

Mária utcai füzetek



Kiadó: Semmelweis Egyetem ÁOK Szemészeti Klinika,
III. évfolyam. 2017 /1. szám

Felelős szerkesztő: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt
ISSN 2416-240X



Tisztelettel és szeretettel köszöntöm a kiadvány olvasóit!

Immár a 4. száma készült el a nemrégiben újraindított Mária utcai füzeteknek. Jelen kiadványban az uveitissel kapcsolatos új eredményeket foglaltuk össze.

A kiadvány a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika 2017. évi kötelező továbbképzés kurzus előadásait foglalja össze. A közlemények áttekintik az uveitis korszerű diagnosztikus megközelítéseit, kitérnek gyakori és klinikai kérdéseket felvető kórképekre, mint a juvenilis idiopátiás artritiszhez és a Toxoplasma infekcióhoz társuló uveitisek. Kitérünk továbbá a papillitis differenciáldiagnosztikai kérdéseire és a szemészeti eltérések biológiai terápiás lehetőségeire egyaránt.

Köszönjük az AbbVie Kft-nek a kiadvány megjelenetéséhez nyújtott támogatását. Kívánom, hogy minden érdeklődő kolléga és rezidens haszonnal forgassa a Mária Utcai Füzetek 4. számát.

Budapest, 2017. április
Dr. Nagy Zoltán Zsolt
igazgató
SE Szemészeti Klinika

Az uveitis korszerű diagnosztikus és terápiás kérdései

A közlemények a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika 2017.01.28-án elhangzott továbbképző előadásai alapján készültek.

Tartalom:

Czakó Cecília: Uveitisek diagnosztikus algoritmus	5
Dohán Judit: Juvenilis idiopátiás artritiszhez társuló uveitis.	11
Géhl Zsuzsanna: Toxoplasma uveitis.	22
Récsán Zsuzsanna: Papillitis és papillitist utánzó kórképek.	29
Szepessy Zsuzsanna: Biológiai terápia az uveitis kezelésében.	40

Szerkesztette: Dr. Resch Miklós

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
Szemészeti Klinika

1085 Budapest, Mária u. 39.

Telefon: +36 20 825 8472

E-mail: miklosresch@gmail.com

Uveitisek diagnosztikus algoritmus

Algorithmic approach in the diagnosis of uveitis

Összefoglaló közlemény

Czakó Cecília

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt

1. Az uveitisek etiológiája

A Nemzetközi Uveitis Szövetség (IUSG) 2008-ban az uveitiseket etiológiai osztályozásuk szerint fertőző, nem fertőző és Masquerade csoportba sorolta.

Az intraokuláris jelek észlelésekor el kell dönteni, hogy valódi uveitistről van szó, vagy egyéb kórképek kiváltotta gyulladós jelekről (pseudo-uveitisek vagy Masquerade szindrómák). Az utóbbi esetben beszélhetünk malignus megbetegedések (pl. primer intraokuláris lymphoma) vagy egyéb állapotok (pl. trauma, elülső szegmens ischaemia) kiváltotta gyulladásról.

Az uveitisek diagnosztikájánál alapvető jelentőségű a fertőzéses és nem fertőzéses, immunológiai eredet elkülönítése, mert eltérő terápiát igényelnek, és az esetleges immunszuppresszív terápia bevezetése a fertőzéses uveitisek súlyosbodásához, a tünetek fellángolásához vezethetnek. Mind a fertőzéses, mind az immunológiai eredetű csoportban vannak izoláltan szemészeti érintettségű, valamint szisztémás érintettséggel is járó megbetegedések (1. táblázat)

IMMUNOLÓGIAI EREDETŰ**FERTŐZÉSES EREDETŰ****SZEMÉSZETI ÉRINTETTSÉG**

Fuchs iridocyclitis
 Posner-Schlossmann szindróma
 White Dot szindrómák

HSV, VZV, ARN
 Toxoplasmosis
 Toxocariasis

SZISZTÉMÁS ÉRINTETTSÉG

HLA-B27 asszociált uveitisek
 Sarcoidosis
 Behçet kór
 Juvenilis Idiopathias Arthritis
 Vogt-Koyanagi-Harada szindróma
 Sclerosis multiplex

Tuberculosis
 Syphilis
 Lyme kór
 Bartonellosis
 Rickettsiosis
 Leptospirosis

1. táblázat - Uveitisek etiológiája

2. Az uveitisek diagnosztikus algoritmus

Az uveitisek diagnosztikus megközelítésének fontos része az **anamnézis részletes felvétele** (szemészeti és szisztémás tünetek, környezeti faktorkok), a **szemészeti vizsgálaton** kívül a **társszakmák konzílium vizsgálata** (bőrgyógyászati, reumatológiai, gasztroenterológiai, pulmonológiai, immunológiai, fül-orr-gégészeti, neurológiai és fogászati vizsgálat), **képalkotó vizsgálatok** és **labor vizsgálatok** (rutin, infektív és immunológiai szerológiai vizsgálatok) elvégzése, valamint bizonyos esetekben **HLA tipizálás** vezethet a diagnózis felállításához.

Az uveitisek előfordulási gyakoriságának jellemzőit, a környezeti tényezők és az anamnézis felvétel kérdéseit a 2. táblázat szemlélteti.

