megfelelő rehabilitáció és otthoni támogatás az első posztoperatív hetekben [2, 18].

A protetizálás optimális időpontja nagyon fontos a kimenetel szempontjából. A műtét indikációját és tervezését számos tényező, így a betegség súlyossága, társadalmi és gazdasági tényezők, kor és testsúly is meghatározza. Végül is, a műtétet az orvos és beteg közös döntése alapján kell indikálni, tervezni az egyéni haszon/kockázat arány mérlegelése után. Mindenesetre a műtét indikációi: állandó fájdalom, tartós ízületi merevség, csökkent funkcionális kapacitás, amik konzervatív kezelésre nem javulnak [2].

Technikailag arthrodesis, trapeziectomia, osteotomia, protetizálás is szóba jön kéz-OA esetén. Az EULAR I. CMC OA esetén trapeziectomiát, interphalangealis (MCP, PIP, DIP) ízületi OA esetén arthrodesist vagy protetizálást ajánl. Cochrane elemzés alapján a kombinált eljárások nem hoznak jobb eredményt, viszont több kockázattal járnak, ezért a trapeziectomia önmagában is elegendő [2, 3, 55].

EULAR ajánlás a kéz-OA kezelésére

A térd- és csípő-OA-val szemben a kéz-OA sokáig a reumatológia „mostoha gyermeke” volt. Klinikai vizsgálatok hiányában évekig csak szakértői vélemények alapján kezelték [56]. Az elmúlt években szerencsére a kéz-OA-ra több figyelem fordult. Számos gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési vizsgálat indult. Emellett információt szereztünk, többek között, az önellátásra, az I. CMC ortézisre, a topikális NSAID készítményekre, oralis KS kezelésre, intraatricularis kezelésekre, valamint csDMARD és bDMARD szerekre vonatkozóan [3, 56]. Ezek következtében az Európai Reumaliga (EULAR) 2007 után [22] 2018-ban megjelentette újabb terápiás ajánlását [3]. Ezen ajánlás elkészítésében nekem is volt módom részt venni.

Az alapelvek a maximalitást tükrözik: a tüneti kezelés mellett mindent meg kell tenni a lehető legjobb kézfunkció, mozgás-aktivitás és életminőség eléréséért. Nagyon fontos a beteg tájékoztatása betegségéről, a kezelési lehetőségekről, a kimenetelről. A kezelési stratégiát egyénileg kell meghatározni a kéz-OA lokalizációja, súlyossága, a társbetegségek és a beteg egyéni igényeinek megfelelően [3, 21, 57, 58].

Ezt követően 10 ajánlást fogalmaztak meg [3].

1. Az ízületvédelem, ergonómiai megfontolások és a segédeszközök használata kiemelten fontos, erre a betegeket oktatni kell. Mind az ízületvédelem [58], mind a segédeszközök [59] hatékonyak ebben a betegségben. Az intenzifikált programok azonban nem jelentenek előnyt az egyszerűbb stratégiákkal szemben [60].
2. Az említett Cochrane elemzés alapján [25, 26] a kéztornának átmeneti kedvező hatása van. A különböző mozgásterápiás stratégiákat az ízületi mobilitás, izomerő és I. CMC stabilitás érdekében kell végezni.
3. Több klinikai vizsgálat alapján az I. CMC ortézis tartós, legalább három hónapos viselése csökkenti a fájdalmat és valamennyire javítja a funkciót.
4. A gyógyszeres kezelések közül a helyi (topikus) készítményeket javasolják elsősorban a szisztémás kezeléssel szemben. Ezek a helyi szerek hatékonyak a fájdalom csökkentésében és a funkció javításában, és mindenképpen biztonságosabbak a szisztémásan adagolt gyógyszereknél [3, 32]. A kapszaicinre nincs elegendő bizonyíték [3]. A helyi termoterápia eredményei ellentmondásosak [23, 61], a gyulladásos OA hidegkezelése kapcsán pedig csak térd-OA-ban van vizsgálat [24], kéz-OA-ban nincs.
5. Kéz-OA-ban az oralis NSAID-ek több jó minőségű vizsgálatban is csökkentették a fájdalmat és javították a kezek funkcióját [62–64]. Alkalmazásukat mellékhatásaik korlátozzák, ezért a legkisebb hatékony dózisban, a legrövidebb szükséges ideig ajánlott alkalmazni őket. A paracetamol még ma is közkedvelt, különösen angolszász területen [19]. Szerepel a NICE ajánlásában is [19]. Mint láttuk, néhány kéz-OA vizsgálatban marginális hatása volt, májfunkciós zavarok mellett. Mégis, bár a paracetamol mérsékelt ha-

