

XIII. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2021. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

JAK-gátlók rheumatoid arthritisben

Szisztémás szklerózis

TSG-6, a multifunkcionális fehérje

Tumorelles intravénás C-vitamin-terápia

Szemle

Kultúrkör



ISSN 2061-0203

ELÉRHETŐ

XELJANZ®

[tofacitinib-citrát]

11 mg retard tabletta

Kényelmes NAPI EGYSZERI DÓZIS XELJANZ 11 mg napi egyszer

A tofacitinib metotrexáttal (MTX) kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre. A tofacitinib monoterápiában is alkalmazható metotrexát-intolerancia esetén, vagy akkor, ha a metotrexát-kezelés nem megfelelő.¹



Referencia: 1. XELJANZ® Alkalmazási előírás, 2021. január 14.

Xeljanz® 11 mg retard tabletta

Hatóanyag: 11 mg tofacitinib-citrát retard tablettánként.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Terápiás javallatok:

Rheumatoid arthritis: A tofacitinib metotrexáttal (MTX) kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre. A tofacitinib monoterápiában is alkalmazható metotrexát-intolerancia esetén, vagy akkor, ha a metotrexát-kezelés nem megfelelő.

Az ajánlott dózis egy 11 mg-os retard tabletta, naponta egyszer alkalmazva, melyet nem szabad túlépni.

Szűjön át történő alkalmazásra. Tilos összetörni, részekre osztani vagy elvágni.

Váltás az 5 mg-os tofacitinib filmtabletták és a 11 mg-os tofacitinib retard tabletták között
A tofacitinib 5 mg filmtabletta napi kétszeri dóziséval kezelt betegek terápiája átváltható a tofacitinib 11 mg retard tabletta napi egyszeri dózisára, a tofacitinib 5 mg-os filmtabletta utolsó adagjának bevitelét követő naptól. A tofacitinib 11 mg retard tabletta napi egyszeri dóziséval kezelt betegek terápiája átváltható a tofacitinib 5 mg filmtabletta napi kétszeri dózisára, a tofacitinib 11 mg retard tabletta utolsó adagjának bevitelét követő naptól.

Alkalmazási előírás: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epycar-product-information_hu.pdf

A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 235 919 Ft

Kiadhatóság: Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett adható gyógyszerkészítmények (SZ)

A támogatás mértéke: Tételes elszámolás alá eső készítmény. A tételes elszámolás alá eső indikációkat és az elszámolásra jogosult intézményeket lásd a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú mellékletében. A tételes elszámolás alá eső indikációkban a beteg által fizetendő térítési díj 0 Ft. Az aktuálisan érvényes árért, kérjük, keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját (www.neak.gov.hu).

▼ 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.

Amennyiben nemkívánatos eseményt szeretne jelenteni, kérjük, lépjen kapcsolatba cégünkkel a következő elérhetőségeken: +36-30-383-8906 vagy HUN.AEReporting@pfizer.com

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

BÁCSI ATTILA • BUZÁS EDIT • CZIRJÁK LÁSZLÓ • SZÉLL MÁRTA

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

POBOZSNYI ÁGNES

Szerkesztőbizottság

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

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

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

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

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

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk

munkatársa ad: **LENGYELNÉ BARTA ANETTA**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

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

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

Felelős vezető: **VÉRTESS GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

TISZTELT KOLLÉGANŐK ÉS KOLLÉGÁK! / DEAR COLLEAGUES! 3

Szekanecz Zoltán

Búcsú Cornides Ágnestől 4

Farkasvölgyi Frigyesné

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

A JAK-gátlók biztonságossági kérdései rheumatoid arthritisben/Safety issues of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis 5

Szekanecz Zoltán, Hamar Attila, Soós Boglárka

A szisztémás szklerózis patogenezise / Pathogenesis of systemic sclerosis 21

Nagy Gabriella, Minier Tünde, Simon Diána, Undiné Tamaskó Mónika, Varjú Cecília, Berki Tímea, Czirják László, Kumánovics Gábor

TSG-6, a multifunkcionális fehérje: egy potenciális terápiás célpont a gyulladás gátlásában és a szövetek védelmében / TSG-6, the multifunctional protein: a potential therapeutic target in preventing inflammation and protecting tissues 33

Varga Borisz, Mándi Yvette, Balog Attila

Tumorelles intravénás C-vitamin-terápia. Ellentmondások, a siker titka / Vitamin C therapy of cancer patients. The secret to success 43

Hunyady János

SZEMLE / FROM THE LITERATURE

A fibrotizáló tüdőbetegségek spektruma / Wijsenbeek M, Cottin V: Spectrum of fibrotic lung diseases 49

Szamosi Szilvia, Bohács Anikó

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

A Sant'Andrea delle Fratte / The Sant' Andrea delle Fratte 53

Krutsay Miklós

Palicsfürdő, a Trianon előtti Magyarország legnagyobb sósvízű tófürdője (ahogy a régi képes levelezőlapok emlékét megőrizték) / Palics Spa resort – The largest salt water lake spa in pre-Trianon Hungary (as the old postcards preserve its memory) 57

Jakó János

Tóth Krisztina: Pixel / Book review 66

Szűcs Gabriella

Tudta-e Ön? / Did you now? 67

Gömör Béla

NEKROLÓG / OBITUARY

Kotlán Beatrix (1959–2020) 68

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 41, 48

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Sajnos még ma is a koronavírus a leggyakrabban használt szó a közbeszédben. Nem sikerült még túljutni rajta. Várjuk, hogy mind többen kapják meg az áhított vakcinát, és közben reménykedünk, hogy

nem emelkednek tovább ilyen tempóban a riasztó számok. Továbbra sem mehetünk barátokhoz, koncertekre, színházba. Sok kollégánk a Covid-osztályokon állja a sarat. Csak reménykedni tudunk, hogy jut egy kis idejük a pihenésre, esetleg új lapszámunk olvasására.

Ebben a lapszámban most nem beszélünk a Covid-19 járványról, viszont a következőben több cikk is erről szól majd. A JAK-gátlók egyre nagyobb teret nyernek az autoimmun-gyulladásos kórképek kezelésében. Ma már két ilyen gyógyszer rutinszerűen használunk, újabb kettő pedig várhatóan hamarosan piacra kerül. Ezért munkatársaimmal áttekintettük a gyógyszercsoport biztonságosságára vonatkozó legfrissebb adatokat. Ettől az évtől bevezetett újítás, hogy évenként egy-egy autoimmun betegség legújabb eredményeit tekintjük át, végigmenve a patogenezisen, diagnosztikán, terápián. A 2021-es év a szklerodermáé. Indításként Nagy Gabriella és a pécsi munkacsoport a szisztémás szklerózis pato-

genezisének tekintették át. Tulajdonképpen ehhez a témához kapcsolódik Szamosi Szilvia (Debrecen) és Bohács Anikó (Budapest) szemlélő közleménye az interstitialis tüdőbetegségről. Varga Borisz és munkatársai (Szeged) a TSG-6 nevű fehérje immunológiai tulajdonságait és a gyulladásos kórképekben betöltött potenciális szerepét foglalták össze. Hunyady János professzor (Budapest) a C-vitamin és a tumorok szerteágazó összefüggéseit mutatja be. A Kultúrkör rovatunk most kifejezetten színes. Állandó szerzőink közül Gömör Béla professzor (Budapest) a Tudta-e Ön? sorozat egyik következő gyöngyszemével örvendeztetett meg minket. Krutsay Miklós (Ajka) a Sant'Andrea delle Frattét mutatja be. Jakó János (Nyíregyháza) fürdősorozatában Palicsfürdőt ismerhetjük meg. Szűcs Gabriella (Debrecen) Tóth Krisztina: Pixel c. könyvét ajánlja az Önök figyelmébe.

Sajnos ez a lapszám sem jelenhetett meg szívszorítóan szomorú hírek nélkül. Egész szerkesztőségünket megrendítette a hír, hogy Cornides Ágnes, aki sok éven át szerkesztette a lapot, váratlanul eltávozott közülünk. Végül a hazai és nemzetközi tumorimmunológiai kutatás egyik élvonalosára, lapunk szerkesztőbizottsági tagjára, a 2020-ban elhunyt Kotlán Beatrixra emlékezünk. Emléküket megőrizzük.

Ezek után, járvány idején is, jó egészséget, sok türelmet, kitartást kívánok magam és a szerkesztőség nevében!

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Búcsú Cornides Ágnestől

Szavakkal nehezen tudjuk megfogalmazni a fájdalmat, felfoghatatlan, hogy nem vagy többé.

A búcsú, az emlékezés önmagunknak, az itt maradóknak szóló üzenet.

Megpróbáljuk összegezni – útravalónak, tanulságként – hogy mit jelentett és jelent nekünk

Cornides Ágnes, mit veszítettünk távozásával, mi az, amit mindannyian megőrzünk, továbbviszünk, amire mindig emlékezni fogunk.

2004-ben találkoztunk először, amikor az Orvosi Hetilap kiadása a Medicina Könyvkiadóhoz került. A lap szerkesztője dr. Cornides Ágnes volt.

Már ekkor felfigyeltem műveltségedre, tehetségedre, hihetlen szakmai tudásodra.

Később megismerhettem néhány orvosi tankönyv szöveg-gondozása kapcsán alapos szakmai tudásodat, meggyőződtem számtalan alkalommal, hogy mindig győztesként kerülél ki, ha szakmai vitában kellett érvelni.

Nemrég úgy fogalmaztam: „Ági egyedi személyiség volt.”

Szívesen emlékezünk azokra a napokra, amikor berob-

bantál a kiadóba, pillanatok alatt izzott körülötted a levegő. Intelligenciád, szarkasztikus humorod felejthetetlen marad.

Szállóige volt közöttünk, ha felmerült bármilyen kétely, legyen az szakmai vagy írásbeli: „Kérdezzük meg Cornides Ágitól!”

Minden évben nagyon vártam a karácsonyt, és Te voltál az egyetlen ember, aki gyönyörű kézírással leírt verssel, novellarészlettel kívántál kellemes ünnepeket.

Most, Rád emlékezve újraolvastam minden jókívánságodat, és szégyenkezem, hogy én szükséztudtam csak viszonzni.

Köszönjük, hogy voltál nekünk, köszönjük, hogy segítettél.

Valahol azt olvastam, hogy az igazi nekrológ az, amelyen pár könnycsepp is eltintatengeresedik – ez is egy ilyen nekrológ.

Nyugodj békében, nagyon fogsz hiányozni.

Farkasvölgyi Frigyesné
a Medicina Könyvkiadó Zrt. vezérigazgatója

Búcsú Cornides Ágnestől

Rendkívüli fájdalommal és megdöbbenéssel értesültem róla, hogy Ági eltávozott közülünk.

Az Immunológiai Szemle 2009-ben indult útjára. Cornides Ági rögtön az elejétől a lap kiadói szerkesztője volt. Röviden: egy álom volt vele dolgozni. Kiemelkedő precizitás, odafigyelés jellemezte szerkesztői munkáját. Én magam is eléggé maximalista vagyok, de Ági rajtam is túltett. Nagyszerű orvos-nyelvész volt, sokszor beszéltük át, mit hogyan kell írni és miért. Nagyon sokat tanultam tőle ezen a téren is. Keze

nyomán formálódott a közlemény, csinosodott a stílus, szépsült a formátum. Mélyreható beszélgetéseket folytattunk arról, mit, hogyan kellene csinálni, mitől lesz a lap még tartalmasabb, még szebb. Számos kiváló ötlete volt, amit az eltelt 12 év során többnyire beépítettünk a lapba.

Magam és a szerkesztőség nevében búcsúzunk Tőled, Ági. Nagyon fogsz hiányozni. Nyugodj békében!

Szekanecz Zoltán

A JAK-gátlók biztonságossági kérdései rheumatoid arthritisben

SZEKANECZ ZOLTÁN, HAMAR ATTILA, SOÓS BOGLÁRKA

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

Rheumatoid arthritisben (RA) egyre jobban terjed a célzott terápia, mely igen hatékony egyéb kezelési módokra refrakter esetekben is. A biológikumok mellett megjelentek a Janus-kináz- (JAK-) gátlók, amelyek közül a tofacitinib (JAK1/3-gátló), a baricitinib (JAK1/2-gátló), valamint a szelektív JAK1-gátló upadacitinib és filgotinib már törzskönyvezettek az RA kezelésére. Ebben az összefoglalóban a négy JAK-gátló kapcsán felmerülő biztonságossági kérdéseket tekintjük át. A várható mellékhatások (infekciók, laboratóriumi eltérések, cardiovascularis, metabolikus, thromboemboliás állapotok, gastrointestinalis perforáció) többsége a JAK-gátló csoport mindegyikére hasonló mértékben jellemző. Jelen adatok szerint a JAK-gátlók nem fokozzák a malignus betegségek, súlyos és halálos mellékhatások kockázatát.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, célzott terápia, JAK-gátlók, tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib, biztonságosság

SAFETY ISSUES OF JAK INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

In rheumatoid arthritis (RA), targeted therapies have been more widely used as they are effective even in refractory patients. In addition to biologics, Janus kinase (JAK) inhibitors, such as tofacitinib (JAK1/3 inhibitor), baricitinib (JAK1/2 inhibitor) and the novel selective JAK1 inhibitors upadacitinib and filgotinib have been approved for the treatment of RA. In this review, we discuss the most relevant safety issues associated with these four JAKinibs. Most adverse events (infections, laboratory abnormalities, cardiovascular, metabolic conditions, thromboembolism and gastrointestinal perforation) are characteristic for all JAK inhibitor family members to similar extent. JAKinibs may not increase the risk of malignancies and serious or fatal adverse events.

Keywords: rheumatoid arthritis, targeted therapy, JAK inhibitors, tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib, safety

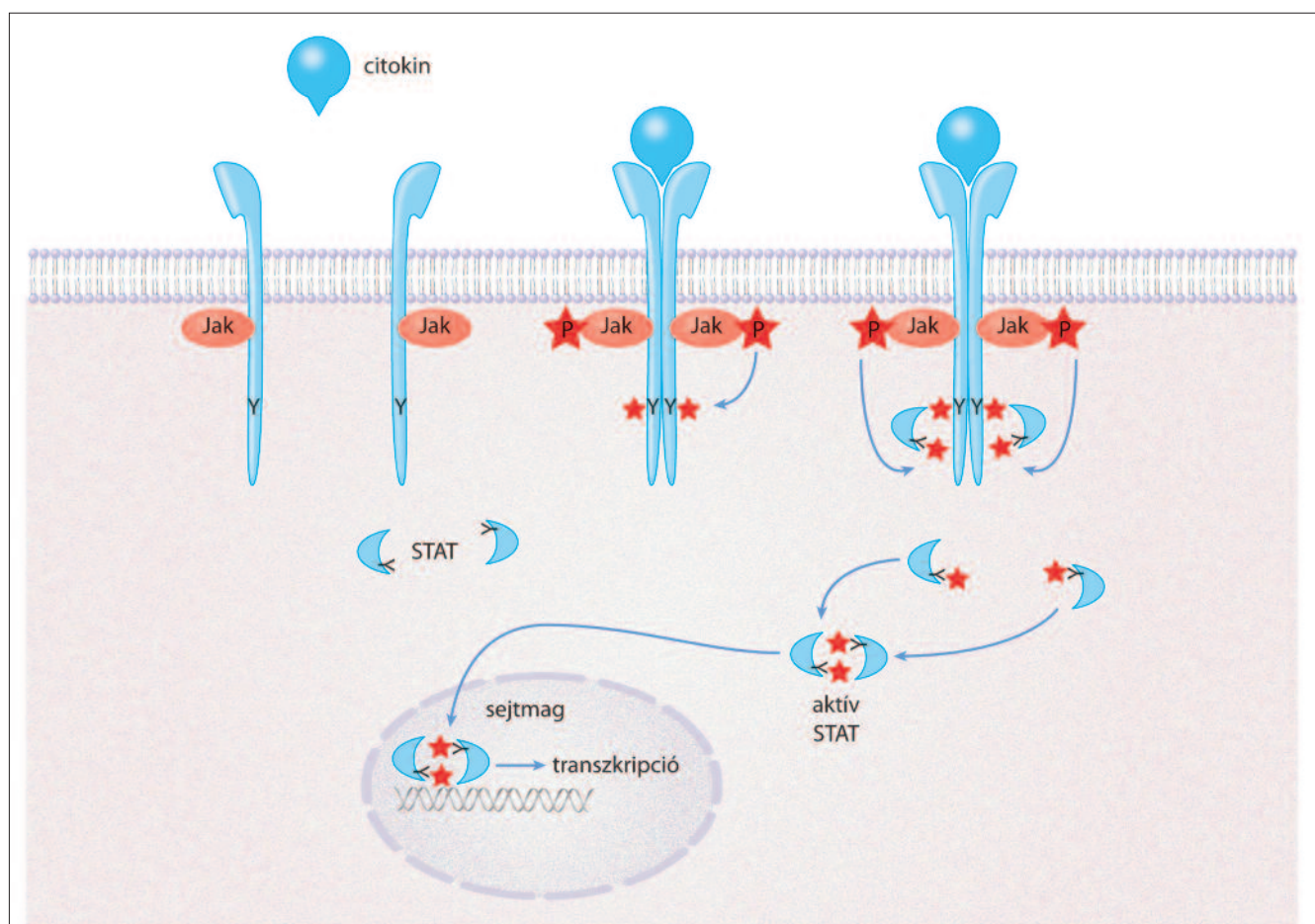
Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) kezelésében nagy áttörést jelentett a célzott terápiák bevezetése [1–4]. Utóbbiakon belül a fehérjetermészetű biológiai szerek mellett megjelentek az orálisan alkalmazható tirozinkináz-gátlók, így a JAK-inhibitorok amelyek, a biológiai készítményekhez hasonlóan szintén célzott, egy adott molekulára irányuló hatást váltanak ki (1. ábra) [5–10]. A JAK-gátlók hatásmechanizmusáról, az elérhető és fejlesztés alatt álló molekulák klinikai jellemzőiről a közelmúltban írtunk az Immunológiai Szemle hasábjain (1. ábra) [7]. Röviden, a JAK családba négy kináz tartozik: JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2. Ezek közül a JAK1, JAK2 és TYK2 szinte minden sejtben, míg a JAK3 csak a haemopoetikus sejtekben expresszálódik [5, 7, 8].

Az egyes JAK/TYK fehérjék bizonyos STAT típusokhoz (STAT1–STAT6) kapcsolódnak (1. ábra), és a különböző kombinációk szabják meg, hogy melyik citokin jelátvitelében vesznek részt ezek az útvonalak (2. és 3. ábra) [7, 11, 12]. Mindez azért fontos, mert az egyes JAK-gátlókra jellemző citokingátlási mintázat esetleg meghatározhatja hatékonysági és biztonságossági profiljukat [7, 11, 12]. Így például a JAK1 a

közös γ -láncot tartalmazó citokinreceptor család (interleukin- [IL-] 2-, IL-7-, IL-9- és IL-15-receptorok), az IL-4-receptor család (IL-4- és IL-13-receptorok), a gp130-receptor család (IL-6-, IL-11-, leukaemiainhibitor faktor, oncostatin-M- és leptinreceptorok), valamint az interferon- (IFN-) $\alpha/\beta/\gamma$ -, IL-10-, IL-22- és IL-27-receptorok jelátviteli folyamataiban vesz részt [7, 11]. A JAK2 a már említett gp130-receptor család, az IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ -receptorok, valamint az IL-12-, IL-23-, eritropoetin- (EPO-), trombopoetin- (TPO-), valamint a granulocita- (G-CSF-) és granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF-) receptorok szignalizációját közvetíti [7, 11]. A JAK3 a már szintén tárgyalt közös γ -láncot tartalmazó citokinek receptorainak jelátvitelében játszik szerepet [7, 11]. Végül, a TYK2 az IFN- α/β -, IL-10-, IL-12- és IL-23-receptorok által aktivált jelátviteli folyamatokban játszik szerepet [7, 11].

A mellékhatások, legalábbis részben, összefügghetnek azal, hogy melyik JAK-gátló melyik izoenzimeket és azokon keresztül melyik citokint gátolja (2. ábra). Így logikusan adódik, hogy a JAK2-n szignalizáló EPO, TPO, G-CSF és GM-CSF révén alakulhat ki a JAK2-gátlás kapcsán észlelt hemoglobinszint-csökkenés, thrombocytosis/thrombocytopenia vagy neutropenia. A JAK1-en és JAK2-n keresztül ható IL-6-nak a lipid-



1. ábra

A JAK-gátlás folyamata

vagy a transzaminázszint-emelkedésben lehet szerepe. De felvetik az IFN- α/β , illetve IFN- γ -gátlás és az infekciók (herpes zoster, tuberculosis) vagy az IL-12-gátlás és a tuberculosis (tbc) iránti fogékonyság összefüggéseit is [6, 7, 9, 13, 14]. Azt is fontos tudni, hogy bár a JAK-gátlók standard dózisban általában preferenciálisan vagy specifikusan bizonyos JAK/TYK izoenzimeket gátolnak, nagyobb adagban a szelektivitás eltűnhet, és más izoenzimek gátlása is jelentkezik. Valószínűleg ezért látjuk, hogy bizonyos mellékhatások a nagyobb adagoknál jelentkeznek kifejezettebben (lásd később) (3. ábra) [6, 7, 9, 13–15].

Ami az egyes JAK-gátlókat (JAKinibek) illeti, az első generációs, nem szelektív JAK-gátlók közé a tofacitinib (JAK1- és JAK3-gátló) és baricitinib (JAK1- és JAK2-gátló) tartozik. A második generációs JAK-gátlók azok a kis molekulák, amelyek szelektivitása nagyfokú a különböző JAK-szubtípusok irányába (pl. filgotinib, upadacitinib – szelektív JAK1-gátlók) (3. ábra) [7, 9]. Mind a négy JAK-gátló törzskönyvezett az RA kezelésére [16–19], és alkalmazásuk az EULAR terápiás ajánlásában is szerepel [3, 4]. Bár ezeken túl további JAK-gátlók is fejlesztés alatt állnak, a továbbiakban csak ezt a négy molekulát említjük a biztonságosság és a mellékhatások tekintetében [6, 8, 20–24]. Mind a négy törzskönyvezett JAK-gátló

esetében 2020-ban publikáltak friss hosszú távú biztonságossági integrált adatokat RA-ban [21–24].

Mielőtt ezeket az adatokat részleteiben áttekintenénk, a könnyebb érthetőség kedvéért definiálnunk kell az incidenciarátát (IR) és az eseményrátát (ER), mert a négy JAK-gátló esetében más-más vizsgálatokban eltérő módon prezentálták a gyakorisági adatokat. Az IR az adott adverz esemény (AE) mutató betegek számát jelenti 100 betegre vonatkoztatva. A legtöbb esetben az első releváns esemény bekövetkezésekor cenzorálták az IR-t, vagyis a betegek számításakor az adott betegeknél nem vették figyelembe az első releváns AE bekövetkezése utáni időszakot, akkor sem, ha az adott kezelés a vizsgálat keretei között folytatódott. A nem cenzorált IR azt jelenti, hogy a teljes expozíciós időt – azaz, ha a releváns AE bekövetkezett, az azt követő kezelési időszakot is – beszámították a betegekbe. Ha egy betegnél bekövetkezett az első releváns AE, ezzel az érintett betegek számát (az IR számlálója) növelte mind a cenzorált, mind a nem cenzorált IR esetében; a kalkulált betegek száma (az IR nevezője) azonban eltért, ha a beteg a kezelést tovább folytatta. Ezek alapján egyértelmű, hogy a cenzorált és nem cenzorált IR között valamennyi különbség lehet. Az ER pedig egyszerűen az AE-k előfordulásának aránya ugyancsak 100 betegre

STAT	JAK3	JAK1	JAK2	Tyk2
5	IL-7	IL-7		
	IL-9	IL-9		
	IL-15	IL-15		
	IL-2	IL-2		
6	IL-4	IL-4		
1, 3	IL-21	IL-21		
4			IL-12	IL-12
3			IL-23	IL-23
1, 3		IFN- γ	IFN- γ	
		IL-22		IL-22
		IL-27		IL-27
		IL-10		IL-10
1, 3		IL-6	IL-6	
		G-CSF	G-CSF	
		LIF	LIF	
		CNTF	CNTF	
		OSM	OSM	
		IFN- α/β		IFN- α/β
5			EPO	
			TPO	
			GM-CSF	
			IL-3	

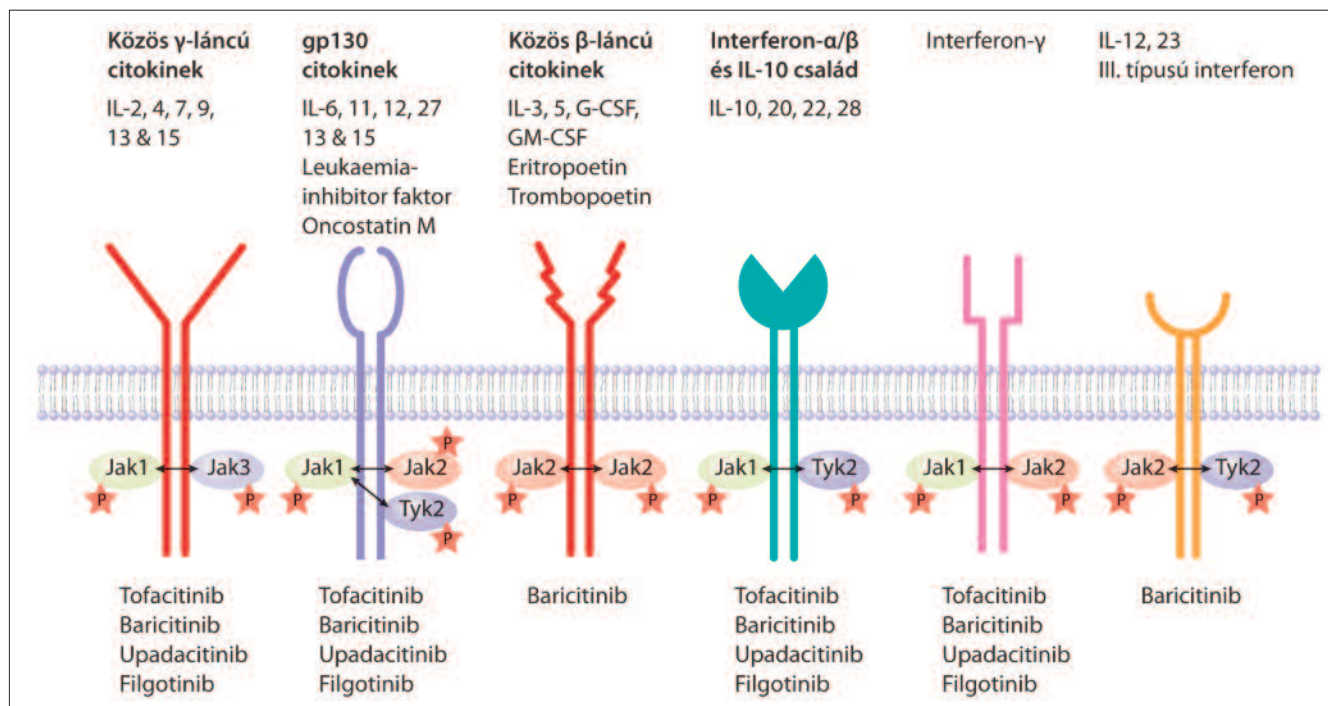
2. ábra

A JAK-, STAT-izomformák és a citokinek összefüggései

EPO: eritropoetin; G-CSF: granulocita-kolóniasztimuláló faktor; GM-CSF: granulocita-makrofág kolóniasztimuláló faktor; IFN: interferon; IL: interleukin; JAK: Janus-kináz; LIF: leukaemiainhibitor faktor; OSM: oncostatin-M; STAT: signal transducer and activator of transcription; TPO: trombopoetin; TYK: tirozinkináz

re vetítve. Egy adott vizsgálat ugyanazon adatainak elemzése kapcsán az ER definíció szerint általában magasabb, a nem cenzorált IR pedig rendszerint alacsonyabb, mint a cenzorált IR. Az egyes eredmények értelmezéséhez elengedhetetlen az IR, illetve ER adott vizsgálatban használt definíciójának pontos ismerete [25]. A továbbiakban ismertetésre kerülő eredmények a kulcs publikációk alapján a tofacitinib esetében cenzorált IR, a baricitinib esetében – a vizsgált eseménytől függően – nem cenzorált vagy cenzorált IR, az upadacitinib esetében ER vagy cenzorált IR, a filgotinib esetében nem cenzorált IR formájában kerültek prezentálásra. Minden esetben az átlagot és a 95%-os konfidenciaintervallumot (95% CI) tüntették fel [21–24].

A tofacitinib tekintetében Cohen és mtsai [21] végeztek igen komoly, a legtöbb mellékhatásra kiterjedő vizsgálatot. Az adatokat 21 I., II., III., IIb/IV. fázisú és hosszú távú kiterjesztéses RA tanulmányból nyerték. Összesen 7061 tofacitinibbel kezelt beteg (22 875 betegév, átlagosan 3,1 betegévnyi kezelés) adatait vizsgálták [21]. A baricitinib tekintetében legutóbb Genovese és mtsai [23] 3770 RA-s beteg 13 148 betegévnyi baricitinibkezelésének új integrált adatelemzését végezték el, mely átlagosan 4,2, maximum 8,4 év gyógyszer-szedésre vonatkozott. Cohen és mtsai [24] a közelmúltban publikálták az upadacitinib III. fázisú vizsgálatok integrált biztonságossági elemzését. Ebben 3834 RA-s beteg (4020 betegév) adatait közölték [24]. A filgotinib esetében pedig Ge-



3. ábra

A JAK/TYK izoenzim, a citokinek és a JAK-gátlók megfeleltetési ([13] nyomán)

novese és mtsai [22] nemrég mutatták be 7 klinikai vizsgálat, összesen 4057 RA-s beteg (5493 betegév) biztonságossági adatait.

A részletes adatokat az 1. táblázat mutatja. A szövegben csak a tendenciákat tárgyaljuk.

Súlyos adverz események és összhalálozás

Cohen és mtsai [26] korábbi, 2017-ben közzétett közleménye alapján, a klinikai vizsgálatokban addig tofacitinibvel kezelt 6194 beteg adatainak feldolgozása során a súlyos adverz események (SAE) és a halálos SAE-k IR értékei sorrendben 9,4, illetve 0,3 voltak. Cohen és mtsai [21] legújabb integrált elemzése alapján, a klinikai vizsgálatokban különböző dózissal (napi 2×5 mg vagy 2×10 mg) tofacitinibvel kezelt 7061 beteg adatainak feldolgozása során az összes SAE IR-je 8,6–9,6, a fatális SAE-k IR-je 0,2–0,3 volt (1. táblázat) [21]. Ebben és a korábbi elemzésben a SAE-k és halálos esetek rizikója hasonló volt a napi 2×5 mg és napi 2×10 mg dózis mellett. A leggyakoribb halálokok az infekciók, cardiovascularis (CV) események és a malignus betegségek voltak [21, 26]. Egy még nem lezárt CV biztonságossági klinikai vizsgálat (A3921133; a továbbiakban részletesebben ismertetjük) 2019-ben közzétett előzetes eredményei szerint a vizsgálatban részt vevő magas CV kockázatú betegek körében az összhalálozás IR-je (95% CI) 0,89 (0,59–1,29) volt a napi 2×10 mg tofacitinib esetében, 0,57 (0,34–0,89) a napi 2×5 mg

tofacitinib esetében és 0,27 (0,12–0,51) volt a TNF-inhibitorok esetében. Ezek alapján a rizikó (hazard ratio, HR) (95% CI) 3,28 (1,55–6,95) volt a 2×10 mg tofacitinib esetében és 2,11 (0,96–4,67) volt a 2×5 mg tofacitinib esetében a TNF-inhibitorokkal összehasonlítva. Csak a 2×10 mg dózis esetében volt statisztikailag szignifikáns az eredmény. További hat hónap adataival kiegészítve (2019 augusztusáig) megismételték az elemzést, a 2×5 mg tofacitinib csoportban továbbra sem találtak statisztikailag szignifikáns kockázatemelkedést (1,31 [0,71–2,42]). Hangsúlyozni kell, hogy csak a napi 2×5 mg tofacitinib engedélyezett az RA kezelésére, a 2×10 mg dózis nem.

A baricitinib vonatkozásában, van Vollenhoven és mtsai [27] korábbi vizsgálatában a baricitinib mellé methotrexatot (MTX) és/vagy kortikoszteroidot (KS) szedőkben nem volt gyakoribb a SAE-k aránya. Smolen és mtsai [28] korábban 3492 betegen végzett vizsgálatában a SAE IR 9,0, a halálozás IR értéke 0,3 volt. Genovese és mtsai [23] friss elemzésében az összes SAE, illetve halálos SAE IR-je sorrendben 7,2, illetve 0,5 volt (1. táblázat). A leggyakoribb halálokok malignus betegségek, infekciók és CV események voltak [23, 28].

Az upadacitinibvel végzett SELECT-BEYOND és SELECT-NEXT vizsgálatokban összesen 55 SAE és három halálos eset következett be [29–31]. Cohen és mtsai [24] friss integrált elemzésében a súlyos mellékhatásokra vonatkozólag ER-t tettek közé, amely a napi 15 mg, illetve 30 mg dózis mellett 15,0, illetve 21,3 volt. (Látható, hogy ezek az ER értékek valóban jelentősen különböznek a tofacitinib és baricitinib esetén feltehető IR értékektől.) A halálos eseményeket tekintve

1. táblázat. A négy JAK-gátló biztonságossági adatai a legfrissebb integrált adatelemzések alapján* [21–24]

	Tofacitinib [21]		Baricitinib [23]	Upadacitinib [24]		Filgotinib [22]	
	2×5 mg	2×10 mg	1×2 mg vagy 1×4 mg	1×15 mg	1×30 mg	1×100 mg	1×200 mg
Epidemiológia							
Betegszám	7 061		3 770	3 834		4 057	
Betegév	22 875		13 148	4 020		5 493	
Súlyos mellékhatások (SAE)							
Összes SAE	9,6 (8,9–10,3)	8,6 (8,1–9,1)	7,2	NA**	NA**	7,7 (5,7–10,4)	6,5 (5,6–7,6)
Halálos SAE	0,3 (0,2–0,5)	0,2 (0,1–0,3)	0,5	0,5 (0,3–0,8)	1,0 (0,5–1,7)	0,4 (0,2–0,9)	0,4 (0,2–0,7)
Infekciók							
Súlyos infekciók	2,8 (2,5–3,2)	2,3 (2,1–2,6)	2,7	3,1 (2,5–3,9)	5,1 (4,0–6,5)	3,3 (2,2–4,9)	1,7 (1,3–2,3)
Herpes zoster	3,5 (3,1–3,9)	3,7 (3,4–4,1)	3,0	3,5 (2,8–4,2)	6,2 (5,0–7,7)	1,1 (0,7–1,8)	1,7 (1,3–2,3)
Tuberculosis (aktív)	0,1 (0,1–0,2)	0,2 (0,1–0,3)	0,2	NA***	NA***	****	****
ATE							
MACE	0,4 (0,3–0,6)	0,4 (0,3–0,5)	0,5	0,6 (0,3–1,0)	1,0 (0,5–1,6)	0,6 (0,3–1,2)	0,3 (0,2–0,7)
VTE (MVT + PE)							
VTE	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,2–0,4)	0,5	0,6 (0,3–1,0)	0,3 (0,1–0,8)	0,1 (0–0,5)	0,2 (0,1–0,4)
Gastrointestinalis							
GI perforáció	0,1 (0–0,2)	0,2 (0,1–0,2)	0,0	0,2 (0,1–0,4)	0,3 (0,1–0,8)	NA	NA
Malignus betegségek							
Nem NMSC malignus betegség	0,8 (0,6–1,0)	0,8 (0,6–0,9)	0,9	0,8 (0,5–1,3)	1,2 (0,7–1,9)	0,5 (0,3–1,1)	0,5 (0,3–0,8)
NMSC	0,4 (0,3–0,6)	0,6 (0,5–0,8)	0,3	0,3 (0,1–0,6)	0,8 (0,4–1,4)	0,2 (0,1–0,6)	0,2 (0,1–0,5)

* incidenciaráta (IR) / 100 betegév (95% CI). Az egyes JAK-gátlók esetében az IR definíciói eltérhettek egymástól. A tofacitinib és az upadacitinib esetében az adatokat az adott betegnél bekövetkező első esemény időpontjában cenzorálták. A baricitinib esetében a hivatkozott poszterben a 100 betegévre vetített IR kiszámításának pontos módszerét nem közölték. A filgotinib esetében a hivatkozott poszter szerint az IR kiszámításánál nem alkalmaztak cenzorálást

** Az IR-eket nem közölték, a 100 betegévre vetített eseményráta (ER) a két dózis esetében sorrendben 15,0 (13,6–16,6), illetve 21,3 (18,9–23,9) volt

*** Az IR-eket nem közölték, a 100 betegévre vetített ER mindkét dózis esetében 0,1 volt

**** A tuberculosist beleszámolták az opportunista fertőzésekbe

Rövidítések: ATE: artériás thromboembolia; GI: gastrointestinalis; ER: eseményráta; IR: incidenciaráta; MACE: major cardiovascularis esemény; MVT: mélyvénás thrombosis; NA: nincs incidenciaráta adat; NMSC: nem melanoma bőrrák; PE: pulmonalis embolia; VTE: vénás thromboembolia

ezek az értékek 0,5, illetve 1,0 voltak (1. táblázat) [24]. A leggyakoribb halálok a pneumonia volt [24].

A filgotinib a DARWIN 1 és 2 vizsgálatban összesen 24 esetben okozott SAE-t. Összesen egy haláleset volt [32]. Genovese és mtsai [22] integrált elemzésében a SAE IR-je a napi 100 mg, illetve 200 mg dózis mellett sorrendben 7,7 és 6,5 volt. A halálos komplikációk IR-je mindkét napi dózis esetén 0,4 volt [22]. Összehasonlításként, a direkt komparátoros vizsgálatokban a súlyos és halálos mellékhatások aránya statisztikailag nem különbözött az adalimumabtól, MTX-től és a placebótól [22–24].

Infekciók

Súlyos fertőzések

Több ezer tofacitinibbel kezelt beteg adatainak korábbi metaanalízise alapján a súlyos fertőzések gyakorisága 4,5%, az IR pedig 2,7 volt, ami lényegében megegyezik a biológikumokkal kezelt betegekben tapasztalttal [26, 33, 34]. A legújabb integrált elemzésben a súlyos fertőzések IR-je a két tofacitinibdózis mellett 2,3–2,8 volt (1. táblázat) [21]. Strand és mtsai [34] összevetették a tofacitinib és számos bio-

logikum klinikai vizsgálataiban a súlyos fertőzések gyakoriságát. Amíg a tofacitinib esetében az IR 3,0 volt, addig ugyanaz abatacept, rituximab, tocilizumab és TNF-gátlók mellett sorrendben 3,0, 3,7, 5,5, illetve 4,9 volt [34]. Tofacitinib mellett a leggyakoribb súlyos fertőzések pneumonia, herpes zoster, húgyúti infekciók és cellulitis voltak [26]. A súlyos fertőzések gyakorisága nem emelkedett a hosszabb kezelési időtartammal [26]. Ezzel szemben a kiindulási KS-dózis, magasabb életkor, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), rosszabb funkcionális kapacitás (HAQ-DI), obesitas, lymphopenia, diabetes, időközi dózisváltoztatás szignifikáns összefüggést mutatott a tofacitinib mellett jelentkező későbbi, súlyos infekciók rizikójával [26]. A súlyos fertőzések ugyancsak gyakrabban jelentkeztek akkor, ha a tofacitinibet későbbi fázisban (3. vonal vs. 2. vonal) alkalmazták [26]. A már említett A3921133 biztonságossági vizsgálat 2019-ben közzétett előzetes eredményei szerint a halálos és a nem halálos kimenetelű súlyos infekciók IR-je (95% CI) a napi 2×5 mg dózis esetén sorrendben 0,18 (0,07–0,39) és 3,35 (2,78–4,01), a 2×10 mg adag esetében 0,22 (0,09–0,46) és 3,51 (2,93–4,16), míg TNF-gátló (adalimumab, etanercept) kezelésnél 0,06 (0,01–0,22) és 2,79 (2,28–3,39) volt. A halálos kimenetelű fertőzések száma mindhárom csoportban alacsony volt; a TNF-gátlókkal összehasonlítva az IR-ek aránya (IRR; 95% CI) 3,70 (0,71–36,5) volt a 2×10 mg és 3,00 (0,54–30,4) a 2×5 mg dózis esetében. Az eredmények nem voltak szignifikánsak [16].

Ami a baricitinibet illeti, Smolen és mtsai [28] tanulmányában a súlyos infekciók IR-je 2,9 volt. A leggyakoribb súlyos fertőzések a pneumonia (IR: 0,5), herpes zoster (IR: 0,4), húgyúti infekció (IR: 0,3) és cellulitis (IR: 0,1) voltak. Az egyidejű KS-szedés megnövelte a súlyos fertőzések esélyét [28, 35]. Harigai és mtsai [36] japán elemzésében az IR 3,6, míg Genovese és mtsai [23] legújabb elemzésében az IR 2,7 volt (1. táblázat).