Életkor	gyerekek	JIA
	fiatal felnőttek	Behçet kór, HLA-B27 asszociált uveitisek
	idősek	Masquerade-szindróma
Nem	férfiak	Behçet kór, spondylitis ankylopoetica, Reiter szindróma
	nők	Rheumatoid arthritis, JIA
Rassz	kaukázusi	spondylitis ankylopoetica, Reiter szindróma
	afro-amerikai	sarcoidosis
	ázsiai	Vogt-Koyanagi-Harada szindróma

Állatokkal történő kontaktus?	macska: Toxoplasmosis, Bartonellosis
	kutya: Toxocariasis
Folyóban, tóban fürdés?	Leptospirosis
Rovarcspés?	kullancs: Lyme-kór
Utazás kontinensen túlra?	Histoplasmosis, West Nile vírus, Tuberculosis
Fertőző kontaktus?	Tuberculosis
	szexuális partnerek (syphilis)

Bőrgyógyászati tünetek	erythema nodosum	sarcoidosis, Behçet kór
	aphták, pseudo-folliculitis	Behçet kór
	herpes labialis	herpes
	erythema migrans	Lyme kór
	vitiligo, poliosis, alopecia	Vogt-Koyanagi-Harada szindróma
Rheumatológiai tünetek	lumbális fájdalom	HLA_B27 asszociált uveitisek
	egyéb ízületi fájdalmak	JIA, RA
Pulmonológiai tünetek	dyspnoe, köhögés	sarcoidosis, tuberculosis
Gasztroenterológiai tünetek	hasmenés, véres széklet	Crohn betegség, ileitis terminalis
Neurológiai tünetek	meningeális tünetek	Vogt-Koyanagi-Harada szindróma
Fül-orr-gégészeti tünetek	hypacusis	Vogt-Koyanagi-Harada szindróma
Nőgyógyászati, urológiai tünetek	aphták	Behçet kór
	herpes genitalis	herpes

2. táblázat – Uveitisek anamnézis felvétele

3. Az uveitisek szemészeti vizsgálata

Az uveitisek leggyakoribb szemészeti tünetei a fájdalom, vörös szem, fényérzékenység, látásromlás, úszkáló homályok észlelése. A réslámpás vizsgálaton a jellegzetes uveitises tüneteken kívül egyes tünetek specifikusak lehetnek bizonyos uveitisek esetén. (pl. stellaris precipitátumok, heterochromia iridis: Fuchs iridocyclitis, diffúz iris atrophia: herpeses iridocyclitis, Koeppe- és Busacca iris csomók: sarcoidosis, tuberculosis). Jellegzetesen magas szemnyomással járó uveitisek a Fuchs iridocyclitis, Posner Schlossmann szindróma, Herpeses uveitis, azonban bármely uveitishoz társulhat szekunder szemnyomásemelkedés. A rutin szemészeti vizsgálatokon kívül (visus felvétel, szemnyomásmérés, réslámpás vizsgálat) a diagnózis felállítását, szövődmények kimutatását segíthetik kiegészítő vizsgálatok elvégzése (macula OCT, fluoreszcein angiográfiás vizsgálat, ultrahang vizsgálat).

4. Vizsgálatok fertőzéses eredet kizárására

Rutin labor vizsgálatok - vérkép, CRP, vörösvértest-süllyedés

Infektológiai szerológiai vizsgálatok

HSV 1, VZV, EBV, CMV ELISA IgG, IgM

Toxoplasma gondii ELISA IgG, IgM (Toxoplasmosis)

Borrelia burgdorferi ELISA IgG, IgM, Western blot (Lyme-kór)

Treponema pallidum RPR, VDRL, FTA-Abs ELISA IgG, IgM (Syphilis)

Quantiferon (Tuberculosis)

Képpalkotó vizsgálatok - mellkas röntgen/CT (Tuberculosis), hasi ultrahang

5. Vizsgálatok immunológiai eredet kizárására

Rutin labor vizsgálatok - vérkép, CRP, vörösvértest-süllyedés

Immunológiai szerológiai vizsgálatok - ANA (JIA), RF (rheumatoid arthritis), c-ANCA (Wegener granulomatosis), anti-dsDNA (SLE)

Képpalkotó vizsgálatok - mellkas röntgen/CT (sarcoidosis), sacroiliacalis röntgen (spondylitis ankylopoetica), koponya MR (sclerosis multiplex)

HLA tipizálás - HLA-B27 (spondylitis ankylopoetica, Reiter szindróma, Crohn-betegség), HLA-A29 (Birdshot chorioretinopathia), HLA-B51 (Behçet kór)

6. Diagnosztikus mintavételek

Diagnosztikus mintavétel egyrészt intraokuláris malignitás gyanúja (Masquerade szindróma), másrészt ismeretlen eredetű, krónikus lefolyású uveitisek esetén jön szóba (atípusos tünetek, a laboratóriumi és szisztémás kivizsgálás nem vezet diagnózishoz, konvencionális terápiára nem gyógyul). A mintavétel történhet a csarnokvízből, valamint az üvegtesti gélből. A mintát infektológiai szerológiai, áramlás citometriai és immunhisztokémiai vizsgálatra küldjük.