tású és nem mentes mellékhatásoktól, nincs okunk tiltani rendelését. Valószínűleg rövid időtartamra rendelhető szelektált betegeknek, például olyanoknak, akiknél az oralis NSAID ellenjavallt [3].

6. Mint láttuk, több készítményt ruháztak fel lehetséges „struktúramódosító" hatással OA-ban. Közülük egyedül a ChS kapcsán született megfelelő klinikai vizsgálat. Ez alapján a ChS javasolható, elsősorban tüneti kezelésre kéz-OA-ban. A többi készítmény (GS, diacerein, intraarticularis hialuronsav, szójakészítmény, D-vitamin) evidencia hiányában nem javasolt ebben a kórképben [3].
7. Korábban írtunk az intraarticularis KS kezelésről. Mint az evidenciák mutatták, hatékonyság hiányában ez a kezelés rutinszerűen nem javasolt I. CMC OA esetén. Természetesen válogatott esetekben (pl. kifejezett gyulladás) ilyenkor is alkalmazható. Jobb bizonyíték van viszont az interphalangealis OA-ra, ahol a lokális KS injekció hatékonynak bizonyult, így ebben a kórformában az EULAR is javasolja az injekciós kezelést [40, 41].
8. Mint láttuk, klinikai vizsgálatokban a hydroxychloroquin, TNF-α- és IL-1-gátlók, valamint az oralis kis dózisú KS kezelés nem bizonyultak hatékonynak kéz-OA-ban [45–51, 53, 54]. Más csDMARD szerekkel (methotrexat, sulfasalazin) pedig nem történtek vizsgálatok. Ezek miatt e szerek kéz-OA-ban nem ajánlottak [3].
9. Tapasztalati adatok és Cochrane elemzés vezetett arra, hogy I. CMC OA-ban az egyszerű trapeziectomiát, interphalangealis betegség esetén pedig az arthrodesist vagy protetizálást javasolják. A bonyolultabb eljárások nem hoztak előnyt, viszont növelték a komplikációk esélyét [3, 55].
10. A hosszú távú követés kérdése sem egyszerű. A kéz-OA, mint láttuk, igen heterogén betegség, így a gondozás egyéni igények szerint kell, hogy történjen. Felmerült, hogy a súlyosabb (erozív, inflammált), ezáltal gyorsabb klinikai és strukturális progressziót mutató kéz-OA esetekben javasolják a tartós követést [14, 15], de ezt is egyénileg kell alkalmazni.

A gondozás szempontjai

Az alapellátás lenne az ideális környezet a multidiszciplináris teammunkát (orvos, nővér, fizioterapeuta, szociális munkás, dietetikus) igénylő betegségben. Itt az egészséges táplálkozás, testsúlykontroll, torna, mozgás is jobban kontrollálható. Igazából csak a betegek kis részénél lenne szükséges a reumatológiai vizsgálat. Ráadásul ez rendszerint egy alkalommal történik, és gyakran nem készül a folytatásra vonatkozó kezelési-gondozási terv. Optimális helyzetben a reumatológus feladatai a következőkre korlátozódnának: a beutalás szükségességének megállapítása, lokális beutalási rend készítése és megbeszélése a családorvossal (komplex, nehezen kezelhető OA, társbetegségek, diagnosztikai nehézség, a terápia egyes elemeinek hiánya); az alapellátás képzése, hogy tanulják meg a számos kezelési módot, a gondozás feladatait [2].

Köszönetnyilvánítás: A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program" (Sz. Z.); valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015 (Sz. Z.) támogatásával készült.

