

XIII. ÉVFOLYAM 4. SZÁM 2021. DECEMBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

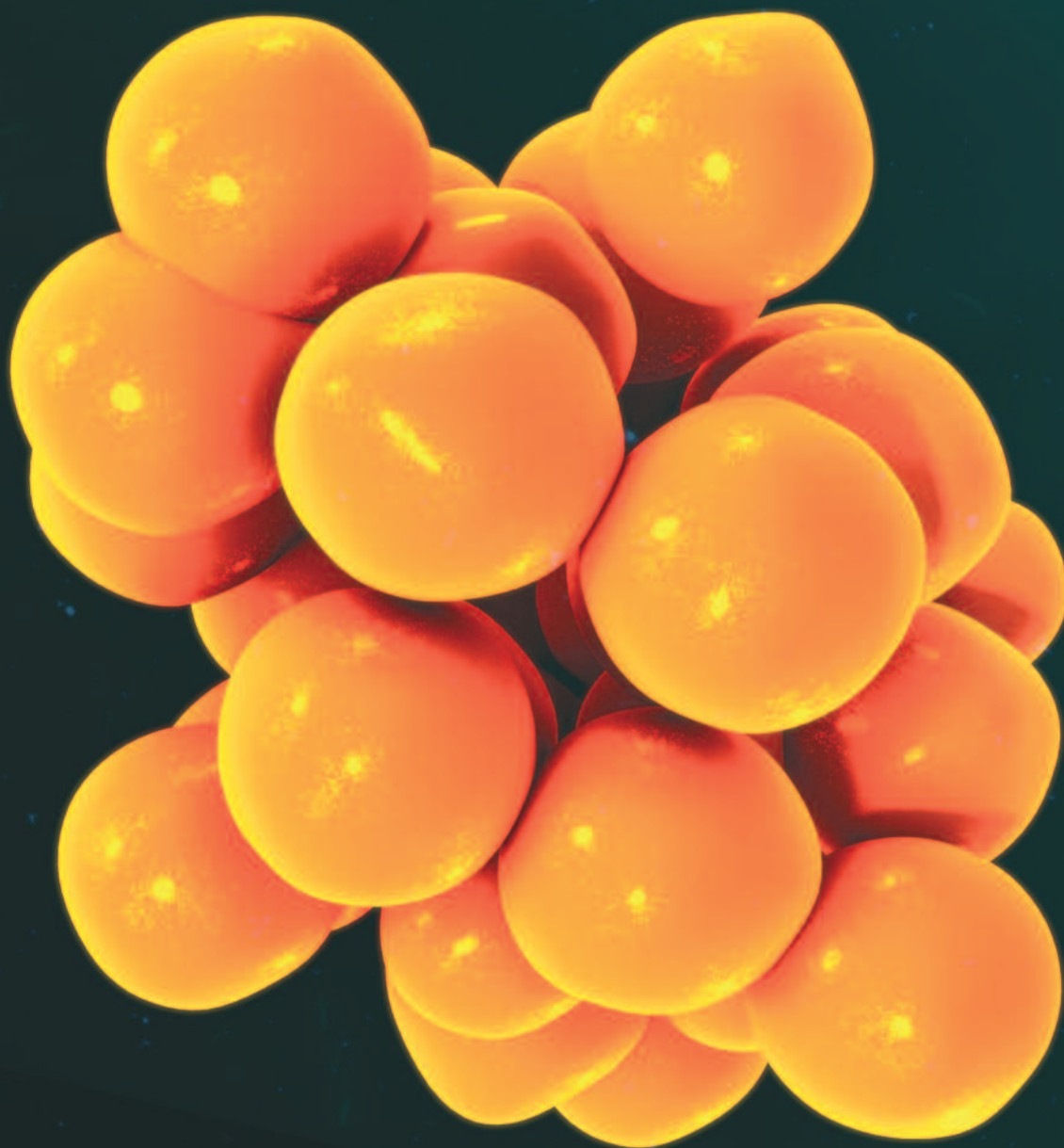
NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



SARS-CoV-2 elleni terápiás antitestek

SARS-CoV-2 immunválasz és a vakcinációindukált védelem

Szisztémás szklerózis terápiája

2-es típusú gyulladás

Gyulladásos bőrbetegségek terápiája

Szeropozitív NMOSD kezelése

ISSN 2061-0203

ELÉRHETŐ

XELJANZ®

[tofacitinib-citrát]

11 mg retard tabletta

Kényelmes NAPI EGYSZERI ADAGOLÁS

**XELJANZ 11 mg
retard tabletta**



Referencia: 1. XELJANZ® Alkalmazási előírás, 2021. 08.20.

Xeljanz® 11 mg retard tabletta

Hatóanyag: 11 mg tofacitinibnek megfelelő tofacitinib-citrátot tartalmaz retard tablettaként
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Terápiás javallatok:

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

Arthritis psoriatica (PsA): A tofacitinib metotrexáttal kombinálva az aktív arthritis psoriatica (PsA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegek-nél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszerrel (DMARD-dal) végzett korábbi kezelésre.

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

Szájon át történő alkalmazásra. Tilos összetörni, részekre osztani vagy elrágni.

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-epvcar-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 árt, 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

POBOZSNYI ÁGNES

Szerkesztőbizottság

**ANTAL-SZALMÁS PÉTER • BALOG ATTILA • BALOGH PÉTER • BÁLINT PÉTER • BERKI TÍMEA • BODOLAY EDIT • BOLDIZSÁR FERENC • BUZÁS KRISZTINA
CONSTANTIN TAMÁS • CSIKI ZOLTÁN • ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS • GÁCSE ATTILA • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • GRIGER ZOLTÁN
HELYES ZSUZSANNA • HODINKA LÁSZLÓ • HUNYADI JÁNOS • JÓZSI MIHÁLY • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ
LÁNYI ÁRPÁD • MÓCSAI ATTILA • NAGY ESZTER • NAGY GÁBOR • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ • NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • NÉMETH TAMÁS
PÁZMÁNDI KITTI • PÉNTÉK MÁRTA • PÓS ZOLTÁN • PROHÁSZKA ZOLTÁN • RAJNAVÖLGYI ÉVA • SÁRMAI GABRIELLA • SÍPKA SÁNDOR • SZAMOSI SZILVIA
SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA • SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • TARR TÜNDE • 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

Borítótér, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

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

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

Felelős vezető: **VÉRTESE GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK/REVIEW ARTICLES

SARS-CoV-2 elleni terápiás antitestek a COVID-19 kezelésében/Therapeutic antibodies against the SARS-CoV-2 virus in the treatment of COVID-19 5

Szekanecz Zoltán, Vályi-Nagy István

A SARS-CoV-2 aktivált adaptív immunválasz és a vakcinációindukált védelem komponensei/ SARS-CoV-2-activated adaptive immune response and vaccination-induced protection 20

Prechl József, Szöllősi Attila, Koncz Gábor

A szisztémás sclerosis terápiája/Treatment of systemic sclerosis 30

Szűcs Gabriella, Horváth Ágnes, Bodoki Levente, Falcsik Rebeka, Gyetkó Zsuzsa, Szekanecz Zoltán, Szamosi Szilvia

„Harmadik típusú találkozás” a 2-es típusú gyulladásal/”Close encounter of the third kind” with type 2 inflammation 41

Tóth Márta, Dajnoki Zsolt, Szegedi Andrea, Bácsi Attila

Új típusú terápiák gyulladásos bőrbetegségekben/Novel therapies in inflammatory skin diseases 51

Steuer-Hajdu Krisztina, Várvölgyi Tünde, Szegedi Andrea

SZEMLE/FROM THE LITERATURE

Új kezelési lehetőség szeropozitív NMOSD-ben: az IL-6 receptorantagonista satralizumab/D. M. Paton: Satralizumab: an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder 64

Rózsa Csilla

KALEIDOSZKÓP/KALEIDOSCOPE 68

Kovács Attila

KULTÚRKÖR/CULTURAL CORNER

Első világháborús felvidéki magyar katonai kórházak (ahogy emléküket a tábori postai levelezőlapokon, leveleken látható bélyegzőlenyomatok megőrizték/Upper Hungarian military hospitals during the First World War 72

Jakó János

A Santa Maria degli Angeli/The Santa Maria degli Angeli 80

Krutsay Miklós

KÖNYVBEMUTATÓ/BOOK REVIEW 86

Szekanecz Zoltán

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 88



Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Negyedik hullám... Sajnos még mindig velünk van a koronavírus-pandémia. Csak reménykedni tudunk, hogy előbb-utóbb megszabadulunk tőle. Az immunológus egyet lehetőségeihez mérten infor-

málja a szakavatott olvasótábort és a széles közönséget. Az Immunológiai Szemle, más témák mellett, rendszeresen ad híradást a COVID-19 újdonságairól.

Ennek megfelelően, az idei 4. lapszám első cikkében Vályi-Nagy István professzorral (Budapest) az új SARS-CoV-2 vírus elleni terápiás antitestek, a passzív immunterápiának a kérdéskörét boncolgatjuk. A betegség korai szakaszában igen hatékonyak ezek az ellenanyagok. Szintén a COVID-19 témakörében Prechl József (Budapest) és Koncz Gábor debreceni munkacsoportja a vírus elleni adaptív immunválasz részleteit tekintette át, amelynek mind a vírusfertőzés, mind a vakináció vonatkozásában jelentősége van. 2021-ben lapunk négy száma a szisztémás sclerosisról (scleroderma) közölt cikkorozatot. Ennek negyedik darabja, Szűcs Gabriella professzornő és munkatársai (Debrecen) tollából a kezelésről szól. Szintén a debreceni immunológiai munkacsoport képviselői, Tóth

Márta és munkatársai a 2-es típusú, az allergiás betegségekben kiemelt szerepet játszó immunválasz hátterét foglalják össze. Steuer-Hajdú Krisztina és munkatársai (Debrecen) pedig a gyulladásos bőrbetegségek új célzott terápiájának aspektusait tekintik át.

Az öt összefoglalót követően irodalmi referátumot mutatunk be. Rózsa Csilla (Budapest) a neuromyelitis optica betegségcsoport egyik újabb kezelési lehetőségét mutatja be. A Kaleidoszkóp rovatot Kovács Attila professzor (Kiskunhalas) indította el. Most egy téli csokrot nyújt át a kedves olvasóknak. A Kultúrkör rovatban két állandó szerzőnk közül Jakó János (Nyíregyháza) tollából az első világháborús Vöröskeresztes katonai intézményeket bemutató sorozat következő részét közöljük, Krutsay Miklós (Ajka) pedig a Santa Maria degli Angelit mutatja be. A rovatot Bély Miklós és Apáthy Ágnes új könyvének recenziója zárja.

A bevezető sorokhoz kapcsolódva valóban csak annyit kívánhatok, minél hamarabb érjen véget a járvány, és végre mindenki visszatérhessen megszokott napi életébe. Addig is, akár a munkahelyen, akár „home office”-ban, forgassák haszonnal újabb lapszámunkat. Magam és a szerkesztőség nevében továbbra is jó egészséget, kitartást, sikeres és boldog új évet kívánok mindannyiunknak.

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

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 száma: 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_gyogyfurdo_tamogatasi_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

SARS-CoV-2 elleni terápiás antitestek a COVID-19 kezelésében

SZEKANECZ ZOLTÁN,¹ VÁLYI-NAGY ISTVÁN²

¹ Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen;

² Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

A COVID-19 több szakaszból áll. A vakcina véd a fertőzés ellen, de a már fertőzötteket gyógyszeresen kezelni kell. Más antivirális gyógyszerek mellett a passzív immunizáció jelenthet hatékony megoldást. A rekonvaleszcens plazmának számos hátránya van. A terápiás monoklonális antitestek a vírus S fehérjéjének RBD szakaszához kötődve megakadályozzák a vírus sejtbe jutását. Számos antitestet fejlesztettek intravénás, intramuscularis, sőt intranasalis alkalmazásra. Preklinikai és klinikai vizsgálatokban több mint 200 molekula áll fejlesztés alatt. Ebből az I-II-III. fázisú klinikai vizsgálatban több mint 20 antitest van. Két antitest-koktélt veszélyhelyzeti alkalmazásra engedélyeztek már. Nagyon fontos, hogy felnőtteknél, korai fertőzés esetén, amikor a betegnek magas a rizikója súlyos COVID-19 betegségre, gondoljunk ezen terápiás antitestek alkalmazására. Egyes készítmények a betegség megelőzésében is szerepet kaphatnak.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, COVID-19, terápiás antitestek, S-fehérje, receptor-kötő régió, rekonvaleszcens plazma, profilaxis

THERAPEUTIC ANTIBODIES AGAINST THE SARS-COV-2 VIRUS IN THE TREATMENT OF COVID-19

COVID-19 has several stages. Vaccination protects against infection, but those who are already infected should be treated with antiviral agents. In addition to other antiviral drugs, passive immunization may be an effective solution. Reconvalescent plasma has several disadvantages. Therapeutic monoclonal antibodies bind to the RBD portion of the S protein of the virus and thus prevents the virus from entering the cell. Many therapeutic antibodies have been developed for intravenous, intramuscular, and even intranasal administration. More than 200 molecules are under development in preclinical and clinical trials. There are more than 20 antibodies in a phase I-II-III clinical trials. Two antibody cocktails have already received emergency use authorization. It is very important to consider the use of these therapeutic antibodies in adults with an early infection when the patient is at high risk for severe COVID-19 disease. Some of them may be used for the prevention of the disease as well.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, therapeutic antibodies, S protein, receptor binding domain, convalescent plasma, prophylaxis

Bevezetés

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 több szakaszra osztható, amely meghatározza a klinikai lefolyást, a diagnosztikus teendőket és az alkalmazott terápiát is [1–3]. Ezzel kapcsolatban a közelmúltban terápiás ajánlást fogalmaztunk meg [4]. Összességében az I-IIa. szakasz az egyre csökkenő mértékű virális szakasz, amiben elsődleges a vírusfertőzés és az általa okozott általános és légzőszervi tünetek. Ebben a fázisban az antivirális gyógyszeres kezelés (favipiravir, remdesivir, vírusellenes antitestek, rekonvaleszcens plazma) az elsődleges. A IIb-III. szakaszokban a citokinvihar és szisztémás gyulladás következtében már egy vírustól független betegségszakasz jelentkezik, amikor a gyulladás és a trombotikus események dominálnak. Ekkor, megfelelő kezelés hiányában, sokszervi károsodás és elégtelenség alakulhat ki,

mely akár halálhoz is vezethet. Ebben a fázisban elsősorban a gyulladásellenes és antitrombotikus kezelésnek van létjogosultsága [1–4]. A folyamat lezajlása után az esetek 30–40%-ában alakul ki a posztakut COVID-19 időszaka, amelyről szintén részletes hazai összefoglaló jelent meg [5]. Nagyon fontos, hogy a megfelelő terápiát a megfelelő szakaszban alkalmazzuk, mert nagy klinikai vizsgálatok alapján az antivirális szerek a IIb-III., a gyulladásellenes kezelések az I-IIa. szakaszokban kevésbé hatékonyak [2–4, 6].

Ebben az összefoglalóban az egyre nagyobb teret nyert, a COVID-19 igen korai szakaszában, illetve a prevencióban alkalmazható, rendkívül hatékony vírusellenes terápiás antitestekkel kapcsolatos legfontosabb információkat tekintjük át.



A vírusfertőzéstől a gyulladásos szervkárosodásig – röviden

Mai tudásunk szerint a SARS-CoV-2 vírus tüskefehérjéje (spike [S] proteinje), illetve annak ún. receptorkötő doménje (receptor-binding domain, RBD) révén kötődik a tüdő alveoláris sejtjein és más sejteken kifejeződő angiotenzin-konvertáz enzim 2 (ACE2) felszíni receptorhoz [1, 7, 8]. A fertőzött sejt citoplazmájában a vírusból az RNS kiszabadul, ami teret enged a vírusreplikációnak. A sejtől aktív transzport révén kikerülő virális antigénpeptideket antigén-prezentáló sejtek prezentálják a major hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekulák révén. Mindez aktiválja a sejt és humoralis immunválaszokat is. A celluláris válasz során az effektor citotoxikus T-sejtek (TC) nagy mennyiségű gyulladásos mediátort termelnek. A helper T-sejtek (TH) aktiválják a B-sejteket és a humoralis immunitást, antitestek termelődését, amit a diagnosztikában felhasználunk [9–11].

Ami az adaptív immunválaszt kísérő sejt eltéréseket illeti, a vírus az immunsejteket is megfertőzheti. A monocytá/macrophagok is expresszálják ACE2-t [12]. A vírus tüskefehérjéje révén kötődik monocytákhoz, és aktiválja az NF- κ B-mediált útvonalat és a kemokintermelést [13]. A vírus stimulálja a monocyták receptor aktivátor nukleáris faktor κ B ligand (RANKL) expresszióját, az osteoclastogenezist és ezáltal a csontreszorpciót [12]. A pulmonalis epithelsejtek szabályozzák a szöveti macrophagok és DC-k funkcióit is [14]. Ami a lymphocytaikat illeti, a lymphopenia gyakran az első laboratóriumi jele a SARS-CoV-2 fertőzésnek. Mind a keringő CD4⁺, mind a CD8⁺ T-sejtek száma jelentősen csökken COVID-19 betegségben [15, 16]. Az összes T-sejtszám 800/ μ l, a CD8⁺ T-sejtszám 300/ μ l és a CD4⁺ T-sejtszám 400/ μ l alá csökkenése korrelációt mutat a halálozással [15, 16]. Nem egyértelmű, de felmerül a vírus direkt hatása ezekre a sejtekre, valamint a nyirokszervekre, így a lépére is [15, 16]. A beindult gyulladás során termelt interleukin 6 (IL-6) és más cytokinek gátolják a fiziológias T-sejt-aktivációt [10, 14, 17, 18]. Az alveoláris epithelsejtek által termelt IL-6 és IL-8 gátolja az adaptív immunválaszt, így a T-sejtek „priming” funkcióját, valamint a DC-k és macrophagok patogéneket eltakarító képességét [14, 15, 17]. Az adaptív immunválasz és a szöveti károsodás összefüggésére utal, hogy 18 COVID-19-ben elhunyt beteg boncolása során nyert szövetmintákban a T-sejtek és különböző T-sejt-alosztályok kifejezett infiltrációját mutatták ki a tüdőben [19].

A SARS-CoV-2 fertőzés kapcsán, csakúgy, mint más infekciók után (pl. Epstein-Barr vírus, cytomegalovírus, parvovírus B19, hepatitis B és C vírusok) autoimmun jelenségeket, sőt betegségeket írtak le [20]. Ami az autoimmunitás patogenezisét illeti, legalább 30 olyan epitópot (hexapeptidet) ismerünk, amelyek mind a SARS-CoV-2 S proteinjében, mind az emberi fehérjékben megtalálhatók, és ezért teret enged a keresztreaktivitás (molekuláris mimikri vagy bystander aktivá-

ció) révén az autoimmunitás kialakulásának [20]. A keresztreaktivitás következtében egyrészt számos autoantitest termelődik, másrészt autoreaktív T-sejtek aktiválódnak [21]. Ennek a molekuláris mimikrinek a klinikai manifesztációk kialakulásában is szerepe lehet. Úgy tűnik, a SARS-CoV-2 egyes fehérjeiben található peptidok a tüdő alveoláris surfactant fehérje peptidjeivel is keresztreakciót mutathatnak [22]. Emellett a felfedezett hexapeptid keresztreaktivitásoknak szerepe lehet a COVID-19-t és a posztakut COVID-19 szindrómát kísérő klinikai tünetekben is [5]. Például az egyik hisztón-lizin metiltranszferáznak idegfejlődési zavarokban, görcsökben és viselkedészavarokban lehet szerepe, míg az IL-7 központi szerepet játszik az immunregulációban, és hiánya súlyos lymphopeniához vezet [20].

A SARS-CoV-2 vírus a légutak, a bélfal epithelsejtjeit megfertőzve aktiválja az NLRP3 inflammaszómát és az NF κ B jelátvitelt. Ez a két mechanizmus alapvető a természetes (autoinflammáció), adaptív immunrendszer aktiválása és a szöveti károsodáshoz vezető, a COVID-19 szempontjából alapvető citokinvihar és szisztémás gyulladás vonatkozásában [3, 23, 24]. A COVID-19 IIb-III. fázisára jellemző, itt részletesen nem tárgyalandó citokinvihart a proinflammatorikus cytokinek, elsődlegesen az IL-6, IL-1, IL-2, tumor necrosis faktor α (TNF- α) és interferon γ (IFN- γ) fokozott termelődése kíséri [3, 24, 25]. A citokinvihar mellett fontos az ún. bradikinin-vihar is [26]. A bradikinin termelését az ACE2 stimulálja és az ACE bontja. Mivel az ACE2 a vírus sejt felszíni receptora, SARS-CoV-2 fertőzésben a vérben és a szövetekben is megnő az ACE2 koncentráció, aminek fokozott bradikininintermelés a következménye [24, 26].

A szöveti, szervi károsodás és tünetek kialakulásában a fent említett immunológiai, gyulladásos események mellett alapvetőek a részben ezek következtében kialakuló mikrovaskuláris és tromboemboliás jelenségek. A vírusfertőzés és a gyulladás aktiválja az endothelsejteket és thrombocytaikat, a komplementrendszert és következményesen a koagulációs kaskádokat. Ezért a szervek károsodását okozó mikrothrombusok végső soron, a vírusfertőzés direkt hatása mellett, szintén a szisztémás gyulladás következményei [27–29].

A SARS-CoV-19 fertőzés, az adaptív immunrendszer aktiválódása, majd a szisztémás gyulladás és a tromboemboliás események következtében sokszervi károsodás jön létre. A szervi manifesztációk közül leginkább a légutak és a gyomor-bélrendszer érintettsége (epitheliális struktúrák) emelhető ki, hiszen a vírus az epithelsejtekben szaporodik, és a gyulladás is a hámsejteket teszi tönkre [24]. A fokozódó láz a fertőzés és az autoinflammáció következménye. A tüdő alveolitis ARDS felé halad. Közben száraz, majd produktív köhögés, torokfájás, majd fulladás, vérköpés jelentkeznek. A gasztrointesztinális rendszer tüneteiként hányinger, hányás, hasmenés lépnek fel. A központi idegrendszer részéről fejfájás, zavartság, tudatvesztés, a szaglás és ízérzés elvesztése, stroke, meningoencephalitis emelhető ki. A kardiovaszkuláris tünetek, mint láttuk, részben a bradikininvihar következmé-

neyei. Romló májfunkció (SGOT) és vesefunkció (oliguria, haematuria, proteinuria, hypotensio) kísérik a folyamatot [24, 30, 31].

A klinikai kimenetel szempontjából nyilván a viraemia és a vírusfertőzés mértéke (viral load) fontos tényező. De a kifejezettebb citokinvihar, thromboemboliás manifesztációk is rontják a prognózist. Ezért sem szabad sokáig várni lázas állapotban, mert a sokszervi károsodás pár nap alatt kialakulhat [3, 24].

Végül feltételezik a vírusfertőzés direkt hatását a posztakut COVID-19 szindróma kialakulásában is. A posztakut COVID szindróma az akut betegséget követő 4–12 hét szubakut, tünetes szakasz, valamint az ezt követő krónikus poszt-COVID időszak együttesét jelenti. A maradandó kórkép különböző általános tünetekkel és szervi (pulmonális, kardiovaszkuláris, neuropszichiátriai, endokrin, mozgásszervi, bőrgyógyászati, renális) manifesztációkkal jár [5, 32]. Patológiai szempontból a tüdő gyulladásában és károsodásában virális tényezők is részt vesznek [5, 32]. A vírust kimutatták az elhalt betegek kétharmadának szívében is [33]. Más típusú koronavírusok esetén sikerült kimutatni virális elemeket az agyban is [34], de a SARS-CoV-2 esetében nincsenek még ezt megerősítő adatok. Mindenesetre a vírus direkt módon károsítja a vér- és vér-liquor gátakat, ami kedvez a neuroinflammációnak és a vaszkuláris károsodások kialakulásának [27, 35]. A vírus a széklettel tartósan ürül: a vírus RNS-t a fertőzés kezdetét követő 28 nappal is észlelték a székletben [36]. A COVID-19 potenciálisan megváltoztatja a bélmikrobiomot, és az opportunista fertőző baktériumok relatív felszaporodása figyelhető meg [37]. Mindezek miatt a gyógyulás után 1–10%-ban hasmenés marad fenn [38, 39]. A SARS-CoV-2 vírust izolálták a veseszövetből is [40]. Szubklinikus diabéteszt a vírusfertőzés is aktiválhat, de az inzulinrezisztencia leginkább másodlagosan, a gyulladás következtében alakul ki [41].

A passzív immunizáció lehetőségei COVID-19-ben

Rekonvaleszcens plazma terápia

Annak ötlete, hogy mikrobiális ágensek, toxinok ellen szérumot vessenek be, Paul Ehrlichtől származik, aki több mint 125 évvel ezelőtt diphtheria toxinnal immunizált állatokból terápiás szérumot készített [42]. Ma a passzív immunizáció emberi vagy állati vérkészítmények felhasználásával végezhető el. Az immunizált állatokból nyert poliklonális antiszérum egyik hátránya az esetleges szérumbetegség, főleg ismételt alkalmazás esetén. Ilyenkor az állati eredetű antitestek ellen a recipiens immunválaszt generál [43].

Ezt a hibát küszöböli ki a humán rekonvaleszcens plazma. Az adott betegségen átesett, magas titerű ellenanyagot tartalmazó humán plazma precíz szűrést követően (antitestkoncentráció, neutralizáló kapacitás, kontamináció) hatékony

lehet a vírusfertőzések ellen is. Korábban influenza, Ebola vírus és más koronavírusok ellen is sikerrel alkalmaztak rekonvaleszcens plazmaterápiát (RPT) [44]. Már ezek a próbálkozások is igazolták, hogy az RPT korán, nem sokkal a vírusfertőzést követően lehet hatékony, míg súlyosabb, elhúzódó fertőzésben és az ennek következtében kialakuló szisztémás gyulladás során kevésbé [4, 44]. A neutralizáló antitesteket magas titerben tartalmazó plazmára van szükség, az ellenanyag-koncentráció azonban egyénenként jelentősen ingadozik [4, 44].

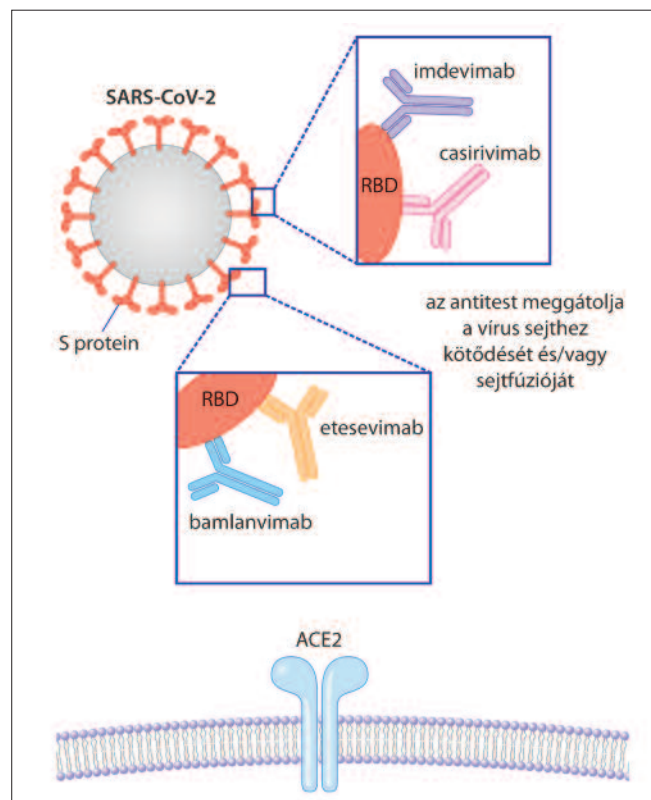
Az RPT alapvetően két útvonalon hat: a patogén neutralizációja és antitestes effektor mechanizmusok révén [44]. Igen ritkán azonban a patogénspecifikus antitestek az ún. antitestfüggő serkentés (antibody-dependent enhancement, ADE) révén fokozhatják a virulenciát. Az ADE mechanizmusa egyrészt az, hogy az antitestek az immunsejtek Fc γ -receptorain keresztül serkentik a vírus sejtbe jutását és replikációját. Másrészt az Fc-receptorokon keresztül aktiválódó effektorfunkciók és immunkomplex-képződés is kiválthat ADE-t [45]. Légúti vírusok esetében az ADE fokozódó tüdőbetegséget okozhat [45]. Az ADE a SARS-CoV-2 fertőzés esetében egyelőre inkább teoretikus. A koronavírusok ugyanis nem képesek a hematopoetikus sejtekben szaporodni [46], és egyelőre nincs bizonyítékunk arra, hogy a COVID-19 során ADE zajlana [45]. Az RPT használatának másik korlátja, hogy a betegségen átesett donoroknak legalább két hete tünetmentesnek kell lennie, és mint említettük, a plazmának anti-SARS-CoV-2 antitesteket magas titerben kell tartalmaznia. Mindez korlátozza a donorok számát [47]. Korábbi tapasztalatok kapcsán a SARS epidémia idején lefolytatott legnagyobb, 80 beteget magában foglaló vizsgálatban a 14 napon belül alkalmazott RPT szignifikánsan klinikailag és a halálozást tekintve is hatékonyabb volt, mint két hét elteltével [48]. A COVID-19 idején is a 14 nap lett az optimális terápiás ablak [3, 6].

Ami az RPT COVID-19-cel kapcsolatos klinikai tapasztalatait illeti, bevezetését az indokolta, hogy COVID-19 betegekben a SARS-CoV-2 elleni IgG magasabb plazmaszintje alacsonyabb halálozással járt együtt [49]. A viszonylag kis számú, megbízható klinikai vizsgálatban a RPT csökkentette a vírusterhelést, javította az oxigenizációt, a radiológiai képet és esetenként a túlélést is [50, 51]. Enyhe fertőzések esetében, idősokban, korán alkalmazva meggátolta a betegség progresszióját [52, 53]. Súlyos, előrehaladott COVID-19 pneumóniában azonban nem javította a klinikai státuszt és a mortalitást [54, 55]. A legnagyobb, több mint 10 ezer hospitalizált betegben végzett RECOVERY vizsgálatban az RPT nem javította a mortalitást és az egyéb klinikai kimeneteli mutatókat [56]. Az Európai Reumatológiai Társaságok Szövetsége (EULAR) immunoglobulin-deficiens betegekben ajánlja ezt a kezelési módot [57]. A hazai terápiás ajánlás is kiemeli, hogy a RPT korai szakaszban lehet hatékony [4].

Neutralizáló monoklonális antitestek

Azok a monoklonális antitestek, amelyek a fertőzött betegekben a vírushoz kötődnek és azt neutralizálják, a passzív immunizáció egy teljesen új formáját képezik [53, 58, 59]. A neutralizáló ellenanyagok olyan rekombináns fehérjék, amelyek a gyógyult (rekonvaleszcens) betegek vagy humanizált egerek B-lymphocytaiból nyernek. Az ún. „high-throughput screening” segítségével az ilyen B-sejtek által termelt ezernyi antitestből kiszelektálják azokat, amelyek megfelelő specificitással és affinitással kötődnek a vírus sejtbé jutásában részt vevő fehérjéhez, elsősorban a SARS-CoV-2 vírus S-proteinjének RBD-jéhez (1. ábra, 2. ábra) [53, 58, 59]. Az antitest gátolja a vírus gazdasejthez (pl. légúti, gasztrointesztinális epithelsejtek, endothelium) kötődését és azzal történő fúzióját (2. ábra) [53, 59]. Az ún. „antitestkocktélók” két monoklonális antitest kombinációját tartalmazzák. A hatékonyság, különösen a variánsok elleni effektivitás fokozódása érdekében alkalmaznak két olyan antitest kombinációját, amelyek az S-protein különböző epitópjaihoz kapcsolódnak. Ezzel a mutációk (variánsok) esetén is kifejezettebb hatékonyságot fejtenek ki, mivel annak kicsi az esélye, hogy a kocktél által felismert két régióban egyidejűleg alakulna ki mutáció [53, 60]. A terápiás antitestek immunológiai hatásait a 3. ábra mutatja.

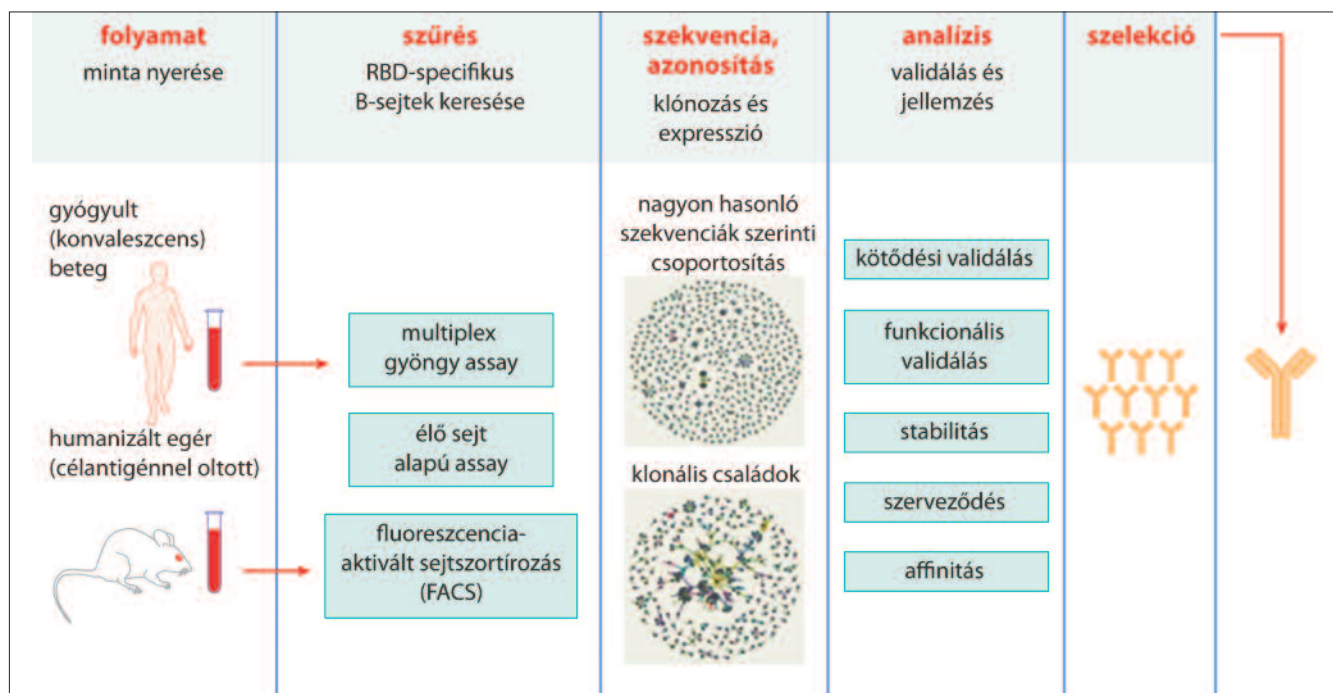
Az emberi vér B-sejtjeiből izolált antitest a recipiens szempontjából nem immunogén, és nem váltja ki a fent említett szérumbetegséget. A monoklonális antitestek előnye továbbá, hogy specifikusak és magas affinitást mutatnak a kórokozó RBD-jé iránt. A rekombináns technika tulajdonképpen



2. ábra

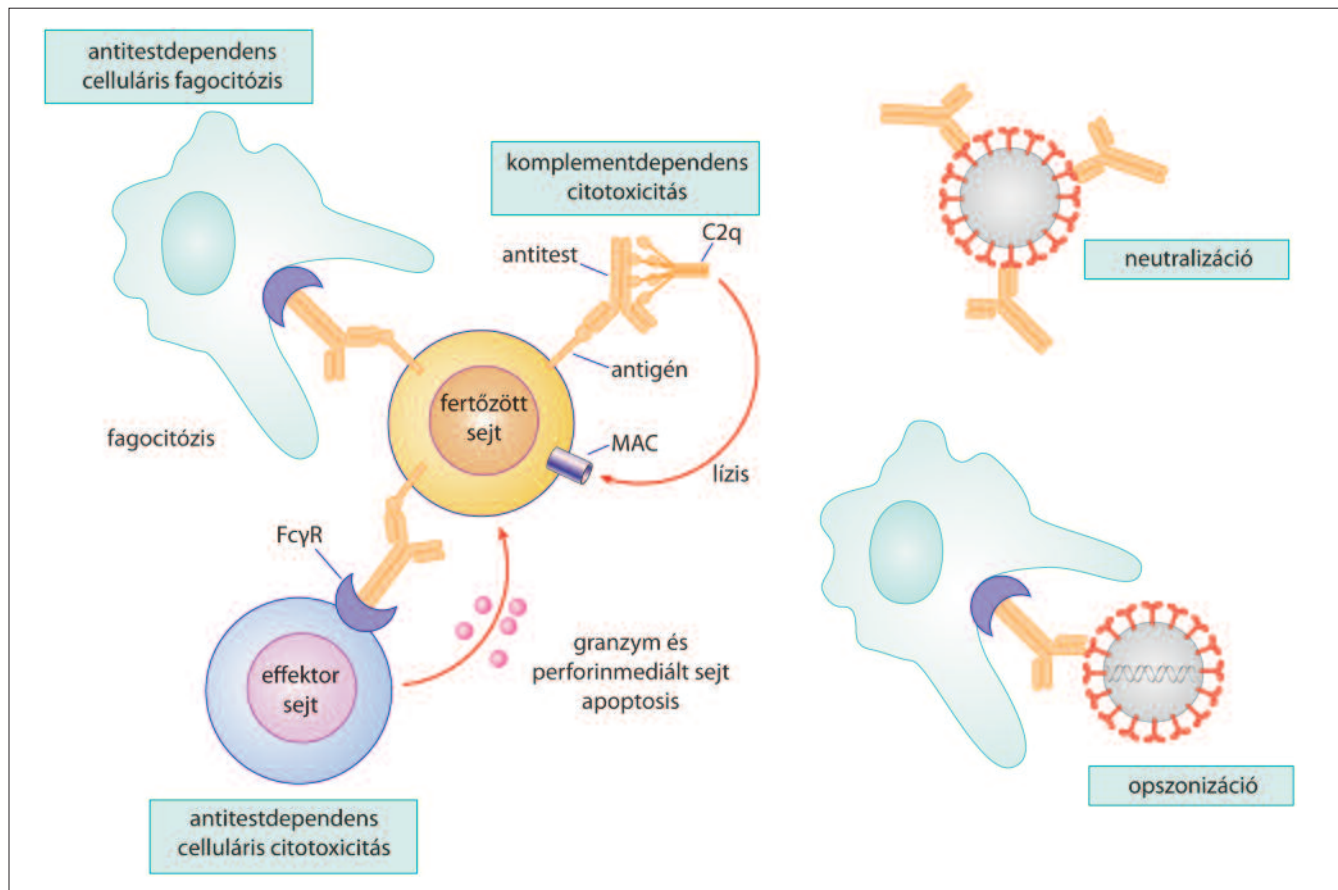
Az antitestkocktélók hatásmechanizmusa ([53] nyomán)

korlátlan termelést tesz lehetővé az említett donorspecifikus tényezők kiküszöbölésével. A RPT esetén időnek kell eltelnie



1. ábra

Az antivirális terápiás antitestek előállítási folyamata vázlatosan ([53] nyomán)



3. ábra

A terápiás antitestek által kiváltott immunológiai folyamatok ([53] nyomán)

az ellenanyag-termelésig, ami ez esetben minimális. Emellett a plazmával átvihető betegség rizikója sem áll fenn [53, 58].

A jelenlegi pandémia előtt kilenc fertőző betegségben, mintegy 20 neutralizáló antitestet próbáltak ki, vagy már törzkönyveztek [55]. Példaként két, már törzkönyvezett molekulát kell kiemelni: a respiratory syncytial virus (RSV) fertőzésben alkalmazott palivizumabot, valamint az Ebola-járvány idején bevetett tripla antitestkombinációt, a REGN-EB3-t [53, 55].

A klinikai vizsgálatok és az azóta nyert tapasztalat alapján két kérdés merült fel, amelyeknek a COVID-19-re nézve is relevanciája lehet. Kérdés, hogy profilaktikus vagy terápiás alkalmazásuk befolyásolja-e a hosszú távú természetes immunitást. A nagy dózisban alkalmazott, relatíve hosszú féléletidejű (IgG, 3 hét) molekulák esetében RSV-fertőzésben és számos állatmodellben észlelték, hogy a passzív antitesttranszfer hatására a recipiens humoralis válaszkészsége csökkenhet. Ezzel szemben tartós T-sejtes memória maradt fenn, amely megvédte az alanyt az újrafertőződéstől. Úgy tűnik, a memória T-sejtek funkcióját a passzív immunizálás nem befolyásolja [61]. Ilyen jellegű adatunk a SARS-CoV-2 esetében egyelőre kevés van, így a nagy klinikai vizsgálatok és a hosszabb megfigyelés ad majd magyarázatot arra, hogy ez a potenciális nehézség a COVID-19 esetében fennáll-e.

A másik kérdés az, hogy a vírusvariánsok befolyásolják-e a passzív immunterápia hatékonyságát. A RPT poliklonális jellege miatt többféle epitóp ellen is hatékony lehet. Újabb adatok szerint azonban a SARS-CoV-2 S proteinjében bekövetkező bizonyos mutációk esetén a RPT neutralizációs kapacitása csökken [62, 63].

Antivirális terápiás monoklonális antitestek

Forgalomba hozatali engedéllyel és/vagy sürgősségi felhasználási engedéllyel rendelkező antitestek

Casirivimab/imdevimab (REGEN-COV)

A REGEN-COV (korábbi nevén REGN-COV2; Ronapreve; Regeneron, Roche) antitestkombináció a casirivimab és imdevimab IgG1 izotípusú, módosítás nélküli Fc-régiót tartalmazó ellenanyagok kombinációját tartalmazza. Ezt a két antitestet a kiinduláskor ezernyi, mind felgyógyult betegekből, mind humanizált egerekből nyert antitestek közül első körben sze-



lektált 200 ellenanyagból választották ki [60]. A két antitest az RBD-régió eltérő, nem átfedő szakaszait ismeri fel [60]. Már *in vitro* vizsgálatok megerősítették, hogy ez az antitest-koktél minden ismert S-fehérvirustípus esetén megfelelő neutralizáló aktivitást fejt ki. Emellett a casirivimab/imdevimab kombináció vírussal fertőzött sejteket vizsgálva hatékony antitestdependens celluláris citotoxicitást (ADCC) és sejtes fagocitózist indukált [60]. Kísérletes állatmodellekben a koktél profilaktikusan és terápiásan alkalmazva is csökkentette a vírusterhelést (viral load), és csökkentette a tüdőbetegség kialakulását és súlyosságát [64]. Állatkísérletekben és humán vizsgálatokban a REGEN-COV csökkentette a mutációk következtében kialakuló vírusdiverzitást és az antitestek kikerülési (escape) mechanizmusait [65]. Ami a vírusvariánsokra gyakorolt hatást illeti, a casirivimab/imdevimab esetében csupán a betegek 4,5%-ában jelenlevő G446V variáns bírhat jelentőséggel. Ez a variáns fokozott rezisztenciát eredményez az imdevimabbal szemben, de nincs jelentősége a casirivimab/imdevimab kombináció vonatkozásában [66].

Egy kombinált I/II/III. fázisú vizsgálatba olyan tünetes felnőtt COVID-19 betegeket vontak be, akik a tünetek megjelenését követő 7, a SARS-CoV-2 PCR pozitivitást követő 3 napon belül nem igényeltek kórházi kezelést. A betegek egyetlen infúzióban összesen 2400 mg vagy 8000 mg REGEN-COV koktél vagy placebót kaptak. Az először befejezett I/II. fázisban 665 kiinduláskor PCR+ beteg orrgaratmintájának vírustartalmának változását mint elsődleges végpontot vizsgálva a REGEN-COV egy hét alatt szignifikánsan csökkentette a vírusterhelést. Ez a hatás kifejezettebb volt azokban, akikben a kiindulási vírusterhelés is kifejezettebb volt, és akik a kezelés előtt antivirális antitestre nézve szeronegatívak voltak. A REGEN-COV minden ismert vírusvariáns ellen jó *in vitro* neutralizációs aktivitást fejtett ki [67]. A III. fázisú vizsgálati szakaszban a fertőzött és súlyos COVID-19 betegségekre nézve rizikó tényezőkkel rendelkező (lásd előbb) betegek 2400 mg intravénás (IV) REGEN-COV koktél vagy placebót kaptak. A betegeket 29 napig követték. A kórházi kezelés szükségessége és a halál voltak a vizsgálati végpontok. Összesen 1355 beteg kapott antitestkoktél és 1341 beteg placebót. A REGEN-COV koktéllal kezelt betegek 1,3%-ában, míg a placebót kapók 4,6%-ában történt hospitalizáció és/vagy következett be halál. Ez a relatív rizikó 71,3%-os csökkenését jelentette. Ugyancsak összevetették 736 1200 mg REGEN-COV-ot és 748 placebót kapó beteg kimenetelét is. Ebben az összevetésben kórházi kezelés vagy halál 1%-ban, illetve 3,2%-ban következett be, ami 70,4%-os rizikócsökkenést jelent. A REGEN-COV koktél kapókban a tünetek megszűnése átlagosan 4 nappal hamarabb következett be, mint a placebo-csoportban. A REGEN-COV a kiinduláskor szeropozitív és szeronegatív betegekben is hatékony volt. A vírusterhelést a REGEN-COV mindkét dózisban adva, a III. fázisban is nagyobb mértékben csökkentette, mint a placebo. Súlyos mellékhatás a REGEN-COV koktél kétféle dóziséval kezelt 1,1–1,3%-ában, míg a placebót kapók 4%-ában jelentkezett. Középsú-

lyos vagy súlyos infúziós reakció a kezelt betegek kevesebb, mint 0,3%-ában alakult ki [67].

Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal (US Food and Drug Administration; FDA) mindezen eredmények alapján 2020 novemberében adott sürgősségi felhasználási engedélyt (emergency use authorization; EUA) a REGEN-COV koktél alkalmazására [66]. A hazánkban is alkalmazott koktél mindkét komponenst 120 mg/ml koncentrációban alkalmazza. Akut COVID-19-ben, a fenti indikációk figyelembevételével, egy alkalommal 1200 mg antitestkoktél (mindkét antitestből 600–600 mg) kell alkalmazni. 2021 novemberében a koktél megkapta az európai forgalomba hozatali engedélyt az Európai Gyógyszerhatóságától (European Medicines Agency; EMA) [68]. Az új alkalmazási előírás szerint a két antitestet korai COVID-19 terápiára és profilaxisra (lásd később) is lehet alkalmazni. A gyógyszer kétféle kisserelése 300–300 mg-ot, illetve 1332–1332 mg-ot (120 mg/ml) tartalmaz a két antitestből (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>).

Bamlanivimab monoterápia és bamlanivimab-etesivimab

A bamlanivimab (korábbi nevén LY-CoV555; AbCellera, Eli Lilly) IgG1 izotípusú anti-S fehérje ellenanyag, melyet COVID-19-ből felgyógyult betegek plazmájából állítottak elő [69]. A bamlanivimab az RBD régió kritikus szakaszához kötődve gátolja a vírus sejtbe jutását [69]. Állatkísérletekben, profilaktikusan, a vírusterhelést megelőzően 24 órával alkalmazott bamlanivimab monoterápia után az állatokban csak igen enyhe tünetek alakultak ki, miközben az antitest csökkentette a vírusterhelést és a légutakban bekövetkező vírusreplikációt [69]. Az etesivimab (Junshi Biosciences, Eli Lilly) monoterápiában nem, bamlanivimabbal kombinálva alkalmazható a korai COVID-19 kezelésére [70].

A BLAZE-1 II/III. fázisú vizsgálatot 613 ambuláns, enyhe vagy közepesúlyos SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegben végezték. A betegek vagy bamlanivimab monoterápiát kaptak három különböző dózisban (700, 2800 vagy 7000 mg), vagy 2800 mg bamlanivimab és az önmagában nem fejlesztett 2800 mg etesivimabot kombinációban vagy placebót. Az elsődleges végpont a 11. napon mért vírusterhelés volt. Emellett 9 másodlagos klinikai végpontot is definiáltak. A neutralizáló antitest hatására a vírus elimináció párhuzamos volt a klinikai javulással. A placebohoz képest a vírusterhelés csökkenése a három monoterápiás dózis esetén nem volt szignifikánsan eltérő, viszont a bamlanivimab-etesivimab kombináció esetén igen ($p = 0,01$). A post hoc elemzés során a kiinduláskor magas vírusterhelést mutató betegek, valamint az idősek és elhízottak esetében a kórházi ellátás szükségessége magasabb volt. Ami a klinikai végpontokat illeti, a placebo, a 700 mg, 2800 mg és 7000 mg monoterápiás, valamint a kombinációs csoportban a hospitalizáltak

aránya sorrendben 5,8%, 1,0%, 1,9%, 2,0% illetve 0,9% volt. Hiperszenzitívitási reakció 6 bamlanivimabbal, 2 kombinációval és egy placebóval kezelt betegben jelentkezett. Súlyos, halálos mellékhatás nem volt. A 65 év feletti vagy elhízottak ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) esetében a hospitalizáció aránya a két karon 15% illetve 4% volt. Emellett a kiinduláshoz képest a gyógyulás aránya is szignifikánsan magasabb volt az aktív karon [71, 72]. A BLAZE-1 vizsgálat III. fázisú részében, ahol 1035 beteget 1:1 arányban randomizáltak bamlanivimab-etesivimab kombináció versus placebo karokra, az antitestkóktól (2,1%) a placebohoz képest (7%) 70%-kal csökkentette a hospitalizáció és halálozás arányát [71].

Az FDA 2020 novemberében adott EUA-engedélyt a bamlanivimab-monoterápia alkalmazására [73], majd, hivatkozva arra, hogy a monoterápia a variánsok ellen kevésbé hatékony és az előny nem egyértelmű, ezt az engedélyt 2021 áprilisában visszavonta [74]. Ezzel szemben a bamlanivimab-etesivimab kombinációnak az FDA 2021 februárban EUA-engedélyt adott az enyhe és a közepesen súlyos COVID-19 fertőzöttek kezelésére olyan pozitív eredményű SARS-CoV-2 vírustesztel rendelkező felnőtteknél és 12 éves vagy annál idősebb, 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülőknél, akiknél fennáll a nagyfokú kockázata annak, hogy a COVID-19 betegség súlyos stádiumába kerüljenek és/vagy kórházi kezelést igényeljenek [70]. Ezért a bamlanivimabot egyidejűleg az etesivimabbal kombinálva javasolt alkalmazni. 2021 szeptemberében az FDA a BLAZE-2 vizsgálat eredményei alapján EUA engedélyt adott a bamlanivimab alkalmazására COVID-19 expozíción átesett betegek profilaxisára. 2021 márciusában az EMA is ajánlotta ezen antitestkóktól európai alkalmazását, amely javaslat alapján a nemzeti hatóságok kiadhatták a kombináció forgalomba hozatali engedélyét [75].