Upadacitinib mellett a súlyos infekciók IR-je a napi 15 mg, illetve 30 mg mellett sorrendben 3,1, illetve 5,1 voltak (1. táblázat). Itt is a pneumonia, húgyúti fertőzés, herpes zoster és cellulitis volt a leggyakoribb. A súlyos infekciók IR-je hasonló volt az upadacitinib 15 mg és az adalimumab csoportban, mindkettő számszerűleg magasabb volt, mint az MTX csoportban, upadacitinib 30 mg kezelés mellett magasabb volt, mint a 15 mg esetében. A súlyos fertőzések kockázatát upadacitinib 30 mg kezelés mellett szignifikánsan magasabbnak találták, mint a placebo és az adalimumab esetében, a HR (95% CI) sorrendben 3,24 (1,24–8,47) és 1,93 (1,02–3,64) volt. Az upadacitinib 15 mg esetében nem találtak megnövekedett kockázatot. Hangsúlyozni kell, hogy a 30 mg nem, csak a 15 mg engedélyezett az RA kezelésére [18, 24].

A filgotinib integrált elemzésében a súlyos fertőzések IR-je a 100 mg, illetve 200 mg dózis esetében sorrendben 3,3, illetve 1,7 volt (1. táblázat) [22]. Összehasonlító vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya statisztikailag nem különbözött az adalimumabtól, MTX-től és a placebótól [19, 22–24].

Herpes zoster

A herpes zoster gyakorisága tofacitinibkezelés mellett magasabb (IR: 3,9) volt, mint a biologikumok mellett [26, 37, 38]. Cohen és mtsai 2017-es feldolgozásában a napi 2×5 mg és 2×10 mg dózis tekintetében átfedés volt a nem súlyos és súlyos, először jelentkező herpes zoster gyakorisága között [26]. A legtöbb esetben (92%) a kórkép egy dermatomában jelentkezett. A disszeminált forma IR-je 0,3 volt. A herpes zoster előfordulása Ázsiában sokkal gyakoribb volt (IR: 5,9), mint más földrajzi régiókban. A herpes zoster kialakulásának gyakorisága összefüggést mutatott a kiindulási KS-szedéssel, az életkorral, földrajzi elhelyezkedéssel, dohányzással és az időközi dózisváltoztatással [26]. Winthrop és mtsai [37] célzottan tekintették át a herpes zosterre vonatkozó adatokat a fázis II-III program és a kiterjesztéses vizsgálatok alapján. A vizsgált 4789 betegből 239 esetben zajlott herpes zoster. Mindössze egyetlen eset volt disszeminált. A herpes zoster miatt 24 beteg (10%) hagyta abba a tofacitinibet és 16 beteg (7%) került kórházba és/vagy igényelt parenteralis antivirális kezelést. Összességében az IR 4,4 volt. Ezen belül sokkal gyakoribb volt Ázsiában (IR: 7,7). A zoster előfordulása azonos volt a napi 2×5 mg, illetve a 2×10 mg dózis mellett, és a magasabb életkorral függött össze. Kontrollként, a fázis III programban a placebót kapók között a herpes zoster IR-je 1,5 volt [37]. Winthrop és mtsai 2017-ben újabb elemzést végeztek 6192 betegen [39]. Összesen 636 herpes zoster esetet azonosítottak, ennek 94%-a egy dermatomában jelentkezett. A zoster IR-je 4,0, Ázsiában 6,1 volt. A kockázat a földrajzi régió kivül összefüggést mutatott a magasabb életkorral, a KS-használattal és a dohányzással [39]. Cohen és mtsai [21] legújabb elemzésében a két dózis esetében a herpes zoster IR 3,5–3,7 volt (1. táblázat).

A baricitinibre rátérve, Smolen és mtsai korábbi vizsgálatában az IR 3,2 volt [28]. Mindegyik eset bőrre lokalizált volt. A herpes zoster gyakrabban jelentkezett napi 4 mg esetén a 2 mg-hoz viszonyítva. Összesen 9%-ban multidermatomás herpes zoster alakult ki [28]. Harigai és mtsai Japánban végzett elemzésében az IR 6,5 volt, szintén igazolva, hogy ez a mellékhatás Ázsiában gyakrabban alakul ki [36]. Genovese és mtsai friss adatfeldolgozásában az IR 3,0-nak bizonyult (1. táblázat) [23].

Az upadacitinib integrált elemzése során a herpes zoster gyakorisága (IR) a napi 15 mg, illetve 30 mg mellett 3,5, illetve 6,2 volt (1. táblázat) [24]. A filgotinib kapcsán az integrált elemzésben a herpes zoster IR a 100 mg, illetve 200 mg dózis mellett sorrendben 1,1, illetve 1,7 volt (1. táblázat) [22]. Összehasonlító vizsgálatokban a herpes zoster rizikója mind a négy JAK-gátló esetén magasabb volt, mint adalimumab, MTX vagy placebo esetében, különösen a magasabb JAKinib-dózisoknál [22–24].

Opportunista fertőzések

Az opportunista fertőzések tekintetében a négy JAK-gátló nehezen vethető össze, mert a tbc, disszeminált herpes zoster és candidiasis tekintetében jelentős eltérések vannak a különböző vizsgálatok között. Valahol ezeket is belevették az analízisbe, máshol nem [21–24]. Ezért az opportunista fertőzések nem szerepelnek az 1. táblázatban.

Opportunista fertőzések (tbc nélkül) tofacitinib mellett, Cohen és mtsai korábbi elemzésében, 6194 betegből 61-ben jelentkeztek [26]. Közülük 31 súlyos eset volt. A rizikó hasonló volt a tofacitinib két dózisa esetén és nem nőtt a hosszabb gyógyszer-expozícióval. Ezen fertőzések rizikója összefüggést mutatott a kiindulási életkorral, földrajzi régióval és a gyógyszeradag időközi módosításával [26]. Winthrop és mtsai összegzése alapján a tofacitinib mellett jelentkező, nem tbc jellegű opportunista fertőzések IR-je 0,25 [6, 33]. E fertőzések között, csökkenő gyakorisággal, nyelőcső-candidiasis, *P. jirovecii* pneumonia, CMV-fertőzés, non-tbc mycobacterium, *Cryptococcus*-, *Toxoplasma*-fertőzések szerepeltek [6, 33]. Cohen és mtsai [21] legújabb elemzésében e fertőzések IR-je 0,3–0,4 volt (1. táblázat).

A baricitinib mellett a legújabb elemzésben az opportunista fertőzések (tbc nélkül) IR-je 0,4 volt (1. táblázat) [23].

Az upadacitinib esetében a SELECT-NEXT és SELECT-BEYOND vizsgálatokban összesen 7 opportunista fertőzést jelentettek [29–31]. Cohen és mtsai új tanulmányában a napi 15 mg, illetve 30 mg adag mellett az opportunista fertőzések IR-je sorrendben 0,6, illetve 1,3 volt (1. táblázat) [24].

A filgotinib integrált elemzésében az opportunista fertőzések (beleértve a tbc-t is) IR-je a 100 mg, illetve 200 mg dózis esetén 0,3, illetve 0,1 volt (1. táblázat) [22]. Összehasonlító vizsgálatokban az opportunista fertőzések rizikója a négy JAK-inib esetén statisztikailag nem volt magasabb, mint adalimumab, MTX vagy placebo esetében [22–24].

Tuberculosis

A tbc rizikója tofacitinib mellett alacsonyabb lehet, mint TNF-gátlók esetében [33, 40, 41]. Cohen és mtsai [26] korábbi vizsgálatában csaknem 6200 betegből 36 aktív tbc-s eset (17 pulmonalis és 19 extrapulmonalis) jelentkezett. A tbc rizikója hasonló volt 2×5 mg és 2×10 mg napi dózis esetén, és gyakoribb volt a földrajzilag endémiás területeken [26]. A fázis I–II–III klinikai vizsgálatokban (2016 előtt) kiinduláskor 301 betegnél igazoltak latens tbc-t. Legalább egy hónapos isonicidadás után a betegek beválaszthatók voltak a vizsgálatokba, és egyetlen betegnél sem alakult ki később aktív tbc [26]. A legújabb integrált elemzésben a tbc IR-je a két dózisonál 0,1–0,2 volt (1. táblázat) [21]. Pozitív tbc-szűrés, latens tbc esetén tehát isonicid adása mellett a tofacitinibterápia biztonságosan alkalmazható [21, 33, 40, 41].

A baricitinib vonatkozásában, Smolen és mtsai korábbi tanulmányában 3492 betegből 10-ben alakult ki tbc (IR: 0,15)

[28]. Minden tbc-s eset endémiás területen történt, nem volt egyetlen eset sem Európában, Japánban és Észak-Amerikában [6, 28]. Harigai és mtsai 514 japán beteget tartalmazó kohorszában nem alakult ki tbc [36]. Genovese és mtsai friss tanulmányában a tbc IR 0,15 volt (1. táblázat) [23].

Upadacitinib mellett a SELECT-NEXT és SELECT-BEYOND vizsgálatokban nem volt tbc-s eset [29–31]. A legújabb adat-elemzésben a 15 mg és 30 mg dózisok mellett előforduló aktív és latens tbc IR-jét összevonva tették közzé: 2,2, illetve 1,5. Ezen belül az aktív tbc ER-je 0,1, illetve 0,1 (1. táblázat) [24].

A filgotinib vonatkozásában a friss integrált analízisben a tbc-t az opportunista fertőzésekkel együtt elemezték (lásd előbb; 1. táblázat) [22]. Mindenesetre a DARWIN vizsgálatokban nem észleltek tbc-esetet [32].

Az összehasonlító vizsgálatokban a tbc rizikója a négy JAK gátló esetén nem különbözött attól, amit adalimumab, MTX vagy placebo esetében észleltek [22–24].

Vakcináció

A JAK-inibek kapcsán is felmerül, hogy alkalmazásuk mellett mennyire hatékonyak a védőoltások. A tofacitinib kapcsán Winthrop és mtsai [42] a pneumococcus- (PPSV-23) és influenzaoltások hatékonyságát vizsgálták. Két vizsgálatot (A és B) végeztek. Az A vizsgálatban tofacitinibnaiv betegeket randomizáltak, akik 2×10 mg napi tofacitinibet vagy placebót kaptak, és 4 hét múlva oltották őket. A B vizsgálatban már eleve napi 2×10 mg tofacitinibet kapó betegek vagy folytatták, vagy 2 hétre megszakították a JAK-gátlást, és egy hét múlva történt a vakcináció. A betegek kaphattak MTX-et is. A titereket mindkét vizsgálatban 35 nappal a vakcináció után mérték. A 200 beteget tartalmazó A vizsgálatban kevesebb tofacitinibet kapó betegben alakult ki megfelelő pneumococcus elleni válasz, mint a placebo csoportban. Az influenzaoltás mindkét csoportban egyformán sikeres volt. A 183 beteget tartalmazó B kohorszában mind a pneumococcus-, mind az influenzavakcina hasonlóan teljesített a két csoportban. Ezek alapján, ha új betegeket terveznek oltani, a pneumococcus-oltást a tofacitinib megkezdése előtt szükséges végezni [42].

Winthrop és mtsai [43] a baricitinibbel is végeztek vakcinációs vizsgálatot. Az RA-BEYOND vizsgálat kiterjesztésében a 13-valens pneumococcus- (PCV-13) és tetanus- (TTV) vakcinákat próbálták ki. Az ellenanyagokat 5 hét után mérték. Összesen 106 beteget vizsgáltak, többségük baricitinib + MTX kombinációt kapott. Végeredményben a betegek 68%-a adott kielégítő választ PCV-13-ra, míg a TTV-re a betegek 74%-a legalább kétszeres, 43%-a pedig legalább négyszeres titeremelkedéssel reagált [43].

Upadacitinib és filgotinib esetében még nem közöltek hasonló vakcinációs vizsgálatot.

Gastrointestinalis mellékhatások

Tofacitinibkezelés mellett viszonylag gyakrabban észleltek gastrointestinalis (GI) panaszokat [6]. Cohen és mtsai korábbi áttekintésében 6194 betegből 22-ben alakult ki GI perforáció (IR: 0,11) [26]. A 2×5 mg, illetve 2×10 mg dózis mellett az IR 0,07, illetve 0,14 volt. A perforáció helye leggyakrabban, az anorectum kivételével, a vastagbél volt. Mindegyik beteg kapott nem szteroid gyulladásgátlót (NSAID) vagy KS-t, tíz beteg mindkettőt. Összesen 13 betegnek korábban diverticulitise, kettőnek gyomorfekélye volt [26]. Cohen és mtsai legújabb elemzésében a két tofacitinibdózis mellett a GI perforáció IR-je 0,1-0,2 volt (1. táblázat) [21].

A baricitinib esetében Smolen és mtsai korábbi vizsgálatában 3492 betegből három esetben fordult elő GI perforáció (IR: 0,05) [28]. Mindegyik beteg szedett MTX-et és NSAID-ot, és kettő KS-t is [28]. Harigai és mtsai 514 japán, baricitinibet kapó betegkohorszában két GI perforáció történt (IR: 0,1) [36]. Genovese és mtsai friss tanulmánya szerint a baricitinibbel eddig klinikai vizsgálatokban kezelt teljes RA-s populációban 6 GI perforáció eset fordult elő (IR < 0,1) [23].

Az upadacitinibbel végzett SELECT-BEYOND vizsgálatban történt egy GI perforáció [31]. A legújabb adatelemzés során az IR értéket a 15 mg, illetve 30 mg dózis mellett 0,2-nek, illetve 0,3-nak találták [24]. Egyelőre nem jelentettek GI perforációt filgotinib mellett [6, 22, 32]. Összehasonlító vizsgálatokban a GI perforáció rizikója a négy JAKinib esetén statisztikailag nem volt magasabb, mint adalimumab, MTX vagy placebo alkalmazásakor [22-24].

Vénás és artériás thromboemboliás szövődmények

Definíció szerint a vénás thromboembolia (VTE) elemei a mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolisatio (PE). Az artériás thromboembolia (ATE) a major CV eseményeket (MACE) jelenti, mely magában foglalja a CV halálozást (myocardialis infarctus, hirtelen szívhalál, stroke, szívelégtelenység, vérzés, CV beavatkozások), a nem fatális infarctust és stroke-ot. [44-46]. RA-ban és más gyulladásos reumatológiai kórképekben megnő a CV rizikó (ATE/MACE), valamint a VTE kockázata is [44, 46-48]. A szisztémás gyulladás önmagában is prothromboticus állapotot jelent [45, 46] és akcelerált atherosclerosis okoz [44, 47]. Az átlagpopulációban a thromboemboliás rizikó 1-4 eset/1000 betegév (IR: 0,1-0,4), RA-ban 3-7 eset/1000 betegév (IR: 0,3-0,7) lehet. A csDMARD és a biológiai szerek ezt a rizikót alig befolyásolják, mellettük a rizikó 4-8 eset/1000 betegév (IR: 0,4-0,8). A JAK-gátlók mellett összességében a VTE és ATE események ritkák [45].

Mélyvénás thrombosis és pulmonalis embolia

Desai és mtsai [49] 2019-ben biztosítói (Truven és Medicare) adatbázisokban összevetették a tofacitinib és a TNF-gátlók mellett jelentkező VTE-rizikót. A betegek korábban nem kaptak célzott terápiát. Két adatbázisból több mint 50 ezer RA-s beteg adatait elemezték. A betegek csaknem 6%-a kezdett tofacitinibterápiát. A két biztosító esetében a tofacitinib mellett jelentkező VTE IR-je 0,6, illetve 1,1 volt. Ugyanez a TNF-gátlók esetében 0,3, illetve 0,9 volt. Az illesztett rizikó (HR) alapján a tofacitinib VTE-rizikója az anti-TNF szerekekkel szemben 1,33 (95% CI: 0,78-2,24), azaz numerikusan magasabb volt, de statisztikailag nem szignifikáns mértékben [49]. Spon-tán posztmarketing jelentések alapján 18 pulmonalis thrombosis esetet közöltek tofacitinib mellett [45, 50]. Cohen és mtsai legújabb integrált elemzésében 2×5 mg, illetve 2×10 mg tofacitinib mellett a VTE IR-je 0,2, illetve 0,3 volt, azaz nem volt magasabb, mint az átlagpopulációban vagy az RA-s betegekben általában (1. táblázat) [21].

Ami a baricitinibet illeti, Smolen és mtsai korábbi tanulmányában mintegy 3500 beteg közül 31-ben alakult ki mélyvénás thrombosis (DVT) és/vagy pulmonalis embolia (PE) (IR: 0,5) [28]. A VTE-események összefüggtek a magasabb életkorral, obesitással, a korábbi VTE-s anamnézissel, COPD-vel, varicositással és a szelektív COX-2-gátlók szedésével [28, 35]. Taylor és mtsai ugyanezen a 3492 betegen végzett elemzése alapján VTE a 997, napi 4 mg baricitinibbel a placebo-kontrollált időszakban kezelt beteg közül 6-ban jelentkezett, míg a placebo kar 1070 betege közül egyben sem [51]. A 6 VTE-esemény közül 2 súlyos volt. Mind a 6 betegnek volt rizikótényezője. A DVT/PE IR-je hasonló volt a napi 4 mg-ot (0,6), illetve 2 mg-ot szedőkben (0,5). Az idő előrehaladtával a VTE IR-je stabil, 0,5 körüli maradt végig [51]. Harigai és mtsai vizsgálatában a VTE IR-je 0,5 volt [36]. Scott és mtsai számításai szerint napi 4 mg baricitinib mellett a VTE rizikója 5 eset/1000 betegév (IR: 0,5) lehet [45]. Mindehhez hasonlóan, Genovese és mtsai legújabb integrált elemzésében is 0,5 volt a VTE IR-je (1. táblázat).

A tofacitinib és a baricitinib közvetett összehasonlítása során a tofacitinib MVT-IR-je a különböző kohorszokban 0-0,1 volt. A tofacitinib esetében a PE IR-je mind a napi 2×5 mg, mind a 2×10 mg dózisban 0-0,2 volt. A baricitinib esetében az MVT/PE IR értéke 0,5 volt [15].

Az upadacitinib esetében a 3834 RA-s beteget magában foglaló III. fázisú program adatainak integrált elemzése során a VTE hasonló gyakorisággal fordult elő az upadacitinib, az adalimumab és a placebo esetében. A kiterjesztett vizsgálati adatokat is feldolgozó integrált elemzés szerint a VTE aránya hasonló volt a napi 15 mg (IR: 0,6) vagy 30 mg upadacitinib (IR: 0,3), az adalimumab (IR: 1,1), az MTX monoterápia (IR: 0,5) és a placebo csoportokban (IR: 0,4) (1. táblázat) [24].

A filgotinib II. és III. fázisú vizsgálataiban a VTE tekintében az IR sorrendben 0,1, 0,2, 0,3, 0,6, illetve 0,7 volt a

napi 100 mg és 200 mg filgotinib, valamint az adalimumab, a methotrexat és a placebo csoportokban (1. táblázat) [22].

A fenti eredmények klinikai vizsgálatokból és vegyes regiszteradatokból származtak. Egyetlen vizsgálat történt eleve magas ATE/VTE rizikójú betegekben. Ebbe a tofacitinibbel végzett A3921133 vizsgálatba, melynek kiértékelése még nem zárult le, több mint 4000, legalább 50 éves életkorú RA-s beteget választottak be, akiknek legalább egy ATE/VTE rizikófaktora volt a bevásárláskor. A betegek napi 2×5 mg vagy 2×10 mg tofacitinibet vagy kéthetente 40 mg adalimumabot sc. vagy heti 50 mg etanerceptet sc. kaptak. A betegeket legalább 3 évig követik. A 2019-ben nyilvánosságra hozott előzetes eredmények alapján a 2×10 mg tofacitinib csoportban a PE-rizikó szignifikáns emelkedését észlelték (HR: 5,96 [95% CI: 1,75–20,33]). A 2×5 mg standard dózist szedőkben is számszerű, de nem szignifikáns emelkedésről számoltak be (HR: 2,99 [95% CI: 0,81–11,06]). Az MVT rizikója mindkét dózis esetében numerikusan emelkedett, de ez nem volt szignifikáns. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a VTE kockázatának dózisfüggő növekedését fogalmazta meg. Hangsúlyozni kell, hogy a rizikófaktorozást leginkább azokban a napi 2×10 mg tofacitinibet szedő betegekben észlelték, akik MVT/PE rizikófaktorral rendelkeztek [16]. Hazánkban a 2×10 mg dózis nem engedélyezett az RA kezelésére. A másik három JAK-gátlóval nem történt követéses vizsgálat magas ATE/VTE rizikójú betegekben.

A fenti vizsgálat előzetes eredményeinek ismeretében a közelmúltban áttekintették és ATE/VTE rizikó szempontjából újra elemezték a tofacitinibbel végzett összes arthritises vizsgálatot (az A3921133 tanulmány kivételével), valamint több regiszter-adatbázist (US Corrona, MarketScan, FAERS). Összesen 12 410 tofacitinibbel kezelt beteg adatait elemezték. Minden beteg adatait értékelve általánosságban elmondható, hogy a VTE (MVT és PE) és az ATE rizikója nem volt emelkedett RA-ban. A rizikó hasonló volt a 2×5 mg és 2×10 mg dózisok mellett. Azokban, akik a kiinduláskor ATE/VTE rizikófaktorokkal rendelkeztek, a rizikó magasabb volt [53]. A teljes klinikai program újraelemzésének eredményei tehát nagyban átfedtek az A3921133 vizsgálatban észleltekkal [42].

A VTE-rizikóval kapcsolatos megállapítások az EULAR legújabb terápiás ajánlásába is bekerültek. Az ajánlás kiemeli, hogy VTE mindegyik JAK-gátló mellett előfordulhat [3]. A gyakorlat számára az a következtetés vonható le, hogy a JAK-inhibitorokat óvatosan kell alkalmazni olyan betegek esetén, akiknél magas a thromboemboliás események kockázata.

Cardiovascularis eltérések (ATE)

A JAK-inhibitorokkal nem végeztek kemény végpontú vizsgálatokat az ATE/MACE kockázatának felmérésére. A tofacitinib esetében a klinikai vizsgálatok adatainak áttekintése során nem találtak a CV rizikó fokozódására utaló jelet [26, 54–57]. Charles-Schoeman és mtsai [58] 4271 III. fázisú vizsgálatokban szereplő és 4827 kiterjesztéses vizsgálatokba ke-

rülő beteget elemezték. MACE 23 esetben történt (IR: 0,6) a III. fázisú és 32 esetben (IR: 0,4) a kiterjesztéses vizsgálatokban. Ezek az értékek a placebohoz hasonlóak voltak [58]. A közelmúltban publikálták annak a nyílt, kiterjesztett vizsgálatnak (ORAL Sequel) az eredményeit, amelyben a napi 2×5 mg vagy 2×10 mg tofacitinibbel kezelt betegeket akár 9,5 éven át követték. Összesen 4481 beteg, 16 291 betegév adatait feldolgozva a MACE-IR 0,4, ezen belül a CV mortalitása 0,1 volt [59]. Cohen és mtsai [21] legfrissebb integrált adat-elemzésében a tofacitinib két dózisa mellett a MACE-IR 0,4 volt (1. táblázat).

A baricitinib esetében, Smolen és mtsai tanulmányában a 3492 beteg közül 31-ben alakult ki MACE (IR: 0,5) [28]. Taylor és mtsai [51] ugyanezen a 3492 betegen végzett elemzése alapján az ATE IR-je 0,5 volt mind napi 4 mg baricitinib, mind placebo esetén. Genovese és mtsai [23] új elemzésében a MACE-IR a baricitinibbel kezelt teljes kohorszban 0,5 volt (1. táblázat), ami megegyezik a korábbi eredményekkel [28, 51].

Az upadacitinib III. fázisú SELECT programjában részt vevő 3834 beteg adatainak legújabb elemzése során a MACE aránya hasonló volt a napi 15 mg (IR: 0,6) és a napi 30 mg upadacitinib (IR: 1,0), illetve az adalimumab (IR: 0,4), az MTX (IR: 0,5) és a placebo csoportokban (IR: 1,2) (1. táblázat) [24].

A filgotinib integrált analízise szerint a MACE tekintetében az IR sorrendben 0,6, 0,3, 0,3, 0,6 és 1,0 volt a napi 100 mg és 200 mg filgotinib, valamint az adalimumab, az MTX és a placebo csoportokban (1. táblázat) [22].

A közelmúltban végezték el az összes JAK-gátló szisztematikus áttekintését és metaanalízisét 26 randomizált klinikai vizsgálat alapján. A 11 799 beteg adatait áttekintve a MACE általános kockázata nem növekedett (HR: 0,80 [95% CI: 0,36–1,75]) [60]. Az EULAR CV ajánlásában kiemelt az alapbetegség remisszióba hozása és a szisztémás gyulladás visszaszorítása, mely a JAK-gátlókra is vonatkozik [44].

Malignus betegségek

Hosszabb távú, több évtizedes megfigyelések szükségesek a JAK-gátló kezelés és a malignus betegségek kapcsolatának megítélésére [61]. Cohen és mtsai [26] csaknem 6200 tofacitinibbel kezelt betegen végzett elemzésében 173 malignus betegség alakult ki (kivéve a nem melanoma bőrrákot, NMSC). Emellett 118 NMSC eset jelentkezett. A rizikó nem különbözött a 2×5 mg és 2×10 mg napi dózis mellett. A malignus betegségek kockázata nem nőtt hosszabb expozíció esetén [26]. Curtis és mtsai metaanalízisükben hat II. fázisú, hat III. fázisú vizsgálatba és két hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatba bevont, összesen 5671 beteg adatait elemezték [61]. Összesen 107 malignus betegséget igazoltak. A leggyakoribb a hörgőrák (összesen 24 eset), emlőrák (19 eset) és lymphoma (10 eset) voltak. A hosszabb tofacitinib expozíciós idővel azonban a rizikó nem nőtt, stabil maradt. A standard incidencia tofacitinibbal kezeltben hasonló volt, mint általában a közepes-súlyos RA-s populációban. A lymphoprolife-

ratív betegségek tofacitinib mellett észlelt átlagos incidenciája megfelelt a biológiai terápiák esetében tapasztalt értékeknek. Az összességben sem tért el a biológiai terápiánál tapasztalt értékektől [61]. Sivaraman és Cohen 2017-ben összevetették a tofacitinibvel kapcsolatos, a III. fázisú program során nyert adatokat a biologikumokéval [62]. A tofacitinib esetében az összes, valamint a 2×5 mg és a 2×10 mg napi dózis kapcsán észlelt IR sorrendben 0,9, 0,6 és 0,9 volt. Indirekt összevetésekben hasonló IR igazolódott az etanercept, infliximab, abatacept és tocilizumab esetében is, amelyeknél, különböző vizsgálatokban, az IR 0,3–1,2 között volt [62]. Maneiro és mtsai [63] szisztematikus áttekintésükben és metaanalízisükben a tofacitinib mellett jelentkező tumorerőfordulását vetették össze a biologikumok mellett tapasztaltakkal. Röviden, a tofacitinib mindkét dózisát az öt TNF-gátlóval, abatacepttel, rituximabbal és tocilizumabbal összevetve az összes rosszindulatú betegség, szolid tumorok, a hematológiai malignus betegségek és a bőrrákok tekintetében sem volt sehol szignifikáns különbség. Sem a tofacitinib, sem a biologikumok nem fokozták a daganatképződést [63]. Cohen és mtsai 9,5 éves elemzésében a 2×5 mg, illetve 2×10 mg dózisok mellett a nem NMSC malignus betegségek IR-je mindkét dózisonál 0,8, az NMSC IR-je sorrendben 0,4 és 0,6 volt (1. táblázat) [21].

A baricitinib vonatkozásában Smolen és mtsai tanulmányában 3492 beteg közül 52-ben alakult ki nem NMSC malignus betegség, 24-ben NMSC, 6-ban lymphoma, összesen tehát 82 tumor [28]. Az egyesített IR 0,8 volt. Az egyik elemzés szerint tendenciájában a napi 4 mg esetében magasabb volt a daganat gyakorisága [28]. Van Vollenhoven és mtsai a RA-BUILD és RA-BEAM adatai alapján azt vizsgálták, hogy a baricitinib melletti csDMARD- vagy KS-kezelés befolyásolja-e a biztonságosságot [27]. A 12 hetes adatok szerint 714 baricitinibvel kezelt betegből egy baricitinib + MTX és egy baricitinib + KS kombinációt kapó betegben alakult ki malignus betegség. Egy placebo + MTX kezelésben részesülő betegben is tumor fejlődött ki [27]. Harigai és mtsai vizsgálatában 514 baricitinibvel kezelt japán beteg közül 10-ben alakult ki malignus elváltozás (IR: 1,1) [36]. Genovese és mtsai integrált elemzésében a nem NMSC malignus betegségek, illetve NMSC IR-je sorrendben 0,9 és 0,3 volt (1. táblázat) [23].

Harigai és mtsai [64] 2019-ben összehasonlították a tofacitinibet és a baricitinibet a malignus betegségek kialakulásának kockázata szempontjából. A nem NMSC malignus elváltozások, az NMSC-k és a lymphomák esetében az IR tofacitinib esetén sorrendben 0,9, 0,6 és 0,1, baricitinib esetén sorrendben 0,8, 0,4 és 0,1 voltak. Nem volt tehát különbség a két JAKinib között [64].

Az upadacitinib kapcsán a SELECT-BEYOND vizsgálatban az első 12 hétben 329 betegből 3-ban lépett fel malignus elváltozás, kettő a magasabb (30 mg-os) dózis alkalmazása mellett. A 12–24. hét között 451 betegből további egy esetet regisztráltak a 15 mg-os csoportban [31]. a SELECT-NEXT tanulmányban 440 upadacitinibvel kezelt beteg közül egy NMSC

és egy malignus lymphoproliferatív esetet közöltek [30]. A placebo csoportban egyik vizsgálatban sem volt malignus betegség [30, 31]. Az új integrált adatelemzés során a napi 15 mg, illetve 30 mg dózis mellett a nem NMSC malignus betegségek IR-je 0,8, illetve 1,2, míg az NMSC-k IR-je 0,3, illetve 0,8 volt (1. táblázat) [24].

A filgotinib integrált analízisében a 100 mg, illetve 200 mg dózis mellett a nem NMSC malignus elváltozások IR-je mindkét esetben 0,5, az NMSC-k IR-je mindkét esetben 0,2 volt (1. táblázat) [22].

Összehasonlító vizsgálatokban a nem NMSC malignus betegségek és az NMSC-k rizikója a négy JAKinib esetén statisztikailag nem volt magasabb, mint adalimumab, MTX vagy placebo alkalmazásakor [22–24].

Laboratóriumi eltérések

Lipidek

Ismeretes, hogy a JAK-gátlók egyik leggyakoribb „mellékhatása” a vérsírok, ezen belül az összekoleszterin (TC), LDL-C, HDL-C és trigliceridek (TG) dóziszfüggő emelkedése [57, 65]. Ugyanez figyelhető meg IL-6-gátlás (tocilizumab) mellett is [57, 65]. E tekintetben utalnunk kell az arthritisekre jellemző „lipidparadoxonra” [66, 67]. Ennek értelmében a szisztémás gyulladás (CRP) és a lipidszintek inverz korrelációt mutatnak. Aktív RA-ban a lipidszintek alacsonyak, kezelés mellett azonban a gyulladás mérséklésével párhuzamosan emelkednek. Ezért a lipidemelkedés lényegében a terápia hatékonyságát jelzi, és a CV rizikó szempontjából fontos atherogen indexek (TC/HDL-C, illetve LDL-C/HDL-C) összességében nem változnak [66–69].

Souto és mtsai [57] metaanalízise, valamint Robertson és mtsai [56] áttekintése alapján a tofacitinib mellett szignifikánsan kifejezettebb HDL-C- (11–14%) és LDL-C-emelkedés (19–21%) volt, mint TNF-gátlók adása esetén. Ezt az adalimumabbal történő direkt összehasonlítás is igazolta [56]. Mivel mind a HDL-C, mind az LDL-C emelkedik, hányadosuk, az atherogen index nem [56, 57]. Charles-Schuman és mtsai [69] igazolták, hogy amíg aktív RA-ban a fokozott koleszterinészter-katabolizmus miatt csökkennek a lipidszintek, addig a tofacitinib visszafordítja ezt a katabolizmust és a koleszterinszint emelkedik. Ugyancsak kedvező, hogy tofacitinib mellett javul a károsodott antiatherogen HDL-funkció és a HDL-frakciók összetétele [65, 69]. Mindenesetre, ha a tofacitinibkezelés mellett tartós lipidemelkedés alakulna ki, napi 10 mg atorvastatin adása hatékonyan csökkentette a tofacitinib mellett kialakult emelkedett TC-, LDL-C- és TG-szintet [70]. Cohen és mtsai új adatelemzésében az LDL-C- és HDL-C-szintek összességében stabilak maradtak, és az atherogen index sem változott. [21]

A baricitinib esetében Smolen és mtsai csaknem 3500 betegben végzett vizsgálatában az LDL-C és HDL-C szignifikáns

emelkedését tapasztalták mindkét dózis kapcsán [28]. Az LDL-C baricitinib esetében 29–42%-ban, a placebo karon 13–16%-ban emelkedett 130 mg/dl fölé. A HDL-C hasonlóan 25–33%-ban, illetve 8–9%-ban emelkedett 60 mg/dl fölé. Az atherogen index nem változott. A lipidszintek általában az első 12 hétben emelkedtek, majd stabilizálódtak. Kremer és mtsai [71], valamint Taylor és mtsai [72] is elemezték a baricitinib lipidekre gyakorolt hatását. Ebben a tanulmányban is észlelték az LDL-C és HDL-C emelkedését főleg napi 4 mg dózisban, miközben az LDL-C/HDL-C hányados nem változott. Ami az LDL összetételét illeti, a leginkább atherogen kicsi és nagyon kicsi LDL-részecskék száma csökkent. Sztatint adásával csökkenteni lehetett az LDL-C- és az összkoleszterinszintet [35, 71, 72].

Hasonló lipidváltozásokat leírtak az upadacitinib esetében is [29–31]. A DARWIN 1 és 2 vizsgálatokban a filgotinib mellett szintén észlelték az LDL-C és HDL-C emelkedését, és az LDL-C/HDL-C arány inkább csökkent [32]. Az EULAR CV ajánlásában is szerepel, hogy a lipideket alacsony gyulladásos állapotban (LDA) vagy remisszióban lehet megfelelően értékelni. Ha egyébként LDA-ban vagy remisszióban levő RA-s betegben is magasak a lipidértékek, sztatint érdemes adni [44].

Vérképződési zavarok

A neutrophil granulocyták és a lymphocyták átlagos száma gyakorlatilag mindegyik JAK-inhibitor klinikai vizsgálataiban csökkent; szignifikáns csökkenés azonban csak a betegek kis hányadánál fordult elő. A neutropenia kialakulásában szerepe lehet a G-CSF és a GM-CSF gátlásának, amelyet elsősorban a JAK2-gátlás következményének tekintünk (2. és 3. ábra). Az anaemia az aktív RA gyakori szisztémás manifesztációja, az RA-s betegek több mint harmadánál megjelenik; kialakulását a hepcidin mediálja, mely az akut fázis reakció egyik eleme. Emellett a vörösvértestek érésében szerepet játszó eritropoetin (EPO) is a JAK2-n keresztül szignalizál (2. és 3. ábra) [13]. A gyulladás hatékony mérséklésétől a csökkent hemoglobinszint emelkedése várható, ezt a biológiai terápiák alkalmazásánál meg tapasztalhattuk.

A tofacitinib okozta vérkép-abnormalitások közül elsősorban a ritkán szignifikáns mértékű leukopenia (neutropenia) vagy lymphopenia emelhető ki [26, 73–76]. Cohen és mtsai [26] elemzésében 6194 betegből mindössze 6 betegben alakult ki súlyos (<500/μl) és 115 betegben közepesúlyos (<1000/μl közötti) lymphopenia [26]. A súlyos és a súlyos/közepesúlyos lymphopenia is összefüggést mutatott a későbbi súlyos fertőzések kialakulásával [21, 26, 33]. Ami a lymphocytaszubpopulációkat illeti, a CD4⁺ T-sejtek gátlása a tofacitinib egyik fontos hatásmechanizmusa [77], ennek ellenére ezen sejtek abszolút száma nem csökken a kezelés mellett [73, 75]. Inkább a CD8⁺ T-sejtek abszolút száma csökken, és a sejtszámcsökkenés egy kisebb vizsgálatban korrelált a fertőzőes mellékhatások kockázatával [73, 75]. Esetenként le-

írták az NK-sejtek számának csökkenését is, de ennek klinikai jelentősége valószínűleg csekély [73, 76]. Saját vizsgálatunkban 30–30 beteget kezeltünk 2 × 5 mg vagy 2 × 10 mg tofacitinibbel. A szer egyéves kezelése során szignifikánsan csökkentette a CD3⁺ és CD4⁺ T-sejtek, valamint a CD3⁺/CD56⁺ NKT-sejtek számát, miközben növelte a CD19⁺ B-sejtek arányát és számát, ami a patogenezis és hatékonyság szempontjából inkább kedvező [78, 79]. A thrombocyt- és vörösvértestszám változását tofacitinib esetében nem írták le [6, 26]. A tofacitinibre a thrombocytosis (lásd később) nem jellemző [13]. A legújabb adatelemzés során is csak a lymphopenia és a súlyos fertőzések összefüggésére hívták fel a figyelmet, a korábbiakhoz képest újabb megfigyelés nem történt [21].

Ami a baricitinibet illeti, Smolen és mtsai [28] 3492 beteget felölelő elemzése alapján neutropenia (<1000/μl) 0,2–0,6%-ban, kifejezett lymphopenia (<500/μl) 0,6–1,3%-ban fordult elő. Ez nem különbözött a placebótól (0,1–0,2%, illetve 0,4–1,0%). A neutropenia nem mutatott összefüggést a súlyos infekciók rizikójával, és semmi jel nem utalt myelosuppresszióra. Mindössze két beteg hagyta abba a kezelést neutropenia miatt. A baricitinibkezelések során a lymphocytaszám eleinte növekedett, a neutrophil granulocytaszám csökkent, majd mindkettő visszatért a normál szintre. A T-sejt-alosztályok nem változtak lényegesen. Azon betegekben, ahol lymphopenia alakult ki, ez kissé magasabb fertőzési aránnyal járt együtt [28, 35, 80]. A baricitinib esetében a kezelés első két hetében reverzibilis thrombocytaszám-emelkedést tapasztaltak. Mindössze két beteg hagyta abba a kezelést thrombocytosis miatt. Nem találtak összefüggést a thrombocytaszám és a VTE között. A JAK2 fontos a trombo-poetin jelátvitelében [13, 35]. Hasonlóképpen, a JAK2 az eritropoetin jelátvitelében és ezáltal a vörösvértestek képződésében is szerepet játszik. Baricitinib mellett a kezelés kezdetén a hemoglobinszint és reticulocytaszám csökkenését észlelték. Az eritropoetinszint és a vaskészlet használata viszont fokozódott, arra utalva, hogy a vörösvértest- és hemoglobinhomoeostázis nem károsodik. Anaemia miatt csupán a betegek 0,2%-a hagyta abba a kezelést, és kifejezett anaemia (hemoglobin <8 g/dl) csak a betegek kevesebb mint 1%-ában jelentkezett [35]. A legújabb integratív adatelemzés nem hozott napvilágra a korábbiakon túlmutató megfigyelést [23].

Az upadacitinibbel végzett SELECT-BEYOND és SELECT-NEXT vizsgálatokban is észlelték átmeneti neutropeniát, lymphopeniát és anaemiát [29–31]. Cohen és mtsai friss elemzéséből kiemelendő, hogy a hemoglobinszint csökkenését és a neutropeniát elsősorban a 30 mg-os dózis mellett észlelték [24].

A filgotinib esetében a DARWIN vizsgálatokban beszámoltak a neutrophil granulocytaszám dóziszfüggő csökkenéséről, mely reverzibilis volt. Mindkét vizsgálatban megfigyelték a hemoglobin átmeneti emelkedését is [32]. Genovese és mtsai integrált adatelemzése nem hozott felszínre újabb kérdést [22].

A vérkép eltérései tekintetében az egyes JAK-gátlók profilja jelentős átfedést mutat. Jelentős mértékű neutropenia, lymphopenia vagy anaemia kialakulása esetén a JAK-inhibitorok dózisát csökkenteni kell, vagy a kezelést fel kell függeszteni; az erre vonatkozó laboratóriumi határértékek tekintetében az egyes gyógyszerek alkalmazási előírásai tartalmaznak konkrét iránymutatást.