7. Összefoglalás:

Az uveitisek diagnosztikájában alapvető fontosságú a fertőzéses és nem fertőzéses eredet elkülönítése a betegségek eltérő terápiája miatt. Az immunosuppresszív terápia bevezetése előtt a fertőzéses eredet kizárása szükséges, hiszen ebben az esetben az immunosuppresszió a betegség súlyosbodásához vezethet.

8. Irodalomjegyzék:

1. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group (IUSG): Clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:1-2.
2. Brézin A: *Les Uvéites*. Société Française d'Ophtalmologie, Paris 2010, Elsevier Masson, ISBN : 978-2-294-71107-7
3. Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, Van Der Lelij A, Lokhorst HM: Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology* 2001;108(2):386-99.
4. Kelkar A: Uveitis classification. *Delhi Journal Of Ophthalmology* 2016;26(4):264-271
5. Becker M, Davis JL. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1096-1105.
6. <http://mguedj.com/Uveites.html>

Juvenilis idiopátiás artritiszhez társuló uveitis

Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis

Dohán Judit

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt

A Juvenilis idiopátiás artritiszhez (továbbiakban JIA) társuló uveitis (továbbiakban JIA-U) a leggyakoribb uveitis entitás gyermekkorban, mely a látásvesztés magas kockázatát hordja magában, ezért kiemelt figyelmet érdemel.

A JIAU inhomogén fogalom, tekintettel a JIA International League of Associations for Rheumatology (ILAR) definíciójára: minden 16 éves kor előtt kezdődött ízületi gyulladás, mely legalább 6 hétig fennáll. Ezért bármilyen, potenciálisan ízületi manifesztációval járó megbetegedés a rheumatoid jellegűtől kezdve a periodikus láz szindrómákon vagy posztinfekciózus folyamatokon keresztül a lymphoma ízületi manifesztációján át széles a kezdetben JIA csoportba sorolható betegségek palettája, melyek diagnózisa a követés során a társuló egyéb tünetek alapján pontosítható. Szűkítve a kört az idiopátiás csoportban maradók között is különbséget kell tenni az uveitis rizikója és prognózisa szempontjából. Ennek a szűrés, követés szempontjából van jelentősége.

A JIA-U megjelenési formája tehát variábilis. A leggyakoribb forma azonban a krónikusan, lappangva zajló anterior uveitis. Természete miatt a késői felismerés látásromlást okozó szövődményekhez vezet. A krónikus aktivitás miatt szükséges tartós szteroid kezelés további funkciócsökkenést okozó mellékhatásokkal jár, ezért korai immunszuppresszív kezelés bevezetése szükséges szteroid „sparing” indikációval. A JIA-U legfontosabb kérdése tehát a korai felismerés és az optimális (korai, agresszív) kezelés.

Epidemiológia

Az összes uveitis eset között 10% a gyermekkori megjelenésű. (1.) A gyermekkori uveitis incidenciája 4.3-6.9/100.000, prevalenciája: 30/100.000 (felnőtt: 95/100.000) (2.)

A gyermekkori uveitisek hátterében a JIA gyakorisága eltérő a közlemények tükrében (15-67%) (3), ennek oka az eltérő diagnosztikus aktivitás, és

az, hogy JIA-ban az uveitis megjelenése megelőzheti az ízületi gyulladást. A JIA-val diagnosztizált gyermekek között az uveitis előfordulása változó a JIA típusától függően: ANA poz. oligoarthritisben: 30 %, polyarthritisben 5%, szisztémás JIA-ban 0-1% (4).

A JIA-U megjelenése két életkori csúcstot mutat, egyet 6 éves kor előtt, és egyet a korai pubertás korban (5).

A JIA-U megjelenését illetően zömében krónikus vagy visszatérő anterior uveitis (68.3 %), de lehet indolens akut anterior (16.2 %), vagy panuveitis (3.5 %) (a Standardizált Uveitis Nomenclatura terminológiájának megfelelően) (6).

JIA-ban az uveitis kialakulásának és prognózisának számos rizikófaktora van, mint az érintett ízületek száma, az ANA pozitívitas, a korai betegség kezdet, a női nem, a HLA B27 illetve RF pozitívitas.

Az ízületi gyulladást egy tanulmány szerint átlagosan 1.8 év elteltével követte az uveitis indulása. Az uveitis azonban lehet szimultán megjelenésű, vagy megelőzheti az ízületi gyulladást. (3) A két érintett támadási ponton az aktivitás nem mindig párhuzamos, de minden esetben rizikót jelent a másik oldal aktivitása.