Regdanvimab (CT-P59)

A regdanvimab (CT-P59, Regkirona, Celltrion) az egyetlen antitest, mely szintén a SARS-CoV-2 S proteinhez kötődik. Preklinikai vizsgálatokban a szer századrészére csökkentette a vírusterhelést, és csökkentette a tüdő gyulladást is [76]. A Koreában és Romániában lefolytatott két I. fázisú vizsgálatokban a CT-P59-et 10, 20, 40 és 80 mg/kg dózisban alkalmazták egészségesekben és enyhe tüneteket mutató COVID-19 fertőzöttekben placeboval összevetve. Az antitest ígéretes biztonságosságot, tolerálhatóságot, antivirális hatást és hatássági profilt mutatott [76, 77].

A gyógyszerrel enyhe-középsúlyos, oxigénterápiát még nem igénylő, felnőtt COVID-19 betegeken végzett III. fázisú vizsgálat lezárult. Az antitestet egyetlen infúzió formájában alkalmazták. A 327 beteg komplexált első szakasz interim analízise során megismert előzetes eredmények alapján a CT-P59 a 28. napig csökkentette a hospitalizáció és oxigénkezelés szükségességét. Enyhe-középsúlyos betegek esetében az antitest 54%-kal csökkentette a súlyos COVID-19 kialakulásának esélyét, és szignifikánsan lerövidítette a klinikai gyógyulás idejét a placebohoz képest. A mellékhatások több-

nyire enyhék voltak (pl. infúziós reakció) [76]. A III. fázisú, 1315 betegben folytatott második szakasz is lezárult [76]. Korábbi preklinikai és korai klinikai vizsgálatokban az antitest hatékonynak bizonyult a legtöbb vírusvariánssal szemben is [78, 79]. Bár ezen a ponton végleges következtetést még nem lehetett levonni az antitest hatékonyságát illetően, 2021 márciusában az EMA ajánlást fogalmazott meg a CT-P59 alkalmazhatóságára vonatkozóan olyan COVID-19 betegekben, akiknél magas a súlyos betegség kialakulásának rizikója [80]. 2021 novemberében az EMA megadta az európai forgalomba hozatali engedélyt a regdanvimabra [81]. Az aktuális alkalmazási előírás szerint az antitestet korai COVID-19 kezelésére javasolják. Az infúziós ampulla 960 mg (60 mg/ml) regdanvimabot tartalmaz (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/regkirona-epar-product-information_en.pdf).

Sotrovimab (GSK4182136/VIR-7831)

A sotrovimab (GSK4182136/VIR-7831; Vir Biotechnology, GSK) a SARS-CoV-1 és SARS-CoV-2 vírusokat is neutralizáló monoklonális antitest. Az eredeti, megelőző molekulát (S309) egy SARS-CoV-1-ben szenvedő betegből izolálták. Az antitest egy erősen konzervált epitóphoz köt, így van esély, hogy a vírus változása esetén is tartós hatást biztosít. Az ACE2-t kötő RBD egy olyan régióját ismeri fel, ami a vírus egyik legmutagénabb és legimmunogénabb régiója. Az antitest hosszabb féléletidejű, és mivel az Fc-régióban egy két aminosavas modifikációt tartalmaz, a légúti nyálkahártyán megnő a biohasznosulása [82]. In vitro potens vírusneutralizáló hatásának bizonyult. Hörcsögökben a vírusterhelés és a tüdőben levő vírusrészecske szignifikánsan csökkent a kontroll antitesthez képest [82].

Jelenleg folyik egy III. fázisú vizsgálat, melynek előzetes eredményeit 2021. október 27-én publikálták [83]. Tünetes, legalább egy rizikófaktorral rendelkező COVID-19 betegeket 1:1 arányban randomizáltak, akik vagy egyetlen 500 mg-os sotrovimab infúziót vagy placebo-t kaptak. A tünetek kezdete óta legfeljebb 5 nap telt el. Összesen 583 beteget randomizáltak. A placebohoz képest a sotrovimab 85%-kal csökkentette a kórházi kezelés szükségességét és/vagy halálozást. A két csoport megegyezett biztonságossági vonatkozásban [83].

2021 májusában az EMA javasolta a szer alkalmazását korai COVID-19-ban [84]. 2021 októberében pedig az FDA EUA-engedélyt adott a sotrovimab alkalmazására [85].

Klinikai vizsgálatokban levő antitestek

Tixagevimab/cilgavimab (AZD7442)

Az AZD7442 (Evusheld; AstraZeneca) két hosszú hatású antitest (LAAB), a tixagevimab (AZD8895) és cilgavimab (AZD1061) kombinációja, amelyek SARS-CoV-2 vírussal történt fertőzés után lábadozó betegek B-sejtjeiből származnak. A két antitest különálló, nem átfedő RBD-régiókhoz kötődik. Működése hasonló a fent említett antitestkóktéhoz. Az



előállítás során olyan strukturális módosításokat hoztak létre a felezési idő meghosszabbítása, az Fc-receptor és a komplement C1q kötődésének csökkentése által, melyek révén a koktél hosszú időtartamú védelmet nyújt a lassú elimináció miatt. Mindez a hagyományos antitestekhez képest több mint háromszorosára növeli a hatástartamot, és akár 12 hónapos védelmet is biztosíthat a COVID-19 ellen egyetlen beadást követően [86, 87]. Mindkét antitest erős neutralizációs aktivitást fejt ki a SARS-CoV-2 vad típusával és az ismert lényeges variánsokkal szemben [87, 88]. Preklinikai vizsgálatokban az AZD7442 jó vírusneutralizációs kapacitást fejtett ki és fokozta a tüdő vírus-clearance-ét. Az egészségesekben végzett I. fázisú vizsgálatban az RPT-hez képest több, mint 10-szeres neutralizáló kapacitást fejtett ki 3 hónapot követően, és háromszoros hatékonyságot mutatott 9 hónap múlva [87].

Folyamatban van a TACKLE COVID-19 és több III. fázisú vizsgálat, melyek járóbeteg-környezetben, IM- és IV-alkalmazás mellett vizsgálják az AZD7442 hatékonyságát [86].

Az AZD7442 egyelőre a világ egyetlen országában sem engedélyezett terápia, de EUA engedélyeztetése folyamatban van.

BR11-196/BR11-198

A BR11-196/BR11-198 antitestkoktél (Brii Biosciences) az ACTIV-2 III. fázisú vizsgálat előzetes eredményei alapján, egyszeri 2000 mg dózisban intravénásan alkalmazva, enyhe COVID-19 betegekben szignifikánsan, 78%-kal csökkentette a hospitalizációt és/vagy halálozást a placebohoz képest. A koktél biztonságosnak is bizonyult [89]. Mindezek alapján 2021 októberében benyújtották EUA igényüket az FDA-hez [89].

1. táblázat. Vészhelyzeti engedéllyel rendelkező és fejlesztés alatt álló neutralizáló anti-SARS-CoV-2 antitestek

Antitest név vagy kód	Forgalmazó (gyártó)	Státusz
Casirivimab/imdevimab (REGN-COV2, Ronapreve)	Roche (Regeneron)	EMA forgalombahozatali engedély
Regdanvimab (CT-P59., Regkirona)	Celltrion	EMA forgalombahozatali engedély
Bamlanivimab	Eli Lilly (AbCellera)	Vészhelyzeti engedély (monoterápiában vagy etesivimabbal kombinációban)
Etesivimab	Eli Lilly (Junshi Biosciences)	Vészhelyzeti engedély (bamlanivimabbal kombinációban)
Tixagevimab/cilgavimab (AZD7442, Evushield)	AstraZeneca	Fázis III (interim analízis)
Sotrovimab (GSK4182136; VIR-7831)	GSK (Vir Biotechnology)	Fázis III (interim analízis)
BR11-196/BR11-198	Brii Biosciences	Fázis III (folyamatban)
ADG20	Adagio Therapeutics	Fázis II/III (folyamatban)
TY027	Tychan Pte Ltd	Fázis III (folyamatban)
MAD0004J08	Toscana Life Sciences	Fázis II/III (folyamatban)
C144-LS és C135-LS	Bristol Myers Squibb (Rockefeller University)	Fázis II/III (folyamatban)
SCTA01	Sinocelltech Ltd	Fázis II/III (folyamatban)
BGB-DXP604/BGB-DXP593	BeiGene	Fázis II (befejezett)
DZIF-10c	Boehringer Ingelheim (University of Köln)	Fázis I/II (befejezett)
MW33	Mabwell Shanghai Co. Ltd.	Fázis II (folyamatban)
STI-2020 (COVI-AMG)	Sorrento Therapeutics	Fázis II (folyamatban)
COR-101	Corat Therapeutics	Fázis I/II (folyamatban)
ABBV-47D11	AbbVie	Fázis I (folyamatban)
HLX70 és HLX71	Hengenix Biotech (Sanghaj)	Fázis I (folyamatban)
HFB30132A	HiFiBio Therapeutics	Fázis I (folyamatban)
ADM03820	Ology Bioservices	Fázis I (folyamatban)
XVR011	Exevir Bio BV	Fázis I (folyamatban)
JMB2002	Jemincare Group	Fázis I (folyamatban)

Korai fejlesztésben levő antitestek

Jelenleg több mint 200 COVID-19 elleni antitest áll kipróbálás alatt preklinikai és klinikai vizsgálatokban [90]. Számos antitestet próbálnak ki I-II. fázisban. Ezen klinikai vizsgálatok eredményei legtöbb esetben még nem érhetők el. Az ismert klinikai vizsgálatokban kipróbálás alatt levő szereket az 1. táblázat tartalmazza.

Törzskönyvezett és vizsgálat alatt levő klinikai indikációk

Engedélyezett klinikai indikációk

A közlemény írásakor a casirivimab/imdevimab antitestkóktél és a regdanvimab már megkapta az EMA forgalmazási engedélyét, míg a bamlanivimab monoterápia, valamint a bamlanivimab-etesivimab kóktél EUA engedélyt kaptak az enyhe-középsúlyos COVID-19 kezelésére. Mint láttuk, a neutralizáló monoklonális antitestek a fertőzés után röviddel, általában az első 2–14 napban a leghatékonyabbak. Az antitestek olyan 12 éves vagy idősebb, legalább 40 kg testtömegű betegeknek adhatók, akik még nem szorulnak oxigénterápiára, és akikben egyéb állapot, krónikus alapbetegség miatt magas a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázata. Utóbbi tényezők közé tartozik az időskor, elhízás, hypertensio, szív-érrendszeri betegségek, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), diabetes mellitus, krónikus vese- vagy májbetegség, daganatos betegség és különböző immunszupprimált állapotok (pl. transzplantáltak, immunhiányos betegek, HIV-fertőzöttek, immunszuppresszív kezelést kapók). Akut fertőzésben a betegek jellemzően egyetlen infúziót vagy subcutan injekciót kapnak [66, 73].

Egyéb indikációk

Súlyos, kórházi kezelést igénylő COVID-19

Jelenleg is folynak vizsgálatok REGEN-COV kóktéllal pneumóniában szenvedő, oxigénterápiát is igénylő súlyos COVID-19 betegségeknél.

Az Egyesült Államokban folytatott REGEN-COV, hospitalizált betegeken végzett vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek nem volt szükségük oxigénterápiára, illetve akik „low-flow”, „high-flow” oxigénen voltak, vagy gépi lélegeztetést igényeltek. A vizsgálat elindulása után, 2020 októberében a független monitorok átmenetileg a betegbevonás leállítását javasolták a high-flow oxigént vagy gépi lélegeztetést igénylő betegeknél, mert az ő esetükben a kockázat-haszon arány kedvezőtlennek bizonyult. Ezzel együtt az oxigént nem igénylő és a low-flow betegek esetében a vizsgálatot folytatták [91]. Később, 2020 decemberében a low-flow oxigént igénylő betegek esetében jelentették, hogy a szorongatós betegekben, akikben jóval magasabb a vírusterhelés, a REGEN-COV kóktél egyértelmű klinikai előnyt jelenthet, mivel

csökkenti a gépi lélegeztetés rizikóját és a halálozást [92]. Az Egyesült Királyságban a szintén hospitalizált betegeken zajló RECOVERY vizsgálat független bíráló bizottsága köztes elemzése során nem látott okot a vizsgálat bármelyik karának felfüggesztésére, így a súlyos betegek is folytatják a vizsgálatot [93].

Az ACTIV-3 vizsgálatban a bamlanivimabot a szokásos kezeléshez (pl. remdesivir) adták hozzá. A hospitalizált betegekben a COVID-19 kimenetelére a 7000 mg bamlanivimab hozzáadása nem gyakorolt kedvező hatást [94].

Folyamatban van AZD7442-vel is III. fázisú vizsgálat (ACTIV-3) hospitalizált betegeken, de az eredmények még nem elérhetőek [86].

Mindezek alapján alátámasztható, hogy amit az előzőekben a COVID-19 szakasza kapcsán írtunk, a neutralizáló monoklonális antitestterápia valószínűleg csak a betegség korai szakaszában hatékony. Később, a pneumonia, hypoxia és a citokinvihar idején a gyors vírus-clearance már nem elégséges [53]. A közelmúltban az EMMI felkérésére íródott terápia ajánlásunk is ugyanezt hangsúlyozza [4].

Profilaktikus alkalmazás

Folyamatban vannak azon vizsgálatok, amelyek fertőzést még nem szenvedett, de nagy fertőzésveszélynek kitett, pl. már PCR+ személyekkel kontaktusban levő, egészséges személyek prevenciójára (posztexpozíciós profilaxis, PEP), sőt a teljesen egészséges, még nem kontakt, de valamilyen nem vakcinálható vagy aktív immunizációra elégtelen választ adó, SARS-CoV-2 fertőzés fokozott kockázatának (elhízás, krónikus betegségek, immunszupprimáltak) kitett személyek prevenciójára (preexpozíciós profilaxis, PrEP). Ezekben az esetben ismételt, többnyire subcutan formában adagolják az antitesteket vagy antitestkóktélok.

A subcutan REGEN-COV kóktéllal végzett III. fázisú PEP-tanulmányba olyan személyeket vontak be, akik 96 órán belül kerültek kapcsolatba fertőzött, egy háztartásban élő személlyel. A betegek vagy 1200 mg subcutan REGEN-COV kóktélt, vagy placebót kaptak, és 28 napon át követték őket. Az elsődleges végpont a tünetes COVID-19 kialakulása volt. A 4. hét végére az antitesttel kezelték 0,3%-ában, míg a placebót kapók 3,6%-ában alakult ki tünetes SARS-CoV-2 fertőzés, ami 92,6%-os rizikócsökkentést jelent. A REGEN-COV a tünetmentes és tünetes fertőzés esélyét összességében 66%-kal csökkentette. Az antitestkóktél ugyancsak csökkentette a fertőzötték gyógyulási idejét és a vírusterhelést a placebóval szemben [95]. Mindezek alapján 2021 augusztusában az FDA EUA engedélyt adott ezen kombináció PEP alkalmazására [96].

A BLAZE-2 III. fázisú vizsgálatba idősotthonok lakóit és személyzetét vonták be akkor, amikor az intézményben COVID-19 járvány tört ki. Összesen 1175 személyt vontak be olyan intézményekből, ahol már legalább egy igazolt COVID-19 eset volt. A kiinduláskor PCVR-negatív személyek vagy egyszeri 4200 mg bamlanivimab infúziót vagy placebót kaptak. Az elsődleges végpont PCR+ SARS-CoV-2 fertőzés kiala-



kulása volt, illetve a fertőzés igazolását követő 21 napon belül kialakuló tünetes betegség. A placebohoz képest (15,2%) a bamlanivimab után szignifikánsan alacsonyabb volt a fertőzés gyakorisága (8,5%). Öt haláleset történt, mind a placebo-csoportban. A mellékhatások aránya hasonló volt a két csoportban [97]. A BLAZE-2 vizsgálat eredményei alapján az FDA 2021 szeptemberében a bamlanivimab-etesivimab kombinációnak EUA engedélyt adott PEP alkalmazásra [98].

Mindezek alapján a kétféle antitest-kombináció PEP céljából azoknak a felnőtteknek és 12 év feletti, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek adható, akiknél a súlyos COVID-19 kialakulásának rizikója magas, akik nincsenek teljesen vakcinálva, vagy akiknél nem várható, hogy a teljes oltási sor megfelelő immunválaszt vált ki (immunkompromittált személyek), és akik SARS-CoV-2 vírussal fertőzött személy közvetlen kontaktjai, vagy kontaktjai lehetnek azáltal, hogy közös intézményben (pl. időotthon, börtön) élnek. Az ajánlások kiemelik, hogy az antitestkocktéllok nem helyettesítik a védőoltást [96, 98].

Az AZD7442 antitestkocktéllal PEP-indikációban korábban folytatott STORM CHASER vizsgálatba nem vakcinált felnőtteket vontak be, akik az elmúlt 8 napban kontaktusba kerültek fertőzött személlyel. Az AZD7442 33%-kal csökkentette a tünetes COVID-19 kialakulásának esélyét a placebohoz képest, de a különbség nem volt szignifikáns [99]. PrEP indikációban jelenleg fut a III. fázisú PROVENT vizsgálat. A szer 77%-kal csökkentette a tünetes betegség kialakulását a placebohoz képest. Összesen 5197 személyt randomizáltak 2:1 arányban, akik egyszeri IM 300 mg AZD7442-t vagy placebót kaptak. Az elsődleges végpont a beadást követő 183. napot megelőzően fellépő első SARS-CoV-2 PCR+, tüneteket okozó megbetegedés volt. A vizsgálat résztvevőit 15 hónapig követték. A résztvevők SARS-CoV-2 szerológiai tesztje negatív volt, és megfeleltek a PrEP fent ismertetett feltételeinek. A bevont személyek 43%-a 60 éves vagy annál idősebb volt és több mint háromnegyedüknél a SARS-CoV-2 fertőzés fokozott kockázata állt fenn. Az antitestkocktél jól tolerálható volt, és az előzetes elemzések azt mutatják, hogy a mellékhatások kiegyensúlyozott arányban fordultak elő a placebo- és az AZD7442-csoportok között [86]. Ezek alapján a későbbiekben lehetővé válhat olyan betegcsoportok megelőző kezelése, akik vakcinációban nem részesíthetők, vagy akiknél az oltást követően nem kielégítő a kialakuló immunválasz alapbetegségük vagy az alkalmazott terápia miatt.

Az antitestek biztonságossága

A két törzskönyvezett antitestkocktél esetében a klinikai vizsgálatokban a kezeléssel összefüggő mellékhatások aránya megegyezett a placeboval. A tanulmányokban a leggyakoribb mellékhatások a hányinger, hasmenés, szédülés, hányás és fejfájás voltak [67, 71]. A REGEN-COV esetében 1%-ban észleltek közép súlyos vagy súlyos infúziós reakciót 4 napon belül [67]. A BLAZE-1 vizsgálat II. fázisú szakaszában bamla-

nivimab monoterápia mellett 1,9%-ban, a kombináció esetén 1,8%-ban észleltek enyhe infúziós reakciót [71]. Az ún. antitestfüggő stimuláció (antibody-dependent enhancement, ADE) jelenségét az *in vitro* vizsgálatokban egyik monoklonális antitest esetében sem észlelték [53, 98]. A klinikai vizsgálatokban sem volt ennek nyilvánvaló jele [53, 67, 71].

IRODALOM

- [1] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Cziráj L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Constantin T: A COVID-19 fertőzés immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020, 12(2): 5-17.
- [2] Siddiqi HK, Mehra MR: COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020, 39(5): 405-407.
- [3] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Cziráj L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy Gy, Rákóczi É, Szamosi Sz, Szűcs G, Vályi-Nagy I, Várkonyi I, Constantin T: COVID-19: a citokin-viharon innen és túl... *Immunol Szemle* 2020, 12(4): 5-17.
- [4] Szekanecz Z, Bogos K, Constantin T, Fulesdi B, Müller V, Rákokci E, Varkonyi I, Vályi-Nagy I: Antivirális és gyulladásellenes kezelési lehetőségek COVID-19-ben. *Orv Hetil* 2021, 162(17): 643-651.
- [5] Szekanecz Z, Vályi-Nagy I: Posztakut COVID-19 szindróma. *Orv Hetil* 2021, 162 (27): 1067-1078.
- [6] Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C: Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 383 (18): 1757-1766.
- [7] Gierer S, Bertram S, Kaup F, Wrensch F, Heurich A, Kramer-Kuhl A, Welsch K, Winkler M, Meyer B, Drosten C et al: The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol* 2013, 87(10): 5502-5511.
- [8] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A et al: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X et al: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395(10223): 497-506.
- [10] Xu X, Gao X: Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cell Mol Immunol* 2004, 1(2): 119-122.
- [11] Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ: The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol* 2016, 13(1): 3-10.
- [12] Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H, Hasegawa A, Nakahama K, Morita I, Nishigaki K, Hayashi T, Masuda T, Kannagi M: Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. *Arch Virol* 2009, 154(9): 1457-1464.
- [13] Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR: SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages *in vitro*. *Virus Res* 2009, 142(1-2): 19-27.
- [14] Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT: Severe acute res-

- piratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol* 2009, 83(7): 3039-3048.
- [15] Diao B, Wang C, Tan C, , Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Wu Y, Chen Y: Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020:2020.2002.2018.20024364.
- [16] Wan S, Yi Q, Fan S, Lu J, Zhang X, Guo L, Lang C, Xiao Q, Xiao K, Yi Z, Qiang M, Xiang J, Zhang B, Chen Y: Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020:2020.2002.2010.20021832.
- [17] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X et al: Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020, 92(4): 424-432.
- [18] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC et al: Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
- [19] Zinserling VA, Semenova NY, Markov AG, Rybalchenko OV, Wang J, Rodionov RN, Bornstein SR: Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm Metab Res* 2020, 52(9): 639-641.
- [20] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H et al: Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020, 19(8): 102597.
- [21] Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL: Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006, 19(1): 80-94.
- [22] Kanduc D, Shoenfeld Y: On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol* 2020, 215: 108426.
- [23] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G: Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. *Immunol Szemle* 2019, 11(4): 4-14.
- [24] Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kutty S: Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020, 11: 1648.
- [25] Hu B, Huang S, Yin L: The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2020.
- [26] Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D: A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife* 2020, Epub 2020 Jul 8.
- [27] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A et al: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 383(2): 120-128.
- [28] Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA: Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* 2020, 16(10): 581-589.
- [29] Sinkovits G, Mezo B, Reti M, Muller V, Ivanyi Z, Gal J, Gopcsa L, Remenyi P, Szathmary B, Lakatos B et al: Complement Overactivation and Consumption Predicts In-Hospital Mortality in SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol* 2021, 12: 663187.
- [30] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Hlth Across Speciality Collaboration UK: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [31] Szekanecz Z, Bálint P, Balog A, Czirájk L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy G, Rákóczi É, Szamosi S, Szűcs G, Constantin T: A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020, 12(2): 5-17.
- [32] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehwat TS et al: Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021, 27(4): 601-615.
- [33] Lindner D, Fitzek A, Brauninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, Scherschel K, Kirchhof P, Escher F, Schultheiss HP et al: Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020, 5(11): 1281-1285.
- [34] Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ: Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res* 2014, 194: 145-158.
- [35] Lee MH, Perl DP, Nair G, Li W, Maric D, Murray H, Dodd SJ, Koretsky AP, Watts JA, Cheung V et al: Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021, 384(5): 481-483.
- [36] Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, Yin H, Xiao Q, Tang Y, Qu X et al: Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2020, 5(5): 434-435.
- [3] Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P: Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10: 576551.
- [38] Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, Noel A, Gunning S, Hatrick J, Hamilton S et al: Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2020.
- [39] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X et al: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021, 397(10270): 220-232.
- [40] Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, Yi F, Yang HC, Fogo AB, Nie X et al: Renal histopathological analysis of 26 post-mortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020, 98(1): 219-227.
- [41] Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriallo A: COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes, obesity & metabolism* 2020, 22(12): 2507-2508.
- [42] Behring E, Kitasato S: Über das Zustandekommen der Diphtherie-immunität und der Tetanus-immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 1890, 28: 1321-1332.
- [43] Llewelyn MB, Hawkins RE, Russell SJ: Discovery of antibodies. *BMJ* 1992, 305(6864): 1269-1272.
- [44] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, Makki S, Rooney KD, Nguyen-Van-Tam JS, Beck CR et al: The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015, 211(1): 80-90.



- [45] Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ: Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020, 5(10): 1185-1191.
- [46] Iwasaki A, Yang Y: The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020, 20(6): 339-341.
- [47] US Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-applications-inds-cber-regulated-products/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> 2020, Epub 2021 Feb 11.
- [48] Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, Chan P, Wong KC, Leung CB, Cheng G: Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005, 24(1): 44-46.
- [49] Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, Wiggins CC, Bruno KA, Klompas AM et al: Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
- [50] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, van Buskirk C, Grossman BJ, Joyner M, Henderson JP et al: Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020.
- [51] Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y et al: Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, 117(17):9490-9496.
- [52] Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M et al: Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021.
- [53] Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL: Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021, 21(6): 382-393.
- [54] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Valone MG, Vazquez C, Savoy N, Giunta DH, Perez LG, Sanchez MDL et al: A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021, 384(7): 619-629.
- [55] Pecetta S, Finco O, Seubert A: Quantum leap of monoclonal antibody (mAb) discovery and development in the COVID-19 era. *Semin Immunol* 2020, 50: 101427.
- [56] Group RC: Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021, 397(10289): 2049-2059.
- [57] Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, De Marco G, Giacomelli R, Hermine O, Isaacs JD et al: EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2021.
- [58] Renn A, Fu Y, Hu X, Hall MD, Simeonov A: Fruitful Neutralizing Antibody Pipeline Brings Hope To Defeat SARS-Cov-2. *Trends Pharmacol Sci* 2020, 41(11): 815-829.
- [59] Wu Y, Wang F, Shen C, Peng W, Li D, Zhao C, Li Z, Li S, Bi Y, Yang Y et al: A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science* 2020, 368(6496): 1274-1278.
- [60] Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Lanza K, Negron N, Ni M et al: Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020, 369(6506): 1014-1018.
- [61] Crowe JE, Jr., Firestone CY, Murphy BR: Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *J Immunol* 2001, 167(7): 3910-3918.
- [62] Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet LM, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S, Zhao H, Errico JM, Theel ES, Liebeskind MJ et al: Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe* 2021, 29(3): 477-488 e474.
- [63] Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang Y, Kwong PD, Shapiro L, Ho DD: Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466>.
- [64] Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, Ni M, Wei Y, Mohammadi K, Musser B et al: REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020, 370(6520): 1110-1115.
- [65] Copin R, Baum A, Wloga E, Pascal KE, Giordano S, Fulton BO, Zhou A, Negron N, Lanza K, Chan N et al: The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell* 2021, 184(15): 3949-3961 e3911.
- [66] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19> 2020, Epub 2020 Nov 21.
- [67] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoore R, Xiao J, Hooper AT, Hamilton JD, Musser BJ et al: REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
- [68] EMA receives application for marketing authorisation for Ronapreve (casirivimab/imdevimab) for treatment and prevention of COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-marketing-authorisation-ronapreve-casirivimab-imdevimab-treatment> 2021, Epub 2021 Oct 11.
- [69] Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, Westendorf K, Davies J, Cujec TP, Wiethoff CM, Blackbourne JL, Heinz BA, Foster D et al: The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 2021, 13(593).
- [70] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0> 2021, Epub 2021 Feb 9.
- [71] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V et al: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021, 325(7): 632-644.
- [72] Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V et al: SARS-CoV-2 Neutra-



- lizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021, 384(3): 229-237.
- [73] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19> 2020, Epub 2020 Nov 9.
- [74] Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Monoclonal Antibody Bamlanivimab. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-monoclonal-antibody-bamlanivimab> 2021, Epub 2021 Apr 16.
- [75] EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab). <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab> 2021, Epub 2021 Mar 5.
- [76] A Celltrion antitestfejlesztési platformja segítségével CT-P59-et tartalmazó, célzott neutralizáló antitest-kóktállal való kezelést fejleszt ki a COVID-19 variánsok terjedése elleni védekezés céljára. <https://www.businesswire.com/news/home/20210212005291/hu> 2021, Epub 2021 Feb 12.
- [77] Kim JY, Jang YR, Hong JH, Jung JG, Park JH, Streinu-Cercel A, Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Lee SJ, Kim SH et al: Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2 Infection. *Clin Ther* 2021.
- [78] Ryu DK, Kang B, Noh H, Woo SJ, Lee MH, Nuijten PM, Kim JI, Seo JM, Kim C, Kim M et al: The in vitro and in vivo efficacy of CT-P59 against Gamma, Delta and its associated variants of SARS-CoV-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2021, 578:91-96.
- [79] Ryu DK, Song R, Kim M, Kim YI, Kim C, Kim JI, Kwon KS, Tijssma AS, Nuijten PM, van Baalen CA et al: Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochem Biophys Res Commun* 2021, 566: 135-140.
- [80] EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19> 2021, Epub 2021 Mar 26.
- [81] COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines> 2021, Epub 2021 Nov 11.
- [82] Cathcart A, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, Guarino B, Dilulio J, Rosen LE, Tucker H, Dillen J, Subramanian S, Sloan B, Bianchi S, Pinto D, Saliba C, Wojcechowsky JA, Noack J, Zhou J, Kaiser H, Chase A, Montiel-Ruiz M, Dellota Jr E, Park A, Spreafico R, Sahakyan A, lauron EJ, Czudnochowski N, Cameroni E, Ledoux S, Werts A, Colas C, Soriaga L, Telenti A, Purcell LA, Hwang S, Snell G, Virgin HW, Corti D, Hebnér CM: The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *BioRxiv* 2021, Epub 2021 Sep 30.
- [83] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, Sarkis E, Solis J, Zheng H, Scott N et al: Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021.
- [84] EMA issues advice on use of sotrovimab(VIR-7831) for treating COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19> 2021, Epub 2021 May 21.
- [85] Emergency Use Authorization (EUA) for the Treatment of COVID-19. https://www.sotrovimab.com/content/dam/cf-pharma/hcp-sotrovimab-phase2/en_US/sotrovimab-fda-letter-of-authorizationpdf 2021, Epub 2021 Oct 8.
- [86] AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html> 2021, Epub 2021 Aug 20.
- [87] Loo Y-M, McTamney PM, Arends RH, Gasser Jr RA, Abram ME, Aksyuk A, Diallo S, Flores DJ, Kelly EJ, Ren K, Roque R, Rosenthal K, Streicher K, Tuffy KM, Bond NJ, Cornwell O, Bouquet J, Cheng LI, Dunyak J, Huang Y, Rosenbaum AI, Andreasen H, Carnahan RH, Crowe Jr JE, Kuehne AI, Herbert AS, Dye JM, Bright H, Kallewaard NL, Pangalos MN, Esser MT: AZD7442 demonstrates prophylactic and therapeutic efficacy in non-human primates and extended half-life in humans. *medRxiv* 2021, Epub 2021 Aug 26.
- [88] Dong J, Zost SJ, Greaney AJ, Starr TN, Dingens AS, Chen EC, Chen RE, Case JB, Sutton RE, Gilchuk P et al: Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol* 2021, 6(10): 1233-1244.
- [89] Bii Biosciences files application for EUA for BRII-196/BRII-198 therapy in US. <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/bii-biosciences-eua-brii-196-brii-198-therapy/> 2021, Epub 2021 Oct 11.
- [90] COVID-19 Biologics Tracker. <https://www.antibodysociety.org/covid-19-biologics-tracker/> 2021, Epub 2021 Apr 26.
- [91] Regeneron Pharmaceuticals Inc. REGN- COV2 independent data monitoring committee recommends holding enrollment in hospitalized patients with high oxygen requirements and continuing enrollment in patients with low or no oxygen requirements. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regn-cov2-independent-data-monitoring-committee-recommends> 2020, Epub 2020 Oct 30.
- [92] Regeneron Pharmaceuticals Inc. Regeneron announces encouraging initial data from COVID-19 antibody cocktail trial in hospitalized patients on low-flow oxygen. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-announces-encouraging-initial-data-covid-19-antibody> 2020, Epub 2020 Dec 29.
- [93] Regeneron Pharmaceuticals Inc. RECOVERY Trial Data Monitoring Committee recommends continuing evaluation of REGN-COV2 in all hospitalized patients. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/recovery-trial-data-monitoring-committee-recommends-continuing> 2020, Epub 2020 Nov 5.
- [94] Group A-TL-CS, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, Brown SM, Knowlton KU, Self WH et al: A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021, 384(10): 905-914.
- [95] O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, Bar KJ, Barnabas RV, Barouch DH, Cohen MS et al: Subcuta-



neous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 2021, 385(13): 1184-1195.

- [96] FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19> 2021, Epub 2021 Aug 10.
- [97] Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, Stermer A, Mayer SM, Wohl D, Brengle B et al: Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021, 326(1): 46-55.
- [98] FDA authorizes bamlanivimab and etesevimab monoclonal

antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-bamlanivimab-and-etesevimab-monoclonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis> 2021, Epub 2021 Sep 16.

- [99] Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html> 2021, Epub 2021 Jun 15.

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

MERT AZ ÉLETBEN NINCS MEGÁLLÁS



A TREMFYA® a közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasis és az arthritis psoriatica kezelésére javallt.³

Hivatkozások

1. Griffiths CEM, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results From the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the 16th Annual Coastal Dermatology Symposium. October 15-16, 2020.; 2. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Presented at Innovations in Dermatology Conference, March 16-20, 2021. Online.; 3. Tremfya® Alkalmazási előírás. 2021.02.11;



**A BŐRTÜNETEK
ERŐTLEJES
CSÖKKENTÉSE¹**

**A bőrtünetek
gyors, tartós
csökkentése
5 éven keresztül
PsO esetén¹**



**BIZONYÍTOTT
HATÉKONYSÁG AZ
ÍZÜLETI TÜNETEK
ENYHÍTÉSÉBEN²**

**Az ízületi tünetek
tartós enyhítése
2 éven keresztül
PsA esetén²**



**IGAZOLTAN
TARTÓS HATÁS^{1,2}**

**A kezelést TREMFYA®-val
kezdő betegek többsége
hosszú távon is
a TREMFYA®-terápián
maradt^{1,2}**

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

TREMFYA® 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, TREMFYA® 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (guselkumab)

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/) honlapján.

▼ 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.



Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható, kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/17/1234/001-002. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselő: Janssen-Cilag Kft., Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1 884-2858.

A TREMFYA® a 9/1993 NM Rendelet 5. indikációs pontja alapján plakkos psoriasis indikációban tételes finanszírozás alá eső készítmény, az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között.

A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 593 308 Ft; 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban: 593 308 Ft. Az esetleges árváltozásról, kérjük, tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról.

A TREMFYA® a 9/1993 NM Rendelet 5. indikációs pontja alapján plakkos psoriasis illetve plakkos psoriasis és súlyos arthritis psoriatica egyidejű fennállása esetén tételes finanszírozás alá eső készítmény. A 9/1993 NM Rendelet 4. indikációs pontjában meghatározott, aktív, súlyos arthritis psoriaticában szenvedő betegek kezelésére vonatkozólag közfinanszírozásban nem részesül. Társadalombiztosítási támogatása egyedi méltányosság keretében kérelmezhető.



A SARS-CoV-2 aktivált adaptív immunválasz és a vakcinációindukált védelem komponensei

PRECHL JÓZSEF,¹ SZÖLLŐSI ATTILA,² KONCZ GÁBOR²

¹ K+F Laboratórium, Diagnosticum ZRT, Budapest

² Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen

A védőoltások az immunrendszer aktiválása és immunológiai memória kialakítása révén biztosítanak védelmet a kórokozók ellen. Míg az oltást közvetlenül követő időszakban, az aktív immunválasz szakaszában egyszerűbben jellemezhető a válasz és a védetség összefüggése, a hosszú távú védelem a fennmaradó memória függvénye. Az egyes kórokozók ellen egyedi vakcinációs stratégiák kialakítására lehet szükség, amiben az immunológiai memória komponenseinek együttes hatását érdemes figyelembe venni. Összefoglalónkban bemutatjuk az immunológiai memóriáért felelős sejteket és mechanizmusokat, valamint ezek szerepét a SARS-CoV-2 fertőzést és vakcinációt követően.

Kulcsszavak: SARS-CoV-2, immunológiai memória, vakcináció, neutralizáció, szerológia

SARS-COV-2 ACTIVATED ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE AND VACCINATION-INDUCED PROTECTION

Vaccines provide protection against pathogens both by activating the immune system and by developing immunological memory. While in the period immediately following vaccination, in the phase of active immune response, the relationship between response and protection is more easily characterized, long-term protection is a function of immunological memory. To effectively induce immunological memory it may be necessary to develop targeted vaccination strategies against each pathogen, that take into account the combined effects of the components of the immunological memory. In our summary we therefore present the cells and mechanisms responsible for immunological memory and their role following SARS-CoV-2 infection and vaccination.

Keywords: SARS-CoV-2, immunological memory, vaccination, neutralization, serology

Röviden az immunológiai memóriáról

Az immunológiai memóriába minden mechanizmust beleértünk, ami az ismételt fertőzésre adott választ hatékonyabban teszi. A hosszú életű plazmasejtek által termelt ellenanyagok, a memória B-sejtek, valamint a helper és citotoxikus T sejtek különböző hosszúéletű alakjai együtt biztosítják az emelkedett védelmi szintet.

A B-sejtes memóriaválaszt a hosszú életű plazmasejtek és a memória B-sejtek együttműködése alakítja ki. Mindkét sejtípus az antigénfelismerést követően, döntően a germinális centrumreakciók eredményeként alakul ki. A pillanatnyi fertőzés leküzdéséért felelős T-independens, illetve az extrafollikulárisan aktiválódott T-dependens B-sejtek is memóriasejttekké alakulhatnak, de ezekben a sejtekben nem zajlik affinitásérés. Az ismételt fertőződésnél a nagy affinitású memória B-sejtekkel szemben az antigénért zajló versengésben alulmaradnak, így szerepük az ismételt válaszban elhanyagolható, ha kialakultak klasszikus T-dependens memóriasejtek is. A B-sejtek affinitása jelentősen nőhet a germinális cent-

rum reakciók során. Jellemzően a megnövekedett, de relatív kisebb affinitású sejtek memória B-sejttekké differenciálódnak. A kisebb affinitás lehetővé teszi a megváltozott kórokozók felismerését is, biztosítja a válasz plaszticitását. A plazmasejtek által termelt ellenanyagok jellemzően a válasz során kialakuló maximális affinitással rendelkeznek és az ismételt fertőzéskor lényegében azonnali védelmet jelentenek. A memória B-sejtek az antigén felismerést követően osztódnak, majd pár napon belül rövid életű plazmasejtté differenciálódva nyújtanak védelmet, illetve újabb affinitásérésen át, illetve tovább differenciálódhatnak memória B-sejtté vagy hosszú életű plazmasejtté.

Vakcináció szempontjából fontos, hogy a másodlagos válasz során szinte kizárólag a memória B-sejtek aktiválódnak, mivel magasabb affinitásuk miatt ezek a sejtek lesznek a versengés győztesei, bár az antigénért zajló kompetíció nyílt versengés. Mivel a vakcinák jellemzően gyengébb választ indukálnak, mint a fertőzések, fontos, hogy a kisebb dózisú antigén mennyiségre ezek a nagy affinitású sejtek reagálhassanak az ismételt oltás során, növelve az optimális válasz kiala-

kulásának esélyét. A memória B-sejtek, illetve az ezekből újonnan kialakuló, hosszú életű plazmasejtek affinitását minden ismétlődő immunizálás tovább fokozza [1].

A T-sejtes memóriaválaszt alapvetően négy, funkcionálisan elkülönülő sejttípus alkotja. A szövetspecifikus TRM (resident memory T cell), az effektor TEM (effector memory T cell) és a centrális memória TCM, valamint a TSCM (stem cell memory) memóriasejtek. A TRM-sejtek jellemzően a korábbi fertőzés helyén, a perifériás szövetekben helyezkednek el. Számuk limitált, optimális elhelyezkedésük miatt elsősorban az ismételt válasz elindításban van szerepük. A TEM-sejtek döntően a keringésben helyezkednek el. A kórokozó ismételt megjelenését követően, a többiek között a TRM-sejtek által indukált gyulladásnak köszönhetően, a fertőzés helyére jutva fejtik ki hatásukat. Effektor sejtéként gyors reakcióra képesek, de gyenge osztódási képességgel rendelkeznek. A TCM-sejtek az antigénelismerést követően a naív T-sejtekhez hasonlóan klonálisan osztódnak, és effektor sejtekké differenciálódnak. Reakciójuk a másik két populációhoz képest lassú, de mennyiségük lényegileg nem korlátozott. A TSCM-sejtek a naív T-sejtekhez leginkább hasonlító, de klonális osztódáson már átesett, hosszú életű, antigén specifikus populáció. Ismételt aktiválódásuk gyors, és előlakként funkcionálhatnak a többi T-memóriatípus számára. A T-sejt-válasz során TCR-affinitásérés hiányában a válasz minőségét a jelátviteli mechanizmusok megváltozása, a megfelelő citokinszekréciója jellemezi. Ezen felül a kórokozók kevésbé változékony struktúrái

ellen feldúsulhatnak a memóriasejtek, hiszen az ismételt fertőzések újabb és újabb osztódást indukálnak ezekben a sejtekben. T-sejtek esetében ismert, hogy a nagy antigéndózis a sejtek kimerülését és aktivációindukált sejthalált okozhatja, ezzel ellentétben, az alacsony antigén inger segíti a nagy affinitású T-sejtek kiszekelálódását és differenciációját memóriasejtté [1].

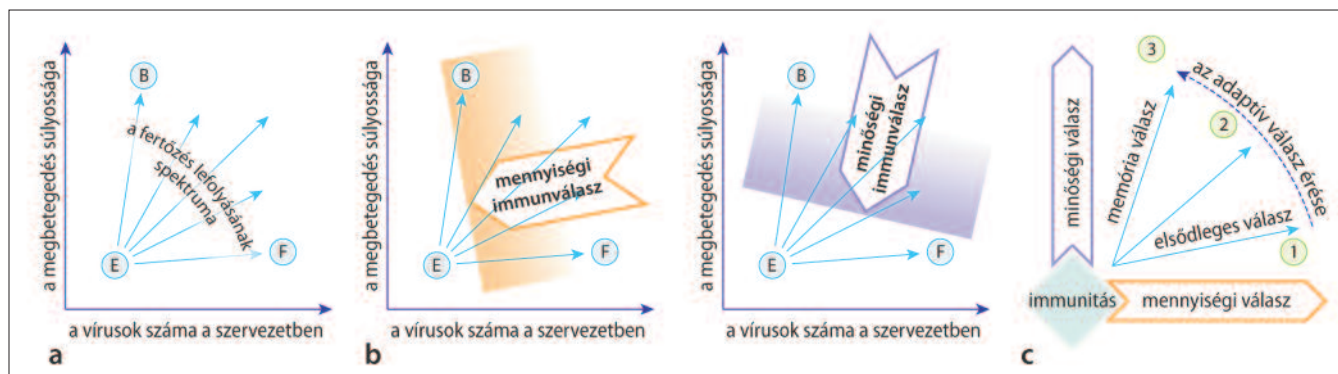
Az immunológiai memória szerepe a SARS-Cov-2 fertőzést és vakcinációt követően

Az utóbbi időben ismertté vált adatok alapján világossá vált, hogy SARS-Cov-2 fertőzést követően neutralizáló és nem neutralizáló ellenanyagok, memória B-sejtek, CD4+ és CD8+ T-sejtek együttes hatása kontrollálja a SARS-CoV-2 fertőzést [2, 3] (1. ábra).

A B-sejt-válasz szerepe a SARS-Cov-2 vakcinációban

Neutralizáló IgA jelenik meg SARS-Cov2 fertőzést követően, azonban a vakcináció csak rövid ideig tartó IgA-termelést eredményez

Fertőzést követően jelentős antigén-specifikus IgA-szint mutatható ki szérumból, amelyet az IgG-ellenanyagoknál mar-



1. ábra

A kórokozó és a gazda kölcsönhatása és az immunválasz befolyása

- A fertőzés állapotát jellemezhetjük a kórokozó vírusrészecskék számával és a gazda betegségének súlyosságával. Egy ellenálló (E) szervezetben minimális a kórokozók száma, és a szervezet egészséges. Tünetek hiányában vagy minimális tünetek jelenlétében is lehetséges nagy mennyiségű kórokozó jelenléte és ürítése a fertőző (F) egyénekben. Ennek extrém formája a szuperfertőző egyed. A kevésbé ellenálló egyénekben (életkor, alapbetegség) kevesebb vírus is betegséget okozhat (B), mivel a kópiaszám mellett a pusztuló saját sejtek száma, a szövetenkénti eloszlás és az általános élettani funkciók is befolyásolják az állapotot. Az egyes nyílak egyedi, egyéni betegség-lefolyási eseményeket jelölnek, a teljes spektrumban bárhol előfordulhatnak.
- Az immunrendszer hatása irányulhat dominánsan a vírusszám csökkentésére (mennyiségi válasz) vagy a dominánsan megbetegedés korlátozására (minőségi válasz). Tisztán mennyiségi választ jelent a rendelkezésre álló sejtek intenzív proliferációja és mediator termelése: például a plazmablastok szaporulata és ellenanyag-termelés vagy effektor T-sejtek szaporodása és citokinek szekréciója. Minőségi válasz az ellenanyagok izotípusváltása, affinitásérése, a vírusok nyálkahártyára lokalizálása. A valós immunválasz e két jelenség különböző mértékben való, egyedenként eltérő ötvöze.
- Az adaptív válasz célja egy olyan egyensúly kialakítása, mely minimális erőbefektetéssel korlátozza a kórokozó káros hatásait. Ez nem feltétlenül a kórokozó teljes eliminálása szervezetből, lehet annak lokalizálása is. A válasz érése kifinomultabb lehet, ha nem korlátozódik egyetlen vírusfehérjére (pl. S-fehérje), és az ismételt találkozások a kórokozóval lehetővé teszik a gazda számára is előnyös ellenanyag izotípusok és affinitás, valamint T-sejt-polarizáció kialakulását. A memória azonban ideálisan ugyanazon variáns ellen irányul, nem képes a jövőben kialakuló variánsokra felkészülni.

A zöld számozott körök a kórokozóval való találkozásokat (fertőzés vagy oltás) jelzik.



kánsabb neutralizációs képesség jellemez. Közvetlen összefüggést mutattak ki a nazális IgA neutralizációs képessége és az enyhe lefolyású betegség között, továbbá a magas IgA/IgG arány is a gyors felépüléssel mutatott korrelációt [4]. Immunizációt követően az IgA megjelenése meg is előzheti az IgG-termelést, jellemzően három hét után éri el a maximumát, de szintje gyorsan, egy hónapon belül lecsökken. A szérumban detektált többségében IgA1-plazmablasztok a mukozára jellemző homing receptorokat hordoznak. Ennek megfelelően IgA jelenléte mutatható ki a mukozális szövetekben, míg a bronchoalveoláris folyadékban az IgG, a nyálban az IgA szintje volt jellemzően magasabb. Az IgA-dimerek jobb neutralizációs képessége miatt azonban a tüdőben is inkább az IgA-ellenanyagokhoz köthető a neutralizáció. A szérummal ellentétben, a nyálban az IgA magas szintje két-három hónapig is kimutatható [5, 6].

Egerekben összehasonlították az intranazális és intramuszkuláris immunizálás hatását, és kimutatták, hogy a nazális beviteli út hatékonyabb védelmet indukált, ami hangsúlyozza a mukozális IgA szerepét a vakcináció során is [7]. Emberben RNS vakcinák hatására a szérumban IgA szint az IgG-hez hasonló kinetikával emelkedik, azonban a lecsengő fázisa gyorsabb, mind az első, mind a második oltást követően [8]. A nazális epitelt fedő folyadékból már a Comirnaty RNS vakcina első dózisát követően is kimutatható neutralizációra képes IgA [9]. Specifikus IgA kimutatható az anyatejből is a vakcinációt követő 7–10 napon belül [10], ami újabb bizonyítéka annak, hogy az RNS-oltások is indukálnak mukozális IgA-termelést.

Bár még kevés adat áll rendelkezésre, a jelenleg használt vakcinák talán leggyengébb pontjának az intramuszkuláris bevitelt tekinthetjük. A steril immunitás kialakulásához létfontosságú lenne a tartós mukozális IgA-termelés, ennek hiányában a nyájimmunitás kialakulása erősen valószínűtlen.

A neutralizáló IgG mennyisége korrelál a fertőzés elleni és a vakcináció nyújtotta védelemmel is, de steril immunitás SARS-CoV-2 vírusok ellen nem alakul ki

Fertőzést követően jellemzően 3–5 héttel alakul ki a maximális kapacitású neutralizáló IgG-válasz. Szintje prediktív az immunvédelem hatékonyságára [11], ugyanakkor az elhunytakban is kimutatható magas ellenanyagszint, míg más betegek képesek leküzdeni a fertőzést, mielőtt antitestek jelennének meg a vérükben. Magyarazatot adhat erre a kettősségre, hogy súlyos állapotú fertőzötteknél az ellenanyagok glikozilációjának megváltozását, csökkent fukozilációt mutattak ki. Ez súlyosabb gyulladáshoz vezethet a makrofágok Fc-receptorainak aktiválásán keresztül [12, 13]. A fertőzést követően 4–8 hónap alatt az ellenanyagszint megközelítően feleződik [14]. Az ellenanyagok így alacsonyabbá vált szintje nem gátolja meg a vírus bejutását, de képes lehet csökkenteni annak terjedését a szervezeten belül [11]. Az eddigi ismert adatok szerint más koronavírus-fertőzések sem indukálják a hosszú életű plazmasejtek több évig fennmaradó formáinak keletkezését [13].

A nem neutralizáló ellenanyagok megjelenése és az ellenanyagszint csökkenése is hamarabb következik be, mint az a neutralizáló IgG-re jellemző [14]. Szerepük lehet a neutralizáló ellenanyagok megjelenése előtt kialakuló, sok esetben igen hatékony védelem kialakításában.

A neutralizáló ellenanyagok szintje korrelál a SARS-CoV-2 elleni vakcinaindukált védelemmel is [11, 15]. A vakcina általi IgG-termelés hasonló a fertőzésindukált ellenanyagszinthez, azonban jellemzően kevésbé fenntartott válasz alakul ki. A vakcináció hatása IgG-túlsúllyal jellemezhető, mivel alacsonyabb mennyiségű IgM és IgA termelődik [13]. Idősekben jelentősen csökken a vakcináció hatására kialakuló neutralizáló IgG és IgA szintje [16].