Májfunkciós eltérések

Minden JAK-gátló adása mellett előfordulhat transzamináz-szint-emelkedés [21–24, 26, 28, 35, 81–83]. A tofacitinib mellett összességében 2%-ban észleltek transzamináz-szint-emelkedést, ami átmeneti volt [13]. Az EMA által közzétett összefoglaló alapján, a tofacitinib esetében, a preklinikai, majmonokon végzett 39 hetes vizsgálatban a legmagasabb dózis (10 mg/kg/nap) mellett sem észleltek májkárosodást [83]. A 6 hónapos, patkányokon végzett vizsgálatban magas dózis (100 mg/kg/nap) mellett a máj tömege megnőtt, amit a májsejtek hypertrophiája kísért. Majom- és patkánykísérletekben is tapasztaltak GPT-emelkedést. A klinikai vizsgálatokban, a hosszú távú kiterjesztéssel együtt, 4867 beteg (14 926 betegév, 3,0 év átlagos gyógyszerexpozíció) adatait elemezve, 2×5 mg tofacitinib monoterápiát alkalmazva, normál kiindulási májfunkciós értékek mellett, háromszoros, vagy annál nagyobb mértékű GPT-emelkedést 1,1%-ban, kóros kiindulási GPT mellett 6,0%-ban észleltek. Egyetlen beteg sem mérítette ki a gyógyszer okozta májkárosodás kritériumát [83]. A tofacitinib 70%-a a májban metabolizálódik. Ezek alapján közepesen súlyos májfunkciós zavar esetén a tofacitinib adagját javasolt napi 1×5 mg-ra csökkenteni, súlyos zavar esetén a gyógyszer adását fel kell függeszteni [83]. Az újabb integratív elemzések nem változtattak e megfontolásokon [21, 26].

A baricitinib esetén kb. 1,4%-ban észleltek átmeneti transzamináz-szint-emelkedést [13]. Szintén az EMA-elemzés alapján preklinikai vizsgálatokban, egerekben és patkányokban, igen magas, ismételt gyógyszerdózisok mellett, GOT- és GPT-szint-emelkedést, valamint, hím egyedekben, gyulladást, hepatocellularis hyperplasiát észleltek [82]. Kétéves patkány vizsgálatokban, a humán expozíció 5–8-szorosa mellett, fokális zsíros degenerációt írtak le. A III. fázisú JADZ és JADV vizsgálatokban napi 4 mg baricitinib mellett a 24. hétig a betegek 1,5%-ában észleltek háromszoros vagy annál nagyobb mértékű GPT-szint-emelkedést. Ugyanezen vizsgálatokban, az 52. hétig, napi 4 mg baricitinib és MTX kombinációja a két vizsgálatban 3,1–7,1%-ban, az MTX monoterápia 2,9%-ban okozott ugyanilyen mértékű GPT-szint-emelkedést. Egyetlen beteg esetében sem teljesültek a gyógyszer okozta májkárosodás kritériumai [28, 82]. Smolen és mtsai 3492 betegen végzett elemzésében a baricitinib, illetve placebo 1,3–1,5%-ban, illetve 0,4–1,3%-ban okozott legalább 3-szoros, 0,6–0,8%-ban, illetve 0–0,4%-ban legalább 5-szörös GPT-szint-emelkedést [28]. A baricitinib adását súlyos májfunkciós za-

var esetén fel kell függeszteni [82]. A legfrissebb adatelemzés a májfunkció tekintetében nem adott újabb információt [23].

Az upadacitinib esetében a SELECT-BEYOND és SELECT-NEXT vizsgálatokban összesen 25 esetben észleltek májfunkciós eltérést [29–31]. Cohen és mtsai új adatelemzésében a kifejezettebb GPT-, illetve GOT-szint-emelkedést mutató betegek aránya hasonló mértékű volt az upadacitinib és a MTX esetében, és magasabb, mint az adalimumab és a placebo esetén [24]. Gyógyszer okozta májkárosodás egyetlen esetben sem fordult elő.

A filgotinibbel végzett vizsgálatokban számottevő májfunkciós eltérést nem közöltek [32].

Vesefunkciós eltérések

A JAK-gátlók alkalmazása mellett előfordulhat a vesefunkció (GFR, kreatinin) minimális beszűkülése [13, 28, 82–86]. Ismeretes, hogy a JAKinibek hatnak a vese transzportereire [87], így a kreatininnövekedés a terápia egyenes velejárója lehet, és nem feltétlenül korrelál a vesefunkció beszűkülésével [86, 87].

A tofacitinib tekintetében Isaacs és mtsai a III. fázisú és kiterjesztéses vizsgálatok adatait elemezték [86]. A szérumban kreatininkoncentrációiban a 2×5 mg, illetve 2×10 mg dóziscsoportokban a placebohoz képest a közepes emelkedés sorrendben 0,02, illetve 0,04 mg/dl volt 3 hónap elteltével. Az első 3 hónapban a kiinduláshoz képest legalább 33%-os emelkedést a két csoportban a betegek 1,4%-a, illetve 1,9%-a mutatott. Az emelkedések reverzibilisek voltak. A legkifejezettebb szérumban kreatinin-emelkedés azokban volt, akiknél a kiindulási szérumban CRP magasabb volt. A teljes III. fázisú programban 22 betegnél alakult ki akut veseelégtelenség, akikben más súlyos társbetegségek is jelen voltak [86]. Kremer és mtsai [85] egy I. fázisú vizsgálatban elemezték napi 2×10 mg tofacitinib mért GFR-re (mGFR) gyakorolt hatását placeboval összevetve. Összesen 148 beteget randomizáltak $2 : 1$ arányban tofacitinib és placebo csoportokba. A tofacitinibet szedők később placebóra váltottak. Előbbi csoportban átlagosan 8%-os (95% CI: 2–14%) csökkenést tapasztaltak az mGFR-ben, ami később, amikor placebóra váltottak, normalizálódott. A vizsgálat végén nem volt különbség a tofacitinibről placebóra váltottak és az eleve placebót kapók között. Az EMA elemzése alapján a tofacitinib 30%-a a vizelettel ürül ki [83]. Az eleve enyhe vagy közepes súlyos vesefunkciós zavart mutató RA-s betegekben mérsékelt vesefunkció-romlást lehet észlelni. Súlyos vesefunkció-romlás (<30 ml/perc GFR) esetén a tofacitinib dózisát napi 1×5 mg-ra javasolt csökkenteni [83].

Az EMA-elemzés alapján a baricitinib eliminációs félfélideje egészséges önkéntesekben kb. 8 óra [82]. A baricitinib döntően a vizelettel ürül. Vesekárosodás esetén a baricitinib renális clearance-e csökken [82]. Smolen és mtsai 3492 betegen végzett vizsgálatában a baricitinib 0–1,1%-ban, a place-

bo 0,2–0,4%-ban okozott másfélszeresnél nagyobb szérumszint-emelkedést [28]. Közepesen súlyos vesefunkcióromlás (30–60 ml/perc GFR) esetén a baricitinib maximális napi adagja 2 mg, míg súlyosabb esetben (<30 ml/perc GFR) a baricitinib alkalmazása nem javasolt [82].

Az upadacitinib esetében a legfrissebb integrált adatalemzésben nem említik a vesefunkciós eltéréseket [24]. Rövid távú, placebokontrollos klinikai vizsgálati adatok szerint 15 mg-os upadacitinibkezelés mellett a szérumszint-emelkedése átlagosan 6–8%; legalább másfélszeres emelkedés (>1,5 × ULN) ritkán fordult elő. További klinikai vizsgálati eredményeket is figyelembe véve az átlagos emelkedés 10% [88].

A DARWIN vizsgálatokban a filgotinib kapcsán is észleltek enyhe szérumszint-emelkedést [32].

Kreatinkináz-emelkedés

Végül meg kell emlékeznünk arról, hogy az upadacitinib kapcsán észlelték a kreatinkináz (CK) emelkedését. Ezt mind a napi 15 mg (IR: 5,2 [95%CI: 4,3–6,2]), mind a 30 mg napi dózis mellett leírták (IR: 10,0 [95%CI: 8,3–11,9]). A CK-emelkedés klinikai relevanciája kevésbé ismert, az emelkedett CK-t mutató betegekben klinikai tünet nem jelentkezett [24]. A CK-emelkedés nem gyakori (<1%) tofacitinib és baricitinib mellett [13, 21].

Biztonságosság idősekben

Röviden szóljunk a JAK-gátlók alkalmazhatóságáról idősekben, különös tekintettel arra, hogy a fent tárgyalt mellékhatások többsége a korral gyakoribbá válik. Curtis és mtsai a tofacitinib biztonságosságát hasonlították össze fiatalokban és idősebbekben [89]. Az elemzés idején (2017) a III. fázisú és a kiterjesztéses klinikai vizsgálatokban a betegek 15–16%-a volt 65 évnél idősebb. A SAE-IR numerikusan magasabb volt idősekben mind a 2 × 5 mg (22,4 vs. 10,1), mind a 2 × 10 mg csoportban (16,1 vs. 8,7). Ugyanez volt a tendencia a súlyos fertőzések vonatkozásában is [89].

Fleischmann és mtsai a baricitinib biztonságosságát vizsgálták idősebb RA-s betegekben [90]. 65 éves kor felett ebben az esetben is gyakoribb volt a SAE és a súlyos infekció [90].

Ezeket a klinikai vizsgálatokat nyert eredményeken túl a kor kérdésének az is aktualitást ad, hogy a már említett A3921133 vizsgálatban, ahol a tofacitinibet a kiinduláskor legalább egy ATE/VTE rizikófaktorral rendelkező 50 év feletti RA-s betegeknek adták, szintén összefüggést találtak a kor és a kockázat között. Ebben a vizsgálatban a 2019-es előzetes adatalemzés során azt találták, hogy a súlyos fertőzések kockázata az életkor előrehaladtával emelkedik, és 65 éves kor felett mind a tofacitinib 2 × 5 mg és tofacitinib 2 × 10 mg kezelés, mind a TNF-gátló-kezelés mellett magasabb, mint 65 éves kor alatt; az életkorral növekvő tendencia kifejezettebb

tofacitinibkezelés, különösen a 2 × 10 mg dózis esetében. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) azt az álláspontot fogalmazta meg, hogy 65 év feletti betegek esetében csak akkor szabad tofacitinibet alkalmazni, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés [16]. Az eredmények alátámaszthatják továbbá azt is, hogy az RA kezelésében világszerte csak a 2 × 5 mg dózis engedélyezett. Winthrop és mtsai nemrég megjelent tanulmányában a tofacitinib klinikai fejlesztési program TNF-gátló kontrollos/komparátoros vizsgálati (egy II. fázisú és két III. fázisú vizsgálat) 2180 betegének adatait elemezték a súlyos infekciók és az összes infekció kockázatának szempontjából, életkor szerinti bontásban (<65 év és ≥65 év) [91]. Az összes fertőzés kockázata magasabb volt az aktív kezelési csoportokban, mint a placebo csoportban, és hasonló volt az egyes kezelési és életkori csoportokban. A súlyos infekciók kockázata az aktív kezelési csoportokban magasabb volt az idősebbek körében, mint a fiatalabbak esetén. A 65 év alattiak esetében hasonló volt minden kezelési csoportban; a ≥65 évesek csoportjában adalimumabbal összehasonlítva a 2 × 5 mg tofacitinib csoportban hasonló, a 2 × 10 mg tofacitinib csoportban numerikusan magasabb volt (bár az esetek abszolút száma alacsony volt).

Egyéb biztonságossági megfontolások

A filgotinib preklinikai vizsgálati során, állatkísérletekben csökkent termékenységet, károsodott spermatogenezist és a hím reproduktív szervekre kifejtett hisztopatológiai hatásokat figyeltek meg. A filgotinib humán spermaképződésre és hím termékenységre gyakorolt lehetséges hatása jelenleg nem ismert [19]. Jelenleg két klinikai tanulmány (MANTA [IBD], MANTA RAy [RA, PsA, AS, nr-AxSpA]) zajlik azzal a céllal, hogy megvizsgálja a filgotinib humán spermiogenezisre gyakorolt hatását. Az FDA ezen preklinikai eredményeket is figyelembe véve nem engedélyezte az USA-ban a filgotinib alkalmazását, és a releváns klinikai eredmények betérjesztését kérte. Az EMA ugyanakkor engedélyezte a filgotinibet az RA kezelésére azzal az előírással, hogy a kezelés megkezdése előtt a férfi betegekkel meg kell beszélni a termékenység csökkenése vagy a terméketlenség lehetséges kockázatát [19].

Összefoglaló megállapítások

A JAK-gátlók biztonságossági profilja jelentős átfedést mutat. A legtöbb mellékhatás (pl. infekciók, herpes zoster, lymphopenia, neutropenia, transzaminázszint-emelkedés) csoport hatás lehet, és a JAK izoenzimre való hatásból is következhet. A JAK-gátlók alapvetően nem fokozzák az ATE és VTE események, a GI perforáció és a malignus elváltozások kialakulásának kockázatát. Ezek az advers események összességében igen ritkák. Kiemelt CV/VTE rizikó mellett a JAK-gátlás

óvatossággal alkalmazható. Összességében megfelelő klinikai és laboratóriumi (vérkép, máj- és vesefunkció, lipidek) ellenőrzés mellett az ebben az összefoglalóban tárgyalt négy JAK-gátló biztonságosan alkalmazható.

IRODALOM

- [1] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Immunol Szemle* 2015; 7(1): 4-25.
- [2] Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, et al: Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010; 9(12): 820-824.
- [3] Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 685-699.
- [4] Poór G: A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján. *Magyar Reumatol* 2020; 61: 134-147.
- [5] Fleischmann R: Novel small-molecular therapeutics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(3): 335-341.
- [6] Winthrop KL: The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(4): 234-243.
- [7] Hamar A, Pusztai A, Szántó S, et al: A tirozinkináz-gátlás lehetőségei rheumatoid arthritisben. *Immunol Szemle* 2016; 8: 13-30.
- [8] Yamaoka K: Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 32: 29-33.
- [9] O'Shea JJ: Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl 2): ii67-ii71.
- [10] O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, et al: A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(7): 555-564.
- [11] O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis RS, et al: Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007; 44(10): 2497-2506.
- [12] Schindler C, Strehlow I: Cytokines and STAT signaling. *Adv Pharmacol* 2000; 47: 113-174.
- [13] Choy EH: Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(6): 953-962.
- [14] Aringer M: Janus kinase inhibitors clear to land. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(7): 1131-1132.
- [15] Harigai M: Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 1): i34-i42.
- [16] Xeljanz alkalmazási előírás. https://www.wmaeuropaeu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_hupdf.
- [17] Olumiant alkalmazási előírás. https://www.wmaeuropaeu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_hupdf.
- [18] Rinvoq alkalmazási előírás. https://www.wmaeuropaeu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_hupdf.
- [19] Jyseleca alkalmazási előírás. https://www.wmaeuropaeu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_hupdf.
- [20] Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J: Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24(4): 513-526.
- [21] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al: Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD open* 2020, 6(3): e001395.
- [22] Genovese M, Winthrop K, Tanaka Y, et al: Integrated safety analysis of filgotinib treatment for rheumatoid arthritis from 7 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(Suppl 1): 324-325.
- [23] Genovese M, Smolen JS, Takeuchi T, et al: Safety profile of bari-citinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.4 years: an updated integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(Suppl 1): 638.
- [24] Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, et al: Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis* 2020; 0: 1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218510
- [25] Banerjee S: Spatial Data Analysis. *Annu Rev Public Health* 2016; 37: 47-60.
- [26] Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al: Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(7): 1253-1262.
- [27] van Vollenhoven R, Helt C, Arora V, et al: Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients Receiving Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or Corticosteroids. *Rheumatology and Therapy* 2018; 5(2): 525-536.
- [28] Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al: Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol* 2019; 46(1): 7-18.
- [29] Serhal L, Edwards CJ: Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(1): 13-25.
- [30] Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10139): 2503-2512.
- [31] Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391(10139): 2513-2524.
- [32] Taylor PC, Abdul Azeez M, Kiriakidis S: Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26(10): 1181-1187.
- [33] Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al: Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 1133-8.
- [34] Strand V, Ahadieh S, French J, et al: Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 362.
- [35] Choy EHS, Miceli-Richard C, Gonzalez-Gay MA, et al: The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy

- and safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 694-704.
- [36] Harigai M, Takeuchi T, Smolen JS, et al: Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: An integrated analysis of Phases 2 and 3 trials. *Mod Rheumatol* 2020; 30(1): 36-43.
- [37] Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(10): 2675-2684.
- [38] Curtis JR, Xie F, Yun H, et al: Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(10): 1843-7.
- [39] Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al: Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(10): 1960-1968.
- [40] Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al: Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(10): 1872-1885.
- [41] Maiga M, Lun S, Guo H, et al: Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis* 2012; 205(11): 1705-1708.
- [42] Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al: The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(4): 687-695.
- [43] Winthrop KL, Bingham CO, 3rd, Komocsar WJ, et al: Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 102.
- [44] Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 17-28.
- [45] Scott IC, Hider SL, Scott DL: Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Rheumatoid Arthritis: How Real is the Risk? *Drug Saf* 2018; 41(7): 645-653.
- [46] van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT: Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 954-957.
- [47] Szekanecz Z, Soltész P, Kerekes Gy, et al: Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben. *Immunol Szemle* 2010; 11(2): 4-14.
- [48] Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al: The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(7): 1182-1187.
- [49] Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, et al: Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(6): 892-900.
- [50] Verden A, Dimbil M, Kyle R, et al: Analysis of Spontaneous Postmarket Case Reports Submitted to the FDA Regarding Thromboembolic Adverse Events and JAK Inhibitors. *Drug Saf* 2018; 41(4): 357-361.
- [51] Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al: Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(7): 1042-1055.
- [52] Pourcet B, Duez H: Circadian Control of Inflammasome Pathways: Implications for Circadian Medicine. *Front Immunol* 2020; 11: 1630.
- [53] Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al: Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1400-1413.
- [54] Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al: Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(11): 2924-2937.
- [55] Cohen SB, Koenig A, Wang L, et al: Efficacy and safety of tofacitinib in US and non-US rheumatoid arthritis patients: pooled analyses of phase II and III. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(1): 32-36.
- [56] Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al: Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(9): 513-523.
- [57] Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al: Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(1): 117-127.
- [58] Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al: Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(3): 261-271.
- [59] Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al: Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther* 2019; 21(1): 89.
- [60] Xie W, Huang Y, Xiao S, et al: Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(8): 1048-1054.
- [61] Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(5): 831-841.
- [62] Sivaraman P, Cohen SB: Malignancy and Janus Kinase Inhibition. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43(1): 79-93.
- [63] Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ: Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47(2): 149-156.
- [64] Harigai M: Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(Suppl 1): i34-i42.
- [65] Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al: Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46(1): 71-80.

- [66] Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al: Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 482-487.
- [67] Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, et al: Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(11): 691-696.
- [68] Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al: Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2143-2154.
- [69] Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al: Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(3): 616-625.
- [70] McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al: Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 124-131.
- [71] Kremer JM, Genovese MC, Keystone E, et al: Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(5): 943-952.
- [72] Taylor PC, Kremer JM, Emery P, et al: Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(7): 988-995.
- [73] van Gorp E, Weimar W, Gaston R, et al: Phase 1 dose-escalation study of CP-690 550 in stable renal allograft recipients: preliminary findings of safety, tolerability, effects on lymphocyte subsets and pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2008; 8(8): 1711-1718.
- [74] Gupta P, Friberg LE, Karlsson MO, et al: A semi-mechanistic model of CP-690,550-induced reduction in neutrophil counts in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(6): 679-687.
- [75] Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, et al: Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(5): 914-918.
- [76] Conklyn M, Andresen C, Changelian P, et al: The JAK3 inhibitor CP-690550 selectively reduces NK and CD8+ cell numbers in cynomolgus monkey blood following chronic oral dosing. *J Leukoc Biol* 2004; 76(6): 1248-1255.
- [77] Migita K, Miyashita T, Izumi Y, et al: Inhibitory effects of the JAK inhibitor CP690,550 on human CD4(+) T lymphocyte cytokine production. *BMC Immunol* 2011; 12: 51.
- [78] Hamar A, Pusztai A, Végh E, et al: Egyéves tofacitinib-kezelés klinikai és immunológiai hatásai rheumatoid arthritisben (abstract). *Magyar Reumatol* 2018; 59: 173-174.
- [79] Hamar A, Pusztai A, Végh E, et al: Clinical and immunological effects of tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2019; 78(Suppl 1): A59-A60.
- [80] Shi JG, Chen X, Lee F, et al: The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(12): 1354-1361.
- [81] Lawendy N, Lamba M, Chan G, et al: The effect of mild and moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of tofacitinib, an orally active Janus kinase inhibitor. *Clinical pharmacology in drug development* 2014; 3(6): 421-427.
- [82] https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/olumiant-epar-public-assessment-report_en.pdf. 2016.
- [83] https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/xeljanz-epar-public-assessment-report_en.pdf. 2017.
- [84] Lawendy N, Krishnaswami S, Wang R, et al: Effect of CP-690, 550, an orally active janus kinase inhibitor, on renal function in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(4): 423-429.
- [85] Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos et al: Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 95.
- [86] Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al: Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R158.
- [87] Zhang Y, Warren MS, Zhang X, et al: Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. *Drug Metab Dispos* 2015; 43(4): 485-489.
- [88] Rinvoq EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [89] Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, et al: Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(3): 390-400.
- [90] Fleischmann R, Alam J, Arora V, et al: Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD open* 2017; 3(2): e000546.
- [91] Winthrop KL, Citera G, Gold D, et al: Age-based (<65 vs ≥65 years) incidence of infections and serious infections with tofacitinib versus biological DMARDs in rheumatoid arthritis clinical trials and the US Corrona RA registry. *Ann Rheum Dis* 2020.

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

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

A szisztémás szklerózis patogenezeise*

NAGY GABRIELLA,¹ MINIER TÜNDE,¹ SIMON DIÁNA,² UNDINÉ TAMASKÓ MÓNICA,¹ VARJÚ CECÍLIA,¹ BERKI TÍMEA,² CZIRJÁK LÁSZLÓ,¹ KUMÁNOVICS GÁBOR¹

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai és Biotechnológiai Laboratórium, Pécs

Összefoglalás

A szisztémás szklerózis (SSc) a bőrt és több szervrendszert érintő krónikus autoimmun betegség, melyet generalizált mikroangiopátia, különböző celluláris és extracelluláris komponensek elleni autoantitestek jelenléte, valamint kiterjedt kóros fibrózis jellemez.

A betegség incidenciája 7–20/millió lakos/év, a betegség prevalenciája és súlyossága változó az egyes etnikai csoportok között. Az SSc a nőket érinti nagyobb (2–8:1) arányban, főként az 50 éves kor alatti korcsoportban (7:1), majd gyakoribbá válik a férfiak érintettsége az 50 évesnél idősebbek esetén, ahol a nő-férfi arány 2:1-re módosul. Hazai prevalenciáról is van adatunk, mely a női túlsúlyt még kissé ezen adatok fölött (9:1) mutatja.

A klinikai tünetek és a betegség lefolyása alapján az SSc két fő alosztályra osztható, a disztális bőrtünetekkel járó és többnyire jobb prognózisú limitált kután SSc-ra (lcSSc), valamint a végtagok és a törzs bőrét is kiterjedten érintő, súlyosabb belségi tünetekkel járó diffúz kután SSc (dcSSc) formára. Vezető halálokok között a kardiopulmonális érintettség, intersticiális pneumonitisz (ILD), miokardium fibrózis okozta ingerképzdési és vezetési zavarok, pulmonális arteriális hipertenzió (PAH) mellett a gasztrointesztinális érintettség, illetve fertőzések és malignitások jelentik a fő halálozási okokat, ugyanakkor a betegek életminőségét és adataink szerint a túlélést szintén jelentősen befolyásolja mozgásszervi státuszuk is. A betegség prognózisát ezeken túl még döntően a kimutatható autoantitestek alapján becsüljük meg.

A betegség kialakulásában – más kötőszöveti betegségekhez hasonlóan – alapvető szerepet játszik a genetikai háttér és a különböző környezeti tényezők együttes hatása. Az örökletes tényezőkön belül HLA és számos nem-HLA-hoz kötött, az immunológiai szabályozásban résztvevő molekulát kódoló génszakaszt is feltártak, melyeknek a kutatók szerepet tulajdonítanak a SSc kialakulásában. A genetikai hajlamon kívül környezeti, főként infektív és toxikus ágensek, valamint hormonális hatások (női dominancia) is befolyásolják a beteg immunrendszerét és annak szabályozását, melyek következtében a beteg egyes saját sejtalkotóival szemben elveszti a toleranciáját, és változatos autoimmun folyamatokat indít és tart fenn. Az eddigi kutatások alapján SSc-ben ez a patológias folyamat a kisartériák és kapillárisok endotelsejtjeiben indulhat el különböző, az immunrendszert aktiváló citokinek és adhéziós molekulák termelésével. Az endotelsejtek (EC) által termelt gyulladásos faktorok és a különböző növekedési faktorok hatására az erek környezetében lévő fibroblasztsejtek aktív miofibroblasztokká alakulnak át, melyek később szöveti fibrózist és a kiserek simaizomsejtjeinek jelentős proliferációját is generálják, emellett kórosan gátlódik a fibrotikus elemek lebomlása is. Összességében ez a három elem, az ér-károsodás, az autoimmunitás és a fibrózis együtt, egymást is befolyásolva teszi jellegzetessé a SSc patogenezisét. Végeredményképpen SSc-ben súlyos obliteratív vaszkulopátia, hipoxémia és szervi atrófia alakul ki számos életfontosságú szervben, mely nem megfelelő kezelés esetén a beteg korai halálához vezethet.

Kulcsszavak: patogenezis, szisztémás szklerózis, vaszkulopátia, autoimmunitás

PATHOGENESIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Summary

Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease affecting the skin and several internal organs. It is characterized by microangiopathy, presence of autoantibodies against cellular and extracellular components and extent fibrosis.

* A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta. A közlemény tartalma a szerzők saját szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Boehringer Ingelheim részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A közleményben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Incidence of the disease is 7-20/million inhabitant/year, the prevalence and severity of the disease varies among different ethnic groups. Scleroderma affects women mostly (2-9:1), mainly under age 50 (7:1), after age 50 prevalence among men becomes higher.

Based on clinical signs and disease course the disease can be divided to two subgroups: to limited cutaneous systemic sclerosis characterized by distal skin involvement showing better outcome, and to diffuse cutaneous sclerosis affecting the skin of trunk and extremities showing severe internal organ involvement. Leading causes of death are the cardiopulmonary manifestations (interstitial lung disease, myocardial fibrosis with conduction blocks and arrhythmias, pulmonary arterial hypertension), gastroesophageal involvement, infections and malignancies. However, the quality of life of patients with SSc depends on the different musculoskeletal manifestations of SSc, which predict the survival of this disease too. Prognosis of the disease can be further assessed by the presence of autoantibodies.

In the pathogenesis of the disease the common effect of genetic and environmental factors play pivotal role. Among genetic factors genes and coding sequences of HLA associated and unassociated genes both having role in the regulation of immunologic processes were identified. Beside genetic factors infective, toxic agents and hormonal effects may influence the patients' immune system and its regulation resulting in loss of self-tolerance inducing and maintaining variable autoimmune processes. Based on previous researches this pathological event may start in the endothelial cells of small arteries and capillaries with the production of cytokines and adhesion molecules activating the immune system. Due to inflammatory factors and different growth factors produced by endothelial cells fibroblasts next to the vessels differentiate to myofibroblasts. They generate later the proliferation of small vessels' smooth muscles cells and tissue fibrosis, later the degradation of fibrotic elements is inhibited. In conclusion vascular damage, autoimmunity and fibrosis together and affecting each other make unique the pathogenesis of the disease. Finally obliterative vasculopathy, hypoxemia and atrophy develop in vital organs may leading to death.

Keywords: pathogenesis, systemic sclerosis, vasculopathy, autoimmunity

Rövidítésjegyzék

AECA	endothelsejt-ellenes antitest
anti-Scl70-	topoizomeráz I ellenes antitest
BAL	bronchoalveolaris lavage
CTGF	kötőszöveti növekedési faktor
dcSSc	diffúz kután szisztémás szklerózis
EC	endothelsejt
ECM	extracelluláris mátrix
ET-1	endothelin-1
HCMV	humán citomegalovírus
HHV-6	humán herpeszvírus-6
HIF	hipoxia indukált faktor
IFN	interferon
IL	interleukin
ILD	intersticiális tüdőbetegség
lcSSc	limitált kután szisztémás szklerózis
MVEC	mikrovaszkuláris endothelsejt
PAH	pulmonális arteriális hipertenzió
PDGF	platelet derived growth factor
PDGRR	platelet derived growth factor receptor
ROS	reaktív oxigéngyökök
SiO ₂	szilícium-dioxid
SRC	scleroderma renális krízis
SSc	szisztémás szklerózis
TLR	toll like receptor
TGFβ	tumor growth factor-β
TNF	tumor nekrosis faktor
Treg	regulatorikus T-sejt
VEGF	vascularis endothelialis growth factor

Bevezetés

A szisztémás szklerózis (SSc) a bőrt és több szervrendszert érintő, krónikus autoimmun betegség, melyet generalizált mikroangiopátia, különböző celluláris és extracelluláris komponensek elleni autoantitestek jelenléte, valamint kiterjedt kóros fibrózis jellemez.

A betegség incidenciája 7–20/millió lakos/év, a betegség prevalenciája és súlyossága változó az egyes etnikai csoportok között. Az SSc a nőket érinti nagyobb (2–8:1) arányban, főként az 50 éves kor alatti korcsoportban (7:1), majd gyakoribbá válik a férfiak érintettsége az 50 évesnél idősebbek esetén, ahol a nő-férfi arány 2:1-re módosul. Hazai prevalenciáról is van adatunk, mely a női túlsúlyt még kissé ezen adatok fölött (9:1) mutatja [1].

A klinikai tünetek és a betegség lefolyása alapján az SSc két fő alosztályra osztható, a disztális bőrtünetekkel járó és többnyire jobb prognózisú limitált kután SSc-ra (lcSSc), valamint a végtagok és a törzs bőrét is kiterjedten érintő, súlyosabb belszervi tünetekkel járó diffúz kután SSc (dcSSc) formára. A kardiopulmonális érintettség (intersticiális pneumonitis, ILD), a miokardium fibrózis okozta ingerképződési és vezetési zavarok, a pulmonális arteriális hipertenzió (PAH) mellett a gasztrointesztinális érintettség, illetve a fertőzések és malignitások okozzák [2, 3] a halálozásokat, ugyanakkor a betegek életminőségét és adataink szerint a túlélését jelentősen befolyásolja mozgásszervi státuszuk is [3]. A betegség prognózisát ezeken túl még döntően a kimutatható autoantitestek alapján becsüljük meg.

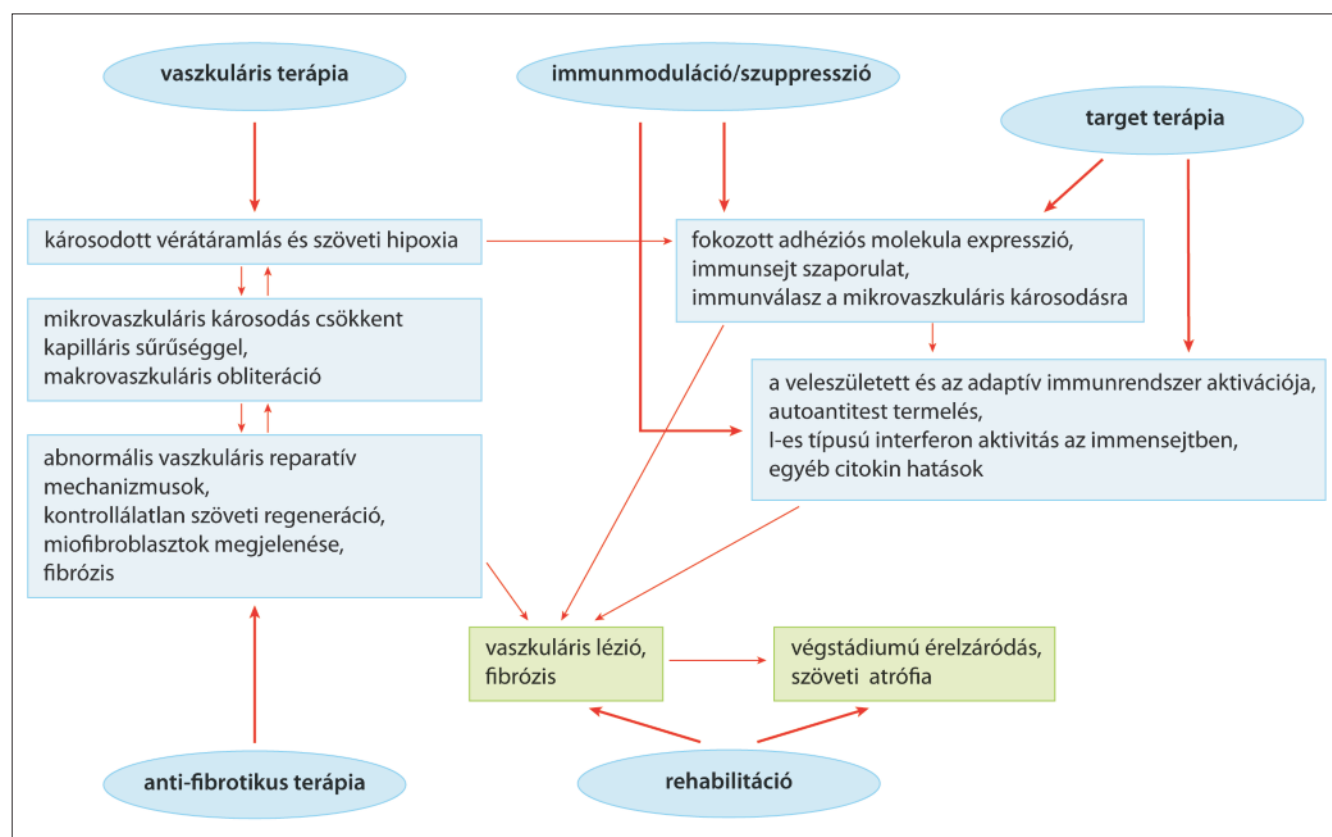
A betegség kialakulásában – más kötőszöveti betegségekhez hasonlóan – alapvető szerepet játszik a genetikai háttér és a különböző környezeti tényezők együttes hatása. Az örökletes tényezőkön belül HLA és számos nem-HLA-hoz kötött, az immunológiai szabályozásban résztvevő molekulát kódoló génszakaszt is feltártak, melyeknek a kutatók szerepet tulajdonítanak a SSc kialakulásában. A genetikai hajlamon kívül környezeti, főként infektiós és toxikus ágensek, valamint hormonális hatások (női dominancia) is befolyásolják a beteg immunrendszerét és annak szabályozását, melyek következtében a beteg egyes saját sejtalkotóival szemben elveszti a toleranciáját, és változatos autoimmun folyamatokat indít és tart fenn. Az eddigi kutatások alapján SSc-ben ez a patológias folyamat a kisartériák és kapillárisok endothel-sejtjeiben indulhat el különböző, az immunrendszert aktiváló citokinek és adhézións molekulák termelésével. Az endothel-sejtek (EC) által termelt gyulladásos faktorok és különböző növekedési faktorok hatására az erek környezetében lévő fibroblasztsejtek aktív miofibroblasztokká alakulnak át, melyek később szöveti fibrózist és a kiserek simaizom sejtjeinek jelentős proliferációját is generálják, emellett kórosan gátlódik a fibrotikus elemek lebomlása is. Összességében ez a három elem, az érkárosodás, az autoimmunitás és a fibrózis együtt, egymást is befolyásolva teszi jellegzetessé a SSc patogenezisét. Végül SSc-ben súlyos obliteratív vaszkulopátia, hipoxé-

mia és szervi atrófia alakul ki számos életfontosságú szervben, mely nem megfelelő kezelés esetén a beteg korai halálához vezethet [4].

Cikkünk során megkíséreljük a patogenezis főbb pontjait néhány fontosabb példán át bemutatni: a genetikai és a környezeti faktorok egymásra hatását, melyek együttesen az érrendszer károsodásához, endothelaktivációhoz, illetve autoimmun folyamatok beindításához vezetnek, s ezek végül kóros fibrózist idéznek elő. Ezen általános folyamatok bemutatása után a főbb szervi érintettségek vonatkozásában is közlünk egy-egy rövid összefoglalót, melyekben utalunk az adott szervi eltérések sajátos patogenetikai vonatkozásaira. Az utolsó fejezetben pedig példákat sorolunk fel azon mechanizmusokra, melyek megismerése új, jelenleg még vizsgálat alatt álló terápiás lehetőségek megjelenését vonta maga után.

Genetikai faktorok

A klinikai kép kialakításában közösen szerepel a megváltozott környezet és a környezeti hatásokra adott megváltozott válaszkészség. A szervezetünk megváltozott válaszkészségének hátterében jelentős részben genetikai fogékonyság áll [5]. Egyre nő azon ismeretek száma, melyek az epigenetikai tényezők szerepét emelik ki [6]. Ezen tényezők is jelentős részben környezeti faktorok hatása alatt állnak, illetve mó-



1. ábra

A szisztémás szklerózis patomechanizmusa

dosulhatnak pl. a beteg korával kapcsolatos változások során is [7]. Míg a genetikai változások irreverzibilis módon befolyásolják a fogékonyságunkat, addig az epigenetikai tényezők (DNS-metiláció, hisztonmódosulások, kódoló-nem kódoló RNS-szekvenciák) reverzibilisek lehetnek, így adva lehetőséget esetleges új terápiás célpontok megkeresésére.

Az autoimmun kórképekben megfigyelt magasabb arányú női érintettség hátterében lehet pl. X kromoszómához kötött genetikai eltérés is, mint pl. a T-sejt-aktivációt befolyásoló FOXP3 gén polimorfizmusa, az NF κ B aktivitást befolyásoló kinázváltozás, vagy a mátrix proteinek lebontását végző enzimek gátlásában szerepet játszó TIMP-1 gén egyike változata, mely összefüggést mutat női betegek ujjbegyseibeinek fokozott kialakulási hajlamával.

A genetikai hátteret mutatja, hogy egy szklerodermás beteg testvérének közel 15-szörös a rizikója a szkleroderma felépésére, elsőfokú rokonok között is ez a rizikó mintegy háromszoros. Ismert, hogy az egyes etnikumok, rasszok között eltérő lehet a klinikai kép lefolyása, prevalenciája. Hajlamosító géneken túl védő gének is ismertek, összességében ezek eredője fogja megszabni a környezeti tényezőkre adott válaszreakciónkat. Ismert, hogy az érintett gének jelentős része közös más autoimmun kórképekben megfigyelt asszociációkkal, megalapozva a „shared autoimmunity” fogalmát [8].

Az érintett géneket MHC-régiókat érintő és nem érintő génekre szokás felosztani. Mind az MHC-I, mind az MHC-II gének érintettek lehetnek, az utóbbiak túlsúlyával. Protektív lehet a HLA-B*57, míg fokozott szuszceptibilitással mutat összefüggést a HLA-DRB1 több régiója. Sok régió inkább az autoantitestekkel mutat szorosabb összefüggést. Erre példa az anti-centromer antitestek jelenlétével összefüggést mutató HLA-DQB1, az anti-topoizomeráz-I elleni antitesttel (anti-Scl70) párhuzamba vonható HLA-DPA1, míg a harmadik legfontosabb autoantitesttel, az anti-RNS-polimeráz-III ellenivel asszociált a HLA-DRB1 [9]. Ugyanakkor megfigyelhetők szervi érintettségekkel is összefüggést mutató asszociációk is (pl. magas bőrpontszámmal és tüdőfibrózissal is járó HLA-DRB1*11).

A HLA-asszociált jellemzőkön túl számos más gén is involvált a patogenezisben, kezdve a folyamat elején álló, a veszélyszignálok felismerésében szerepet játszó Toll-like receptorokkal (TLR), az azok szignáltranszdukciójában szerepet játszó génekkel. Ilyenek pl. a TLR-2, TLR-4, valamint TLR-7-8-9 vonatkozású, vagy épp az interferon (IFN) szignalizációt érintő gének [10]. Emellett az adaptív immunválaszt érintő gének is szerepelnek a patogenezisben, a T- és B-sejtek vonatkozásába is leírtak gént változatokat. A veleszületett és adaptív immunrendszer közötti kapcsolatot jelentő citokinek hatását befolyásoló génekkel is kimutattak összefüggést a szisztémás szklerózis (SSc) patogenezisében. Ilyen a tumor nekrozis faktor (TNF) alfa, a tumornövekedési faktor-béta (TGF β), az interleukin (IL) 6 és az IL-13 is, melyek főképp a

megváltozott receptorhatásokkal mutattak kapcsolatot. Az immunválasz mellett számos genetikai összefüggést leírtak a vaszkuláris eltérésekben, a fibrotikus folyamatokban is. A hipoxia hatására fellépő változások, pl. emelkedett hipoxia-inducible factor (HIF)-1 szint jöhet létre, mely fokozza a vascular-endothelial-growth factor (VEGF) termelését, de ennek során alternatív splicing mechanizmussal potens anti-angiogenetikus hatású VEGF-izoforma jön létre, mely a hipoxia fokozódásához vezethet. A hipoxia okozta EC-károsodás számos más citokin termelését is fokozza, így a platelet-derived growth factorét (PDGF), a TGF β -ét, a connective tissue growth factorét (CTGF), melyek mind hozzájárulnak a növekvő fibroblasztaktivációhoz, illetve a miofibrolaszt átalakuláshoz, melyek kulcsszereplői a fibrózis kialakulásának [11]. A kollagén-szintézisért felelős génekben is leírtak eltéréseket.