Patogenezis

A JIA-U patogenezise nem pontosan tisztázott, de öröklött tényezők (HLA összefüggés, nem-mendeli öröklésen alapuló családi halmozódás), valamint epigenetikai tényezők egyaránt szerepet játszanak benne. A szem belső autoantigénjei ellen induló folyamatban T- és B-sejtek egyaránt részt vesznek, túlnyomó részt képviselnek a CD4+ (Th1 és Th17) limfociták, melyek az autotolerancia mechanizmusok csökkentése révén vezetnek autoimmun folyamathoz. Az adaptív immunrendszer mellett az immunrendszer veleszületett részének aktivitása is szerepet játszik a gyulladás kialakulásában.(7)

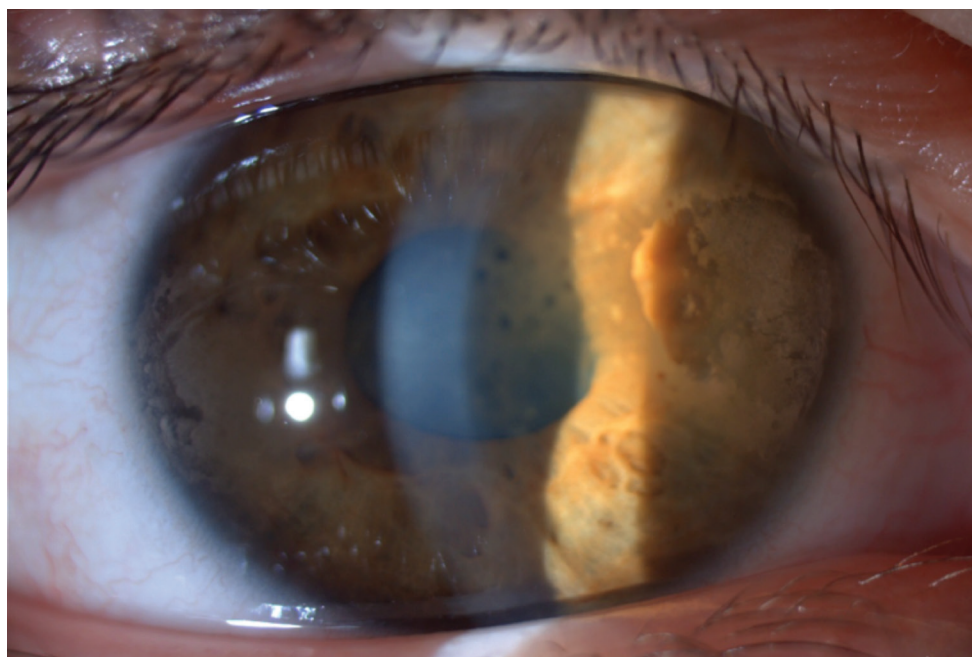
Klinikai megjelenés

A krónikusan aktív uveitiszre jellemző az egy-, vagy inkább kétoldali (szimultán, aszimmetrikus vagy alternáló) aktivitás, amely kezdetben nem okoz panaszt, kevés sejtet látunk, de a folyamatos gyulladás miatt a vér-szem gát károsodásával a csarnok fehérje koncentrációja megnő (Tyndall jelenség), és szövődményekhez vezet. Az első vizsgálatig eltelt idő átlagosan 5 év! (4) Ezek miatt leggyakrabban már az első vizsgálat alkalmával idült szövődményeket

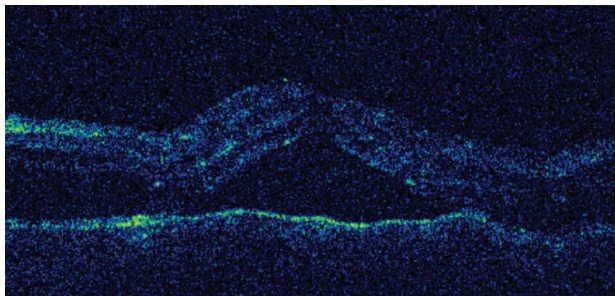
találunk. A gyulladás a gyermeknek nem okoz panaszt, nem veszi észre, vagy ha érzékeli is a gyulladás jeleit, nem, vagy már későn szól. A krónikus aktivitás az esetek 60-80%-ára jellemző, és átlagosan 3 hónapos folyamatos gyulladást jelent. (4) Az akut indolens uveitisben hevesebb a gyulladós folyamat, ennek ellenére gyermekkorra jellemzően nem jár fájdalommal. A harmadik lehetőség a ciliaris pírral, fényérzékenységgel, szemfájdalommal járó akut anterior uveitis, mely – gyermekkorban leginkább – az enthesitis asszociált artritisz formájában jelentkező, később spondylartritiszekhez társuló forma.

Szövődmények

30%-ban már első jelentkezéskor fennállnak. Leggyakoribb szövődmény a szürkehályog (64%), synechiák (56%), az opacitas zonularis (46%), és a cisztoid macula ödéma (35%).