A nem neutralizáló ellenanyagok szerepet játszhatnak a vakcinák általi védettség kialakításában is. A kétdózisú vakcina esetében már az első dózis is hatékony lehet, amikor a neutralizáló ellenanyagok szintje még alacsony [17].

Több jelenleg használt vakcina esetében ismert sikeres neutralizáció, ami a fertőzés kialakulása mellett a kórokozó továbbadását is meggátolja, segítve a steril immunitás és a nyájimmunitás kialakulását. A sikeres neutralizációt azonban több komponens befolyásolja a neutralizációra képes ellenanyagok megléte esetén is [18]. Milyen a kórokozó/ellenanyag mennyiségének aránya, milyen a bejutási receptor/-ellenanyag mennyiségének aránya, mennyi receptor exprezeződik a vírus felszínén, milyen affinitással kötődik a kórokozó a receptorhoz, illetve az ellenanyaghoz. Ezeket a paramétereket ráadásul a pH, a hőmérséklet, a szterikus viszonyok is befolyásolják [18]. Kérdéses, milyen szövetben történik a fertőzés, mennyire fér hozzá az ellenanyag a kórokozóhoz, mennyire könnyen jut el a kórokozó a bejutási receptorig, milyen sejteken és mennyi receptor érhető el a kórokozó számára rövid időn belül, mennyire gyors a kórokozó internalizációja. A SARS-CoV-2 esetén a felsorolt pontok legtöbbször nem kapunk biztató választ. Sok sejtípuson és számos szervben, közepesen vagy nagy számban exprezeződik, a vírus számára gyorsan elérhető receptor a belépési kapu [19]. A vírus, különösen az új variációk, igen nagy, 10^{-9} -es affinitással kötődnek a receptorhoz [20]. A kanyaró vírusa a SLAMF-receptorhoz legalább egy [21], az influenza a szialinsavhoz [22] két-három nagyságrenddel gyengébben kötődik. Az elsődleges immunválaszt ennél 2–3 nagyságrenddel gyengébb kötési affinitással rendelkező ellenanyagok jellemzik, és az ismételt fertőzések is nagyon ritkán váltanak ki 10^{-10} – 10^{-11} -et meghaladó affinitású ellenanyag-termelést. A tetanusz toxoid például jellemzően 10^{-8} – 10^{-10} -es affinitású ellenanyagválaszt generál [23]. A szervezetbe bekerülő vírusok és az ACE2-receptorok mennyisége is egyénekenként jelentősen eltérő lehet, de csak jelentős ellenanyag-túlsúly kompenzálhatja ezeket a körülményeket.

A korreláció lehet mechanisztikus és nem mechanisztikus, utóbbi esetben inkább indikátora, mint oka a védelemnek. Majmokon az IgG adaptív transzfere [24], illetve főemlősök ellenanyagainak átvitele hörcsögökbe egyaránt védettséget

okozott, ami alapján bizonyított az ellenanyagok direkt szerepe [25]. Azonban ezek a kísérletek nem jellemzik a vakcina hatását emberben, az affinitásviszonyok és az ellenanyag-koncentrációk is jelentősen eltérhetnek. Más vakcinától eltérően nem várható a neutralizáló ellenanyagoktól abszolút védelem SARS-Cov-2 fertőzés esetén, inkább csak részleges hatás, amit igazol, hogy fertőzött egyedek széruma vagy a vakcinák által generált ellenanyagok átvitele nem oltott személyekbe a reméltnél kevésbé jelentett védelmet [26, 27].

A hatékony neutralizáció elmaradásának következménye, hogy a vakcináltak elkaphatják a fertőzést és képesek a kórokozó továbbadására is. A nyájimmunitás kialakulásának feltétele, hogy a védett személyek ne kapják el/adják tovább a fertőzést. A SARS-Cov-2 esetében azonban az immunizáltak, a fertőzés intenzitásától függően, terjesztők is lehetnek. Ez a hatás, az új vírusvariációk magas R_0 -értékeivel együtt oda vezet, hogy csak extrém – a gyakorlatban elérhetetlen – átoltottság esetén beszélhetnénk nyájimmunitásról. Ennek hiányában feltehetően ez a kórokozó a populációban marad, és járványhullámokat okozhat hosszú ideig [28].

A memória B-sejtek SARS-Cov2 elleni immunizálást követően hosszabb ideig fenntartott és plasztikusabb védelmet biztosítanak, mint az ellenanyagválasz

A memória B-sejtek mennyisége a SARS-COV-2 fertőzést követően néhány hónapig emelkedik, és számuk az ellenanyagszint csökkenése után is, legalább 8 hónapig fennmarad. Időben az IgM pozitív sejtek túlsúlya egyre inkább az IgG irányába tolódik. Az akut fertőzést követően a memória B-sejtek megjelenése egyaránt jellemző az enyhe és súlyos tünetekkel rendelkezőkre is, nagy egyéni szórással [13, 3].

A fertőzésindukált válaszhoz hasonlóan a memória B-sejtek intenzív képződését írták le RNS [29] és inaktívált [30] vakcinák használata után is. A memória B-sejtek száma az első hónapot követően meghaladhatja fertőzésen átesettekben megfigyelt mennyiséget, még 6 hónappal az oltás után is magas, a fertőzöttekre jellemző értéket ad. A memória B-sejt válasz plaszticitásának megfelelően funkcionális memória B-sejteket mutattak ki RNS-vakcinálást követő 3–6 hónapban az Alpha, Beta és Delta variánsok ellen is [31]. A vakcinált idős személyekben is megfigyeltek spike-specifikus memória B-sejteket, azonban ebben az életkorban már jellemzően csökken a szomatikus hipermutáció folyamatának intenzitása [16].

A vakcináció során az ismételt antigénigerek a már meglévő memória B-sejtek közül is a legnagyobb affinitású sejtek aktivációját váltják ki. Minden immunizáció során tovább növelik a válasz során létrejövő plazmasejtek ellenanyagainak affinitását, miközben fokozzák az ellenanyagok mennyiségét is. Mivel a SARS-Cov-2 fertőzés esetén a neutralizáló ellenanyagok hatékonysága kisebb a reméltnél, különösen fontosnak látszik az affinitás fokozása, amit ismételt oltásokkal lehet elérni. A memória B-sejtek szerepének tisztázása segíthet választ adni a gyakran felmerülő kérdésekre, hogy érdemes-e a 3. oltást beadni azoknak, akik magas ellenanyag-

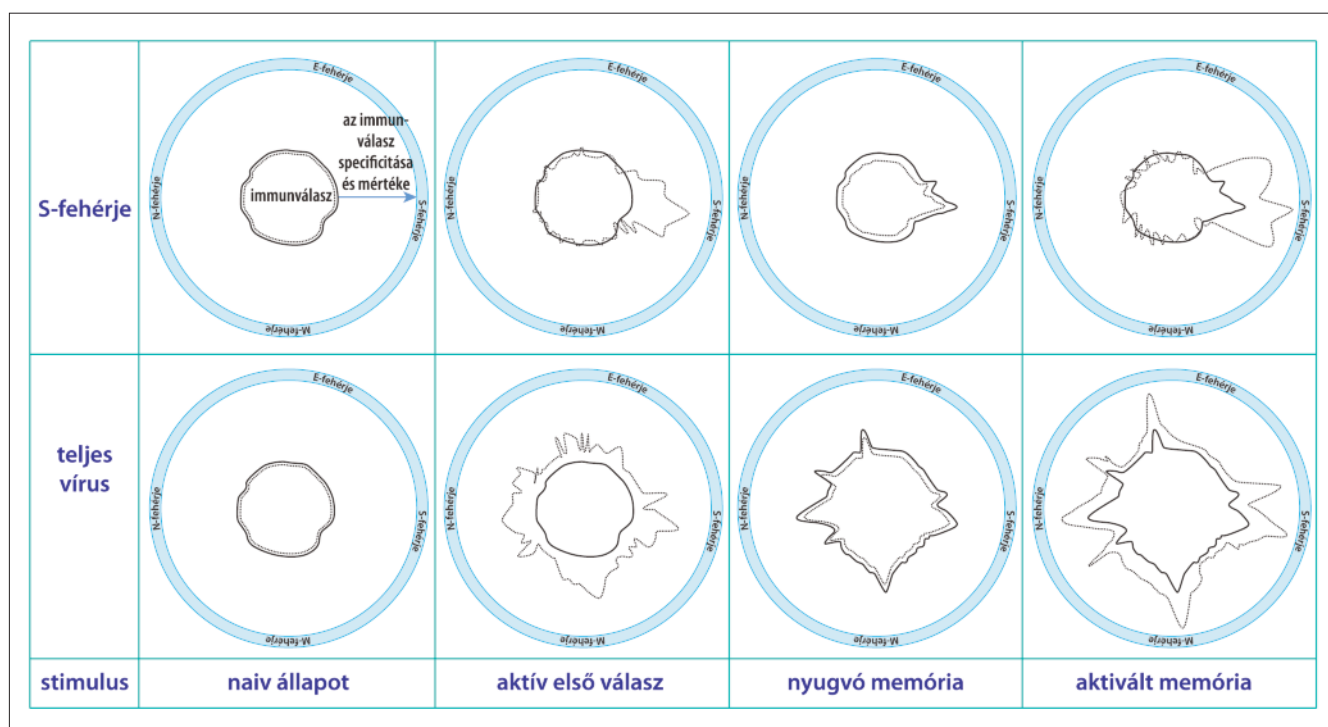
szinttel rendelkeznek, illetve azoknak, akik már elkapták a fertőzést.

A T-sejt-válasz szerepe a SARS-Cov-2 vakcinációban

A T-sejtes válasz jellegéből adódóan nem lehet képes a patogén szervezetbe jutását megakadályozni, azonban hatékony lehet a betegség súlyosságának csökkentésében. A SARS-Cov-2 fertőzést követően a kezelésre szoruló betegek szinte mindegyikében kimutathatóak CD8 pozitív és jellemzően TH1 irányultságú CD4 T-sejtek is [32]. Az erőteljes T-sejt-válasz kapcsolatba hozható az enyhébb tünetekkel, miközben a TH-egyensúly TH17 vagy TH2 irányú eltolódása rossz prognózishoz vezet [33]. A memória helper T-sejtek száma 4-5 hónap alatt feleződik, míg a citotoxikus T-sejteket ennél fenntartottabb válasz jellemzi [3]. A tüdő nyirokcsomóiban figyelhető meg a legtöbb T- és B- memóriasejt, valamint TRM-sejtek is kimutathatóak a tüdőben [34]. A helper T-sejt-válasz, T-dependens B-sejt-válaszra utalva, korrelál a neutralizáló és a nem neutralizáló ellenanyagszintekkel is [35]. A B-sejt-válasz kialakulása azonban nem előfeltétele a hatékony T-sejt-válasznak, mivel B-sejt-depléciohoz vezető terápiák esetében is erős CD8 T-sejt-választ írtak le, amely önmagában is fokozta a túlélés esélyét [36, 37], valamint agammaglobulinaemia esetén is kialakul szignifikáns védelem a fertőzést követően [38].

Robosztus citotoxikus és TH1 irányú helper T-sejt-válasz alakul ki RNS és adenovírus vakcinációt követően is [38, 39], bár a kialakuló T-sejt-válasz a HLA-függésnek megfelelően jelentős eltéréseket mutat az egyes egyének között. Az mRNS-vakcinák és egyes közlemények szerint az inaktívált vírust tartalmazó vakcinák használata is hosszú életű (minimum 6 hónap) antigén-specifikus CD8+ és CD4+ memória T-sejtek képződéséhez vezet a legtöbb egyedben [30, 31]. A neutralizáló ellenanyagok megjelenése előtt kialakult szignifikáns védelemért részben a már megjelenő antigén-specifikus T-sejtek felelősek [38]. RNS-vakcinák hatására az anti-CD20-terápiát kapó páciensek mindegyikében kialakult specifikus CD4 és CD8 T-sejt-válasz, miközben a follikuláris TH-sejtek mennyisége jelentősen alacsonyabb volt, mint a terápiát nem kapó csoportban [37]. A TH1-válasz jellemzően gyengébb, az IFN γ és IL2 termelő T-sejtek mennyisége pedig jelentősen kevesebb idősebb alanyokban, mint a fiatalabb populációban a vakcinációt követően [16].

Ismert, hogy a SARS-Cov-2 vírus nagyon hatékonyan gátolja az egyes típusú interferonválaszt, ezáltal a vírus felszaporodása lényegesen kevésbé gátolt [40]. Az interferontermelés elmaradása a keresztprezentáció hatékonyságát is csökkenti, így késleltetheti a T-sejt-válasz beindulását az elsődleges fertőzés során. Mivel a vírus bejutása a célsejtekbe ismételt immunizálás során sem gátolt, bár feltehetően csökken az ellenanyagválasz hatására, ilyen esetben is számolni kell nagyobb mennyiségű vírus kialakulásával. Ezért kritikus,



2. ábra

A SARS-CoV-2 vírus és az immunrendszer kölcsönhatásainak sematikus ábrázolása

A vírus különböző fehérje-összetevői gyűrűként vannak feltüntetve, ez tartalmazza a humorális és T-sejtes válasz epitópjait. Az immunrendszer reaktivitását a határainak közelsége jelképezi: minél közelebb van a célponthoz, annál erősebb a reakció. A folytonos vonal a terminálisan differenciálódott sejtek által biztosított effektor mechanizmusokat (hosszú életű plazmasejtek által termelt ellenanyagok, TEM, TRM), a szaggatott vonal a plazmatikus, osztódni is képes sejtek (naiv B, Bmem, plazmablaszt, naiv T, TCM) reaktivitását jelzi. Az immunválaszt kialakító stimulus hosszú távon meghatározza a kialakuló memória irányultságát, változatosságát. A nyugvó válasz csúcsai az immundomináns epitópok felé mutatnak.

hogy a T-sejt-válasz B-sejtek jelenléte nélkül is jelentős védelmet nyújthat, mind a fertőzést, mind a vakinációt követően. Bár sajnos a TRM-sejtek, a T-sejtes memóriaválasz elindításáért felelős alpopuláció pozitív hatásai feltehetően az RNS- és adenovírus-vakínák esetében sem érvényesülhetnek, azonban az effektor memória T-sejtek hatása jelentősen csökkentheti a válasz reakcióidejét, mivel ezek a sejtek nem igényelnek keresztprezentációt és kostimulációt, kompenzálva ezzel az IFN-hatások elmaradását (2. ábra).

A SARS-CoV-2 elleni immunológiai memória ismerete a járvány elleni küzdelemben

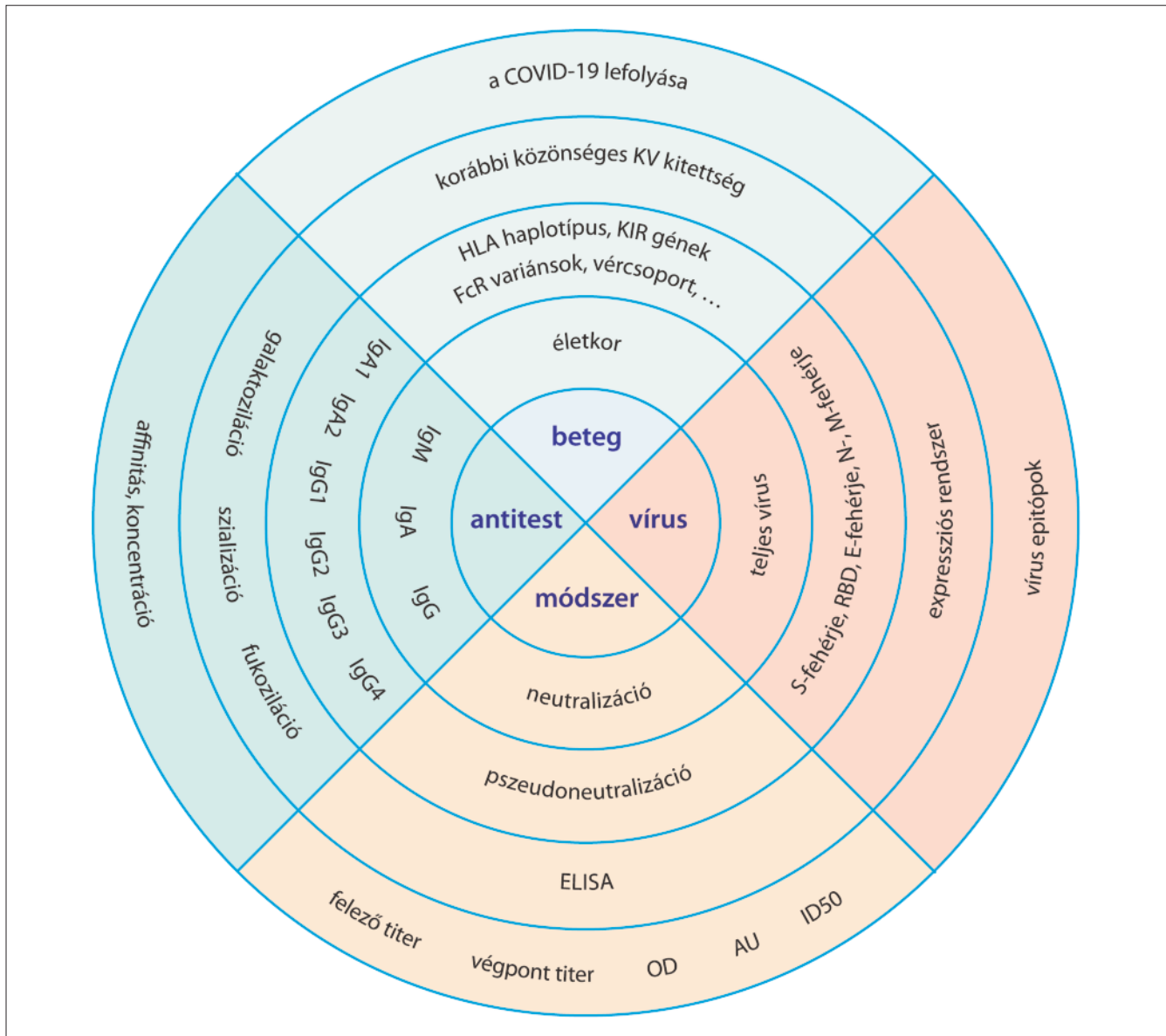
A SARS-CoV-2 fertőzés által indukált immunválasz nem hasonlít teljesen sem a szervezetben perzisztáló fertőzésekhez (pl. herpesvírusok), sem azokhoz, amelyek ellen az egyszeri fertőzés élethosszig tartó védelmet jelent (pl. kanyaró), de a változékony kórokozókhoz (pl. influenza) sem. A sejtekbe jutás hatékony mechanizmusa, a sajátos immunelkerülő stratégiák és a változékony ötvözet az immunológiai memória komponenseit eddig nem ismert mintázatban aktiválja. Az megismert adatok szerint nem alakul ki évekig fennmara-

dó védelem. Fontos lenne a memóriaválasz indukciójának és gátlásnak pontos ismerete és ezt felhasználva speciális vakinációs stratégia kialakítása a SARS-CoV-2 vírus ellen.

Nincs standardizált laboratóriumi diagnosztikai módszer az immunológiai memória mérésére

Mivel a vakináció fő célja az immunológiai memória kialakítása, nagyon fontos, hogy legyenek laboratóriumi módszereink a memória jellemzésére, az oltás hatékonyságának becslésére. Az immunológiai memóriát vizsgáló *in vitro*, laboratóriumi diagnosztika elsősorban vért használ, a mérések szerológiai és sejtes tesztekre oszthatóak, aszerint, hogy szérumot vagy vérsejteket vizsgálunk [3]. A keringésben lévő ellenanyagok a B1-sejtek, plazmablasztok és hosszú életű plazmasejtek aktivitását is tükrözik. A lokálisan termelődő mukozális ellenanyagok mennyisége és minősége azonban nem követhető a szérumból. A nyál [41] és a könny [42] könnyen hozzáférhető mintaforrások, azonban szintén nem tükrözik más területek ellenanyag-termelését.

A jelenlegi tesztek nem képesek elkülöníteni az ellenanyagok mennyiségét és affinitását [43], ami pedig támpontot adhatna a memória kialakulásáról: sok ellenanyagot a rövid életű plazmablasztok is képesek termelni, az affinitás éré-



3. ábra

A szerológiai mérés eredményét és értelmezését befolyásoló tényezők sokasága és rétegei

A vírusellenes keringő antitestek meghatározása közvetetten választ adhat a memória kialakulására. A mérést magán a módszeren felül befolyásolja, hogy milyen forrásból és milyen antigén(ek)e)t alkalmazunk, az ellenanyagokból pontosan mit tudunk megmérni, valamint ugyanaz az eredmény eltérő összefüggést mutathat a betegséggel a vizsgált beteg különböző tulajdonságai szerint.

A színátmenetek folytonos vagy megközelítően folytonos változókat jelölnek. KV: koronavírus

se viszont egyértelmű jele a csíráközpont-reakcióknak, amit hosszú életű plazmasejtek kialakulása is követ. Mivel a szérum könnyen tárolható és vizsgálható, a szerológia a legelterjedtebb vizsgálat az immunológiai memória vizsgálatára, előnyeivel és hátrányaival együtt (3. ábra).

Ahogy ez az összefoglaló bemutatja, az immunológiai memória valójában elsősorban sejtes vizsgálatokkal lehetne jellemezhető. A sejtes vizsgálatok jóval nehezebben kivitelezhetőek, speciális felszereltséget és képzettséget igényelnek, jelenleg rutinszerűen nem elérhetőek és nincsenek standardizálva. A memória B-sejtek in vitro stimuláció hatására ak-

tiválódnak, és ellenanyagot termelnek, ezek követésével jellemezhető a kórokozóra specifikus sejtek száma, minősége. CD4 memóriasejtek választását aktivációs markerek expressziója, citokinek szekréciója révén, CD8 memóriasejteket aktivációs markerek, citotoxikus hatások alapján lehet jellemezni. Korántsem mindegy azonban, hogy hogyan történik a stimuláció (melyik vírus fehérje, milyen koncentrációban, mennyi ideig stb.), és hogyan történik a hatás mérése, elemzése. Ideálisan a pre-COVID időszakban gyűjtött és tárolt sejtek elemzésével lehetne a negatív eredmények eloszlását megfigyelni, ugyanis ma már nem lehet olyan egyéneket vizsgál-



ni, akik biztosan nem találkoztak a vírussal. Nem minden memóriasejt található meg a keringésben, valamint a keringésben lévő sejteknek csak egy nagyon kis töredékét vizsgáljuk a mintában. Emiatt a TRM-sejteket egyáltalán nem lehet így vizsgálni, a ritka sejtek kimutatása pedig nehézkes. Számos laboratórium elkezdte beállítani saját módszereit a SARS-CoV-2 elleni sejt immunválasz vizsgálatára, ami részben a memóriát is vizsgálja, de standardizáció hiányában kevésbé alkalmasak arra, hogy a memóriáról egységes képet alakíthassunk ki.

A vakcinák fejlesztése során figyelembe veendő szempontok

A jelenleg használt vakcinák jelentős részénél elsősorban vagy esetleg akár kizárólag, a neutralizáló ellenanyagok hatása jelenti a védeettséget, ilyenek többek között a toxoid vakcinák, illetve a konjugált vakcinák. Azonban több vakcináról, elsősorban az intracelluláris kórokozók elleni vakcinákról ismert, hogy a védeettséget T-sejtek (is) biztosítják: például a BCG, a kanyaró, a bárányhimlő, a veszettség, az influenza elleni oltások [44].

A változékonny kórokozók közül az influenza ellen használt vakcina a legintenzívebben tanulmányozott. Két, a SARS-CoV-2 szempontjából releváns információt emelnénk itt ki. A vírusnak elsősorban a felszíni fehérjeit érintik a mutációk, a nukleokapszid sokkal jobban konzervált a szezonális járványok során. Ez azt eredményezi, hogy nukleáris fehérjékre specifikus T-sejt-klónok az évek során feldúsulnak [45]. A változékonny kórokozók ellen ideális lenne a nukleokapszid elleni T-sejt-választ is indukálni, amelyet az S-fehérjén alapuló SARS-CoV-2 vakcinák egyike sem tesz lehetővé, a teljes, de elölt vírust tartalmazó vakcinák pedig nem/alig indukálják a keresztprezentációt és így a CD8⁺ T-sejtek aktivációját. Másik sajátos tulajdonsága a változékonny kórokozókra adott immunválasznak az „antigenic sin” megjelenése. Az első immunizálás hatására létrejött nagyobb affinitású ellenanyagok dominanciája miatt az új, a szezonális változások során létrejött antigének elleni naív B-sejtek az antigénért zajló kompetícióban kiszorulnak [46]. Ez a veszély fennáll a SARS-CoV-2 esetében is [47]. A Spike-fehérjét felismerő ellenanyagok a vírusra szelekciós nyomást is jelentenek, ezen epitópok időbeli megváltozását is kényszeríthetik, ami a többi epitópra specifikus B-sejtek hiányában „új” kórokozóként jelenhet meg az immunrendszer számára.

A pertussis vakcinák fejlesztése is fontos tanulsággal szolgálhat a SARS-CoV-2 vakcinációban. A teljes baktériumot tartalmazó vakcinát (wP), a baktérium meghatározott fehérjeit tartalmazó acelluláris pertussis (aP) vakcina váltotta fel. Ez utóbbi adjuváns használatát igényli. Az újonnan fejlesztett aP vakcina hatékonyságát a termelt ellenanyagszintek mérésével detektálták, ami a vakcinában levő fehérjekomponensek ellen magasnak bizonyult, és ez a vakcina széleskörű használatához vezetett. Kiderült azonban, hogy az aP jóval rövidebb

ideig tartó, kisebb hatékonyságú védelmet biztosít, mint a wP vakcina [48]. A tesztelés során, a vakcina hatékonyságának populációs szintű meghatározása helyett, egy-egy komponens kiemelése könnyen hibás következtetésekhez vezethet.

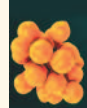
A SARS-CoV-2 elleni vakcina által kiváltott immunválasz talán legjobban a kanyaróoltással állítható párhuzamba. Hasonlóságok, hogy a kanyaró igen magas Ro-értékkel rendelkezik, valamint, hogy a vakcinák protektív hatásának igen lényeges komponense a TH1- és CTL-sejtek által nyújtott védelem [49]. Több eset ismert, amikor zárt közösségekben a vakcináltak körében is fertőzési hullámok keletkeztek a hatékony vakcina ellenére is, a vírus behurcolását követően. Mindez magyarázható a védetség áttörésével, a vírusnak az adott körülmények között kialakuló magas koncentrációja miatt [50].

A SARS-CoV-2 járvány rámutatott, hogy az egyes kórokozók elleni védelem egyedi vakcinációs stratégiák kialakítását igényli. Magyarországon a sokféle elérhető vakcinának köszönhetően egyedülálló kutatási lehetőség lenne a különféle vakcinák egymásra hatásának tanulmányozása. A jövőbeni vakcinafejlesztések szempontjából rendkívül érdekes kérdések például, hogy:

- Hogyan módosítja a különböző vakcinatípusok kombinált használata a memóriaválasz egyes elemeinek fenntartottságát?
- A komplexebb epitóptartomány szélesíti-e a válasz specifitását. (Csak Spike-fehérjét tartalmazó vakcinák után alkalmazott Sinopharm vakcina.) Epitóp spreading következtében megjelennek-e ilyen esetben nukleokapszid specifikus T-sejtek?
- Befolyásolja-e a többi epitóp elleni választ, ha a ráoltások szűkítik az epitóprepertoárt? (Sinopharm vakcinák után alkalmazott csak Spike fehérjét tartalmazó vakcinák).
- A már kialakult TH1-es válasz esetében az adjuváns TH2 irányú polarizációs képessége érvényesül-e? (Csak Spike-fehérjét tartalmazó vakcinák után alkalmazott Sinopharm vakcina)
- Az adjuváns TH2 irányú polarizációs képességét módosítja-e a későbbi TH1-es irányú vakcinák használata (Sinopharm vakcinák után alkalmazott csak Spike fehérjét tartalmazó vakcinák).

Konklúzió

Az egyes SARS-CoV-2 elleni vakcinák hatékonyságáról, így a vakcinákra jellemző elsődleges hibáról (a vakcinációt követően a populáció hány százalékában nem alakul ki védetség) megfelelő adat áll rendelkezésre, az egyes vakcinák eltérően, de viszonylag magas védeettséget biztosítanak. Azonban a vírus egyedi jellegzetességei, a gyors vakcinafejlesztés, a rövid tesztelési idő, az új metodikák bevezetése miatt úgy tűnik, a vakcinák másodlagos hibája (a kialakult védetség in-



tenztizásának csökkenése) hangsúlyozottabb a más védőoltásoknál megszokottnál. Az eddigi adatok szerint a kialakított védettség relatíve gyorsan, jellemzően fél év alatt lecsökken. Ezek az adatok a harmadik oltás felvételének szükségességére utalnak. Ismételten kiemeljük, hogy a booster oltások nem csak a válasz mennyiségi összetevőit fokozzák, de a válasz minőségét is tovább javítják, a memória B-sejtek és az ellenanyagok szintjén bizonyosan. Ugyanakkor a memória célzott kialakítása befektetést és elkötelezettséget is jelent a szervezet számára: a minőségi választ biztosító, hosszú életű memóriasejtek hasznosak, azonban a kialakult memóriát nem, vagy csak nagyon lassan lehet megváltoztatni.

Fontosnak érezzük az immunológiai memória szerológiai módszerekkel nem mérhető összetevőinek minél kiterjedtebb jellemzését is. Egyrészt a SARS-CoV-2 által indukált reakciók pontosabb ismerete miatt, másrészt, mivel az elérhető vakcinakombinációk hatásának tanulmányozása nem csak a hazai, de a nemzetközi vakcinafejlesztésre is jelentős hatással lehet.

IRODALOM

- [1] Bugya Z et al: Multiple Levels of Immunological Memory and Their Association with Vaccination. *Vaccines* (Basel) 9, doi:10.3390/vaccines9020174 (2021).
- [2] Sette A, Crotty S: Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 184, 861-880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007 (2021).
- [3] Dan, J. M. et al: Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 371, doi:10.1126/science.abf4063 (2021).
- [4] Butler SE et al: Distinct Features and Functions of Systemic and Mucosal Humoral Immunity Among SARS-CoV-2 Convalescent Individuals. *Front Immunol* 11, 618-685. doi:10.3389/fimmu.2020.618685 (2020).
- [5] Sterlin D et al: IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med* 13. doi:10.1126/scitranslmed.abd2223 (2021).
- [6] Wang Z et al: Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci Transl Med* 13. doi:10.1126/scitranslmed.abf1555 (2021).
- [7] See RH et al: Comparative evaluation of two severe acute respiratory syndrome (SARS) vaccine candidates in mice challenged with SARS coronavirus. *J Gen Virol* 87, 641-650. doi:10.1099/vir.0.81579-0 (2006).
- [8] Wisniewski AV, Campillo Luna J, Redlich C: A. Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. *PLoS One* 16, e0249499, doi:10.1371/journal.pone.0249499 (2021).
- [9] Chan RWY et al: The Mucosal and Serological Immune Responses to the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccines. *Front Immunol* 12. 744-887. doi:10.3389/fimmu.2021.744887 (2021).
- [10] Valcarce V et al: Detection of SARS-CoV-2-Specific IgA in the Human Milk of COVID-19 Vaccinated Lactating Health Care Workers. *Breastfeed Med* doi:10.1089/bfm.2021.0122 (2021).
- [11] Khoury DS et al: Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 27, 1205-1211. doi:10.1038/s41591-021-01377-8 (2021).
- [12] Hoepel W et al: High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Sci Transl Med* 13. doi:10.1126/scitranslmed.abf8654 (2021).
- [13] Roltgen K, Boyd SD: Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell Host Microbe* 29, 1063-1075. doi:10.1016/j.chom.2021.06.009 (2021).
- [14] Cromer D et al: Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat Rev Immunol* 21, 395-404. doi:10.1038/s41577-021-00550-x (2021).
- [15] Earle KA et al: Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* 39, 4423-4428. doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.063 (2021).
- [16] Collier DA et al: Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* 596, 417-422. doi:10.1038/s41586-021-03739-1 (2021).
- [17] Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR: Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol* 21, 475-484. doi:10.1038/s41577-021-00578-z (2021).
- [18] Klasse PJ: Neutralization of Virus Infectivity by Antibodies: Old Problems in New Perspectives. *Adv Biol* 2014. doi:10.1155/2014/157895 (2014).
- [19] Protein Atlas <<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>>
- [20] Barton MI et al: Effects of common mutations in the SARS-CoV-2 Spike RBD and its ligand, the human ACE2 receptor on binding affinity and kinetics. *Elife* 10. doi:10.7554/elife.70658 (2021).
- [21] Navaratnarajah CK et al: Dynamic interaction of the measles virus hemagglutinin with its receptor signaling lymphocytic activation molecule (SLAM, CD150). *J Biol Chem* 283, 11763-11771. doi:10.1074/jbc.M800896200 (2008).
- [22] Casalegno JS et al: Functional balance between the hemagglutinin and neuraminidase of influenza A(H1N1)pdm09 HA D222 variants. *PLoS One* 9, e104009. doi:10.1371/journal.pone.0104009 (2014).
- [23] Lavinder JJ et al: Identification and characterization of the constituent human serum antibodies elicited by vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 2259-2264. doi:10.1073/pnas.1317793111 (2014).
- [24] McMahan K et al: Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 590, 630-634. doi:10.1038/s41586-020-03041-6 (2021).
- [25] Corbett KS et al: Immune correlates of protection by mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *Science* 373. eabj0299, doi:10.1126/science.abj0299 (2021).
- [26] Lee WT et al: Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Convalescent Sera. *J Infect Dis* 223, 47-55. doi:10.1093/infdis/jiaa673 (2021).
- [27] Andreano E et al: SARS-CoV-2 escape from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 118. doi:10.1073/pnas.2103154118 (2021).
- [28] Monto AS: The Future of SARS-CoV-2 Vaccination – Lessons from Influenza. *N Engl J Med* 385, 1825-1827. doi:10.1056/NEJMp2113403 (2021).
- [29] Wang Z et al: mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* 592, 616-622. doi:10.1038/s41586-021-03324-6 (2021).



- [30] Chen Y et al: Dynamic SARS-CoV-2 specific B cell and T cell responses following immunization of an inactivated COVID-19 vaccine. *Clin Microbiol Infect.* doi:10.1016/j.cmi.2021.10.006 (2021).
- [31] Goel RR et al: mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*, eabm0829, doi:10.1126/science.abm0829 (2021).
- [32] Zhou Y et al: Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 7, 998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041 (2020).
- [33] Pavel AB et al: Th2/Th1 Cytokine Imbalance Is Associated With Higher COVID-19 Risk Mortality. *Front Genet* 12, 706-902. doi:10.3389/fgene.2021.706902 (2021).
- [34] Poon MML et al: SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans. *Sci Immunol*, eabl9105. doi:10.1126/sciimmunol.abl9105 (2021).
- [35] Pusnik J et al: Memory B cells targeting SARS-CoV-2 spike protein and their dependence on CD4(+) T cell help. *Cell Rep* 35, 109-320. doi:10.1016/j.celrep.2021.109320 (2021).
- [36] Bange EM et al: CD8(+) T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med* 27, 1280-1289. doi:10.1038/s41591-021-01386-7 (2021).
- [37] Apostolidis SA et al: Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med.* doi:10.1038/s41591-021-01507-2 (2021).
- [38] Bertoletti A, Le Bert N, Qui M, Tan AT: SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination. *Cell Mol Immunol* 18, 2307-2312. doi:10.1038/s41423-021-00743-3 (2021).
- [39] Koch T, Mellinshoff SC, Shamsrizi P, Addo MM, Dahlke C: Correlates of Vaccine-Induced Protection against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)* 9. doi:10.3390/vaccines9030238 (2021).
- [40] Dóra B: Az I-es típusú interferonok jelentősége COVID-19-ben. *Immunológiai Szemle* 13: 2, 4-27 (2021).
- [41] Heaney CD et al: Comparative performance of multiplex salivary and commercially available serologic assays to detect SARS-CoV-2 IgG and neutralization titers. *medRxiv.* doi:10.1101/2021.01.28.21250717 (2021).
- [42] Muyldermans A et al: SARS-CoV-2 RNA and antibodies in tear fluid. *BMJ Open Ophthalmol* 6, e000733. doi:10.1136/bmjophth-2021-000733 (2021).
- [43] Prechl J: Why current quantitative serology is not quantitative and how systems immunology could provide solutions. *Biol Futur* 72, 37-44. doi:10.1007/s42977-020-00061-1 (2021).
- [44] Plotkin SA: Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine* 38, 2250-2257. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.046 (2020).
- [45] Auladell M et al: Recalling the Future: Immunological Memory Toward Unpredictable Influenza Viruses. *Front Immunol* 10, 1400. doi:10.3389/fimmu.2019.01400 (2019).
- [46] Henry C, Palm AE, Krammer F, Wilson PC: From Original Antigenic Sin to the Universal Influenza Virus Vaccine. *Trends Immunol* 39, 70-79. doi:10.1016/j.it.2017.08.003 (2018).
- [47] Aydilto T. et al: Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat Commun* 12, 3781. doi:10.1038/s41467-021-23977-1 (2021).
- [48] Warfel JM, Edwards KM: Pertussis vaccines and the challenge of inducing durable immunity. *Curr Opin Immunol* 35, 48-54. doi:10.1016/j.coi.2015.05.008 (2015).
- [49] Plotkin SA: Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 17, 1055-1065. doi:10.1128/CVI.00131-10 (2010).
- [50] Yeung LF et al: A limited measles outbreak in a highly vaccinated US boarding school. *Pediatrics* 116, 1287-1291. doi:10.1542/peds.2004-2718 (2005).

(Dr. Koncz Gábor, Debreceni Egyetem ÁOK, Immunológiai Intézet, Debrecen, e-mail: koncz.gabor@med.unideb.hu)



MŰLJA FÖLÜL A VÁRAKOZÁSOKAT!

ELJÖTT AZ ÚJ CÉLOK¹⁻³ ALKALMAZÁSÁNAK IDEJE A RHEUMATOID ARTHRITIS TERÁPIÁJÁBAN

Methotrexat háttérterápia mellett a RINVOQ-kal
szignifikánsan több beteg ért el remissziót a vizsgálat
12. hetére, mint adalimumabbal⁴⁻⁶

Irodalom:

1. Smolen JS és mtsai, Ann Rheum Dis 2017; 76(6):960-977.
2. Poór Gy; Magyar Reumatológia 2017; 58:68-82.
3. Smolen JS és mtsai, Ann Rheum Dis 2020; 79(6):685-699.
4. Fleischmann R és mtsai, Arthritis Rheumatol. 2019;71(11):1788-1800.
5. Fleischmann R és mtsai, Ann Rheum Dis. 2019; 78(11):1454-1462.
6. Rinvoq alkalmazási előírás, 2020. február 26.

▽ 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.

Rinvoq 15 mg retard tabletta (upadacitinib)

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

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

Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője:

AbbVie Kft., 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600 www.abbvie.hu.

A készítmény jelenleg közfinanszírozásban nem részesül (www.neak.gov.hu letöltés dátuma: 2020.08.03.)



A szisztémás sclerosis terápiája

SZŰCS GABRIELLA, HORVÁTH ÁGNES, BODOKI LEVENTE, FALCSIK REBEKA, GYETKÓ ZSUZSA, SZEKANECZ ZOLTÁN, SZAMOSI SZILVIA

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

A szisztémás sclerosis (SSc) klinikailag heterogén, több szervrendszert érintő autoimmun kórkép. A betegség patogenezisét három tényező jellemzi párhuzamosan: az obliteratív vasculopathia, az immunpatológiai kórfolyamat és a kiterjedt szöveti fibrosis. A bőrérítettség kiterjedése szerint két fő alcsoportot különböztetünk meg, a limitált cutan és a diffúz cutan formát, melyek a belső szervi érintettség súlyossága, a progresszió és a túlélés szempontjából is különböznek, és ennek megfelelően eltérő lehet a kezelésük intenzitása is. A kezelés alapja a korai diagnózis, az alcsoport-besorolás, a szervi manifesztációk megléte, súlyossága, a prognosztikai tényezők felmérése. Ezek alapján tervezhető a betegek kombinált kezelése, aminek célja a patogenezis három alapvető folyamatának a befolyásolása: a vasoaktív, elsődlegesen vazodilatátor kezelés, az immunszuppresszió/immunmoduláció és a fibrosis gátlása. Ez az összefoglaló a SSc általános kezelési elveit, valamint az egyes szervi manifesztációk kezelési lehetőségeit foglalja össze.

Kulcsszavak: szisztémás sclerosis, vasoaktív, immunszuppresszív, antifibrotikus kezelés

TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Systemic sclerosis (SSc) is a clinically heterogeneous, multi-organ autoimmune disease. The pathogenesis of the disease is characterized in parallel by three factors: obliterative vasculopathy, immunopathological activation and extensive tissue fibrosis. According to the extent of skin involvement, we distinguish two main subgroups, the limited cutan form and the diffuse cutan form, which differ in terms of severity of internal organ involvement, progression, and survival, and their treatment intensity may differ accordingly. Treatment is based on early diagnosis, subgroup classification, presence and severity of organ manifestations, and assessment of prognostic factors. Based on these, a combined treatment of patients can be designed to influence the three basic processes of pathogenesis: vasoactive, primarily vasodilator therapy, immunosuppression/immunomodulation, and inhibition of fibrosis. This article summarizes the general treatment principles for SSc as well as the treatment options for each organ manifestation.

Keywords: systemic sclerosis, vasoactive, immunosuppressive and antifibrotic therapy

Bevezetés

A szisztémás sclerosis (SSc) klinikailag heterogén, több szervrendszert érintő autoimmun kórkép. A betegség patogenezisét három tényező jellemzi párhuzamosan:

1. a mikrovaszkulátúra, mikrocirkuláció abnormalitásai endothelkárosodással, obliteratív vasculopathiával;
2. immunpatológiai változások;
3. kiterjedt fibrosis, kifejezett kollagén és extracelluláris mátrixakkumuláció a bőrben és a belső szervekben.

A bőrérítettség kiterjedése szerinti osztályozás alapján két fő alcsoportot különböztetünk meg, a limitált cutan (lcSSc) és a diffúz cutan formát (dcSSc) [1]. Igen ritka a bőrtünetek nélküli SSc előfordulása, a scleroderma sine scleroderma for-

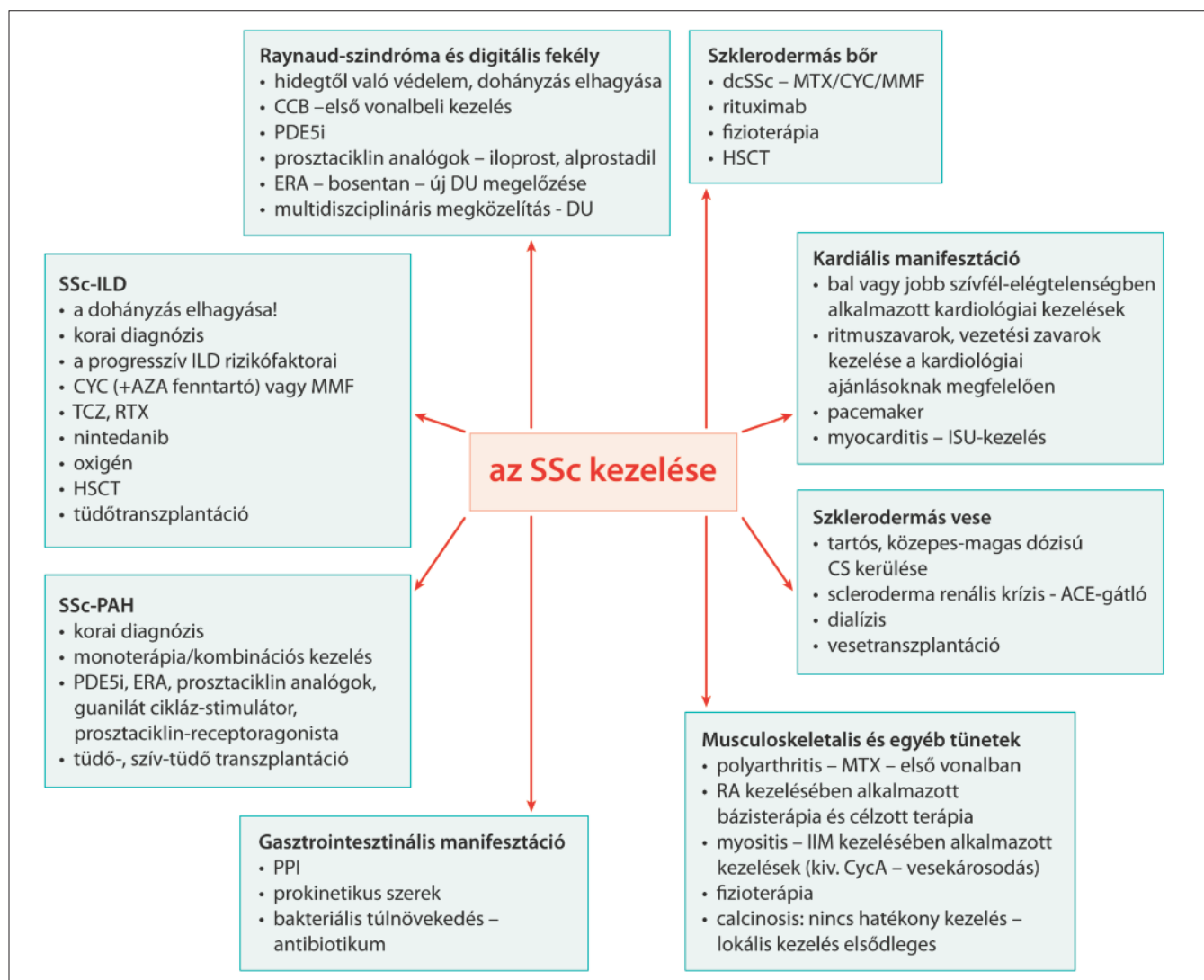
ma, illetve vannak más autoimmun betegséggel társult overlap betegek. A két fő alcsoport a belső szervi érintettség súlyossága, a progresszió és a túlélés szempontjából is különbözik és ennek megfelelően eltérő lehet a kezelésük intenzitása is. A kezelés alapja a lehetőség szerinti korai diagnózis, az alcsoport-besorolás, a szervi manifesztációk megléte, súlyossága, a prognosztikai tényezők felmérése. Ezek alapján tervezhető a betegek kombinált kezelése, aminek célja a patogenezis három alapvető folyamatának a befolyásolása: a vasoaktív, elsődlegesen vazodilatátor kezelés, az immunszuppresszió/immunmoduláció és a fibrosis gátlása. Emellett az egyes szervi manifesztációknál jelentkező tünetek tüneti terápiájával egészítjük ki a kezelést. A farmakológiai terápia mellett alapvetőek a nem farmakológiai kezelési lehetőségek, a betegek felvilágosítása, pszichés vezetése, életmód-

beli tanácsok, fizioterápia alkalmazása. A komplex kezelés célja a beteg tüneteinek enyhítése, a lehetséges szövődmények kialakulásának megakadályozása vagy a már kialakult eltérések progressziójának lassítása, az életminőség és túlélés javítása. Ebben a publikációban áttekintjük a patogenezis alapú terápiás lehetőségeket összefoglalóan, majd részletesen kitérünk az egyes szervi manifesztációk kezelésére. (A szervi manifesztációk kezelésének áttekintését összefoglalóan tartalmazza az 1. ábra).

Patogenezis célpontú terápiás lehetőségek

Vazoaktív terápia: a kezelés célja a mikrovaszkuláris eltérések, az obliteratív vasculopathia okozta keringési zavar (bőr-

ben és belső szervekben) kezelése, a tünetek javítása. A vaszkuláris terápia nem farmakológiai része a dohányzás abbahagyása, a hidegtől való óvakodás és védelem, a kezek melegen tartása. Alkalmazhatunk kalcium-csatorna-blokkolókat (CCB) első vonalbeli kezelésként (dihidropiridin-típusú szereket), amelyek a perifériás ischaemiás tünetek mellett a pulmonális hypertonia kezelésének is bázisai. Választhatunk angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlókat és angiotenzin II receptorblokkolókat (ARB). Egyértelmű az ACE-inhibitorok kedvező hatása scleroderma renalis crisis (SRC) esetén. Egyéb vazodilatátor-kezelés is szóba jön: alfa-blokkolók, nitrogén-oxid donorok (isosorbid mononitrat, glicerin-trinitrát), nitroglicerin. Prosztanoidok, prosztaciklin-analógok választhatók súlyos Raynaud-jelenség (RP), digitális fekélyek (digital ulcers, DU) és pulmonális artériás hypertonia (PAH) esetén. SSC-PAH-ban elfogadott kezelés az 5-foszfodiészteráz-gátlók (PDE5i,



1. ábra

A szisztémás sclerosis terápiás megközelítése a szervi manifesztációknak megfelelően

Rövidítések: ACE: angiotenzin convertase; AZA: azatioprin; CCB: kalciumcsatorna-blokkoló; CS: kortikoszteroid; CYC: ciklofoszfamid; ERA: endotelin-1 receptorantagonista; HSCT: hematopoetikus őssejt-transzplantáció; ILD: interstitialis tüdőbetegség; ISU: immunszuppresszív; MTX: metotrexát; MMF: mikofenolat-mofetil; PAH: pulmonális artériás hypertonia; PDE5i: foszfodiészteráz-5-gátló; PPI: protonpompagátló; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab



pl. sildenafil, tadalafil, vardenafil) és endothelin-1 receptor antagonisták (ERA, pl. bosentan, macitentan, ambrisentan) használata. Az PDE5i csoport alkalmazható a RP és DU eseteiben is, míg az ERA-k közül a bosentan törzskönyvezett gyógyszer az újonnan jelentkező DU-k megelőzésére. Az SSc-PAH kezelése az utóbbi években kiegészült más támadáspontú szerekkel is, mint a szolúbilis guanilát-cikláz stimulátor riociguat vagy a prosztaciklin receptoragonista selexipag. A vaszkuláris tüneteket javító egyéb kezelések lehetnek a vörösvértestek flexibilitását fokozó pentoxifyllin, ki lehet használni a sztatinok pleiotrop hatását endothel diszfunkciót javító hatásuk révén [2].