A teljes genom vizsgálata során sikerült a már meglévők mellett új hajlamosító tényezőket találni, melyek többsége a vaszkulopátiában és a fibrózisban játszik szerepet [12]. Olyan módszerek bevezetésével, mint pl. a genom csak proteinkódoló részeinek vizsgálata (whole-exome sequencing), újabb gének involváltságát igazolták SSc-ben. A lehetséges jelátviteli utak multiplex cluster analízisével az eddig leírt lehetséges 693-ból 80 utat találtak jelentős hatásúnak, melyekből összesen 8 alcsoportot tudtak szklerodermában felállítani. A legfontosabb genetikai vonatkozásokat az IL6, FGFR1, TLR7, PLCG2, IRK2 génekkel kapcsolatban azonosították [13].

Az epigenetikai változások szempontjából a DNS-metiláció hatását lehetett igazolni mind a fibroblasztok vonatkozásában, mind a limfociták tekintetében, valamint az EC-kel kapcsolatban is. A nem kódoló RNS-régiók szerepe is nagy a transzlációs és poszttranszlációs folyamatok szabályozása révén [6].

Környezeti tényezők

Infektív ágensek

A humán cytomegalovírus (HCMV) és a humán herpesvirus-6 (HHV-6) által okozott perzisztáló, látens fertőzés szerepét az SSc patogenezisében számos tanulmány fontosnak tartja. A HCMV elsősorban az SSc-ben kiemelkedő szerepet játszó EC- és fibroblasztsejteket fertőzi meg, melyek aktiválódva proinflammatorikus citokineket termelnek. Molekuláris mimikri folyamatot feltételeznek annak hátterében, hogy az SSc-s betegekben szignifikánsan nagyobb mennyiségű a HCMV UL94 gén produktuma, valamint a tegument foszfoprotein pp65 ellen termelt antitestek titere, melyek kötődnek az EC- és fibroblasztsejtek membránreceptoraihoz, a HCMV-antigénre specifikus CD8+ T-sejtek aktivitása, perzisztáló fokozott citokintermelése is megfigyelhető. A HHV-6 vírus fokozott proinflammatorikus citokintermelést indukálva szintén az érrendszer és a nyirokerek EC-éit fertőzi meg [14].

Toxikus vegyületek, gyógyszerek

Többféle gyógyszer, vegyület ismert, melyek az emberi szervezetbe jutva lokális fibrózist váltanak ki a bőrben, a szubkutisban, az izmokban és ehhez hasonlóan egyes szervekben, így a gasztrointesztinális traktusban, a szájüregben, a bélmozgásában, de a tüdőben, a szívben, a májban, a vesében vagy retroperitoneálisan is [15]. A gyógyszereknek a fibrózis kialakulásában betöltött szerepét jól mutatja az a tény, hogy több SSc-szerű kórkép kialakulásában is leírták ezek közreműködését [15].

Bizonyos foglalkozások esetén már a múlt században kimutatták az SSc gyakoribb előfordulását. Kőfaragóknál és szilícium-dioxid (SiO_2) porral dolgozó aranybányászoknál írtak le magas arányban SSc-kialakulást. A SiO_2 SSc-t beindító szerepe nem tisztázott, de ismert, hogy a SiO_2 T-sejt-adjuváns. Állatkísérletekben a bronchoalveolaris lavage (BAL) során nyert folyadék vizsgálatával kimutatható a szilikátpor-expozícióval összefüggő pulmonális fibrotikus folyamatokban a T-sejtek (főként a Th17 és Th1) fokozott proinflammatorikus citokin-termelése ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, IL-17A) [16].

A szerves oldószerekkel és más vegyszerekkel dolgozók körében szintén gyakrabban alakul ki SSc a saját munkacsoportunk [17], valamint más szerzők megfigyelései szerint is [18]. Veszélyes toxikus vegyületek pl. a higítók, klórozott oldószerek, ragasztók, epoxigyanta, vinil-klorid, festékek, benzin stb. Az SSc-s betegek hajszálából magasabb koncentrációban kimutatható nehézfémek (antimon, kadmium, ólom, higany, molibdén, palládium és cink) etiológiai szerepe is igazolt. [16].

Vaszkuláris eltérések

A betegség egyik alapvető jellemzője a vaszkulopátia. A vaszkulopátia legmeghatározóbb jellemzője az EC károsodása, valamint a fokozott értónus. Az eltérések döntően mikrovaszkuláris szinten jelennek meg [19].

Vizsgálatok alapján a vaszkulopátia lehet a betegség kialakulásának alapja, ezt az elméletet alátámaszthatja az, hogy a betegek döntő többségében az első betegséggel kapcsolatos tünet a Raynaud-szindróma. Mindezt állatkísérletes modellel is sikerült alátámasztani, ahol az EC-károsodás megelőzte a szöveti fibrózis kialakulását [20]. A progresszív vaszkuláris károsodás kialakulásának pontos mechanizmusa nem ismert, feltehetően egy tartós gyulladás lehet a kiváltó ok, mely miatt több citokin szekréciója megemelkedik, például az IL-6, a PDGF, valamint a chemokin-ligand-2 szintje. Az EC-en kívül limfociták, vérlemezkék, simaizomsejtek, fibroblasztok is direkt módon szerepet játszanak a betegség kialakulásában. A folyamatosan fennálló gyulladás vaszkuláris károsodáshoz vezet, mely az EC-k apoptózist okozza, így összességében a vaszkularizáció csökken [20].

A kialakulásért felelős környezeti tényezők direkt vagy immunválasz által kiváltott módon vezethetnek EC-károsodáshoz.

Első lépésben a sejtek közötti adhézio, a tight junctionok fellazulása történik, mely lehetővé teszi a limfociták érfalba történő áramlását [21]. A károsodott endothelfunkció megváltozott vazokonstriktív/vazodilatatív tónust hoz létre, melyet megnövekedett endothelin-1 (ET-1) szint jellemez. Az ET-1 profibrotikus ágens, így magyarázhatja a vaszkuláris károsodás és a szöveti fibrózis közti kapcsolatot [22].

A direkt EC-károsodásért felelősek lehetnek az antiendothelsejt-ellenes antitestek is (AECA), melyek a betegek nagy számában kimutathatók, koncentrációjuk korrelációt mutat a betegség súlyosságával. Direkt kötődésük az adhézio molekulák megváltozott expressziójához vezet [20].

A szöveti károsodás kialakulásában, a fokozott fibrózisban feltételezik az ACEA-kon kívül a PDGF-receptor (PDGFR) ellenes antitestek szerepét is [23].

A károsodott endothelfunkció mellett a kompenzatórikus, reparatív mechaizmusok károsodása is jellemző. Emelkedett VEGF-szint és endotheliális progenitor sejt szint jellemző a betegségre, de a vérátáramlás károsodást szenved, különböző lépések az angiogenezisben defektívek (pl. a lumen megfelelő kialakulása) [19].

A pro- és antiangiogenetikus faktorok megváltozott egyensúlyát már több tanulmány kimutatta SSc-s betegek mikrovaszkuláris EC (MVEC) sejtjeiből származó kultúrákban egészséges kontrollokhoz képest. A kallikrein rendszer több tagjának megváltozott expressziója ismert. Az erek által termelt szöveti kallikrein emelkedett szintet mutat SSc-s betegekben aktív és korai SSc-ben, és csökkenő szintet mutat a betegség előrehaladtával [24].

A mikrovaszkuláris károsodások kialakulását követően vaszkuláris remodelling veszi kezdetét, melynek része az intimális megvastagodás, valamint az ér adventitiájának fibrózisa. Az intimális sejteknek így megváltozik a funkciója, megváltozik az extracelluláris mátrix (ECM) mennyisége is. A megváltozott adhézio molekulaprofil kemokin- és citokinfelszabaduláshoz vezet, mely elősegíti a fibroblasztok miofibroblasztá történő átalakulását [25].

Autoimmunitás

A perivaszkuláris gyulladásos infiltrátumok már a betegség nagyon korai szakaszában megtalálhatóak, még mielőtt a fibrózis nyilvánvalóvá válna. Ezen gyulladásos infiltrátumokban a sejtek száma alacsony, elsősorban T-sejtek, makrofágok és hízósejtek vannak jelen, B-sejtek csak kisebb mértékben [26]. A makrofágok aktiváltak, és profibrotikus hatású molekulákat termelnek. A veleszületett immunrendszer veszélyt jelző receptorai közül a TLR-ek a legismertebbek, az SSc patomechanizmusa kapcsán a TLR2, 3 és 4 szerepe merült fel leginkább. A TLR4-et mint a fibrogenesis egyik fő motorját azonosították, a TLR4 expressziója endogén ligandjaival együtt SSc-s beteg bőrében és tüdejében is fokozott. A TLR4-en keresztüli jelátviteli rendszer indukciója SSc-s fibroblaszt

tok profibrotikus válaszához vezet. A bőr és a tüdő fibrózisa kevésbé alakul ki belomycinkezelt egerekben, ha azok TLR knockout egerek [27].

A T-sejtek vizsgálata az SSc-s betegek tüdejében (BAL-folyadékban) és bőrében oligoklonális T-sejt-expanziót mutat, ami alátámasztja az antigénmediált, lokális T-sejt-szaporulat szerepét a patomechanizmusban [28]. Több tanulmány felvetette, hogy a Th2-polarizáltság a progresszív fibrózis kulcsmediátora. A Th2-válaszra jellemző IL-4- és IL-13-citokinek fokozzák a fibroblasztok kollagénszintézisét, és további profibrotikus mediátorok, mint például a TGF β termelődését is indukálják. Az IL-4 mindemellett a humorális immunválasz, B-sejt-aktiváció és antitesttermelés irányításában is kiemelt jelentőséggel bír. IL-4 és IL-13 mellett az IL-17 is emelkedett mennyiségben van jelen a SSc-s betegek szérumában, és a Th17-sejtek gyakorisága is fokozott az intersticiális tüdőbetegségben (ILD) szenvedő SSc-s betegek perifériás vérében, BAL-folyadékában és bőrében [29]. A regulatórikus T-sejtek (Treg) elnyomhatják a Th2- és Th-17 vezérelt fibrózist, de TGF β -termelésük révén fokozhatják a fibrotikus folyamatokat. Saját kutatási eredményeink is azt mutatták, hogy a Tregok funkciója károsodott [30].

A TGF β az egyik legfontosabb regulátora a fibrotikus folyamatoknak [31]. SSc-s fibroblasztokban a TGF β jelátviteli útvonalak módosultak, ami a TGF β autokrin stimulációjához vezet, és megnyilvánul a kollagén és más ECM-komponensek fokozott termelődésében, továbbá hozzájárul a fibroblasztok miofibroblaszt irányú differenciációjához is. Az IL-6 egy gyulladásos citokin, az SSc-s fibroblasztok nagy mennyiségű IL-6-ot termelnek, aminek hatására fokozódik a fibroblasztok proliferációja és kollagénszintézise [32]. A CXCL-4 emelkedett szérumszintje korrelál a bőr- és tüdőfibrózis mértékével [33].

A B-sejtek aktivációja fontos tényezője az immunológiai eltéréseknek SSc-ben, az autoantitest-termelésen túl a citokintermelésben, antigén-bemutatásban, T-sejtek és dendritikus sejtek aktivációjának modulálásában is szerepet játszik. Bőrbioptziás minták transzkriptóm analízise igazolta, hogy a B-sejt-aktiváció a betegség kialakulásának korai eseménye [34]. Saját kutatásaink szerint a TLR homológ CD180 molekulán keresztüli aktiváció is hozzájárulhat a megváltozott B-sejt-funkcióhoz SSc-ben [35]. Perifériás vérben a naiv B-sejtek mennyisége emelkedett, a memória B-sejtek aktiváltak, de arányuk csökkent, kiegészítve azzal, hogy a switched memória B-sejt-arány relatív emelkedése a betegség diffúz formájára jellemző [36].

A B-sejt-aktiváció és a kóros autoantitest-képződés számos kórkép patogenezisében fontos, sok hasonlósággal, átfedéssel, ugyanakkor finom módszerekkel gyakran jellemző eltérések igazolhatóak közöttük. Ilyen például, hogy bár a lupuszban is kimutatható Scl-70 elleni antitest, azonban ez más epitópot ismer fel, mint amit SSc-ben látunk, sőt, a két SSc-ás fő alcsoportban is más epitópokat felismerő anti-Scl-70 antitest jellemző [37].

Fibrózis

A fokozott fibrózist kompakt hialinizált, megvastagodott kollagénrostok megjelenése jellemzi, melyet főként I, III és VII típusú kollagén alkot, kizorítva a szubkután zsírszövetet. Az érintett bőrtéren emellett jelentős fibronektin, proteoglikán, fibrillin és elasztin rostfelszaporodás, valamint a kollagént módosító enzimek (pl. lizil-hidroxiláz) emelkedett szintje is észlelhető, mely növekvő kollagén-keresztiekötés kialakulást eredményez.

A fibrózisban kulcsszerepet játszó sejtek, a fibroblasztok tartósan aktiválódnak [38]. Ez bekövetkezhet a nagyobb arányú profibrotikus miofibroblaszt irányú átalakulás miatt, vagy mert az SSc-s betegek fibroblasztjai nem kellően érzékenyek a proapoptotikus stimulusokra, illetve autokrin aktiváció miatt ezen sejtek túlzott kollagén és egyéb ECM termelésére képesek. Az ECM károsodott lebomlása és anyagcseréje szintén szerepet játszhat a fibrózisban [39].

Normál esetben a fibroblasztok kevés ECM-t mátrixot termelnek. A szöveti sérülés helyileg profibrotikus citokinek és növekedési faktorok felszabadulását eredményezi a gyulladásos sejtekből és immunválaszban szerepet játszó sejtekből, vérlemezkékből és EC-ből. A Th1 és Th2 citokinek közötti egyensúly Th2 irányba tolódása szintén szerepet játszhat a fokozott fibrózisban [39,40].

Az így kialakult mikrokörnyezet a fibroblasztok folyamatos aktiválódásához vezet, melynek következtében miofibroblasztokká (α -simaizom aktint expresszáló, krónikusan aktív fibroblasztok) alakulnak, mely jelentős mennyiségű kollagént és egyéb ECM-t, növekedési faktorokat és fibrózist stimuláló citokineket (pl. TGF β) képesek termelni, ezáltal autokrin és parakrin úton is fenntartva a fokozott fibrózist. Ezt alátámasztja, hogy az SSc-s betegek bőrében emelkedett miofibroblaszt sejtszám figyelhető meg az egészséges egyénekhez képest, valamint, hogy ezek a sejtek perzisztálnak SSc-ben, míg normál sebgyógyulás esetén csak átmenetileg vannak jelen [41].

A TGF β a szöveti károsodás javításának és a fibrózisnak egyik fő szabályozó eleme, jelátvitelének rendellenessége SSc-ben ismert. A TGF β stimulálhatja a fibrózist mind az ECM termelődés fokozása, mind a lebontásának gátlása révén [42]. A TGF β -t számos sejt termeli: fibroblasztok, miofibroblasztok, T-sejtek, monociták, makrofágok és vérlemezkék. Inaktív formában képződik, majd komplex folyamatokon át aktiválódik, és végül a TGF β -receptor II. típusához kötődve, Smad fehérjéken és non-Smad jelátviteli utakon keresztül indukál fokozott génexpressziót (I-es típusú kollagén, I-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor, CTGF és α -SMA) [39, 42]. A TGF β -receptorok denzitásának növekedését írták le SSc-s fibroblasztokon, mely a fibroblasztok TGF β -ra adott fokozott válaszkészségét eredményezheti. A Smad és non-Smad TGF β jelátviteli utak szabályozása is módosult SSc-ben.

A PDGF-receptor jelátvitelét befolyásoló tirozinkináz gát-

lő egyik legelső készítmény az imatinib volt, mely SSc-ben nem bizonyult hatékonynak. A későbbiekben azonban egy másik tirozinkináz-gátló, a nintedanib készítmény számos receptor (PDGF-receptor α/β , fibroblaszt növekedési faktor receptor, VEGF-receptorok, makrofág kolóniastimuláló faktor 1-receptor) valamint Src kinázok gátlása révén csökkentette a fibrózis progresszióját idiopatiás intersticiális fibrózisban, jelenleg már SSc-ILD-ben is törzkönyvezték [43].

A makrofágok, B-sejtek és egyéb sejtek által termelt IL-6 a fibroblasztokra közvetlenül hatva fokozott kollagéntermelést képes indukálni. Az IL-6 továbbá a STAT3-dependens jelátviteli úton hatva fokozott TGF β -jelátvitelt is okozhat, Smad3 aktivációt és fokozott fibrózist eredményezve. Bár az IL-6-gátló tocilizumab vizsgálata a bőrfolyamat szignifikáns javulását nem igazolta SSc-ben, az FVC-érték alapján a tüdőfibrózis progressziójának nagyobb gátlását figyelték meg az aktív karban a placebohoz képest [44].

A reaktív oxigéngyökök (ROS) és hipoxia is fontos szerepet játszanak a fibrózis kialakulásában SSc-ben [45]. A gyakori epizodikus vazokonstriktió, krónikus ischaemia és reperfüzió szabad oxigéngyökök felszaporodásához és oxidatív stresszhez vezethet. A ROS felszaporodása TGF β és PDGF jelátviteli utakon keresztül a fibroblasztok stimulálását okozza. Az oxidatív károsodás a Wnt jelátviteli út aktiválódását eredményezheti fibrózishoz vezetve. Az érkárosodás és kapilláris vesztesség következtében a szöveti hipoxia is közvetlenül fibrózist hozhat létre [46].

A főbb szervek sajátos elemei

Bőr

A bőrben észlelhető eltérések jellemzői közé tartozik az ödéma és a perivaszkuláris gyulladásos infiltráció. A betegség előrehaladtával a gyulladásos eltérések visszaszorulnak, míg az ECM komponensei felszaporodnak, a mikrovaszkulátúra károsodik, és végül a bőr függelékeinek atrófiája alakul ki.

Amennyiben SSc-s bőrből való mintákat kísérleti körülmények közé helyezünk, azok megőrzik fokozott ECM termelő képességüket, a hasonló mintákból vett kultúrák megváltozott génexpresszióval rendelkeznek [47]. Bőrérintettség és a génexpressziós vizsgálatok alapján a betegek 4 fő csoportba oszthatók:

- diffúz proliferatív forma,
- gyulladásos forma,
- limitált forma, valamint a
- normál, eltérés nélküli forma [48].

Tüdő

Az általános részben leírtakon túl számos egyéb, speciális tényező is felsorolható az ILD kialakulásában. A nagy felületű tüdő őríási szerepet játszik a környezet felől érkező ingerek

feldolgozásában, számos környezeti hatás vélhetően a tüdőn keresztül fejti ki hatását. Ilyen inger pl. a szerves oldószer expozíció [17], a refluxbetegség talaján fellépő sav okozta károsodás, a légúti mikrobiom változása.

A pulmonális epithel okozta sérülés jelentős szereppel bír a profibrotikus folyamatok elindításában, fenntartásában, az ezt jelző biomarker, a Krebs von de Lungen 6, szintén rossz prognosztikai faktor [49]. Sérüléshez vezethet a környezeti faktorokon túl egy multiplex mikroembolizáció is. A véralvadási kaskád aktiválódásának nagy szerepet tulajdonítanak a trombin magas lokális szintje alapján. A lokális folyamatokat tükröző BAL-folyadék összetételének vizsgálata ellentmondásos [50]. Van adat arra, hogy a neutrofilia és az eozinofília rossz prognosztikai tényező, összefügg a mortalitással, hogy a CD8-sejtek profibrotikus aktivitása is szerepet játszhat az ILD kialakulásában. Ugyanakkor egy nagy kontrollált tanulmány utólagos elemzése szerint a BAL-folyadék vizsgálata nem nyújtott olyan plusz prognosztikai információt, melyből jobban meg lehetett volna előre becsülni, hogy milyen lesz a betegek kezelésre adott válaszreakciója. Saját munkánk során sem találtunk eltérést SSc-ás betegek BAL-folyadékának CD4/CD8 arányát tekintve az egészségesekhez képest [51]. Újabb közlemények szerint az SSc-ILD patogenezisében jelentős szerepet játszhatnak a Th17- és Th22-sejtek, ezek az ILD progressziója irányába hatnak, míg a Th9-sejtek inkább protektív szereppel bírnak ebben a folyamatban [52].

Szív

Bár a kardiális érintettség nem okoz korai klinikai tüneteket, műszerekkel a szívben kialakuló patológiás, mikrovaszkuláris eltérések a legtöbb esetben a betegség elejétől kimutathatók [53]. A mikroerek EC proinflammatorikus citokintermelése következtében a perivaszkuláris fibroblasztok aktiválódnak, és miofibroblasztokká alakulnak át. A fokozott ECM-képződés miatt disszeminált fibrotikus mikroplakkok kialakulása jellemző a miokardium rétegeiben. Hasonló mikrovaszkuláris károsodás és disszeminált kollagéntúlermelés okozza a szív ingerképzési és vezetési zavarait is [54,55].

Posztmortem vizsgálatok alapján SSc-ben 33–72%-ban a perikardium is érintett. A többnyire elasztint és kollagénrostokat tartalmazó parietális külső hártya a gyulladást követően megvastagodik, fibrinózus vagy fibrotikus perikardiumot hoz létre, de csak ritkán okoz tünetet [56].

Pulmonális arteriális hipertenzió (PAH)

A PAH kialakulásában a tüdőerek endotheliumának károsodása, valamint az endothel diszfunkció kulcsfontosságú. Az érkárosodás fokozott fibroproliferatív folyamatot indukál, mely obliteratív pulmonális vaszkulopáthiát eredményez. Az SSc-asszociált PAH-ban az intrapulmonális arteriolák falának mindhárom rétege megvastagodik: az izomszövet felszapo-

rodik, a media megvastagodik, perivaszkulárisan gyulladásos beszűrődés alakul ki, endotheliális proliferáció és plexiform eltérések is előfordulhatnak [57]. Az endotheliális diszfunkció egyik jele a vazodilatátor anyagok csökkent termelése (pl. nitrogén-monoxid, prosztaglandinok). SSc-PAH egérmodellek vizsgálata alapján felmerült a BMPR2 expressziójának és megváltozott funkciójának szerepe, mely a receptor etiológiai szerepére utalhat SSc-ben.

Az SSc-PAH patogenezisében, a makrofág vagy monocita diszfunkció szerepét is leírták (M2 differenciálódással) a PAH-os betegekben. Az endothel-mezenchimális sejttálatlakulás szintén hozzájárulhat a pulmonális erek biopsziás mintáiban észlelt fibroproliferatív eltérések kialakulásához [58]. A patogenezisben leírták az IL-6, a PDGF, CTGF szerepét. Az oxidatív stressz- és/vagy gyulladásindukált károsodás szerepe szintén felmerült [57].

Gasztrointesztinum

Irodalmi adatok szerint a betegek közel 90%-ban kialakul gasztrointesztinális érintettség. Ennek hátterében részben a valamennyi szervi érintettség patogenezisében szereplő szkleroderma-specifikus patogenetikai kaskád áll. Emellett azonban szervspecifikus patogenetikai tényezők is igazolhatók. A kis és közepes erek okkluzív vaszkulopátiája és a következményes hipoxia a komplex enterális autonóm idegrendszer axonális degenerációjához vezet, mely a károsodott enterális motilitásért és exokrin funkcióért a simaizomzat fibrotikus átalakulásával együttesen tehető felelőssé [59].

A gyakori nyelőcső-diszfunkció gyakran már a betegség igen korai szakaszában megjelenik, ami a vaszkulopátia és következményes autonóm idegrendszeri károsodás korai patogenetikai szerepét erősíti. A további progresszióról az enterális simaizomzat progrediáló atrófiája és fibrózisa tehet [60].

Sikerült olyan muszkarinerg (M3) acetilkolinreceptor-ellenes autoantitesteket is kimutatni, melyek az enterális neuronokkal interakcióba lépve a perisztaltika károsodását okozzák. Igazolták, hogy az M3-acetilkolin-receptorelles anti-test pozitív szklerodermás betegeknél súlyosabb a gasztrointesztinális érintettség [61, 62].

A megváltozott enterális mikrobiomnak, a betegség gasztrointesztinális manifesztációjának patogenetikai szerepe is lehet a szkleroderma-specifikus immunológiai folyamatok kiáltásában [63, 64].

Vese

Az SSc-re jellegzetes scleroderma renális krízis (SRC) esetén a betegekben rendszerint nehezen kontrollálható, új keletű hipertónia mellett rapidan progrediáló veseelégtelenség jeleit észleljük. Az SRC patogenezisében az EC-aktivációhoz társuló érkárosodás, valamint a csökkent renális perfúzió játszhat kiemelt szerepet [65]. A veseerekben jelentkező epizó-

dikus vazospazmus („renális Raynaud”) ugyancsak szerepet játszhat a csökkent perfúzióban [66]. Az EC károsodáshoz az interlobuláris és arcuata erek intimájának megvastagodása, és koncentrikus „hagymahéjszerű” fibrotikus falvastagodás társul, mely a betegségre jellegzetes szövettani képet eredményez a vesebiopsziában [66]. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer fontos szerepet játszik az SRC kialakulásában. A juxtaglomeruláris apparatus hiperpláziáját figyelték meg, ezt támasztja alá az is, hogy a vérnyomást nagy dózísú ACE-gátlókkal lehet csak uralni.

A patogenezisben felmerült még az ET-1 szerepe, emelkedett ET-1-szintet mértek SRC-ben, és a vese szöveteiben az endothelin-1A- és -1B-receptorok fokozott expresszióját detektálták [67]. A betegek mintegy felében észlelt mikroangiopátiás hemolitikus anémia az EC-k károsodására utal ebben a betegségben. A gyulladásos sejtes beszűrődés hiánya a mintákban, valamint az arteriolák intimájának mucinózus megvastagodása, a fibrinoid nekrosis és intima proliferációja arra utal, hogy a patogenezisben az érkárosodás dominál, és nem az immunrendszer aktivációja. Nem tisztázott, hogy az EC-k károsodásában az autoimmunitásnak lehet-e szerepe, de az RNS-polimeráz III autoantitest szoros társulása SRC-vel felvetheti az autoimmunitás szerepét is ebben a betegségben [65].

A patomechanizmus és a kezelés lehetséges kapcsolatai

A patogenezis megértésével az új terápiás lehetőségek vizsgálata három irányban történik:

- a) fibroblasztok ECM-termelő képességének gátlása,
- b) a fibroblaszt-proliferáció gátlása és
- c) target terápia, mely a fibroblasztok számát csökkenteni igyekszik az apoptózis elősegítésével [68].

A TGF β -út vonal gátlása ígéretesnek tűnik. Kis molekulák, például az imatinib vagy a nilotinib PDGF-receptoron és a cAbl tirozinkináz funkciójának gátlása révén képesek a TGF β - és PDGF-út vonalak gátlására [69, 70]. Tekintettel arra, hogy az imatinib esetén hosszantartó alkalmazás során rezisztencia alakult ki, így jelenleg az újgenerációs tirozinkináz-gátlókat vizsgálják (nilotinib és dasatinib), melyek *in vivo* modellekben képesek a fibrózis kialakulásának megakadályozására [69, 71]. Egyéb citokinek (IL-6, IL-12, IL-23, I-es típusú interferonok) jelátviteli útjának gátlása is ígéretesnek tűnik Janus-kinázgátlók alkalmazásával [72].

Próbálkozások folynak TGF β -ellenes antitesttel is (fresolimumab), mely képes mindhárom TGF β -izoformához kapcsolódni, gátolva a jelátvitelt. Klinikai vizsgálatok alapján hatására csökkent a bőrben és tüdőben a fibrózis mértéke [73].

Kísérletes körülmények között szintén kipróbálásra került a pamidronat, mely többek között egy $\gamma\delta$ T-sejt-aktivációt is

okozó biszfoszfonát vegyület, hatására emelkedik az interferon-gamma szintje, mobilizálva SSc-s betegekben a $\gamma\delta$ T-sejteket, csökkentve a TGF β szintjét [74].

A fibrózisgátlás lehetőségei közé tartozik a relaxin használata is. Szubkután alkalmazva klinikai vizsgálatban csökkentette a bőrvastagságot, feltételezett hatásmódja a kollagéntermelés csökkentése, a miofibroblaszt irányú differenciáció gátlása [75]. A már elfogadott indikációval rendelkező nintedanibhoz [43] hasonló további lehetőség az idiopátiás tüdőfibrózis kezelésében törzskönyvezett pirfenidon alkalmazása, mely a gyulladásos és profibrotikus mediátorok felszabadulását gátolja [76], bár az alkalmazásának hatékonysága még kérdéses. A lizofosfolipidek befolyásolják az endothelpermeabilitást is, a limfociták migrációját is, receptorjaikhoz kötődve apoptózisgátlást és sejtproliferációt okoznak. Így ezen receptorok működésének gátlása is ígéretes lehet SSc-ben is, melyre már fázis II vizsgálat is zajlik (NCT01651143). További receptorelles antitestvizsgálatra példa a kannabinoid-2 receptorgátló lenabasum, melynek hatását az IL-1 és IL-18 szintjének csökkentésével, az inflammaszóma gátlásával hozzák kapcsolatba. Ennek alkalmazhatóságát már fázis 3 vizsgálatban kutatják SSc-ben (NCT03398837). Olyan vizsgálatok is folynak, ahol egyszerre két citokin gátlását oldják meg egyetlen antitesttel (bispecifikus antitestek). Ilyen lehetőség a romilkimab, mely az IL-4/IL-13 gátlására alkalmas. Ez idiopátiás pulmonális fibrózisban nem hozott kellő sikert, a biztató fázis I-es vizsgálatot követően további kutatásokat végeznek vele SSc-ben [77].

Olyan kezelésekkel is próbálkoznak, melyek más autoimmun betegségekben már bizonyított hatékonysággal bírnak, így a belimumabbal is, mely BAFF-gátló hatása révén képes lehet a B-sejtes gátlás kialakításában. Bár a bőrpontszámban a vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbséget, a kezelt csoportban a profibrotikus gének expressziója jelentősen csökkent [78].

A patogenetikai folyamatok részletes megismerésével és új, célzott terápiás lehetőségek megjelenésével a közeljövőben remélhetőleg még tovább fognak javulni a szkleroderma betegek életkilátásai. Ilyen korai fázisban levő vizsgálatok a mezenchimális sejtek transzplantációja [79] vagy a miRNS-ek mint esetleges terápiás célpontok kutatása [80].

IRODALOM

- [1] Czirják L, Kiss CsGy, Lövei Cs, et al: Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 801-808.
- [2] Czirják L, Kumánovics G, Varjú C, et al: Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 59-63.
- [3] Nagy G, Minier T, Varjú C, et al: The presence of small joint contractures is a risk factor for survival in 439 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 Suppl 106: 61-70.
- [4] Czirják L: Szisztémás sclerosis. *Reumatológia*. Szerkesztők: Szekanecz Zoltán, Nagy György. Budapest: Medicina; 2019; 673-689.
- [5] Cutolo M, Soldano S, Smith V: Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15: 753-764.
- [6] Saveria Fioretto B, Rosa I, Romano E, et al: The contribution of epigenetics to the pathogenesis and gender dimorphism of systemic sclerosis: a comprehensive overview. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12: 1-24.
- [7] Bueno M, Papazoglou A, Valenzi E, et al: Aging, and Cellular Senescence: Implications for Scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22: 37.
- [8] Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 1956-1963.
- [9] Murdaca G, Contatore M, Gulli R, et al: Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 427-432.
- [10] Frasca L, Lande R: Toll-like receptors in mediating pathogenesis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2020; 201: 14-24.
- [11] Thuan DTB, Zayed H, Eid AH, et al: A Potential Link Between Oxidative Stress and Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2018; 9: 1985.
- [12] European Scleroderma Group, Australian Scleroderma Interest Group (ASIG), López-Isac E, et al: GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun*. 2019; 10: 4955.
- [13] Xu X, Ramanujam M, Visvanathan S, et al: Transcriptional insights into pathogenesis of cutaneous systemic sclerosis using pathway driven meta-analysis assisted by machine learning methods. *PLOS ONE*. 2020; 15: e0242863.
- [14] Arcangeletti M-C, D'Accolti M, Maccari C, et al: Impact of Human Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Expression of Factors Associated with Cell Fibrosis and Apoptosis: Clues for Implication in Systemic Sclerosis Development. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 6397.
- [15] Piera-Velazquez S, Wermuth PJ, Gomez-Reino JJ, et al: Chemical exposure-induced systemic fibrosing disorders: Novel insights into systemic sclerosis etiology and pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50: 1226-1237.
- [16] Walecka I, Roszkiewicz M, Malewska A: Potential occupational and environmental factors in SSc onset. *Ann Agric Environ Med*. 2018; 25: 596-601.
- [17] Czirják L, Kumánovics G: Exposure to Solvents in Female Patients with Scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2002; 21: 114-118.
- [18] Czirják L, Dankó K, Schlammadincer J, et al: Progressive Systemic Sclerosis Occurring in Patients Exposed to Chemicals. *Int J Dermatol*. 1987; 26: 374-378.
- [19] Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al: Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *The Lancet*. 2004; 364: 603-610.
- [20] Sgong R, Gruschwitz MS, Dietrich H, et al: Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest*. 1996; 98:785-792.
- [21] Fleischmajer R, Perlish JS: Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1980; 2: 161-170.
- [22] Kahaleh MB: Endothelin, an endothelial-dependent vasocon-

trictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 978–983.

- [23] Svegliati Baroni S, Santillo M, Bevilacqua F, et al: Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2667–2676.
- [24] Del Rosso A: Increased circulating levels of tissue kallikrein in systemic sclerosis correlate with microvascular involvement. *Ann Rheum Dis.* 2004; 64: 382–387.
- [25] Mulligan-Kehoe MJ, Simons M: Vascular Disease in Scleroderma: Angiogenesis and Vascular Repair. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008; 34: 73–79.
- [26] Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD: Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2: 679–685.
- [27] Bhattacharyya S, Kelley K, Melichian DS, et al: Toll-Like Receptor 4 Signaling Augments Transforming Growth Factor- β Responses. *Am J Pathol.* 2013; 182: 192–205.
- [28] Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet M-E: Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011; 10: 276–281.
- [29] Chizzolini C, Del Galdo, F: Immunological changes in systemic sclerosis. *EULAR Textbook on Systemic Sclerosis.* 2019th ed. *BMJ Journals*; 86–96.
- [30] Ugor E, Simon D, Almanzar G, et al: Increased proportions of functionally impaired regulatory T cell subsets in systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2017; 184: 54–62.
- [31] Varga J: Transforming growth factor-beta in systemic sclerosis scleroderma. *Front Biosci.* 2009; S1: 226–235.
- [32] Khan K, Xu S, Nihtyanova S, et al: Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1235–1242.
- [33] van Bon L, Affandi AJ, Broen J, et al: Proteome-wide Analysis and CXCL4 as a Biomarker in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 433–443.
- [34] Skaug B, Khanna D, Swindell WR, et al: Global skin gene expression analysis of early diffuse cutaneous systemic sclerosis shows a prominent innate and adaptive inflammatory profile. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 379–386.
- [35] Erdő-Bonyár S, Rapp J, Minier T, et al: Toll-Like Receptor Mediated Activation of Natural Autoantibody Producing B Cell Subpopulations in an Autoimmune Disease Model. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 6152.
- [36] Simon D, Balogh P, Bognár A, et al: Reduced non-switched memory B cell subsets cause imbalance in B cell repertoire in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 Suppl 100: 30–36.
- [37] Simon D, Czompoly T, Berki T, et al: Naturally occurring and disease-associated auto-antibodies against topoisomerase I: a fine epitope mapping study in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Int Immunol.* 2009; 21: 415–422.
- [38] Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al: Recent Developments in Myofibroblast Biology. *Am J Pathol.* 2012; 180: 1340–1355.
- [39] Allanore Y, Simms R, Distler O, et al: Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2015; 1: 15002.
- [40] Wynn TA, Ramalingam TR: Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012; 18: 1028–1040.
- [41] LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al: Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat Med.* 2013; 19: 1047–1053.
- [42] Bhattacharyya S, Wei J, Varga J: Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8: 42–54.
- [43] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al: Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2518–2528.
- [44] Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al: Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 963–974.
- [45] Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T: Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1989–2003.
- [46] Beyer C, Schett G, Gay S, et al: Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: 220.
- [47] Gardner H, Shearstone JR, Bandaru R, et al: Gene profiling of scleroderma skin reveals robust signatures of disease that are imperfectly reflected in the transcript profiles of explanted fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1961–1973.
- [48] Farina G, Lafyatis D, Lemaire R, Lafyatis R: A four-gene biomarker predicts skin disease in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 580–588.
- [49] Kumánovics G, Görbe E, Minier T, et al: Follow-up of serum KL-6 lung fibrosis biomarker levels in 173 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 138–144.
- [50] Mackintosh JA, Stainer A, Barnett JL, Renzoni EA: Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease: A Comprehensive Overview. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40: 208–226.
- [51] Cziráj L, Koncz A, Varga I, et al: Investigation of the Alveolar Macrophages and T Lymphocytes in 15 Patients with Systemic Sclerosis. *Clin Rheumatol.* 1999; 18: 357–363.
- [52] Liu M, Wu W, Sun X, et al: New insights into CD4+ T cell abnormalities in systemic sclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 28: 31–36.
- [53] Venalis P, Kumánovics G, Schulze-Koops H, et al: Cardiomyopathy in Murine Models of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 508–16.
- [54] Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y: Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010; 103: 46–52.
- [55] Faludi R, Költő G, Bartos B, et al: Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: Determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 220–227.
- [56] Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al: Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34: 721–727.
- [57] Denton CP, Wells AU, Coghlan JG: Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14: 511–527.
- [58] Good RB, Gilbane AJ, Trinder SL, et al: Endothelial to Mesenchymal Transition Contributes to Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Pathol.* 2015; 185: 1850–1858.
- [59] Malandrini A, Selvi E, Villanova M, et al: Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis: ultrastructural study of 3 cases. *J Rheumatol.* 2000; 27: 1203–1206.
- [60] Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al: Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early syste-

- mic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 124–128.
- [61] Kawaguchi Y, Nakamura Y, Matsumoto I, et al: Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 710–714.
- [62] Singh J, Mehendiratta V, Del Galdo F, et al: Immunoglobulins from scleroderma patients inhibit the muscarinic receptor activation in internal anal sphincter smooth muscle cells. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 297: 1206–1213.
- [63] Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q: The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 25–34.
- [64] Volkmann ER: Intestinal microbiome in scleroderma: recent progress. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 553–560.
- [65] Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al: Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12: 678–691.
- [66] Mouthon L, Bussone G, Berezné A, et al: Scleroderma Renal Crisis. *J Rheumatol.* 2014; 41: 1040–1048.
- [67] Penn H, Quillinan N, Khan K, et al: Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *QJM.* 2013; 106: 839–848.
- [68] Tan A, Levrey H, Dahm C, et al: Lovastatin Induces Fibroblast Apoptosis In Vitro and In Vivo: A Possible Therapy for Fibroproliferative Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 220–227.
- [69] Akhmetshina A, Dees C, Pilecky M, et al: Dual inhibition of c-abl and PDGF receptor signaling by dasatinib and nilotinib for the treatment of dermal fibrosis. *FASEB J.* 2008; 22: 2214–2222.
- [70] Chen Y, Leask A, Abraham DJ, et al: Heparan sulfate-dependent ERK activation contributes to the overexpression of fibrotic proteins and enhanced contraction by scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 577–585.
- [71] Beyer C, Distler J, Distler O: Are tyrosine kinase inhibitors promising for the treatment of systemic sclerosis and other fibrotic diseases? *Swiss Med Wkly* 2010; <http://doi.emh.ch/smw.2010.13050>
- [72] You H, Xu D, Zhao J, et al: JAK Inhibitors: Prospects in Connective Tissue Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 59: 334–351.
- [73] Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, et al: Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J Clin Invest.* 2015; 125: 2795–2807.
- [74] Carbone LD, Warrington KJ, Barrow KD, et al: Pamidronate infusion in patients with systemic sclerosis results in changes in blood mononuclear cell cytokine profiles. *Clin Exp Immunol.* 2006; 146: 371–380.
- [75] Seibold JR, Korn JH, Simms R, et al: Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 871–879.
- [76] Acharya N, Sharma SK, Mishra D, et al: Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease—a randomised controlled trial. *Rheumatol Int.* 2020; 40: 703–710.
- [77] Zhao Q: Bispecific Antibodies for Autoimmune and Inflammatory Diseases: Clinical Progress to Date. *BioDrugs.* 2020; 34: 111–119.
- [78] Gordon JK, Martyanov V, Franks JM, et al: Belimumab for the Treatment of Early Diffuse Systemic Sclerosis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 308–316.
- [79] Farge D, Loisel S, Lansiaux P, Tarte K: Mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis treatment. *Autoimmun Rev.* 2021; 102755.
- [80] Prisco SZ, Thenappan T, Prins KW: Treatment Targets for Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Basic Transl Sci.* 2020; 5: 1244–1260.

(Dr. Kumánovics Gábor, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, 7632 Pécs, Akác u. 1. E-mail: kumanovics.gabor@pte.hu)

1 gyógyszer, három indikáció¹

4 nagy vizsgálat - 1990 ofev-vel kezelt beteg¹

IPF

SSc-ILD

PF-ILD

- Az IL
IPF korai felismerése kulcsfontosságú, mert a kórkép nem gyógyítható, de a progresszió lassítható^{1,2}
- SSc-ILD az egyik leggyakoribb szervi manifesztáció szisztémás szklerózisban, és az egyik vezető halálok ezeknél a betegeknél³
- PF-ILD - egy felmérés alapján⁴ az IL
s betegek 18-32% -ánál áll fenn a progresszív fibrotizáló fenotípus kialakulásának kockázata⁴

Az alkalmazási előírás a QR kódon keresztül érhető el. Az alkalmazási előírás dátuma: 2021.01.07.