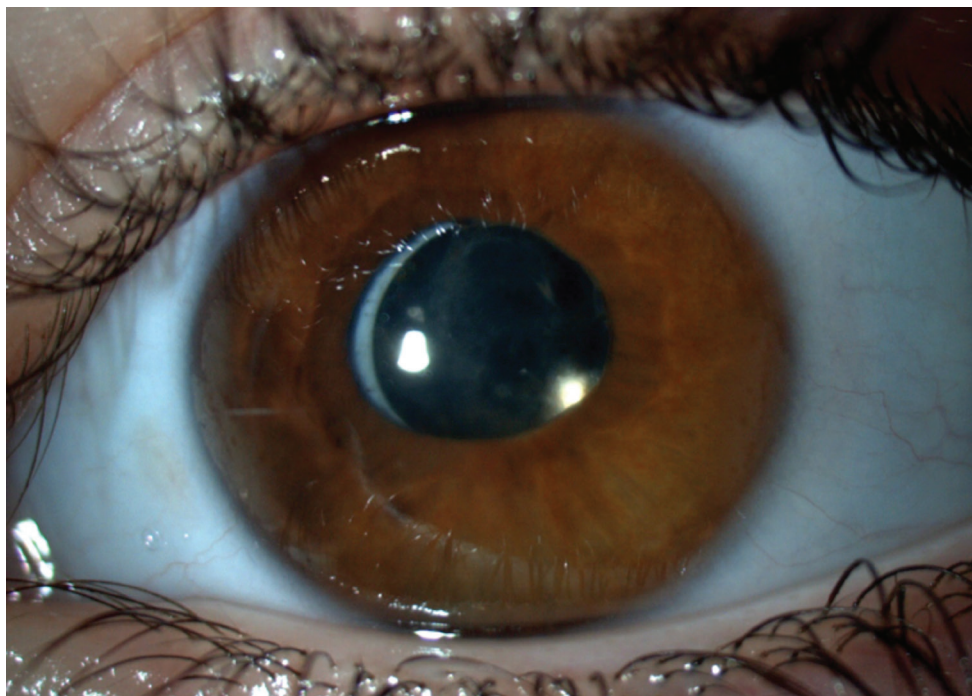


1. ábra. Opacitas zonularis a cornea felszínén; krónikus aktivitás a csarnokban, a csarnokvíz opaleszkálása a vér-szem gát károsodása révén megemelkedett fehérje koncentrációt jelzi; a pupilla kissé szabálytalan, letapadt; a ciliaris pír hiányzik



2. ábra. Kifejezett cisztoid maculaoedema a retina emelkedésével 5 éves fiúgyermeknél, aki mindkét szemén 0.2 visussal, opacita szunlarissal és secludált pupillával érkezett az első vizsgálatra. A képminőség JIA-U-ben szenvedő gyermekeknél a szövődmények, a törőközegek borúsága miatt jellemző OCT képalkotás korlátait demonstrálja.

A szemnyomás lehet emelkedett az aktív, trabeculumot érintő gyulladás, valamint a sejtek okozta másodlagos zárt zug miatt, mely esetben az intenzív szteroid kezelés rendszerint elegendő lehet a szemnyomás rendeződéséhez. A tartós szteroid kezelés másodlagos glaucomához (25%) vezethet. A szteroid kezelés esetén szemnyomás emelkedés szempontjából nem az alkalmazott dózis, hanem a szteroid kezelés időtartama számít. (megj.: ezért jár mindenképpen szemnyomás emelkedéssel az intraocularis szteroid implantátumok alkalmazása az időegységre jutó alacsony koncentráció ellenére.) A hypotonia (25%) lehet a corpus ciliare akut gyulladása miatt, mely szintén az intenzív szteroid kezelésre rendeződik. Lehet alacsony a szemnyomás a corpus ciliare végleges károsodása következtében, ez phthisis bulbihoz vezet. Gyermekkorban a szürkehályog műtétet követően uveitises gyermekeknél gyakoribb az utóhályog kialakulása, a hátsó capsulotomia ellenére is.



3. ábra. Secunder homály kialakulása JIA-U okozta szürkehályog hátsó capsulotómiával végzett műtétje után

A szolubilis gyulladáscsökkentő mediátorok hatására gyakori az elülső uveitis mellett cisztoid macula ödéma, a peripapillaris idegrostréteg ödémája, és az epiretinális membrán képződés. Gyermekkorra jellemző szövődmény a deprivációs amblyopia, illetve a - cicloplegicumok alkalmazása miatt kompenzálatlanul váló - hypermetropia okozta amblyopia, és a következményes kancsalság.

Ezek önmagukban is rossz prognosztikai jelei a JIA-U-nek (9)

A prognózis egyéb rizikótényezői: a betegség korai életkorban való megjelenése, ha az uveitis megelőzi az artritist, ha az artritisz és az uveitisz indulása között kevesebb mint 6 hónap telt el, ha az uveitis kezdetben már magas aktivitást mutat, ha az aktivitás tartósan fennáll, ha a látóélesség az első vizsgálatkor rosszabb mint 0.3, ha már az első megjelenéskor szövődmények állnak fenn (ez az esetek 45%-át is elérheti). A kimenetel annál jobb, minél hamarabb kerül a beteg uveitis centrumba, és rosszabb a kimenetel a nem uveitis centrumban gondozott esetekben. (4)

Szűrés

A legjobb vizuális eredmény elérésének alapja a korai felismerés, mely a betegség lappangó jellege miatt, a panaszmentes esetben is rendszeresen végzett szűréssel érhető el. A szűrésre vonatkozó ajánlást multicentrikus tanulmány során felmért epidemiológiai jellegzetességek alapján dolgozták ki. Bár létezik más ajánlás is (8), tekintve, hogy minimális a különbség, alább az ILAR beosztáson alapuló német ajánlást (Heiligenhaus) mutatjuk be (9):