Immunmoduláció/immunszuppresszió: A legrégebben alkalmazott immunszuppresszív (ISU) szer, a ciklofoszfamid (CYC) hatékonysága igazolt SSc-hez társuló interstitialis tüdőbetegségben (ILD) vagy gyors progressziójú diffúz bőrtünetek esetén. Metotrexát (MTX) kezelés azokban a korai, diffúz bőrtünetekkel járó SSc-betegek esetében jön szóba, ahol nincs szükség más immunszuppresszív terápiára (pl. CYC) az egyéb belső szervi manifesztációk alapján, overlap myositis, polyarthritis, rheumatoid arthritis (RA) társulása esetén. Azathioprin (AZA) fenntartó kezelésként jön szóba SSc-interstitialis tüdőbetegség (ILD) esetén. A CYC-dal megegyező hatékonyságú a mikofenolát mofetil (MMF) az ILD vagy diffúz bőrtünetek kezelésében. Kortikoszteroidok (CS) általi immunszuppresszív kezelésre a scleroderma bizonyos tüneteinek az esetében van szükség – pl. polyarthritis, pericarditis, társuló myositis. Ezekben az esetekben is csak kis dózisu, rövid ideig alkalmazott szteroidkezelés ajánlott, mivel nagyobb dózisu (> 15 mg/nap prednisolon), hosszabb ideig alkalmazott CS scleroderma renális krízist provokálhat. Ezek alapján, amennyiben szteroidkezelést alkalmazunk sclerodermás betegnél, mindenképpen javasolt a vérnyomás és vesefunkció szoros monitorizálása. Egyéb immunszuppresszív/immunmoduláns kezelésként korai diffúz formában, ahol a betegség progressziójának a rizikója kifejezetten magas, és ez alapján rossz a beteg életkilátása, autológ hematopoetikus őssejt-transzplantáció (AHSCT) ajánlható szigorú kritériumok alapján. A célzott terápiákkal kapcsolatosan is vannak adatok, randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) eredményei alapján a tocilizumabot (TCZ: IL-6R antagonist) törzskönyvezte az FDA az SSc-ILD kezelésére. Emellett folynak a vizsgálatok és gyűlnek a klinikai tapasztalatok a rituximab (RTX) alkalmazásának a hatékonyságáról ILD és progresszív bőrtünetek esetén, az abatacept (ABA) hatékonyságáról SSc-ILD-ben, és már megjelentek esetismertetések JAK-gátló alkalmazására vonatkozóan is. A szintetikus kannabinoid receptor-2-agonista lenabasummal, ami az endokannabinoid rendszert aktiválja, még folyamatban vannak a vizsgálatok, kisebb biztató eredmények már vannak, a részletesek később várhatók [3, 4]. Végül vannak eredmények fotoferezis, plazmaferézis, IVIG-terápiával kapcsolatban is, de ezek nem elterjedtek, tényleges evidencia ezen kezelésekre nem áll rendelkezésünkre.

Antifibrotikus kezelés: Az antifibrotikus kezelés korábban

gyakorlatilag nem létezett SSc-ben, majd az idiopathiás pulmonális fibrosis (IPF) terápiájára alkalmazott tirozin kináz gátló nintedanib kezeléssel végzett RCT vizsgálat pozitív eredményei alapján a gyógyszer törzskönyvezésre került SSc-ILD kezelésére is. Az IPF-ben már törzskönyvezett fibrózisgátló pirfenidonnal folyamatban van RCT SSc-ben is [5].

A Raynaud-szindróma és a digitális fekély kezelése

A RP és DU kezelésének nem farmakológiai része a dohányzás abbahagyása, a hidegtől való óvakodás és védelem, a kezek melegen tartása, a sérülések elkerülése. Gyógyszeres kezelésként első vonalban dihidropiridin típusú CCB-szer választható, ezt követik a potensebb vazodilatátorok. Jelenleg számos gyógyszer létezik az SSc-vel összefüggő DU kezelésére, illetve megelőzésére, beleértve nem csak az értágítókat, mint az intravénás (iv.) prosztanoidok (iloprost, prosztaciklin), az PDE5i (sildenafil, tadalafil, vardenafil), hanem a véralvadástgátló és trombocita-aggregációgátló terápiák, endothelin-receptorantagonisták (ERA-k), sztatinok [6].

A CCB-k alkalmazása első vonalbeli terápia SSc-RP kezelésére. A csoporton belül a dihidropiridin típusú CCB-k megfelelőek, a rendelkezésre álló legtöbb adat nifedipinre vonatkozik, de alkalmazható diltiazem, nikardipin, amlodipin, felodipin is. A CCB-kezelés közvetlen hatással van az erek simaizomzatára, csökkenti az RP-epizódok számát és súlyosságát, csökkenti a DU kialakulását is, kombinációs kezelés alkalmánként mindenképpen ajánlott az alkalmazása a beteg vérnyomásától függően [7]. CCB intolerancia vagy hatástalanság esetén ACE-gátló, ARB, alfa-blokkoló megpróbálható.

A prosztanoidok a legerősebb értágítók, melyek hatékonysága SSc-ben bizonyított. SSc-DU vonatkozásában elsősorban iloprost vagy PGI₂ bizonyult hatásosnak mind a fekély gyógyításában, mind az új DU kialakulásának megelőzésében [8]. Az iloprost vazodilatátor hatása mellett trombocitagátló, citoprotektív és immunmoduláló tulajdonságokkal is rendelkezik. A prosztanoid kezelésre vonatkozóan az SSc-RP vagy DU esetén nincsenek általánosan elfogadott protokollok, a kezelés az egyes gondozó központok tapasztalata alapján történik. Leggyakoribb a ciklikusan alkalmazott, napi 6 órán keresztül iv. kezelés, 3–5 napon keresztül [9], aminek következtében csökken a RP-epizódok időtartama és súlyossága, és javulnak a DU-k, valamint csökken az újabbak kialakulásának esélye [7]. Súlyos esetben a napi iv. kezelés folytatható egészen a klinikai tünetek javulásáig is. Egy másik prosztaciklin-analóg, a treprostinil kezeléssel kevesebb adat áll rendelkezésre RP és DU esetében (elsősorban a SSc-PAH kezelésében alkalmazott), de vannak eredmények a hatékonyságáról. Mivel az obliteratív vasculopathia nehezebben az iv. adott gyógyszerek eljutását a beteg területre, felmerült a lokális adagolás lehetősége is, amire treprostinillel kapcsolatosan vannak adataink [10, 11].

Az ACE-gátlók alkalmazására nincs erős evidencia a DU kezelésében. Történt multicentrikus, kettős vak tanulmány korábban 210 lcSSc bevonásával, de a 2-3 éves követés során nem csökkent szignifikánsan az újonnan kialakult DU-k száma [12].

A PDE5i-k enzimgátló hatása miatt megnövekszik a ciklikus guanozin-monofoszfát mennyisége, amely elősegíti a vaszkuláris simaizomzat relaxációját, ezáltal vazodilatátor hatású. Az SSC-ben leggyakrabban használt PDE5i a sildenafil, napi 3 x 20 mg dózisban, ami csökkenti a RP-epizódok számát és időtartamát [13]. Egy metaanalízis eredménye alapján a PDE5i javítja a DU gyógyulását is SSC-ben, illetve van eredmény arra, hogy a fekély gyógyulása után csökken az új fekélyek kialakulása. Ezen eredmények miatt alkalmazása ajánlott a kombinációs kezelésben is [6, 14, 15]. Az ugyancsak PDE5i tadalafilkezeléssel, napi 20 mg dózisban csökkent az új DU kialakulásának esélye multicentrikus RCT eredményei alapján [16].

Az ERA-k hatása nem csak azon alapszik, hogy gátolja az SSC-ben jól ismert, emelkedett mennyiségű ET-1-molekula vazokonstriktort eredményező aktivitását, hanem gátolja egyben a simaizomsejtek és fibroblasztok proliferációját is [17, 18]. A gyógyszercsoporton belül a bosentan mind az ET-A-, mind az ET-B-receptort blokkolja, igazoltan csökkenti az újabb DU-k kialakulását, ebben az indikációban elfogadott kezelés, alkalmazott dózisa napi 2 x 125 mg. A macitentan vonatkozásában nem igazolódott szignifikáns hatékonyság a DU tekintetében (DUAL1 és DUAL-2 vizsgálat) [19].

A felsorolt gyógyszercsoportokkal kezelve a szklerodermás RP-t és DU-t, a tapasztalat az, hogy a beteg kb. 1/3-a továbbra is refrakternek tekinthető [20]. Ezért a kezelésben egyre inkább elterjedt a kombinált terápia. Ez lehet PDE5i + ERA [21, 22, 23], bosentan + iloprost [24]. Az első multicentrikus európai study csoport, a DeSScpher, elemezte a betegség, azon belül a DU-kezelés eredményességét 905 SSC-DU beteg bevonásával. Ezek alapján a leggyakoribb a CCB-k alkalmazása (71,6%), amelyet az intravénás iloprost (20,8%, az ERA (20,4%) és a PDE5i (16,5%) követett. Alacsony százaléka kapott a betegeknek két vagy hármas kombinációjú kezelést. A rekurrens DU-val bíró betegek 65%-a bosentant és/vagy sildenafilt kapott. Ezek alapján a kezelés további optimalizálása szükséges még a jövőben [25].

A vazodilatátor kezelések mellett egyéb keringéstámogató vagy javító lehetőség is szóba jön, mint például a trombocitaaggregáció-gátlás, az antikoaguláns kezelés, elsősorban akut ischaemiás fázis vagy thrombotikus komplikáció gyanújakor [26, 27], bár ezekre nincs erős evidencia. Ezen kívül a terápiaválasztáskor figyelembe kell venni a SSC gasztrointesztinális érintettségéből adódó lehetséges vérzésvesztést is. A sztatinok mint az endotel diszfunkciót javító gyógyszercsoport, bizonyos vizsgálatokban csökkentette a DU-k előfordulását, szignifikáns javulást eredményezve a vaszkuláris funkciókban [28].

Autológ adipocita graft, adipose-derived stemsejtek vagy

mesenchymalis őssejtek lokális transzplantációjával is történtek próbálkozások, részben biztató eredményekkel [29, 30, 31].

A gyógyszeres kezelés mellett visszatérő, refrakter fekélyek kezelésében szükséges a helyi terápiák megfelelő kivitelezése, ehhez a jól képzett nővéri munka. Súlyosabb esetekben szóba jön sebészi beavatkozás, ami lehet lokális debridement, amputáció, artériás bypass, digitális artériás rekonstrukció, ahol erre lehetőség van. SSC-ben a thoracalis sympathectomia nem vezet tartós eredményre, ezért nem is ajánlott, ugyanakkor perifériás (digitális) sympathectomiával leírtak jó eredményeket [32]. A botulinum toxin injekció alkalmazása kémiai sympathectomiának felel meg, vannak megfigyelések súlyos és refrakter RP és DU javulására, de nem elterjedt módszer [33]. Ezen terápiák mellett szükség lehet antibiotikumok adására fertőzött DU vagy szövődmenyként kialakult osteomyelitis esetén.

A szklerodermás bőr kezelése

Az SSC bőrtünet kezelésére erős evidenciaadatok nem állnak rendelkezésre. Limitált forma esetén önmagában a bőrérzékenység miatt nem indokolt immunszuppresszív kezelés. Diffúz cutan formában, különösen korai, progresszív betegekben viszont javasolt. ISU-kezelésként adható MTX, aminek hatékonyságát a bőrtünetekre két kisebb tanulmány igazolta, így bekerült a 2017-es EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research Group) ajánlásba is [6, 34]. Dozírózása heti 15–25 mg, ami megfelel a RA-ben alkalmazott kezelésnek. A kezelés időtartama nem meghatározott, de a tünetek javulása esetén 2 év javasolt.

A CYC-kezelés bőrtünetekre gyakorolt hatékonyságára vonatkozóan nincsenek kontrollált vizsgálatok, ugyanakkor az ILDB-ben végzett Scleroderma Lung Study (SLS-I) vizsgálatban a mRodnan skin score csökkenését mutatta (12 hónap után 3,6 pont csökkenésre értékelték) [35]. Az európai obszervációs vizsgálatban dcSSc-ben a CYC használata a mRodnan-pontszám 3,3-as csökkenésével járt 12 hónap után, ami azonban nem volt szignifikáns a nem kezelt betegekhez képest [36].

A MMF hatékonyságát szintén az ILDB kezelésében mérték fel, az SLS-II vizsgálatban az MMF-terápia 4,9 pontos bőrpontszámcsökkenést eredményezett a CYC mellett tapasztalt 5,3-mal szemben 24 hónapnál. Az eredmények csak dcSSc forma esetén voltak szignifikánsak. Az alkalmazott MMF dózisa 2–3 g/nap [37].

Összességében tehát ISU-kezelés diffúz bőrtünetek esetén ajánlott, és a három említett gyógyszer bármelyike alkalmazható, természetesen mérlegelve az egyéb szervi manifestációk jelenlétét is. Nagyon korai, progresszív bőrtüneteket mutató esetekben elvégzett AHSCT után a bőrtünetek javulása is igazolt. Az új célzott terápiás lehetőségek közül a RTX-kezelésre vonatkozóan gyűlnek eseti leírások a diffúz bőrtünetekre való hatékonyságról, illetve legutóbb 2021-ben



az American College of Rheumatology (ACR) 2021 Annual Meetingen bemutatott absztrakt eredményei alapján a RTX-kezelés szignifikáns bőrpontszámjavulást eredményezett a placebohoz képest egy Japánban végzett multicentrikus randomizált kettős vak vizsgálatban [38]. Tocilizumab kezeléssel fázis II. majd III. vizsgálat történt, amiben a TCZ-nak nem volt szignifikáns hatása a bőrtünetekre dcSSc-ben, szemben az ILD progresszióját csökkentő hatékonyságával [39]. Hasonlóan nem volt szignifikáns változás a bőrpontszámban ABA kezelés mellett fázis II vizsgálatban [40, 41]. Ugyanakkor kis pilot vizsgálatban hagyományos ISU-kezelésre refrakter dcSSc-betegek tofacitinibkezelésével szignifikáns javulást értek el [42]. Ezek alapján a JAK-gátló kezelés további vizsgálatokat igényel, és ígéretes támadáspont lehet.

Kérdéses a CS alacsony dózisban történő alkalmazása korai ödémás fázis esetén. Ha valamilyen egyéb indikáció miatt ezt választjuk, akkor mérlegelni kell a haszon-kockázat arányt.

A szisztémás gyógyszeres kezelések mellett fontos a bőr helyi kezelése, a megfelelő hidratálás, bőrpuhítás, masszázs alkalmazása.

SSc-ILD kezelése

Az SSc-ILD heterogén, komplex mechanizmusú folyamat [1, 3, 43], ahol a megfelelő terápia megválasztása személyre szabott, figyelembe véve a betegség alcsoport specifitását, az ILD súlyosságát, az egyéb szervi komplikációk fennállását. Amellett, hogy elsődleges cél a progresszív betegek korai kezelése a betegség romlásának és a mortalitásnak a csökkentése céljából, tudnunk kell, hogy nem minden SSc-ILD beteg igényel agresszív kezelést. Ha igazoljuk az ILD-t, és felmérjük a progresszivitási faktorokat, dönthetünk az immun-suppresszív kezelés mellett. Az ILD progresszívnek értékelendő a következők alapján:

n (FVC↓ >10% 1 éven belül; FVC↓ 5–10% + DLCO↓ >15%)
vagy a kiindulási ILD kiterjedése a HRCT-n >20% és FVC <70%
vagy ha a radiológiai progresszió klinikai tünetekkel jár

Immunsuppresszív terápia: progresszív SSc-ILD esetén a leggyakrabban választott kezelés a CYC vagy a MMF. A CYC hatékonyságát a légzésfunkció javulására már korábban igazolták [44], ugyanakkor ismert, hogy az 1 éves, ciklikus CYC-kezelés elhagyása után a 2 éves eredmények már nem mutattak szignifikáns eltérést a kontroll, nem kezelt csoporthoz képest (SLS I) (35). A CYC emellett tartósan nem adható a carcinogenezist fokozó hosszú távú mellékhatása miatt, illetve magasabb a leukopenia, a haemorrhagiás cystitis és alopecia kialakulásának gyakorisága is. Ugyanakkor a napi betegellátásban a CYC elérhetősége, alkalmazhatósága egyszerű, ezért ma is kiemelt szerepe van az SSc-ILD kezelésében [35, 37].

A CYC helyett alternatív megoldás a MMF választása, ami az SLS II programban a CYC-hoz hasonló hatékonyságúnak bi-

zonyult, stabilizálva vagy akár javítva a légzésfunkciós értékeket [36]. Előnye, hogy a CYC-hoz képest biztonságosabb mellékhatásprofilal rendelkezik, illetve hosszú távú kezelésre is alkalmas.

Kezdeti ISU-kezelés alkalmazását követően mindig kérdés, hogy szükséges-e fenntartó kezelés. A fent említett MMF alkalmazható folyamatos fenntartó terápiaként is. Alternatíva lehet az AZA, bár a hatékonyságára vonatkozó eredmények ellentmondóak. Vannak vizsgálatok, ahol 1 éves CYC-kezelés után fenntartó terápiaként adva stabilizálta a légzésfunkciót, míg más vizsgálatokban nem volt szignifikáns hatása a kontrollhoz képest [45, 46, 47].

Egyéb immunmoduláns kezelések: sclerodermában az ILD kezelésére több klinikai gyógyszervizsgálat történt, illetve folyamatban van, és ezek mellett egyre több adat van a napi gyakorlatban kipróbált, indikáción túli kezelésekre vonatkozóan. A TCZ-kezeléssel két fő kontrollált vizsgálat fejeződött be a közelmúltban. A vizsgálatokba korai, aktív progresszív diffúz cutan SSc betegek kerültek beválasztásra, függetlenül az ILD meglététől, ahol a légzésfunkció változásának követezése is megtörtént. A vizsgálatokban a FVC csökkenésének mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt a placebo-csoporthoz képest 48 hetes kezelés során, amely előnyös hatás megmaradt a 48 hetes kiterjesztett periódusban is [48, 49, 50]. A vizsgálatok alapján a TCZ-t törzskönyvezte az FDA az SSc-ILD kezelésére. A másik leggyakrabban alkalmazott indikáción túli kezelés eddig a RTX volt, ahol a FVC 10%-os javulását mutatták ki SSc-ILD-ben a placebo-kontroll 5%-os romlásához képest [51, 52]. Az EUSTAR retrospektív elemzése ezzel szemben nem igazolt szignifikáns légzésfunkció javulást, amellett hogy szignifikánsan javult a bőrpontszám a kezelt betegek esetében [53]. A RTX-kezelés javított az SSc-ILD betegek tüdőmanifesztációján akkor, ha refrakter betegek a tartós MMF-terápia mellé kapták a gyógyszert [54]. Végül a legújabb, a bőrtünetek kezelésénél már említett Japánban végzett RCT [38] a bőrpontszám javulás mellett a FVC szignifikáns javulását is igazolta.

Antifibrotikus kezelés: az antifibrotikus kezelés SSc-ILD-ben számtalan tervezett klinikai vizsgálat után az utóbbi 2 évben vált valóságossá, miután idiopathiás pulmonalis fibrosisban eredményesen zárult és törzskönyvezésre került két molekula, a pirfenidon és a nintedanib. A nintedanib egy tirozin-kináz-inhibitor, antifibrotikus és egyéb immunológiai hatásai révén a SENSIS vizsgálatban SSc-ILD betegekben (diffúz és limitált cutan SSc is) szignifikánsan jobb eredményt hozott a placebohoz képest [55], ami alapján az FDA által befogadásra került SSc-ILD indikációban. A vizsgálatban a hatékonysága jelentősebb volt azokban a betegekben, akik mellette MMF-kezelésben is részesültek. Fontos kiemelni, hogy a nintedanib ebben a gondosan válogatott, legalább 10%-os ILD érintettséggel és progresszív lefolyással rendelkező SSc-ILD csoportban mérsékelni tudta a funkcióvesztést a placebohoz képest. Mellékhatásai közül a hasmenés és egyéb gastrointesztinális tünetek emelhetők ki. A pirfenidonnal és az egyéb

tirozinkináz-gátlókkal (dasatinib, nilotinib) jelenleg folynak a klinikai vizsgálatok [56, 57].

Egyéb kezelési lehetőségek: A hagyományos ISU kezelésre refrakter, progresszív betegek esetében, gondos kiválasztással az autológ hematopoetikus őssejt transzplantáció eredményezheti a betegség stabilizálódását, a progresszió megállítását vagy lassulását, ami a fennálló ILD-re is vonatkozik az elmúlt 2 évtized eredményei alapján [6, 58].

SSc-ILD-ben végső megoldásként, gondosan kiválasztott betegeknél tüdőtranszplantáció lehetősége is felmerül, azonban a transzplantációs centrumok kompetenciája, hogy autoimmun alapbetegség esetén vállalja-e az átültetést. Gondosan kiválasztott betegek transzplantációs eredményei hasonlóak a PAH vagy más kötőszöveti betegséggel asszociált ILD transzplantációs eredményeihez, melyre a világon csak néhány centrumban van lehetőség [57, 59].

Egyéb terápiás szempontok: a SSc-ILD kezelésekor mindenképpen szükséges a beteg dohányzásról való leszokása. Figyelembe kell vennünk az SSc egyéb szervi manifesztációit, pl. SSc-PAH vagy ILD pulmonális hypertonia, valamint az egyéb társbetegségeket (emphysema, COPD, obesitas, gastroesophagealis reflux betegség), amelyek befolyásolhatják a klinikai képet és a kezelést. A légzőszervi állapot javításához, megőrzéséhez szükséges a betegek megfelelő védőoltása (pneumococcus, influenza, SARS-CoV-2) és megfelelő légzőszervi rehabilitációban való részvétele.

SSc-PAH kezelése

Az SSc-hez társuló PAH kezelése az idiopátiás PAH terápiájára épül az Európai Kardiológiai és Pulmonológiai Társaságok (ESC/ERS) közös ajánlása szerint. Abban az esetben, ha SSc-s betegnél felmerül a PAH, multidiszciplináris kivizsgálás indokolt a kardiális és pulmonális manifesztációk tisztázására, majd a PAH végleges diagnózisát a jobb szívfél katéterezés adja. A vizsgálatok, nyomásviszonyok, a klinikai tünetek felmérése alapján történik a pulmonális hypertonia (PH) hátterének tisztázása, miszerint a betegnek önálló PAH-ja, ILD-hez társuló PH-ja van, vagy a magas pulmonális nyomást egyéb okok (pl. bal szívféltérések, thromboembolia, venoocclusiv betegség stb.) eredményezik.

Az SSc-PAH kezelése a kardiológusok kezében van, ún. célzott PAH-terápiával történik. CCB-k alkalmazása SSc-PAH esetén kevésbé jön szóba, mivel a jobb szívfél-katéterezés során végzett vazoreaktivitási teszt gyakran negatív, illetve a betegek jelentős része egyébként is CCB-k kap a Raynaud-tünetek miatt. A kezelés fő gyógyszer-csoportjai az ERA-k (bosentan, macitenta, ambrisentan), a PDE5-i (sildenafil, tadalafil, vardenafil), a guanilat-cikláz stimulátorok (riociguat), a prosztaciklin-analógok és a prosztaciklin receptoragonisták (selexipag). A prosztaciklin-analógok intravénás, subcutan vagy inhalatív kiszerezésben kerülnek alkalmazásra (iloprost, epoprostenol, treprostinil), a többi említett gyógyszer pedig orális terápia. A kezelésben kezddhetünk monoterápiával vagy

kombinációs terápiával (Magyarországon a finanszírozási protokoll szerint monoterápiával kell indítani), ugyanakkor egyre több bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy az SSc-PAH kezelésére a kombinált terápia hatékonyabb megoldás, mint a monoterápia [60, 61, 62]. Súlyos esetekben kerül sor a sc. vagy iv. prosztaciklinek alkalmazására, ugyancsak kombinációban.

A célzott mellett kiegészítő kezelések is szükségesek lehetnek, mint a diuretikumok vagy oxigénterápia alkalmazása. Az antikoaguláns terápiák nem jelentenek előnyt a túlélés szempontjából, sőt, fokozódik a gasztroenterális vérzés kockázata a gyomor-bélrendszeri telangiectasiás betegeknél. Ritkán, súlyos esetekben szóba jöhet pitvari septotomia, különösen a tüdőtranszplantációs listán szereplő betegeknél, akiknek állapota folyamatosan romlik. Végső megoldás pedig a tüdő vagy szív-tüdő transzplantáció az erre kijelölt centrumokban.

A kardiális manifesztáció kezelése

A sclerodermás cardiomyopathia a szív minden területét érintheti (endocardium, myocardium, pericardium, az ingerületképző- és -vezető rendszer). A terápia megválasztása a jelentkező tünetek alapján történik. Immunszuppresszív kezelés elsődlegesen scleroderma okozta, tünetekkel járó, MRI-vel igazolt szívmeggyulladás esetén javasolt. Ez elsősorban dcSSc-ben fordul elő, amikor a beteg egyébként is kap ISU-kezelést egyéb szervi manifesztáció miatt. Pericarditis esetén adhatunk nem szteroid gyulladásgátlókat vagy kisdózisban szteroidot is rövid ideig. A szívritmuszavarok és a vezetési zavarok terápiás kezelése a napi gyakorlatban alkalmazott kardiológiai szerekkel történik. A béta-blokkolók nem ellenjavalltak, de elsősorban a kardioszelektív csoport jön szóba, azért, hogy elkerüljük a perifériás vasculopathia tüneteinek romlását. Amiodaron alkalmazásakor mérlegelnünk kell a kockázat-haszon arányt, mivel elősegítheti a tüdőfibrózis kialakulását. A szupraventrikuláris ritmuszavarok esetén a kardiológiai ajánlásoknak megfelelően alkalmazunk antikoaguláns kezelést, figyelembe véve a már korábban említett vérzésveszélyt. A myocardialis mikrocirkuláció zavar esetén a perfúzió és a koszorúér-keringés javítása érdekében CCB-kezelés javasolt, ACE-gátló pedig kamrai diszfunkció esetén jön szóba. Szívelégtelenség tüneteinek az annak megfelelő kardiológiai ajánlás az irányadó, gyakorlatilag valamennyi gyógyszer-csoport alkalmazható [63].

Scleroderma renális krízis kezelése

Az SSc-s betegellátás gyakorlatában elsődleges a SRC megelőzése a megfelelő rizikófaktorok felmérésével (dcSSc, anti-Scl70 vagy anti-RNS polimeráz III pozitivitás), a szteroid kezelés kerülésével, a beteg felvilágosításával, rizikó esetén rendszeres vérnyomásméréssel. Amennyiben mégis kialakul a SRC, akkor az elsődleges kezelés az ACE-gátlók alkalmazása,

ezzel a vérnyomás szigorú kontrollja. A cél ≤ 130 – 120 Hgmm szisztolés és < 80 – 70 Hgmm diasztolés vérnyomás elérése a kezelés megkezdése után 72 órán belül. Az ACE-gátlók profilaktikus alkalmazása nem bizonyult hatékonynak az SRC megelőzésére [64]. Egyéb kezelésekre vonatkozóan, mint a plazmaferézis, eculizumab, prosztacklinek, nincsenek egyértelmű adatok. Súlyos, végleges vesekárosodás esetén dialízis következik, illetve egyes esetekben szóba jön vesetranszplantáció [65].

A gasztrointesztinális manifesztációk kezelése

Leggyakoribb a nyelőcső diszmotilitás, tágulat, következményes gastrooesophagealis reflux betegséggel (GERD). Ezek kezelése csak részben gyógyszeres, aminek alapja a protonpumpa-gátlók alkalmazása. Ezen kívül fontos a betegek képzése, a megfelelő étkezési idők, diétás tanácsok betartása, egyszerre kevés mennyiségű étel fogyasztása, bizonyos ételek kerülése, éjszakára az ágyvég megemelése. Prokinetikus szerek segíthetik a lassúbb nyelőcső- és gyomorürülést. Súlyos nyelőcsőszűkület esetén endoszkópos tágítás szükséges lehet. A gastroparesis súlyos alultápláltsághoz vezethet, amely enterális (jejunalis) táplálást igényel [66]. Súlyos szövődményt okozhat a „görögdinnye” gyomor, ahol a venectasia vérzés forrása lehet.

A vékonybél érintettségének egyik következménye a fibrosis miatti malabszorpciós szindróma és/vagy pszeudookklúziót okozó motoros zavarok. Ilyenkor a gasztroenterológiában ajánlott komplex kezelések, parenterális táplálás, bélprokinetikus szerek, probiotikumok használhatók. A malabszorpciós szindróma mellett kialakulhat a vékonybél krónikus bakteriális kolonizációja, hasi panaszokkal, aminek a kezelése megfelelő antibiotikumokkal történik. Az antibiotikumkezelés történhet tartósabban vagy ciklikusan, de mindenképpen törekednünk kell a multirezisztens bélbaktériumok kialakulásának elkerülésére.

Vastagbél-érintettség okozta obstipatio megfelelő étrenddel, hashajtók alkalmazásával javítható. Komoly probléma lehet a rectalis prolapsus és a székletinkontinencia, aminek kezelése általában elégtelen.

A musculoskeletális tünetek kezelése

A SSc-s betegeknél a korai polyarthritis rossz prognosztikai tényezőnek számít [67]. A polyarthritis kezelésében valamennyi, a RA kezelésében alkalmazott hagyományos és célzott betegségmódító terápiát alkalmazhatjuk, illetve rövid ideig adhatunk kisdózisú szteroidot is. Társuló myositis esetén a polymyositis terápiájából ugyancsak választhatunk [68]. Mind a szklerodermás bőr, mind a polyarthritis, myositis okozta mozgásszervi tünetek, deformitások miatt rendkívül fontos a személyre szabott mozgásterápia és rendszeres fizioterápia a betegeink gondozása során.

Subcutan calcinosis gyakran előfordul, fájdalmat, a bőrfel-színhez közeli területen kialakulva aktív kifekélyesedést okozva. Gyakorisága magas (közel 25%) és jelentős kihívás a napi gyakorlatban. Sajnos eddig egyetlen gyógyszeres kezelés sem bizonyult hatásosnak. Bizonyos esetekben szükséges a calcinosisos csomó sebészeti kimetszése, az általa okozott fekély tartós, lokális kezelése, a fertőzések kerülése.

SSc-ben korai társbetegségként az osteoporosisal kell számolnunk, aminek háttere multifaktoriális (napfény hiánya, szklerodermás bőr, táplálkozási nehézség, mozgásszegény életmód stb.). Terápiája során az osteoporosis kezelés irányelveit követjük, de gyakorlatilag a szisztémás sclerosis diagnózisának a felállításától javasolt a betegeknek a D₃-vitamin pótlása olyan dózisban, hogy a szérumszint elérje a normál tartomány értékét.

Összefoglalás

Az SSc heterogén, komplex szervi manifesztációkkal jellemezhető betegség, aminek a kezelésében az irányelvekre támaszkodva személyre szabott kezelést kell választanunk. Ennek része a beteg oktatása, felvilágosítása, a megfelelő életmódváltások, a tartós komplex fizioterápia és a gyógyszeres kezelés. Mindezekkel az utóbbi években javult a betegek túlélése, ami csak részben köszönhető az új terápiás lehetőségeknek, részben viszont a korábban is elérhető gyógyszerek jobb, szélesebb körben történő alkalmazása hozott eredményeket. A betegek kezelése, gondozása multidiszciplináris feladat, a kezelésben jelenleg elérhető terápiák csak részben hatékonyak, csökkenthetik a progresszió mértékét, ezáltal javíthatják a hosszú távú túlélést, de korántsem biztosítanak a magas elvárásnak megfelelő eredményeket a betegek számára. Ezért további tervezett, jól kivitelezett, új terápiákat választó randomizált klinikai vizsgálatokra és színvonalas gondozásra van szükség a továbblépéshez.

IRODALOM

- [1] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(11): 2737-47.
- [2] Di Battista M, Barsotti S, Orlandi M et al: One year in review 2021: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (Suppl. 131): S3-S12.
- [3] Spiera R, Hummers L, Chung L et al: Safety and efficacy of lenabasum in a Phase II, randomized, placebo-controlled trial in adults with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1350-60.
- [4] Spiera R, Khanna D, Kuwana M et al: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of lenabasum in diffuse cutaneous systemic sclerosis: RESOLVE-1 design and rationale. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (Suppl. 131): S124-S133.
- [5] Hachulla E, Agard C, Allanore Y et al: French recommendations for the management of systemic sclerosis *J Rare Dis* 2021, 16(Suppl 2): 322.

- [6] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al: Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327–39.
- [7] Negrini S, Magnani O, Matucci-Cerinic M, Carignola R, et al: Iloprost use and medical management of systemic sclerosis-related vasculopathy in Italian tertiary referral centers: results from the PROSIT study. *Clin Exp Med* 2019; 19: 357–66.
- [8] Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al: Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199–206.
- [9] Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M: Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48: 19–24.
- [10] Engel G, Rockson SG: Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis. *Vasc Med* 2005; 10: 29–32.
- [11] Guigui N, Mazet R, Blaise S, et al: Treprostinil Hydrogel Iontophoresis in Systemic Sclerosis-Related Digital Skin Ulcers: A Safety Study. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(6): 758–67.
- [12] Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al: Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 383–91.
- [13] Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M: Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980–5.
- [14] Tingey T, Shu J, Smuczek J et al: Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1460–71.
- [15] Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al: SEDUCE study group. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1009–11.
- [16] Agarwal V, Ghosh P, Sharma A, et al: Efficacy of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind randomized placebo-controlled parallel group multicentric study (abstract). *Arthritis Rheum* 2010; 62(Suppl. 10): S872.
- [17] Kahaleh MB: Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991; 34(8): 978–83.
- [18] Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985–93.
- [19] Khanna D, Denton CP, Merkel PA, et al: Effect of macitentan on the development of new ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 randomized clinical trials. *JAMA* 2016; 315: 1975–88.
- [20] Hughes M, Bruni C, Ruaro B et al: Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Presse Med* 50 (2021) 104064.
- [21] Moinsadeh P, Hunzelmann N, Krieg T: Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulcerations in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e102–4.
- [22] Ambach A, Seo W, Bonnekoh B, Gollnick H: Low-dose combination therapy of severe digital ulcers in diffuse progressive systemic sclerosis with the endothelin-1 receptor antagonist bosentan and the phosphodiesterase V inhibitor sildenafil. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 888–91.
- [23] Blagojevic J, Abignano G, Avouac J, et al: Use of vasoactive/vasodilating drugs for systemic sclerosis (SSc)-related digital ulcers (DUs) in expert tertiary centres: results from the analysis of the observational real-life DeSScIPHER study. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 27–36.
- [24] Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, et al: Effects of Longterm Treatment with Bosentan and Iloprost on Nailfold Absolute Capillary Number, Fingertip Blood Perfusion, and Clinical Status in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43: 2033–41.
- [25] Blagojevic J, Abignano G, Avouac J et al: Use of vasoactive/vasodilating drugs for systemic sclerosis (SSc) – related digital ulcers (DUs) in expert tertiary centres: results from the analysis of the observational real-life DeSScIPHER study. *Clinical Rheumatology* (2020) 39: 27–36.
- [26] Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, et al: Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 127–32.
- [27] Denton CP, Howell K, Stratton RJ, Black CM: Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 499–502.
- [28] Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M: Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35: 1801–8.
- [29] Toyserkani NM, Christensen ML, Sheikh SP, Sørensen JA: Adipose-derived stem cells: new treatment for wound healing? *Ann Plast Surg* 2015; 75: 117.
- [30] Del Papa N, Di Luca G, Andracco R, et al: Regional grafting of autologous adipose tissue is effective in inducing prompt healing of indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a monocentric randomized controlled study. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 7.
- [31] Del Papa N, Di Luca G, Sambataro D, Zaccara E, Maglione W, Gabrielli A, et al: Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 2015; 24(11): 2297–305.
- [32] Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, et al: Surgical treatment of systemic sclerosis: is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery* 2015; 35: 441–6.
- [33] Motegi SI, Uehara A, Yamada K, et al: Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 843–50.
- [34] Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(6): 1351–8.
- [35] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10): 1026–34.



- [36] Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, et al: Mycophenolate Mofetil versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(7): 1451-60.
- [37] Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Klerup EC, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(9): 708-19.
- [38] Ebata S, Yoshizaki A, Oba K et al: Safety and Efficacy of Rituximab for Systemic Sclerosis: A Double-Blind, Parallel-Group Comparison, Investigators Initiated Confirmatory Randomized Clinical Trial (DESIRE Study). American College of Rheumatology (ACR) 2021 Annual Meeting, Abstract No 0496.
- [39] 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: 963-74.
- [40] Khanna D, Spino C, Johnson S et al: Abatacept in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a phase II investigator-initiated, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 125-36.
- [41] Castellvi I, Elhai M, Bruni C et al: Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 1489-93.
- [42] You H, Xu D, Hou Y et al: Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology* 2021; 60: 2472-7.
- [43] Szűcs G, Bohács A, Kerpel-Fronius A et al: Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Imunológiai Szemle*, 2020, XII. évf. 1: 4-11.
- [44] White B, Moore WC, Wigley FM, et al: Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 947-54.
- [45] Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3962-70.
- [46] Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al: Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(4): 613-6.
- [47] Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Lau-nay D, et al: Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1064-72.
- [48] Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10038): 2630-40.
- [49] Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 212-20.
- [50] Arnold MB, Khanna D, Denton CP, et al: Patient acceptable symptom state in scleroderma: results from the tocilizumab compared with placebo trial in active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(1): 152-7.
- [51] Daoussis D, Andonopoulos AP: Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comment on the article by Yoo. *Rheumatol Int* 2011; 31(6): 841-2.
- [52] Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(2): 271-80.
- [53] Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al: Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(7): 979-87.
- [54] Narváez J, Lluch J, Molina-Molina M et al: Rituximab as a rescue treatment added on mycophenolate mofetil background therapy in progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 977-87.
- [55] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al: Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(26): 2518-28.
- [56] Fischer A, Patel NM, Volkmann ER: Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Focus on Early Detection and Intervention. *Open access rheumatology: research and reviews*. 2019; 11: 283-307.
- [57] Distler O, Volkmann ER, Hoffmann-Vold AM, et al: Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(10): 1009-17.
- [58] Farge D, Burt RK, Oliveira M-C, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al: Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant*. 2017.
- [59] Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al: Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med* 2013; 107(12): 2081-7.
- [60] Panopoulos S, Chatzidionysiou K, Tektonidou MG et al: Treatment modalities and drug survival in a systemic sclerosis real-life patient cohort. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 56.
- [61] Kuwana M, Blair C, Takahashi T, Langeley J, Coghlan JG: Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: Post hoc analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 626-34.
- [62] Pestana-Fernandez M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vicella C et al: Longterm efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective RESCLE registry study. *J Rheumatol* 2020; 47: 89-98.
- [63] Bissell L-A, Anderson M, Burgess M, Chakravarty K, Coghlan G, Dumitru RB, et al: Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(6): 912-21.



- [64] Bütikofer L, Varisco PA, Distler O et al: ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis – A EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 59.
- [65] Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E, et al: Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(6): 964–71.
- [66] Joly F, Amiot A, Messing B: Nutritional support in the severely compromised motility patient: when and how? *Gastroenterol Clin N Am.* 2011; 40(4): 845–51.
- [67] Lóránd V, Nagy G, Bálint Zs et al: Sensitivity to change of joint count composite indices in 72 patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 Suppl 131(4): 77-84.
- [68] Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al: Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(7): 1217–20.

(Dr. Szűcs Gabriella, Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék. email: szucs.gabriella@med.unideb.hu)

6 ÉVES KORTÓL

KÖZÖS SIKER

ÚJ LEHETŐSÉGEK

FELNÖTTEK, SERDÜLŐK ÉS 6 ÉVNÉL IDŐSEBB GYERMEKEK ATÓPIÁS DERMATITISZÉNEK KEZELÉSÉRE, AKIKNÉL A BŐRFELÜLETEN ALKALMAZOTT KEZELÉSEK NEM BIZTOSÍTANAK MEGFELELŐ KONTROLLT*

- Az első és egyetlen **célzott immunomodulátor mely az IL-4 és IL-13 jelátvitelt gátolja**, így csökkentve a háttérben folyamatosan zajló 2-es típusú gyulladás^{1,2}
- **Gyors és tartós javulás** a léziók kiterjedésében és súlyosságában, a viszketés intenzitásában és az életminőség mérőszámokban^{1,3-9}
- **Igazolt biztonságossági profil, konzisztens vizsgálati eredmények 6 éves kortól¹**
Nem szükséges szervtoxicitás miatti monitorozás¹
 - A leggyakoribb mellékhatások: conjunctivitis, allergiás conjunctivitis, eozinofília, ajakherpesz, arthralgia és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (l. Alkalmazási előírás)

***A DUPIXENT felnőttek és serdülők közepsúlyos és súlyos atópiás dermatitiszének, 6- betöltött 12 éves kor közötti gyermekek súlyos atópiás dermatitiszének kezelésére javallott, akiket szisztémás kezelésre jelöltek.**

Hivatkozások: 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_hu.pdf Letöltés dátuma: 2021.08.20 2. Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016; 15:35–50. 3. Blauvelt A et al. Lancet 2017; 389:2287–2303. 4. M de Bruin-Weller; Br J Dermatol 2018 May;178(5):1083–1101 5. Simpson EL et al. JAMA Dermatol 2020; 156(1):44–56. 6. Paller AS et al. Am J Clin Dermatol 2020; 21:119–131. 7. Paller AS et al. J Am Acad Dermatol 2020; 83:1282–1293. 8. Cork MJ et al Br J Dermatol 2020; 182:85–96. 9. Cork MJ et al. Br J Dermatol. 2021 May;184(5):857–870.



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer Alkalmazási előírását! A hatályos "Alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésetudományi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon.

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

Sanofi-Aventis Zrt., 1045 Budapest, Tó utca 1-5. Tel: (+36 1) 505 0050 Fax: (+36 1) 5051470 Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055, www.sanofi.hu
© 2021 Sanofi és Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Minden jog fenntartva. MAT-HU-2100797 Lezárás dátuma: 2021. 08. 23.

SANOFI GENZYME

REGENERON

DUPIXENT
(dupilumab)
CONTINUOUS CONTROL

„Harmadik típusú találkozás” a 2-es típusú gyulladásal

TÓTH MÁRTA,^{1, 2} DAJNOKI ZSOLT,³ SZEGEDI ANDREA,³ BÁCSI ATTILA¹

¹ Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

² Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Debrecen

³ Debreceni Egyetem, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

A fejlett országokban emberek százmillióit érintik a különböző atópiás és allergiás betegségek, amelyek nemcsak az életminőséget rontják, hanem nagy terhet rónak az egészségügyi ellátórendszerre is. Ezeknek a kórképeknek a hátterében a kóros 2-es típusú gyulladás áll, viszont a megjelenő klinikai tünetek spektruma nagyon széles. Korábban a súlyos tünetek enyhítésére elsősorban szteroidokat alkalmaztak, amelyek sajnálatos módon számos mellékhatással rendelkeznek. Napjainkra azonban a patológiás immunválaszok molekuláris alapjainak feltárása, a folyamatokat irányító sejtek és szolúbilis faktorok azonosítása lehetővé tette a különböző célzott és szűkebb mellékhatásspektrummal rendelkező biológiai terápiák kifejlesztését. A jelenleg rendelkezésünkre álló biologikumok vagy az IgE-ellenanyagokat vagy a kóros immunológiai folyamatokat irányító citokineket, illetve azok receptorait célozzák. Az utóbbi csoportba tartozik a dupilumab, amelyet jelenleg a legtöbbféle indikációban alkalmaznak, ugyanis a 2-es típusú gyulladásban kulcsszerepet játszó IL-4 és IL-13 receptorának közös α -láncát gátolja, így képes csökkenteni mind az IL-4, mind az IL-13 által kifejtett patológiás hatásokat.

Kulcsszavak: 2-es típusú gyulladás, atópia, allergia, biológiai terápia, dupilumab

“CLOSE ENCOUNTER OF THE THIRD KIND” WITH TYPE 2 INFLAMMATION

Hundreds of millions of people are affected by various atopic and allergic diseases in developed countries, which not only affect their quality of life but also place a heavy burden on health care providers. These conditions are caused by pathological type 2 inflammation, but the spectrum of clinical symptoms is very broad. In the past, steroids were used mainly to alleviate severe symptoms, but unfortunately, they have many side effects. However, today, the identification of the molecular basis of pathological immune responses and the recognition of the cellular and soluble factors that control these processes have allowed the development of a variety of targeted biological therapies with a narrower spectrum of side effects. The currently available biologics target either IgE antibodies or cytokines that control pathological immunological processes or their receptors. The latter group includes dupilumab, which is currently used in most indications, as it inhibits the common α chain of the IL-4 and IL-13 receptors, which play a key role in type 2 inflammation, thus it is able to reduce the pathological effects of both IL-4 and IL-13.

Keywords: type 2 inflammation, atopy, allergy, biological therapy, dupilumab

Bevezetés

Az immunválaszokat mechanizmusuk alapján 3 fő csoportba soroljuk: 1-es, 2-es vagy 3-as típusú immunválaszok, amelyek a folyamatban meghatározó szerepet játszó sejtek és humorális faktorok alapján azonosíthatók (1. táblázat). Az 1-es típusú immunválaszok az intracelluláris kórokozók (vírusok, egyes baktériumok, egysejtű paraziták), valamint a tumorok elleni védelmet biztosítják. Tipikus sejtjei a makrofágok, a természetes ölősejtek (NK-sejtek), a veleszületett limfoid sejtek (innate lymphoid cells: ILCs) 1-es típusa, a citotoxikus T-sejtek, valamint a T helper (Th)1 sejtek [1]. A 2-es

típusú immunválaszok jellemző effektor sejtjei a bazofil és eozinofil granulociták, a hízósejtek, az ILC2-sejtek, valamint a segítők T-sejtek Th2 alpopulációja, amelyek a soksejtű paraziták elleni védekezésben a leghatékonyabbak [1]. A 3-as típusú immunválaszok elsődleges immunsejtjei a neutrofil granulociták, a veleszületett limfoid sejtek ILC3 altípusa, illetve a Th17-sejtek, amelyek feladata az extracelluláris patogének elleni védelem [1].

Másfelől, az egyes immunválasz típusokat jellemző sejt és citokin „mintázatok” az autoimmun kórképekben és különféle gyulladásos megbetegedésekben is azonosíthatók. Számos betegség patomechanizmusa azonban összetett, ezek-



1. táblázat. Az emberi szervezetben lejátszódó immunválasztípusok jellemzői, fiziológiás szerepük és az általuk okozott különböző patológiás állapotok

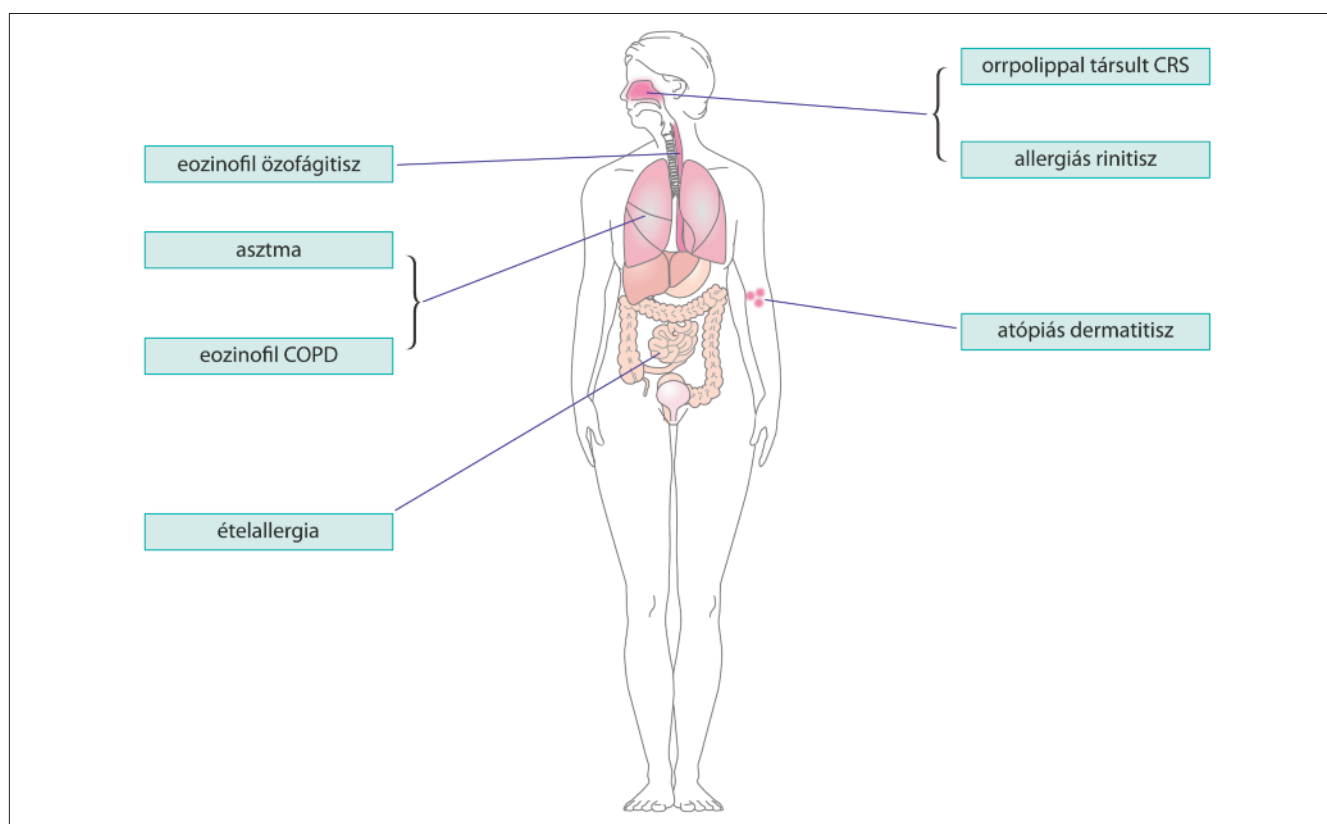
Immunválasz	Meghatározó sejtek	Jellemző citokinek	Fiziológiás szerep	Patológiás állapotok (példák)
1-es típusú	Makrofágok, NK-sejtek, ILC1, Tc, Th1	IFN γ , IL-12, TNF α , IL-18	Intracelluláris patogének ellen	1-es típusú diabetesz, SLE, szklerózis multiplex, RA
2-es típusú	Bazofil és eozinofil granulociták, hízósejtek, ILC2, Th2	IL-4, IL-5, IL-13, IL-31	Parazitafertőzések ellen	Allergiás, atópiás kórképek, szklerózis multiplex
3-as típusú	Neutrofil granulociták, ILC3, Th17	IL-6, IL-17, IL-22, IL-23	Extracelluláris kórokozók ellen	RA, SLE, szklerózis multiplex, pszoriázis

Rövidítések: NK-sejt: természetes ölősejt, ILC: veleszületett limfoid sejt, SLE: szisztémás lupus erythematosus, RA: reumathoid arthritis

ben a kórképekben a klinikai tünetek kialakulásáért többféle immunválasz típus is felelős lehet. Az interferon (IFN) γ és az interleukin (IL)-17 megemelkedett szintje figyelhető meg például a szisztémás lupus erythematosusban (SLE), a szklerózis multiplexben, valamint a reumathoid arthritisben (RA) [2–5]. Az IFN γ az 1-es típusú immunválasz/gyulladás, míg az IL-17 a 3-as típusú gyulladás jellemző citokinje. A szklerózis multiplexben szenvedő betegekben ráadásul gyakran kimutatható a 2-es típusú immunválasz egyik meghatározó citokinjé-

nek, az IL-4-nek a magasabb koncentrációja is, ami pozitívan korrelál a megnövekedett demielinizációval [6].