IRODALOM

[1] Arden N, Nevitt MC: Osteoarthritis: epidemiology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(1): 3-25.
[2] Szekanecz Z: Osteoarthritis. In: Reumatológia (Szekanecz Z, Nagy Gy, szerk), Medicina, Budapest 2019; 451-470.
[3] Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al: 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2019; 78(1): 16-24.
[4] Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al: Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(9): 1263-1267.
[5] Cimmino MA, Parodi M: Risk factors for osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum 2005; 34(6 Suppl 2): 29-34.
[6] de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, et al: Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage 2012; 20(12): 1484-1499.
[7] Kroon FPB, Veenbrink AI, de Mutsert R, et al: The role of leptin and adiponectin as mediators in the relationship between adiposity and hand and knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2019; 27(12): 1761-1767.
[8] Goldring MB, Otero M: Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2011; 23(5): 471-478.
[9] Heinegard D, Saxne T: The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2011; 7(1): 50-56.
[10] van Delft MAM, van Beest S, Kloppenburg M, et al: Presence of Autoantibodies in Erosive Hand Osteoarthritis and Association with Clinical Presentation. J Rheumatol 2019; 46(1): 101-105.
[11] Evangelou E, Kerkhof HJ, Styrkarsdottir U, et al: A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip. Ann Rheum Dis 2014; 73(12): 2130-2136.
[12] Damman W, Liu R, Kroon FPB, et al: Do Comorbidities Play a Role in Hand Osteoarthritis Disease Burden? Data from the Hand Osteoarthritis in Secondary Care Cohort. J Rheumatol 2017; 44(11): 1659-1666.
[13] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2019; 27(11): 1578-1589.
[14] Haugen IK, Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, et al: Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a sepa-

rate inflammatory phenotype? Osteoarthritis Cartilage 2016; 24(4): 647-654.
[15] Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR, et al: Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2011; 70(7): 1238-1242.
[16] Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2017; 76(9): 1484-1494.
[17] Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al: The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum 1990; 33(11): 1601-1610.
[18] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al: American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64(4): 465-474.
[19] Conaghan PG, Dickson J, Grant RL, et al: Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. BMJ 2008; 336(7642): 502-503.
[20] Kovács L, Péley I, Szekanecz Z: Ízületi betegségek. In: Rehabilitációs orvoslás (Vekerdy-Nagy Zs, szerk) Medicina, Budapest 2010; 547-560.
[21] Stamm TA, Machold KP, Smolen JS, et al: Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with hand osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 47(1): 44-49.
[22] Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al: EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66(3): 377-388.
[23] Dilek B, Gozum M, Sahin E, et al: Efficacy of paraffin bath therapy in hand osteoarthritis: a single-blinded randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2013; 94(4): 642-649.
[24] Aciksoz S, Akyuz A, Tunay S: The effect of self-administered superficial local hot and cold application methods on pain, functional status and quality of life in primary knee osteoarthritis patients. Journal of clinical nursing 2017; 26(23-24): 5179-5190.
[25] Osteras N, Kjeken I, Smedslund G, et al: Exercise for Hand Osteoarthritis: A Cochrane Systematic Review. J Rheumatol 2017; 44(12): 1850-1858.
[26] Osteras N, Kjeken I, Smedslund G, et al: Exercise for hand osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1:CD010388.
[27] Arazpour M, Soflaei M, Ahmadi Bani M, et al: The effect of thumb splinting on thenar muscles atrophy, pain, and function in subjects with thumb carpometacarpal joint osteoarthritis. Prosthet Orthot Int 2017; 41(4): 379-386.
[28] Gomes Carreira AC, Jones A, Natour J: Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint on the dominant hand: a randomized controlled study. J Rehabil Med 2010; 42(5): 469-474.
[29] Hermann M, Nilsen T, Eriksen CS, et al: Effects of a soft prefabricated thumb orthosis in carpometacarpal osteoarthritis. Scand J Occup Ther 2014; 21(1): 31-39.
[30] Rannou F, Dimet J, Boutron I, et al: Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150(10): 661-669.
[31] Watt FE, Kennedy DL, Carlisle KE, et al: Night-time immobilization of the distal interphalangeal joint reduces pain and extension deformity in hand osteoarthritis. Rheumatology (Oxford) 2014; 53(6): 1142-1149.
[32] Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, et al: Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol 2009; 36(9): 1991-1999.
[33] McKendry R, Thome C, Weisman M: Hydroxychloroquine (HCQ) versus acetaminophen (ACM) versus placebo (PL) in the treatment of nodal osteoarthritis (NOA) of the hands. J Rheumatol 2001; 28: 1421.
[34] Patru S, Marcu IR, Bighea AC: Efficacy of glucosamine sulfate (GS) in hand osteoarthritis. Osteoporos Int 2012; 23: S169.
[35] Rovetta G, Monteforte P, Brignone A, et al: Early-morning administration of dexketoprofen-trometamol in morning stiffness induced by nodal osteoarthritis of the hands. Int J Tissue React 2001; 23(2): 63-66.
[36] Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al: Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015; 350: h1225.
[37] Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, et al: Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. J Hand Surg Am 2008; 33(1): 40-48.
[38] Mandl L, Wolfe S, Daluiski A: A randomized controlled trial of hylan G-F 20 for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis. Arthritis Rheum 2012; 64: S475-S476.
[39] Meenagh GK, Patton J, Kynes C, et al: A randomised controlled trial of intra-articular corticosteroid injection of the carpometacarpal joint of the thumb in osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(10): 1260-1263.
[40] Kroon FP, Rubio R, Schoones JW, et al: Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. Drugs Aging 2016; 33(2): 119-133.
[41] Spolidoro Paschoal Nde O, Natour J, Machado FS, et al: Effectiveness of Triamcinolone Hexacetonide Intraarticular Injection in Interphalangeal Joints: A 12-week Randomized Controlled Trial in Patients with Hand Osteoarthritis. J Rheumatol 2015; 42(10): 1869-1877.
[42] Minten MJM, Leseman-Hoogenboom MM, Kloppenburg M, et al: Lack of beneficial effects of low-dose radiation therapy on hand osteoarthritis symptoms and inflammation: a randomised, blinded, sham-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage 2018; 26(10): 1283-1290.
[43] Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al: Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. Arthritis Rheum 2011; 63(11): 3383-3391.
[44] Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM: Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. Clin Rheumatol 2002; 21(3): 231-243.
[45] Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, et al: Efficacy of Hydro-