JIA alcsoport	ANA pozitívitas	JIA kezdete (életkor)	JIA fennállása (időtartam)	vizit intervallum
OA, RF-PA, PsA, AO	pozitív	<= 6 év	<=4 év	3
			>4 év	6
			>7 év	12
	negatív	>6 év	<=2 év	6
			>2 év	12
			<=6 év	6
		>6 év	>4 év	12
				12
ERA				12
RF+PA, sziszt. JIA				12
JIA+Uveitis				aktivitástól függ

1. táblázat: Uveitis szűrési ajánlás JIA-ban (10)

(OA: oligoartikuláris forma, RF-PA: reuma faktor negatív poliartikuláris forma, PsA: psorázis-asszociált artritisz, AO: egyéb krónikusan aktív artritisz, ERA: entezitisz-asszociált artritisz, RF+PA: reumafaktor pozitív poliartitisz, sziszt.JIA: JIA szisztémás érintettséggel)

Kezelés

A kezelés célja az aktuális gyulladás gátlása, a gyulladásos szövődmények megelőzése, a gyulladás mentesség fenntartása, és a gyógyszer mellékhatások lehető legteljesebb elkerülése (sejtmentes elülső csarnok). (11) Ez nem mindig érhető el, ezért a folyamatos, részben terápia rezisztens esetekben a célt a 0.5+-nál nem magasabb aktivitásban lehet megjelölni.

Kezelés indítása nem halasztható aktív uveitis esetén. Első vonalbeli kezelés anterior uveitisben a lokális szteroid alkalmazása. A NSAID terápia monoterápiában nem bizonyult hatásosnak akut anterior uveitisben. Szisztémás szteroid kezelés indokolt, ha a helyi kezelés nem elegendő hatású (az aktivitás emellett sem csökken 0.5+ vagy az alá) szteroid függő (szteroid elhagyásakor relabál), vagy két oldali magas aktivitású (>2+) és szövődményes. Szisztémás immunszuppresszív kezelést kell bevezetni, ha a lokális kezelést ennek ellenére sem lehetett elhagyni 3-4 hó után, ha szisztémás szteroid kezelés mellett is aktív a gyulladás, ha a szteroid kezelés csökkentésekor az aktivitás újra fellángol, ha a kezelés mellett új szövődmények jelennek meg, vagy szteroid kezelés mellékhatásai jelentkeznek. A gyulladásos aktivitás súlyossága esetén korábban is bevezethető az immunszuppresszív kezelés. Az immunszuppresszív kezelés nem mindig teszi lehetővé a szteroid teljes elhagyását, de a fellángolások gyakoriságát és mértékét, a szteroid igényt csökkenti, így a hosszú távú kimenetelt pozitívan befolyásolja. A német ajánlás elsőként választandó szerként a metotrexátot és az azathyoprint javasolja. Amennyiben ez 4 hónap alatt nem hoz eredményt, úgy második vonalbeli terápiára javasolt váltani, vagy kombinált immunszuppresszív kezelést kell indítani. Második vonalban a cyclosporinA-t illetve a biológiai terápiát (TNF alfa gátlók, elsősorban adalimumab, hatástalanság vagy hatásvesztés esetén infliximab, tocilizumab) kell mérlegelni. A JIA-ban reumatológiai indikációval gyakran indított etanercept uveitisben nem mutatott kellő hatékonyságot. (12)

A szervült szövődmények (synechiák, opacitas zonularis, szervült maculaödéma nem képezik a gyulladáscsökkentő kezelés indikációját, ezzel szemben viszont bármilyen műtéti tevékenység esetén perioperatív időszakban az aktivitásmentesség fenntartása igen.

A legnehezebb, mind máig nem tisztázott kérdés az immunszuppresszív kezelés alkalmazásának hossza. Egyes tanulmányok szerint az aktivitásmentesség elérésétől számítva két további évig javasolt fenntartani a methotre-

xate kezelést. A kezelés felfüggesztését követően átmenetileg szorosabban kell kontrollálni a beteget.

Sok esetben tartós lehet a remisszió, a JIA (kiéghet) az esetek 40-60%-ában. A JIA-U azonban az eseteknek csak a felében válik aktivitásmentessé hosszú távon. Az esetek másik felében a gyulladásos aktivitás áthúzódik, vagy újra fellobban a biológiai terápia ellenére. (13)

Uveitisben műtéti indikációt csak a látásjavítás reális célja jelenthet, esztétikai indikációval végzett műtét ellenjavallt. Minden műtét (a szemfelszíni műtétek: abrasio, fototerápiás keratektomia, vagy kancsalság elleni is) provokálja a gyulladás fellángolását, ezért műtétet csak tartós (legalább 3-4 hó hosszan) aktivitásmentesség esetén szabad tervezni.

Az opacitas zonularis általában az abráziót követően recidivál. Uveitisben szürkehályog műtét elvégzése gyermekkorban microincision technikát, és a leggyakorlottabb operatórt igényli. Lencse implantáció iskolás kortól javasolt. A műlencsék között az első évben jobb eredmények mutatkoznak a heparin-fedett lencsékkel, de egy évnél hosszabb idő elteltével nem mutatkozik szignifikáns különbség a másodlagos hályog képződés tekintetében. A gyulladás vagy szteroid kezelés miatt kialakult glaucomában a konzervatív kezelés többnyire időleges eredményt hoz csak. A műtéti megoldás szükségessége esetén a trabeculectomiát mitomycin C-vel javasolt kombinálni, vagy shunt-inplantáció javasolt.