Vannak azonban olyan megbetegedések is, amelyek kialakulásában a háromféle immunválasz egyikének dominanciája egyértelműen azonosítható. A jelen közlemény célja azoknak a kórképeknek és potenciális immunterápiás lehetőségeiknek a bemutatása, amelyek mögött a 2-es típusú gyulladás húzódik meg (1. ábra).



1. ábra

Kórképek, amelyek hátterében a 2-es típusú gyulladás áll

Rövidítések: CRS: krónikus rhinosinusitis, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség



A 2-es típusú gyulladás kialakulásában szerepet játszó fő sejttípusok és mediátorok

A 2-es típusú gyulladás a bőrben vagy a nyálkahártyafelszínen alakul ki, ahol a keratinociták vagy az epitelsejtek károsodása vagy túlzott aktivációja indítja el a folyamatot. A barrierkárosodást kiváltó behatásra (pl. allergén vagy patogén expozíció) az első védelmi vonalat jelentő hámsejtek citokineket kezdenek el termelni [7]. Ezen citokinek közül a legjelentősebbek az ún. alarminok közé tartozó IL-33, valamint az IL-18, IL-25 és a TSLP (thymic stromal lymphopoietin). A 2-es típusú gyulladásban szerepet játszó természetes immunsejtek közül az ILC2-sejtek közvetlenül képesek reagálni a hámsejtek által termelt citokinekre, ezek az ILC2-sejtek direkt aktivációját okozzák. Ezen kívül a mikrokörnyezetben lévő neurotranszmitterek és lipidmediátorok is aktiválhatják őket, míg indirekt aktivációjuk kiváltható allergénekkal is [8-10].

Az aktiválódott ILC2-sejtek IL-4-, IL-5-, IL-9-, IL-13- és amphiregulintermelésbe kezdenek, amelyek különböző módon járulnak hozzá a 2-es típusú gyulladás jellemző légúti tüneteinek kialakulásához [11]. Az IL-5 az eozinofil granulociták érését és toborzását indukálja, eozinofiliát alakít ki a tüdőben. Az IL-13 kehelysejt hiperpláziát, ezáltal nyákútermelést, simaizomsejt-összehúzódnást és szubepiteliális fibrózist okoz, amelynek eredményeképpen a tüdőszövet átalakul, és a légutak túlérzékenysége (airway hyperresponsiveness, AHR) alakul ki. Az IL-13-mal és az IL-4-gyel együtt a makrofágok aktivációját az alternatív polarizáció irányába tolja el [12]. Az ILC2-sejtek által termelt IL-13-ról azt is kimutatták, hogy károsítja a tüdő és a bőrhámsejtek közötti szoros kapcsolatokat (tight junction, TJ) [13], valamint elősegíti a dendritikus sejtek vándorlását a közeli nyirokcsomókba [14]. Az aktiválódott ILC2-sejtek átmenetileg IL-9 termelésére is képesek, amely a hízósejtek akkumulációjához vezet, és hozzájárul a kehelysejtek számának kóros megemelkedéséhez. Az IL-9 autokrin/parakrin módon túlélési jelet biztosít az ILC2-sejteknek, amellyel tovább fokozza azok IL-5 és IL-13 termelését [8]. Az ILC2-sejtek nagymértékű citokintermelése hozzájárul az erős 2-es típusú immunválasz kialakulásához, és ennek következtében számos betegség, így az atópiás dermatitis (AD) [11], az asztma, az orrpolippal társult krónikus rinosinusitis (chronic rhinosinusitis, CRS), az allergiás rinitis (AR) és a tüdőfibrózis [8] patogenezisében is jelentős szerepet játszik. Ezzel ellentétben protektív hatást tulajdonítanak az ILC2-sejteknek pl. influenzavírus-fertőzés esetén, az általuk termelt amphiregulin ugyanis gyorsítja a károsodott légúti hámsejtréteg regenerációját [8].

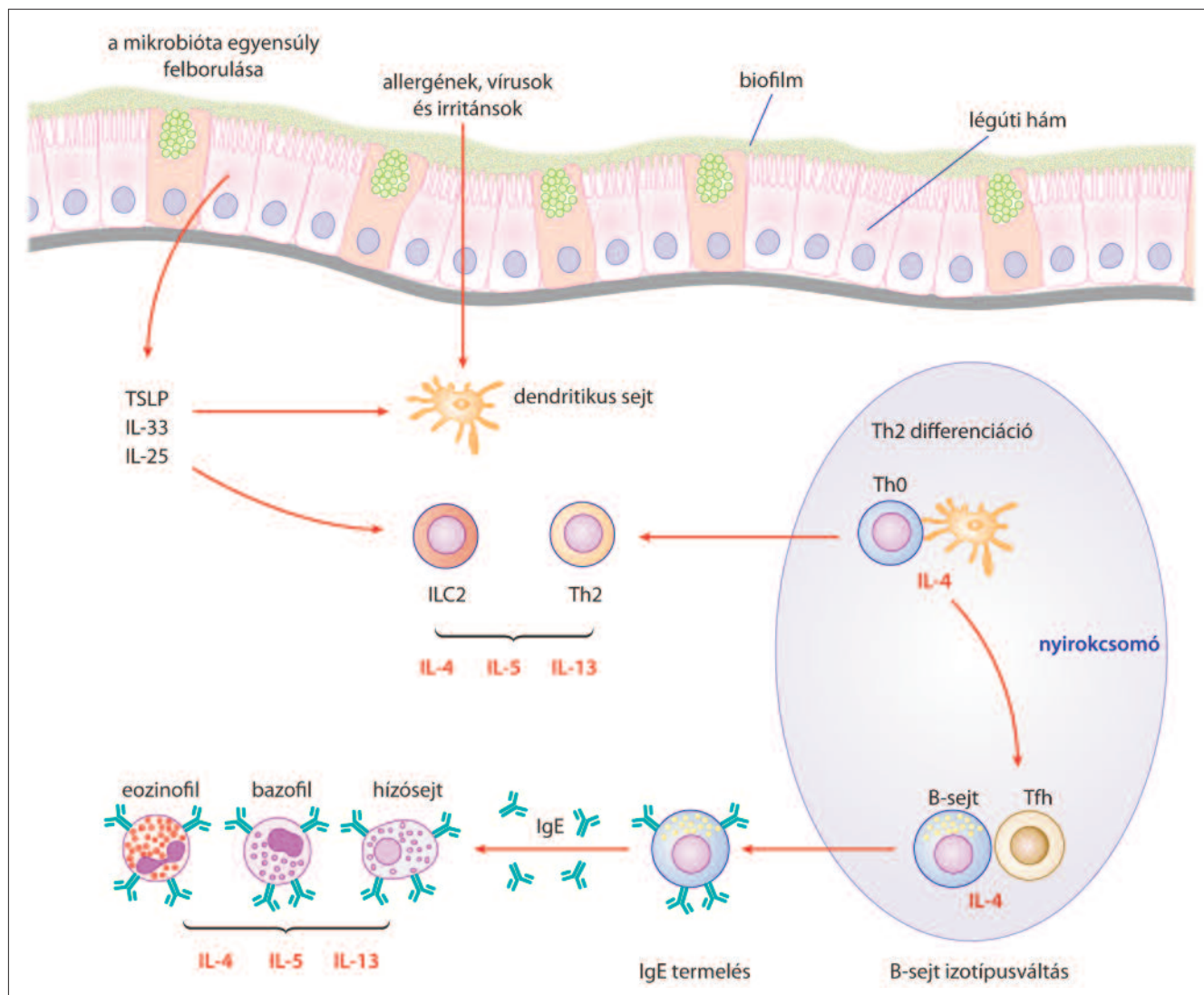
Az ILC2-sejtekhez hasonlóan, a természetes immunrendszerhez tartozó hízósejtek, valamint a bazofil és eozinofil granulociták is képesek reagálni a hámsejtek által termelt alarminokra. Ennek hatására IL-4-, IL-5- és IL-13-termelésbe kezdenek, amivel hozzájárulnak a 2-es típusú gyulladásos reak-

ciók felerősítéséhez [15]. A hízósejtek és a bazofilek emellett kifejezhetnek a felszínükön CD40-ligandumot, amellyel a B-sejtek izotípusváltását szabályozhatják [16].

A szerzett immunválaszhoz tartozó Th-sejtek közül a 2-es típusú gyulladásokban leginkább szerepet játszó sejtek a Th2-alpopulációba tartoznak. Nemrégiben azonban a "single cell" analíziseknek köszönhetően kiderült, hogy a Th2-sejtek egyik altípusa, a patogén effektor Th2 (peTh2) sejtek nagymértékben összeköthetők az allergia patomechanizmusával [17]. Ezek a sejtek sajátos citokin- és kemokin-receptor, sejtfelszíni molekula és transzkripciós faktor expresszióval jellemezhetők, valamint citokinprofiljuk és metabolikus programjuk is eltérő a hagyományos Th2-sejtektől. A CCR8 kemokin-receptor kifejeződése [18], nagymértékű IL-5-termelés, valamint a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor γ (PPAR γ) sejtmagi receptor expressziója jellemző rájuk [19]. A CCR8 segíti a peTh2-sejtek bőrbe történő homingját, amelyek így hozzájárulnak az AD kialakulásához [18]. A PPAR γ nukleáris receptor a szénhidrát- és lipidanyagcsere egyik fő szabályozója. Azonban kimutatták, hogy kifejeződése a peTh2-sejtekben a 2-es típusú gyulladás kialakulását segíti elő, emberekben nagyrészt még feltáratlan mechanizmusok által [19]. Mindezek mellett a peTh2-sejtek képesek a proszttaglandin D2 szintézisére is, amely a gyulladásos reakciók egyik fő mediátora. Megtalálható bennük a hematopoietikus proszttaglandin D szintáz (HPGDS) enzim [20], amely a proszttaglandin H2 átalakítását végzi proszttaglandin D2-vé, elősegítve a Th2-sejtek, eozinofilek és bazofilek aktivációját és toborzását [21, 22]. A peTh2-sejtek ezeken a faktorokon kívül egyéb, az ILC2-sejtekre jellemző mediátorokat is magas szinten fejeznek ki. Ilyen például az IL-9, a hízósejteket aktiváló citokin. Felmerült, hogy a Th9-ként azonosított sejtek valójában a peTh2-sejtek populációja, ugyanis az IL-9-termelés és az összes, eddig felsorolt faktor (CCR8, IL-5, PPAR γ és HPGDS) kifejeződése jellemző rájuk. Azt is kimutatták, hogy a bőrben található memória Th-sejtek, hasonlóan a peTh2-sejtekhez kifejeznek CCR8-t, PPAR γ -t, illetve termelnek IL-9-t [23]. A 2-es típusú gyulladás mechanizmusát a 2. ábra foglalja össze.

A légutakat borító hámsejtréteg jellemzői és hozzájárulásuk a 2-es típusú gyulladásos megbetegedések kialakulásához

Az orrüreg és a légutakat borító nyálkahártyafelszínnek három fő funkciója a fizikai barrierképzés, a természetes immunvédekezés, valamint a homeosztázis fenntartása a mukociliáris rendszer segítségével. Az epitelsejtek túlzott aktivációja azonban olyan betegségek kialakulását segítheti elő, mint az asztma, az AR és a CRS [24]. Ezen kívül a hámsejtek közötti TJ károsodása és az ez által megnövekedett permeabilitás szintén hozzájárul a krónikus gyulladásos kórké-



2. ábra

A 2-es típusú gyulladás kiváltásában szerepet játszó sejtek és szolúbilis faktorok

A genetikai és epigenetikai faktorok mellett számos környezeti tényező is hozzájárul a 2-es típusú gyulladás kiváltásához, mint például a mikrobióta összetételének megváltozása, valamint különböző patogének, illetve allergének bejutása. A károsodott epitelsejtek válaszként alarminokat termelnek, amelyek aktiválják a hámsejtreteg alatt elhelyezkedő veleszületett immunsejteket, így a dendritikus sejteket és az ILC2 altípusba tartozó sejteket. A dendritikus sejtek a közeli nyirokcsomóba vándorolva a naiv CD4⁺ T-sejtek Th2 irányú polarizációját váltják ki, valamint folliculáris helper T-sejtek (Tfh) kialakulását iniciálják. A Th2-sejtek hozzájárulnak a gyulladás felerősítéséhez, a Tfh-sejtek a B-sejtek IgE irányú izotípusváltását idézik elő. Az IgE, valamint az ILC2- és a Th2-sejtek által termelt IL-4-, IL-5- és IL-13-citokinek az eozinofil és bazofil granulociták, valamint a hízósejtek krónikus aktivációját okozzák.

pek kialakulásához [25]. A TJ-k károsodását okozhatják allergének, patogének és szennyező anyagok is [26]. Mind az asztma, az AR, a CRS és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) patogenezisében leírtak barrierkárosodást és az átteresztőképesség növekedését [25].

A legnagyobb számban előforduló légúti hámsejttípus a csillós hámsejt, amely az ún. clubsejtekből vagy az őssejt-szerű progenitorokból, a bazális sejtekből differenciálódik, ami a Notch jelátviteli útvonal finomra hangolt szabályozásán múlik. A Notch jelátvitel gátlása a bazális sejtekben a csillós hámsejtek kialakulásának kedvez, míg a Notch magas szintje

a nyákot termelő kehelysejtek differenciációját segíti elő [27]. A 2-es típusú citokinek, mint az IL-4 és IL-13, a Notch jelátvitelt promotálják, ezzel a kehelysejtek számának növekedését idézik elő. Ez a jelenség megfigyelhető asztmában, CRS-ben és COPD-ben is. A club-sejtekből történő ciliáris vagy kehelysejt irányú differenciáció epitelkárosodás hatására jöhet létre, amelyet az E-cadherin irányít. Károsodás nélkül a club-sejtek az alsó légutak szekretoros sejtjei, amelyek a szekretoglobulin családba tartozó SCGB1A1 proteint termelik [28]. Az SCGB1A1 egy szörfaktánsok közé tartozó fehérje, amely gyulladásos mediátorokat gátol, illetve megakadályozza az NF- κ B transzkripció faktor komplex aktivációját és a sejt-

magba történő transzlokációját [28]. COPD-ben és asztmában a club-sejtek számának és a SCGB1A1 fehérje szintjének csökkenését írták le, amely korrelált a betegségek súlyosságával.

A „single cell” RNS-szekvenálás térnyerésével azonosítottak egyéb, ritka légúti sejttípusokat is, amelyeknek potenciális szerepük lehet a 2-es típusú gyulladás kiváltásában [29]. A neuroendokrin sejtek a légutak elágazásánál helyezkednek el, ahol az allergének és más káros anyagok gyülemlekednek fel. Neuropeptideket, aminokat és neurotranszmittereket tartalmazó granulomok találhatók bennük, amelyek kiürítését a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer irányítja. Ezeken kívül termelnek még olyan mediátorokat is, mint például a CGRP (calcitonin gene-related peptide) és a γ -amino-vajsav, amelyek az ILC2-sejtek és a kehelysejtek aktivációját indukálják [29]. Különböző tüdőbetegségekben, mint a COPD, az asztma és a kissejtes tüdőrák, a neuroendokrin sejtek számának növekedését írták le [29].

A 2018-ban azonosított újabb tüdőhámsejt-típus, az ionocita, magasan expresszálja a CFTR-t (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) [30]. A CFTR szabályozza a TJ-k összeszerelődését és az epitelsejtek differenciációját. A CFTR gátlása csökkenti a zonula occludens (ZO)-1 fehérje expresszióját, amely így hozzájárul az epitélium nagymértékű elvékonyodásához [31]. Ezek alapján az ionociták kulcsszereplői az epitel barrier fenntartásának.

Normál körülmények között sérülések esetén a légúti bazális sejtek a hámsejtek gyors pótlására képesek. Azonban krónikus légúti gyulladások során a bazális sejtek abnormális proliferációját és differenciációját írták le [26]. Nemrégiben a CRS-ben szenvedő betegekben a hámsejtreteg kevésbé differenciálódott, funkcióhiányos állapotát mutatták ki, melyben fontos szerepe lehet annak, hogy a bazális sejtek működése tartósan megváltozik a 2-es típusú gyulladásos immunkörnyezettel (pl. IL-4 és IL-13) való krónikus expozíció hatására [32].

Az epitelbarrier károsodásának másik mechanizmusa az emelkedett áteresztőképesség, amelyet leírtak orrpolippal társult CRS-ben, AR-ben és súlyos asztmában is. Az occludin és ZO-1-fehérjék kifejeződése csökken, mennyiségük fordítottan arányos a betegségek súlyosságával. A barrier épségének károsodása mögötti mechanizmusok még nem teljesen feltártak, annyi azonban bizonyos, hogy genetikai és környezeti faktorok is szerepet játszanak benne. A teljes genomra kiterjedő vizsgálatok kimutattak genetikai és epigenetikai okokat is a betegségek hátterében. Az előbbihez tartozik néhány génnek (PCDH-1: protocadherin-1, CDHR-3: cadherin-related family member-3 és az ORMDL3: orosomucoid-like 3) a defektusa, amely az adherencia csökkenését okozza [26]. Az epigenetikai változások közül többet is azonosítottak tüdőbetegségekben, amelyek hátterében a különböző környezeti és gyulladást kiváltó behatások állhatnak, létrehozva az ún. allergiamemóriát. Az IL-13 képes megváltoztatni a DNS metilációs mintázatot az asztmával összefüggésben lévő gének közelében, valamint növeli a hiszton-deacetilázok (HDAC) ak-

tivitását asztmában és AR-ben szenvedő betegek hámsejtjeiben [26].

Az IL-4/IL-13 tengely és gátlási mechanizmusai

A 2-es típusú gyulladásos reakciók fő effektor citokinjei az IL-4, az IL-5 és az IL-13. Ezek közül az IL-4 és IL-13 több ponton is hasonló tulajdonságokat hordoz [33]. Emberben génjeik az 5-ös kromoszómán egymás mellett helyezkednek el, sok cisz- és transzreguláló elemen osztoznak, és valószínűleg gén-duplikációs esemény során keletkeztek [34]. Receptoraiknak α láncja közös, aminek következtében közös útvonalakat aktiválhatnak. Ilyen a naív T-sejtek Th2 irányú elköteleződése esetén a STAT6–GATA3 útvonal, mely elősegíti a 2-es típusú citokinek expresszióját, valamint a GATA3 autoaktivációját, ezáltal a Th2-populáció fenntartását [35].

Az IL-4 és IL-13 forrásai lehetnek a természetes immunsejtek is, mint pl. a bazofilek, az eozinofilek és a hízósejtek, amelyek főleg a 2-es típusú gyulladás korai szakaszában játszanak szerepet [36,37]. Az invariáns természetes öltő T (NKT) sejtek allergiás betegségek patomechanizmusához való hozzájárulása folyamatos érdeklődés tárgya, mivel ezen sejteket az egyik legfőbb IL-4- és IL-13-forrásnak tartják [38]. Ezeken a sejteken kívül természetesen az ILC2-sejtek is hozzájárulnak ezen citokinek koncentrációjának fenntartásához.

A számos hasonlóság ellenére az IL-4-nek és IL-13-nak eltérő funkcióik is vannak. Fonálféreg (*Nippostrongylus brasiliensis*) fertőzésben a vad típusú és az IL-4 deficiens egerek eliminálni tudták a férget, míg az IL-13-hiányos állatok kevésbé. Továbbá az IL-4 deficiens egerekben nem történt IgE-termelés, míg az IL-13-hiányos egerek a vad típusú egerekéhez hasonló mennyiségű IgE-t termeltek [39].

Hasonlóan, az allergiás megbetegedések patomechanizmusában is találunk egyező és eltérő funkciókat az IL-4 és IL-13 esetén. Mind az IL-4, mind az IL-13 képes kiváltani a légutak túlérzékenységét egér allergiás asztma modellben. Azonban, az IgE és IgG1 termelés főként a folliculáris Th-sejtek által termelt IL-4-től függ. Ezzel ellentétben, főleg az IL-13 váltja ki a tüdőben az AHR-t, a kehelysejtek hiperpláziáját, indukálja a simaizomsejtek összehúzódását és a fokozott nyáktermelést. Ezeken kívül szerepe van még az eozinofilek tüdő parenchimájába történő beáramlásában is. Bár az eozinofilek csontvelőből történő mobilizációjához az IL-5 elengedhetetlen, az IL-13 és kisebb mértékben az IL-4 szükséges az eozinofilek perifériás szövetekbe történő infiltrációjához a 2-es típusú gyulladásos kórképeknel.

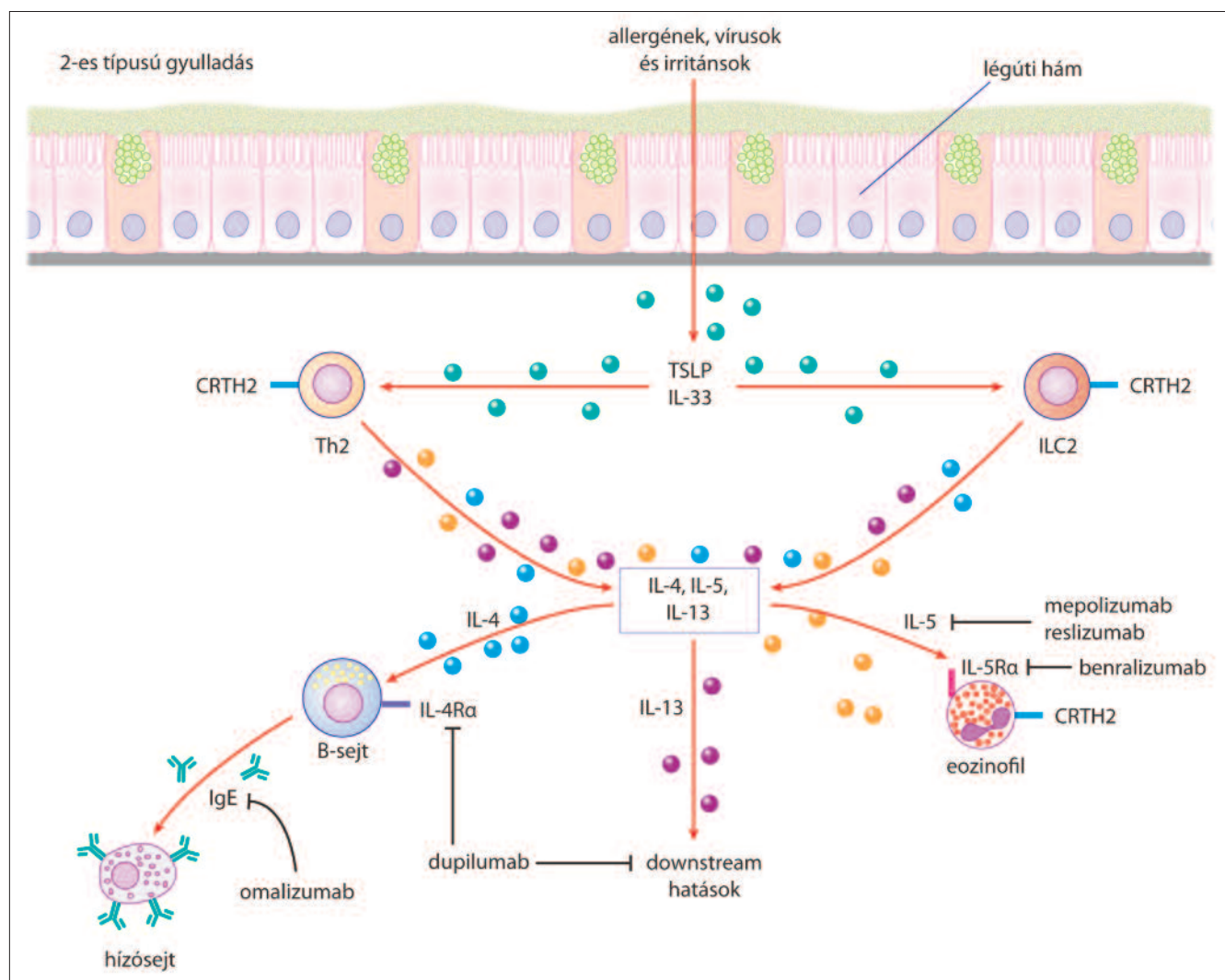
Az IL-4 és IL-13 szerteágazó funkciója miatt receptoraik közös α láncja targetként szolgálhat különböző immunológiai terápiákban. Ilyen például a szolubilis, rekombináns IL-4R α (altrakincept), amelynek előnye az alacsony immunogén tulajdonsága, viszont asztmában a kezdeti biztató eredményeket nem sikerült reprodukálni a következő évek tanulmányai-



ban [40]. Az IL-4- és IL-13-ellenes monoklonális antitestek (mAb) közül az IL-13-ra specifikus mAb-ok bizonyultak hatékonyabbnak. A humanizált anti-IL-4 mAb, a pascolizumab jól tolerálható volt, viszont nem volt képes releváns asztmaellenes hatást kifejteni [41]. Az anti-IL-13 mAb-ok (tralokinumab, anrukinzumab, lebrikizumab) már hatásosabbnak bizonyultak enyhébb és súlyosabb asztmában is, jól tolerálhatók voltak, azonban az IL-4 jelenléte miatt a hatásuk csak részleges volt [42]. Ezért fejlesztették ki a teljesen humán mAb-ot, a dupilumabot, amely az IL-4 és IL-13 receptorok közös α láncát célozza [42, 43]. A dupilumabot elsőként AD-ben törzskönyvezték, és széles körben alkalmazzák közepes és súlyos lefolyású AD-ben 2018 óta. 2019-től kontrollálatlan asztmában és az orrpolippal társult CRS-ben is használják. A 2-es típusú gyulladásban használt biológiai terápiák összefoglalása a 3. ábrán látható.

Az AD, a súlyos asztma és az orrpolippal társult CRS jellemzői és kórlefolyása

Az AD egy visszatérő gyulladásos bőrbetegség, amely károsodott barrier funkciókkal és táplálék, valamint környezeti allergénekre adott 2-es típusú gyulladásos válasszal jár. Az AD-ban szenvedő felnőttek 20%-ánál megjelenik a betegség 30 éves korukig. Viszketés, bőrfájdalom, ismétlődő fellobbanások, valamint hangulat- és alvászavarok jellemzik, amelyek nagymértékben rontják az életminőséget. Elsővonalbeli terápiaként kortikoszteroidokat és kalcineurin-gátlókat adnak, esetleg szisztémás immunszuppresszánsokat, amennyiben a szteroid és a kalcineurin inhibitor kezelés nem segít. Mindezek mellett, a közép-súlyostól súlyos tüneteket mutató AD-s betegek visszatérő viszketésről és alvási zavarokról szá-



3. ábra

A 2-es típusú gyulladásos folyamatok kezelésében használt biológiai terápiák

A feltüntetett biológikumok az effektor folyamatokban szerepet játszó citokineket, vagy azok receptorát, valamint az IgE-hatását gátolják. Az IL-5-citokin a mepolizumab és reslizumab, az IL-5-receptor a benralizumab, az IL-4 és IL-13 közös α láncát a dupilumab, az IgE pedig az omalizumab célmolekulája. Az ábrán szereplő CRTH2 a prosztaglandin D2 receptora.

molnak be, amely arra utal, hogy ezek a kezelések nem elegendők az AD tüneteinek visszaszorítására.

Az AD patogenezisében szerepet játszó faktorok között említik a különböző lipidek (pl. ceramidok) és a filaggrin mennyiségének csökkenését, mely molekulák a fiziológias barrierfunkciók fenntartásához nélkülözhetetlenek. A bőr így hiperérzékennyé válik különböző külső stimulusokra (pl. izadtság), melyek egy nem specifikus gyulladásához vezetnek. A károsodott barrieren könnyebben átjutnak az allergének, például a házi poratka fehérjéi is, amely bőrszenzitivizációt, majd 2-es típusú gyulladást okoz. Az AD patogenezisében azt is leírták, hogy a bőr mikrobiomjának eltolódása is hozzájárul a betegség kezdeti szakaszában a gyulladás felerősítéséhez. A *Staphylococcus aureus* megnövekedett kolonizációja pozitívan korrelál a betegség súlyosságával [44].

A 2-es típusú citokinekről, az IL-4-ről, IL-13-ról és IL-31-ről kimutatták, hogy csökkentik a ceramid és a filaggrin szintjét, illetve hozzájárulnak a viszketés súlyosabbá tételéhez. Az IL-31 képes *in vitro* és egerekben is idegrostok megnyúlását és elágazódását indukálni [45]. Az IL-31-receptorkomplexet (IL-31RA/OSMR) a bőr szenzoros neuronjai, a keratinociták és a bőr immunsejtjei is expresszálják [46]. A fokozott epidermális innerváció és az epidermális idegrostok aberrált aktivációja jellemző az AD bőrre, amit a barrier károsodása és a gyulladás tovább súlyosbít [47]. Az IL-4- és IL-13-receptor-rendszer a szenzoros, dorzális gyökér ganglion neuronok viselkedésspecifikus alcsoportjain is kifejeződik, ezáltal képes modulálni a neuronális válaszkészséget azok más pruritogén mediátorokra való szenzitivizálásával [47, 48]. A dupilumabbal végzett klinikai tanulmányokból kiderült, hogy a dupilumab szignifikánsan csökkentette az AD-s betegek panaszait, az ekcémát, az alvási zavarokat, a szorongást és a depressziót. A komoly mellékhatás ritka volt, viszont a lokális reakciók és a conjunktivitis gyakoribb volt a dupilumabbal kezelt csoportban, mint a kontrollban [49].

Az asztma a légutak egyik nagyon gyakori krónikus gyulladásos betegsége, amelyben a betegek kb. 5–10%-ánál súlyos asztma alakul ki. Klinikai és biológiai tulajdonsága alapján az asztma több fenotípusra osztható. A betegek több mint 50%-ánál a 2-es típusú gyulladás citokinjeinek, az IL-4-nek, az IL-13-nak és az IL-5-nek a megemelkedett szintjét lehet kimutatni, amelyek az eozinofil és az allergiás gyulladás kialakulását irányítják. Az asztma patogenezisében az IL-13-nak van meghatározóbb szerepe, összehasonlítva az IL-4-gyel. Az IL-13 simaizom-kontrakciót és proliferációt, helysejt-hiperpláziát, fibroblasztok általi megnövekedett extracelluláris mátrixtermelést, szubepiteliális bazális membránvasztagodást és AHR-t okoz, ezáltal hozzájárul a légutak szöveti átépüléséhez. Ezen kívül stimulálja az indukálható nitrogén-monoxid szintézist a légúti epitelsejtekben, ezáltal növekszik a kilélegzett nitrogén-monoxid mennyisége (FENO). A dupilumab markánsan javította az erőltetett kilégzési másodperc-térfogatot (FEV1) és csökkentette az asztma reggeli és esti tüneteit. Ezen kívül dupilumabkezelés hatására csökkent a

Th2-höz asszociált gyulladásos markerek szintje, mint pl. az FENO, illetve a szérum IgE-szint. A vérben lévő eozinofil granulociták száma viszont nem csökkent [42]. A dupilumabkezelést jól tolerálták a betegek, a leggyakoribb mellékhatás a beadás helyén kialakult lokális reakció volt, valamint a betegek egy kis csoportjában eozinofília alakult ki a vérben [49].

Nemrégiben kimutatták, hogy az asztmás betegek több mint felénél egy nyákdugó alakul ki a légutakban, amelyben szerepe lehet az IL-4/IL-13-citokineknek. A nyákdugó képzéséért az eozinofilek tehetők felelőssé, mert az eozinofil-peroxidáz (EPO) által létrehozott oxidáló ágensek reakcióba lépnek a nyákpolicimerekben a cisztein tiolcsoportjaival, ezáltal kovalensen kötött diszulfid hidakat hoznak létre, keresztkötve a nyákpolicimereket. A dupilumabkezelés súlyos asztmás betegeknel szignifikánsan csökkentette a nyákdugók kialakulását, ezáltal javítva a tüdőfunkciókat [49].

A CRS jellemző tünetei közé tartoznak a gennyes orrfolyás, orrdugulás, fejfájás és az abnormális szagérzékelés [50]. Kezdetben az orrpolippal asszociált CRS-t neutrofilmediált betegségnek tartották, amelyet az orrpolipok sebészi eltávolításával és makrolid antibiotikumokkal kezeltek. Azonban nagyszámú orrpolippal társult CRS-es betegnél ez a kezelés nem vezetett tünetmentes állapothoz. Kiderült, hogy ezekben a betegekben nem neutrofilek, hanem eozinofilek okozzák a gyulladást, amelyet 2-es típusú immunválaszok irányítanak. Ennek megfelelően a dupilumabkezelés szignifikánsan javította az orrpolip pontszámot (nasal polyp score), és csökkentette az orrdugulást [51].

A dupilumab lehetséges jövőbeni alkalmazási területei

Az eozinofilekkel társítható egyéb betegségek közül az eozinofil nyelőcsőgyulladásban (eosinophilic esophagitis – EoE) van még jelentős szerepe a 2-es típusú gyulladásnak, mivel eozinofilek a nyelőcsőben normál körülmények között nem találhatók meg. Az EoE nyelési zavarokkal, émelygéssel, hányással és étvágytalansággal is járhat. Az eozinofilek nyelőcsőbe történő migrációjában és aktiválásában a 2-es típusú citokineknek elengedhetetlen szerepük van. Az eozinofil gyulladás kiváltásában a genetikai fogékonyság mellett sokféle faktor játszhat szerepet, például tejtermékek, allergének, a nyelőcső-mikrobiom és különböző gyógyszerek, mint például a protonpumpa-inhibitorok [52].

Genom szintű vizsgálatok kimutatták, hogy az IL-13 által indukált CCL26/eotaxin-3 expressziós szintje emelkedett meg a legnagyobb mértékben a kontrollokhoz képest, amely az eozinofilek migrációját irányító kemokin. Ezen kívül szintén az IL-13 szabályozza a CAPN14 expresszióját, amely a nyelőcsőre specifikus proteolitikus enzim. Feladatai közé tartozik a bazális epitelsejtek funkcióinak, például a barrier fenntartásának szabályozása. Egér szenzitivizációs kísérletekben kimutatták, hogy ovalbumin, mogyoró és poratka allergének



IL-5, IL-13 és eotaxin függő EoE-hez vezetnek. A kórkép kezelésében a legkézenfekvőbb az eozinofilek érésében szerepet játszó IL-5 gátlása lenne, viszont a humanizált anti-IL-5 antitestek adása nem csökkentette a tüneteket a placebohoz képest. Mivel EoE-s betegekben az IL-13 szintje is emelkedett, a különböző anti-IL-13 antitestkezelések klinikai kísérletekben markánsan csökkentették a betegség tüneteit [53]. Ezek mellett a dupilumab is hatásosnak bizonyult az EoE tüneteinek enyhítésében [54].

A 2-es típusú gyulladásal járó bőrbetegségek egyik közös jellemzője a nagyfokú viszketés. Az erős viszketés jellemző a prurigo nodularis (PN), a bullous pemphigoid (BP) és a krónikus urticaria (chronic urticaria – CU) kórképekre is. Kimutatták, hogy a 2-es típusú citokineknek, főleg az IL-4-nek, IL-13-nak, TSLP-nek és az IL-31-nek az AD-hoz hasonlóan ezekben a bőrbetegségekben is meghatározó szerepe van a viszketés súlyosbodásában. A PN kezelésében a dupilumab mind rövid, mind hosszú távon előnyösnek bizonyult, míg CU-ban és BP-ben a klinikai vizsgálatok a 2-es és 3-as fázisban tartanak [47].

Összefoglalás

A 2-es típusú gyulladásal járó megbetegedések incidenciája világszerte folyamatosan növekszik, ami egyre sürgetőbbé teszi a hatásos terápiák kifejlesztését. Tekintve, hogy a kórképek mögött minden esetben rendellenes immunválasz húzódik meg, a különböző immunterápiák bevezetése hatékonyan segíthet a tünetek enyhítésében. Az elsővonalban alkalmazott szteroid típusú gyógyszerek széles mellékhatás spektrummal rendelkeznek és gyakran alakul ki velük szemben rezisztencia, melynek molekuláris mechanizmusa jelenleg még nem teljesen ismert. A kórképek tüneteinek rendkívül széles skálája miatt az eddig bevezetésre került immunterápiák csak bizonyos betegségek ellen bizonyultak hatásosnak. A dupilumabot kettős hatásspektruma viszont szélesebb körben is alkalmazhatóvá teszi a 2-es típusú gyulladásos megbetegedések terápiájában.

IRODALOM

- [1] Kaiko GE, Horvat JC, Beagley KW: Hansbro, P. M. Immunological decision-making: How does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology* 2008; 123, 326-338.
- [2] Raphael I, Nalawade S, Eagar TN: Forsthuber, T. G. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 2015; 74, 5-17.
- [3] Ji N, Sosa RA: Forsthuber, T. G. More than just a T-box: The role of T-bet as a possible biomarker and therapeutic target in autoimmune diseases. *Immunotherapy* 2011; 3, 435-441.
- [4] Hsu, HC. et al: Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat. Immunol.* 2008; 9, 166-175.
- [5] Doreau, A et al: Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.* 2009; 10, 778-785.
- [6] Hohnoki K, Inoue A, Koh CS: Elevated serum levels of IFN- γ , IL-4 and TNF- α /unelevated serum levels of IL-10 in patients with demyelinating diseases during the acute stage. *J. Neuroimmunol.* 1998; 87, 27-32.
- [7] Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell, RA: TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat. Immunol.* 2013; 14, 536-542.
- [8] Mathä L, Martinez-Gonzalez I, Steer CA, Takei F: The Fate of Activated Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Front. Immunol.* 2021; 12, 1-11.
- [9] Barlow JL et al: IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132, 933-941.
- [10] Price AE. et al: Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107, 11489-11494.
- [11] Akdis CA et al: Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 75, 1582-1605.
- [12] Gour N, Wills-Karp M: IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine* 2015; 75, 68-78.
- [13] Sugita K. et al: Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141, 300-310.e11.
- [14] Halim TYF et al: Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 2014; 40, 425-435.
- [15] Fahy JV: Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15, 57-65.
- [16] Rigoni A, Colombo MP, Pucillo C: Mast cells, basophils and eosinophils: From allergy to cancer. *Semin. Immunol.* 2018; 35, 29-34.
- [17] Mitson-Salazar A, Prussin C: Pathogenic effector Th2 cells in allergic eosinophilic inflammatory disease. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4, 165.
- [18] Islam SA et al: Mouse CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by recruiting IL-5+TH2 cells. *Nat. Immunol.* 2011; 12, 167-177.
- [19] Nobs SP et al: PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2017; 214, 3015-3035.
- [20] Mitson-Salazar A et al: Hematopoietic prostaglandin D synthase defines a proeosinophilic pathogenic effector human TH2 cell subpopulation with enhanced function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137, 907-918.e9.
- [21] Pettipher R: The roles of the prostaglandin D 2 receptors DP 1 and CRTH2 in promoting allergic responses. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153, 191-199.
- [22] Xue L et al: Prostaglandin D 2 Causes Preferential Induction of Proinflammatory Th2 Cytokine Production through an Action on Chemoattractant Receptor-Like Molecule Expressed on Th2 Cells. *J. Immunol.* 2005; 175, 6531-6536.
- [23] Bertschi NL, Bazzini C, Schlapbach C: The Concept of Pa-



- thogenic TH2 Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2021. 2021; 365-380, doi:10.1159/000515144.
- [24] Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP: Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9, 1133-1141.
- [25] Hellings PW, Steelant B: Mechanisms of allergic diseases Epithelial barriers in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145, 1499-1509.
- [26] Georas SN, Rezaee F: Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134, 509-520.
- [27] Rock JR et al: Notch-dependent differentiation of adult airway basal stem cells. *Cell Stem Cell* 2011; 8, 639-648.
- [28] Xu M, Yang W, Wang X, Nayak DK: Lung Secretoglobulin Scgb1a1 Influences Alveolar Macrophage-Mediated Inflammation and Immunity. *Front. Immunol.* 2020; 11, 1-12.
- [29] Seumois G, Vijayanand: Single-cell analysis to understand the diversity of immune cell types that drive disease pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144, 1150-1153.
- [30] Plasschaert LW et al: A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. *Nature* 2018; 560, 377-381.
- [31] Ruan YC et al: CFTR interacts with ZO-1 to regulate tight junction assembly and epithelial differentiation through the ZONAB pathway. *J. Cell Sci.* 2014; 127, 4396-4408.
- [32] Ordoas-Montanes J et al: Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature* 2018; 560, 649-654.
- [33] Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH: Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13, 425-437.
- [34] McKenzie AN et al: Structural comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes. *J. Immunol.* 1993; 150, 5436-5444.
- [35] Ouyang W et al: Stat6-Independent GATA-3 Autoactivation Directs IL-4-Independent Th2 Development and Commitment. *Immunity* 2000; 12, 27-37.
- [36] Gessner A, Mohrs K, Mohrs M: Mast Cells, Basophils, and Eosinophils Acquire Constitutive IL-4 and IL-13 Transcripts during Lineage Differentiation That Are Sufficient for Rapid Cytokine Production. *J. Immunol.* 2005; 174, 1063-1072.
- [37] Bao K, Reinhardt RL: The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine* 2015; 75, 25-37.
- [38] Akbari O et al: Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat. Med.* 2003; 9, 582-588.
- [39] Izuhara K, Arima K, Masumoto K, Kanaji S, Kanaji T: IL-4 and IL-13: Their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies-update. *Med. Chem. Rev. – Online* 2005, 149-152.
- [40] Steinke JW: Anti-interleukin-4 therapy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004; 24, 599-614.
- [41] Pelaia G, Vatrella A, Maselli R: The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012; 11, 958-972.
- [42] Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G: Dupilumab: A novel treatment for asthma. *J. Asthma Allergy* 2014; 7, 123-130.
- [43] Gandhi NA et al: Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15, 35-50.
- [44] Williams MR, Gallo RL: The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15, 65.
- [45] Feld M et al: The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138, 500-508.e24.
- [46] Cevikbas F. et al: A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133, 448-460.e7.
- [47] Garcovich S. et al: Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines* 2021; 9, 1-16.
- [48] Oetjen LK et al: Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell* 2017; 171, 217-228.e13.
- [49] Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K: Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol. Int.* 2020; 69, 187-196.
- [50] Lee K, Tai J, Lee SH, Kim TH: Advances in the knowledge of the underlying airway remodeling mechanisms in chronic rhinosinusitis based on the endotypes: A review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22, 1-16.
- [51] Kariyawasam HH: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: mechanistic insights from targeting IL-4 and IL-13 via IL-4R α inhibition with dupilumab. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2020; 16, 1115-1125.
- [52] Khan S et al: An Update on Eosinophilic Esophagitis: Etiological Factors, Coexisting Diseases, and Complications. *Digestion* 2021; 102, 342-356.
- [53] O'Shea KM et al: Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154, 333-345.
- [54] Hamilton JD et al: Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy* 2021; 51, 915-931.

(Dr. Bácsi Attila, Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., e-mail: etele@med.unideb.hu)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

A Taltz az első biológiai terápia, amely superioritást igazolt arthritis psoriaticában az adalimumabbal* szemben az ízületi tünetek javulása (ACR50) és a bőr teljes feltisztulásának (PASI100) egyidejű elérésében a kezelés 24. hetén.¹

*a korábban ≥ 1 csDMARD terápiára nem reagáló és megelőzően biológiai terápiában nem részesülő betegek körében a SPIRIT-H2H vizsgálatban¹

Hivatkozás:

1. Mease PJ, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:123–131 doi:10.1136/annrheumdis-2019-215386

TALTZ RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

TALTZ 80 mg / 1 ml oldatos inj. előretöltött injekciós tollban. **A hatóanyag neve** ixekizumab, mely egy rekombináns humanizált monoklonális antitest. **Terápiás javallat:** A Taltz közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott szisztémás kezelésre szoruló felnőtteknél, valamint szisztémás kezelésre szoruló ≥ 6 éves és ≥ 25 kg testtömegű gyermekek és serdülőknél. A Taltz az aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott önmagában vagy metotrexáttal kombinálva azoknál a felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően vagy intoleránsak egy vagy több betegségmódosító rheumaellenes gyógyszerrel végzett kezelésre. A Taltz az aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott azoknál a felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre. A Taltz az aktív nem radiológiai axiális spondyloarthritis kezelésére javallott azoknál a felnőtt betegeknél, akiknél a megemelkedett CRP és/vagy az MRI objektíven jelzi a gyulladás jelenlétét, és nem reagáltak megfelelően a NSAID-okra. A Taltz az indukciókban szereplő betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos vezetésével és felügyelete alatt történő alkalmazásra való. **Adagolás és alkalmazás:** Plakkos psoriasisban felnőtteknél az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg a 2., 4., 6., 8., 10. és 12. héten, ezután 80 mg-os fenntartó adag minden 4. héten. 50 kg feletti gyermek esetén a javasolt kezdő dózis 160 mg a 0. héten, majd ezt követően 4-hetente 80 mg. A Taltz 80 mg előretöltött injekciós toll csak azoknál a gyermekeknél használható, akiknek 80 mg-os adagra van szükségük a dózis előkészítése nélkül. A 25-50 kg testtömegű gyermekek kezelésére a Taltz más gyógyszerformája (az előretöltött injekciós fecskendő) használható, és a 80 mg-nál alacsonyabb dózisokat, amelyek külön elkészítést igényelnek, csak egészségügyi szakember adhatja be. Arthritis psoriaticában az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg (egy injekció) minden 4. héten. Arthritis psoriatica mellett közepesen súlyos/súlyos plakkos psoriasisban is szenvedő betegeknél a plakkos psoriasisra vonatkozó adagolási rend javasolt. Axiális spondyloarthritisben (radiológiai és nem radiológiai) az ajánlott adag 160 mg, subcutan injekcióban (két 80 mg-os injekció) a 0. héten, majd 80 mg minden 4. héten. Az összes javallattal esetében (plakkos psoriasis, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis) a kezelés abbahagyása mérlegelendő azoknál a betegeknél, akik 16-20 hetes kezelés után nem mutatnak terápiás választ. A kezdetben részleges válaszreakciót mutató egyes betegek a kezelés 20. hét utáni folytatásakor további javulást mutathatnak. A Taltzot subcutan injekcióként kell beadni, a beadási hely változtatható, a psoriasisos bőrtüneteket lehetőleg kerülni kell. Az injekciós technika elsajátítása után a betegek maguknak is beadhatják a készítményt (kivéve a 80 mg-nál alacsonyabb dózisokat). A Taltz alkalmazása nem javasolt < 25 kg testtömegű gyermekeknél. A gyermekek testtömegét fel kell jegyezni, és a kezelések előtt rendszeresen ellenőrizni kell. A Taltz biztonságosságát és hatásosságát 2 - < 18 éves, arthritis psoriaticában szenvedő gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis indikáció, illetve 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél psoriatica indikáció esetén nincs releváns alkalmazás. **Figyelmeztetések és ellenjavallatok:** A Taltz-kezeléshez a fertőzések, (pl. felső légúti fertőzés, orális candidiasis, conjunctivitis és gombás bőrfertőzések) fokozott gyakorisága társul. Klinikailag jelentős krónikus fertőzés esetén a Taltz csak óvatosan alkalmazható. Fertőzés kialakulása esetén, ha az súlyos vagy a szokásos kezelésre nem reagál, akkor a Taltz-kezelést abba kell hagyni. Aktiv TBC-ben szenvedő betegeknél nem szabad Taltzot adni. Latens TBC esetén a Taltz elkezdése előtt antituberkulotikus kezelés mérlegelendő. Súlyos tüdőérzékenységi reakciókat, (pl. angiooedema, urticaria) jelentettek, akár késői reakcióként is. Ilyenkor a Taltz adagolását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell elkezdeni. Az ixekizumabval vagy bármely segédanyaggal szembeni súlyos túlérzékenység esetén a kezelés ellenjavallt. Gyulladásos bélbetegségek (ideértve a Crohn-betegséget és a colitis ulcerosát) új eseteinek kialakulásáról vagy exacerbációjáról számoltak be az ixekizumabval kapcsolatban; ilyen betegségben szenvedőknél az ixekizumab alkalmazása nem ajánlott. Ha a betegnél gyulladásos bélbetegség alakul ki, vagy a már meglévő gyulladásos bélbetegség exacerbációját tapasztalják, az ixekizumab-kezelést abba kell hagyni, és megfelelő orvosi kezelést kell elkezdeni. A Taltz biztonságosságát plakkos psoriasisban egyéb immunmodulánsokkal vagy fototerápiával végzett kombinált kezelésben nem értékelték. Nem észleltek kölcsönhatást, ha a Taltzot metotrexáttal és/vagy kortikoszteroidokkal adták együtt arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél. Fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és utána legalább 10 hétig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Nagyon gyakori ($>10\%$): felső légúti fertőzések, reakció az injekció beadásának helyén. Gyakori ($1-10\%$): gombás bőrfertőzés, mucocutan herpes simplex, oropharyngealis fájdalom, hányinger. Nem gyakori ($0,1-1\%$): influenza, rhinitis, szájrégi candidiasis, conjunctivitis, cellulitis, neutropenia, thrombocytopenia, angiooedema, gyulladásos bélbetegség, urticaria, bőrkütes, ekzema. Ritka ($0,01-0,1\%$) anaphylaxia. Az injekció beadásának helyén leggyakrabban erythemat és fájdalmat jeleztek, és túlnyomórészt enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A Taltz-cal kezelt plakkos psoriasisos felnőtt betegeknél 12 hét kezelés során a betegek 27,2%-ánál jelentették fertőzés kialakulását, melyből 0,6 % volt súlyos. A teljes kezelési időszakban a betegek 52,8%-ánál jelentettek fertőzést (46,9/100 betegév), melyből súlyos 1,6% (1,5/100 betegév). Az arthritis psoriaticában és az axiális spondyloarthritisben végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt infekciók gyakorisága hasonló volt a plakkos psoriasis vizsgálata során megfigyelthez, kivéve az influenza és conjunctivitis mellékhatásokat, amelyek az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél gyakoriak voltak. Plakkos psoriasisban Taltz-kezelés alatt a kontroll labor vizsgálatok során a betegek 9%-ánál alakult ki neutropenia, a legtöbb esetben a neutrophilszám ≥ 1000 sejt/mm³ volt. A betegek 0,1%-ánál alakult ki <1000 sejt/mm³ sejttség. Thrombocytopenia a betegek 3%-ánál jelentkezett. Arthritis psoriaticában és az axiális spondyloarthritisben a neutropenia és thrombocytopenia gyakorisága hasonló volt. A Taltz-kezelésben részesülő felnőtt betegek kb. 9-17%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és nem járt csökkent klinikai válaszával. A betegek kb. 1%-ában igazolt alacsony gyógyszerkoncentráció és csökkent klinikai válaszával járó neutralizáló antitesteket. Arthritis psoriaticában szenvedő betegek kb. 11%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és körülbelül 8%-ánál igazoltak neutralizáló antitesteket. A radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek 5,2%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, amelyek többségénél az antitest-titer alacsony volt, és 1,5%-ánál igazoltak neutralizáló antitesteket. A nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek 8,9%-ánál képződtek gyógyszerellenes antitestek, az antitest-titer minden esetben alacsony volt, egyik betegnél sem igazoltak neutralizáló antitesteket. Sem arthritis psoriaticában sem az axiális spondyloarthritisben a gyógyszerellenes antitestek, a gyógyszerkoncentráció, a hatásosság vagy a biztonságosság között nem lehetett nyilvánvaló kapcsolat megfigyelni. A Taltz-cal kezelt, plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél megfigyelt biztonságossági profil összességében megfelelt a plakkos psoriasisban szenvedő felnőttekével, kivéve a kötőhártya gyulladás, influenza és az urticaria előfordulási gyakoriságát, amelyek gyakoriak voltak. A gyulladásos bélbetegség is gyakoribb volt a gyermekeknél, de még így is a nem gyakori kategóriába tartozott. Az ajánlott dózisban max. 12 héten át Taltz-cal kezelt gyermekkori psoriasisban szenvedő betegek közül 18%-nál képződtek gyógyszerellenes antitestek, közülük a felenél az antitest-titer alacsony volt, és 4%-nál igazoltak alacsony gyógyszerkoncentrációkkal kapcsolatba hozható neutralizáló antitesteket. **Tárolás:** Az eredeti csomagolásban, hűtőszekrényben ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) tárolandó nem fagyasztható! A Taltz hűtés nélkül legfeljebb 30°C hőmérsékleten legfeljebb 5 napig tárolható. A Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós toll használatát a dobozban mellékelt Használati útmutató részletesen tartalmazza. Az alkalmazási előírás jóváhagyásának dátuma: 2021.június 17. **Gyógyszer kiadhatósága, társadalombiztosítási támogatás feltétele és mértéke:** az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú mellékletének (Tételes elszámolás alá eső hatóanyagok jegyzéke és kódja, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre) 4. és 5. pontja alapján arthritis psoriatica és plakkos psoriasis indikációkban tételes finanszírozásban részesül a rendelet mellékletében meghatározott indikációs és felírói körben. **Kiadhatóság:** vényköteles, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (SZ). **Ár:** Taltz 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 1x bruttó fogyasztói ára: 302.390,- Ft, TB támogatás összege: 0,- Ft, térítési díj: 302.390,- Ft. A tételes elszámolás alá eső készítményeket a finanszírozó természetben biztosítja. További információért, bővebb tájékoztatásért kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást.