xychloroquine in Hand Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70(9): 1320-1325.
[46] Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al: Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing Symptoms of Hand Osteoarthritis: A Randomized Trial. Ann Intern Med 2018; 168(6): 385-395.
[47] Aitken D, Laslett LL, Pan F, et al: A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand OsteoaRthritis - the HUMOR trial. Osteoarthritis Cartilage 2018; 26(7): 880-887.
[48] Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al: Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2015; 74(9): 1697-1705.
[49] Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, et al: Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2018; 77(12): 1757-1764.
[50] Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, et al: Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. Ann Rheum Dis 2012; 71(6): 891-898.
[51] Kloppenburg M, Peterfy C, Haugen I: A phase 2a, placebo-controlled, randomized study of ABT-981, an anti-interleukin-1alpha and -1beta dual variable domain immunglobulin, to treat Erosive Hand Osteoarthritis (EHOA). Ann Rheum Dis 2017; 76: 122.
[52] Kroon F, Bay-Jensen AC, Wittoek R, et al: Etanercept therapy leads to reductions in matrix metalloproteinase-3 in patients with erosive hand osteoarthritis. Scand J Rheumatol 2019: 1-2.
[53] Wenham CY, Hensor EM, Grainger AJ, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oral prednisolone for treating painful hand osteoarthritis. Rheumatology (Oxford) 2012; 51(12): 2286-2294.
[54] Kvien TK, Fjeld E, Slatkowsky-Christensen B, et al: Efficacy and safety of a novel synergistic drug candidate, CRx-102, in hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(7): 942-948.
[55] Wajon A, Vinycomb T, Carr E, et al: Surgery for thumb (trapeziometacarpal joint) osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (2): CD004631.
[56] Kloppenburg M, Stamm T, Watt I, et al: Research in hand osteoarthritis: time for reappraisal and demand for new strategies. An opinion paper. Ann Rheum Dis 2007; 66(9): 1157-1161.
[57] Slatkowsky-Christensen B, Mowinckel P, Loge JH, et al: Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: a comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data. Arthritis Rheum 2007; 57(8): 1404-1409.
[58] Dziedzic K, Nicholls E, Hill S, et al: Self-management approaches for osteoarthritis in the hand: a 2x2 factorial randomised trial. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 108-118.
[59] Kjeken I, Darre S, Smedslund G, et al: Effect of assistive technology in hand osteoarthritis: a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2011; 70(8): 1447-1452.
[60] Oppong R, Jowett S, Nicholls E, et al: Joint protection and hand exercises for hand osteoarthritis: an economic evaluation comparing methods for the analysis of factorial trials. Rheumatology (Oxford) 2015; 54(5): 876-883.
[61] Rozada TC, Gauze GF, Favaro DC, et al: Infrared and theoretical calculations in 2-halocycloheptanones conformational analysis. Spectrochimica acta Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy 2012; 94: 277-287.
[62] Dreiser RL, Gersberg M, Thomas F, et al: [Ibuprofen 800 mg in the treatment of arthrosis of the fingers or rhizarthrosis]. Rev Rhum Ed Fr 1993; 60(11): 836-841.
[63] Grifka JK, Zacher J, Brown JP, et a l: Efficacy and tolerability of lumiracoxib versus placebo in patients with osteoarthritis of the hand. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(5): 589-596.
[64] Seiler V: Meclofenamate sodium in the treatment of degenerative joint disease of the hand (Heberden nodes). Arzneimittelforschung 1983; 33(4A): 656-659.