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 esetében Eü 100%. SSc-ILD és PF-ILD indikációk jelenleg nem támogatottak. Az alkalmazási előírás dátuma: 2021.01.07.

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_gyogyfurodo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html honlapon tudja követni. Használat előtt kérjük, olvassa el figyelmesen a részletes alkalmazási előírást!

Irodalmak:

1) OFEV alkalmazási előírás 2021.01.07. 2) Avouac et al. Ann Rheum Dis 2011;70:476-81. 3) Steen & Medsger. Ann Rheum Dis 2007;66:940-4. 4) Wijsenbeek MS, Kreuter M, Olson A, et al Curr Med Res Opin. 2019;35(11):2015-2024

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	434 026	Eü 100 (J84)	62	300

TSG-6, a multifunkcionális fehérje: egy potenciális terápiás célpont a gyulladás gátlásában és a szövetek védelmében

VARGA BORISZ,¹ MÁNDI YVETTE,² BALOG ATTILA¹

¹ Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged

² Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet, Szeged

A tumor nekrosis faktor – stimulált gén 6 fehérje (TSG-6), egy 35 kDa tömegű hialuronsav kötő glikoprotein, mely jelentős antiinflammatorikus és immunmoduláns hatása révén az utóbbi időben nagyfokú figyelemre tett szert, és számos kutatás középpontjában áll. A TSG-6 fokozott expressziója figyelhető meg a gyulladásos válasz során felszabaduló proinflammatorikus citokinek hatására számos sejttípusban, de legjellemzőbben a mesenchymalis őssejtekben. A TSG-6 számos különböző biológiai aktivitása közül kiemelendő a gyulladásos válasz során betöltött immunregulátoros szerepe. Ebben a vonatkozásban meghatározó a CD44-el való interakcióján keresztül a Toll-like receptorok gátlása és a következményes csökkent gyulladásos citokintermelődés. Lényeges tulajdonsága továbbá, hogy a T-sejt-receptorral való kölcsönhatása a T-sejtek Th3 irányú polarizációját és a regulátoros T-sejtek termelődését is képes indukálni. Ezen túlmenően számos kemokin sejtfelszíni prezentációját gátolja, és így csökkenti a leukocita migrációt és extravazációt. A TSG-6 gátolja a neutrofil extracelluláris trap (NET) és oxidatív stressz folyamatát, valamint a plazmin gátlása révén csökkenti az extracelluláris mátrix degradációját. A TSG-6 expressziója nagymértékben függ az indolamin 2,3-dioxigenáz enzim aktivitásától és a következményes kinurénsav-termelődés mértékétől, ugyanis a kinurénsav szubsztátja az aril-hidrokarbon receptornak (AhR), mely fokozza a TSG-6 expresszióját. A TSG-6 képes kötődni számos glükózaminoglikánhoz, proteoglikánhoz és egyéb extracelluláris mátrix komponenshez is, és enzimatis aktivitása révén képes katalizálni a hialuronsav kovalens modifikációját, ezáltal módosítja az extracelluláris mátrix szupramolekuláris szerveződését. A TSG-6 antiinflammatorikus hatását számos gyulladásos betegségmodellen vizsgálták már, mint például rheumatoid arthritis, I-es típusú diabetes mellitus, colitis, peritonitis, atherosclerosis, alkoholos hepatitis, májfibrosis, pneumonitis. Ezekben a kísérletekben a TSG-6 hatására csökkent gyulladásos válasz volt megfigyelhető, mely előrevetíti a jövőbeli terápiás felhasználás lehetőségét.

Kulcsszavak: TSG-6, kinurénsav, citokinek, mesenchymalis őssejt, regulátoros T-sejtek, Toll-like receptorok

TSG-6, THE MULTIFUNCTIONAL PROTEIN: A POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET IN PREVENTING INFLAMMATION AND PROTECTING TISSUES

Tumor necrosis factor stimulated gene 6 protein (TSG-6) is a 35 kDa hyaluronic acid binding glycoprotein. In recent years, it has a broad range of interest due to its antiinflammatory and immunomodulatory effects. As a result of proinflammatory cytokine release during inflammatory processes, elevated expression of TSG-6 can be observed in various cell types, especially in mesenchymal stem cells. TSG-6 plays important role in a wide range of biological processes, but its immunoregulatory effect during inflammation is the most relevant. In this regard, the inhibition of Toll-like receptors through its interaction with CD44 and the consequent decreased inflammatory cytokine production are particularly noteworthy. Furthermore, the interaction between TSG-6 and T cell receptors can induce Th3 polarization of T cells and the production of regulatory T cells. Moreover, it can inhibit the presentation of chemokines on cell surface and diminish the consequential migration of leukocytes and extravasation. TSG-6 inhibits the production of neutrophil extracellular trap and oxidative stress, and with the inhibition of plasmin reduces the degradation of extracellular matrix. The expression of TSG-6 is highly dependent on the activity of the enzyme indolamine 2,3-dioxygenase and the consequent kynurenic acid production, as kynurenic acid is a substrate for the arylhydrocarbon receptor, which enhances the expression of TSG-6. TSG-6 is also capable of binding to several glycosaminoglycans, proteoglycans, and other extracellular matrix components, and is able to catalyze the covalent modification of hyaluronic acid through its enzymatic activity, thereby modifying its properties and consequently the supramolecular organization of the extracellular matrix. The anti-inflammatory effect of TSG-6 has been studied in several models of inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus, colitis, peritonitis, atherosclerosis, alcoholic hepatitis, liver fibrosis, pneumonitis. In these experiments, a reduced inflammatory response to TSG-6 was observed, predicting the possibility of future therapeutic use.

Keywords: TSG-6, kynurenic acid, cytokines, mesenchymal stem cells, regulatory T-cells, Toll-like receptors

Bevezetés, általános tulajdonságok

A tumor nekrosis faktor-stimulált gén 6 fehérje (TSG-6)- egy 35 kDa tömegű hialuronsav (HA) kötő glikoprotein [1]- jelentős antiinflammatorikus és immunmoduláns hatással. A TSG-6 számos kutatás középpontjába került az utóbbi pár évtizedben [2, 3]. A TSG-6 cDNS-ét legelőször tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) stimulált humán fibroblastokból izolálták az 1990-es években [4]. Bár a TSG-6 folyamatos expressziója kis mennyiségben jó néhány szövetben megfigyelhető (agy, tüdő, endokrin pancreas, amnionmembrán, lép, bőr), kifejezett expresszióját a proinflammatorikus mediátorok felszabadulása indukálja. A legjelentősebb induktorok a TNF- α , interleukin(IL)-1 β , IL-6 vagy a lipopoliszacharid (LPS). A TSG-6 jelentős upregulációját írták le számos sejttípusban, elsősorban a mesenchymalis őssejtekben, de fehérvérsejtek, fibroblasztok, kondrociták, endotélsejtek, hízósejtek és vaszkuláris simaizomsejtek esetében is (1. táblázat). A TSG-6 fontos mediátor az akut gyulladás csökkentésében, kulcsfontosságú a szöveti regenerációban és az extracelluláris mátrix (ECM) kialakulásában [5]. A TSG-6 szerteágazó funkciói annak is köszön-

hetőek, hogy a TSG-6 számos ligandhoz képes kötődni. A különböző glükózaminoglikánok (GAG) (HA, kondroitin, kondroitin-szulfát, dermatán-szulfát, heparin, heparán-szulfát), proteoglikánok (aggrekán, bikunin) és egyéb ECM-fehérjék (fibronektin, pentraxin-3, trombospondin) mellett a kemokinekhez és szöveti növekedési hormonokhoz egyaránt kapcsolódik (bone morphogenic protein [BNP] 2, 4, 5, 6, 7; receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand [RANKL]). Ezek a kapcsolódások egyben az adott célmolekula funkcióját is módosíthatják, megváltoztathatják a sejten belüli jelátviteli utakat (2. táblázat) [2].

A TSG-6 enzimatisz aktivitása révén képes katalizálni a HA, kondroitin és kondroitin-szulfát kémiai szerkezetének módosítását, ugyanis úgynevezett nehézláncokat (HC) vág le az inter- α -inhibitor (I α I) családba tartozó proteoglikán molekulákról és köt hozzá a GAG-okhoz, legfőképpen a HA-hoz, a molekulák kovalens módosítását eredményezve [6].

A TSG6 indukálta szerkezetmódosítás figyelhető meg a cumulus oophorus körüli ECM stabilizálásában ovulációkor [7]. Az amnionmembránban is jelentős a TSG-6 expresszió, ahol az angiogenezis és a fibrózis folyamatának gátlása mel-

1. táblázat. Különböző sejtek és szövetek TSG-6 expressziója

Szövet-, sejttípus	Konstitutív expresszió	Megváltozott expresszió* (stimulus)
Amnionmembrán	Epitel- és stromális sejtek	
Agy, gerincvelő	CD44+/GFAP+ asztrociták	Gerincvelő-károsodást követő gliaheg kialakulása során
Tüdő	Tracheaaspirátum	Szubmukózus mirigysejtek (TNF- α , IL-1) Légúti epitelsejtek (TNF α , IL-1) Dohányosok trachea aspirátuma Asztmás betegek bronchoalveolaris lavage-a (allergén)
Pancreas	Langerhans-szigetek	↓ insulitisben és I-es típusú diabetesben Insulitis során szerepet játszó immunsejtekben fokozott expresszió
Bőr	Dermis, epidermis szőrtüsző, faggyúmirigyek	↓ keloid hegekben
Endometrium		Menstruációs ciklus során (TNF α) Endometriosis esetén
Ízület		Ízületi trauma
Porc		Osteoarthritis
Szinoviális folyadék		Köszvény, osteoarthritis, arthritis psoriatica, pirofoszfát-arthritis, reumatoid arthritis
MSC-k		MSC monolayer (TNF α , IL-1, LPS), 3D spheroid
Hízósejtek	Szekretoros granulomok	Arthritis
Neutrofil granulociták	Szekretoros granulomok	(LPS)
Dentritikus sejt, makrofág, monocita		(LPS, TNF- α)
Osteoclast		(TNF- α , IL1, IL6)

* TSG-6 expresszió növekedése, kivéve ↓ jelzés esetén, ebben az esetben csökken [2].

2. táblázat. TSG-6 ligandkötő tulajdonságai [2]

Ligand típusa	Ligand	TSG-6-al való kölcsönhatás eredménye
I α 1 családba tartozó proteoglikánok	I α 1 HC1, I α 1 HC2, P α 1 HC3	HC transzfer hialuronsav, kondroitin és kondroitin-szulfát molekulákra, ezáltal bikunin-alegység felszabadulás és antiszöveti kallikrein hatás
GAG	Kondroitin Kondroitin-szulfát Dermatán-szulfát HA Heparin Heparán-szulfát	Kondroitin keresztkötés; HC transzfer kondroitin molekulákra Kondroitin-szulfát keresztkötés Ismeretlen HA-keresztkötés és kondenzáció; HC transzfer HA-ra; HA-receptor-moduláció (CD44) Heparin-keresztkötés, bikunin antiplazmin-aktivitásának potencírozása Heparán-szulfát és kemokinek közötti kölcsönhatás modulálása endotélsejteken
Proteoglikán	Aggrekán Bikunin	Aggrekán-HA kapcsolódás gátlása Bikunin anti-plazmin aktivitásának potencírozása
Egyéb ECM fehérjék	Fibronektin Pentraxin-3 Thrombospondin-1	Fibronektin-thrombospondin-1 keresztkötés, a fibronektin sejt-kötő és heparinkötő doménjével való interakció I α 1/TSG-6 segítségével HC-HA keresztkötés, Pentraxin-3 mediált fibroblast növekedési faktor gátlás modulációja, Pentraxin-3-HA keresztkötés Serkenti a TSG-6 mediált HC transzfert HA-ra, Thrombospondin-1-Fibronektin keresztkötés
Kemokinek	CXCL4, -8, -11, -12; CCL2, -5, -7, -19, -21, -27	Az említett kemokinek sejtfelszíni GAG-okhoz kötődve történő prezentációjának, valamint következményes leukocita migráció és extravazáció gátlása
Növekedési faktorok	BMP-2 BMP-4, -5, -6, -7 RANKL	BMP-2 mediált osteoblast-képződés gátlása Ismeretlen RANKL mediált osteoklast-aktiváció gátlása

lett antiinflammatorikus hatás is megjelenik [8]. Megfigyelték azt is, hogy a nehézlánc kötött hialuronsav (HC-HA) képződés az ECM-t hidratáltabbá, rugalmasabbá teszi, míg ha a TSG-6 keresztkötődik a HA-hoz, akkor az ECM tömöttebb lesz, és rugalmatlanabbá válik. A TSG-6 indukálta változások az ECM szupramolekuláris szerveződésében kulcsfontosságúak, és meghatározó szerepet játszanak a sebgyógyulás, a sejt-szöveti differenciálódás és a gyulladás patomechanizmusában egyaránt [9].

A HC-HA szerepe a gyulladásos válasz modulálásában egyelőre kérdéses, az viszont bizonyos, hogy a HC-HA és a TSG-6 kötött HA nagyobb affinitással kötődik a CD44 sejtfelszíni adhéziós receptorhoz [10].

A CD44 egy olyan HA-kötő glikoprotein, melynek számos funkciója közül a sejt-sejt és ECM-sejt adhézióban, valamint a sejt-migrációban betöltött szerepét kell kiemelnünk. Ráadásul a CD44 HA receptor-ligand aktiváció vezet a CD44 antiinflammatorikus hatásához is [11, 12]. A CD44 antiinflammatorikus hatását a TSG-6-CD44 direkt kölcsönhatása is okozhatja [13].

TSG-6, mint a mesenchymalis őssejtek által termelt, gyulladáscsökkentő hatású fehérje

A mesenchymalis őssejtek (MSC) meghatározó szerepe a gyulladásos válasz szabályozásában és a szövetkárosodás helyreállításában az utóbbi évtizedek kutatásai során egyre világosabb lett [13, 14]. Bár az MSC-k elsősorban a hematopoetikus őssejtek szaporodásához szükséges környezet kialakításában játszanak fontos szerepet, de emellett az aktivált MSC-k képesek a szövetkárosodás során a sérülés helyére vándorolva megtapadni, és különböző sejtípusokká differenciálódni. A MSC-k a sérülés helyén az általuk szekretált mediátorok és a sejt-sejt interakciók által olyan mikrokörnyezetet alakítanak ki, mely nagyban hozzájárul a szöveti regenerációhoz és a gyulladás szanálásához [15]. Az MSC-k antiinflammatorikus mediátorokat, mint pl. IL-1 receptor antagonistát és prosztoglandin E2-t termelnek, melyeket a szöveti sérülés és gyulladás környezetében termelődő proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β stb.) indukálnak [16, 17]. Az MSC-k nem

csak lokálisan képesek hatást kifejteni, hanem tőlük távolabbi szövetekben is, melyet több állatkísérletben is igazoltak.

Egér miokardiális infarktusz (MI) modelljében az intravénásan beadott humán MSC-k (hMSC), bár mikroembólusok formájában a tüdőben ragadtak, mégis képesek voltak a MI kiterjedését csökkenteni [18]. Ebben a kísérletben 2×10^6 számú hMSC-t injektáltak intravénásan egerenként, majd elzárták az arteria coronaria descendens anteriort. Ezt követően megfigyelték, hogy a hMSC-kezelt egerekben szignifikánsan csökkent az érelzáródást követő kezdeti gyulladásos reakció, és ezzel együtt a MI kiterjedése is. Ráadásul a 3 héttel később vizsgált balkamrafunkció is szignifikánsan jobb volt a hMSC-kezelt egerekben, mint a kezeletlenekben. A hMSC-k által termelt mediátorok távoli hatását bizonyítja, hogy míg a szívben csupán elenyésző számú hMSC-t tudtak kimutatni, ráadásul csak a beadást követő első 48 órában, addig a tüdőben mikroembólusok formájában kimutatott nagyszámú hMSC-k környezetében már a beadást követő 10. órában jelentős mennyiségű, újonnan szintetizálódott hMSC eredetű mRNS-t izoláltak. A legnagyobb mértékű upregulációt a TSG-6 mutatta a humán gének vonatkozásában. Ezután megismételték a kísérletet úgy, hogy a hMSC-kben kis inhibitoros RNS-sel (siRNS) elcsendesítették a TSG-6 gént, mely a hMSC-kezelés hatástalanságához vezetett. A hMSC által termelt TSG-6 alapvető szerepét támogatja, hogy rekombináns humán TSG-6 (rhTSG-6) alkalmazása ugyanúgy hatékony volt a miokardium károsodásának megelőzésében, mint maga a hMSC-kezelés.

Egy másik egérmodellben, a zimozán indukálta peritonitisben is vizsgálták a hMSC-kezelés hatását. A zimozán indukálta gyulladásos választ a hMSC-k intraperitoneális beadása szignifikánsan csökkentette. A peritoneális neutrofil granulocita, monocita és makrofág számának csökkenése mellett a makrofágok TNF- α termelődése és a mesothelsejtek IL-6-, IL-8- és CCL2-termelése egyaránt jelentősen csökkent, a peritonitis enyhébb klinikai lefolyást mutatott. A peritonitis súlyos lefolyású volt, amennyiben a kezelésben alkalmazott hMSC-kben TSG-6 gént siRNS-el elcsendesítették. Az rhTSG-6 intraperitoneális infúziója viszont reprodukálta a hMSC-k antiinflammatorikus hatását [11]. A TSG-6 szerepét az MSC-k gyulladásos hatásának háttérében további eredmények is igazolták [19–23].

A TSG-6 expresszió szabályozásának és antiinflammatorikus hatásának molekuláris mechanizmusa

A TSG-6-nak nem csupán az MSC-k vonatkozásában, hanem általánosságban véve is fontos immunregulátoros hatása van. Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak, hogy gyulladásos folyamat során a TSG-6 expressziója nagymértékben függ az

indolamin 2,3-dioxigenáz (IDO) enzim aktivitásától [24]. Az IDO a triptofán-metabolizmus kezdeti, sebességmeghatározó lépését katalizáló enzim, mely folyamat egyik végterméke a kinurénsav (KYNA). Korábbi kutatások már igazolták, hogy a gyulladás folyamán bekövetkező IDO-aktivációnak és a következményes KYNA-képződésnek számos antiinflammatorikus hatása van. Ezek közé sorolható a regulátoros T-sejtek indukciója, valamint a natural killer (NK) és effektor T-sejtek proliferációjának gátlása is [25]. Az IDO és a KYNA antiinflammatorikus hatásai nagymértékben összefüggenek a TSG-6-tal [26]. A KYNA endogén ligandja az aril-hidrokarbon receptornak (AhR) [27], mely aktiválódva transzkripciós faktorként funkcionál, és a sejtmagba transzlokálódva heterodimert képez az AhR nuclear translocatorral (ARNT). Ezt követően az úgynevezett xenobiotic response element (XRE) DNS-szekvenciákhoz kapcsolódva különböző gének transzkripcióját eredményezi: többek között a TSG-6-ét is [24]. Az IDO konstitutívan is expresszálódik, főként a nyálkahártyák szöveteiben, azonban számos további sejttypusban is upregulálódik gyulladásos citokinek, interferon (INF) α , INF- γ és TNF- α hatására. Az indukált IDO-expresszió az MSC-k mellett főként antigén-prezentáló sejtekben, endothelsejtekben és fibroblasztokban jelentős [28]. A TSG-6 önmagában, de HA-hoz kötődve is képes aktiválni a CD44-receptorokat, mely a gyulladásos válasz modulálásában is lényeges. Az aktivált CD44-receptor ugyanis gátol számos mintázatfelismerő receptoron keresztüli jelátviteli utat, beleértve a Toll-like receptor (TLR) 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-et. A CD44-receptor aktivációra képtelen CD44 knockout (KO) egérmodellből származó csontvelői makrofágokban a mintázatfelismerő receptorokon keresztüli NF/ κ B aktiváció és a következményes gyulladásos mediátor expresszió lényegesen nagyobb, az aktivált CD44-receptor gyulladáscsökkentő hatása nem érvényesül. Az aktivált CD44-receptor TLR jelátviteli útvonal gátlása a TLR-ek membránhoz közeli részén megy végbe, valószínűleg a CD44 intracelluláris doménjének és a TLR-ek Toll/interleukin-1 receptor (TIF) doménjének interakciójával [12]. Ezt támogatja az a megfigyelés, hogy CD44 expresszáló és CD44 KO-makrofágokban egyaránt megfigyelhető a TLR intracelluláris szignáltranszdukciós komponenseinek (TNF receptor associated factor 6 [TRAF6], interleukin-1 receptor-associated kinase 1 [IRAK1], myeloid differentiation primary response 88 [MyD88] és toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein [TIRAP]) overexpressziója és az ennek következtében létrejövő NF/ κ B-aktiváció.

Mindemellett a TSG-6 upregulálja a CD44-expressziót. A CD44-en keresztüli TSG-6 hatás elsősorban a TLR 7 és 9 receptoron keresztüli jelátviteli utak aktivációját gátolja. Ennek fontos lépése az interferon regulatory factor 7 (IRF7) foszforilációjának gátlása, mely következtében csökken az INF- α és TNF- α termelés [29]. A TSG-6 mediált TLR-gátlás további számos gyulladásos mediátor termelődésének csökkenéséhez vezet, mint pl. az indukálható nitrogén-monoxid szintáz

(iNOS), IL-6, TNF α , INF- γ , IL-1 β , CXCL1 [11]. A TSG-6 több intracelluláris kináz jelátviteli utat is gátol, beleértve a p38 mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) és a c-Jun N-terminal kináz (JNK) jelátviteli utakat [31, 32]. A TSG-6 további fontos antiinflammatorikus tulajdonsága, hogy gátolja a kemokinek leukocita migrációt segítő hatását, mely egyben megnehezíti a gyulladásos sejtek érpályán kívüli mozgását, kijutását [33]. A TSG-6 kemokingátló hatását a kemokinek (CXCL4, -8, -11, -12; CCL2, -5, -7, -19, -21, -27) GAG-kötő helyéhez és az endothelsejtek felszínén lévő GAG-molekulákhoz történő kapcsolódásán keresztül fejti ki.

A TSG-6 a CD44-en keresztül nem csupán TLR-ek, hanem a T-sejt-receptorok (TCR) jelátvitelét is képes gátolni. A TCR-gátlás a TCR és Lck, ZAP-70, LAT mikrodomének kapcsolódásának gátlásán keresztül valósul meg. A TSG-6 hatására a T-sejtek Th1 irányú polarizációja gátlódik, és regulátoros Th3 fenotípus irányú differenciáció következik be [20]. Ráadásul az antigén-prezentáló sejtek TSG-6 kezelését követően, indirekt módon is megfigyelhető a regulátoros T-sejtek indukciója [20]. Lényeges továbbá, hogy a TSG-6 a fentebb említett módon HC-ket vág le az I α L-ról, és ezáltal szabaddá teszi annak bikunin alegységét, ami egy szerinproteáz inhibitor. A bikunin képes gátolni a szöveti kallikreint és a plazmint, mely utóbbi lényeges a gyulladás során létrejövő ECM-degradáció csökkentésében [34]. A TSG-6 gyulladáscsökkentő hatásához az is hozzátartozik, hogy képes gátolni a neutrophil extracellulár trap (NET) képződést [35] és az oxidatív stressz folyamatát. A TSG-6 a STAT1 és STAT3 gátlásán keresztül antiinflammatorikus M2-es fenotípus irányába polarizálja a makrofágokat [36, 37].

A TSG-6 szerepe a porcregeneráció és a csontanyagcsere folyamatában

A csontanyagcsereben fontos szerepet játszanak a TGF- β szupercsaládba tartozó multifunkcionális növekedési faktorok, a BMP-nek rövidített bone morphogenetic proteinek. A TSG-6 hét különböző BMP-n keresztüli jelátviteli utat képes befolyásolni, melyek nevükkel ellentétben nem csak a csontképződésben, hanem pl. az izom, porc, vérképződés folyamatában is meghatározók. Ráadásul az egyes sejtek, sejtípusok differenciálódásában, proliferációjában, az apoptózis folyamatának szabályozásában a BMP-k szintén fontosak. A BMP-k jelátviteli folyamatai az I-es és II-es típusú szerin-treonin kináz-receptorokon valósulnak meg. Az intracelluláris jelátviteli folyamatokban Smad-proteinek vesznek részt. A BMP-k indukálta komplex szabályozó folyamatot számos agonista és antagonisták képesek módosítani, mely a BMP indukálta jelátviteli út hipo- vagy éppen hiperaktivitáshoz vezethet. Ennek a folyamatnak az egyensúlyában, fiziológiai működésében meghatározó a TSG-6 szerepe. A TSG-6 a 2-es típusú BMP esetében gátolja a mesenchymalis őssejtek os-

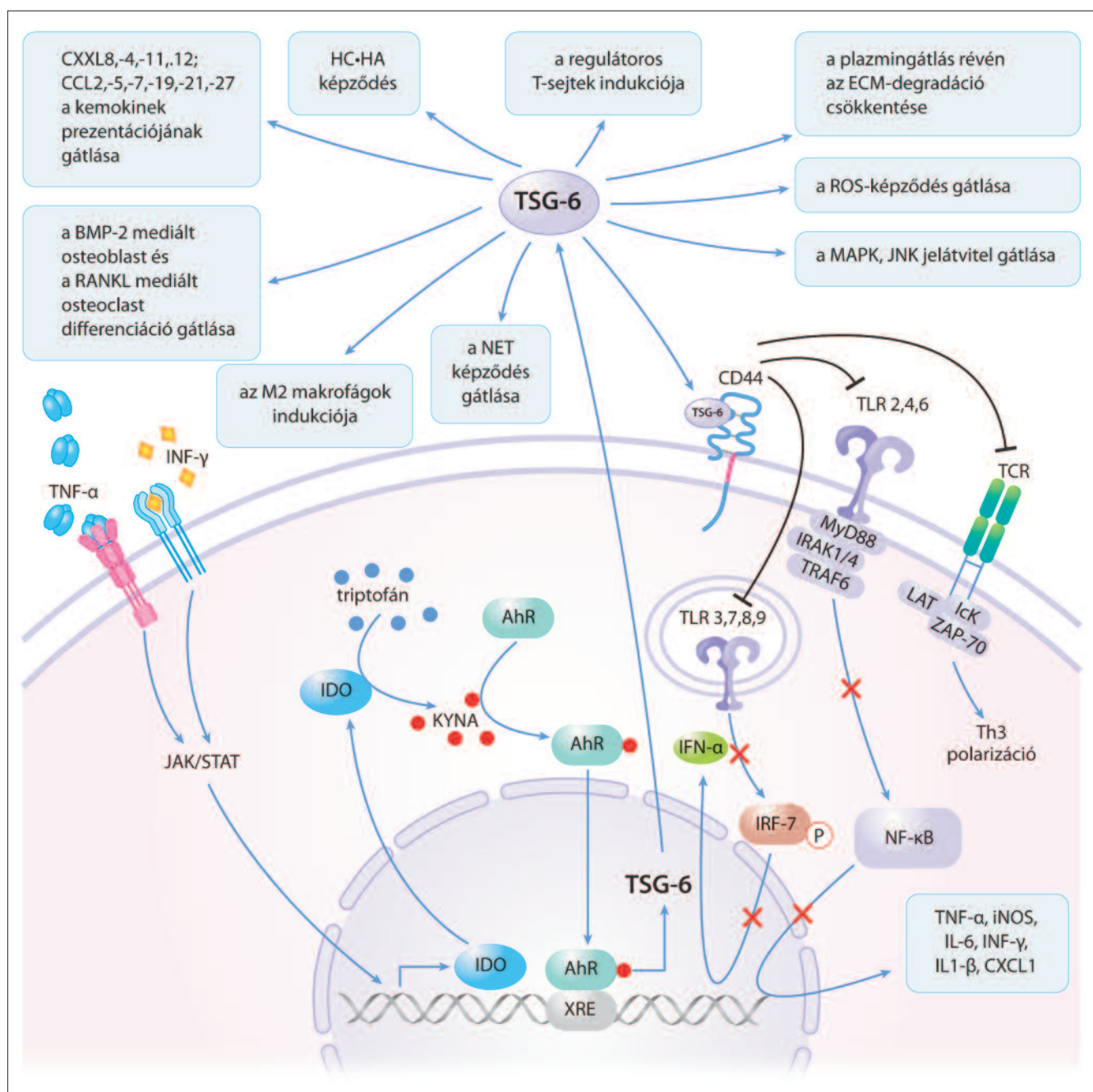
teoblastokká történő differenciálódását [2]. A TSG-6 -/- egekben igazolt patológiás mértékben fokozott csontdensitás is a TSG-6 csontanyagcsereben betöltött, meghatározó szerepét igazolta [2].

A TSG-6 a BMP-k indukálta komplex jelátviteli út mellett a RANKL indukálta csontanyagcsere-folyamatokat is befolyásolja. A TSG-6 gátolja a RANKL indukálta osteoclastogenesis, azaz a csontreszorpció folyamatát. Bár a TSG-6-nak különböző sejtek differenciálódásában meghatározó szerepe van, az osteoclastokra kifejtett hatása inkább „csak” a sejt aktiválásának gátlásában nyilvánul meg. A TSG-6 nem csupán „egyszerű” decoy receptorként működik, mint az osteoprotegerin. Eltérő, de szinergista hatásukat bizonyítja, hogy állatkísérletekben az osteoprotegerin és a rhTSG-6 együttesen fokozott antireszorptív hatáshoz vezet [2] (1. ábra).

A TSG-6 képes gátolni az aggregán kötődését HA-hoz, mely következményeként az aggregán kondroitin-szulfát láncjai összeesnek, lehetővé téve, hogy az aggregán molekula eldiffundáljon a porcfelszínről az interterritoriális mátrix felé, és ott mátrixképződést és regenerációt indukáljon [2].

A TSG-6 potenciális terápiás hatásai

Számos betegség patomechanizmusában meghatározó tényező a gyulladás, beleértve a gyulladásos reumatológiai kórképeket, a szisztémás autoimmun betegségeket. RA-s betegek szinoviális folyadékában magasabb TSG-6-szint detektálható, mely egészséges egyének esetén nem volt kimutatható [38]. A TSG-6 gyulladáscsökkentő hatását arthritiszes egérmodellekben igazolták [39–42], valamint a TSG-6 KO egerekben létrejövő fokozottabb ízületi gyulladásos reakciót is leírták [43]. Az MSC és TSG-6 kezelés hatékony volt a cukorbetegség klinikai tüneteinek megelőzésében autoimmun diabetes mellitusos állatmodellben [20]. A TSG-6 antiinflammatorikus és szöveti protektív hatása előnyösnek bizonyult discus intervertebralis degeneratio csökkentése szempontjából is [22]. A TSG-6 terápiás hatása igazolódott colitises [19, 44], peritonitises [11] és pancreatitises egérmodellekben is (45). A TSG-6 kezelés ApoE deficiens egérben csökkentette az atherogenesis [46]. A TSG-6 kezelt egerekben kisebb volt a restenosis előfordulása vénás stent beültetést követően [32]. A TSG-6 kezelés csökkentette a gyulladást, és az oxidatív stressz redukciója is megfigyelhető volt alkoholos hepatitiszes egerek májszövetében [37]. Kalcium-foszfát nanorészecskékhez kötött TSG-6 szén-tetraklorid indukálta májfibrózis egérben a fibrotikus degeneráció mértékét is képes csökkenteni [47]. A TSG-6 kezelés antiinflammatorikus hatása LPS indukálta tüdőgyulladásos állatmodellben is jelentős volt [36]. A TSG-6 neuroprotektív hatását is igazolták: TSG-6 hatására a neuroinflammáció és a következményes idegrendszeri károsodás is csökkent [48–50] (3. táblázat).



1. ábra

A TSG-6 indukció útvonala és hatásai

Gyulladásos mediátorok hatására (TNF- α , INF- γ) JAK/STAT jelátviteli útvonalon keresztül az IDO-enzim expressziójának indukciója következik be. Az IDO katalizálja a triptofán-metabolizmus sebességmeghatározó lépését, mely folyamat végeredményeképp kinurénsav képződik. A KYN endogén ligandja az AhR-nak, mely aktiválódva transzkripciós faktorként funkcionál, és a sejtmagba transzlokálódva az XRE DNS-szekvenciákhoz kapcsolódva különböző gének transzkripcióját eredményezi, többek között a TSG-6-ét is. A TSG-6 ezt követően számos gyulladásos válasz során szerepet játszó folyamatra hatással van (az ábrán látható módon), melyek közül kiemelendő a CD44-receptor aktiváló hatása. A TSG-6 a CD44-aktiváción keresztül több TLR-t is gátol, melyek végeredményeként a NF- κ B és IRF-7 gátlásán keresztül az INF- α , TNF- α , IL-6, INF- γ , iNOS, IL-1 β és CXCL1 csökkent termelődése figyelhető meg. A TLR-en kívül a CD44 a TCR-t is gátolja, mely Th3 irányú T-sejt-polarizációt eredményez.

Összegzés

A gyulladás patomechanizmusában a proinflammatorikus és antiinflammatorikus sejtek és a szolúbilis mediátorok érzékeny egyensúlya határozza meg a gyulladás mértékét, kiterjedését és idejét. Fiziológias esetben a gyulladásos folyamat

kezdetén a proinflammatorikus hatások dominálnak, majd a kiváltó ok megszűntével, a gyulladás rezolúció fázisában, antiinflammatorikus folyamatok irányába billen a mérleg, és végül a gyulladás megszűnik. Amennyiben ez az egyensúly valamilyen oknál fogva a proinflammatorikus mediátorok oldalára billen, úgy kiterjedt, elhúzódó és nagyfokú szövethár-

3. táblázat. TSG-6 terápiás hatásai betegségmodelleken vizsgálva [2]

Vizsgált betegségmodellek	TSG-6 kezelés hatása
Arthritis	Csökkent synovitis, pannusképződés, ödéma, porc- és csonterózió
1-es típusú diabetes mellitus	Késleltetett betegségkezdés, T-sejt-aktiváció gátlása, Treg és tolerogén antigén-prezentáló sejtek indukciója
Intervertebralis discus	Degeneráció gátlása, II-es típusú kollagén és aggregán expresszió fokozása és mátrix metalloproteinázok gátlása, TLR2/NF-κB jelátvitel downreguláció
Colitis	Csökkent gyulladás, nyálkahártya-regeneráció fokozása, Treg-sejtek indukciója, makrofágok M2 fenotípus irányú polarizációja
Peritonitis	Csökkent gyulladás és makrofágok általi TNFα-termelés (TLR2/NF-κB jelátvitel gátlás)
Pancreatitis	Csökkent súlyosság, gyulladás, oxidatív stressz; NLR pyrin domain-containing protein-3 (NLRP3) és NF-κB jelátvitel gátlás
Atherosclerosis	Csökkent: az ateroszklerotikus léziók kialakulása; érfalgulladás és monocita, makrofág infiltráció; habossejtképződés és szérum koleszterinszint
Véna graft restenosis	Csökkenti a restenosis, makrofág-proliferációt, valamint gátolja a JNK és p38 jelátvitelt
Alkoholos hepatitis	Stat3 jelátvitel gátlása révén M2 fenotípusú makrofág-polarizáció indukciója és következményesen csökkent gyulladás és oxidatív stressz
Májfibrózis	Fibrózis gátlása, M2 makrofág-moduláció
Tüdőgyulladás	TLR4/NF-κB jelátvitel és Stat1/Stat3 gátlás, következményesen iNOS, IL-6, TNFα, IL-1β, és CXCL1 csökkent termelődése; M2 makrofág-polarizáció indukciója, csökkent gyulladás, tüdőkárosodás és mortalitás
Neuroinflammáció	Neuroprotekción, csökkent gyulladás, M2 mikroglia polarizáció indukciója

sodással járó gyulladásos reakció lehet a végeredmény, mely számos betegség során megfigyelhető. Terápiás lehetőségként merülhet fel a gyulladásos mediátorok és jelátviteli útvonalainak direkt vagy indirekt gátlása. Másik lehetőség a fiziológias antiinflammatorikus folyamatok serkentése, upregulációja lehet, mely tekintetben az MSC-k és az általuk termelt TSG-6 gyulladáscsökkentő hatásának kiaknázása ígéretes lehetőség. Igazolja ezt számos kísérlet, melyek bizonyítják a TSG-6 TLR és TCR downstream jelátviteli út, kemokin, plazmin és NET-képződés gátló hatását, valamint, hogy a TSG-6 képes a makrofágokat M2 fenotípus irányába polarizálni és a Treg-sejtek képződését serkenteni. Ezen túlmenően, lényeges a TSG-6 ECM organizáló hatása, mely szintén hozzájárul a szövetvédelemhez. Több különböző gyulladásos betegségmodelleken sikerült már bizonyítani a TSG-6 antiinflammatorikus hatását, mely eredmények biztató lehetőségekkel kecsegtetnek az esetleges jövőbeli terápiás felhasználás tekintetében.

IRODALOM

- [1] Lee TH, Wisniewski HG, Vilcek J: A novel secretory tumor necrosis factor-inducible protein (TSG-6) is a member of the family of hyaluronate binding proteins, closely related to the adhesion receptor CD44. *J Cell Biol.* 1992; 116(2): 545–57.
- [2] Day AJ, Milner CM: TSG-6: A multifunctional protein with anti-inflammatory and tissue-protective properties. *Matrix Biol [Internet].* 2019;78–79:60–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.011>
- [3] Milner CM, Higman VA, Day AJ: TSG-6: A pluripotent inflammatory mediator? In: *Biochemical Society Transactions.* 2006. p. 446–50.
- [4] Lee TH, Lee GW, Ziff EB, et al: Isolation and characterization of eight tumor necrosis factor-induced gene sequences from human fibroblasts. *Mol Cell Biol.* 1990 May; 10(5): 1982–8.
- [5] Milner CM, Day AJ: TSG-6: A multifunctional protein associated with inflammation. *J Cell Sci.* 2003 May 15; 116(10): 1863–73.
- [6] Rugg MS, Willis AC, Mukhopadhyay D, et al: Characterization of complexes formed between TSG-6 and inter-α-inhibitor that act as intermediates in the covalent transfer of heavy chains onto hyaluronan. *J Biol Chem.* 2005 Jul 8; 280(27): 25674–86.
- [7] Fülöp C, Szántó S, Mukhopadhyay D, et al: Impaired cumulus mucification and female sterility in tumor necrosis factor-induced protein-6 deficient mice. *Development.* 2003 May 15; 130(10): 2253–61.
- [8] Zhang S, He H, Day AJ, et al: Constitutive expression of inter-α-inhibitor (α1) family proteins and tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) by human amniotic membrane epithelial and stromal cells supporting formation of the heavy chain-hyaluronan (HC-HA) complex. *J Biol Chem.* 2012 Apr 6; 287(15): 12433–44.
- [9] Baranova NS, Nilebäck E, Haller FM, et al: The inflammation-associated protein TSG-6 cross-links hyaluronan via hyaluronan-induced TSG-6 oligomers. *J Biol Chem.* 2011 Jul 22; 286(29): 25675–86.