Hivatkozások: 1. 9/1993. (IV.2.) NM rendelet: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99300009.NM>, 2. OGYEI Gyógyszeradatbázis: https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=143181, 3. NEAK Publikus Gyógyszerszótár – lakossági tájékoztató: http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdlo_tamogatasi/egeszsegugyi_vallalkozasok/pupha/Vegleges_PUPHA.html
Az aktuális árak tekintetében kérjük ellenőrizze a NEAK Publikus Gyógyszerszótárát.

Új típusú terápiák gyulladásos bőrbetegségeken

STEUER-HAJDU KRISZTINA, VÁRVÖLGYI TÜNDE, SZEGEDI ANDREA

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar és Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Tanszék és Klinika

A bőrgyógyászatban a legismertebb és leggyakoribb krónikus immunológiai betegségek közé tartozik az atópiás dermatitis és a psoriasis vulgaris. Világszerte több millió ember érintett a betegségekben, de csak az utóbbi évek kutatásai segítették pathomechanizmusuk jobb megértését. Ezeknek a kutatásoknak köszönhetően jelentek meg a betegségekre specifikus terápiák, melyek hatalmas életminőség-javulást jelentettek a betegek számára. A kutatások jelenleg is zajlanak, ennek köszönhetően további, egyre specifikusabb és hatékonyabb terápia várható mindkét betegségben. Az összefoglaló célja bemutatni a két betegségben elérhető és jelenleg kutatások alatt álló modern terápiákat.

Kulcsszavak: atópiás dermatitis, psoriasis, biológiai terápia, JAK

NOVEL THERAPIES IN INFLAMMATORY SKIN DISEASES

Atopic dermatitis and psoriasis are the most common chronic inflammatory skin diseases. Millions of people are affected by them worldwide, but only the recent achievements of research helped the better understanding of their pathomechanism. As a result of the scientific advancements new, disease specific therapies have been developed which increased the quality of life of patients dramatically. More trials are ongoing, hence more specific and effective treatments may be available for both diseases. The aim of this review is to present the most promising approved and presently studied new therapies in atopic dermatitis and psoriasis.

Keywords: atopic dermatitis, psoriasis, biologic therapy, JAK

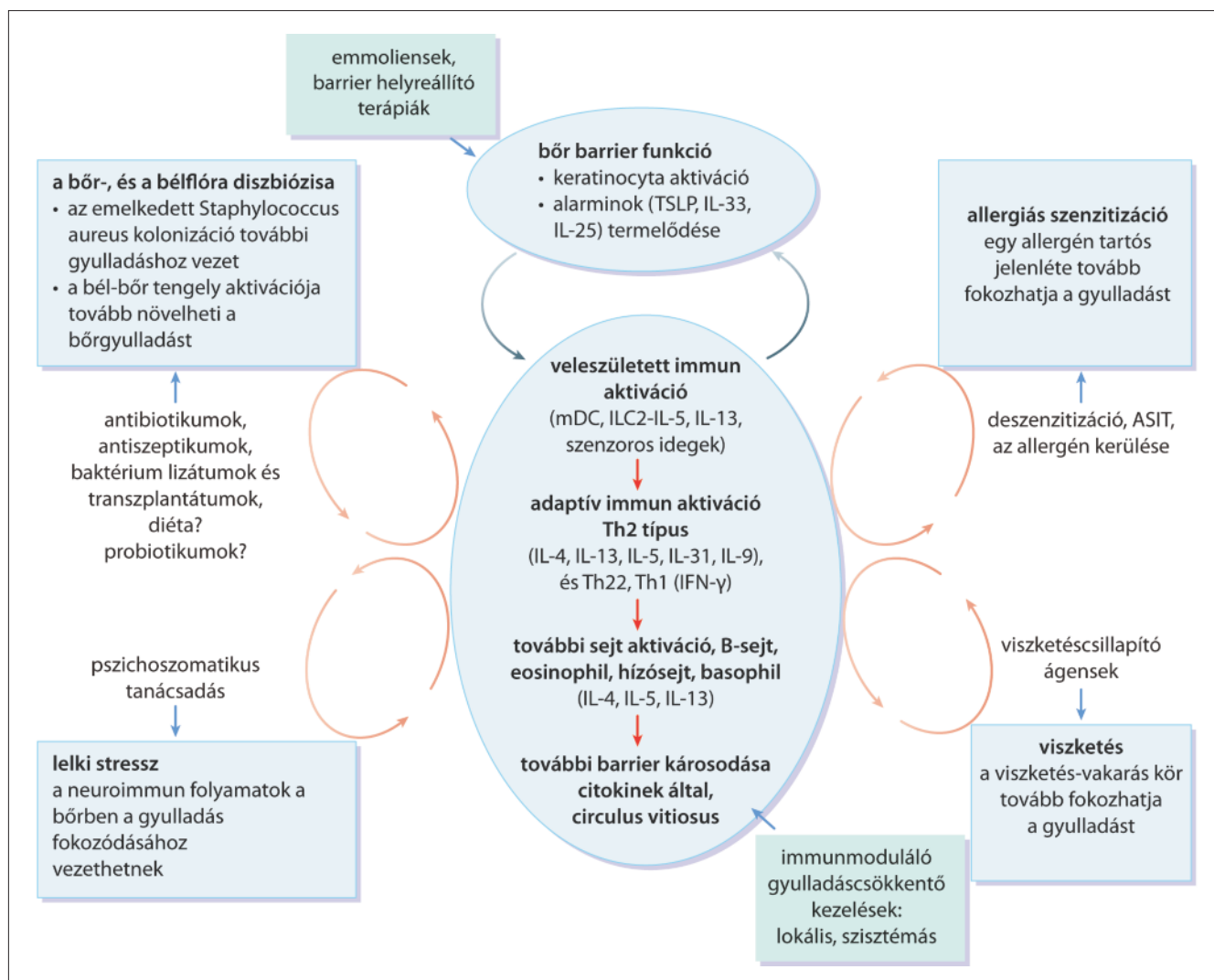
Bevezetés

A két legismertebb és leggyakoribb, nagymértékű életminőség-romlással járó immunológiai bőrbetegség a psoriasis vulgaris és az atópiás dermatitis (AD). Mindkét betegség nagy populációkat érint, hiszen a psoriasis prevalenciája 0,5–2% felnőttek körében (egyes adatok akár 8%-ot is említene), gyermekek esetében kb. 1%, míg az AD-é gyermekek körében kb. 20%, de felnőttek körében is elérheti a 10%-ot [1, 2]. A pikkelysömör patomechanizmusát sikerült mélyebben feltárni. Ennek köszönhetően ez volt az első bőrgyógyászati kórkép, melyben elérhető volt biológiai terápia a 2000-es évek elejétől. Az AD patomechanizmusát csak az utóbbi pár év kutatásai segítettek jobban megérteni, és ennek köszönhetően ma már elérhető ebben a betegségben is biológiai és más, specifikus, célzott kezelések. A szerzők célja bemutatni az elmúlt évek kutatási eredményei alapján kifejlesztett és a ma már engedélyezett, illetve várhatóan hamarosan engedélyt kapó terápiákat ebben a két betegségben.

Atópiás dermatitis

Az AD kialakulásának hátterében genetikai és szerzett, környezeti tényezők által befolyásolt bőr barrier károsodás és immunológiai eltérések állnak. A bőrbarrier károsodása során a keratinociták különböző fehérjéket, ún. alarminokat (thymic stromal lymphopoietin [TSLP], interleukin-33, IL-25, IL-1 β) termelnek, melyek aktiválják a dendritikus sejteket és 2-es típusú innate lymphoid sejteket. Ezen sejtek indítják el az AD-ra jellemző T-helper (Th) 2 (elsősorban IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) és Th22 (IL-22) típusú gyulladást [3]. Kisebb mértékben a Th1- és Th17-sejtek is részt vesznek a bőrgyulladás kialakulásában, úgy tűnik a heterogén betegség egyes altípusaiban eltérő arányban [4] (1. ábra).

A barrierkárosodást és a kialakult 2-es típusú gyulladást fokozhatja az allergiás szenzitizáció megjelenése, a viszketés-vakarás körforgása, a bőr és bélflóra diszbiózisa, valamint a lelki stressz [5]. A betegség kiterjedt formájában hosszú időn keresztül csak a rövidtávon adható, de szakmailag nem javasolt szisztémás kortikoszteroid és a jelentős mellékhatás-profillal rendelkező ciklosporin A volt törzskönyvezve. A betegség patomechanizmusának ismerete alapján kifejlesztett új gyulladásgátló terápiák két csoportra oszthatók: biológiai

**1. ábra**

Az AD pathomechanizmusa és az arra épülő terápiák

A szerzett vagy veleszületett károsodott bőrbarrier hatására alarminok képződnek, melyek a dendritikus sejteket és 2-es típusú innate lymphoid sejteket aktiválják. Az aktiváció hatására elsősorban T-helper 2 (Th2), Th22 dominanciájú gyulladás alakul ki, mely visszahatva a keratinocitákra, további barrierkárosodást idéz elő. Ezt az örökös körte fokozhatja az allergiás szenzitizáció, a mikrobiota diszbióza, lelki stressz, valamint a viszketés. A jelenleg elérhető leghatékonyabb terápiák a gyulladáscsökkentésre fókuszálnak, azonban a betegség komplex kezeléséhez szükséges az exacerbáló faktorok kerülése, kezelése és a barrier-helyreállító terápiák alkalmazása.

terápiákra és kis molekulájú szintetikus terápiákra. A biológiai terápiák minden esetben injekciók, extracelluláris citokineket és receptorokat céloznak meg (a Th2-es típusú gyulladás mediátorait vagy az alarminokat), míg a kis molekulájú célzott terápiák, mint a JAK-gátlók, intracelluláris molekulákat, jelátvivő rendszereket és receptorokat gátolnak, per os vagy lokálisan alkalmazható formában. Fontos megemlíteni, hogy az AD sikeres kezelése során nem elegendő a gyulladás csökkentése vagy megszüntetése, a gyulladást kiváltó és/vagy fokozó faktorok kezelése is elengedhetetlen. Ezek között kiemelt jelentősége van a bőr barrier helyreállító kezeléseknek. Az allergiás szenzitizáció esetén az allergén kerülése vagy allergénspecifikus immunterápia alkalmazása megfelelő beteg kiválasztása esetén javíthatja a bőrtüneteket [6]. A viszketés csillapítása kiemelten fontos, hiszen főleg ez járul

hozzá az életminőség-romláshoz AD-ben. A bőrön kialakuló Staphylococcus kolonizáció vagy felülfertőződés esetén antiszeptikumok, ritkán antibiotikumok használata is elengedhetetlen. Egyes tanulmányok szerint a bél diszbióza is ronthatja a tüneteket, pro- és prebiotikumok alkalmazásával ezekben az esetekben bizonyos javulás érhető el. A stressz csökkentésére pedig pszichoszomatikus tanácsadást javasol a terápiás irányelv [7, 8].

Biológiai terápiák – Atópiás dermatitis

Dupilumab

Az első engedélyezett biológikum AD-ben a dupilumab volt. Hazánkban 12 éves kor felett egyedi méltányossági kérelemmel adható közepesen súlyos, súlyos betegség esetén, ha a



1. táblázat. AD-ben engedélyezett vagy várhatóan engedélyt kapó, eddig leghatékonyabbnak bizonyuló biológiai terápiák és JAK-gátlók terápiás célpontjai és klinikai vizsgálatokban mutatott hatékonysági adataik

Gyógyszer neve	Célpont	Klinikai fázis (vizsgálat neve)	Lokális kortikoszteroidok használat	Eredmények	Engedélyezés
Biológiai terápiák					
Dupilumab (LIBERTY AD CHRONOS)	IL4Rα gátló	Fázis 3	Megengedett	EASI75 javulás 2 hetente 300 mg: 69% Placebo: 23%	Magyarországon engedélyezett
Tralokinumab	IL-13 gátló	Fázis 3 (ECZTRA3)	Megengedett	EASI75 javulás 2 hetente 300 mg: 56% Placebo: 35,7%	EMA engedély
Lebrikizumab	IL-13 gátló	Fázis 2	Megengedett mentőterápiaként	EASI75 javulás 125 mg 4 hetente: 43,3% 250 mg 4 hetente: 56,1% 250 mg 2 hetente: 60,6% Placebo: 24,3%	Nem engedélyezett
Nemolizumab	IL-31 gátló	Fázis 3	Megengedett	Pruritus VAS javulás 4 hetente 60 mg: 42,8% Placebo: 21,4% Átlagos EASI javulás 4 hetente 60 mg: -45,9% Placebo: -33,2%	Nem engedélyezett
JAK-gátlók					
Baricitinib	JAK1/2 gátló	Fázis 3 (BREEZE AD7)	Megengedett	EASI75 javulás 4 mg: 48% Placebo: 23%	Magyarországon engedélyezett
Upadacitinib	JAK1 gátló	Fázis 3 (Ad-Up)	Megengedett	EASI75 javulás 15 mg: 64,6% 30 mg: 77,1% Placebo: 26,4%	Magyarországon engedélyezett
Abrocitinib	JAK1 gátló	Fázis 3 (JADE-MONO-1)	Nem megengedett	EASI75 javulás 100 mg: 40% 200 mg: 63% Placebo: 12%	EMA engedély folyamatban

korábbi szisztémás terápiák nem voltak hatásosak vagy kont-raindikáltak, 6 éves kortól pedig súlyos betegeknél alkalmazható a fentiekben. A dupilumab az IL4-receptor-alfa (IL4Rα) alegységéhez kötődve gátolja az IL-4 és az IL-13 által kiváltott, gyulladásos jelátviteli útvonalat [9] (1. táblázat).

Fázis 3-as, placebókontrollált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban (LIBERTY AD CHRONOS) felnőtt közepesen súlyos, súlyos AD-betgeket vontak be a vizsgálatba. 2 hetente 300 mg dupilumabot és lokális kortikoszteroidot használó betegek 69%-a érte el az EASI (Eczema Area and Severity Index, súlyossági marker) 75%-os javulást (EASI75), szemben a csak lokális kortikoszteroidot használó csoporttal (23%-os javulás) 16 hetes vizsgálati idő alatt. Az egyéves eredmények szintén szignifikáns javulást mutattak a dupilumabterápiában részesülők csoportjában [10] (1. táblázat). A vizsgálatok alatt tapasztalt leggyakoribb mellékhatás a conjunctivitis, valamint

az injekció beadás helyén keletkezett bőrreakció volt [11-13].

Hat hónapos és hat éves kor között végzett fázis II. vizsgálat (LIBERTY AD PRE-SCHOOL) eredményeit nemrég közzétették. A szer biztonságosnak bizonyult, már egy dózissal is javulást mutattak a bőrtünetek [14].

Tralokinumab

A tralokinumabot, mely egy szelektív IL-13-antagonista, 2021 júniusában engedélyezte az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) [15] (1. táblázat). Hazánkban jelenleg még nem elérhető.

A szer fázis III. vizsgálata (ECZTRA1, ECZTRA2, ECZTRA3) befejeződtek. Két vizsgálatban (ECZTRA1 és 2) nem használhattak a résztvevők lokális gyulladáscsökkentőt, míg egy vizsgálatban ez megengedett volt. Az ECZTRA1 és 2 vizsgálatokban 16 hetet követően szignifikánsan több beteg érte el az EASI75



javulást a kezelt csoportban (25%, 33,2%) a placebohoz viszonyítva (12,7%, 11,4%) [16]. Az ECZTRA3 vizsgálatban szignifikánsan több beteg érte el az EASI75 javulást 16 hét kezelést követően a tralokinumabot és topikális kortikoszteroidot használó csoportban, szemben a csak topikális kezelést alkalmazókkal (56,0% vs. 35,7%) [17] (1. táblázat). Mellékhatásként, hasonlóan a dupilumabhoz, conjunctivitis (kb. 7,5%-ban) jelentkezett gyakrabban a kezelt csoportokban [15–18].

Biológiai terápiák vizsgálatok alatt

Lebrikizumab

A lebrikizumab szintén szelektív IL-13-gátló antitest, a szolubilis IL-13-hoz kötődve megakadályozza annak receptorhoz kötődését és így az IL-13 receptor-alfa (IL13R α) és az IL4R α heterodimerizációját és következményes aktivációját, így gátolva a Th2-útvonalat. Befejeződött a fázis 2b randomizált, kettős vak, placebókontrollált, paralel csoport klinikai vizsgálata [19] (1. táblázat). A vizsgálatban a lokális gyulladáscsökkentők rendszeres használata nem volt megengedett, de mentőterápiaként használhatták a betegek. A vizsgálatban szignifikáns EASI75 javulás (43–56–60%-ban) következett be, dóziszfüggő módon (125 mg 4 hetente, 250 mg 4 hetente, 250 mg 2 hetente) a lebrikizumabbal kezelt csoportokban a placebohoz képest (24%). Mellékhatásként az előző biológiai terápiákhoz hasonlóan, mintegy 6%-ban conjunctivitis alakult ki [19].

Nemolizumab

Az AD-betegek számára a viszketés, mely leginkább éjszaka fokozódik, nagyon súlyos életminőség-romlással, akár teljesítményromlással jár, fokozza a betegség súlyosságát, így kezelése elengedhetetlen [20]. Az IL-31 kulcsszerepet tölt be a viszketés kialakulásában AD-betegekben [21].

Az IL-31-gátló nemolizumab fázis II. vizsgálatok során szignifikánsan jobban csökkentette a viszketést a placebohoz viszonyítva [22, 23] (1. táblázat). Fázis III. vizsgálatban, ahol lokális gyulladáscsökkentők használata engedélyezett volt, már nem csak a viszketést csökkentette, de jó hatásokkal javította a bőrtüneteket. A terápiában részesülők pruritus VAS (vizuális analóg skála) értékei átlagosan 43%-kal csökkentek, míg a placebócsoportban 21%-kal. Az EASI átlagosan 46%-kal csökkent a szert kapó betegek esetében, a placebócsoportban átlagosan 33%-kal [24] (1. táblázat). Mellékhatásként kreatinkináz-emelkedést észleltek, valamint az ismert asztmás betegek körében enyhe asztmás epizód jelentkezett, mely utóbbit a fázis III. vizsgálatban nem tapasztalták [22, 24].

Kismolekulasúlyú szerek – Atópiás dermatitis

JAK-gátlás

Ismert, hogy számos immunmediált folyamatot a Janus kináz (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT)

jelátviteli útvonal szabályoz [25]. A JAK-ok 4 típusát különböztetjük meg: JAK1, JAK2, JAK3 és tirozinkináz (TYK)2. A jelátviteli mechanizmus során a sejtfelszíni receptor ligandjának kötődése után konformációváltozáson megy át, aktiválódik, majd a hozzá kötődő JAK-ok foszforilálódnak és dimerizálódnak, illetve foszforilálják a hozzájuk tartozó STAT transzkripciós faktort. A STAT-oknak (a JAK-okhoz hasonlóan) több típusát ismerjük: STAT1, STAT2, STAT3, STAT5A/B and STAT6. A foszforilált STAT-ok dimerizálódnak, majd a sejtmagba vándorolva különböző gének átírását képesek szabályozni. Mivel a JAK-párok tagjai is, valamint a hozzájuk tartozó STAT-ok számos kombinációt alkothatnak és számos citokin szignalizációját tudják szabályozni, gátlásuk nem olyan specifikus, mint a biológiai terápiák által kifejtett gátlás, de a betegségekben kiemelt szerepet játszó citokinekre fókuszálva szelektivitásuk fokozható [26, 27]. AD-ben a JAK1 kináznak van kiemelkedő szerepe. Ezt bizonyítja, hogy az IL-4/IL-13 által aktivált útvonalban a JAK1/3 aktivációja jön létre. Az aktiváció hatására egy periostin nevű fehérje expressziója is megemelkedik, mely a keratinocitákat TSLP-termelésre serkenti. A TSLP pedig a JAK1/2 útvonalat fogja aktiválni [28].

A JAK-gátlók mellékhatásprofilja attól függ, hogy mely JAK-típusokat gátolják. Mivel a JAK2 főleg a hematopoiesisben vesz részt, valamint a JAK3 szerepet játszik a vérlemezkék működésében is, így ezen JAK-ok gátlásakor fennállhat a rizikó véképeltérések vagy tromboemboliás szövödmények kialakulására [29]. Ezen kívül a legtöbb JAK-gátlóval készült klinikai vizsgálatban nagy figyelmet fordítanak a herpeszvírusfertőzések kialakulására, reaktivációjára. A vírusfertőzések elleni védekezésben a JAK1 és JAK3 kinázoknak tulajdonítanak szerepet, mivel a Th1-sejtek, a B-sejtek és a veleszületett immunsejtek szabályozásában vesznek részt, melyeknek kulcs szerepe van a vírusfertőzések elleni küzdelemben [30].

Baricitinib

Az első JAK-gátló, melyet AD-ben engedélyezett az EMA, a baricitinib volt (1. táblázat). A szer közepesen súlyos, súlyos AD-ben, 18 éves kortól egyedi méltányossági kérelemmel írható. A baricitinib egy JAK1/2-gátló, mely a JAK1-gátláson keresztül csökkenti a Th2 mediált gyulladást. Fázis III. vizsgálatban (BREEZE-AD1 és 2), amelyben a betegek nem használhattak lokális kortikoszteroidot, csak mentőterápiaként, a 4 mg-os karon lévő betegek EASI-értéke átlagosan 59%-kal (BREEZE-AD1), valamint 55%-kal (BREEZE-AD2) javult a placebohoz viszonyítva (34,8%, 28%-os javulás) [31]. Egy másik fázis III. vizsgálatban (BREEZE-AD7), ahol egyidejűleg lokális kortikoszteroidot is használhattak a betegek, a súlyossági értékek is nagyobb javulást mutattak, az EASI75-javulás a 4 mg baricitinibterápiában részesülők 48%-ánál, míg a placebócsoportban 23%-nál volt észlelhető [32] (1. táblázat).

Rheumatoid arthritisben már régebb óta engedélyezett a baricitinib. Ebben a populációban gyakrabban fordult elő tromboemboliás szövödmény (mélyvénás trombózis, pulmonális embolia), de az AD indikációban készült vizsgálatok esetében

ilyen mellékhatást (mélyvénás trombózis) több száz kezeltből csak 2 esetben tapasztaltak, és ezen esetekben is fennálltak egyéb tromboembóliás rizikótényezők [33, 34]. Gyakrabban észleltek szérums kreatinínáz-emelkedést, lipidszint-emelkedést, herpes simplex fertőzést és fejfájást [31, 32, 34].

Upadacitinib

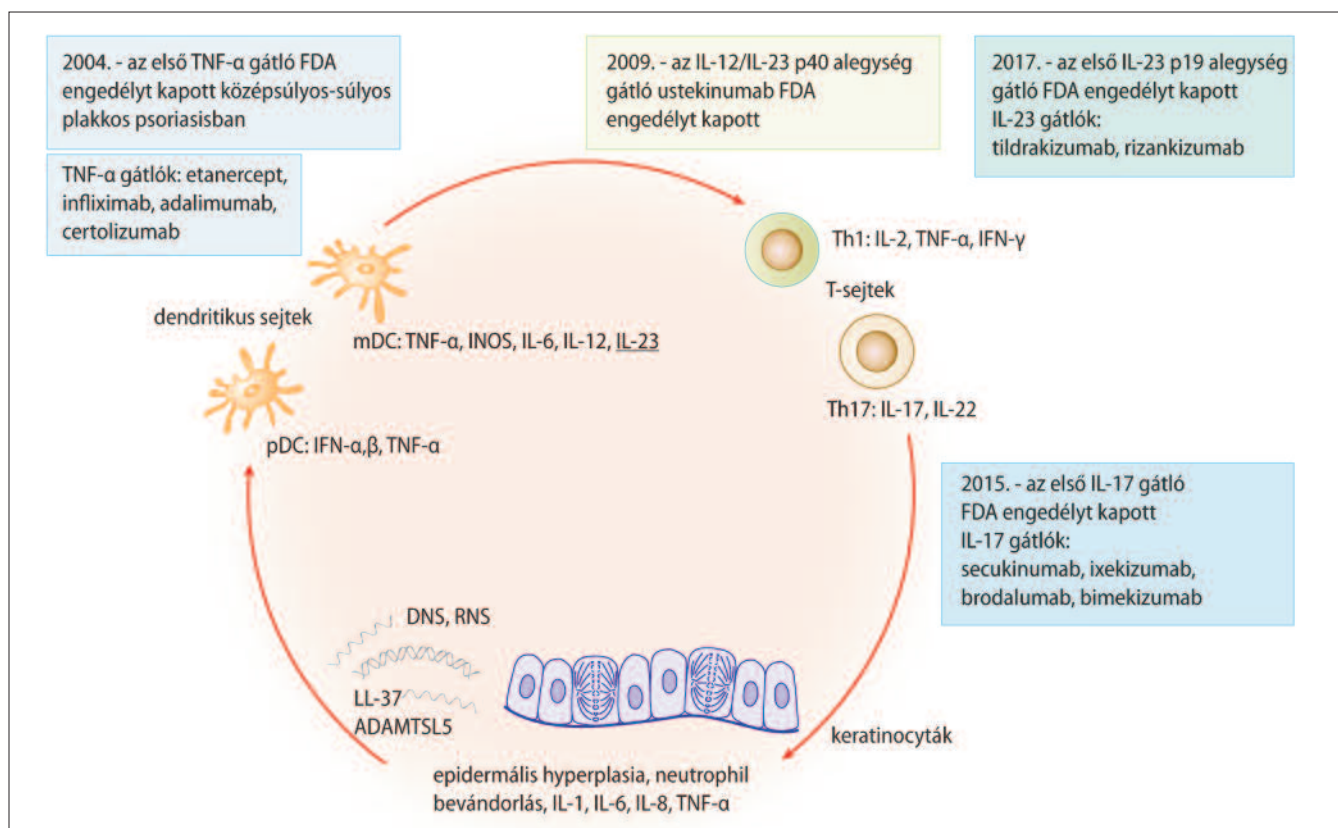
2021 ősztől hazánkban szintén egyedi méltányossági kérelemmel írható a szelektív JAK1-gátló upadacitinib közepesen súlyos, súlyos AD-ben 12 éves kortól (1. táblázat).

Fázis III. vizsgálatban 12 éves kortól vehettek részt közép-súlyos-súlyos AD-beteg, melyben lokális kortikoszteroid készítményt használhattak a résztvevők. Mind a 15 mg-os (64,6%), mind a 30 mg-os (77,1%) dózisban a betegek kb. 2/3-a érte el az EASI75-javulást, szemben a placebóval (26,4%). A 16. hétre a 30 mg-ot kapó betegek 22,6%-a vált tünetmentessé, míg a placebócsoportban 1,3% volt az arány (1. táblázat). Mellékhatásként leggyakrabban acne jelentkezett, sem herpes zoster, sem eczema herpeticum nem fordult elő gyakrabban az upadacitinibvel kezelt körében a placebócsoporttal összehasonlítva. Laboratóriumi eltérések közül aszimptomatikus májenzim- és kreatinínáz-emelkedés jelentkezett [35].

Fázis III.b vizsgálatban dupilumabbal összehasonlítva 30 mg dózisban az upadacitinib hatékonyabbnak bizonyult a 16. héten. Az EASI75-válasz szignifikánsan nagyobb volt az upadacitinibterápiában részesülők csoportjában (71%) a dupilumabbal (61,1%) összehasonlítva. Az upadacitinib hatása gyorsabb volt, a betegek 43,7%-a érte el az EASI75-javulást már a 2. hétre, míg dupilumabot szedők esetében ez 17,4% volt. Szignifikánsan több beteg érte el az EASI90-javulást (60,6%), valamint az EASI100-javulást (27,9%) az upadacitinib csoportban a dupilumabhoz képest (38,7% és 7,6%) [36].

Abrocitinib

Az abrocitinib szintén szelektív JAK1-inhibitor, EMA engedélyeztetése folyamatban van, 2021 októberében pozitív elbírálást kapott, és javasolták az engedélyezését (1. táblázat). Fázis III. klinikai vizsgálatok során 12 éven felüli, közepesen súlyos, súlyos AD-beteg részesült abrocitinibkezelésben. Lokális kortikoszteroidok használata nem volt megengedett a vizsgálat alatt. Az EASI75 javulást a 100 mg-os dózisban részesülők 40%-a, a 200 mg-os csoportban 63%-a érte el, szemben a placebócsoport 12%-ával (1. táblázat). Mellékhatásként hányinger, fejfájás, nasopharyngitis, felső légúti infekció



2. ábra

A psoriasis patomechanizmusa és az arra épülő terápiák

A keratinociták a környezetből érkező stimulusra antimikrobiális peptidok termelődésével reagálnak, melyek közül kiemelt jelentősége az LL37-nek van. Az LL37 a károsodott keratinocitákból származó DNS-sel komplexet képez, mely aktiválja a mieloid (mDC) és plazmocitoid (pDC) dendritikus sejteket. A dendritikus sejtek citokinek termelődésével a Th1- és Th17-differenciálódást segítik elő. Az első elérhető biológiai terápiák a TNF- α gátlásával a Th1-differenciálódást gátolták, majd megjelent az IL-12/23-gátló ustekinumab, mely mindkét Th-típust képes gátolni. Az IL-17- és IL-23-gátlók pedig szelektíven a Th17-sejteket képesek gátolni.

jelentkezett, valamint alacsony számban herpeszfertőzések reaktivációja és eczema herpeticum is előfordult (3%) [37]. A csak 12 és 17 éves gyermekeket vizsgáló fázis III. vizsgálatban (JADE TEEN), mely alatt lokális kortikoszteroid készítményt használhattak, az EASI75 javulást a 200 mg dózisban részesülők 72%-a, a 100 mg-os csoport 68,5%-a, míg a placebo-csoport 41,5%-a érte el. A szer biztonságosnak bizonyult a gyermekpopulációban is [38]. Szintén fázis III. vizsgálatban dupilumabbal hasonlították össze a hatékonyságát felnőtt AD-betegekben. Az EASI75 javulást a 12. hétnél a 200 mg abrocitinibet használók 70,3%-a érte el, a 100 mg abrocitinib csoportban 58,7%-uk, a dupilumab csoportban 58,1%-uk, míg a placebo-karon 27,1%-uk [39] (2. ábra).

Összefoglaló – Atópiás dermatitis

Összességében a biológiai terápiák és a JAK-gátlók AD-ben való alkalmazásának összehasonlítását tekintve elmondható, hogy a JAK-gátlás nem olyan szelektív, mint a biológiai terápia, ugyanakkor orálisan elérhető és gyorsabban ható kezelési forma. Mellékhatásprofilja a vizsgálatok alapján kedvező, de laborellenőrzéseket és szoros odafigyelést igényel. A biológiai terápiák nagyon szelektívek, roppant biztonságosak, labor ellenőrzés AD-ben nem szükséges, de lassabban hatnak és sc. injekciós formában elérhetőek (2. táblázat).

2. táblázat. JAK-gátlók és biológiai terápiák tulajdonságainak összehasonlítása AD-ben

	Biológiai	JAK-inhibitor
Szelektivitás	Magas	Közepes
Hatás kifejeződésének ideje	Viszonylag lassú	Gyors
Biztonságosság	Nagyon jó hosszú távon is Alig szükséges laborkontroll	Elfogadható haszon/kockázat arány Kemény terápiás ablak, fontos a megfelelő dózis meghatározása Laborkontrollok és egyéb ellenőrzések szükségesek
Alkalmazás módja	Injekció	Tabletta
Ár	Magas	??

JAK-gátlókkal nem csupán szisztémás szerként, hanem lokális készítmények formájában is folynak klinikai vizsgálatok (ruxolitinib, tofacitinib, delgocitinib). Ezen kívül meg kell említeni a lokális foszfodiészteráz-4 (PDE-4) gátló crisaborole-t, mely teljesen más terápiás hatású készítmény, és engedélyezett AD-ben az USA-ban, míg hazánkban egyelőre nem elérhető.

Psoriasis

A psoriasist az AD-hez hasonlóan komplex patomechanizmus jellemzi. Genetikai, immunológiai és környezeti faktorok egyaránt befolyásolják a kialakulását. A betegség nem homogén, több típusa létezik, de a terápiák szempontjából kiemelendő a plakkos psoriasis. A psoriasisban szenvedők kb. 90%-a tartozik ebbe a csoportba, így a terápiák kifejlesztése is elsősorban erre a típusra fókuszál [40].

A jelenlegi tudásunk szerint a betegség kezdetekor a keratinociták és a dendritikus sejtek kiemelten fontos szerepet játszanak. A keratinociták az őket ért környezeti stimulusra (trauma, patogénekkal történő találkozás, gyógyszer) antimikrobiális peptideket (pl. LL37, β -defenzin, S-100) kezdenek termelni [41]. Az antimikrobiális peptidek közül is az LL37-nek van fontos szerepe. Ez a peptid a károsodott keratinocitákból származó DNS-fragmenteket képes megkötni, mely így aktiválja a plazmocitoid dendritikus sejteket [42]. A plazmocitoid dendritikus sejtek I-es típusú interferonok szintézisével képesek aktiválni a mieloid dendritikus sejteket, melyek tumornekrózis faktor alfa (TNF- α), IL-23, IL-12 képzésével képesek aktiválni a Th-sejtek Th1- és Th17-differenciációját segítik elő [43]. A Th17-sejtek IL-17, IL-21, IL-22 expresszálsával a keratinociták proliferációját serkentik, és fenntartják a kialakult gyuladást [43] (2. ábra).

A biológikumokat megelőzően közép- és súlyos betegeknél fényterápiát vagy szisztémás kezelésként methotrexatot, cyclosporin A-t és acitretint alkalmaztunk. A psoriasis kezelésében hatalmas ugrást jelentett a biológiai terápiák megjelenése közel 20 évvel ezelőtt. Jelenleg hazánkban biológiai terápiában részesülhetnek a közép- és súlyos psoriasisban szenvedő betegek, akiknek a korábbi szisztémás kezelések nem voltak hatásosak, vagy hatásukat veszítették, esetleg kontraindikáltak.

A biológiai terápiákon kívül kismolekulasúlyú gyógyszerek is megjelentek vagy vizsgálatok alatt állnak psoriasisban, azonban jelenleg jelentőségük ebben a betegségben sokkal kisebbnek tűnik, mint más kórképekben, a biológiai terápiák kirobbanóan jó hatékonysága és biztonságos jellege miatt.

Biológiai terápiák – Psoriasis

TNF- α - és IL-12/23-gátlás

A TNF- α -gátlók voltak az első elérhető biológikumok psoriasisban, jelenleg is az elsőként választandó szerek az IL-12/23-gátló ustekinumab mellett. A standard szisztémás terápiákkal elérhető PASI50 (Psoriasis Area and Severity Index) javulás helyett már a PASI75 javulás is reális cél volt az orvos és páciense számára (3. táblázat). Psoriasisban elérhető TNF- α -gátlók az adalimumab, etanercept, ixekizumab és a certolizumab pegol. Előbbi három biológikum már a 2000-es évek óta elérhető, míg a certolizumab pegol 2018 óta (2. ábra). A korábban kifejlesztett TNF- α -gátlókkal így hosszú távú tapasztalataink vannak, az utóbbi években már a bioszimilerekkel al-

3. táblázat. TNF- α -gátlók hatékonysága ([78] alapján)

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Certolizumab
PASI75 (%)	70	51	80	80 PASI90: 49

kalmazása is megindult. A bioszimilerek ugyanolyan hatékonynak és biztonságosnak tűnnek a vizsgálatokban és a prospektív regiszterekben gyűjtött adatokban [44, 45]. Ezen biológikumokat korábban számos közlemény elemezte, így ez az összefoglaló nem részletezi.

Certolizumab pegol

A certolizumab pegol egy pegilált TNF- α -gátló, mely 2 fázis III. vizsgálatban is hatékonynak bizonyult psoriasisban. 16 hetes kezelést követően a 2 hetente 200 mg dózisban részesülők 76%-a érte el a PASI75 javulást, a PASI90-et a betegek 46%-a, míg a 2 hetente 400 mg dózist kapók 82%-a érte el a PASI75 javulást, a PASI90-et 52%-uk [46] (3. táblázat). Etanercepttel összehasonlítva a PASI75 javulás a 2 hetente 200 mg certolizumab terápiában részesülők 61%-a, a 400 mg dózist kapók 67%-a, míg az etanerceptcsoport 53%-a érte el [47]. A certolizumab azonban egy speciális területen kiemelkedik más biológiai szerek közül. Bizonyított, hogy nem jut át a placentán, és az anyatejbe sem választódik ki, így terhességben és szoptatás alatt is végig biztonsággal kaphatják a psoriasisos betegek, és elsőként javasolt indítani, amennyiben a psoriasisos beteg terhességet szeretne vállalni [48].

Ustekinumab

Az ustekinumab az IL-12 és IL-23 közös alegységét, a p40-et képes gátolni, ezzel a Th1- és Th17-differenciációt egyaránt képes akadályozni [49]. Az ustekinumab fázis III. vizsgálatában (PHOENIX-1) a 90 mg dózisban részesülők 80%-a, míg a 45 mg dózisban részesülők 70%-a érte el a PASI75 javulást [50]. Hosszabb távon is megtartotta a hatékonyságát. A vizsgálatban 244 hét kezelést követően a 45 mg-ot kapók 63%-a, a 90 mg-ot kapók 72%-a érte el a PASI75 javulást. A PASI90 javulást 244 hét kezelés után a 45 mg dózisban részesülők csaknem 40%-a, a 90 mg-ot kapók 49%-a észlelte. PASI100 javulás a betegek közel egynegyedénél bekövetkezett (45 mg: 21,6%, 90 mg: 26,4%) [50]. A szer perzisztenciája is ma-

gas, egy hazai populációt vizsgáló tanulmányban 3 év terápia alatt a betegek 67,8%-a maradt a terápián, mely nagyobb volt, mint a TNF- α -gátlók (36–52%) perzisztenciája [51].

IL-17-gátlás

Az IL-17 citokincsaládnak jelenleg 6 tagját ismerjük, melyek közül psoriasisban az IL-17A-nak és az IL-17F-nek van jelentősége [52]. Az IL-17-receptoroknak ugyanakkor 5 alegységét ismerjük, melyek közül az IL-17RA-nak van a legnagyobb szerepe a psoriasis patomechanizmusában [53]. Jelenleg hazánkban psoriasisban az IL-17A gátló secukinumab és ixekizumab elérhető, de EMA engedéllyel rendelkezik az IL-17RA-gátló brodalumab és az IL-17A-F-gátló bimekizumab is.

Ixekizumab

Az ixekizumab 3 fázis III. vizsgálatának (UNCOVER-1-2-3) összegzett eredményeiben PASI75 javulást a 4 hetente és a 2 hetente ixekizumabot kapó csoportban is nagy arányban érték el a betegek (81,6%, 88,7%), ez szignifikánsan nagyobb volt a placebócsoporthoz (4,4%) és az etanercepthez (47,7%) hasonlítva. PASI90 javulás 63,3%-ban és 69,9%-ban, PASI100 javulás 33,2%-ban és 37,6%-ban következett be a 4 hetente és a 2 hetente ixekizumabot kapó betegek esetében (4. táblázat). A hatás gyorsan kialakult, a PASI50 válasz átlagosan 2,1 hét alatt jelentkezett az ixekizumabnál, míg az etanercept esetében ez 8,1 hét volt [54].

Secukinumab

A secukinumab 4 fázis III. vizsgálat összefoglaló tanulmányában a 4 hetente 300 mg dózisban részesülő betegek csoportja PASI75 javulást 86,2%-ban, míg az etanerceptben részesülők 44,9%-a és a placebócsoport 5,1%-a érte el. PASI90-et 68%-ban ért el a secukinumab csoport (etanercept 23,5%, placebo 2,2%), PASI100-at 34,4%-ban érték el (etanercept 5,1%, placebo 0,7%) (4. táblázat). A tanulmányban a komorbiditásokkal rendelkező betegek esetében is vizsgálták a javulást. PASI75 javulást a secukinumabbal kezelték 75,5%-a ért el, PASI90-et 49,9%-uk, míg PASI100-at 23,6%-uk [55].

Brodalumab

A brodalumab fázis III. vizsgálatában 2 csoportra osztották a betegeket. A betegek egyik csoportja a kezdetektől heti 210 mg brodalumabterápiában részesült, míg a másik csoport 52

4. táblázat. IL-17-gátlók hatékonysága ([54, 55, 57, 78] alapján)

	Ixekizumab	Secukinumab	Brodalumab	Bimekizumab
Célpont	IL-17A	IL-17A	IL-17RA	IL-17A/F
Elérhetőség	Magyarországon elérhető	Magyarországon elérhető	EMA engedély	EMA engedély
PASI75/90/100 (%)	89/70/38 12 hetes kezelést követően	86/68/34 12 hetes kezelést követően	89/70/39 12 hetes kezelést követően	92/85/59 16 hetes kezelést követően



hétig ustekinumabot, majd ezt követően 2 hetente brodalumabot kapott. A csak brodalumab terápiát kapók 93–86–64%-a érte el a PASI75-90-100 javulást, 120 hetes terápia alatt 84–75–61% volt az arány (4. táblázat). Az első 52 hétben ustekinumab terápiában részesülők 88–68–43%-a érte el a PASI75-90-100 javulást, majd brodalumabra váltva a 120. hetet követően az arány 87–79–57% volt [56].

Bimekizumab

A bimekizumab fázis III. vizsgálatában ustekinumabbal hasonlították össze a hatékonyságát. A PASI90 választ a bimekizumab csoport 85%-a, míg az ustekinumab csoport 50%-a érte el 16 hetes kezelést követően (4. táblázat). A PASI100 59% és 21% volt a bimekizumab-, valamint az ustekinumab csoportban. 4 hetes kezelést követően a bimekizumab gyorsabb hatású volt, mint az ustekinumab, szignifikánsan több beteg érte el a PASI75 javulást a bimekizumab esetében (77% vs. 15%) [57]. Egy másik fázis III. vizsgálatban secukinumabbal hasonlították össze a hatékonyságát. A PASI75 és 90 javulásban nem volt szignifikáns különbség, de a PASI100 választ szignifikánsan több beteg érte el 4 és 16 hetes kezelést követően is a bimekizumabot kapók között (61% és 67%), a secukinumabbal összehasonlítva (48% és 46%) [58].

Mivel az IL-17A-nak kiemelt jelentősége van a candida-fekciók elleni védekezésben, így ennek gátlásával megnő a fertőzés kockázata. IL-17-gátlók alkalmazása esetében valóban észlelhető a gombás fertőzések kismértékű szaporodása, a terápiában részesülők 1,7–4%-ánál alakult ki candidafertőzés egy tanulmány szerint [59]. Az IL-17-gátlók használata gyulladásos bélbetegségben szenvedők esetében a betegség fellángolását okozhatja, így csak kiemelt óvatossággal alkalmazandó ebben a betegcsoportban [60].

IL-23-gátlás

Az IL-23-nak kulcsszerepe van a Th17-sejt-differenciációban, ezzel a psoriasisban észlelt emelkedett IL-17A-, IL-17F- és TNF- α -expresszióban [61]. Két alegységből áll, az egyik az IL-12-vel közös alegység (p40), a másik alegysége a csak rá jellemző p19 [62].

Guselkumab

Az első engedélyezett, szelektív IL-23/p19-gátló biológiai terápiás szer a guselkumab volt. Magyarországon biológiai terápiák sorában másodvonalbeli terápiaként indítható psoria-

sisban. Két fázis III. vizsgálatban 156 hetes kezelést követően a PASI90 javulás 82,8 és 77,2%-ban, PASI100 javulás 50,8 és 48,8%-ban volt észlelhető a két vizsgálatban (VOYAGE 1 és 2) [63]. 4 éves kezelés alatt is meg tudta tartani a hatékonyságát, a PASI90 javulás 204 hetes kezelést követően 79% volt, a PASI100 51% [64]. Secukinumabbal összehasonlítva PASI75 javulást 12 hetes kezelést követően 89% volt a guselkumab-csoportban, míg secukinumab esetében 92% volt. PASI90 és PASI100 javulás 69% és 58% volt a guselkumab esetében, a secukinumab csoportban 76 és 48% [65] (5. táblázat). A vizsgálat elsődleges végpontját, a 48 hetes kezelést követő PASI90 javulást szignifikánsan több beteg érte el a guselkumab csoportban a secukinumabhoz viszonyítva (84%, 70%). A kezelés 48. hetére a secukinumab hatékonysága enyhén csökkent, azonban a guselkumab tartotta a hatékonyságát [65].

Risankizumab

A risankizumab hazánkban egyedi méltányossági kérelemmel igényelhető közepesen súlyos, súlyos psoriasisban, hamarosan várható tételes finanszírozása. Secukinumabbal összehasonlító vizsgálatában 16 hetes kezelést követően a risankizumab-terápiában részesülők 73,8%-a érte el a PASI90 javulást, a secukinumab csoportban 65,6% (5. táblázat). 52 hetes kezelést követően a PASI90-et a risankizumab csoport 86,6%-a elérte, míg a secukinumab esetében csak az 57,1%. Így a guselkumabhoz hasonlóan a risankizumab is hatékonynak bizonyult hosszú távon [66].

Tildrakizumab

A tildrakizumab EMA engedéllyel rendelkezik, hazánkban egyelőre nem elérhető. Fázis III. vizsgálatában a 12 hetente 100 mg-ot kapó csoportban 28 hetes kezelést követően a PASI75-90-100 99,7%–70,8%–28,6% volt, míg 244 hetes kezelést követően 88,7%–65,9%–32,8%. A 12 hetente 200 mg dózisban részesülők csoportjában a PASI75-90-100 28 hetes kezelést követően 100%–73,1%–36,6% volt, 244 hetet követően 92,5%–69,5%–40,8% volt [67] (5. táblázat).

A szelektív p19 gátlók kiemelkedően biztonságosnak bizonyultak. Sem opportunisták fertőzései, sem candida-fekciók nem jelentkeznek gyakrabban használatukkor. Gyakori mellékhatásként az injekció helyén kialakuló bőrreakciót jelentették [68].

5. táblázat. Szelektív IL-23-gátlók hatékonysága ([65–67] alapján)

	Guselkumab	Risankizumab	Tildrakizumab
Elérhetőség	Magyarországon elérhető	Magyarországon elérhető	EMA engedély
PASI75/90/100 (%)	89/69/58 12 hetes kezelést követően	89/74/44 16 hetes kezelést követően	100/73/37 28 hetes kezelést követően

Kis molekulású szerekek – Psoriasis

PDE-4-gátlás

A PDE-4 gátló apremilast az egyik legbiztonságosabb szer psoriasisban [69]. A hatékonysága jelentősen elmarad a biológiai terápiák hatékonyságától, azonban a mellékhatás profilja igen kedvező, leggyakrabban gasztrointesztinális mellékhatások jelentkeznek, melyek spontán megszűnnek pár hét alatt [69, 70]. Hazánkban egyedi méltányossági kérelemmel igényelhető közép-súlyos, súlyos psoriasisban szenvedő betegek számára.

Szisztémás JAK-gátlás

Az IL-23 receptorához a JAK2 és TYK2 kapcsolódik, ezen kívül a TYK2 részt vesz az IL-6, IL-12, I-es típusú interferon jelátviteli útvonalában is [71], így a JAK inhibitorok kifejlesztése psoriasisban elsősorban a TYK2-gátlásra fókuszál, azonban a vizsgálatok alatt álló terápiák nem tűnnek olyan hatékonynak, mint amilyen hatékonyságot AD-ben tapasztalunk [72]. A tofacitinib, habár JAK1/2/3-gátló, mégis több klinikai vizsgálata zajlott psoriasisban. Egy fázis III. vizsgálatban 16 hetes kezelést követően a napi kétszer 5 mg-ot szedők csoportjában a PASI75 javulás 74,1%-ot, a napi kétszer 10 mg-ot szedők között 79,4%-ot ért el [73]. A szer engedélyezése nem történt meg psoriasisban.