Cisztoid maculaödéma fennállása esetén szisztémás szteroid kezelés szükséges, mely lokális parabulbaris szteroid injekcióval és szisztémás acetazolammal egészíthető ki. Gyermekekben az intraocularis depo-szteroid kezelés, VEGF-gátló kezelés off label.

Prognózis

A JIA-U a felnőttkori gyulladásokkal összehasonlítva rosszabb prognózisú. Az esetek harmadában egy vagy mindkét szem gyengén látásához vagy akár vakságához vezet.

A SITE tanulmány rámutatott, hogy a szisztémás immunszuppresszív kezelés korai bevezetése jelentősen javíthatja a prognózist. (15)

Összefoglalás

A JIA-U esetén szemész és reumatológus, gyermekgyógyász interdiszciplináris együttműködésére van szükség a betegség optimalizált kezeléséhez. Az összességében rossz prognózis miatt a látásvesztés esélye a korai diagnózist szolgáló szűréssel, és a centrumban történő, korai, agresszív kezeléssel biztosítható.

Gyermekkorban kiemelt fontosságú a szteroid kezelés mellékhatásainak kivédése: sűrű kontrollal titrálni kell a szükséges de minimális idejű helyi kezelést, és a szisztémás szteroidok gyermekkorban fokozott veszélyét immunszuppresszív báziskezelés korai bevezetésével.

A szövődmények kezelésekor kizárólag látás érdekében indikált, jól előkészített, tartósan aktivitásmentes állapotban végzett műtét minimál invazív technika, és gondos perioperatív kezelés szem előtt tartása nélkülözhetetlen. Az uveitises beteg gondozása komplex feladat, etikátlan a műtétet a további gondozás lehetősége és vállalása nélkül elvégezni.

1. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):676–80.
2. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(1):84–8.
3. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS.* 2008;12(6):539–45.
4. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology.* 2005;112(7):1287–1292.
5. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, Kotaniemi K, Minden K. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21(3):180–91.
6. Hoeve M, Kalinina Ayuso V, Schalijs-Delfos NE, Los LI, Rothova A, de Boer JH. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6):852–6.

7. Kalinina Ayuso V, Makhotkina N, van Tent-Hoeve M, de Groot-Mijnes JDF, Wulffraat NM, Rothova A, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: the known and unknown. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(5):517–31.
8. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, Royal College of Ophthalmology. Guidelines for screening for Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis. 2006. <http://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20Guidelines%20for%20Eye%20Screening%202006.pdf> Accessed 4 Jan 2016
9. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology.* 2007;46:1015–1019.
10. Heiligenhaus A, Minden K., Föll D., Pleyer U.: Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(6): 92–100.
11. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(3):509-16.
12. Heiligenhaus A, Michels H, Schumacher C, Kopp I, Neudorf U, Niehues T, Baus H, Becker M, Bertram B, Dannecker G, Deuter C, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Gaubitz M, Gerdes G, Horneff G, Illhardt A, Mackensen F, Minden K, Pleyer U, Schneider M, Wagner N, Zierhut M, German Ophthalmological Society., Society for Childhood and Adolescent Rheumatology., German Society for Rheumatology. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012; 32(5):1121-33.
13. Vidqvist KL, Malin M, Varjolahti-Lehtinen T, Korpela MM *Rheumatology (Oxford)*. Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. 2013; 52(11):1999-2003.
14. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE, Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Research Group. Risk factors for loss of visual acuity among patients

with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology*. 2013; 120(1):186-92.

Toxoplasma chorioretinitis Ocular Toxoplasmosis

Dr Géhl Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt

A leggyakoribb fertőzések eredetű uveitis kórokozója a *Toxoplasma gondii* parazita, protozoon. Végleges gazdája a macska, míg köztigazda az ember, egyéb emlős-, vagy madárfélék lehetnek. Előbbiben zajlik a szexuális szaporodási fázis, míg utóbbiban az aszexuális. A macska belében a szöveti cystából oocysta (megtermékenyített petesejt) lesz, mely székellettel a környezetbe kerül, és néhány napon belül fertőzővé válik. Ez bekerülve egy köztigazdába, annak gyomor-bélrendszerében az emésztőenzimek az oocysta falát feloldják, és aktív organizmusok szabadulnak fel. Itt az aszexuálisan szaporodási fázis során a vékonybél fal epithel sejtjeibe hatolnak és tachyzoitá alakulnak. Ez tulajdonképpen a fertőző forma, ami aszexuálisan könnyen és gyorsan szaporodik, egyszerű sejtosztódással. A tachyzoit bélből vérrel (enyhe influenzaszerű állapottal, nyirokcsomó megnagyobbodással kísérvé) jut el különböző szervekbe (főleg szem, agy), ahol szaporodása során sejtpusztulást okoz. A gazdaszervezet sejtjei ezalatt megduzzadnak, majd szétpukkannak. Ekkor kb. 100 parazita szabadul fel, és fertőzi meg a környező sejteket.

Immunhatás alatt szöveti cysta lesz, melyben sok bradyzoit alakul ki. Ez a nyugvó forma, az immunrendszer számára nem felismerhető. A szöveti cisztákból recidívák során időről időre tachyzoitok szabadulnak fel és gyuladást okoznak.