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

Immunológiai szótár

hibridoma (1) B-sejt-hibridoma. Egy normális plazmasejt és egy plasmocytomasejt fúziójával előállított sejtvonal. A plazmasejtet általában immunizált állatból nyerik. A keletkezett sejtvonal továbbra is termeli az antitestet, amelyet a plazmasejt termelt, és a plasmocytomasejt immortalitását is örökli. Mivel a hibridoma klónnak tekinthető, így a termelt antitest monoklonális, vagyis egy bizonyos szekvencia és specificitás jellemzi. Kevert termék elkerülése érdekében általában olyan plasmocytomasejteket használnak fúziós partnerként, amelyek nem termelnek immunglobulint. Sikerrel állítottak elő egér, patkány és emberi hibridomákat, de a fajok közti kevert hibridomák nem stabilak. Szintén lásd monoklonális antitest. (2) T-sejt-hibridoma. Sejtvonal, amelyet T-lymphomasejt és normál T-sejt fúziójával állítanak elő.

BIOIBERICA

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

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



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

A spanyol Bioiberica gyógyszeralapanyag-gyártó cég áttörést ért el a bélrendszeren keresztül felszívódó hialuronsav kutatásban.
Természetes alapanyagból egy újfajta szabadalmaztatott eljárással, előállította a **Hyal-Joint®** nevű hatóanyagot, kapszula formájában!

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

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

Forgalmazó: Kőrös-Net Kft. • 6200 Kiskőrös, Erdőtelki u. 4.
www.hyal-joint.hu • info@hyal-joint.hu