A BMS-986165 (deucravacitinib) szelektív TYK2-gátló fázis II. vizsgálata befejeződött. A PASI75 javulást a napi egyszer 3 mg-ot szedők 39%-a, napi kétszer 3 mg-ot szedők 69%-a, napi kétszer 6 mg-ot szedők 67%-a, míg a napi kétszer 12 mg-ot szedők 75%-a érte el. Mellékhatásként fejfájás, émelygés, felső légúti infekció és kiütés jelentkezett [74]. A fázis III. vizsgálatok folyamatban vannak.

További szelektív TYK2-gátlók (PF-06826647) és nem szelektív TYK2/JAK1-gátlók (brepocitinib) kutatásai jelenleg is zajlanak [75, 76]. Ezen kívül psoriasisban is vizsgálják a lokális JAK-gátlók hatékonyságát (PF-06700841, PF-06763809) [77].

Minden biológiai terápiát összehasonlító head-to-head vizsgálat jelenleg még nem áll a rendelkezésünkre, de több metaanalízis is összehasonlította a ma elérhető kis molekulású és biológiai terápiák hatékonyságát [78]. A biológiai terápiák kiemelkednek a kis molekulású terápiák mellett hatékonyságban. Míg a TNF-alfa-gátlók leginkább PASI75 javulást képesek elérni, addig az IL-17-gátlók és szelektív IL-23-gátlók ezt felülmúlva a PASI90-et nagy arányban, de 30-40%-ban már teljes tünetmentességet is képesek elérni a betegek körében [78].

Összefoglaló

A psoriasis kezelésében lezajlott forradalmi változások tanúi és élvezői lehetünk már két évtizede, és szerencsére ez a fejlődés úgy tűnik, töretlenül halad előre, hiszen csupán az elmúlt években is több új terápia került befogadásra. Az AD csupán most kezd felzárkózni ehhez a fejlődéshez, azonban a

korábban nem uralható bőrtünetekkel rendelkező betegek számára az utóbbi 4 év drámai javulást hozott. A kis molekulájú, szintetikus terápiák úgy tűnik, eddig jobb eredményeket értek el AD-ban, mint psoriasisban, ugyanakkor a biológiai terápiák legújabb generációja hatékonyabbnak tűnik most psoriasisban, mint az első befogadott készítmények AD-ben. Psoriasisban nem csak az új terápiák megjelenése jelentős, hanem a régebb óta alkalmazott kezelések biztonságosságáról és a hatékonyság időtartamáról megjelenő tanulmányok is segítik a kezelőorvost abban, hogy betegek számára a legmegfelelőbb módszert megtalálhassa. Mindkét betegségben jelenleg is számos új gyógyszer áll kifejlesztés alatt, melyeknek köszönhetően egyre inkább személyre szabottá válhatnak a kezelések. A legnagyobb kihívás a jövőben minden beteg számára a legmegfelelőbb terápia megtalálása, vagyis a betegprofilok és alcsoportok alapján történő stratifikált kezelése alkalmazása.

IRODALOM

- [1] Armstrong AW, Read C: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA* 2020; 323(19): 1945-1960.
- [2] Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A: Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2020; 100(12): adv00160.
- [3] Kim J, Kim BE, Leung DYM: Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(2): 84-92.
- [4] Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E: What's New in Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 2019; 37(2): 205-213.
- [5] Hulpusich C, Weins AB, Traidl-Hoffmann C, Reiger M: A new era of atopic eczema research: Advances and highlights. *Allergy* 2021; 76(11): 3408-3421.
- [6] Hajdu K, Kapitany A, Dajnoki Z, et al: Improvement of clinical and immunological parameters after allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(6): 1357-1361.
- [7] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(6): 850-878.
- [8] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(5): 657-682.
- [9] Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al: Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368(26): 2455-2466.
- [10] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10086): 2287-2303.
- [11] Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al: Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to



- Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156(1): 44-56.
- [12] Ariens LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, et al: Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol* 2020.
- [13] Bansal A, Simpson EL, Paller AS, et al: Conjunctivitis in Dupilumab Clinical Trials for Adolescents with Atopic Dermatitis or Asthma. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22(1): 101-115.
- [14] Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al: A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(2): 464-475.
- [15] Duggan S. Tralokinumab: First Approval. *Drugs* 2021; 81(14): 1657-1663.
- [16] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al: Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021; 184(3): 437-449.
- [17] Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al: Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol* 2021; 184(3): 450-463.
- [18] Wollenberg A, Beck LA, de Bruin Weller M, et al: Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2021.
- [19] Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al: Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156(4): 411-420.
- [20] Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepletowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(2): e239-242.
- [21] Meng J, Moriyama M, Feld M, et al: New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1677-1689 e1678.
- [22] Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, et al: Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(1): 173-182.
- [23] Silverberg JI, Pinter A, Alavi A, et al: Nemolizumab is associated with a rapid improvement in atopic dermatitis signs and symptoms: subpopulation (EASI $\geq$ 16) analysis of randomized phase 2B study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(7): 1562-1568.
- [24] Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab JPSG: Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med* 2020; 383(2): 141-150.
- [25] O'Shea JJ, Plenge R: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012; 36(4): 542-550.
- [26] Murray PJ: The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol* 2007; 178(5): 2623-2629.
- [27] Cartron AM, Nguyen TH, Roh YS, Kwatra MM, Kwatra SG: Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46(5): 820-824.
- [28] Furue K, Ito T, Tsuji G, et al: The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology* 2019; 158(4): 281-286.
- [29] Kotyla PJ, Engelmann M, Giemza-Stoklosa J, Wnuk B, Islam MA: Thromboembolic Adverse Drug Reactions in Janus Kinase (JAK) Inhibitors: Does the Inhibitor Specificity Play a Role? *Int J Mol Sci* 2021; 22(5).
- [30] Sunzini F, McInnes I, Siebert S: JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12:1759720X20936059.
- [31] Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al: Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020; 183(2): 242-255.
- [32] Reich K, Kabashima K, Peris K, et al: Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156(12): 1333-1343.
- [33] Mogul A, Corsi K, McAuliffe L: Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother* 2019; 53(9): 947-953.
- [34] Bieber T, Thyssen JP, Reich K, et al: Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(2): 476-485.
- [35] Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al: Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10290): 2169-2181.
- [36] Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al: Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021; 157(9): 1047-1055.
- [37] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al: Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10246): 255-266.
- [38] Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et al: Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021; 157(10): 1165-1173.
- [39] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al: Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1101-1112.
- [40] Griffiths CE, Barker JN: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370(9583): 263-271.
- [41] Morizane S, Gallo RL: Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 2012; 39(3): 225-230.
- [42] Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al: Plasmacytoid dendritic



- cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449(7162): 564-569.
- [43] Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(6).
- [44] Barker J, Girolomoni G, Egeberg A, et al: Anti-TNF biosimilars in psoriasis: from scientific evidence to real-world experience. *J Dermatolog Treat* 2020; 31(8): 794-800.
- [45] Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R: Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018; 8(2): 173-194.
- [46] Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, et al: Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(2): 302-314 e306.
- [47] Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, et al: Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(2): 266-276 e265.
- [48] Yeung J, Gooderham MJ, Grewal P, et al: Management of Plaque Psoriasis With Biologic Therapies in Women of Child-Bearing Potential Consensus Paper. *J Cutan Med Surg* 2020; 24(1_suppl): 3S-14S.
- [49] Jeon C, Sekhon S, Yan D, et al: Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(10): 2247-2259.
- [50] Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al: Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(12): 1535-1545.
- [51] Pogacsas L, Borsi A, Takacs P, et al: Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary. *J Dermatolog Treat* 2017; 28(7): 635-641.
- [52] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S: Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011; 34(2): 149-162.
- [53] Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP: IL-17 and IL-17R: an auspicious therapeutic target for psoriatic disease. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105 Suppl 1:21-33.
- [54] Papp KA, Leonardi CL, Blauvelt A, et al: Ixekizumab treatment for psoriasis: integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol* 2018; 178(3): 674-681.
- [55] Gottlieb AB, Wu JJ, Griffiths CEM, et al: Clinical efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriasis and comorbidities: pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2020; 1-9.
- [56] Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA: Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(2): 352-359.
- [57] Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al: Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10273): 487-498.
- [58] Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al: Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2021; 385(2): 142-152.
- [59] Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C: Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017; 177(1): 47-62.
- [60] Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR: Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat* 2018; 29(1): 13-18.
- [61] Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al: The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(10): 1616-1626.
- [62] Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13(5): 715-725.
- [63] Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, et al: Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(4): 936-945.
- [64] Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al: Maintenance of Response Through up to 4 Years of Continuous Guselkumab Treatment of Psoriasis in the VOYAGE 2 Phase 3 Study. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21(6): 881-890.
- [65] Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al: Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10201): 831-839.
- [66] Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, et al: Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol* 2021; 184(1): 50-59.
- [67] Thaci D, Piaserico S, Warren RB, et al: Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol* 2021; 185(2): 323-334.
- [68] Crowley JJ, Warren RB, Cather JC: Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(9): 1676-1684.
- [69] Crowley J, Thaci D, Joly P, et al: Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(2): 310-317 e311.
- [70] Papp KA, Reich K, Leonardi CL, et al: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(1): 37-49.



- [71] Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs* 2020; 80(4): 341-352.
- [72] Kvist-Hansen A, Hansen PR, Skov L: Systemic Treatment of Psoriasis with JAK Inhibitors: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10(1): 29-42.
- [73] Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5): 841-850.
- [74] Papp K, Gordon K, Thaci D, et al: Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med* 2018; 379(14): 1313-1321.
- [75] Singh RSP, Pradhan V, Roberts ES, et al: Safety and Pharmacokinetics of the Oral TYK2 Inhibitor PF-06826647: A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study. *Clin Transl Sci* 2021; 14(2): 671-682.
- [76] Forman SB, Pariser DM, Poulin Y, et al: TYK2/JAK1 Inhibitor PF-06700841 in Patients with Plaque Psoriasis: Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Invest Dermatol* 2020; 140(12): 2359-2370 e2355.
- [77] Solimani F, Meier K, Ghoreschi K: Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol* 2019; 10: 2847.
- [78] Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et al: Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One* 2019; 14(8): e0220868.

(Dr. Steuer-Hajdu Krisztina, Debreceni Egyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék és Klinika, Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: hajdu.krisztina@med.unideb.hu)

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
ETANARCEPT⁶



[▽] Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást az OGYÉI-nek az online kiadható bejelentőlap, a letölthető bejelentőlap (https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat_bejelentolap2015_MG2.pdf) az adr.box@ogyei.gov.hu e-mail címen, a (+36) 1 886-9472 faxszámon vagy az OGYÉI, 1372 Budapest, Pf. 450. levelezési címen.

Irodalom:

1. 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.hbc.hu/uploads/fogszabaly/2730/fajlok/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 elírását!

A hatályos alkalmazási elírás 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

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/gyógyfűrdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszerfűrdő; végleges; Publikus gyógyszerfűrdő – lakossági tájékoztató.

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

A dokumentum lezárásának időpontja: 2021. február 18. • SERE825/02.21

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



Új kezelési lehetőség szeropozitív NMOSD-ben: az IL-6 receptorantagonista satralizumab

Szemelvények és gondolatok D. M. Paton: Satralizumab: an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder című cikke nyomán

A neuromyelitis optica spektrum betegséget (NMOSD) napjainkban jól definiált neuroimmunológiai kórképként ismerjük. 1894-től, amikor megjelent az első közlemény a betegségről Devic tollából, Devic-szindrómaként került át a köztudatba, és nagyon sokáig a sclerosis multiplexszel (SM) asszociáltuk ezt a betegséget. Az egyértelmű áttörés és a betegség leválasztása önálló kórképként az SM-spektrumról akkor következett be, amikor a kétezres évek elején felfedezték az NMO pathomechanizmusában alapvető szerepet játszó aquaporin-4 ellenes IgG-t (AQP4-EA). A központi idegrendszerben kiterjedten jelen lévő, az astrocyták nyúlványain expresszálandó vízcsatorna (AQP-4) ellen irányuló antitestképződés többek között a vér-agy gát funkcionális és strukturális károsodását okozza, valamint a posztzinaptikus neurotranszmitter felvétel is károsodik – pl. a glutamát – ami a neuronok és oligodendrocyták citotoxikus károsodását eredményezi.

Ritka kórképről van szó, prevalenciája 0,5–4,4/100 000 között változik. A legújabb, 2015-ös diagnosztikus kritériumok szerint NMOSD-ként kategorizálható kórképek 80%-ban kimutatható az AQP4-IgG.

Az érvényben lévő kritériumok szerint a betegségnek 6 jellegzetes klinikai megjelenési alapformája van: opticus neuritis, myelitis, area postrema szindróma, akut agytörzsi szindróma, narkolepszia vagy akut diencephalon szindróma és akut cerebrális szindróma, utóbbi kettő NMOSD-re jellemző MR-eltérésekkel.

AQP4 ellenanyag jelenlétében ezen bázis tünetegyüttesek közül egyetlen elég ahhoz, hogy a diagnózis felállítható legyen, miután az alternatív diagnózisokat kizártuk.

AQP4 ellenanyag hiányában legalább két alap klinikai tünetegyüttes kialakulása esetén állítható fel az NMOSD diagnózis, ráadásul az egyik tünetegyüttes a három leggyakoribb – opticus neuritis, myelitis, area postrema szindróma – egyike legyen, valamint a releváns MRI-kritériumoknak is teljesülniük kell az alternatív diagnózisok kizárása mellett.

Az évek során alkalmazott NMO diagnosztikus kritériumok közül a 2015-ös kritériumok bizonyultak a legszenzitívebbeknek (97%), diagnosztikus pontosságukat 97%-nak találták a későbbi tanulmányokban.

Differenciáldiagnosztikai szempontból az anti-MOG-szindrómától és az SM-től való elkülönítésen kívül a sarcoidosis, neoplasiák és krónikus infekciók kizárása is szóbajön bizonyos esetekben. Fontos kiemelni, hogy NMOSD-ben gyakran találunk nem szervspecifikus és szervspecifikus ellenanyag-pozitivitást (ANA, ENA, ds-DNS, MuSK stb.), és a betegséghez

társulhat egyéb, szisztémás autoimmun betegség is, leggyakrabban autoimmun pajzsmirigy-betegség, SLE és Sjögren-szindróma. A szisztémás autoimmun betegségekben azonban az AQP4-IgG negatív, hacsak nem alakul ki NMOSD-re jellemző opticus neuritis, myelitis. Az SLE, AQP4 pozitív NMOSD asszociációja jól ismert jelenség, szemben az anti-MOG-szindrómával, ami általában nem szokott SLE-vel, vagy más, szisztémás autoimmun betegséggel társulni.

A betegség patofiziológiájában fontos szerepet játszó AQP4-IgG-t elsősorban a plasmoblastok termelik, mely sejtek túlélése interleukin-6 (IL-6) függő. Az IL-6 egy pleiotrop citokin, döntően proinflammatorikus hatású, az immunrendszer fontos komponense. NMOSD relapszus alatt az IL-6 és a szolubilis IL-6-receptor szintjét emelkedettnek találták a liquorban és a szérumban is. Az IL-6 hatására a vér-agy gát permeabilitása nő, és a proinflammatorikus sejtek könnyebben bejutnak a központi idegrendszerbe.

A satralizumab egy humanizált monoklonális ellenanyag, mint a neve is mutatja (mab: monoklonális ellenanyag, zu: humanizált; li: immunrendszerre ható), az IL-6-receptorhoz kötődve gátolja az IL-6-jelátvitelt. A satralizumab disszociációja az IL-6R-ról pH-dependens folyamat, a plazmában nem (pH: 7,4), az endoszómában uralkodó pH-n (pH: 6,0) viszont bekövetkezik, a szabaddá váló IL-6R lizoszomális lebomlását lehetővé téve, miközben a felszabaduló ellenanyag (satralizumab) pedig visszakerül a plazmába, és újabb IL-6R molekulához tud kötődni. Ennek köszönhetően a tocilizumabhoz képest a satralizumab hatása lényegesen tartósabb, adagolása pedig rendkívül kényelmes – havonta történik subcutan injekció formájában.

A satralizumab törzskönyvezéséhez vezető fázis III vizsgálatok

A satralizumab hatását NMOSD-ben két fázis III vizsgálatban értékelték: a SAKuraSky vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat volt, melyben a már beállított alap immunszuppresszív kezelést egészítették ki satralizumabbal. A SAKuraStar vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat, mely során a satralizumab-monoterápia hatását vizsgálták a placeboval szemben.

A SAKuraSky vizsgálatban 83 beteg vett részt, köztük férfiak, nők és gyermekek is: 13–73 év között mozgott a bevá-



logatott betegek életkora. Az alapterápia azathioprin, mycophenolat mofetil és/vagy kortikoszteroid lehetett, amit a kettős vak időszakban stabil, változatlan formában kaptak végig a betegek. A vizsgálatba történő belépés előtti éves relapsusráta ebben a klinikai vizsgálatban 1,5 körül mozgott a már alkalmazott báziskezelés ellenére, tehát kifejezetten aktív betegcsoport került bevonásra. 1:1 arányban randomizálták őket satralizumabra vagy placebóra, így 41 beteg kapott a vizsgálat során havonta 120 mg satralizumabot. Az első három subcutan injekciót kéthetente kapták meg a betegek (0., 2., 4. hét), majd a 4. héttől havonta folytatódott a kezelés.

A beválogatott betegek 66%-a volt AQP-4-EA pozitív a satralizumab- és 67% a placebo csoportban. A vizsgálat elsődleges végpontja az első protokoll által definiált relapszusig (PDR) eltelt idő volt. Azt, hogy a relapszus kimeríti-e a protokoll által definiált relapszus kritériumait, egy független bizottság döntötte el. Ha egy betegnek relapszusa lett, akkor számára véget ért a kettős vak fázis, a továbbiakban felajánlották neki a satralizumab folytatását nyílt formában. A vizsgálati eredmények elsődleges elemzését 26 relapszus után végezték el.

A satralizumab a teljes beteg populációban csökkentette a PDR kockázatát, csak a betegek 20%-nál alakult ki relapszus, szemben a placebo csoporttal, ahol a betegek 43%-nak volt relapszusa. Az első relapszusig eltelt időre vonatkozó relatív kockázat (hazard ratio: HR) 0,38 volt a kezelt csoportban (95% CI: 0,16–0,88, $p = 0,0231$). A kezelt csoportban a betegek 89%-a relapszusmentes volt 48 hét elteltével, ugyanakkor a kezeletlen csoportban ez az arány csak 66% volt. 96 hét elteltével is megmaradt a különbség: 78% relapszusmentes a kezelt, 59% a kezeletlen betegcsoportban. Az AQP4-IgG pozitív csoportban – 27 ilyen beteg volt a satralizumab ágon – csak 11%-nak volt relapszusa, szemben a placebo csoportban észlelt 43%-kal. A relapszusmentes betegek aránya 48 és 96 hét elteltével is nagyon magas, 92%-os volt a kezelt betegek között ebben az alcsoportban. Ezzel szemben az AQP4-IgG-szeronegatív csoportban a PDR relatív kockázata nem bizonyult szignifikánsan alacsonyabbnak a placebo csoportéhoz képest, bár számszerűen ebben az alcsoportban is kevesebb volt a relapszus a satralizumabbal kezelt csoportban.

A **SAkuraStar vizsgálatban** 95, 20–70 év közötti beteg vett részt, hasonlóan a másik vizsgálatához, voltak köztük AQP4-IgG pozitív és negatív betegek is. Ebben a vizsgálatban 2:1 arányban randomizálták a betegeket satralizumabra vagy placebóra. Az adagolás megegyezett a már ismertetett adagolással. A 63 satralizumabbal kezelt beteg közül 65% volt AQP4-IgG pozitív, a placebo csoportban ugyanez az arány 72% volt. Az elsődleges végpont itt is az első PDR-ig eltelt idő volt. A kettős vak kezelési periódust 1,5 évnél vagy 44 PDR előfordulásánál tervezték leállítani. Egy adott beteg számára itt is ugyanúgy, mint az előző vizsgálatnál, relapszus esetén lezárult a kettős vak periódus, és a beteg folytathatta a keze-

lést satralizumabbal, nyílt formában. A kettős vak szakaszban a satralizumabbal kezelt betegeknek csak 30%-ánál alakult ki relapszus, szemben a placebokezeltek 50%-os arányával, a teljes (szeropozitív és szeronegatív) betegpopulációban. A kezelés tehát 55%-os kockázatsökkenést jelentett. Az első relapszusig eltelt idő vonatkozásában a HR 0,45 (95% CI: 0,23–0,89; $p = 0,018$) volt, tehát egyértelműen szignifikánsan hosszabb relapszusmentes időtartamot biztosít a betegek számára a satralizumabkezelés. A relapszusmentes betegek aránya is magasabb volt a kezelt csoportban. A vizsgálati eredmények különösen az AQP4-IgG pozitív betegek csoportjában bizonyultak meggyőzőnek, ebben a csoportban a satralizumabkezelés mellett PDR csak a betegek 22%-ánál fordult elő, szemben a placebo csoport 57%-ával. A szeronegatív csoportban a relapszusok kockázat csökkenése nem bizonyult szignifikáns mértékűnek, bár számszerűen alacsonyabb volt.

Az ismertetett két klinikai vizsgálat eredményei alapján mind az amerikai, mind az európai gyógyszerhatóság törzskönyvezte a satralizumabot a szeropozitív NMOSD kezelésében.

Biztonságosság, tolerálhatóság, a kezelés megkezdése előtt szükséges vizsgálatot

A klinikai vizsgálatok során hasonló arányban fordult elő súlyos, nemkívánatos esemény a kezelt és a placebo csoportban, ami kiemeli a szer biztonságosságát. Az infekciók aránya, beleértve a súlyos fertőzéseket is, alacsonyabb volt a satralizumabbal kezelt csoportban, mint a placebo csoportban. Összességében a legtöbb nem kívánatos esemény enyhe vagy legfeljebb mérsékelt volt. A satralizumabkezelés mellett a leggyakoribb nem kívánatos események: felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, fejfájás. A laborértékek közül a CH50 komplementfaktor, a fibrinogénszint, a C3 komplementfaktor csökkenése, neutrofilszám- és trombocytaszám-csökkenés, ALT-, AST-emelkedés, szérumszint trigliceridszint-emelkedés, fehérvérsejtszám-csökkenés fordult elő gyakrabban, mint a placebo csoportban.

A satralizumabkezelés megkezdése előtt hepatitis B szűrést kell végezni, mert a kezelés kontraindikált aktív HBV-fertőzötteknél. Ha a betegnél a HbsAg- és az anti-HBV-tesztek aktív fertőzést igazolnak, akkor a kezelés nem kezdhető el. Ha a HBsAg negatív, de a HBV core antitest (HBcAb) pozitív, vagy a beteg HBV-hordozó, májspecialistával kell konzultálni a kezelés megkezdhetőségét illetően.

Az aktív és látens tbc-t ugyancsak ki kell zárni a kezelés megkezdése előtt. Aktív tbc vagy pozitív szűrési eredmény esetén, ha a beteg nem kap antituberkulotikus kezelést, infektológussal, pulmonológussal kell konzultálni.

A májfunkciót és a szérumszint bilirubint mindenképpen ellen-



őrizni kell a kezelés megkezdése előtt, és kiindulási vérkép is szükséges.

Élő-attenuált kórokozóval oltott betegnél minimum 4 hétnek kell eltelnie az immunizációt követően a satralizumab megkezdéséig. Az egyéb (nem élő-attenuált) vakcinák beadása után 2 héttel már megkezdhető a satralizumab használata.

Összefoglalás

A satralizumab az egyik, a közelmúltban az amerikai (FDA) és európai (EMA) gyógyszerhatóság által is jóváhagyott, rendkívül hatékony terápia, melyet biztonsággal alkalmazhatunk ebben a ritka, de gyakran súlyos, korai rokkantsághoz, adott esetben pedig akár a beteg elvesztéséhez vezető betegségben.

IRODALOM

- Paton DM: Satralizumab: an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Drugs of Today* 2021; 57(3): 209-218.
- Traboulsee A et al: Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 402-412.
- Yamamura T et al: Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381: 2114-2124.
- Wingerchuk DM et al: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-189.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729218/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092914/>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333898/>
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901747>

Rózsa Csilla



Kaleidoszkóp

KOVÁCS ATTILA

Mostani összeállításunkban a téli hónapok érdekességeiből válogatunk.

December 28-át Aprószentek napjának is nevezzük, ezen a napon a Heródes király által lemészároltatott kisdedekre emlészünk. Heródes a Napkeleti bölcsektől megtudta, hogy azok a „zsidók újszülött királyát” keresik. Kiderítette, hogy a kisgyermek minden bizonnyal Betlehem városában jött a napvilágra. Heródes természetesen nem akart potenciális riválist szerezni magának a hatalomért folyó versengésben, ezért elrendelte, hogy a Betlehemben és annak környékén élő összes, kétévesnél fiatalabb fiúgyermeket öljék meg. Biztosra akart menni, hogy a „zsidók újszülött király” ne maradhasson életben. E gyermekmészárlás áldozatait nevezi a magyar népnyelv aprószenteknek.

Jézus úgy maradt életben, hogy Józsefnek álmában megjelent egy angyal, aki arra szólította fel, hogy a családjával (a szent család) együtt azonnal meneküljön Egyiptomba Heródes tervezett vérengzése előtt.

A betlehemi gyermekek szenvedéseire utal az aprószentek napi vesszőzés, amely az egész magyar nyelvterületen szokás volt, egyes régiókban, így Erdélyben és Moldvában még ma is élő szokás. Ilyenkor a fiúgyermeket megvesszőzik. Előfordul, hogy nemcsak a fiúkat, de a lánygyermeket is megvesszőzik. Erre úgy szól a magyarázat, hogy Betlehemben a fiúgyermekek haltak meg, és ezért úgy igazságos, ha a lányok is megszenvednek ezen a napon.

A szokásnak kettős magyarázata van: egyrészt pogány eredetű szokás, mely termékenység- és egészségvarázslással függ össze, másfelől a Biblia leírása nyomán elterjedt a keresztény kultúrkörben. Igazából nem ismert, hogy milyen régre tekint vissza a fenti népszokás, magát a rítust és annak főbb elemeit az egyházi gyakorlatból, vagy talán a szomszéd népektől vettük-e át, vagy az történelmünk ősi idejébe vezet vissza. A pogány eredetű vesszőzésről nem maradt fenn írásos emlék. A források annyit árulnak el, hogy a 16. században már megszentelték a verőeszközöket, mert az ilyen vessző vagy a belőle font korbács elhárította a betegséget. Így fonódott össze a keresztény és a pogány hagyomány.

A vesszőzésnek többféle névváltozatát is ismerhetjük: a különböző területeken aprószententekezésnek, csapulásnak, suprikálásnak esetleg odoricsolásnak nevezték. Az erre használt vessző lehetett hajló fűzfavessző vagy termő ág.

Suprikálni fiúgyermek, nagyobb legények vagy pásztrok jártak, esetenként még manapság is találkozhatunk a népszokás továbbvitelével. A fiúk, fiatal férfiak különböző szövegek kíséretében – melyek többnyire szerencsét és jó egész-



1. kép
Betlehemi jászol

séget kívántak – gyengéden megcsapkodták, megveregették a nőket és leánykákat.

Lássunk néhány mondókát, amelyeket a vesszőzés során kántáltak el a legények. Galgahévízről származik ez a suprikáló versike:

Hála Isten megértük az Aprószentek napját!
Adja isten, többet is érthessünk,
Nem ilyen búval, bánattal,
Örvendetes napokkal!

A suprikáló vesszővel ráüt az asszonyra, és ezeket mondja:

Keléses ne legyen ebben az esztendőben!
Jó, szófogadó legyen!
A csúz meg ne járja a fejét!
Ha vízért küldik, bort hozzon,
Ha borért küldik, vizet hozzon!
Hasfájós ne légy!
Hátfájós ne légy!
Derékfájós ne légy!
Férjhez leány, férjhez!
Házasodni, legény, házasodni!
Friss légy, egészséges légy!

Mivel nemcsak a kölcsönkenyér, de ilyenkor a kölcsönvérs is visszajár, ezért a gazdasszony a nyálából kihúzza egy szál vesszőt, és képletesen (vagy ha rászolgált, ténylegesen is) elveri a pásztort, hogy jövőre legyen figyelmesebb, jobban vigyázzon az állatokra.

A suprikáló férfit szívesen fogadták, jóféle étellel és itallal kínálják, bort vagy pálinkát, foszlós kalácsot is adnak neki cserébe a jól elvégzett varázslásért. A megvesszőzött lány, ha elégedett volt, a végén színes kis pántlikát kötött a vesszőnyalábra.

A Dráva vidékén az odoricsolás szokása járta, aprószentek napján a gyermekek fűzfavesszőből font korbáccsal járták végig a házakat. Bekopogtak, és ha bebocsátást nyertek, örömet elmondták a mondókájukat. A lányokat, majd esetenként a többi fiút, néha a felnőtteket is megvesszőzték. Cserébe finomságokat, így édességeket, kivételes esetben pénzt kaptak.

A népi megfigyelés szerint, amennyiben aprószentek napján esett az eső, a gyermekek sokszor kelésesek lettek. Természetesen ennek kivédésére is született mondóka:

Ódorics, ódorics,
Egészséges légy,
Beteg ne légy,
Keléses ne légy,
Apádnak, anyádnak szót fogadj,
Ahová küldenek, szaladj!
Egészséges légy, keléses ne légy,
Ahová küldenek, szaladj!
Ha borért küldenek, vizet hozz,
Ha vízért küldenek, bort hozz!



1989 óta minden évben január 22-én ünnepeljük meg a magyar kultúra napját, annak emlékére, hogy – a kézirat tanúsága szerint – Kölcsey Ferenc 1823-ban ezen a napon fejezte be és látta el dátummal Csekén a Himnusz kéziratát.

Kölcsey Ferenc (Sződemeter, 1790. augusztus 8. – Szatmárcseke, 1838. augusztus 24.) magyar költő, politikus és nyelvújító, a Magyar Tudományos Akadémia tiszteletbeli tagja, a Kisfaludy Társaság alapító tagja, nemzeti himnuszunk költője volt. Kölcsey 1809-ben fejezte be kollégiumi tanulmányait, majd Pestre költözött törvénygyakorlatra, de mivel jóval inkább az irodalom kötötte le figyelmét, ügyvédi vizsgára már nem jelentkezett. Szoros barátságot kötött Horvát Istvánnal, Vitkovics Mihállyal és főleg Szemere Pállal. Lemondott a hivatalbeli és tanári pályáról, melyre Debrecenbe hívták, és Álmossdra vonult, ahol saját kis birtokán gazdálkodott, és tanulmányainak szentelte idejét, emellett öccseinek gondozása is lefoglalta. Élénk levelezést folytatott Kazinczyval és Döbrentei Gáborral.

Kölcsey Ferenc a nyelvújítás mellett a Mondolatra adott Felelettel tett hitet, ezt Szemere Pállal együtt dolgozta ki 1815-ben. Az irodalmi kritika és esztétika terén fejtette ki nézeteit, Kazinczyval a régi Magyarország ellen küzdött, még akkor is, ha a véleménye nem találkozott számos kritikussáéval. Személyes barátságot tartott Kisfaludy Károllyal és az Aurora-



2. kép

Kölcsey Ferenc (1790–1838)

körrel is, elsősorban Toldy Ferencsel, Bajza Józseffel. 1823. január 22-én tisztázta le Hymnus, a' Magyar nép zivataros századaiból című nagy költeményét, amelyet később Erkel Ferenc zenésített meg, majd hazánk nemzeti himnusza lett. A mű eredeti kéziratát Kölcsey saját kezű aláírásával az Országos Széchényi Könyvtár őrzi. 1838-ban hunyt el, 1839-ben a Magyar Tudományos Akadémia ünnepi ülésén Eötvös József mondott beszédet tiszteletére. A csekei temetőben rokonai és tisztelői állítottak emléket sírjánál, melyet 1856. május 18-án ünnepélyesen lepleztek le. Olajfestésű életnagyságú arcképe Nagykárolyban, Szatmár megye székházában látható. Mellszobrát, mely 6,6 m magas gránit oszlopon áll Szatmár főterén, Ferenczy István készítette el fehér carrarai márványból. Emlékére Aradon és Nagykárolyban is alakult Kölcsey-egyesület. Kölcsey Ferenc születésének századik évfordulóján Szatmárnémetiben Gyulai Pál a Magyar Tudományos Akadémia képviselőjében mondott emlékbeszédet. Nagykárolyban 1897-ben került sor 2,2 m magas ülő bronzszobrának felavatására, melyet Kallós Ede készített.

A 2013-as esztendő nagy irodalmi vitákat kiváltó irodalmi szenzációja volt, amikor Nyáry Krisztián irodalmi bulvárkönyvében azt vetette föl, hogy Kölcsey érzelmei Szemere Pál irányában túlléptek a barátságon, és valójában viszonzatlan szerelemtől tanúskodnak. Ezt a teóriát verselemzések és irodalmi levelek elemzése alapján állította fel Nyári, azonban az akkori kor irodalmi divatjának megfelelő, mások által is használt, szentimentális stílusú nyelvhasználat miatt ebben sok irodalomtörténész kételkedik.

A magyar kultúra napjáról való megemlékezés ötletét Fasang Árpád zongoraművész vetette fel 1985-ben. 1989 januárja óta ünnepeljük meg évente ezt a napot. Az emléknapon a világ magyarsága megemlékezik a magyar kulturális értékekről. Színielőadásokkal, koncertekkel, kiállításokkal és irodalmi estekkel, könyvbemutatók szervezésével teszik színessé a kultúra ünnepét. Ekkor rendezik meg az Együtt szaval a nemzet című programot és a Magyar Drámaíró Verseny döntőjét is. E naphoz kapcsolódva kerülnek átadásra a magyar kultúrával, továbbá néhány évvel ezelőttig az oktatással, pedagógiai munkával kapcsolatos szakmai elismerések is. 2011-ben ezen a napon nyitották meg a szombathelyi Weöres Sándor Színházat.



Februárban sokan várják – mások épp ellenkezőleg (!) – Szent Bálint (Valentin) napját. Valentinus a szerelmesek, a lelki-betegség és az epilepsziával élők védőszentje. Az angolszász országokban február 14-én tartják a Valentine's Day ünnepét, mely az utóbbi évtizedekben az egész világon elterjedt a szerelmesek ünnepeként. Magyarországon ez a szokás az angol elnevezés magyarosított formájaként, mint Valentin-nap vált ismertté és népszerűvé. Ezen az ünnepen a szerelmesek érzelmes üzeneteket küldenek egymásnak, és apróbb ajándékokkal kedveskednek egymásnak. A Valentin-nap eredeti, vallási eredete napjainkra elhomályosult.

A keresztény szokás eredete szerint Szent Bálint, Terni püspöke a 14. században a jegyesek és fiatal házások védőszentjévé vált Angliában és Franciaországban. Ennek a szent-ről elterjedt egyik történet képezte az alapját. Mielőtt keresztény hite miatt kivégezték volna, Bálint a hite erejével a börtönőre vak leányának visszaadta a látását. Mielőtt kivégezték – a hagyomány szerint február 14-én –, búcsúüzenetet küldött a lánynak, amelyet így írt alá: „A Te Bálintod.” Ez a Bálint-napi üzenetküldés eredetének leggyakoribb magyarázata. A legenda szerint a püspök a szerelmeseket a keresztény szokások szerint megeskette egymással, köztük katonákat is, akiknek a császári rendeletek értelmében nem lett volna szabad házasságra lépni. A friss házaspárokat megajándékozta kertje virágaival. A hagyomány úgy tartja, hogy az általa kötött házasságok jó csillagzat alatt születtek.

A február közepi napokon az ókori Rómában két vallásos ünnepet is tartottak: Faunus ünnepét és a Lupercaliát, más néven Februát. A Lupercalia tisztító szertartásokból és termékenységű rítusokból állt, hogy általuk kiengeszteljék a farkas alakú, rosszindulatú Lupercus istent. A papok ekkor kecskebőr szíjjal ostorozták a fiatalokat, főleg a nőket, hogy a rituális verés tisztulást és termékenységet hozzon. A szij neve volt február.

A termékenység ünnepéhez tartozott egy nap, ami Juno istennő, a házasság pártfogójának ünnepe is volt: a fiatal lányok Juno templomába mentek, ahol szerencsés esetben szerelmi jóslatot kaptak az igazi partner kiválasztásához.

A férfiak ezen a napon virággal kedveskedtek a feleségeiknek. Az ifjú plebejus férfiak tombolát húztak a még hajadon nők neveivel. Az így létrejövő párok egymással jártak egy ideig, és néhányan a szóbeszéd szerint valóban egymásba



3. kép

Valentin-nap, a szerelmesek ünnepe

szerettek. A patrícusok általában rossz szemmel nézték ezt a népszokást.

Láthatjuk, később a régi római szokások keveredtek a keresztény mártír történetével, és a későbbi korokban is megőrizték a szokást. Kevésbé ismert, hogy a magyarországi németek között Szent Bálint igen népszerű volt, gyakran ábrázolták. Ma az egyetlen Szent Bálint tiszteletére szentelt kápolna Magyarországon Bóly községben található, a Bóly közelében fekvő Töttös Szent Erzsébet-templomában ma is látható Bálint freskója.

Kikő településen egy régi kereszt két oldalán Szent Bálint, illetve német öltözetben Szent Vendel hitvalló, a pásztorok védőszentje látható. Nem csak a németek, de a magyarok is megemlékeztek a szentről. A „nyavalyatörésre” (epilepsziára) hajlamosak úgynevezett Bálint-keresztet, vagy más néven frászkeresztet hordtak gyakran a nyakukban.

A népi hagyomány úgy tartja, amennyiben február 14-én hideg, száraz idő van, akkor jó lesz abban az évben a termés. Úgy hitték, hogy Bálint-napon választanak párt a verebek, emellett, hogy ekkor térnek vissza a vándorló vadgalambok.

IRODALOM

- [1] Tánczos E.: December 28., az aprószentek napja. De mi az a suprikálás? Sokszínű Vidék, 2018.
- [2] Albert G.: Gondolatok a Magyar Kultúra Napján. Hitel, 18. évf. 3. 2005
- [3] A Valentin-nap története: melyik Bálint volt az igazi? (hvg.hu, 2011. február 11.)

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A

1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *újdonsga*



Ára: 26 000 Ft
Méret: 202x285 mm
Terjedelem: 1256 és 1000 oldal



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

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

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



I. világháborús felvidéki magyar katonai kórházak (ahogy emléküket a tábori postai levelezőlapokon, leveleken látható bélyegzőlenyomatok megőrizték)

JAKÓ JÁNOS

Az I. világháború idején hazánk területén működő vöröskeresztes magyar katonai egészségügyi intézmények bélyegzőlenyomatait lapunk ez évi 2. és 3. számában ismertettem. Jelen munkámban a Felvidéken létesült egyéb, azaz nem vöröskeresztes magyar katonai kórházak (és különféle más egészségügyi létesítmények) hasonló emlékeit mutatom be, a települések alfabetikus sorrendjében (zárójelben feltüntetve az adott vármegye korabeli nevét, amelyhez a település Trianon előtt tartozott). Az egyes felvidéki települések vöröskeresztes intézményeit is megemlítem, de részletesebb ismertetésüktől, a bélyegzőlenyomatok ismételt bemutatásától eltekintek, esetükben csupán utalok a 3. számban megjelent írásomra. Az eddigiekhez hasonlóan most is csak azokról a katonai egészségügyi intézményekről lesz szó, amelyeknek a nevét őrző bélyegzőlenyomatokat magam is láttam, egykori létezésük tehát vitathatatlan.

Az ismertetésre kerülő kórházak és egyéb katonai egészségügyi intézmények nevét illetően a bélyegzőlenyomatokon olvashatók az irányadók. Ritkán egy-egy intézmény többféle bélyegzőt is használt, esetükben emiatt egymástól némileg eltérő elnevezésekkel is találkozhatunk. Mint korábban már említettem, az időnként felbukkanó német szavakat, kifejezéseket, elnevezéseket hazánknak az Osztrák-Magyar Monarchiához tartozása magyarázza. A kórházak neve után zárójelben feltüntetett évszámok most is a tábori postai levelezőlapokon és leveleken látható postai bélyegzők, ritkábban a kézírásos szöveg dátumát jelzik, bizonyítva azt, hogy abban az évben/években az adott intézmény létezett, működött. Mondanivalómat jelenleg is néhány (korántsem valamennyi) szóba került intézmény szép, jól olvasható bélyegzőlenyomatának a képével igyekszem szemléletesebbé tenni.

Alsó-Tátrafüred (Szepes vm.)

„M. KIR. ROKKANTÜGYI HIVATAL GYÓGYINTÉZETE ALSÓ-TÁTRA-FÜRED” (1916) (1. ábra).

Bellusfürdő (Trencsén vm.)

„VÖRÖS KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ BELLUSFÜRDŐ, Trencsén-megye.” (1917).

Besztercebánya (Zólyom vm.)

„K. u. k. Reservespital in Besztercebánya” (1915, 1916) (2. ábra).



1. ábra

„M. KIR. ROKKANTÜGYI HIVATAL GYÓGYINTÉZETE
ALSÓ-TÁTRA-FÜRED”



2. ábra

„K. u. k. Reservespital in Besztercebánya”



3. ábra

„BESZTERCEBÁNYA ROKKANTAK GYÓGYINTÉZETE”

„BESZTERCZEBÁNYA ROKKANTAK GYÓGYINTÉZETE” (1917) (3. ábra).

Eperjes (Sáros vm.)

„A MAGY. SZ. KOR. ORSZ. VÖRÖSKERESZT-EGYLETE EPERJESI FIÓK EGYLET KÓRHÁZA” (1916).

„K. U. K. RESERVEPITAL IN EPERJES” (1915) (4. ábra).



4. ábra

„K. U. K. RESERVEPITAL IN EPERJES”

Jolsva (Gömör-Kishont vm.)

„2. számú Jolsvai Kórház” (1915).

Kassa (Abaúj-Torna vm.)

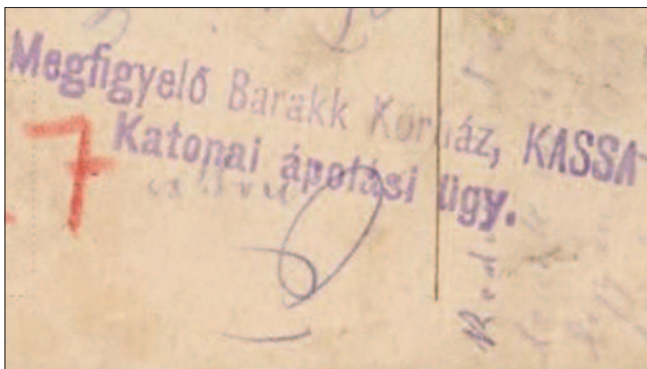
„VÖRÖS KERESZT EGYLET I. SZ. TARTALÉK-KÓRHÁZÁNAK IGAZGATÓSÁGA KASSA” (1915).

„A VÖRÖS KERESZT EGYLET 2. SZÁMÚ KISEGÍTŐ KÓRHÁZA KASSA (KIR. JAVÍTÓ INTÉZET)” (1917).

„Vereins-Aushilfsspital No.2 (Königl. Besserungsanstalt) vom ung. Roten Kreuz in Kassa.” (1915) (minden bizonnyal az előző intézmény német nyelvű bélyegzője).

„K. u. k. Garnisonsspital No. 20. in Kassa” (1916).

„Megfigyelő Barakk Kórház, KASSA” (1915, 1916) (5. ábra).



5. ábra

„Megfigyelő Barakk Kórház, KASSA”

„K. U. K. BARACKEN RESERVEPITAL IN KASSA” (1917) (a Barakk Kórház német nyelvű bélyegzője).

„K. U. K. EPIDEMIE-SPITAL KASSA RAKTÁR-UTCZA” (1916) (6. ábra).



6. ábra

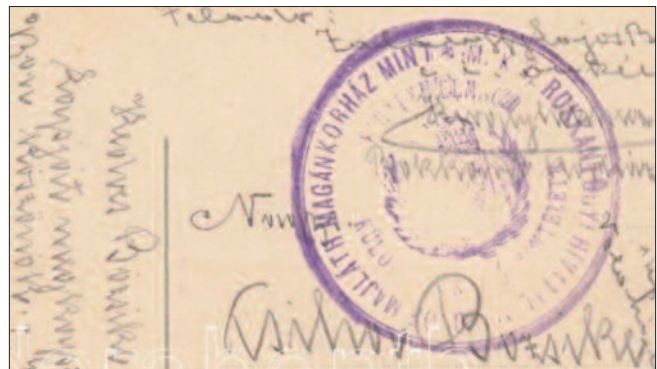
„K. U. K. EPIDEMIE-SPITAL KASSA RAKTÁR-UTCZA”

Késmárk (Szepes vm.)

„VÖRÖS KERESZT TARTALÉK KÓRHÁZ ÁLL. POLG. FIÜISKOLA KÉSMÁRK” (1917) („VÖRÖS KERESZT TARTALÉK KÓRHÁZ KÉSMÁRK” (1917) néven is szerepel).

Királyhelmece (Zemplén vm.)

„GRÓF MAJLÁTH MAGÁNKÓRHÁZ MINT A M. KIR. ROKKANT-ÜGYI HIVATAL KÜLÖNLEGES INTÉZETE KIRÁLYHELMECZ” (1917) (7. ábra).



7. ábra

„GRÓF MAJLÁTH MAGÁNKÓRHÁZ MINT A M. KIR. ROKKANTÜGYI HIVATAL KÜLÖNLEGES INTÉZETE KIRÁLYHELMECZ”

„ORSZÁGOS HADIGONDOZÓ HIVATAL KÜLÖNLEGES GYÓGY-INTÉZETE KIRÁLYHELMECZ” (1918) (8. ábra).

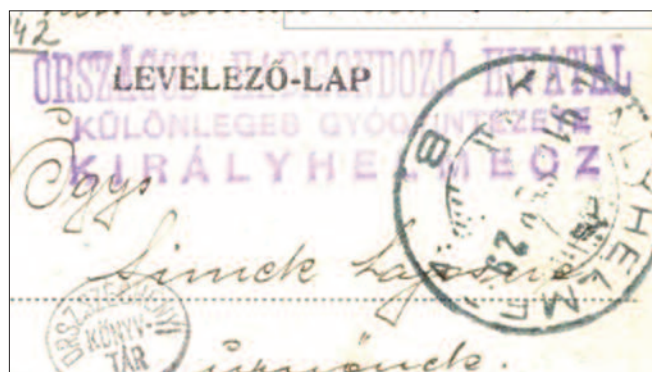
Korytnicza (Liptó vm.)

„VÖRÖSKERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ KORYTNYICZÁN” (1917).

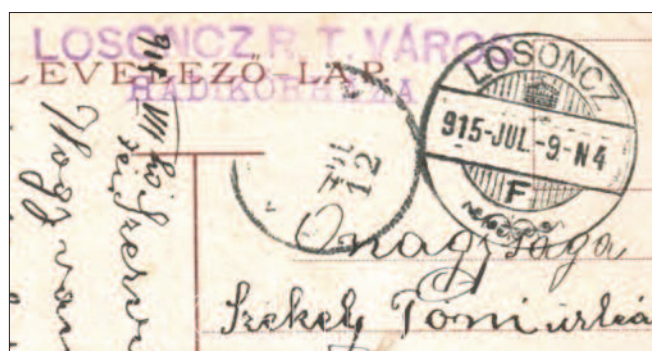
Losonc (Nógrád vm.)

„K. u. k. Reservespital in Losoncz” (1917).

„LOSONCZ R. T. VÁROS HADIKÓRHÁZA” (1915) (9. ábra).



8. ábra
„ORSZÁGOS HADIGONDOZÓ HIVATAL KÜLÖNLEGES GYÓGYINTÉZETE KIRÁLYHELMECZ”



9. ábra
„LOSONCZ R. T. VÁROS HADIKÓRHÁZA”

Lőcse (Szepes vm.)

„K. u. k. Reservespital in LŐCSE.” (1915, 1916, 1917, 1918) (10. ábra).



10. ábra
„K. u. k. Reservespital in LŐCSE.”

Nyitra (Nyitra vm.)

„NYITRAI MEGFIGYELŐ ÁLLOMÁS KATONAI PARANCSNOKSÁG” (1914).

„A NYITRAI MEGFIGYELŐ ÁLLOMÁS KATONAI OSZTAGA.” (1916) bélyegző is ismeretes.

„K. u. K. RESERVEPITAL NYITRA-MOLNOS” (1918) (11. ábra).



11. ábra
„K. u. K. RESERVEPITAL NYITRA-MOLNOS”

Pozsony (Pozsony vm.)

„Vörös Kereszt Kórház Pozsony, Duna-utca” (1915).

„K. u. k. Garnisonsspital No. 19 in Pozsony VIII. Abteilung” (1917).

„K. u. k. Garnisonsspital Nr. 19. in Pozsony IX. Krankenabteilung” (1916).

„K. u. k. Garnisonsspital Nr. 19 in Pozsony XI. ABTEILUNG” (1917) (12. ábra).



12. ábra
„K und k. Garnisonsspital Nr. 19 in Pozsony XI. ABTEILUNG”

„M. kir. pozsonyi 13. honvéd gyalog ezred lábadozó osztag” (1916) (13. ábra).



13. ábra
„M. kir. pozsonyi 13. honvéd gyalog ezred lábadozó osztag” (valamint kör alakú, címeres pecsétje is)



„POZSONYI KERÜLET LÁBADOZÓ OSZTAGA A FELÜLVIZSGÁLATRA RENDELT LEGÉNYSÉG RÉSZÉRE” (1916) néven is ismert (14. ábra).



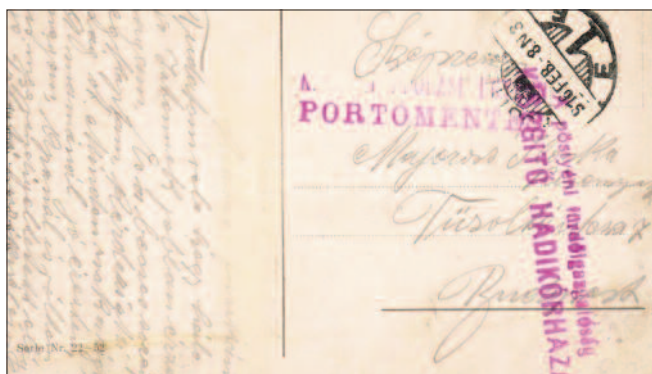
14. ábra

„POZSONYI KERÜLET LÁBADOZÓ OSZTAGA A FELÜLVIZSGÁLATRA RENDELT LEGÉNYSÉG RÉSZÉRE”

Pöstyénfürdő (Nyitra vm.)