- [10] Lesley J, Gál I, Mahoney DJ, et al: TSG-6 modulates the interaction between hyaluronan and cell surface CD44. *J Biol Chem*. 2004 Jun 11; 279(24): 25745–54.
- [11] Choi H, Lee RH, Bazhanov N, et al: Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF- κ B signaling in resident macrophages. *Blood*. 2011 Jul 14; 118(2): 330–8.
- [12] Kawana H, Karaki H, Higashi M, et al: CD44 Suppresses TLR-Mediated Inflammation. *J Immunol*. 2008 Mar 15; 180(6): 4235–45.
- [13] Prockop DJ, Youn Oh J: Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): Role as guardians of inflammation. Vol. 20, *Molecular Therapy*. Nature Publishing Group; 2012. 14–20.
- [14] Shi Y, Hu G, Su J, et al: Mesenchymal stem cells: A new strategy for immunosuppression and tissue repair. Vol. 20, *Cell Research*. 2010. 510–8.
- [15] Prockop DJ, Kota DJ, Bazhanov N, et al: Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). Vol. 14, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Wiley-Blackwell; 2010. p. 2190–9.
- [16] Ortiz LA, DuTreil M, Fattman C, et al: Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 26; 104(26): 11002–7.
- [17] Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, et al: Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E 2-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*. 2009 Jan; 15(1): 42–9.
- [18] Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al: Intravenous hMSCs Improve Myocardial Infarction in Mice because Cells Embolized in Lung Are Activated to Secrete the Anti-inflammatory Protein TSG-6. *Cell Stem Cell*. 2009 Jul 2; 5(1): 54–63.
- [19] An J, Li Q, Ryu M, et al: TSG-6 in extracellular vesicles from canine mesenchymal stem/stromal is a major factor in relieving DSS-induced colitis. *PLoS One*. 2020 Feb 10; 15(2): e0220756.
- [20] Kota DJ, Wiggins LL, Yoon N, et al: TSG-6 produced by hMSCs delays the onset of autoimmune diabetes by suppressing Th1 development and enhancing tolerogenicity. *Diabetes*. 2013 Jun; 62(6): 2048–58.
- [21] Li Q, Song WJ, Ryu MO, et al: TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress downregulation in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Sep 26; 9(1): 255.
- [22] Yang H, Tian W, Wang S, et al: TSG-6 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells attenuates intervertebral disc degeneration by inhibiting the TLR2/NF- κ B signaling pathway. *Lab Invest*. 2018 Jun 1; 98(6): 755–72.
- [23] Ichiseki T, Shimazaki M, Ueda Y, et al: Intraarticularly-injected mesenchymal stem cells stimulate anti-inflammatory molecules and inhibit pain related protein and chondrolytic enzymes in a monoiodoacetate-induced rat arthritis model. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 9; 19(1).
- [24] Wang G, Cao K, Liu K, et al: Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*. 2018 Jul 1; 25(7): 1209–23.
- [25] Mándi Y, Vécsei L: The kynurenine system and immunoregulation. Vol. 119, *Journal of Neural Transmission*. J Neural Transm (Vienna); 2012. 197–209.
- [26] Mándi Y, Endrész V, Mosolygó T, et al: The opposite effects of kynurenic acid and different kynurenic acid analogs on tumor necrosis factor- α (TNF- α) production and tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) expression. *Front Immunol*. 2019; 10(JUN): 1–10.
- [27] Stockinger B, Meglio P Di, Gialitakis M, et al: The Aryl Hydrocarbon Receptor: Multitasking in the Immune System. *Annu Rev Immunol*. 2014 Mar 21; 32(1): 403–32.
- [28] Munn DH, Mellor AL: Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. Vol. 34, *Trends in Immunology*. NIH Public Access; 2013. p. 137–43.
- [29] Kui L, Chan GC, Lee PPW: TSG-6 Downregulates IFN-Alpha and TNF-Alpha Expression by Suppressing IRF7 Phosphorylation in Human Plasmacytoid Dendritic Cells. 2017 [cited 2020 May 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7462945>
- [30] Um S, Kim HY, Lee J-H, et al: TSG-6 secreted by mesenchymal stem cells suppresses immune reactions influenced by BMP-2 through p38 and MEK mitogen-activated protein kinase pathway. *Cell Tissue Res*. 2017 Jun; 368(3): 551–561.
- [31] Liu L, Song H, Duan H, et al: TSG-6 secreted by human umbilical cord-MSCs attenuates severe burn-induced excessive inflammation via inhibiting activations of P38 and JNK signaling. *Sci Rep*. 2016 Jul 22; 6(1): 1–13.
- [32] Zhang C, Zhang B, Wang H, et al: Tumor necrosis factor alpha-stimulated gene-6 (TSG-6) inhibits the inflammatory response by inhibiting the activation of P38 and JNK signaling pathway and decreases the restenosis of vein grafts in rats. *Heart Vessels*. 2017 Dec 1; 32(12): 1536–45.
- [33] Dyer DP, Salanga CL, Johns SC, et al: The anti-inflammatory protein TSG-6 regulates chemokine function by inhibiting chemokine/glycosaminoglycan interactions. *J Biol Chem*. 2016 Jun 10; 291(24): 12627–40.
- [34] Wisniewski HG, Hua JC, Poppers DM, et al: TNF/IL-1-inducible protein TSG-6 potentiates plasmin inhibition by inter-alpha-inhibitor and exerts a strong anti-inflammatory effect in vivo. *J Immunol [Internet]*. 1996 Feb 15 [cited 2020 May 28]; 156(4): 1609–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8568267>
- [35] Magaña-Guerrero FS, Domínguez-López A, Martínez-Aboytes P, et al: Human Amniotic Membrane Mesenchymal Stem Cells inhibit Neutrophil Extracellular Traps through TSG-6. *Sci Rep*. 2017 Dec 1; 7(1).
- [36] Mittal M, Tirupathi C, Nepal S, et al: TNF α -stimulated gene-6 (TSG6) activates macrophage phenotype transition to prevent inflammatory lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 13; 113(50): E8151–8.
- [37] Wan YM, Wu HM, Li YH, et al: TSG-6 inhibits oxidative stress and induces M2 polarization of hepatic macrophages in mice with alcoholic hepatitis via suppression of stat3 activation. *Front Pharmacol*. 2020; 11(February): 1–11.
- [38] Lee J, Vilcek HG, Wisniewski R, et al: TSG-6: a TNF-, IL-1-, and LPS-inducible secreted glycoprotein associated with arthritis. [Internet]. 1993 [cited 2020 May 27]. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/151/11/6593>
- [39] Mindrescu C, Thorbecke GJ, Klein MJ, et al: Amelioration of collagen-induced arthritis in DBA/1J mice by recombinant TSG-6,

- a tumor necrosis factor/interleukin-1-inducible protein. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(12): 2668–77.
- [40] Bárdos T, Kamath R V., Mikecz K, et al: Anti-inflammatory and chondroprotective effect of TSG-6 (tumor necrosis factor- α -stimulated gene-6) in murine models of experimental arthritis. *Am J Pathol.* 2001; 159(5): 1711–21.
- [41] Nagyeri G, Radacs M, Ghassemi-Nejad S, et al: TSG-6 protein, a negative regulator of inflammatory arthritis, forms a ternary complex with murine mast cell tryptases and heparin. *J Biol Chem.* 2011 Jul 1; 286(26): 23559–69.
- [42] Ueyama H, Okano T, Orita K, et al: Local transplantation of adipose-derived stem cells has a significant therapeutic effect in a mouse model of rheumatoid arthritis. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-60041-2>
- [43] Szántó S, Bárdos T, Gál I, et al: Enhanced neutrophil extravasation and rapid progression of proteoglycan-induced arthritis in TSG-6-knockout mice. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep; 50(9): 3012–22.
- [44] Yang H, Feng R, Fu Q, et al: Human induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells promote healing via TNF- α -stimulated gene-6 in inflammatory bowel disease models. *Cell Death Dis [Internet].* 2019 Oct 26 [cited 2020 May 28]; 10(10): 718. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41419-019-1957-7>.
- [45] He Z, Hua J, Qian D, et al: Intravenous hMSCs Ameliorate Acute Pancreatitis in Mice via Secretion of Tumor Necrosis Factor- α Stimulated Gene/Protein 6. *Sci Rep.* 2016 Dec 5;6.
- [46] Watanabe R, Watanabe H, Takahashi Y, et al: Atheroprotective Effects of Tumor Necrosis Factor-Stimulated Gene-6. In: *JACC: Basic to Translational Science.* Elsevier Inc; 2016. p. 494–509.
- [47] Wang M, Zhang M, Fu L, et al: Liver-targeted delivery of TSG-6 by calcium phosphate nanoparticles for the management of liver fibrosis. *Theranostics.* 2020; 10(1): 36–49.
- [48] Bertling F, Bendix I, Drommelschmidt K, et al: Tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein: A novel neuroprotective factor against inflammation-induced developmental brain injury. *Exp Neurol.* 2016 May 1; 279: 283–9.
- [49] Li R, Liu W, Yin J, et al: TSG-6 attenuates inflammation-induced brain injury via modulation of microglial polarization in SAH rats through the SOCS3/STAT3 pathway. *J Neuroinflammation.* 2018 Aug 20;15(1).
- [50] Liu Y, Zeng R, Wang Y, et al: Mesenchymal stem cells enhance microglia M2 polarization and attenuate neuroinflammation through TSG-6. *Brain Res.* 2019 Dec 1; 1724: 146422. 1–8.

(Dr. Balog Attila, Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged. E-mail: balog.attila@med.u-szeged.hu)

Immunológiai szótár

hordozóspecifitás Az antitestválaszra vagy a sejtközvetített immunválaszra jellemző, amely haptén-hordozó komplexre adott válaszként jött létre és arra specifikus, de nem reagál a szabad vagy egy másféle hordozóhoz kötött hapténnel.

horror autotoxicus Paul Ehrlich által 1901-ben bevezetett elmélet, amely szerint létezik egy olyan mechanizmus, amely megakadályozza, hogy autoantigének, szövetek és sejtek – amelyek más állatok számára potenciális antigének – autoimmun választ váltsanak ki (autoimmunitás).

hő sokkfehérjék (Hsp; heat shock protein) Minden fajban előforduló intracelluláris fehérjék, amelyek szintje nő, amikor a szervezetet stressz éri. Először hő okozta stresszel kapcsolatosan írták le őket. Meglehetősen állandó szerkezetűek, variabilitásuk azonban elegendő ahhoz, hogy a patogén baktériumok és protozoák által termelt hő sokkfehérjék emléskében erős antigenitással rendelkezzenek (pl. a *Mycobacterium tuberculosis* esetében a baktérium fő antigénje a Hsp65 fehérje). A denaturált fehérjék javításában és konformációjának helyreállításában játszanak szerepet, részt vesznek azonban normális fehérjék összeállításában és konformációjának kialakításában is, ezért „chaperon” fehérjékként osztályozhatók. Immunsejtekben elősegítik az immunoglobulin-molekulák összeállítását, és az antigén feldolgozásában is fontos szerepük van, mivel valószínűleg elősegítik a fő hisztokompatibili-

tási komplex molekulák (MHC) intracelluláris összeállítását is.

HSA Humán szérumalbumin. Kísérleti állatokban gyakran használják antigénként. Immunológiában a „hőstabil antigén” kifejezés rövidítéseként is szolgál. GPI-horgonnyal kapcsolódó fehérje, hasonló a CD24-hez és a CDw52-höz.

humán köldökzsinórvéna-endothelsejtek (HUVEC; human umbilical vein endothelial cells) Az emberi köldökzsinórvénából preparált endothelsejteket gyakran használják modellként a leukocytáknak a vaszkuláris endotheliumhoz való adhéziójának (lásd addresszin) tanulmányozására.

humanizált antitestek Genetikailag módosított, pl. rágcsálóból származó antitestek, amelyeket emberben való alkalmazásra próbálnak elfogadhatóbbá tenni. (a) Kiméra antitestek, amelyeket úgy állítottak elő, hogy rágcsáló antitest variábilis régióját egy emberi antitest konstans régiójához kapcsolták, így csökkentvén a rágcsáló antitestjének immunogénitását az emberben és lehetővé téve immunoglobulin-afin választást minden olyan esetben, amikor alosztály-specifikus funkcióra van szükség. (b) A rágcsáló antitest hipervariábilis régióinak (komplementaritást meghatározó régiók) génjeit az emberi antitestével kombinálják. Ebben az esetben csak az antitestkötő hely idegen eredetű.

SKUDEXA®

Tramadol-hidroklorid + Dexketoprofén

75 mg/25 mg

Multimodális, hatékony analgézia és gyors akut fájdalomcsillapítás egyetlen tablettában^{1,3,4,5}



SKUDEXA® 75 mg/25 mg

filmtabletta
tramadol-hidroklorid/dexketopropfen

Filmtabletta 10 mm

ÚJ ADATOK



DAVID

Dexketoprofen Analgesic eVolution with tramaDol

VIZSGÁLAT⁵

A **tramadol/dexketopropfen** kombináció összehasonlítása **tramadol/paracetamol** kombinációval mérsékelttől súlyosig terjedő akut fájdalom esetén: randomizált, kettős vak, placebo és aktív kontroll, párhuzamos csoportos vizsgálat eredményei impaktált bölcsességfog extrakcióját követően kialakult fájdalom modellben (DAVID vizsgálat)⁵

Mérsékelttől súlyosig terjedő akut fájdalom esetén²

Opioid típusú analgetikum/NSAID²

Orális fix dózisú kombináció²

Szuperior fájdalomcsillapítás⁵

Gyorsabban kialakuló hatás⁵

Nagyobb mértékű és tartós fájdalomcsillapítás⁵

Kedvező biztonságossági profil⁵

* vs. 75 mg tramadol / 650 mg paracetamol kombináció

Terápiás javallatok²

A mérsékelttől súlyosig terjedő akut fájdalom rövidtávú tüneti kezelése olyan felnőtt betegek számára, akiknél a fájdalom a tramadol és dexketopropfen kombináció alkalmazását teszi szükségessé.²

Adagolás²

Felnőttek: A javasolt adag egy tablettát. Szükség szerint további dózisok alkalmazhatók, de az adagolási intervallum nem lehet 8 óránál rövidebb, és a kezelés időtartama nem haladhatja meg az 5 napot.²

jelentett különleges figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket. Kerülendő a dexketopropfen egyidejű alkalmazása más NSAID-okkal, beleértve a szelektív ciklooxygenáz (COX) -2-gátló szereket is. A gastrointestinalis vérzés, fekély vagy perforáció kockázata növekszik az NSAID-ok adagjának emelésével, illetve olyan betegek esetében, akiknek korábban volt már gyomorfekélyük, különösen, ha az vérzéssel vagy perforációval súlyosbított volt, valamint időskorúknál. Károsodott veseműködés esetén az NSAID-ok alkalmazása a vesefunkció romlását, folyadék-visszatartást és ödéma képződést eredményezhet. Fokozott óvatosságot szükséges alkalmazni a kezelésben részesülő, illetve hypovolemiára hajlamos betegeknek is, mert esetükben fokozott a nefrotoxikus kockázata. Dexketopropfen alkalmazása vezethet a vesét is érintő mellékhatások kialakulásához. Nem megfelelően kontrollált hipertónia, pangásos szívelégtelenség, diagnosztizált ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség és/vagy cerebrovasculáris betegség esetén a dexketopropfenrel történő kezelést csak gondos mérlegelés után szabad megkezdeni. Hasonló megfontolás szükséges olyan betegek tartós kezelésének megkezdése előtt, akiknél cardiovascularis betegségekre hajlamosító tényezők (pl. hipertónia, hiperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn. Idős korukban esetében nagyobb a nem-steroid gyulladáscsökkentővel összefüggő mellékhatások gyakorisága, különösen a gastrointestinalis vérzés vagy perforáció, amelyek vézetekek is lehetnek. A tramadol csak fokozott óvatossággal adható fejsérültek, shock, bizonytalan eredetű csökkent éberséggel járó tudatzavar, a légzőközpont vagy a légzőfunkció zavarai, kaponyagfali nyomásfokozódás esetén. Opiátokra érzékeny betegeknek a tramadol csak óvatosan alkalmazható. Fokozott körültekintés szükséges légzésdepresszió, egyidejűleg alkalmazott központi idegrendszeri depresszánsok esetén. Epilepsziás vagy görcsrohamokra hajlamos betegek tramaddal csak kényszerítő körülmények fennállása esetén kezelhetők. Tolerancia, pszichés és fizikai függőség alakulhat ki, különösen hosszú távú alkalmazást követően. Gyógyszerabúzsra vagy függőségre hajlamos betegek csak rövid ideig, szigorú orvosi felügyelet mellett kezelhetők tramaddal. Ha egy beteg nem igényel további tramadol-kezelést, az elvonási tünetek megelőzése céljából a dózis fokozatos csökkentése javasolt. A nyugtatók, mint például a benzodiazepinek vagy hasonló gyógyszerek és a Skudexa egyidejű alkalmazása szédülést, légzési depressziót, kómát és halált okozhat. Szedatív gyógyszerekkel egyidejűleg történő előírása esetén, a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni, és a kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie.

▼ Skudexa 75 mg / 25 mg filmtabletta

75 mg tramadol-hidroklorid és 25 mg dexketopropfen filmtablettáknak

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírás teljes szövegét a mellékhatások, ellenjavallatok és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések teljes listájáért.

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradattbazis/) honlapon, OGYEI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; ADATBAZISOK, NYILVANTARTÁSOK: Gyógyszer-adattbázis: Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadon keresésben a termék „Brand név” megadása), a „KERESÉS INDÍTÁSA” ikonra vagy **Alkalmazási előírás** hiperlinkre történő kattintás. A készítmény nem támogatott. Ajánlott fogyasztói ár: Skudexa 75mg/25mg filmtabletta 10x: 1 307 Ft Skudexa 75mg/25mg filmtabletta 15x: 1 750 Ft Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat. Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; SZAKMÁNAK: GYÓGYSZER/GYÓGYÁSZATI SEGÉDSELYM/GYÓGYFÜRDŐ TÁMOGATÁSOK; Egészségügyi szakembereknek: PUBLIKUS GYÓGYSZERTÖRZS; VEGLEGES TÖRZS Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (GY).

▼ 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.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A Skudexa tablettával végzett klinikai vizsgálatokban leggyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: hányás (a betegek 2,9%-a), hányinger (betegek 2,7%-a) és szédülés (a betegek 1,1%-a). A dexketopropfen alkalmazási előírásában szereplő leggyakoribb mellékhatások: Gyakori (≥1/100 <1/10, a betegek 1-10%-a érintett): Abdominális fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányinger, hányás. A tramadol alkalmazási előírásában szereplő leggyakoribb mellékhatások: Nagyon gyakori (≥1/10, a betegek 10%-a érintett); szédülés, hányinger. Gyakori (≥1/100 <1/10, a betegek 1-10%-a érintett): fejfájás, somnolencia, obstipatio, szájszárazság, hányás, hyperhidrosis, fáradtság érzet. **Ellenjavallatok:** Figyelembe kell venni a dexketopropfen és a tramadol monoterápia esetében jelentett ellenjavallatokat. A dexketopropfen nem alkalmazható az alábbi esetekben: dexketopropfen vagy bármely más nem-steroid gyulladáscsökkentő szerrel (NSAID) vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; ha NSAID szedése után asztma roham, bronchospasmus, akut rhinitis lépett fel, orrpolyip fejtődött ki, urticaria vagy angioneurotikus ödéma jelentkezett; ketopropfen-vagy fibrátkezelés kapcsán előforduló, ismert fenyőallergia vagy fototoxikus reakciók; ha aktív peptikus gyomorfekély/ gastrointestinalis haemorrhagia áll fenn, illetve ha az anamnézisben gastrointestinalis vérzés, fekélyképződés vagy perforáció fordult elő; ha az anamnézisben gastrointestinalis vérzés vagy perforáció fordult elő korábbi NSAID kezelés kapcsán; krónikus dyspepsziában; más aktív vérzésben vagy vérzési hajlamosodásban; Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa; súlyos szívelégtelenség; közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás (creatinin-clearance <50 ml/perc); súlyos májfunkciós zavar (Child-Pugh C); haemorrhagias diathesis vagy más véralvadási zavar; súlyos dehidratáció esetén. A tramadol nem alkalmazható az alábbi esetekben: tramaddal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén; alkohol, hipnotikummal, fájdalomcsillapítóval, opioiddal vagy pszichotróp szerrel történt akut intoxikáció; monoaminoxidáz (MAO) gátló terápia alatt, illetve a kezelés felfüggesztését követő 14 napon belül; kezeléssel nem megfelelően kontrollált epilepszia esetén; súlyos légzésdepresszió esetén. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Figyelembe kell venni a dexketopropfen és a tramadol monoterápia esetében



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

2040 Budaörs, Neumann J. u. 1. Tel.: 23/501-301

HU-SKU-01-2020-v02-ad-#19335
Lezárás dátuma: 2020.07.08.
Érvényesség dátuma: 2022.07.08.

Tumorelles intravénás C-vitamin-terápia. Ellentmondások, a siker titka

HUNYADY JÁNOS

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika

Az 1970-es években jelentek meg azok a közlemények, amelyek szerint C-vitamin adásával a betegek élete meghosszabbítható. Néhány év elteltével ezt a megfigyelést cáfoló eredmények születtek. Mivel a hatékonyságot tagadó közlemények duplajak, míg az igazoló közlemények „matched controlled” feltételekkel készültek, a tagadó nézet vált általánosan elfogadottá. Néhány évtized elteltével kimutatták, hogy a C-vitamin *in vitro* körülmények közt számos tumorsejt elpusztítására képes, majd ezt a megfigyelést állatokon végzett kísérletek eredményei is megerősítették. Sajnálatos módon ezt a hatást nem tükrözik a humán vizsgálatok megfigyelései, a különböző daganatos betegek C-vitamin kezelésével elért eredmények ellentmondóak. A referátum rámutat arra, hogy ez azzal magyarázható, hogy a C-vitamin hatásmechanizmusa nem ismert. Míg az *in vitro* és állatkísérletek körülményei standardizáltak, a tumoros betegeknél számos tényező befolyásolhatja a kezelés eredményességét, melyek közül a legfontosabb a cukorfogyasztás.

Feltételezésünk szerint a C-vitamin a glikolízis folyamatában aktív szerepet tölt be, elektronmobilizáló képessége révén segíti az O^{2e-} létrejöttét, amely a glükózból kialakuló CO_2 kialakulásáért felel. Ha egy anoxiás eukarióta sejtben a C-vitamin/glükóz arány nem megfelelő (1:3), kevesebb rendelkezésre álló glükóz esetén az O^{2e-} elpusztítja a sejtet. Ezt a hipotézist követve érthető, hogy a ketogén diétával együtt alkalmazott C-vitamin-kezelés hatékony, míg elmarad a hatás abban az esetben, ha a C-vitamin adásával egyidejűleg a beteg szénhidrát tartalmú táplálékot vagy folyadékot fogyaszt. Az összefoglalás ezen hipotézis alapján tekinti át a C-vitamin tumorkezelésre vonatkozó irodalmi adatait, összegzi a C-vitamin hatékonyságát befolyásoló (gátló, illetve fokozó) körülményeket, és ismerteti a terápia lehetőségeit és korlátait.

Kulcsszavak: C-vitamin, glikolízis, tumorterápia, aszkorbát, rosszindulatú daganat

VITAMIN C THERAPY OF CANCER PATIENTS. THE SECRET TO SUCCESS

The first contradicter publications suggesting that lives of cancer patients can be extended with vitamin C treatment appeared in the 1970s. Finally, the negative view has become generally accepted, as the effectiveness rejecting publications were double bind studies, while the supporting ones matched controlled. After a few decades, vitamin C has been shown to be capable of destroying many tumor cells under *in vitro* conditions, and this observation has been confirmed by animal experiments. Unfortunately, this effect is not reflected in the observations of human patients, the results achieved with the treatment of vitamin C in various cancer patients are contradictory. The present paper points out that this can be explained by the unknown mechanism of action of vitamin C. While the conditions of *in vitro* and animal studies are standardized, a number of factors may influence the effectiveness of treatment in patients with tumors, the most important of which is the sugar consumption.

Vitamin C is believed to play an active role in the glycolysis process, it helps to create O^{2e-} by its electron mobilization ability. This O^{2e-} is responsible for the formation of CO_2 from glucose. If the vitamin C/glucose ratio in an anoxic eukaryote cell is inadequate, the cell with less glucose available will be destroyed by O^{2e-} . Accordingly, it is understandable that vitamin C treatment used in addition to the ketogenic diet is effective, while it is ineffective if the patient consumes a carbohydrate-containing diet or liquid at the time of vitamin C treatment.

Based on this hypothesis, the present paper provides a review of the literature data on the treatment of vitamin C for tumors, summarizes the conditions influencing (inhibiting or enhancing) the effectiveness of vitamin C and describes the possibilities and limitations of this therapy.

Keywords: Vitamin C, glycolysis, tumor therapy, ascorbate, malignant tumor

Az eukarióta sejtek kialakulása

Az élő sejtek akkor jöttek létre, amikor még nem volt O_2 a föld légkörében. Már a legprimitívebb prokarióta sejtekben megtalálhatók az élet feltételét biztosító rendszerek, melyek a következők:

1. Olyan membrán, amely a biológiai rendszert a külvilágtól elválasztja, de ugyanakkor azzal aktív kapcsolatot tart.
2. Szilárd külső és belső vázrendszer.
3. A sejt átörökítését biztosító információs rendszer, amely képes biztosítani a nagymértékben hasonló utódok létrejöttét (eukarióta sejtekben a DNS).
4. Energiaátalakító és elektronátviteli rendszert biztosító biokémiai struktúra (Structure for Energy Transformation, SET).

Feltételezésünk szerint a C-vitamin a SET működésében, így a glikolízis folyamatában aktív szerepet tölt be, elektronmobilizáló képessége révén segíti az O^{2e-} létrejöttét. A C-vitamin így katalizálja a glikolízis folyamatát, a CO_2 kialakulását [1]. Ha egy anoxiás eukarióta sejtben a C-vitamin/glükóz arány nem megfelelő (1:3), kevesebb rendelkezésre álló glükóz esetén az O^{2e-} elpusztítja a sejtet.

Gyilkos oxigén

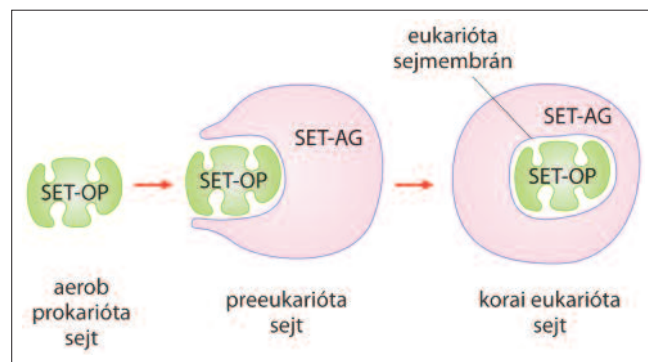
Az evolúció során a legjelentősebb környezeti változás a Földön valószínűleg a cianobaktériumok működése által termelt oxigén (O_2) megjelenése volt. Az anaerob légkörben született sejtek többsége, mivel nem volt védelmi mechanizmusuk a szabad gyökök ellen, az O_2 jelenlétében elpusztult. Ezzel egyidejűleg az O_2 tartalmú környezetben olyan modern sejtek jöttek létre, amelyek citokrómok és O_2 segítségével sikeresebb energetikai rendszerrel és jól működő szabadgyök elleni védelmi rendszerrel rendelkeztek.

A mitokondriumok felelősek az eukarióta sejtek légzéséért.

Lynn Margulis (1938–2011) feltételezése szerint az eukarióta sejtek egy ősi prokarióta sejt és egy modern sejt szimbiózisa révén alakultak ki. A modern sejt ma az önálló genetikai állománnyal rendelkező mitokondriumként ismert (1. ábra) [2].

Hipotézisünk szerint egy speciális energiaátalakító struktúra (SET) felelős az élő sejtek folyamatos energiaellátásáért, az ATP-termelésért, valamint a membránpotenciál biztosításáért. A hipotézis részletes leírása az interneten olvasható (nem lektorált közlés) [1].

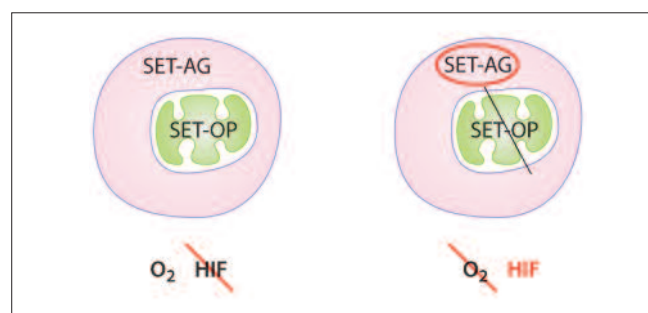
Feltételezzük, hogy a SET-nek számos verziója létezik. A prokarióta sejtekben az aerob glikolízis működését biztosító struktúra a SET-AG, míg a mitokondriumban az oxidatív foszforiláció megvalósulásáért a SET-OP felelős. A SET-OP csak O_2 jelenlétében működik.



1. ábra

A mitokondriumok evolúciója az endoszimbiózis elmélete szerint

Az eukarióta sejt mind anoxiás, mind O_2 -t tartalmazó környezetben képes működni. A két lehetőség közötti váltást a hypoxia indukált faktor (HIF) rendszer biztosítja. A HIF-1 α O_2 jelenlétében hidrolízis révén elpusztul. Anoxia fennállása esetén a HIF-1 α hidrolízise nem valósul meg. Ebben az esetben a HIF-1 α a HIF-1 β -hoz kötődve számos gén ki-, illetve bekapcsolásával átállítja a sejtet az anoxiás működésre [3]. Ez a változás több mint 200 gént érint, melyek közül a legfontosabbak az emelkedett cukorellátás biztosítását és az apoptózist irányító rendszer alacsonyabb érzékenységre állítását irányító gének (2. ábra).



2. ábra

Eukarióta sejtekben a hypoxiaindukált faktor (HIF) felel az anoxiás környezethez történő alkalmazkodásért

Az emberi szervezetben gyakran jönnek létre olyan kórosan működő sejtek, amelyekből rosszindulatú daganat fejlődhet ki. Az immunrendszer rendszeresen ellenőrzi a sejtek működését, és zavar esetén a rosszul működőket elpusztítja. Amennyiben a kórosan működő sejt elpusztítása valamilyen ok miatt elmarad, a kóros sejt kontrollálatlan módon kezd el szaporodni, megteremtve a rosszindulatú daganat kialakulásának a feltételét. Az így létrejött tumor általában stimulálja az immunrendszer sejtjeit, specifikus immunvédelmet alakítva ki. Ebben a folyamatban a dendritikus sejtek fontos szerepet töltenek be a daganatra jellemző struktúrák antigén-prezentációját biztosítva [4]. A kontroll nélkül növekvő, ereket nem tartalmazó tumorszövet gyarapodó sejtjei egyre távolabb kerülnek a tápláló értől, így oxigén (O_2) szegény kör-

nyezet, szövethalás jön létre. Az O_2 nélküli környezetben növekvő daganatsejtek életben maradását a HIF-rendszer biztosítja. Olyan tumorsejtek alakulnak ki, amelyek anyagcseréjét a mitokondriális O_2 -függő oxidatív foszforiláció (SET-OP) helyett a Warburg-féle aerob glikolízis (SET-AG) jellemzi [1]. Ezekben a sejtekben, mivel a mitokondrium inaktív, a szabadgyökök elleni védelem sem működik jól.

A C-vitamin-terápia eredményességére vonatkozó ellentmondó irodalmi adatok.

In vitro és állatokon végzett kísérletek

Bram S. és munkatársai 1980-ban közzétették a C-vitamin melanomasejtekre kifejtett toxikus hatását [5]. Zhuzhen és munkatársai adatai szerint az A 375 és az SK-MEL-28 melanoma sejtvonalak C-vitamin-érzékenysége igazolható. In vitro körülmények között e sejtek számára az 1,5 mmol koncentrációjú C-vitamin kifejezetten toxikus volt, azok közel 100%-át elpusztította [6].

A melanociták (375.S2) vizsgálatával jellemezték a C-vitaminnak a sejtgyorsulást, sejtciklusra, apoptózisa és a nekrosis kialakulására kifejtett hatását. A vizsgálat során áramlási citometriát alkalmazva 4,6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride tesztet végeztek. Ezen kívül PCR-technikával vizsgálták a p53, p21, p27, cyclin A-, cyclin E-, CDK2- és CDK4-szintet, melyek segítségével az S-fázis és az apoptózis jellemezhető. Az emelkedett p53- és p21-értékek, valamint a csökkent cyclin A-, cyclin E-, CDK2- és CDK4-expresszió arra utalnak, hogy a C-vitamin a G1/S fázisban lévő aktív sejtekre fejt ki gátló hatását. Mielőtt a sejtekben kialakult az apoptózis, emelkedett p53, p21 és intracelluláris kalciumszint, csökkent mitokondriális membránpotenciál, valamint alacsonyabb kaszpáz 3 aktiváció volt észlelhető [7].

Klingelhoefter és munkatársai in vitro kísérletekkel igazolták, hogy a C-vitamin a vizsgált sejtekre citosztatikus, apoptózist indukáló és proliferációt gátló hatást fejt ki. A tumor eredetű (n = 11) és normál (n = 2) sejtvonalakat különböző koncentrációjú (5–100 mmol/L) C-vitaminnal előkezelték (14 h), majd különböző időpontokban meghatározták azt a C-vitamin-koncentrációt, amely az élő sejtek számát 50%-kal csökkentette (E50). Eredményeik szerint a vizsgált sejtek C-vitamin-érzékenysége eltérő volt. A C-vitamin iránti érzékenység a vizsgált sejtek negyvenöt százalékánál $EC_{50} > 20$ mmol/L, 55 százalékánál $EC_{50} < 20$ mmol/L volt. Vizsgálataik szerint a C-vitamin toxikus hatása oxidatív stressz, H_2O_2 -indukció eredménye. Ennek megfelelően a sejtek C-vitamin iránti érzékenysége és katalázaktivitása között korrelációt igazoltak [8].

2008-ban Chen és munkatársai igazolták, hogy glioblastómával xenotranszplantált egereknél egyetlen farmakológiai dózisban adott C-vitamin hatására a daganat intersticiális területén tartósan emelkedett a H_2O_2 -koncentráció, míg a vér-

ben nem volt kimutatható változás [9–11]. A farmakológiai aszkorbát H_2O_2 -képződést eredményez a tumor extracelluláris területén, a vérben történő H_2O_2 -emelkedés nélkül.

Tumoros betegek C-vitamin-kezelése kapcsán észlelt korai megfigyelések

1959-ben írták le először azt a feltételezést, mely szerint a C-vitamin a hialuronidáz enzim gátlása révén, az extracelluláris mátrix működését és a sejt migrációt befolyásolva gátolja a tumornövekedést [30]. A rosszindulatú daganatos betegségek kezelése terén az intravénásan adott C-vitamin hatékonyságát igazoló első klinikai tanulmányokat Cameron, Pauling és Campbell közzétették az 1970-es években [12–14]. Cameron és Campbell ötven beteg esetének ismertetése kapcsán leírták, hogy a nagy dózisú C-vitamin (10 g/nap) intravénás és szájon át adása előnyös a betegek számára [12]. Ezt követően 100 beteg követéses vizsgálata kapcsán a terminális szakaszban levő rákos betegeknél 300 napos túlélést észleltek, ami a hasonló betegségben szenvedők túlélését lényegesen meghaladta [14].

Ezzel ellentétben a nagy dózisú C-vitamin hatékonyságát cáfolta két randomizált duplavak, 1979-ben és 1985-ben közzétett klinikai vizsgálat. E vizsgálatok során a betegek szájon át kaptak napi 10 g C-vitamint, és nem volt különbség a kezelt, ill. a placebót kapó betegek tünetei között [15, 16].

Az ellentmondó adatok alapján, mivel Cameron és Pauling vizsgálataiban [12, 13] a kontrollcsoport „matched control” volt, a tudományos világ a hatékonyságot tagadó, duplavak, randomizált vizsgálatok eredményeit fogadta el [15, 16].

Az intravénás adás jelentősége

Számos irodalmi adat alátámasztja, hogy a szájon át adott C-vitamin nem hasonlítható össze az intravénásan adott C-vitaminnal. Nagy dózisú szájon át adott C-vitamin adása után a szérum plazmaszint lényegesen alacsonyabb, mint a nagy dózisú iv. kezelést követően [17]. A közelmúltban előrehaladott daganatos betegek esetében iv. adott aszkorbáttal számos klinikai vizsgálatot végeztek [18]. E tanulmányok célkitűzései általában a farmakokinetika, az adagolás, az aszkorbát plazmakoncentrációjának, tolerálhatóságának és a biztonságának a vizsgálata volt. Ezen kívül egyes tanulmányok során értékelték a farmakológiai aszkorbát terápia klinikai következményeit is [18–20].

A C-vitamin-kezelés hatékonysága vonatkozásában a kétértelműségek egyik okaként fogalmazható meg, hogy a C-vitamin, mely legfontosabb ismert tulajdonsága a szabadgyökök semlegesítése, H_2O_2 felszabadítás révén öli a daganatsejteket. Ennek megfelelően a klinikai vizsgálatok célkitűzései között a daganatölő hatás vizsgálata sokszor nem is szerepel, így a kezelési algoritmus sem tükrözi a hatékony kezelés feltételeit.

Kimutatták továbbá, hogy az oxidatív stressz a szövetekben növeli az ionizáló sugárzással és egyes kemoterápiás szerek által kiváltott citotoxicitást [21–23]. Fontos adat az is, hogy a kemoterápia és a sugárterápia hatékonyságát a szájon át szedett C-vitamin csökkenti [24].

Az összefoglaló publikációk megállapítják, hogy az ellentmondó adatok miatt a C-vitamin hatásosságának bizonyítására további vizsgálatok szükségesek.

Az *in vitro* kísérletek és az állatokon végzett tanulmányok egyértelműen és következetesen igazolják a C-vitamin tumorellesztő hatását, amit a humán vizsgálatok eredményei nem erősítenek meg. Az ellentmondás feltételezett okai:

1. A daganatos betegek kezelési módja nem standardizált. Az intravénásan adott C-vitamint fiziológiás NaCl-ben, 5%-os dextrózban vagy Ringer-laktátban oldva juttatják a betegek szervezetébe.
2. A mellékhatások csökkentése céljából sok folyadék fogyasztását és infúzió előtti étkezést javasolnak. Nincs adat arra, hogy egyidejűleg tiltanak a szénhidrát tartalmú ételek és italok fogyasztását.

Az alternatív gyógyászatban a daganatos betegek cukor- megvonásos diétás kezelése az iv. C-vitamin-kezeléshez hasonlóan széles körben alkalmazott. A két terápia sikeres kombinációjáról a Szingapúri csoport közleményeiben olvashatunk. A fentiek alapján feltételezhető, hogy szénhidrát fogyasztása és dextróz infúzió adása csökkentheti az iv. adott C-vitamin-kezelés hatékonyságát.

A magnézium, a kálium és a ribóz fokozza az AA rákellenes hatását

Ismert, hogy a nátrium-függő C-vitamin-transzporter-2 (SVCT-2) meghatározza a sejtek AA-felvételét, ezáltal aktivitása közvetlenül kapcsolódik az AA rákellenes hatásához. A magas SVCT-2 expresszióval rendelkező rákos sejtek érzékenyebbek voltak az AA-kezelésre, mint az alacsony SVCT-2 expresszióval rendelkezők.

A magnéziumionokról ismert, hogy aktiválják az SVCT-2-t, növelhetik az SVCT-2 V_{max} értékét. Kimutatták, hogy a magnéziumionok növelik az alacsony SVCT-2 expressziójú rákos sejtek SVCT-2 V_{max} értékét, így több AA halmozódhat fel a daganatsejtekben. A $MgSO_4$ -et és az $MgCl_2$ egyaránt szinergikus rákellenes hatást mutatott az AA-val. A Sungrae és munkatársai által közölt tanulmány szerint az AA-kezelés magnéziumkiegészítéssel hatékonyabb rákellenes terápiát nyújt, mint önmagában az AA-kezelés [37].

A farmakológiai dózisú C-vitamin hatékonyságát a kálium [38, 39] és a ribóz egyidejű adása [38] is fokozza.

A farmakológiai dózisban alkalmazott aszkorbát mellékhatásai

A mellékhatások százalékos megadása nem lehetséges, mivel a közlemények heterogének, és az egyes vizsgálatokban értékelt betegek száma alacsony. A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: émelygés, szájszárazság, száraz bőr, hasmenés, ödéma. Ritkán előforduló mellékhatások: hipokalémia, vesekő [25], hiponatrémia, hiperkalémia (grade 3, 4) [26], QTc-idő megnyúlása, mely minden esetben visszafordítható volt a terápia leállításával [27], egy esetben pedig szívelégtelenség miatti halál fordult elő, a vizsgálatot lezárták [27].

Az aszkorbát sejtbe juttatása a H_2O_2 számára előanyagként működik, így fennáll annak a veszélye, hogy nagy koncentrációban alkalmazva, glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiány esetén, a hatékony glutation-regenerálódás elmaradása miatt az aszkorbát intravaszkuláris hemolízist indukálhat [28–30]. Az oxálsav az aszkorbinsav oxidációjának egyik végterméke. Ezért olyan betegeknél, akiknek veseelégtelensége vagy nephrolithiasis van, fennáll a veszélye a kalcium-oxalát kristályok vesén belüli kialakulásának [31]. Az aszkorbát gyors oxidációja H_2O_2 -ből katalitikus fémek segítségével jön létre, ezért vastűlterhelés (hemochromatosis, talasszémia és más, többszörös transzfúziót igénylő betegek) esetén a farmakológiai C-vitamin-kezelés ellenjavallt [32, 33]. Cameron és Campbell korai vizsgálataiban a kiterjedt daganatos betegeknél néhány esetben masszív tumorbevértést észleltek a nagy dózisú aszkorbát hatására [19, 34].

Összességében a fent tárgyalt tanulmányok kimutatták, hogy a farmakológiai aszkorbát biztonságos és jól tolerálható. Az alkalmazással összefüggő, viszonylag enyhe mellékhatásokat nagymértékű ozmolaritásának tulajdonítják, amelyek közé tartozik az émelygés, hányás, fejfájás, szájszárazság, kipirulás, hasmenés és kisebb ödéma [18, 25, 26, 35]. Ezek a tünetek lényegesen csökkentek, ha a betegek az infúzió előtt és alatt sok folyadékot fogyasztottak [18]. Ezen kívül, a farmakológiai aszkorbát javíthatja az életminőséget és enyhítheti a rákterheléshez kapcsolódó bizonyos tüneteket, beleértve a kimerültséget [36]. Fontos, hogy a plazma aszkorbátkoncentrációja elérheti a 49 mmol szintet. A 10–20 mmol szint, ami az *in vitro* vizsgálatok alapján elegendő számos tumorsejt – köztük a melanocita sejtvonalak elpusztításához – 5–6 órán keresztül fenntartható [35].