A pápa méltóságjelvényei

Krutsay Miklós

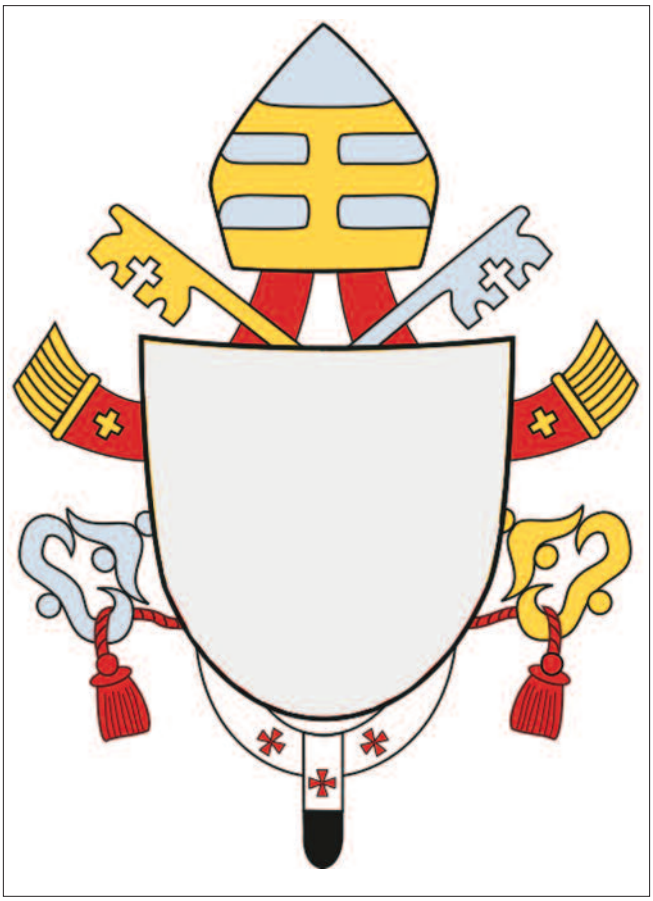
Hivatalos címei szerint a pápa a római egyházmegye püspöke, Jézus Krisztus helytartója, az apostolok fejedelmének (Szt. Péternek) utóda, Nyugat patriarchája, Itália prímása, a római egyháztartomány metropolitája és a Vatikán Városállam uralkodója. Élhet mindazon díszjelvényekkel, mint a többi püspök, ill. metropolita (mitra, mellkereszt, pásztorbot, pallium, püspöki gyűrű), de van néhány különleges ruhadarab, tárgy, amelyet csak a pápák használnak.

A pápa ruháinak színei a fehér és a vörös. Az egyházi ruhák anyagai között a bársony a pápa számára van fenntartva. Miseöltözete megegyezik a püspökökével, de kiegészül a fanonéval. Nem hord birétumot, ferraiolót, mantellettát, mantellonet. Címere mögött egy arany és egy ezüst kulcs van, felette régebben hármas korona, újabban püspöksüveg (1. és 2. ábra). Alatta újabban a metropolitai pallium is szerepel. Hozzá hasonló az Apostoli Szentszék címer nélküli emblémája (3. ábra). (Vatikán Állam címerén a kulcsok elhelyezése fordított.)



1. ábra
A pápa címere (régi)

Anulus piscatorius (halászgyűrű). A pápa nevét és Szt. Pétert mint halászt ábrázoló, arany pecsétgyűrű (4. ábra). A pápai joghatóság jelvénye. A pápa halálakor összetörik.



2. ábra
A pápa címere (új)

Camauro. Fejhez simuló, fehér prémszegélyű, vörös bársonysapka. A pápák a középkorban hordták, később a könnyű pileolussal helyettesítették. XXIII. János feleleventette használatát (5. ábra).

Cingulum. A papi talárhoz tartozó, kb. 10 cm széles, lelógó végű textilöv. A pápáé fehér színű, végén arany rojtokkal.

Falda. A pápai díszöltözet része volt. Hosszú, köténszerű, fehér selyem ruhadarab, amelynek két alsó sarkát segédkező papok vitték, hogy a járást ne akadályozza (6. ábra). Célja az volt, hogy a trón lépcsőit borítva a pápa termetét nagyobbnak tüntesse fel. Régebben a pápák temetési öltözetéhez is tartozott. Nem liturgikus ruhadarab. Ma már nem használják, utoljára VI. Pál viselte.

Fanone. A pápai miseöltözet része. Kétrétegű, fehér-arany csíkozású, kiterítve kör alakú, hosszú vállgallér, közepén a nyak számára nyílással (7. ábra). A miseruha (kazula) a két réteg közé kerül.



3. ábra
Az Apostoli Szentszék emblémája



4. ábra
XIII. Leó halászgyűrűjének lenyomata



5. ábra
XXIII. János camauróval, mozzettában



6. ábra
XII. Pius miseruhában, fanonéval, faldával



7. ábra
II. János Pál miseruhában, fanonéval

Ferula. A pápa pásztorbotja. Kb. embermagasságú, díszes, aranyozott bot, végén kereszttel. (A többi, nagyobb prelátus pásztorbotjának vége csigavonalban görbült.) A püspöki rend egyik jelvénye.