„VÖRÖS KERESZT HADIKÓRHÁZ PÖSTYÉN FÜRDŐ” (1916, 1917) („ROTES KREUZ KRIEGSSPITAL BAD PÖSTYÉN” (1916, 1917) néven is szerepel, míg az ugyancsak ismert „Rotes Kreuz Kriegsspital in Pöstyén IV. Gruppe” (1918) bélyegző a kórház egyik részlegére utal).

„A pöstyéni fürdőigazgatóság KISEGÍTŐ HADIKÓRHÁZA” (1916) (15. ábra).



15. ábra

„A pöstyéni fürdőigazgatósága KISEGÍTŐ HADIKÓRHÁZA”

A „Hilfsspital der Badedirektion in Pöstyén für Kriegsverwundete des K. u. k. Heeres” (1914) bélyegző minden bizonnyal ugyanazt az intézményt jelöli.

Rózsahegy (Liptó vm.)

„RÓZSAHEGYI MEGFIGYELŐ ÁLLOMÁS” (1916) (16. ábra).

„RÓZSAHEGY-MEGFIGYELŐ” (1916) a megfigyelő állomás postai bélyegzője (17. ábra).



16. ábra

„RÓZSAHEGYI MEGFIGYELŐ ÁLLOMÁS”



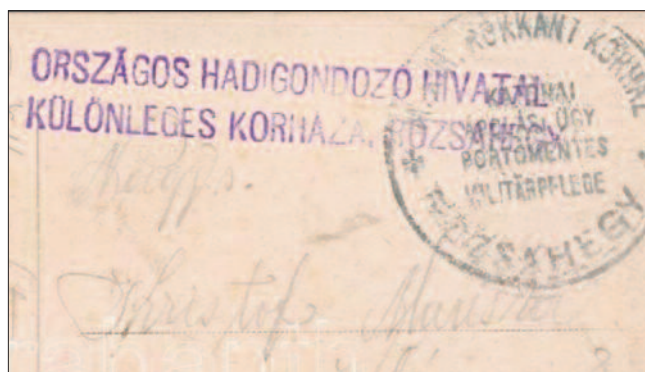
17. ábra

„RÓZSAHEGY-MEGFIGYELŐ”

„ROKKANT KÓRHÁZ RÓZSAHEGY” (1916).

„M. KIR. ROKKANT KÓRHÁZ RÓZSAHEGY” (1917) (18. ábra).

„ORSZÁGOS HADIGONDOZÓ HIVATAL KÜLÖNLEGES KÓRHÁZA, RÓZSAHEGY” (1917) (18. ábra).



18. ábra

„ORSZÁGOS HADIGONDOZÓ HIVATAL KÜLÖNLEGES KÓRHÁZA, RÓZSAHEGY”

„M. KIR. ROKKANT KÓRHÁZ RÓZSAHEGY”

(A két különféle bélyegző ugyanazon a képeslapon figyelhető meg.)

(Említést érdemel, hogy az utóbbi intézménynek a 18. ábrán láthatótól csupán kissé eltérő bélyegzőlenyomata, az „ORSZÁGOS HADIGONDOZÓ HIVATAL KÜLÖNLEGES GYÓGYINTÉZETE RÓZSAHEGY” is ismeretes.)

„M. kir. Rokkantügyi Hivatal Különleges Gyógyintézete Rózsahegy” (1917) bélyegzőlenyomat (19. ábra) is ez utóbbi intézményre utalhat.



19. ábra

„M. kir. Rokkantügyi Hivatal Különleges Gyógyintézete Rózsahegy”

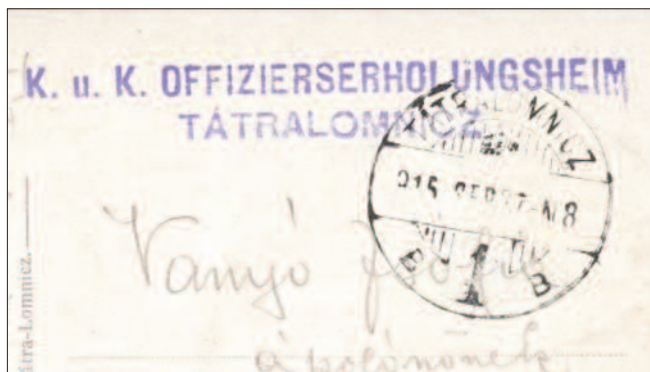
„M. KIR. ROKKANT KÓRHÁZ RÓZSAHEGY”

Szepesbéla (Szepes vm.)

„VÖRÖSKERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ – SZEPESBÉLA” (1916, 1917).

Tátralomnic (Szepes vm.)

„K. u. K. OFFIZIERSERHOLUNGSHEIM TÁTRALOMNICZ” (1915) (20. ábra).



20. ábra

„K. u. K. OFFIZIERSERHOLUNGSHEIM TÁTRALOMNICZ”

Tátraszéplak (Szepes vm.)

„VÖRÖS KERESZT HADI KÓRHÁZ Tátraszéplak” (1916, 1917, 1918).

Tótmegyer (Nyitra vm.)

„VÖRÖS-KERESZT EGYLETI KISEGÍTŐ KÓRHÁZ TÓTMEGYER” (1918).

Trencsén (Trencsén vm.)

„K. u. k. Reservespital in TRENCSEN” (1915).

„K. u. k. Reservespital Trencsen” (1915).

Trencsénteplicz (Trencsén vm.)

„VÖRÖS KERESZT KÓRHÁZ TRENCSÉNTÉPLICZEN” (1915, 1917).

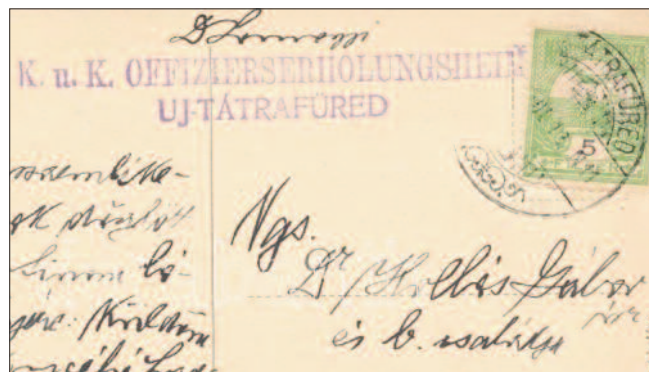
„Vörös-Keresztkórház Tr Teplicz” (1917).

„K. u. k. Fil. Res. Spital Trencsénteplicz” (1916).

„K. u. K. NOT(?) RESERVE SPITAL TR. TEPLICZ” (1915).

Új-Tátrafüred (Szepes vm.)

„K. u. K. OFFIZIERSERHOLUNGSHEIM UJ-TÁTRAFÜRED” (1917) (21. ábra).



21. ábra

„K. u. K. OFFIZIERSERHOLUNGSHEIM UJ-TÁTRAFÜRED”

Vágújhely (Nyitra vm.)

„MAGYAR VÖRÖS KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZA VÁGÚJHELY” (1916).

Zayugróc (Trencsén vm.)

„Lábadozó Osztag Parancsnokság” (1915).

Zsolna (Trencsén vm.)

„K. u. k. Reservespital in Zsolna” (1917) (22. ábra).

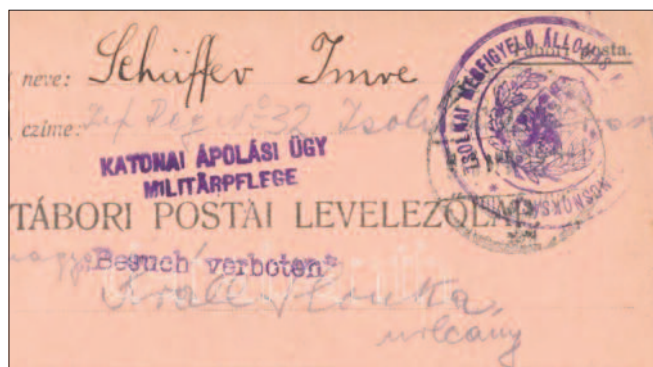


22. ábra

„K. u. k. Reservespital in Zsolna”

„ZSOLNAI MEGFIGYELŐ ÁLLOMÁS KATONAI PARANCSNOKSÁGA” (1915, 1916) (23. ábra).

Az összeállításban szereplő 25 felvidéki település közül hét esetében (Bellusfürdő, Késmárk, Korytnicza, Szepesbéla,



23. ábra
„ZSOLNAI MEGFIGYELŐ ÁLLOMÁS KATONAI PARANCSNOKSÁGA”

Tátraszéplak, Tótmegyer, Vágújhely) csak vöröskeresztes egészségügyi intézmény bélyegzőlenyomatával találkoztam. Öt másik településen (Eperjes, Kassa, Pozsony, Pöstyénfürdő, Trencsénteplac) a bélyegzők szerint nem vöröskeresztes intézmények is működtek. Tizenhárom további települést (Alsó-Tátrafüred, Besztercebánya, Jolsva, Királyhelmece, Losonc, Lőcse, Nyitra, Rózsahegy, Tátralomnic, Trencsén, Új-Tátrafüred, Zayugróc, Zsolna) illetően viszont csupán nem vöröskeresztes katonai egészségügyi intézmények bélyegzőlenyomatait láttam.

A Trianon előtti Magyarország térképére ránézve láthatjuk, hogy csaknem valamennyi egykori felvidéki vármegyénkben működött olyan világháborús szükségkórház, amelynek az emléket bélyegzőlenyomatok is őrzik. (S minden bizonnyal még jóval több létezett, mint amennyinek e sajátos emlékeit sikerült összegyűjtenem.)

Nem véletlen, hogy az ismertetett intézmények közül nem egy a korabeli kedvelt gyógyfürdőink, Bellusfürdő, Jolsva, Korytnicza, Pöstyénfürdő (15. ábra), Trencsénteplac, valamint üdülőhelyeink, Alsó-Tátrafüred (1. ábra), Tátralomnic (20. ábra), Tátraszéplak, Új-Tátrafüred (21. ábra) területén létesült. Hiszen a gyógyfürdők és az üdülők épületei készen álltak a merőben új feladatok ellátására.

Az I. világháború kitörésekor hazánk területén hat helyőrségi kórház (Garnisonsspital), valamint több csapatkórház és honvéd kórház működött. Már röviddel a háború kitörése után gyorsan kiderült, hogy a nagyszámú sebesült és beteg ellátására a meglévő katonai és a munkájukat segítő polgári egészségügyi intézmények együtt sem képesek. Ezért rövidesen számos újabb egyéb katonai egészségügyi intézmény, megfigyelő állomások, barakk-kórházak, szükségkórházak, hadikórházak, kisegítő kórházak, tartalékkórházak (Reservespital), járványkórházak (Epidemiespital), rokkant gyógyintézetek, lábadozók, utókezelők létesítésére került sor. Az említett hat magyar helyőrségi kórház közül kettő a Felvidéken működött, egy Pozsonyban („K. u. k. Garnisonsspital Nr. 19. in Pozsony”), egy pedig Kassán („K. u. k. Garnisonsspital No. 20. in

Kassa”). A pozsonyi helyőrségi kórház bélyegzőin a kórház különböző részlegeinek a megnevezését („VIII. Abteilung”, „IX. Krankenabteilung”, „XI. ABTEILUNG”) is feltüntették. Közülük a „K. und k. Garnisonsspital Nr. 19. in Pozsony XI. ABTEILUNG” bélyegzőlenyomatot a 12. ábrán láthatjuk.

Néhány katonai egészségügyi intézmény önálló posta-hivatallal is rendelkezett, példa erre a 3. ábrán bemutatott „BESZTERCEBÁNYA ROKKANTAK GYÓGYINTÉZETE” és a „RÓZSAHEGY-MEGFIGYELŐ” (17. ábra) postai bélyegző. (Önálló postahivatal létrehozását az adott intézmény különösen nagy postai forgalma magyarázhatja.)

Szép példa a magánkezdemenyezésre létesült kevés kórházunk egyikére a „GRÓF MAJLÁTH MAGÁNKÓRHÁZ MINT A M. KIR. ROKKANTÜGYI HIVATAL KÜLÖNLEGES INTÉZETE KIRÁLYHELMECZ” (7. ábra). Feltételezhető, hogy kissé eltérő megnevezéssel ugyan, de ugyanerre a gyógyintézetre utal a 8. ábrán bemutatott bélyegzőlenyomat is („ORSZÁGOS HADIGONDOZÓ HIVATAL KÜLÖNLEGES GYÓGYINTÉZETE KIRÁLYHELMECZ”). Ugyancsak a rokkantak ellátása volt a feladata az alábbi három, részben már említett intézménynek is: „M. KIR. ROKKANTÜGYI HIVATAL GYÓGYINTÉZETE ALSÓ-TÁTRAFÜRED” (1. ábra), „BESZTERCEBÁNYA ROKKANTAK GYÓGYINTÉZETE” (3. ábra) és „M. KIR. ROKKANT KÓRHÁZ RÓZSAHEGY” (18. ábra). Ez utóbbi „ROKKANT KÓRHÁZ RÓZSAHEGY” néven is ismeretes.

A tisztak utókezelésére, „lábadozására” elsősorban a Tátra közkedvelt üdülőhelyein hoztak létre speciális intézményeket. Példa erre a „K u. K. OFFIZIERSERHOLUNGSHEIM TÁTRALOMNICZ” (20. ábra) és a „K u. K. OFFIZIERSERHOLUNGSHEIM ÚJ-TÁTRAFÜRED” (21. ábra) bélyegzőlenyomat.

A fertőző betegek ellátására kialakított járványkórházakra többnyire a nevük is utalt, pl. „K. U. K. EPIDEMIE-SPITAL KASSA RAKTÁR-UTCZA” (6. ábra), de nem minden esetben. A „K. u. K. RESERVE SPITAL NYITRA-MOLNOS” (11. ábra) megnevezésből nem derül ki, hogy elsősorban nemi betegek gyógyítása volt a feladata. (Molnos egykor önálló falu volt, az I. világháború idején azonban már Nyitrahoz tartozott, a város egyik részét nevezték Nyitra-Molnosnak.)

Ritkán az adott intézmény kétfajta bélyegzője is megjelenik egy-egy tábori postai küldeményen. Példaként a 13. ábrán (Pozsony), valamint a 18. és 19. ábrán (Rózsahegy) láthatókra utalok.

Végezetül – úgy érzem – nem hagyható említés nélkül az egyes kórházak vagy egyéb egészségügyi intézmények neve mellett a koronás magyar címet is ábrázoló, kerek bélyegzők látványa. Utalok a 7. ábrán bemutatott „GRÓF MAJLÁTH MAGÁNKÓRHÁZ MINT A M. KIR. ROKKANTÜGYI HIVATAL KÜLÖNLEGES INTÉZETE KIRÁLYHELMECZ” bélyegzőjére, a 13., 14. és 16. ábrákon látható pozsonyi és rózsahegy-i intézmények, valamint a „ZSOLNAI MEGFIGYELŐ ÁLLOMÁS KATONAI PARANCSNOKSÁGA” (23. ábra) bélyegzőlenyomataira. Ez utóbbi címe különösen szép, a ritkán látható babérkoszorús teljes magyar koronás címet örökíti meg.

**A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák**

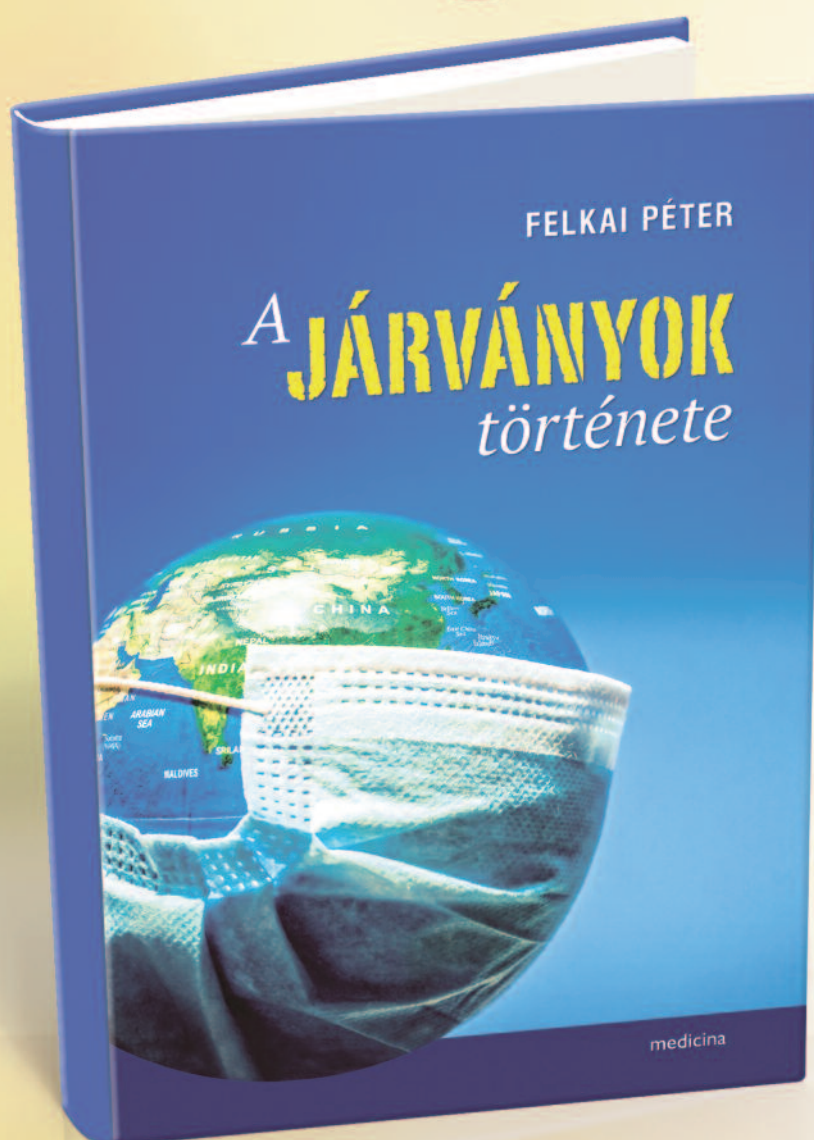
- Hatnyi P.: Katonai egészségügyi intézetek, sebesülések és betegségek az I. világháborúban. Orvosi Könyvtárak 2017; 14(2): 49–57.
- Jakó J.: Nyíregyháza I. világháborús katonai szükségkórháza, a barakk-kórház. A NYÍREGYHÁZI JÓSA ANDRÁS MÚZEUM ÉVKÖNYVE, Nyíregyháza, 2012. LIV. évf. 327–338.
- Kapronczai K.: A magyar katonaegészségügy az I. világháború-

ban és az azt követő években. In: Háború és orvoslás. Az I. világháború katonaegészségügye, annak néhány előzménye és utóélete. A Magyar Tudománytörténeti Intézet Tudományos Közleményei. 2015; 87: 113–120.

Kiss G.: Honvéd, valamint császári és királyi egészségügyi intézmények az első világháború idején. Orvostörténeti Közlemények. 2006; 196–197: 191–204.

Kiss L.: A hátszág járvány elleni védelme az I. világháború idején – a betegmegfigyelő állomások (barakk-kórházak). Orvosi Hetilap, 2004; 145: 1865–1868.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újtonsága



Most a koronavírus terjed, régen pestis, himlő pusztított: az emberiséget időről időre járványok tizedelték, és ilyenkor a kór mellett az emberi gyarlósággal, tudatlansággal, félelemmel, összeesküvés-elméletekkel is meg kellett küzdeni. „Vakhit és kolera” – e kettő együtt jár, erről is szól Felkai Péter A járványok története című könyve. Kiderül belőle, hogyan bántak a leprásokkal rég, hogyan élnek most. Szól a karantén történetéről, arról, hogy a küzdelemben nem csak orvosoknak, laikus embereknek is jutott főszerep.

Benjamin Jesty gazda például magát, feleségét és két gyermekét stoppolótűre kent himlőváladékkal oltotta. Emiatt közmegvetés tárgya volt, a piacon megdobálták – az 1789. évi angliai nagy himlőjárványt azonban túlélte a család. Olvashatunk kutatókról, akik önmagukon kísérleteztek. Volt, aki meghalt, más meggazdagodott, és akadt, aki egy fillért sem fogadott el a felfedezéséért, amely százmilliók egészségét, életét védte meg. Az mindig különleges pillanat ma is, amikor sikerül megtalálni egy kórokozó ellenszerét, a hatás nyilvánvaló, és az emberek, még ha csak egy időre is, de átérzik, milyen jelentősége van a tudománynak.

Ára: 4980 Ft
Terjedelem: 296 oldal
Méret: 165 x 235 mm



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

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



A Santa Maria degli Angeli

KRUTSAY MIKLÓS

Rómában, a Termini pályaudvar közelében, a Piazza della Repubblica hatalmas templom áll, amelynek teljes neve: Santa Maria degli Angeli e dei Martiri alle Terme di Diocleziano (Az angyalok és a vértanúk Szűz Mária-temploma Diocletianus fürdőinél). Róma második legnagyobb temploma, plébániatemplom, stációs templom, 1565-óta bíborosi címtemplom, 1920-óta kisebb bazilika. 1879-től 1891-ig Haynald Lajos bíboros, kalocsai érsek címtemploma volt. Az Olasz Királyság idején az állam hivatalos temploma.

A templomot Diocletianus császár fürdőjének központi épületrészből alakították ki. A fürdő 298 és 306 között épült, a legnagyobb közfürdő volt Rómában. 136 000 m² alapterületen kb. 3200 fürdőző fogadására volt alkalmas. Az Aqua Marcia táplálta. 537-ig működött, amikor is a várost ostromló keleti gótok elvágták a vízvezetékét.

A fürdőt kerítő falnak északnyugati oldalán már az V. században állt egy bíborosi címtemplom (a S. Ciriaco in Thermis), de ez a XV. sz. végére tönkrement. Tituláris bíborosa 1440-től 1465-ig Széchy Dénes esztergomi érsek volt. A hatalmas területű fürdő romjait századokon át bontogatták,

hogy építőanyagot nyerjenek belőle. A pápai kormányzat gabona- és olajraktárát is itt helyezték el. A XVI. sz. derekán egy Antonio Del Duca nevű szicíliai pap sokat fáradozott, hogy a romos épületet Szűz Mária és az angyalok tiszteletére templommá alakítsák. IV. Pius 1561-ben a telket a kartauziaknak adta, és megbízta Michelangelo Buonarrotit az átépítéssel (1563–1566). A művész a fürdő hideg vizű részlegéből (frigidarium) képezte ki a templomot. Főbejárata délkeletről nyílt, főoltára északnyugat felől állt. Eközben mellette kolostor is épült a szerzetesek számára.

1600-ban a kerítőfal két, hatalmas, 22 m átmérőjű rondellájának egyikéből kialakították a San Bernardo alle Terme templomot (1. ábra), egy másik helyiségből 1754-ben a Sant'Isidoro alle Terme kápolnát, amelynek ma már csak homlokzata áll a Via Parigin (2. ábra).

1750-ben Luigi Vanvitelli megváltoztatta a templom tájolását, a hajdani úszómedence (natatio) helyén új szentélyt épített, és az addigi hosszaját tette kereszthajójává. Délkeleten barokk homlokzatot készítve a bejáratot ide helyezte át. Ezáltal a hosszajó gyakorlatilag megszűnt, a kereszthajó



1. ábra
A San Bernardo templom



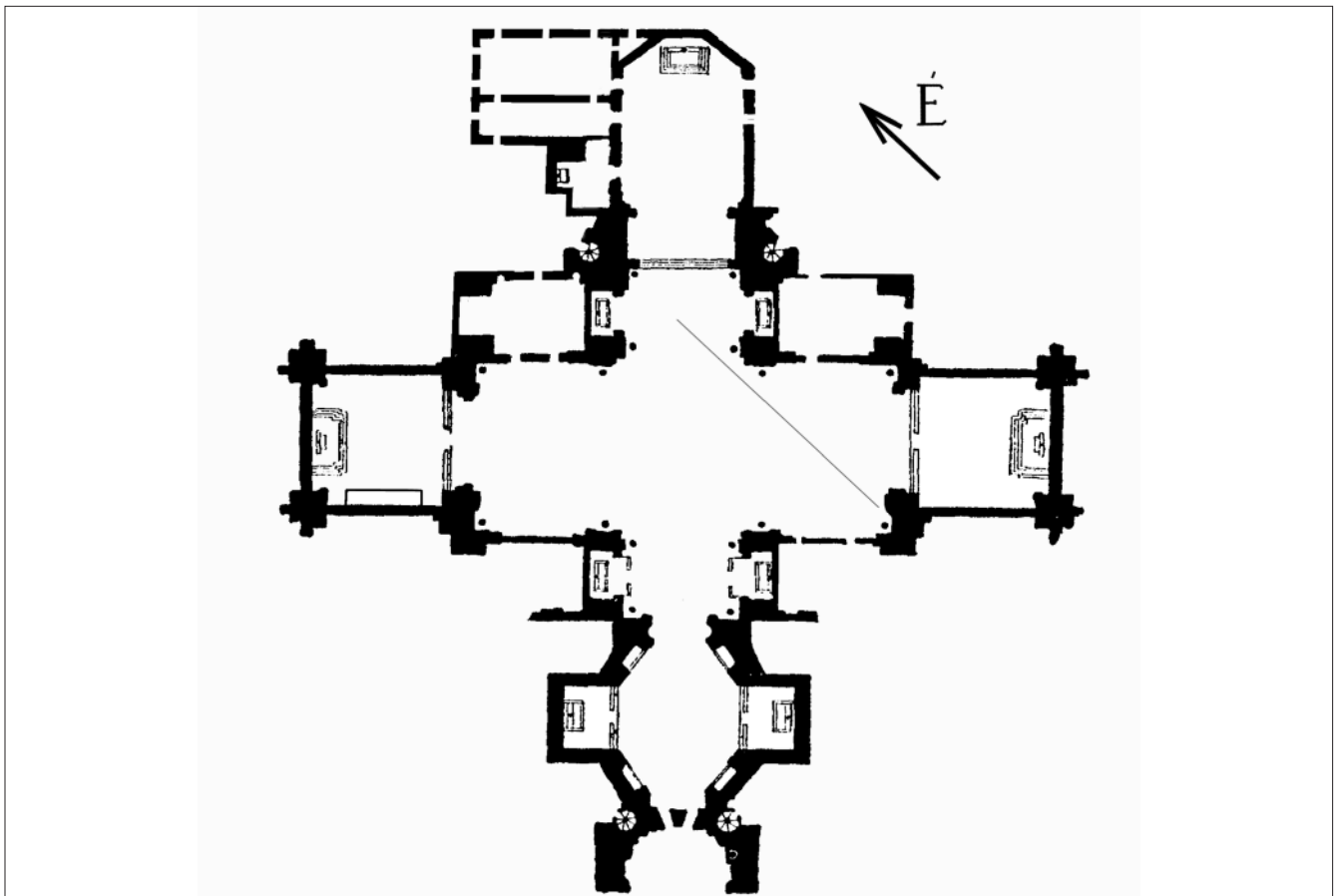
2. ábra
A Sant'Isidoro alle Terme

pedig a szentélyhez viszonyítva aránytalanul szélessé vált (4. ábra). 1873-ban a kartauziaknak el kellett hagyniuk az államosított kolostort, amelynek egyes részeiben később múzeumot, panoptikumot és planetáriumot létesítettek.

A görög kereszt alaprajzú, 108 m hosszú templom homlokzata vakolatlan téglá (3. ábra). (A Vanvitelli-féle barokk



3. ábra
A. S. Maria degli Angeli bejárata



4. ábra
A. S. Maria degli Angeli alaprajza



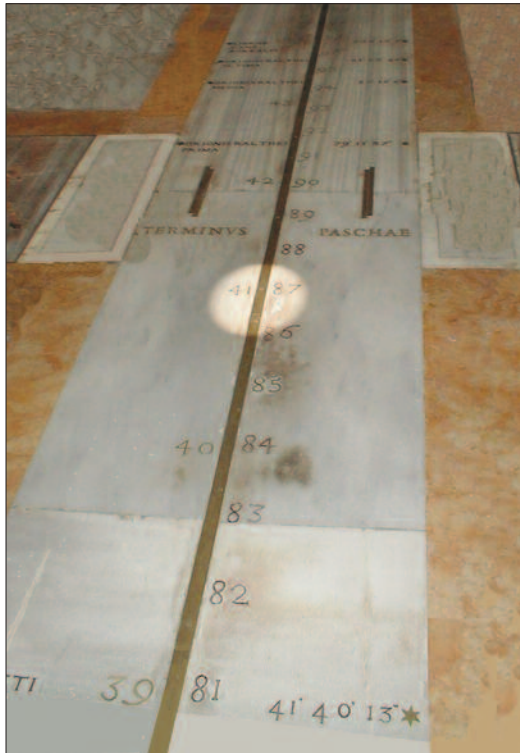
5. ábra
Szent Bruno szobra

homlokzatot elbontották.) A homorú bejárati rész a meleg vízű fürdő (a calidarium) maradványa. Két kapuja kupolás előcsarnokba (a volt langyos vízű fürdőbe, a tepidariumba) vezet. Itt diagonális irányban síremlékek láthatók, jobbról elől C. Maratta festőé (†1713). Kétoldalt egy-egy kápolna. A tovább vezető átjáró előtt jobbról a kartauzi rend alapítójának, Szt. Brunónak márványszobra (J. A. Houdon, 1768, 5. ábra). Erről mondta XIV. Kelemen, hogy beszélne, ha a rendi szabályzat nem tiltaná. A csökevényes hosszahajónak megfelelő, következő boltszakasz két oldalán is egy-egy kápolna. A keresztahajó (a volt frigidarium) 91 m hosszú, 27 m széles és 28 m magas (6. ábra). Falain, valamint a szentély falán 12, nagyméretű oltárkép látható. Ezek a Szt. Péter-bazilikából származnak, ahol e képeket – a gyertyafüsttől való elszennyeződésük miatt – könnyebben tisztítható mozaikmásolatokra cserélték ki. A négyzetben nyolc hatalmas, 14,5 m magas egyiptomi vörösgránit oszlop tartja a keresztboltozatot. (Valójában 17 méteresek, de a padozat megemlése miatt magasságuk csökkent.) A többi nyolc, hasonló oszlop téglából, műköborítással készült. (Észlelhetjük, hogy a gránitoszlopok hűvösebb tapintatúak.)

A jobb keresztahajó padozatába a 12° 30' földrajzi hosszúságú délkörnek megfelelően egy 45 m hosszú bronzszalagot illesztettek, rajta az év napjainak megfelelő fokbeosz-



6. ábra
A keresztahajó



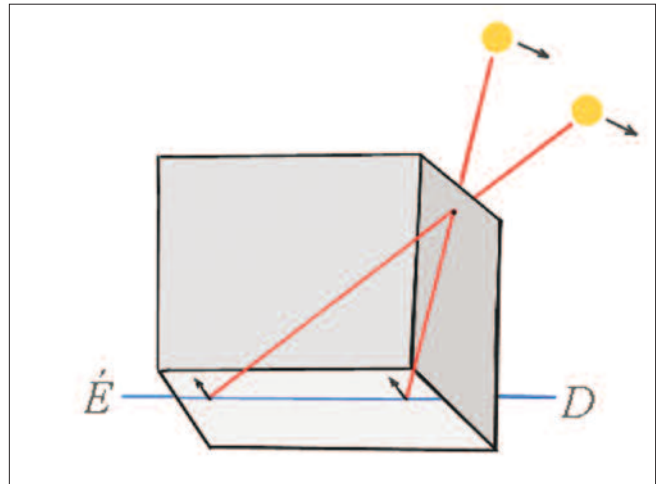
7. ábra
A meridián részlete

tás (7. ábra). Mellette márványintarziából az állatövi jegyek. Ez a csillagászati eszköz (meridián) egyfajta napóraként szolgál. Mutatója a napsugár, amely az oldalfalon, XI. Kelemen pápa címere alatt, 20,3 m magasságban fúrt, 3 cm átmérőjű lyukon át jut be. Kerekded fényfoltja délben merőlegesen áthalad a szalagon, a dátumtól függően különböző helyen. A nyári napfordulónál (jún. 21.) van legközelebb a falhoz, a télinél (dec. 21.), amikor a nap alacsonyan jár, a legtávolabbra esik attól (8. ábra). Az 1702-ben készült eszközt a pápa Francesco Bianchini csillagással tervezte. A római dél időpontját régebben ennek segítségével állapították meg. A délet 1847 óta ágyúlövés jelzi, egykor az Angyalvárból, 1904-óta a Gianicolo-dombról. A jobb kereszthajó végén lévő kápolnát a kartauzi-rendbeli Albergati Boldog Miklós bolognai bíboros érseknek (†1443) szentelték.

A viszonylag keskeny szentély előtt kétoldalt egy-egy kápolna nyílik. A bal oldalnak falán balról olajfestmény G. Mazzonitól, amelyen a XVI. században élt neves személyiségek láthatók (pl. IV. Pius, A. Del Duca, V. Károly császár, Vittoria Colonna). A templom főoltárán, a Del Duca által Velencéből hozott kis oltárképen a Madonna, hét angyallal (1543). Hátról, az apszis bal oldalán IV. Pius pápa (†1565) síremléke (A. Cioli).

A bal kereszthajó végén található a Szt. Bruno-kápolna. Ebben állították fel 2000-ben Róma legnagyobb orgonáját (4 manuál, 77 regiszter, 5400 síp, 9. ábra).

A templomtól balra az egykori pápai gabona- és olajrak-



8. ábra
A napóra sugármenete

tár épülete. Jobbra, a volt kartauzi kolostorban a Római Nemzeti Múzeum (Museo Nazionale Romano) egyik részlegét helyezték el (antik feliratok, latin őstörténeti anyag). A kolostor kis és nagy kerengője, hét remeteházzal együtt fennmaradt.



9. ábra
Az orgona



A közelben, a Palazzo Massimo alle Terme-ben (Largo di Villa Peretti) van a múzeum másik részlege, antik szobrok, szarkofágok, freskók és mozaikok gyűjteményével. A harmadik részleget a Piazza Navona mellett található, reneszánsz Palazzo Altemps-ben találhatjuk meg (Piazza di Sant'Apollinare, 46). Benne régi görög és római szobrok, szobormásolatok, szarkofágok, érmék hatalmas kollekciója. (A három kiállításra kombinált belépőjegy is váltható.)

A templom előtti tér (Piazza della Repubblica) a fürdőhöz tartozott körszínház alakját mutatja, közepén a Sellők Kútja (Fontana delle Naiadi, A. Guerrieri, 1885). Kezdetben a kút dísztelen volt, szobordíszítését 1901 és 1914 között M. Rutelli készítette. Központi alakja, amely az ember és a természet erőinek harcát szimbolizálja, a delfinnel küzdő Glaucus, Poszeidón fia. A további négy bronz szoborcsoport a természetes vizek megjelenési formáinak allegóriája (a tavak, a folyók, a források és a tengerek nimfái, 10. ábra). A mezítelen női alakok annak idején az erénycsőszök tiltakozását váltották ki. Tüntetések zajlottak, az anyák megtiltották lányaiknak, hogy a téren áthaladjanak. A kutat kezdetben palánkkal takarták el, míg végre a kedélyek megnyugodtak.



10. ábra
A Fontana delle Naiadi részlete

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

Noha az allergiás kórképek az emberiséggel egyidősek, az évszázadok során civilizációnk számos, immunválaszt befolyásoló, új szennyező és szenzibilizáló anyagot juttatott a környezetbe. Ezek a hatások változó, olykor több szervre is kiterjedő, és igencsak eltérő tüneteket válthatnak ki, melyek alkalmanként egyik vagy másik szerv dominanciájával jelennek meg.

Az allergiás betegségek környezetfüggő allergénjei évről évre bővülnek. Ezek a sokszor korábban nem is létező anyagok nemcsak az emberi szervezetre, hanem a növény-, és állatvilágra is hatnak. Provokációs tüneteik, tünet-kombinációik számos, azelőtt fel sem merülő kérdést vetnek fel a több szervet is érintő, komplex allergiás kórképek kialakulásával. Az új gyógyszerek mellékhatásai (gyógyszer-allergiák, -intoleranciák) mellett a gyakorivá vált implantátumanyagok (fém és szerves vegyületek) pedig felsorakoztak a iatrogéniák közé.

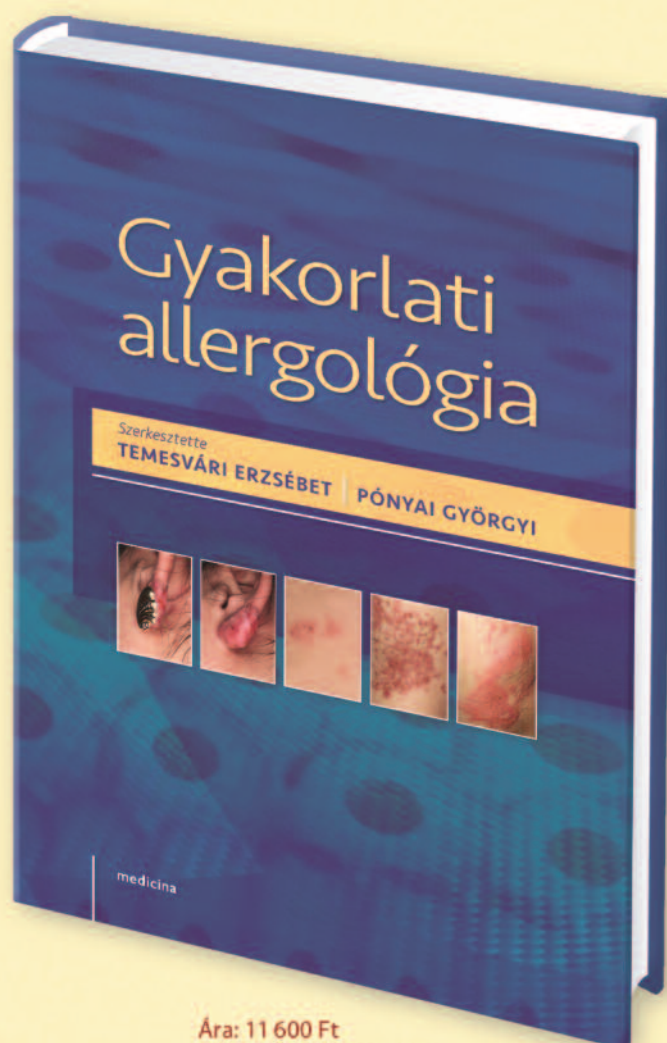
A *Gyakorlati allergológia* című könyv 6 nagy átfogó fejezetből (Immunológia, Elsősorban bőrtünetekkel jelentkező allergiás kórképek, Több szervet érintő allergiás kórképek, Diagnosztika, Genetika, Terápia) és ezen belül 21 alfejezetből tevődik össze.

A munka megírásában 27 kutató, kitűnő klinikus, az allergiás betegeket sok éve ellátó, gondozó, gyakorlott szakember vett részt.

A munka szakkönyv és tankönyv is egyben. Hiánypótló jellegű

a különböző életkorú betegek tüneteinek tárgyalása szempontjából, de a bőrön kívül más szerveket (légutakat, szemet) is érintő interdiszciplináris allergiás betegségek vonatkozásában is. Olvasása során számos új kórképpel ismerkedhetünk meg. A kiváló szakemberek sok-sok éves gyakorlata, tapasztalata (kivizsgálás, terápia, prevenció, tanácsadás stb.) alapján megírt könyv az allergiás kórképek kezelésében is korszerű információkat ad. Ennyire mélyre hatoló, tagolt és átfogó jellegű munka a témában még nem jelent meg Magyarországon. A magas színvonalon összeállított, szerkesztett, esztétikus kiállítású mű szintetizáló jellegű, az alap-, valamint továbbképző oktatás bázisát egyaránt képezi. Kitűnő kvalitásai miatt a könyv minden, allergiás betegek ellátásával foglalkozó orvos figyelmébe ajánlható.

Schneider Imre dr.



Ára: 11 600 Ft

Méret: 202 x 285 mm

Terjedelem: 470 oldal

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



1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618

1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931

4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855

7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720

6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418



Könyvbemutató

Bély M, Apáthy Á: Differential Diagnosis of Amyloid Deposits by Light, Polarization and Electron Microscopy. BP International, 1–253, 2021.

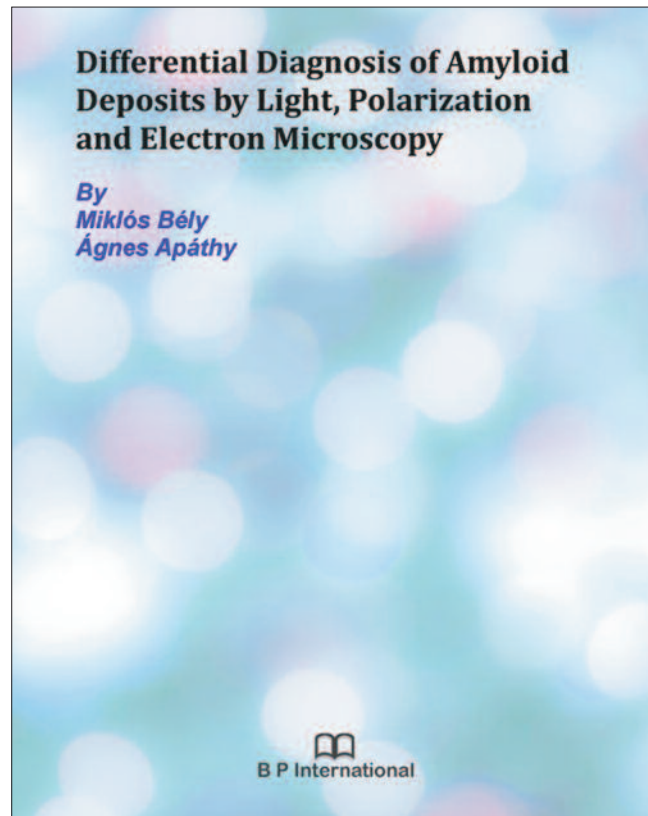
Ez év szeptemberében jelent meg Dr. Bély Miklós és Dr. Apáthy Ágnes tollából az amyloidosis morfológiai megközelítéséről szóló, valóban hiánypótló munka. A XXI. században a genetika, molekuláris biológia előretörése mellett is kiemelten fontos a patomorfológia, melynek a szerzőpár nemzetközileg is elismert szakértője. Az amyloidosis, amely krónikus, senyvesztő, gyakran halálos kórkép, ma is gyakran rejtve marad. A mikroszkópos technikák, így a polarizációs mikroszkópos módszer a diagnosztika első vonalát jelentik. Mivel a különböző amyloidosis-típusok más-más orvosi diszciplínához tartoznak, ez a könyv több orvostudományi területen működő kolléga érdeklődésére tarthat számot.

A könyv 253 oldalas. A bevezetést követően a szerzők két nagy fejezetben tekintik át a szisztémás (generalizált) és a szerv-/szövet-specifikus (lokalizált) amyloidosisok főbb ismérveit. A harmadik fejezet lényegében a Függelék, amelyben döntően metodológiai aspektusokról esik szó.

A könyv három területen hoz olyan újdonságot, amely ki-fejezetten említésre méltó. Elvégezték a Romhányi György által kidolgozott, a polarizációs mikroszkópiához alapvető kongóvörös festési technika optimalizálását, módosítását. Bár lényegében minimális módosításról van szó, de az eredmény sokkal effektívebb, mint ami az eredeti recept alapján várható. A szerzők konzekvensen 1%-os kongóvörös festést használtak egy órán keresztül. (Bevallják, hogy erre a receptúrára véletlenül bukkantak rá, amikor rosszul emlékeztek Romhányi eredeti receptjére). Romhányi 1%-os kongóvöröst használt 10 percre, illetve máshol, nem konzekvens módon, 0,1%-ost 30 vagy 60 percre. Mint a könyvből kiderül, a „véletlenül” módosított receptúra még jobb eredményt adott.

Bevezették a különböző idejű perhangyasavas és KMnO₄ roncsolást. A Romhányi szerint végzett tripszinemésztés teljesen feleslegesnek bizonyult, ezt már Wright is jelezte. Tripszinmésztéssel ugyanis nem lehet standardizálni a módszert, mivel mindig új üveget kellene kinyitni az enzimaktivitás spontán csökkenése miatt. A szerzők megállapításai szerint a KMnO₄ oxidáció, Wright szerint végezve, szintén felesleges, mert önmagában nem alkalmas az említett amyloid típusok elkülönítésére. A perhangyasav önmagában tökéletesen megfelel az amyloidosisok főbb kategóriáinak meghatározására; segítségével nem csak a legfőbb kategóriákat lehet elkülöníteni, hanem a friss és az idült lerakódásokat is, aminek az amyloidosis stádiumának meghatározásában van jelentősége.

Végül, a nem festéses módszernek, amit a szerzőpáros fejlesztett ki, eredetileg a kristálydiagnosztikában van úttörő je-



A kötet borítója

lentősége. A szerzők a könyvben a cerebrális amyloidosisnál használták a következményes, apró lágyulások szépségének bemutatására. Ezt a legegyszerűbb módszert a nagy hisztokémiai könyvek nem is említik. Minden recept csak a megmaradt kristályok kimutatására törekszik, elfelejtve, hogy a legtöbb kristály a beágyazás és a festés alatt oldódik ki. A formalin és a xilol hatása sajnos kiküszöbölhetetlen és megmarad, mert a nem festés módszerét is hagyományos formalinfixált anyagon végzik a deparaffinált metszetek polarizációs vizsgálatával.

Ez a könyv valójában az említett három tétel nagyszámú képpel történő illusztrációja. A könyv minden olyan patológiai osztályon érdeklődésre számíthat, ahol nincs elektronmikroszkóp, illetve nem lehetséges a kimutatott (diagnosztizált) amyloidok aminosav-szekvenálása, vagy a DNS pontmutáció vizsgálat. Emellett az amyloid lerakódásának alapvető törvényszerűsége és folyamata érdekes lehet az amyloidosisok iránt érdeklődő klinikusok számára is.

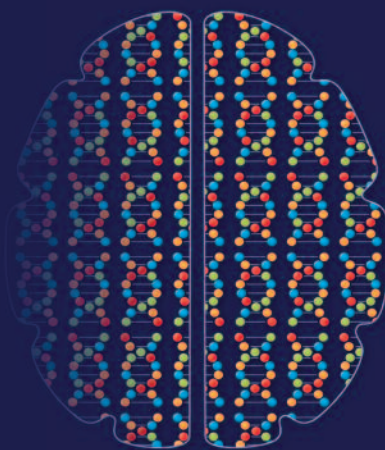
Szekanecz Zoltán

Az intelligenciakutatás a pszichológia páratlan sikertörténete, ugyanakkor – talán pont ezért – ellentmondásos terület is

Ebben a könyvben a szerző arra vállalkozik, hogy magyar nyelven eddig páratlan részletességgel áttekintse az intelligenciakutatás sokszor provokatív, de ma már nehezen megkérdőjelezhető eredményeit. Amellett érvel, hogy az intelligencia létezik, könnyen mérhető pszichometriai eszközökkel, és valós hatással van nem csak iskolai és munkahelyi előmenetelünkre, de egészségünkre és várható élettartamunkra is. Ami azt illeti, sokszor az intelligencia hatása bújik meg a háttérben akkor is, amikor azt látjuk, hogy az emberek társadalmi helyzete is összefügg ugyanezekkel. Az intelligencia egyéni különbségei ráadásul felnőttkorban már főleg genetikai eredetűek – ezt ma már molekuláris genetikai vizsgálatok is igazolják. A közhiedelemmel ellentétben a felnőttkori intelligenciát csak minimálisan vagy egyáltalán nem befolyásolja a családi környezet, amiben felnőtünk, és célzott tréningekkel vagy oktatással is nehéz befolyásolni. Ezek a tények számos etikai dilemmát felvetnek, és sokszor érték támadások azokat a tudósokat, akik beszéltek róluk – a könyv ezzel is foglalkozik. Felhívja a figyelmet egy közelgő válság veszélyére is: az iparosodott világban a természetes kiválasztódás az intelligencia ellen dolgozik, ezért féltő, hogy a közeljövőben egyszerűen nem fognak megszületni azok a jó képességű emberek, akik egy modern társadalmat működtetni tudnak.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *legújabb ajánlata*

UJMA PRZEMYSŁAW PÉTER



IQ, ÖRÖKLÉS, KÖRNYEZET



medicina

Formátum: 165x235 mm
Terjedelem: 300 oldal
Ára: 4600 Ft

Medicina Könyvkiadó Zrt.

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

medicina

medicina

ORVOSOK ÉS KÖRNYEZET

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

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



Útmutató szerzőinknek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Közlemény:

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

Könyvfejezet:

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

Könyv:

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

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

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

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

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

Olumiant & A közös terápia cél¹

4 éves tapasztalattal segítjük a DMARD-ra nem reagáló vagy intoleráns RA-s betegek visszatérését a **napi aktivitásaihoz**^{2,3}

ELÉRHETŐ
TÖBB MINT 60
ORSZÁGBAN
VILÁGSZERTE⁴

- **Szuperior az adalimumab +MTX kezeléssel szemben a 12. héten az RA-BEAM vizsgálatban a betegségaktivitás csökkentésében**
a DAS28-CRP átlagos változása alapján és az ACR20 klinikai válasz elérésében^{3,5}
- **A fájdalom gyorsabb és szignifikáns javulása**
az adalimumab+MTX kezeléssel összehasonlítva az RA-BEAM vizsgálatban^{3,6}
- **Monoterápia lehetősége, napi 1 tablettával**
alkalmazásával³

Hilvanknizbank:

Ötösdiák növekedett alkalmasságai előírásai

[illegible][illegible]

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

Roche

MIKOR KEZDJÜK
EL A RoACTEMRA
KEZELÉST?*

MIOS?

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

RoACTEMRA[®]
tocilizumab

1. RoACTEMRA SmPC, www.ema.europa.eu
2. Gabay C, et al. Lancet 2013; 381: 1541-1550.
3. EMA. Doc Ref EMEA/CHMP/580914/2008. 2008. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000955/WC500059466.pdf Last accessed October 2017.
4. Jones G et al. J Rheumatol 2017; 44(2): 142-146.
5. Dougados M et al. Ann Rheum Dis 2013; 72(1): 43-50.

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

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

Dokumentum zárásának időpontja: 2021.09.10.

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

Roche

További információ:

Roche (Magyarország) Kft.

1112 Budapest, Balatoni út 2/a

Telefonszám: +36 1 279 4500

Email: hungary.medinfo@roche.com

Internet: www.roche.hu

M-HU-00000327