A sikeres C-vitamin terápia feltételei és korlátai

A C-vitamin hatékonyságának feltételei

1. a gyógyszer intravénás adása,
2. a terápiás szérumszint elérése (> 10 g),

3. a cukorbevitel korlátozása abban az időtartamban, amikor a C-vitamin szérum szintje a citotoxikus tartományban van.

A terápiát korlátozó tényezők

A C-vitamin csak a Warburg-metabolizmussal élő daganatsejteket pusztítja el, ezért

1. hosszantartó kezelésre van szükség,
2. a kezelést kiegészítő terápiaként kell alkalmazni,
3. a hormonfüggő daganatokra az iv. adott C-vitamin nem toxikus.

Az utóbbi évtized során számos immunellenőrzőpont-gátló kezelést dolgoztak ki, melyekben a tumorelles harc az immunsejtek és a tumorsejtek kölcsönhatása révén valósul meg. A kezelés hatékonysága függ a daganat méretétől és a daganatsejtek mitotikus aktivitásától. Ezeknek a kezeléseknak a hatékonysága egyrészt attól függ, hogy a daganat kialakulása során létrejött-e az immunrendszer stimulációja. A másik tényező a tumorsejtek és a reakcióban résztvevő immunsejtek egymáshoz viszonyított aránya. Ha az immunrendszer aktiválása a daganat kifejlődésekor megtörtént, és egy adott idő alatt az újonnan létrejött daganatsejtek száma kisebb, mint az immunsejtek által elpusztítottaké, a daganat regressziójára lehet számítani. Ha a két szám közel azonos, a beteg állapota stagnál, míg, ha az újonnan létrejött tumorsejtek száma meghaladja az elpusztítottakét, progresszió fog bekövetkezni.

Feltételezzük, hogy jól tervezett C-vitamin-kezeléssel csökkenthető a daganat mérete, a daganatsejtek száma, ami az egyidejűleg alkalmazott immunterápiák hatékonyságának fokozódását eredményezheti.

IRODALOM

- [1] Hunyady J: Hypothetical structure for energy transformation Evolution of cellular structures for energy transformation. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214403>. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.214403v1>
- [2] Lynn M: Origin of Eukaryotic Cells: Yale University Press; 1970.
- [3] Hunyady J: A szöveti hypoxia szerepe a szövetregenerációban és a rosszindulatú tumorok egyre agresszívebb fenotípusának kialakulásában. *Lege artis medicinae* 2015; 03: 25.
- [4] Hunyady J., András Cs, Szabó I, Szántó J, Szluha K, Sipka S, et al: Autologous Dendritic Cell Based Adoptive Immunotherapy of Patients with Colorectal Cancer – A Phase I-II Study Pathology & Oncology Research 2014; 20: 357–365.
- [5] Bram S, Froussard P, Guichard M, Jasmin C, Augery Y, Sinoussi-Barre F, et al: Vitamin C preferential toxicity for malignant melanoma cells. *Nature* 1980; 284(5757): 629–631.
- [6] Zhuzhen ZZ, Lee EE, Sudderth J, Yue Y, Zia A, Glass D, et al: Glutathione Depletion, Pentose Phosphate Pathway Activation, and Hemolysis in Erythrocytes Protecting Cancer Cells from Vitamin C-induced Oxidative Stress. *JBC Papers in Press* 2016, 291 (44): 22861–22867.
- [7] Lin S, Lai W, Chou C, Kuo H, Li T, Chung J, et al: Sodium ascorbate inhibits growth via the induction of cell cycle arrest and apoptosis in human malignant melanoma A375.S2 cells. *Melanoma Res.* 2006; 16(6): 509–519.
- [8] Klingelhoffer C, Kämmerer U, Koospal M, Mühling B, Schneider M, Kapp M, et al: Natural resistance to ascorbic acid induced oxidative stress is mainly mediated by catalase activity in human cancer cells and catalase-silencing sensitizes to oxidative stress. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2012,12(61):<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/1412/1461>.
- [9] Chen Q, Espey M, Sun A, Lee J, Krishna M, Shacter E, et al: Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proceed Nation Acad Sci. USA* 2007; 104: 8749–8754.
- [10] Chen Q, Espey M, Sun A, Pooput C, Kirk K, Krishna M, et al: Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2008; 105(32): 11105–11109.
- [11] McCormick W: Cancer: a collagen disease, secondary to a nutritional deficiency. *Arch Pediatr.* 1959; 76(4): 166–171.
- [12] Cameron, E, Campbell A: The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974; 9(4): 285–315.
- [13] Cameron, E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1976; 73(10): 3685–3689.
- [14] Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1978; 75(9): 4538–4542.
- [15] Creagan E, Moertel C: Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med.* 1979; 301(13): 687–690.
- [16] Moertel C, Fleming T: High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med.* 1985; 312 (3): 137–141.
- [17] Verrax J, Calderon P: Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47(1): 32–40.
- [18] Hoffer L, Levine M, Assouline S, Melnychuk D, Padayatty SJ, Rosadiuk, et al: Phase I clinical trial of iv. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Onco* 2008; 19(11): 1969–1974.
- [19] Cameron, E, Campbell A: The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974; 9(4): 285–315.
- [20] Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1976; 73(10): 3685–3689.
- [21] Carmine T, Evans P, Bruchelt G, Evans R, Handgretinger R,

- Niethammer D, et al: Presence of iron catalytic for free radical reactions in patients undergoing chemotherapy: implications for therapeutic management. *Canc Lett.* 1995; 94: 219–226.
- [22] Persson H: Radiation-induced lysosomal iron reactivity: implications for radioprotective therapy. *IUBMB Life* 2006; 58: 395–401.
- [23] Reif D: Ferritin as a source of iron for oxidative damage. *Free Radical Biol Med.* 1992; 12: 417–427.
- [24] Heaney M, Gardner J, Karasavvas N, Golde D, Scheinberg D, Smith E, et al: Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res.* 2008; 68(19): 8031–8038.
- [25] Riordan H, Casciari J, Gonzalez M, Riordan N, Miranda-Massari J, Taylor P, et al: A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *Puerto Rico Health Sci. J* 2005, 24.
- [26] Stephenson C, Levin R, Spector T, Lis C: Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Canc Chemother Pharmacol.* 2013; 72: 139–146.
- [27] Chang J, Voorhees P, Kolesar J: Phase II study of arsenic trioxide and ascorbic acid for relapsed or refractory lymphoid malignancies: A Wisconsin Oncology Network Study. *Hematol Oncol.* 2009; 27(1): 11–16.
- [28] Campbell-Jr G, Steinberg M, Bower J: Letter: Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. *Annals Intern Med.* 1975, 82: 810.
- [29] Mehta J, Singhal S, Mehta B: Ascorbic-acid-induced haemolysis in G-6-PD deficiency. *Lancet* 1990; 336: 944.
- [30] Rees D, Kelsey H, Richards J: Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ* 1993; 306: 841–842.
- [31] Wong K, Thomson C, Bailey R, McDiarmid S, Gardner J: Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C. *Aus New Zealand J Med.* 1994; 24:410–411.
- [32] Padayatty S, Riordan H, Hewitt S: Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006; 174 (7): 937–942.
- [33] Fleming R, Ponka P: Iron overload in human disease. *New Eng J Med.* 2012; 366: 348–359.
- [34] Campbell A, Jack T: Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. *Scott Medical* 1979; 24:151–153.
- [35] Monti D, Mitchell E, Bazzan A, Littman S, Zabrecky G, Yeo C, et al: Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 2012; 7(1):e29794.
- [36] Tahahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A: High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personal Med Universe* 2012; 1: 49–53.
- [37] Sungrae Cho, Jin Sung Chae, Hocheol Shin, Yujeong Shin, Youngwook Kim, Eui-Joon Kil, et al: Enhanced Anticancer Effect of Adding Magnesium to Vitamin C Therapy: Inhibition of Hormetic Response by SVCT-2 Activation. *Translational Oncology* 2020; 13: 401–409.
- [38] Cavicchio C1, Benedusi M, Pambianchi E, Alessandra Pecorelli A, Cervellati F, Savelli V, et al: Potassium Ascorbate with Ribose: Promising Therapeutic Approach for Melanoma Treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017; 2017: 4256519. doi: 10.1155/2017/4256519. Epub 2017 Sep 24. PMID: 29290903 DOI: 10.1155/2017/4256519.
- [39] Frajese GV, Benvenuto M, Fantini M, Ambrosin E, Sacchetti P, Masuelli L, et al: Potassium increases the antitumor effects of ascorbic acid in breast cancer cell lines in vitro. *Oncology Letters* 2016; 11: 4224–4234.

(Dr. Hunyady János, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika 4012, Debrecen, Nagyerdei körút 98. e-mail: drhunyadij@gmail.com)

Immunológiai szótár

humorális antitest Testnedvekben, a plazmában, a nyirokban stb. jelen levő és a humorális immunitásért felelős antitestek.

humorális immunitás Specifikus immunitás, amelyet antitestek, és így végül a B-sejtek közvetítenek.

hypocomplementaemia Minden olyan állapot, amelyben a szérumbetartalom szintje alacsony. Megfigyelhető olyan állapotokban, amikor in vivo, immunkomplexek általi komplementaktiváció elegendő ahhoz, hogy a komplement szint alacsony maradjon (pl. proliferatív glomerulonephritis aktív fázisai, szérumbetegség, szisztémás lupus erythematosus [SLE]). Proteinhiányos állapot szintén alacsony komplement szintet idézhet elő.

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A

1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.

A fibrotizáló tüdőbetegségek spektruma

(Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. N Engl J Med. 2020 Sep 3; 383(10): 958–968. doi: 10.1056/NEJMra2005230)

A diffúz parenchymalis tüdőbetegségek mind etiológia, mind klinikoradiológiai megjelenés, mind patomorfológia és kórlefolyás tekintetében rendkívül heterogén kórképeket foglalnak magukba. Tekintettel arra, hogy a patológiai eltérések (fibrosis és gyulladásos sejtek proliferációja) döntően a tüdő interstitiumát érintik, ezeket a betegségeket interstitialis tüdőbetegségnek (ILD) is nevezzük. Amennyiben a pulmonalis fibrosis progrediál, úgy szervéltelenséghez vezet, mely légzési elégtelenségben, beszűkült terhelési kapacitásban, romló életminőségben nyilvánul meg, és növeli a halálozás valószínűségét.

Epidemiológia

Az ILD becsült prevalenciája 74,3–76 eset/100 000 lakos. A progresszív fibrotizáló ILD-k (PF-ILD-k) az idiopathiás pulmonalis fibrosist (IPF-t) leszámítva az ILD-k 13–40%-át jelentik, így ez 20–28 eset/100 000 lakosra számítva. A pulmonalis fibrosisok eltérő területi megoszlást mutatnak, míg az IPF Észak-Amerikában és Európában gyakoribb, a sarcoidosis prevalenciája Észak-Európában a legmagasabb.

Patogenezis

A fibrosis a szervezet fiziológiás válaszreakciója, mely normál körülmények között fontos védekezési mechanizmus a különféle patogének ellen, és a fiziológiás sebgyógyulás folyamatában is központi szerepet tölt be. Ugyanakkor bizonyos betegségspecifikus trigger tényezők hatására patológiás formában jelenik meg, és egy felfokozott gyulladásos kaskád folyamat vezet az extracelluláris mátrix kóros lerakódásához, a fibrosis kialakulásához. A patogenezis kezdeti szakaszában szerepe van különféle genetikai eltéréseknek és egyéb környezeti faktoroknak (1. ábra). Az IPF, a rheumatoid arthritishez (RA) társuló ILD (RA-ILD) vagy a krónikus hyperszenzitív pneumonitis (CHP) esetében gyakori genetikai hiba a MUC5B promotor régiójának polimorfizmusa, melynek következtében a légúti clearance folyamata és az antibakteriális védelem is zavart szenved. Hasonlóan a telomerrövidülés és a telomer gének (TERT, TERC, RTEL1, PARN) mutációi szintén szerepet játszanak a fenti kórképek és elsősorban azok progresszív formájának kialakulásában. A genetikai fogékonyságon túl, az alveolaris epithelialis sérülésnek is fontos szerepe van a patogenezis első lépésében, mely végső sorban a myofibroblastok aktivációjához vezet. A dohányzás, foglalkozási

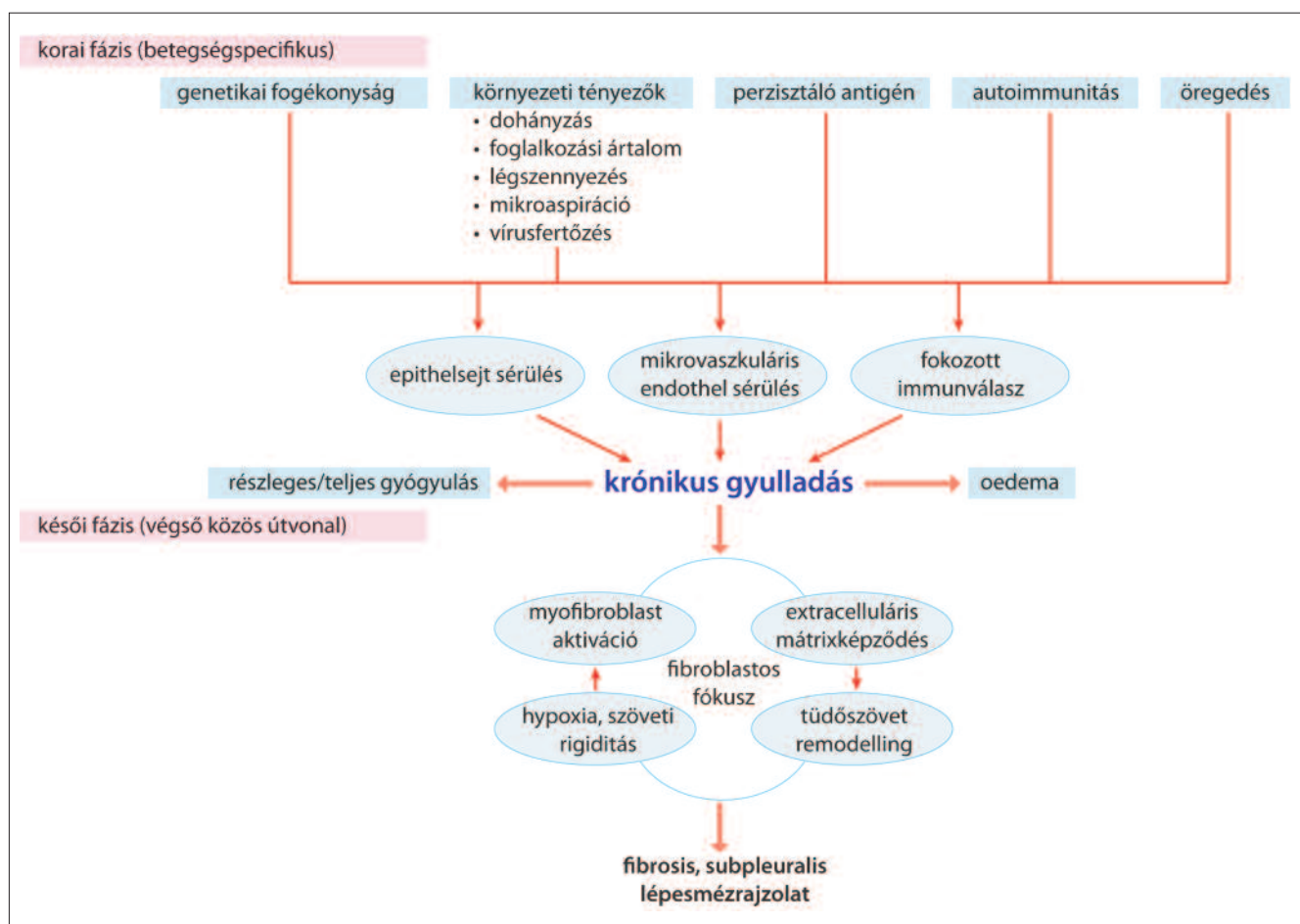
ártalmak, légszennyezés, mikroaspiráció, vírusinfekciók vagy egyéb antigén stimulusok hatására mind az 1-es, mind a 2-es típusú alveolaris epithelsejtek sérülése és aktivációja is hozzájárul a felfokozott immunválasz és a krónikus gyulladás kialakulásához, melynek elsődleges szereplői az adaptív immunválaszban résztvevő T helper lymphocyták. A kötőszöveti betegségekhez társuló ILD (CTD-ILD) esetében a gyulladásos citokinek, az endothel diszfunkció és a vasculopathia együttesen járul hozzá a profibrotikus környezet megteremtéséhez, a tüdőfibrosis kialakulásához. Ebben a folyamatban a citokinek közül kulcsszereppel bír a transzformáló növekedési faktor β (TGF- β), a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF), a vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF), a Wnt és a hedgehog szignalizáció. A myofibroblastok számos, különböző eredete (proliferáló rezidens fibroblastok, epithelialis sejtek, csontvelői eredetű fibrocyták, pericyták és endoteliális sejtek) szintén a patogenezis kezdeti szakaszának diverzitását tükrözi. A fibroblast-aktiváció, myofibroblast-differenciáció a gyulladásos citokinmilióben önmagát fenntartó és erősítő, visszacsatoló folyamattá válik, és a fibrosis végleges szöveti károsodáshoz vezet.

Az ILD-k klinikai osztályozása

Az ILD-k öt szélesebb klinikai csoportba sorolhatók:

1. Különböző primer tüdőbetegségek (pl.: sarcoidosis, Langerhans-sejtes histiocytosis, pulmonalis alveolaris proteinosis, lymphangioleiomyomatosis, eosinophil pneumonia).
2. Környezeti ágensek expozíciója által kiváltott ILD-k (belégtett anorganikus porok okozta pneumoconiosisok), belégtett organikus anyagok (pl.: madártoll, penész) által kiváltott hyperszenzitív pneumonitis (HP).
3. Gyógyszer, irradatio kiváltotta ILD-k.
4. Kötőszöveti betegségekhez társuló ILD-k (CTD-ILD-k). Pl.: RA-ILD, szisztémás sclerosiszhoz társuló ILD (SSc-ILD), idiopathiás inflammatoricus myopathiához (IIM) vagy primer Sjögren-szindrómához társuló ILD stb.
5. Idiopathiás interstitialis pneumonitisek (IIP-k) pl.: IPF, idiopathiás nem specifikus interstitialis pneumonitis (iNSIP).

Jelenleg a COVID-19 fertőzést követően kialakuló tüdőfibrosis hosszú távú következményei vizsgálatok tárgyát képezi.



1. ábra

A pulmonális fibrosis patogenezisének sematikus ábrája

Diagnosztikai megközelítés

Az ILD-k diagnosztizálásának megállapítása gyakran hónapokat, akár éveket is késlekedik. A környezeti expozíciókra és gyógyszeres kezelésekre kiterjedő anamnéziszfelvétel az ILD-k esetében kiemelkedő jelentőségű. Az ILD-k klinikai tünetei nem specifikusak: köhögés, progresszív terheléses nehézlégzés, terhelési limitáció. A fizikális eltérések közül a tépőzárszerű (velcro) crepitatio utalhat a tüdőfibroszra, míg nyikkanó hangok hallhatók HP-ben. A korai őszülés, haematológiai eltérések utalhatnak telomerázrövidüléshez társuló fibroszra. Az autoimmun betegségekhez társuló ILD-k megelőzhetik a kór-kép extrapulmonális manifesztációit, de megjelenése követheti is azokat. CTD-ILD gyanúja esetén indokolt a kezek, ízületek, a bőr alapos vizsgálata, immunszerológiai vizsgálat és reumatológussal, immunológussal történő konzultáció. A nagy felbontású komputertomográfia (high resolution computer tomography – HRCT) révén igazolható a tüdőfibrosis jelenléte, a reticulatio, szerkezeti disztorzió, tüdővolumenvesztés alapján. A HRCT-mintázat utalhat speciális kórképekre. A usual interstitial pneumonia (UIP) mintázat típusosan

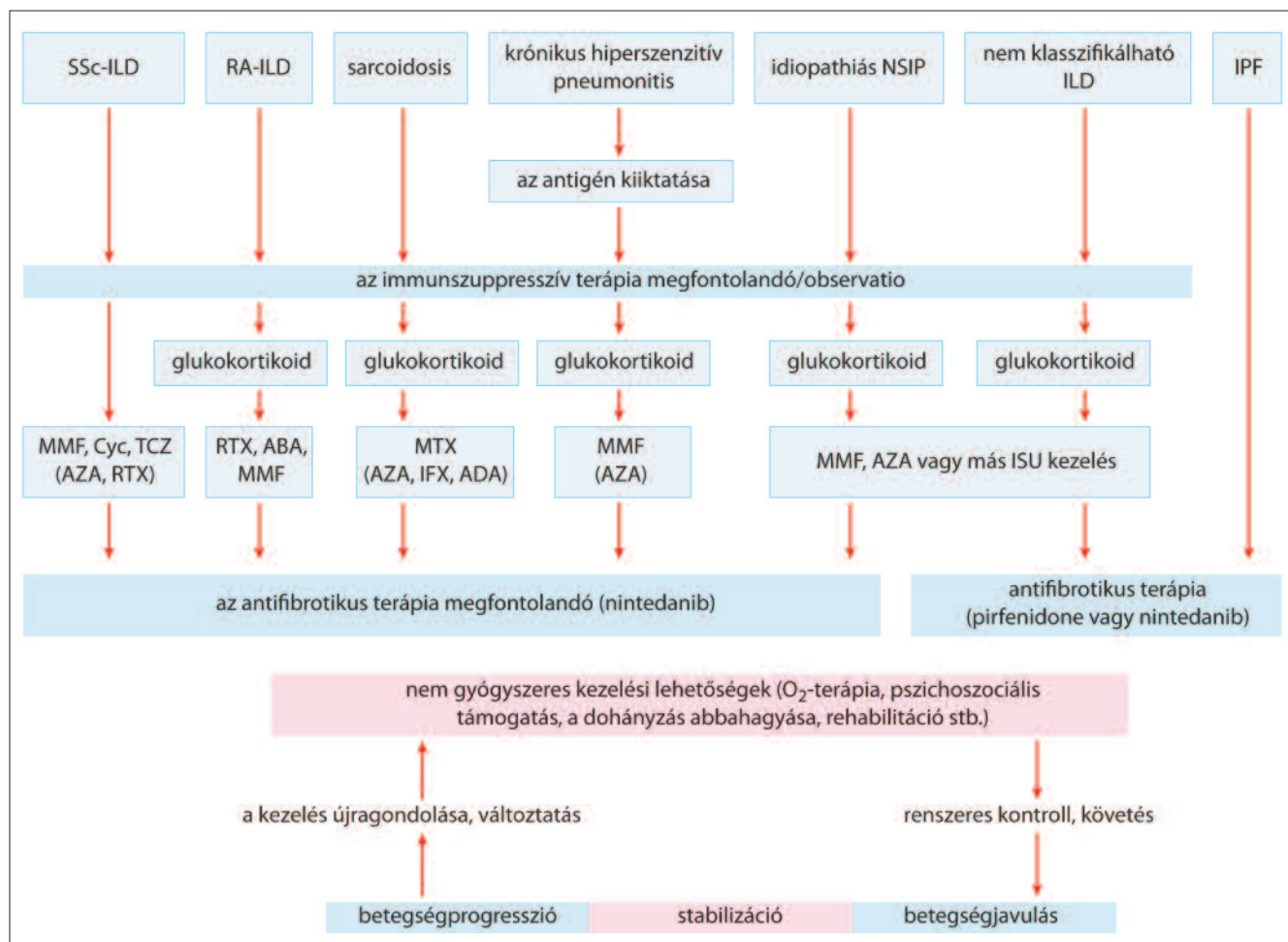
IPF-hez vagy RA-ILD-hez társuló tüdőfibroszban észlelhető. Ugyanakkor SSc-ILD-ben NSIP-mintázat gyakoribb, mely a különböző kiterjedésű reticulatio és a tejüveghomály kombinációjából, trakciós bronchiectasiából tevődik össze, és típusos a szubpleurális tér megkíméltsége. Légzésfunkciós vizsgálattal felmérhető a funkcionális károsodás mértéke, alkalmas a betegség kórlefolásának monitorizálására és a terápiára adott válasz le mérésére. A tüdőfibroszok jellegzetesen restriktív ventilációs zavarral jellemezhetőek (csökken a forszírozott vitálkapacitás [FVC], normál a Tiffeneau-index, alacsony a reziduális kapacitás, csökkent a diffúziós kapacitás), azonban a fiziológias légzésfunkciós értékek nem zárják ki a tüdőfibrosz fennállását. Amennyiben a klinikai és radiomorfológiai kép nem diagnosztikus egy adott ILD-re, akkor további vizsgálatok végzése indokolt. A bronchoalveolaris lavage (BAL) hozzájárulhat a HP és sarcoidosis diagnosztizálásához, a hörgőnyálkahártya-biopszia és a nyirokcsomó transzbronchiális biopsziája javasolt sarcoidosis gyanúja esetén. Multidiszciplinális ILD teamen (MDT-ILD) összegezhetőek a rendelkezésre álló klinikai adatok, kivizsgálási eredmények, melyek alapján a diagnózis kimondható, de további invazív vizsgálata

tok (torakoszkópos tüdőbiopszia vagy kriobiopszia) végzését is javasolhatja az MDT-ILD.

Progresszív tüdőfibrosis

A nem IPF-es tüdőfibrosisok közel fele stabil, krónikus betegség formájában zajlik, vagy immunmodulátor kezelésre javulást mutat. Azonban a lehetséges terápiák ellenére a betegek egy része azILD klasszifikációjától függetlenül progrediál: romlanak a légzőszervi tünetek, romlik a légzésfunkció, az életminőség, romlik az életkilátás esélye. Ezeknek a betegségeknek a kimenetele az IPF-hez hasonló, ilyen például az UIP-mintázattal társuló RA-ILD vagy a krónikus HP. Számos esetben a progresszív kórlefolyás függ azILD entitásától, ugyanakkor nagyfokú individuális eltéréseket mutathat. Nincs validált biomarker, mely utalna a betegség progressziójára, azonban kifejlesztettek egy pontrendszert, mely az életkor, nem, FVC, diffúziós kapacitásértékek alapján utal a progresszív kórlefolyásra. Esetsorozatos vizsgálatok alapján bizonyos demográfiai mutatók (pl.: SSC-ILD-ben és sarcoidosisban az afrikai származásúak), továbbá egyéb klinikoradiológiai jel-

lemzők (a tüdőerintettség kiterjedése a HRCT-n, a nagyobb mértékben beszűkült légzésfunkciós paraméterek, a lépmézrajzolat vagy az UIP-mintázat a HRCT-n, a fibrosist kiváltó ágens perzisztáló jelenléte) jelezhetik a progressziót az immunmoduláns terápia ellenére is. A tüdőfibrosis progressziójának nincs egyértelmű definíciója. Az antifibrotikus kezelések hatékonyságának megítélésére progresszív fibrotizálóILD-kben a klinikai vizsgálatok az alábbi kritériumokat tekintették progressziójának a screeninget megelőző 24 hónapban: 10%-os vagy ennél nagyobb FVC relatív csökkenés a várt értékhez képest; az FVC 5–10%-os csökkenése és a tünetek romlása vagy a betegség kiterjedésének növekedése a CT-n; a tüneti romlás és radiológiai kiterjedés növekedése. Számos más kritériumot alkalmaznak még a fentiek mellett. A klinikumban nincs elfogadott küszöbérték, ami alapján a progresszió definiálható, általában a 3–6 havonta végzett légzésfunkciós eredményeken alapszik a progresszió felmérése. A klinikai tünetek súlyosbodása, a csökkent terhelési kapacitás, a fibrosis kiterjedésének növekedése, az FVC és diffúziós kapacitás csökkenése, az oxigénigény megjelenése, a fibrosis akut exacerbációja miatti, nem tervezett kórházi felvétel a mindennapi



2. ábra

A pulmonális fibrosis kezelésének algoritmus

gyakorlatban alkalmas a betegség progressziójának megállapítására.

Kezelés

A kezelés célja elsősorban az ILD progressziójának megállítása vagy javítása, és ezzel egyidőben az életminőség megfelelő szinten tartása (2. ábra). A betegoktatás a közös döntéshozatal és a korrekt tájékoztatás érdekében alapvető. A prevenció része az expozíció, vagy provokáló faktorok kiküszöbölése, CHP esetében az antigén kiiktatása és a dohányzás elhagyása elsődleges. A betegek számára ajánlott a *Pneumococcus* és az influenza védőoltás beadása. Kiegészítő kezelésként oxigén adására abban az esetben van szükség, amennyiben nyugalmi hypoxaemia áll fenn (parciális artériás O_2 -nyomás [PaO_2] < 55 Hgmm, a pulzoximéterrel mért oxigénszaturáció < 89%, vagy a PaO_2 < 60 Hgmm cor pulmonale vagy polycythaemia együttes fennállásával). Kiemelt szerepe van a rehabilitációs és ambuláns O_2 -terápiának a terheléses hypoxaemia esetén, amikor nem csak a légszomj csökkentését, de a betegek életminőségét, terhelhetőségét is jelentősen javíthatjuk. Mindezek mellett fontos cél a társbetegségek adekvát kezelése, hiszen ennek hiányában alkalmatlan lesz a beteg a kuratív tüdőtranszplantáció elvégzésére. A legtöbb beteg esetében palliatív kezelésre van lehetőségünk. A gyógyszeres kezelés mikéntje függ az alaptergység formájától és a betegség súlyosságától. Az IPF-es betegek kezelésében az antifibrotikus terápia (pirfenidon vagy nintedanib) alkalmazása ajánlott. Az egyéb ILD-csoportokban – ahol a gyulladásos mediátoroknak szerepet tulajdonítanak – immunmoduláns szerek, glukokortikoidok vagy más immunszuppresszív (ISU) szerek adása ajánlott elsővonalban. Ugyanakkor IPF-ben vagy egyes adatok alapján UIP-mintázatot mutató

ILD esetében nincs előnye vagy akár káros következményei is lehetnek az ISU-terápia alkalmazásának. A nintedanibkezelést a krónikus progresszív ILD, az SSC-ILD és jelenleg már az egyéb CTD-ILD kezelésére is engedélyezte az Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA). Az antifibrotikus terápia mellett a progresszió megállítható, az FVC-csökkenés jelentősen redukálható. Amikor ezeket a gyógyszeres kezeléseket alkalmazzuk, a hosszú távú tüdőfunkció megőrzésének lehetőségét kell szembe állítanunk az esetleges gyógyszer mellékhatásokkal. Sok egyéb kérdésre is keressük a választ a klinikai alkalmazásuk során; többek között a kezelés indításának megfelelő időzítését és az egyes gyógyszeres kezelések sorrendjét vagy a kombinációs kezelés hatékonyságát illetően is szükséges még tapasztalatot gyűjteni.

Összefoglalás

Láthatjuk tehát, hogy a tüdőfibrosis patológiai folyamatának hátterében sokféle ok, betegség állhat. Az aktivitás és a betegség progressziójának monitorozása meghatározza az alkalmazott kezelési sémát. Ugyanakkor szükség volna olyan biomarkerek vagy molekuláris vizsgálati módszerek megtalálására, melyek lehetővé tennék azt, hogy a betegség különböző patogenetikai lépcsőit, a gyulladás- vagy fibrosisvezérelt stádiumokat elkülönítsük, és célzottan, egyénre szabottan kezeljük. Az ILD tekintetében az elmúlt években jelentős eredményeket értünk el a korai diagnosztika és az intervenció terén, melyek segítségével megelőzhetjük, késleltethetjük vagy potenciálisan visszafordíthatjuk az életminőséget rontó és jelentősen behatároló tüdőfibrosis kialakulását.

Szamosi Szilvia, Bohács Anikó

A Sant'Andrea delle Fratte

KRUTSAY MIKLÓS

A római S. Andrea delle Fratte (bozótbeli Szt. András) templomot Francesco Borromini (1. ábra) építette 1653 és 1667 között, a minimita szerzetesek számára, egy XII. századi templom helyére. (Neve arra utal, hogy ez a terület a középkorban a város szélén volt.)

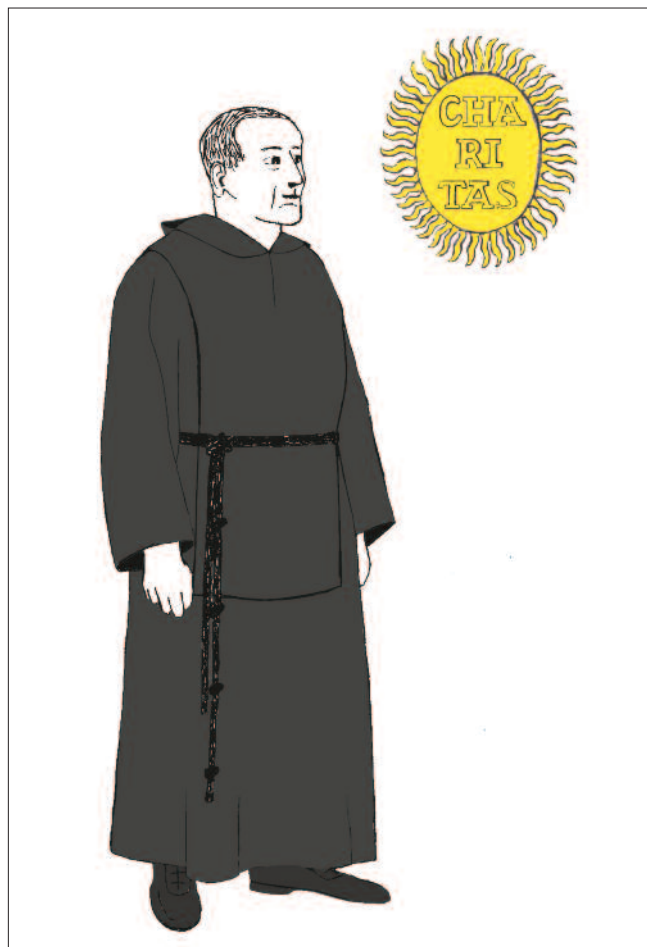


1. ábra

Borromini fiatalkori képe (ismeretlen festő műve)

A minimiták koldulórendjét (Ordo Minimorum, O. M.) Paolai Szt. Ferenc, kalábriai remete alapította 1435-ben. A szerzetesek örökös böjtöt fogadnak: csak halat és növényi eredetű élelmiszereket fogyasztanak (tejtermékeket, tojást sem). Viseletük jellegzetessége a rövid skapuláré és a fekete kötél öv, lelógó végén négy csomóval (2. ábra). (Magyarországon 1720-tól 1786-ig a csallóközi Somorján tevékenykedtek, míg II. József – más szerzetesrendekkel együtt – be nem tiltotta működésüket. Ott épített barokk templomuk és kolostoruk ma is fennáll.)

A Szt. András-templom homlokzata – anyagiak hiányában – csak kétszáz év múlva, 1862-ben készült el, neoklasszikus stílusban (3. ábra). A mögöttes, vörös téglá épületrészek máig is vakolatlanok. Négyezeti kupolája nem emelkedik ki, mert a magas kupoladobba van süllyesztve (4. ábra). Metszetén a kör és a görög kereszt kombinációja ismerhető fel (5. ábra). A négyablakos, kerek dobhoz diagonális irányban négy, homorú oldalú támpillér csatlakozik. A pillérek sarkai-



2. ábra

A minimiták viselete és címere

ná, valamint a pillérek sarkainál és a dob szögletében egy-egy kompozit fejezetű oszlop áll.

A balról-hátul elhelyezkedő harangtorony változatos szintekből tevődik össze (6. ábra). Két alsó szintje vakolatlan téglából való, a felsőbbek fehér kőből épültek. Az első szint hasábalakú, a második a kupoladobot utánozza, vakablakokkal és négy diagonális oszloppal. A harmadik szint antik körtemplomot mintáz, négy oszloppárral, felül balusztráddal. A negyedik szinten angyalokat ábrázoló hermák váltják fel az oszlopokat. Az ötödik szint fogaskerékszerű alapján henger áll, nyolc kőfáklyával körülveve. E felett, hatodik szintként, díszváza, négy, ívelt fogóval. Ezek fémkoronát tartanak, amelyből kereszt emelkedik ki (7. ábra).

Sajnos, a szűk utcában sem a kupola, sem a torony nem érvényesül kellően. A kupola jobban megsemmíthető a templom jobb oldalán lévő kolostorudvarból (kijárat a jobb 4. kápolna után.) Az oszlopokkal és árkádokkal határolt kerengő falán XVII. századi freskók Paolai Szt. Ferenc életéről. A ko-



3. ábra
A S. Andrea delle Fratte

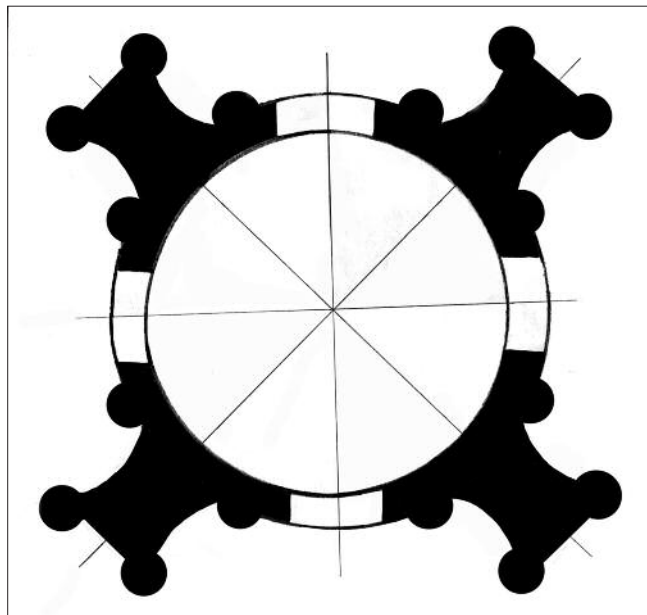


4. ábra
A kupoladob

lostort 1870-ben államosították, később egy részét a rend visszakapta. 2013-ban a Szt. Cecilia állami konzervatórium egyik részlege költözött bele.

Az 52 m hosszú, egyhajós, álkereszthajós, barokk berendezésű templomnak négy-négy oldalkápolnája van. Az apszis előtt két angyal fehér márványszobra áll. A jobb oldali a kereszt feliratát, a bal a töviskoszorút tartja (8. és 9. ábra). A szobrokat az Angyalhíd díszítéséhez G. L. Bernini 1667-ben sajátkezűleg készítette (a többi nyolcat munkatársai faragták). IX. Kelemen pápa úgy gondolta, hogy ezt a kettőt kár lenne az időjárás viszontagságainak kitenni, és a művésznek ajándékozta őket. Bernini örökösei viszont 1729-ben a templomra hagyták a szobrokat. (A hídra másolataikat helyezték.)

Az apszis három faliképe Szt. András vértanúságát ábrázolja. Bal oldalán lejárát vezet az alatta lévő kriptába, ahol a Rómában egyedülálló, ún. putridarium található (10. ábra). A kolostorban elhunyt szerzetesek holttestét kő karosszékekbe ültetve tartották itt, míg csak a csontok maradtak belőlük. (Az Escorial sírboltjában a spanyol királyok tetemét nyitott koporsóban hagyják így elporladni.) A bal kereszthajó oltára



5. ábra
A kupoladob vízszintes metszete



6. ábra
A harangtorony



7. ábra
A torony felső része



8. ábra
A keresztfeliratot tartó angyal



9. ábra
A töviskoszorút tartó angyal



10. ábra
A kriptá

alatti márványszobor a haldokló Szt. Annát ábrázolja (G. B. Maini 1752). Ez G. L. Bernini „Ludovica Albertoni halála” c. alkotásának másolata, csak az arcot faragta öregesre a művész. (Bernini művét a S. Francesco a Ripa templomban láthatjuk.) A bal oldali harmadik kápolna csodás esemény színhelye volt. A 27 éves, gazdag francia zsidó, Alphonse Ratisbonne 1842-ben, keletre való utazása közben eljutott Rómába. Január 20-án megtekintette a templomot, ahol a kápolnában nagy fényesség közepette megjelent előtte Szűz Mária. Ez után áttért a katolikus vallásra, jezsuita szerzetes lett, majd bátyjával együtt, aki szintén áttért katolikus volt, férfi és női szerzeteskongregációt (Notre Dame de Sion) alapított a zsidók megtérítésére. 1942-ben a templom „kisebb bazilika” rangot kapott.



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!

Palicsfürdő, a Trianon előtti Magyarország legnagyobb sósvizű tófürdője (ahogy a régi képes levelezőlapok emlékéit megőrizték)

JAKÓ JÁNOS

Palics (ma Palic) az egykori Bács-Bodrog vármegyében, Szabadka (ma Subotica, Szerbia) határában, a Vajdaság északi részén, Szabadkától mintegy 7 km-re (hazánk déli határától 3 km-re) található fürdő és nyaralótelep egy közel 700 hektár kiterjedésű, 16 km kerületű szép tó partján. Első írásos említése (Paly) 1462-re tehető, 1580-ban már Pálegyháza néven szerepelt. A török hódoltság idején lakatlanná vált, majd „1743 után Szabadka pusztája lett.” A palicsi tó egyike az Alföld legnagyobb szabad vizeinek, „nagyságra nézve a Balaton és a Fertő tó után következik.” A néphagyomány szerint a tó az 1700-as évek közepén keletkezett „olyképen, hogy nyájakat őrző pásztorok a marha itatására kutak ástak e vidéken, de a kútból sósvíz emelkedett fel szünet nélkül, míg az egész környéket vízzel borította el.”