Flabelli (egyes számban: flabello). Két nagy, pávatoll-legyező, amelyeket hosszú rúdra erősítve a pápai trónszék két oldalán hordoztak, ill. helyeztek el (8. ábra). I. János Pál rövid uralkodása idején még használatban voltak.

Mantum. A pápai díszöltözet része volt. A mellen csattal zárt, vörös vagy aranyszínű, hatalmas, díszes palást (pluviale), amelynek széleit három segédkező pap vitte (9. ábra). Utoljára VI. Pál viselte.

Mozzetta (mozetta, mucetum). A prelátusok hosszú (könyök alá érő), elöl gombokkal zárt vállgallérja, amelyet ünnepélyes alkalmakkor a karing vagy a cappa felett viselnek (5. ábra). A pápáé vörös színű. Készülhet prémszegéllyel vagy fehér prémből (hermelin) is. Hátul kis csuklya tartozhat hozzá. Nem liturgikus ruhadarab.

Pallium. A pápának mint a római főegyházmegye metropolitájának joghatóságát jelző, hat vörös (régebben: fekete) kereszttel díszített, kör alakú, fehér vállszalag, elöl és hátul lelógó, fekete végű nyúlvánnyal (10. ábra). (Az utóbbiban kis ólomnehezék van.) A többi metropolita palliumán a keresztek fekete színűek. A miseruha felett viselik és három tűvel rögzítik.

Pásztorgyűrű. L. anulus piscatorius.

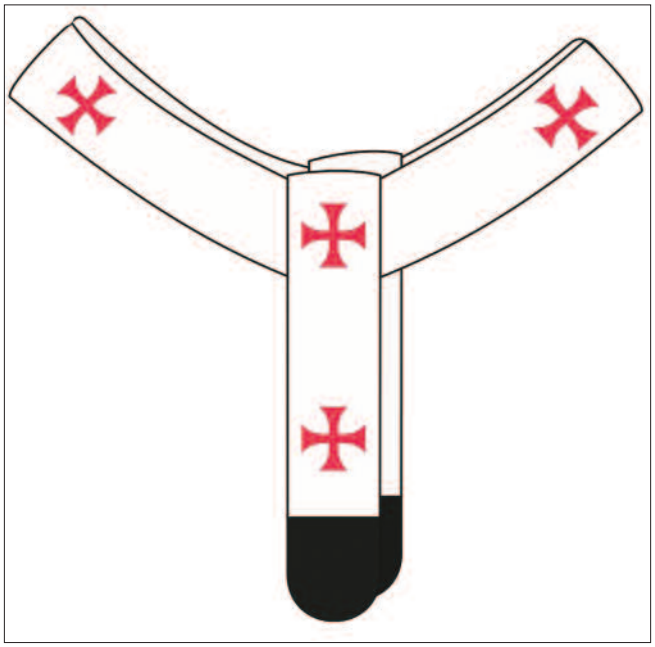
Pectorale (mellkereszt). Aranyláncon függő, némelykor



8. ábra
XII. Pius a sedia gestatorián. Mellette a pávatoll-legyezők



9. ábra
XXIII. János mantumban



10. ábra
A pápa palliuma

gyöngyökkel, drágakövekkel díszített latin kereszt. A nagyobb prelátusok méltóságjelvénye, nem liturgikus tárgy.

Pileolus (ol. zuchetto). Félgömbszerű sapka, közepén kis nyúlvánnyal (11. ábra). A nagyobb prelátusok állandóan viselik (még a mitra alatt is). A pápáé fehér színű. Nem liturgikus ruhadarab.



11. ábra
A pápa pileolusa

Püspöki gyűrű. Drágakővel díszített aranygyűrű. A püspöki joghatóság jelvénye.

Saturno. Széles karimájú, zsinórral díszített, lapos (olasz) papi kalap. VI. Pál a vörös színűt a pápa számára tartotta fenn, a bíborosoknak is csak feketét engedélyezett.

Sedia gestatoria. 12 hordszékvivő (sediari) által hordozott trónszék (12. ábra). Ezen vitték a pápát lakosztályából a Vatikáni Bazilikába. Utoljára I. János Pál használta.