A tó vize kezdetben annyira lúgos volt, hogy növény- és állatvilágával bizony „nem éppen dicsekedhetett”, idővel azonban változott a helyzet, „annyira, hogy 1780 körül a tó vizén megjelennek a hattyúk is...”. A környéken lakók már korán, a 18. sz. végén felismerték a víz gyógyhatását. Feljegyezték, hogy a tóhoz „szekéren érkezik fürödni a környező szegényebb lakosság, de az úgynevezett „népfürdőt” (ingyenfürdőt) – ahol még a meztelen fürdés is dívott –, a közeli villatulajdonosok kérelmére itt betiltják.”

A tó sós vizének gyógyító erejére dr. Török József (debreceni orvos, természettudós, a Református Főiskola tanára) figyelmeztette először 1848-ban megjelent balneológiai munkájában a szabadkaiakat, „és ez indította a várost arra, hogy a tó partján fürdőintézetet állítson fel.” A fürdőhely kiépítése az 1850-es évek elején kezdődött, „s a palicsi fürdőintézethez az 1880-as években már 14 intézmény tartozik... Az 1860-ban tető alá hozott emeletes főépület... a jobb módú fürdővendégek, míg az 1960-as években lebontott Nádaszálló a szegényebb rétegek igényeit elégítette ki.” A 20. sz. elejére Palics már „egyike lett a legjelesebb fürdőknek”, számos díszes lakóházzal és nyaralóval. A tó vizében „két tükörfürdő s egy sárfürdő volt, de kialakítottak itt kádfürdőt is”. A szikós és konyhasós szabad tó vizének hőmérséklete 13 és 25 °C között ingadozott, nagy kiterjedésű park övezte „mintegy 120 magán és bér villával”. Egy 1892-es ismertető szerint „a tavat három oldalról beláthatatlan kiterjedésű szántóföldek környezik, a nyugoti oldalon cserjés, bokros és fás-videk terül el. Ide állították a fürdőintézetet, a tó partjára. A liget, mely a fürdőtelepet környezi... leginkább akác- és nyárfákkal van beültetve. A város a ligetet parkká változtatta át s

gondosan ápolgatja. Árnyékos sétautak, szép virágágyak, szőnyeges pázsitok kedvelté teszik itt a tartózkodást; az intézet parkját a magánosok csinos nyaralói s szebbnél-szebb kertjei övedzik, ezeken túl pedig látjuk a homokba ültetett újabb szőlőterületeket.” A liget egyrészt, másrészt a nagy tó „a levegő melegségét mérsékelik, s a nagy ingadozásoktól megmenekül. A szőlők és erdő megkötötték a homokot, úgy hogy Palicson nincs por... Palics klímája egészséges, levegője üde.”

„A tóban hosszú töltés vonul be, s annak a végén van a fürdőház, illetve uszoda külön férfi- és nőosztálylal. A tó partján van a melegfürdők számára épült fürdőház 27 fürdőszobával, melyekben 36 márvány- és fakád van elhelyezve...” A parkban benn, kissé távolabb a tótól találjuk az 1911-ben szecessziós stílusban épült egyemeletes főépületet, a Vigadót, homlokzatával a tó felé, „ebben van 32 csinos vendégszoba, társalgó- és zeneterem, olvasószoba, kávéház, s biliárdszobával... Melléje van építve a nagy étterem. Oldalt tőle van a fedett sétány kis boltok és hivatalos helyiségekkel. Az épület előtt csinos kert diszlik.”

Említést érdemel, hogy a Vigadó a különböző palicsi képes levelezőlapokon legtöbbször Gyógyterem, ritkábban Kaszinó néven szerepel, amit az épület sokrétű rendeltetése, feladata magyarázhat, hiszen „egykor nemcsak szanatóriumként szolgált, hanem itt később színielőadásokat, hangversenyeket” is tartottak. A Kaszinó elnevezéssel leginkább az 1940-es évek elején, a Délvidék „visszatérése” után készült képeslapokon találkozhatunk.

Palicsfürdő 1918-ig és 1941–1944 között Magyarország-hoz tartozott, Szabadka város tulajdona volt, s csak 1948 után vált önálló településsé. Volt vasúti állomása „Szabadka és Szeged felől”, postája, távíró- és telefonhivatala... 1897-től pedig már „villamos száguld” Szabadka és Palics között.

„Két vendéglő, kávéház, cukrázda, bazár és állandó piac” állt a vendégek rendelkezésére, akiknek a szórakoztatásáról is bőkezűen gondoskodtak: „naponta kétszer térszene..., táncmulatságok..., kirándulások szárazon és vizen, vadászat, horgászat, céllövölde, tennis és fedett tekepálya... A birtokos város tart itt csolnakokat, melyeket olcsó pénzen lehet kibérelni... és helyben váltott jeggyel horgászni és vízi szárnyasokra vadászhatni... A magánosoknak is sok csolnakjuk van, s a csolnak-versenyek népszerűek.”

„A templomi zenészek vasárnaponként már 1853-ban térzenét adnak, később pedig a tanács neves zenekarokkal köt szerződést.”

A 19. sz. végén egy „vasszerkezetű zenepavilont” is építettek. A képeslapon bemutatásra kerülő, szecessziós stílusú „jelenlegi kecses zenepavilont” 1910-ben tervezték.

A fürdőidény május 1-től szeptember végéig tartott. A fürdő orvosa az 1890-es évek években dr. Novák József, az 1900-as évek elején dr. Révfy Jenő volt.

Az 1913-as fürdőidény négy hónapjára szülővárosa, Szabadka „dr. Brenner József gyakorló orvost” (aki Csáth Géza írói álnéven vált ismertté a magyar irodalom kedvelői körében) bízta meg a fürdőorvosi teendők ellátásával. Erről az időszakról írta naplójában, hogy „1913-ban Palicsra, a szülővárosom, Szabadka melletti csinos fürdőn voltam orvos.”

„A fürdőhely látogatottsága évenként ingadozik: az 1850-es évek közepén megközelítőleg kétszáz, 1861-ben már kb. hatszáz beteg töltötte itt a fürdőidényt.” A század végén pedig „a kiránduló üdülők és szórakozók száma évenként 40–50 000-re rúg.” A helybelieken kívül kezdetben főként a környező városokból érkeztek a fürdő- és üdülővendégek, de előszeretettel látogatta a fürdőintézetet még néhány dunántúli, erdélyi, pesti és bécsi nagybirtokos, „tehetős kereskedő” is. A fürdővendégek összetétele igen sokszínű volt, megfordultak itt a távoli vidékek ügyvédek, jegyzői, tanárai, tanulói és „egyházi személyzetén kívül a dzsidás ezred tisztjei, avagy a tollasodó iparosok tarka serege. A névjegyzékben azonban nem találkozhatunk a pórnéppel, avagy a művészlelkekkel.”

A fürdőtulajdonos Szabadka város 1909-ben a tó partját mintegy 2 km hosszan kövel kiépítette, két mólót, új női hidegfürdőt és új szállodát építtetett. 1911-re elkészült az új Gyógyterem, a már említett Vigadó, díszes vendéglővel és kávéházzal, gondoskodtak a „szennycsatornáról, a villanyvilágításról, kutak fúrásáról, vízvezeték lefektetéséről, a parkok felújításáról és a nagyobb tisztaságról.”

Palics máig megőrzött „szecessziós külsejét” az 1900-as évek elején nyerte el. Ma is érvényes megállapítás, miszerint „Palics fürdik a szecesszióban”.

A tó vizét leginkább fürdésre használták, „ugy a tóban, mint melegítve a kádakban, azonkívül a tó iszapját is kezdik már gyógytanilag fürdőalakban érvényesíteni.”

Egy 1911-es ismertető szerint:

„A fürdő gyógyeszközeit képezik:

1. Szabad fürdő férfiak és nők részére külön 120-120 öltöző fülkével, toiletté és gyógyhelyiségekkel ellátott uszoda;
2. Ártézi vízre berendezett nagy hidegvíz medence szabadban;
3. Melegfürdő, amely az 1909. évben ujonnan berendezett 60 márvány, acél és fakáddal van felszerelve;
4. Hidegvízgyógyintézet;
5. Orvosi massage és villamos gyógy mód;
6. Iszapfürdő.”

Palicsfürdőnek 1904-től állandó gyógyszerháza is volt.

„A mostani női fürdőtől keletre állt egykor a sárfürdő”, s miután ezt 1885-ben megszüntették, „külön férfi és női fürdőt épít a város a mólótól jobbra és balra.” Az idő előrehaladtával egyre szaporodtak a palicsi díszes lakóházak, néhány év alatt „villák és úrilakok sora” épült fel, amelyek közül a később képeslapon is bemutatásra kerülő Vermes-villa, közismert nevén Bagolyvár és a Lujza-villa voltak a legszebbek és legnépszerűbbek.

Feltétlenül szót kell ejtenünk az 1860-ban Szabadkán született Vermes Lajos tornatanáráról, aki 1892-ben „nagy költséggel sporttelepet, aszfaltos kerékpárpályát építtetett” a Bagolyvár és a Lujza-villa közelében, ahol „országos jelentőségű torna- és atlétikai versenyeket bonyolítottak le”, de már korábban, az 1880-as években megszervezte a „palicsi viadalokat, ahol vagy tíz atlétikai szám mellett kerékpározásban, birkózásban, ökölvívásban, úszásban, evezésben” versenyeztek. Nem véletlen tehát, hogy napjainkban „mind több szakember tartja őt a modern olimpiai játékok előhírnökének”. A Bagolyvárban (Vermes-villában) helyezték el azokat a sportolókat, akik eljöttek Palicsra vetélkedni.

A népszerű „Palicsi Olimpiai Játékok”-nak az I. világháború vetett véget...

Vermes egyéb érdemeiről sem szabad megfeledkeznünk. Nem kis része volt abban, hogy Szabadkáról „a villamost Palicsra kivezessék”. 1892-ben telepén emeletes nyári színházat létesített, kezdeményezésére 1898-ban a fürdővendégek szórakoztatására felépült egy „Lown tennis” pálya.

A palicsi tó vizének „gyógyjavallatát képezi elsősorban a gyermekkorban mutatkozó minden görvélyes megbetegedés, mirigy daganatok, csomók, görvélyes csontbőr és szem-bajok, angolkór, általános gyengeség és fejletlenség; különös gyógyhatású közhéjában, idült csúznál, csonttörések, ficamok... szerzett és vele született hűdések következtében fennálló vétaghasználatatlanság eseteiben, a medencebeli szervek idült lobja,... fájdalmas aranyeres csomóknál. A park kellemes, üde levegője, vérszegény, sápkóros... betegeknek egyéb megfelelő gyógymóddal összekötve, felette hasznos.”

Palics ma is közkedvelt üdülőhely gyógyfürdővel, előkelő szállodákkal, vendéglőkkel és kempinggel. Itt zajlik Szabadka vízi sport élete.

A gyógyfürdővel foglalkozó korábbi írásaimhoz hasonlóan mondanivalómat jelenleg is a gyűjteményemben található néhány régi, nemegyszer több mint 100 éves képes levelezőlap bemutatásával szeretném színesebbé tenni.

Az 1. ábrán egy 1904-ben feladott képeslapon a palicsi vasútállomás, régies kifejezéssel az „indóház” több mint száz évvel ezelőtti szerény épülete figyelhető meg. A 2. ábrán bemutatott, 1916 nyarán küldött lapon a tóhoz vezető park díszes bejárata és mellette jobb oldalon a hozzá épült jellegzetes, szép víztorny, Palics szimbóluma látható. A bejárat-hoz balról hozzásimuló díszes, kupolás kis épület a „villamos-váró”. Egy Szabadka és Palics között közlekedő, száz évnél is



1. ábra

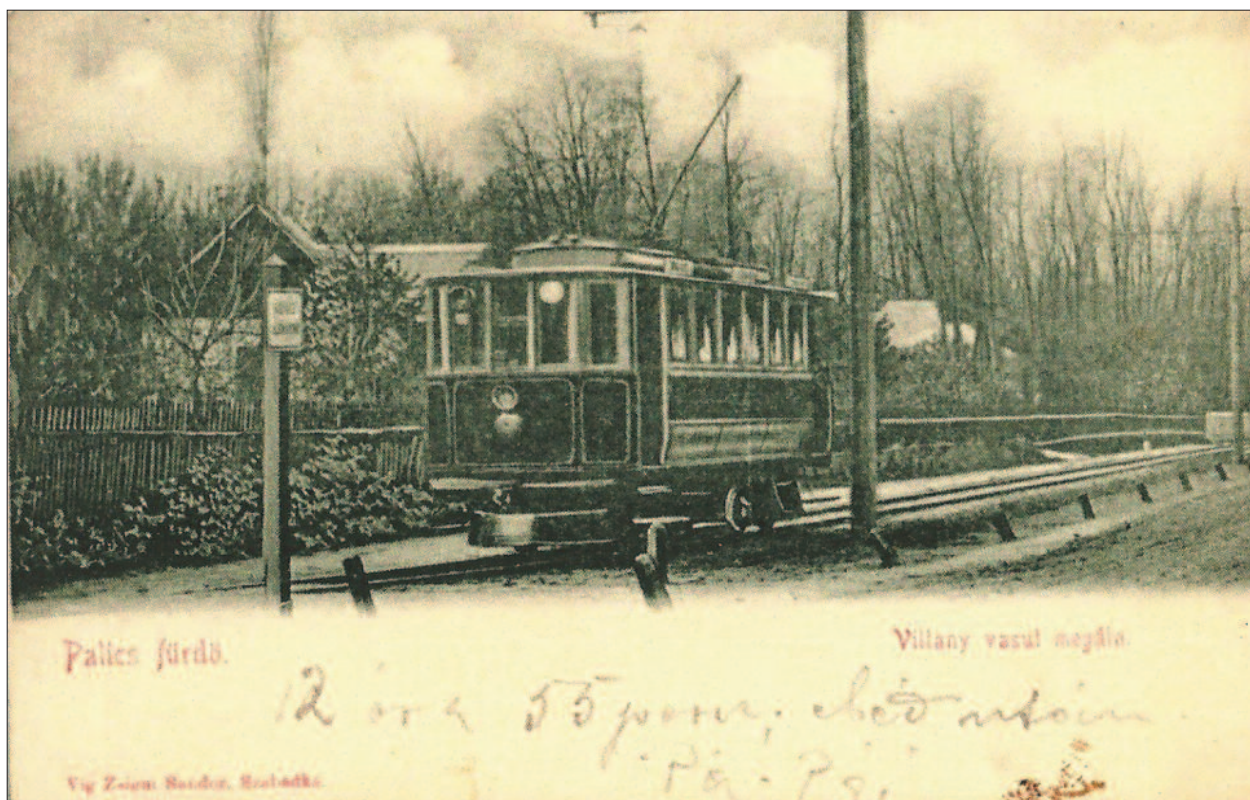
„Üdvözlét Palics-fürdőről. Indóház”

idősebb villamost csodálhatunk meg a következő képeslapon (3. ábra). A tó partján kialakított sétaút, a „korzó” mögötti erdős-ligetes környezetben a tóparti villák közül az egyik legszebb, a kastélyszerű, magas Vermes-villa, ismertebb nevén a Bagolyvár képe tűnik szembe az 1902 nyarán küldött képeslapon (4. ábra). A tó mozgalmas életét (csónakázók, vitorlások, hattyúk) hűen szemlélteti egy 1904 májusában postára tett színes képeslap (5. ábra). A kép bal oldalán az előbb már említett Vermes-villa, a Bagolyvár, jobb oldalán pedig az ugyancsak kastély benyomását keltő emeletes, toronyos Lujza-villa is jól megfigyelhető. A tóparthoz közeli Nagyszálloda és a Gyógyterem látható az 1914 nyarán írt képeslapon (6. ábra), az egyemeletes Nagyszálloda közelebbi képét a 7. ábrán bemutatott, 1912 nyarán feladott képeslapon tanulmányozhatjuk. A Trianon utáni időkben készült, szerb feliratú képes levelezőlapok a Gyógyterem bejáratát és díszes külső homlokzatát (8. ábra), valamint a tó felé tekintő gyönyörű épületegyüttesét (9. ábra) mutatják. Az utóbbi képen a gondosan kialakított park egy részlete is látható, az előtérben jobb oldalon a palicsi építkezések befejezésének a tiszteletére 1912-ben emelt „emlék-szökőkúttal”, amelynek három feliratos oldalán díszes keretben magyar, szerb és horvát nyelven Palics történetének rövid összefoglalója olvasható. Közvetlenül a szökőkút mögött a legkisebb szecessziós építményt, a „kecses” zenepavilont is megfigyelhetjük. (A képeslapok „bérmentesítésére” használt bélyegek arra utalnak, hogy mindkettő az 1920-as évek második felében készült.) A Gyógyterem, valamint a vendéglő és a kávéház



2. ábra

„PALICS FÜRDŐ – Főbejárat”



3. ábra

„Palics fürdő. Villany vasút megálló”



4. ábra

„Palics fürdő. Korzórészlet”



5. ábra

„Üdvözet Palicsról / Palicsfürdő korzórészlet”



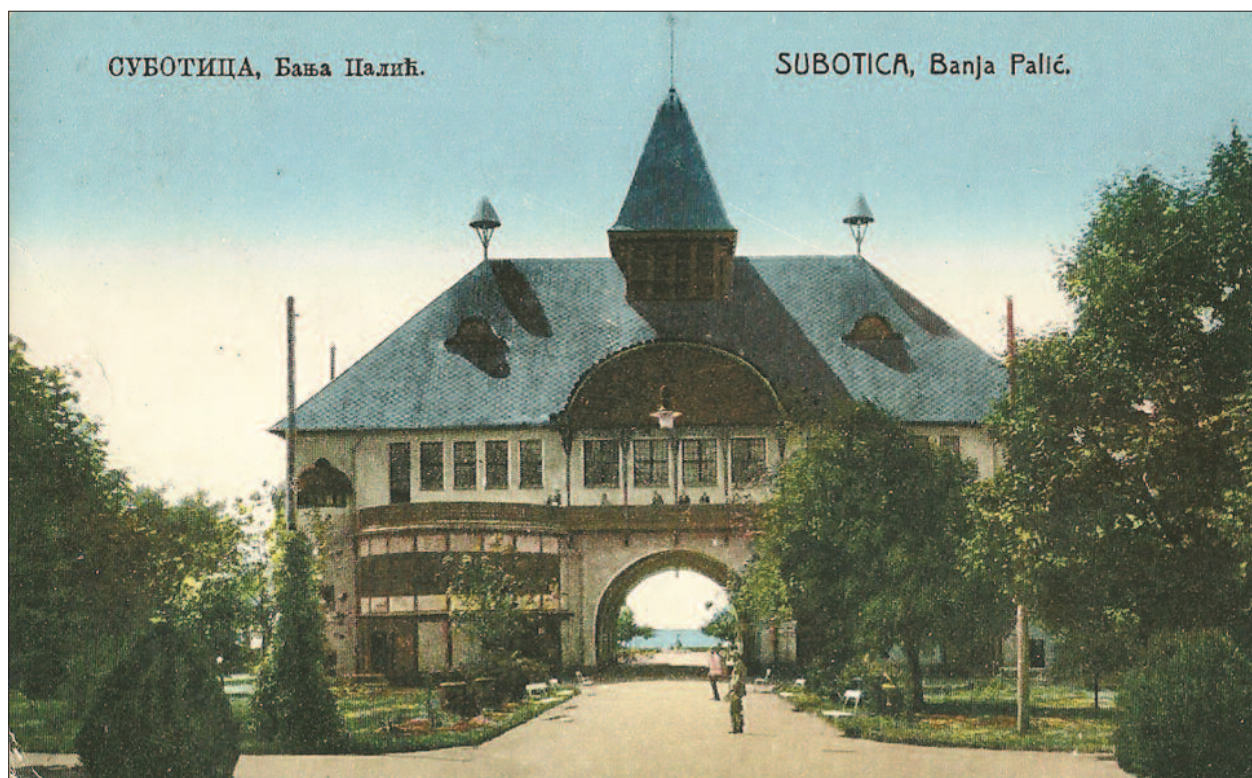
6. ábra

„Palicsfürdő. Nagyszálloda és gyógyterem”



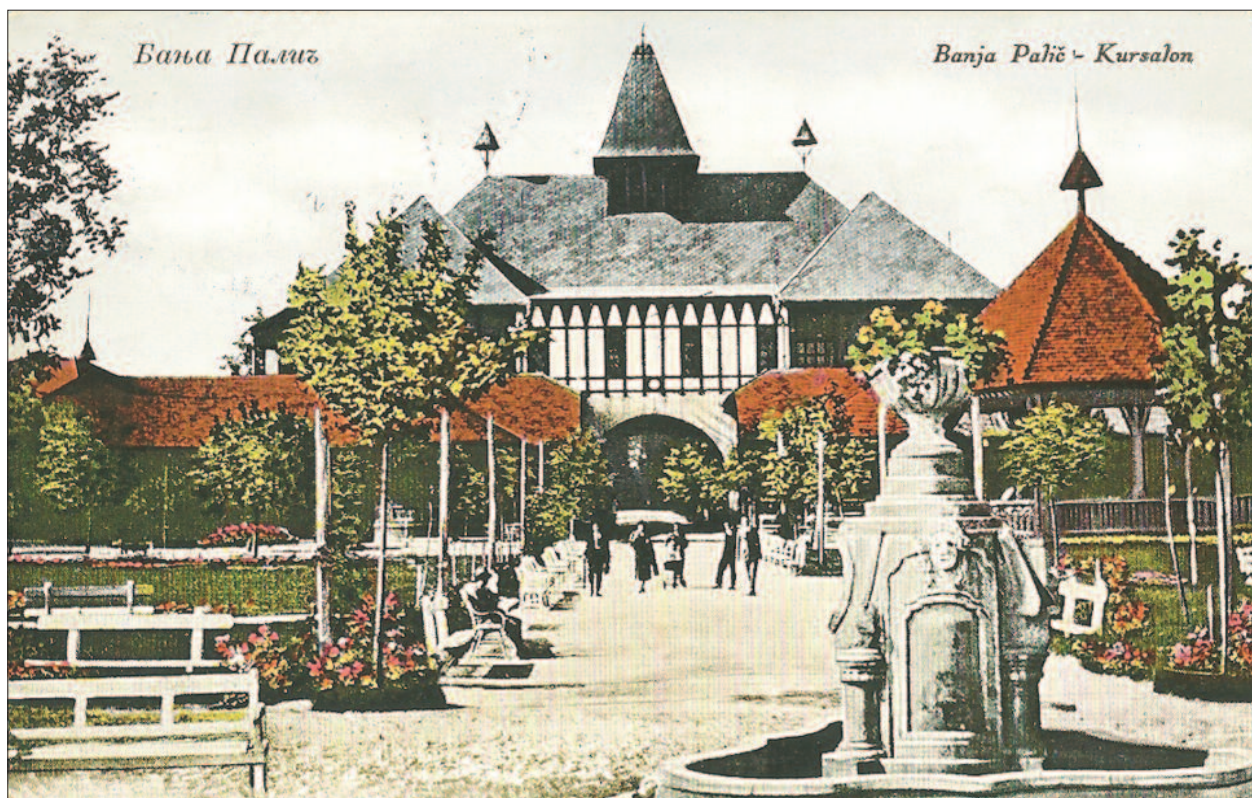
7. ábra

„Üdvözet Palićfürdőről. Nagyszálloda.”



8. ábra

„SUBOTICA, Banja Palić”



9. ábra

„Banja Palić – Kursalon”



10. ábra

„SUBOTICA, Banja Palić”



11. ábra
„Palics Füldő részlet”



12. ábra
„Női fürdő-uszoda. / Palics-füldő”



13. ábra

„Üdvözet Palicsfűrdőről. Férfi fürdő”

együttesét bemutató képeslap (10. ábra) is szerb feliratú, de már a Délvidék „visszatérése” után, 1941 nyarán írták és adták fel Palicsfűrdőn. (A vendéglő és kávéház szerényebb épületei a 9. ábrán is felfedezhetők.) A tóba benyúló móló végén lévő rendkívül egyszerű fa építményt (feltehetően csónakkikötőt) ábrázol az 1905 nyarán Árvaváraljára küldött képeslap (11. ábra). Az utolsó két képes levelezőlapon jellegzetes palicsi fürdőrésztelket figyelhetünk meg. A 12. ábrán látható „mesebeli faépítmény” a női fürdő épülete, előtte elegáns hölgyek álldogálnak, de kissé hátrább néhány fiú is „meghúzódik”. A lap az 1910-es évek elején készült. A 13. ábrán a férfifürdő ugyancsak fa épületeit látjuk, az előtérben két csónakkal és a tóban fürdő három vendéggel. A lapot 1905 szeptemberében adták fel a palicsi postán.

Köszönetnyilvánítás: A képeslapok fényképeinek elkészítéséért Tátrai Gábornak tartozom köszönettel.

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák

- A Pallas Nagy Lexikona. XIII. kötet. Pallas Irodalmi és Nyomdai Rt., Budapest, 1896.
- Boleman István: Magyar gyógyfürdők és ásványvizek. A Magyar Szent Korona Országai Balneológiai Egyesületének kiadványa, Budapest, 1892.
- Csiffáry Gabriella: Régi magyar fürdővilág. Helikon Kiadó, Budapest, 2004.
- Erdős József: Magyar fürdő-kalauz. Hatodik kiadás. Engländer és Társa Könyvnyomtató Műhelye, Tata, 1911.
- Jakó János: Gyógyfürdőink, ahol Csáth Géza – azaz dr. Brenner József – mint fürdőorvos dolgozott. MediArt 2008/4. 9–13.
- Magyar László: Palics történetének rövid áttekintése. (In: Évkönyv Szabadkáról.) Létünk. XV. évf., 166–174. old. Fórum Könyvkiadó, Újvidék. 1985.
- Magyar Nagylexikon. XIV. kötet. Magyar Nagylexikon Kiadó, Budapest, 2002.
- Papp Samu, Hankó Vilmos (szerk.): A Magyar Birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A Magyar Balneológiai Egyesület kiadványa, Budapest, 1907.
- Révai Nagy Lexikona. Az ismeretek enciklopédiája. XV. kötet. Révai Testvérek Irodalmi Intézet Részvénytársaság, Budapest, 1922.

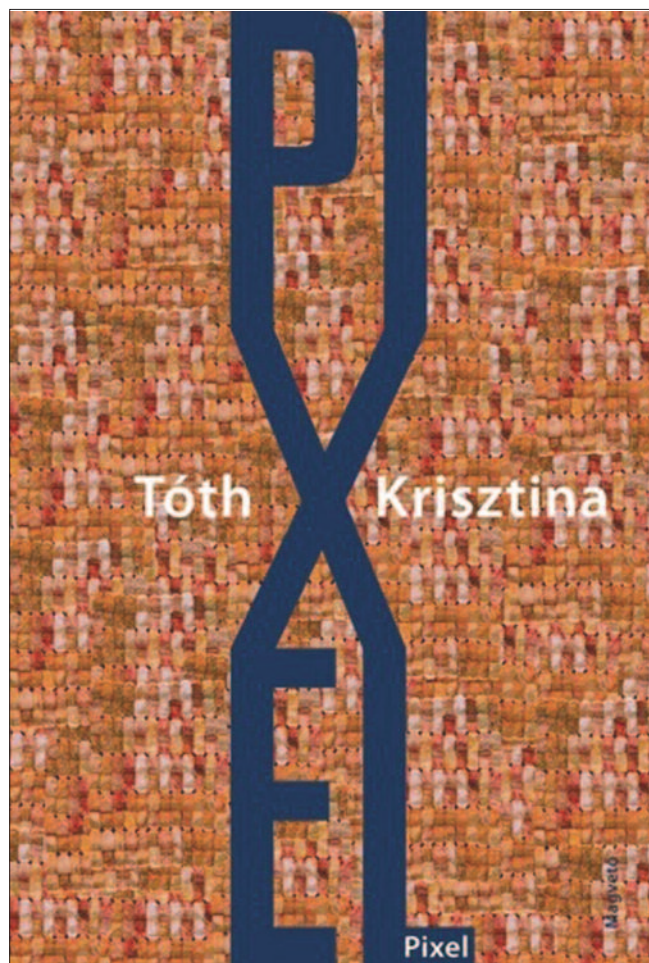
Tóth Krisztina: Pixel

Tóth Krisztina 1967-ben született magyar író, költő több könyvét, írását ismerem. Bármelyiket olvassuk, az a meggyőződésünk, hogy az író velünk él, ismeri a napi életünk kisebb-nagyobb eseményeit, az emberi természet különbözőségeit, az emberi kapcsolatok szépségeit, buktatóit, az emberi gyarlóságot. Ezeket tényszerűen tudja leírni úgy, hogy közben nem ítélkezik a visszasságok, az embertelen cselekedetek fölött, ezt az olvasóra hagyja. A természet vagy egy-egy helyszín Tóth Krisztina megjelenítésében az olvasó számára érezhetővé, érzékletessé válik.

„Pixel” című könyve rövid történetekből áll, egészségügyi végzettségűek számára külön érdekes, hogy minden történet egy-egy testrész köré épül. A történetek szereplőivel egészen hétköznapi események történnek, de olyan leírásban értesülünk ezekről, ami mind a mondatfűzésében, mind a jelzős szerkezetekben az olvasó rácsodálkozását váltja ki. Szülő-gyerek beszélgetés, házastársi unalom, munkahelyi utálat, szeretői háromszög banalitása – mind-mind egy-egy testrészhez kapcsolva, bemutatva, több, akár a mi életünk is lehetne.

Hogy felismerjük-e magunkat? Tanulunk-e belőle? Mindenkinek a saját belátására bízva ajánlom a könyvet elolvasásra.

Szűcs Gabriella



Tudta-e Ön?

A Magyar Tudományos Akadémia címerét maga Széchenyi István tervezte. Felhasználta az ő megrendelésére, Johann Ender osztrák portréfestő által, a magyar mágnes feleségéről, Crescence-ről készített allegorikus képmást. A grófné antik viseletben, nemes arcvonásokkal, mint a műveltség istenszónya áll az előtérben. A szörszerinti meghatározás szerint: „jobb karjával a magasba nyújtva a művelődés csészéjét amely felé a nemzet, hatalmas sas képében, kiterjesztett szárnyakkal közeledik. Az istennő bal karjával pajzsra támaszkodik, amelynek közepét Magyarország címere foglalja el, A címer mellett jobbra Minerva áll, amint a fátyol alatt veszteglő Pannónia leplét föltárja.” Az eredeti olajfestmény, Széchenyi ajánlakaént, ma is az MTA birtokában van.

Nincsen semmiféle évfordulója, de bármikor lehet szólni a francia ideggyógyásrról, akinek neve a a mozgásszervi fizikális vizsgálat során naponta elhangzik: „laszeg”. Ernest Chaerles Laségue Párizsban született 1816-ban, és a francia fővárosban is halt meg 1883-ban. Nevét kétségtelenül a nyújtott láb emeléskor kialakuló fájdalom tünetként való azonosítása tette emlékezetessé. A róla elnevezett tünetet 1864-ben írta le. Diák korában szegénységük folytán egy szobában lakott Claude Bernard-dal a Quartier Latinben. A klinikai tanulmányai alatt a híres ideggyógyász, Trousseau kedvenc tanítványa volt. 1847-ben Dél-Oroszországba küldték a kolerajárvány tanulmányozására. – Neurológusként igen széleskörű volt az érdeklődése. Például vannak, akik a paranoiát Laségue-betegségnek nevezik. De az biztos, hogy hysterical anorexia név alatt ő írta le először az anorexia nervosát. Cukorbetegség következtében halálozott el.

Elképzelhető, hogy a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum nem gondolt a 2020-ban bekövetkezett, a világot megrázó COVID 19 pandémiára, de mivel „Démoni ragály: A PESTIS” kiállítását 2007. október 30-tól egy éven át fenntartotta – „beletalált” a jövőbe. A rendkívül szemléletes kiállítás megnyitóján magam is részt vettem. A tartalmas Kiállításvezetőt lapozgatva elének rajzolódik a fekete halál három alakja. A nyirokcsomókat érintő bubópestis, a tüdőpestis és a ritkább szeptikus forma, mely 100%-ban halálos volt. Nemhogy semmiféle kezelése nem volt, de a kórokozóját, a Yersinia Pestis-t csak 1894-ben sikerült azonosítani. Viszont a járványügyi intézkedések kísértetiesen hasonlóak voltak a maiakhoz. Igaz a védekezésnek előfordultak drasztikus formái: Milánóban például a pestises betegeket befalazták a házaikba. A Velen-

cében kikötni szándékozó hajókat 40 napos karantén alá vetették. Szóval tudták, hogy kerülni kell a ragályos betegekkel való érintkezést. Viszont már biológiai fegyverként is használták a betegség áldozatait – a tatár seregek a Krím-félszigeti Feodosia ostrománál pestises hullákat katapultáltak a városba.

Centenáriumok

- Január 20-án volt 100 éve, hogy Pataki Ferenc, egy különleges zseni megszületett Dombóváron. E sorok följegyzője ifjú korában élőben halhatta a páratlan fejszámoló művészt, de mondhatjuk bűvészt. Csodagyerek volt, hiszen különleges képessége már 3-4 éves korában megmutatkozott. A legkülönbözőbb rendezvényeken, bármekkora közönség előtt, humorban pácolt előadás keretében, többjegyű számok összeszorítását fejben végezte el szédítő gyorsasággal. Megtanulva az idegen nyelveket, később külföldön is fellépett varietékban, televízióban. Tízjegyű számok szorzását, osztását végezte el könnyedén és hibátlanul. Valami speciális agyi képessége lehetett, de persze ahhoz, hogy a vizualizált számtani műveleteket ilyen tökélyre vigye, ahhoz nagy szorgalom is kellett. Nevetséges dolog, de műveleteinek ellenőrzése igen lassan ment, hiszen akkor még számológépek sem voltak.
- Annak idején a MediArt folyóirat is helyt adott (2008. 4. szám) a lelkes Minker Emil professzornak, hogy a szegedi egyetem eredetét Báthory István erdélyi fejedelem, majd lengyel királyig vezesse vissza. Azonban a valóság az, hogy ebben az évben lesz 100 éve, hogy a napfény városában az univerzitás megnyitotta kapuit. Tehát igaz, hogy nem akkor alapították, de akkor kezdte meg itteni működését. Kétségtelenül az intézmény Trianon miatt került Kolozsvárról ide, és kétségtelen, hogy a kolozsvári egyetem alapítólevelét 1581. május 12-én Báthory adta ki, mégpedig Vilnában, mert Litvánia nagyhercege is volt. Szegeden egyébként – mivel semmiféle előkészületről nem lehetett szó, természetesen igen mostoha körülmények között indult meg az oktatás.

Gömör Béla

Kotlán Beatrix (1959–2020)

„Bea, a mosolygós lány az immunológiai kongresszusokról, aki mindig sokat kérdez...”

Sokunkban ez a kép maradt meg Kotlán Beatrixról, aki több éve az Immunológiai Szemle szerkesztőbizottságának tagja volt. 1983-ban végzett az ELTE-n. 1983–2007 között az Országos Hematológiai és Immunológiai Intézetében dolgozott, ahol 1991-ben nyert PhD-fokozatot. 2008-tól 2020-ig az Országos Onkológiai Intézet volt a munkahelye. Több évtizedes kapcsolatai voltak amerikai intézetekkel, és számos multinacionális projektben vett részt. Összesen 10 külföldi és magyar kutatási pályázatot nyert. Csaknem 40 nemzetközi közlemény szerzője.

Bea az egyik legelkötelezettebb klinikai immunológuskutató, a transzplantációs és daganatimmunológia nemzetközileg is elismert szakértője volt. Egyrészt a szervátültetések kapcsán az antitestek szabályozó működését, rákkutatóként pedig a tumor-immunterápia lehetőségeit vizsgálta. Kezdetben a kiméramechanizmusokra és a tolerancia kiváltására koncentrált a transzplantált betegek körében, felismerve, hogy szükség van az immunsuppresszív kezeléssel járó szövődmények, valamint a krónikus rejekció tünetek kivédésére. Emellett intenzíven kutatta a citotoxikus T-limfocita prekursorok szerepét akut és krónikus GVHD-ben, csontvelő-transzplantáció során. Részt vett az éjszakai vesetranszplantációs ügyelet megerősítő munkájában is. Később sikeresen alkalmazott intravénás immunglobulin (IVIg) kezelést a rekurrens spontán abortusz kezelésére. Magyarországon elsőként indított el és dolgozott ki transzlációs kutatási programot a

reproduktív immunológia területén. Az IVIg-vel kapcsolatos tanulmányai vezettek oda, hogy az onkológiai immunterápia vizeire evezzen. Először egy új vizsgálatot fejlesztett ki tumor antigénköti antitestek meghatározására metasztatikus melanomában. Tumorimmunológiai technikákat dolgozott ki a malignus őssejtek nyomon követésére melanomában és más szolid tumorokban. Vizsgálta a tumorok és a B-sejtek közti kétirányú mechanizmusokat. Emlőrákban pedig új megközelítéssel kívánta meghatározni a daganatos sejtek jellegzetes membránszerkezetét. Kotlán Beatrix számos kollaborációjának eredményeként immunológiai reagenst fejlesztettek ki a mikrometasztázisok feltárására.

Kotlán Beatrix számos díjat nyert, melyek közül kiemelendő az IARC, French Association of Cancer Research, American Association of Cancer Research, NATO CLG LST, Harry J Lloyd Trust Award és Fulbright-ösztöndíjak.

A tudományon túl számos társadalmi és közéleti tevékenységet is végzett. Fellépett a női kutatók esélyegyenlőségéért. Emellett aktívan dolgozott a Rákellenes Ligában. Sportolóként évekig vezette a Liga Futó- és Gyalogló Körét. Emlékére 2020. júniusában a Liga megszervezte az első Kotlán Bea emlékfutást és gyaloglást.

Magam a mosolygós, mindig aktív lányt ismertem meg benne. Gyakran találkoztunk hazai és nemzetközi immunológiai kongresszusokon, ahol igen aktív volt mind az előadások, mind a diszkussziók terén.

Kedves Bea, nyugodj békében!

Szekanecz Zoltán



ERELZI[▽] (ETANERCEPT)

A HARMADIK TNF- α GÁTLÓ A SANDOZTÓL¹
VERSENYBEN A BETEGEKÉRT²

KLINIKAI VIZSGÁLATTAL BIZONYÍTOTT HATÁSOSSÁG ÉS BIZTONSÁGI PROFIL^{3,4,5}
A SENSOREADY TOLL EGYSZERŰ, KÖNNYŰ HASZNÁLATOT BIZTOSÍT⁶

A VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK SZERINT
A BIOLÓGIAI TERÁPIÁS NÖVÉREK **90%-A**
AJÁNLANÁ A SENSOREADY PENT
AZ RA-S BETEGEK SZÁMÁRA⁶

A BETEGEK **86%-A** EGYETÉRT, HOGY
A SENSOREADY PENT EGYSZERŰBB
HASZNÁLNI, MINT A REFERENCIA
ETANARCEPTÉ⁶



[▽] Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentenek bármilyen feltételezett mellékhatást az OGYÉI-nak az online közzétett bejelentőlapon, a letölthető bejelentőlapon (https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat-bejelentolap2015_MG2.pdf) az adr.bax@ogyei.gov.hu e-mail címen, a (+36) 1 886-9472 faxszámon vagy az OGYÉI, 1372 Budapest, Pf 450. levelezési címen.

Irodalom:

1. www.ogyei.gov.hu
2. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2730/fojlok/EMMI_szakmai_iranyelv_rheumatoid_arthritis.pdf
3. von Richter O, et al. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes Br J Clin Pharmacol. 2017;83:732-41.
4. Griffiths CEM, et al. The EQUALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis J Dermatol. 2017;176:928-38.
5. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. RMD Open 2018;4:e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757
6. Tischer B and Mehl A. Patients' and nurses' preferences for autoinjectors for rheumatoid arthritis: results of a European survey Patient Preference and Adherence 2018; 12: 1413-1424.

Erelzi® 50 mg (etanercept) 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:** Erelzi 50 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. Erelzi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban; Bruttó fogyasztói ára: 192 875 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 gyógyszertervező; végleges: Publikus gyógyszertervező – lakossági tájékoztató.

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

A dokumentum lezárásának időpontja: 2021. február 18. • SER825/02.21

SANDOZ A Novartis
Division

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


Erelzi
etanercept

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

Roche

MIKOR KEZDJÜK
EL A RoACTEMRA
KEZELÉST?*

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 tumor nekrosis faktor (TNF) antagonisták kezelésére. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Dokumentum zárásának időpontja: 2021.01.22.

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

Roche

További információ:

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.

Tel: 06-23-446 800

Fax: 06-23-446 860

Email: hungary.medinfo@roche.com

Internet: www.roche.hu

M-HU-00000224