Simar. Könyökig érő, elöl nyitott, rövid vállgallérral (pellegrina) ellátott, fehér talár, amelynek ujja a felkaron kétré-



12. ábra
A sedia gestatoria



13. ábra
Pápa simarban

tegű, gombsorral díszített (13. ábra). A pápa köznapi viselete. A többi, nagyobb prelátusé vörös, ill. ibolyaszínű volt. VI. Pál számukra eltiltotta használatát, és csak egyszerű szabású talárt engedélyezett.

Tabarro. Bokáig érő, vörös selyempalást, elöl nyitott, hosszú vállgallérral (14. ábra). A nyaknál szalaggal fűzik össze. Nem liturgikus ruhadarab. A talár felett, templomon kívül használják. VI. Pál a többi, nagyobb prelátusnak csak fekete színű tabarro viselését engedte meg.

Tiara. Hármas korona. Drágakövekkel, gyöngyökkel díszített. Hátul két szalag lóg le róla (15. ábra). A vatikáni palota kincstárában több példányt őriznek belőle. (A VII. Pius 1800. évi, velencei koronázásához használt tiara papírmaséből készült, mert a Vatikánban őrzötteket a francia katonaság 1798-ban elrabolta és összetörte.) Nem liturgikus tárgy. A pápák többnyire csak koronázásuk alkalmából viselték. VI. Pál volt az utolsó pápa, akit megkoronáztak.

IRODALOM

Krutsay M: Római templomok, pápák, szerzetesek. Timp Kiadó, Budapest, 2009.
Krutsay M: A katolikus egyház hierarchiája. Magy Belorv Arch 2019; 72: 316–323.
Nainfa JA: Costume of prelates of the catholic church. J. Murphy Co. Baltimore-Maryland, 1926.



14. ábra
XXIII. János és egy bíboros tabarróban



15. ábra
Tiara

Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2020				
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: Immunmetabolomika	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 Ákos	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 20–21.	Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	Pécs	Pro.f Dr. Czirják László	erdosi.judit@pte.hu
november 27–29.	DROP8 (kisműtétes szakmák, gyermekgyógyászat, rehabilitáció, sürgősségi, ritka betegségek)	Debrecen	Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Congress Service	www.congress-service.hu
november 28. – december 1.	12th International Congress on Autoimmunity	Athén	Kenes	autoim.kenes.com
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 szintentartó 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. Czirják László	erdosi.judit@pte.hu
október 6–9.	6th CORA congress and LUPUS2021 congress	Velence, Olaszország	Kenes	cora.kenes.com, www.kenes.com
??	Kötelező ultrahang tanfolyam	??		

HYRIMOZ®▼

ADALIMUMAB A SANDOZTÓL

» RA-ban klinikai vizsgálattal bizonyított hatásosság és biztonsági profil[1]

» A SensoReady toll könnyen kezelhető[2]



▼ 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 OGYÉI-nek az online kitölthető bejelentőlapon, a letölthető bejelentőlapon (https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat_bejelentolap2015_MG2.pdf) az adr.box@ogyei.gov.hu e-mail címen, a (+36) 1 886-9472 faxszámon vagy az OGYÉI, 1372 Budapest, Pf.450. levelezési címen.

Irodalom:

1. P. Wiland et al.: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Proposed Adalimumab Biosimilar (GP2017) with Reference Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis ABSTRACT NUMBER: 1936 2018 ACR/ARHP Annual Meeting
2. Bernd Tischer 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 **Kísérőiratok** hiperlink.

A 9/1993. NM rendelet alapján tételes elszámolás alá eső hatóanyagot tartalmaz, a felhasználásra jogosult intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi 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/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertörzs; végleges; **Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató.**

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

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

SANDOZ A Novartis Division

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

Hyrimoz® adalimumab

A teljes remisszió lehetősége akár MTX nélkül is[1,2]



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) antagonista 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 gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató alatt található információkat.

További információ:
Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel: 06-23-446 800
Fax: 06-23-446 860
Email: hungary.medinfo@roche.com
Internet: www.roche.hu

HU/RA/0220/0004