Epidemiológia:

Többféle fertőzési útvonal ismert. Az ember fertőződhet macskaürülékkel fertőzött étellel (oocysta), nem megfelelően megfőzött hús (szöveti cysta), és lehet a fertőzés transzplacentáris, veleszületett. Ekkor a tachyzoitok átvándorolnak az akutan fertőzött anya placentáján, és megfertőzik a magzatot. Egyes földrajzi területeken (pl. Brazília) kontaminált vízhálózattal fertőződik a lakosság nagy része.

Korábban azt feltételezték, hogy a szem congenitális infekció során fertőződik, ma már egyre több adat utal arra, hogy az esetek többségében szü-

letés után szerzett infekcióról van szó. Bárhogy is történt a fertőzés, minden esetben recidívára hajlamos. A toxoplasma a hátulsó uveitisek leggyakoribb oka. Általában egyoldaliak a tünetek, a kétoldali megjelenés kongenitális infekcióra utal.

Gyermekkorban szerzett fertőzés évek múlva, akár felnőtt korban válhat szimptomatikussá.

Szeroprevalenciája a földrajzi helytől függően nagyon eltérő (10-80%), Közép-Európában 30-50%-ra tehető.

A szem toxoplasmosisa talaján kialakult uveitis leggyakrabban a 20-40 év körül jelentkezik. Idősebb embereknél sokszor súlyosabb formában.

Kongenitális infekció akkor következhet be, ha az anya primer fertőzése a terhesség alatt történik és a toxoplasma transzplacentárisan a magzatba jut. Csökkent immunitású betegnél krónikus gyulladás reaktivációja során is előfordulhat vertikális transzmisszió.

A terhesség kései szakaszában nagyobb a magzati fertőzés rizikója, ugyanakkor a súlyos szervkárosodás lehetősége a korai szakban nagy: szürkehályog és súlyos anterior uveitis kísérheti.

A kórkép diagnosztikája elsősorban klinikai kép alapján történik.

Toxoplasma uveitis klinikai jellemzői:

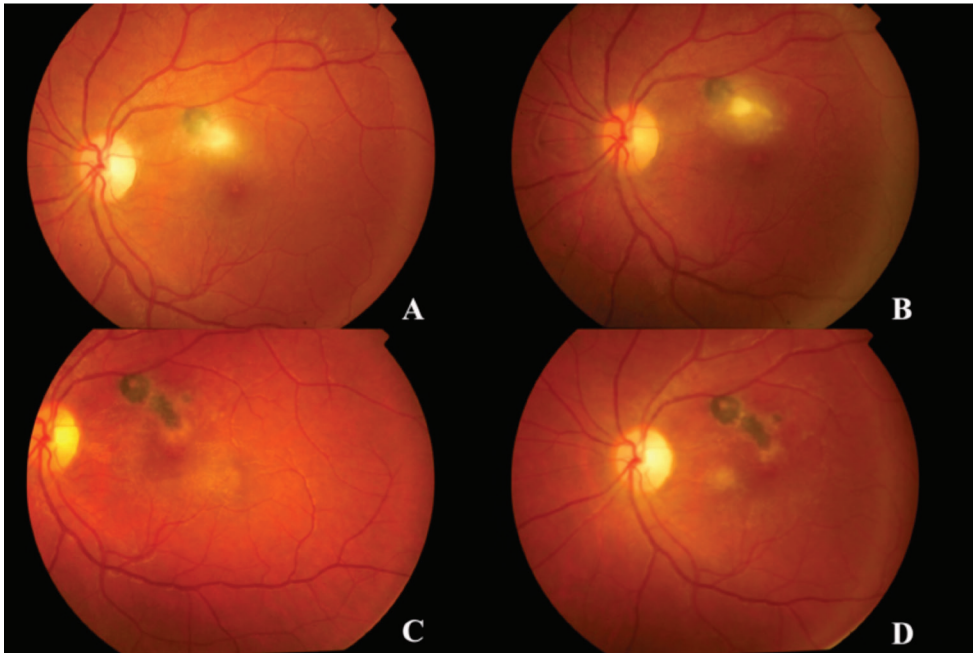
Tünetek: úszkáló homályok, látásromlás, vörös szem és fájdalom anterior uveitis esetén, látótér kiesés, színlátás zavar (papillához közeli heg), heg méretének megfelelő scotomák.

Klinikai kép: Általában jellemző szemfenéki képpel jár, mely alapján akár egyéb kiegészítő vizsgálat nélkül is felállítható a diagnózis.

Bolyhos, vattaszerű fehér retinalézió a fokális nekrotizáló retinitisnek, chorioretinitisnek megfelelően. Jellemzően egy korábbi, részben pigmentált heg szélénél alakul ki a friss lézió (szatellit lézió). Fölötte az üvegtestben gyulladással homály (haze), ezen keresztül a gyulladással terület, mint „fény-szóró a ködben” mutatkozik. Enyhe vagy akár súlyos anterior uveitis kísérheti, mely lehet granulomatózus, és magas szemnyomással kísért.

Kifejezett első szegmentum gyulladás esetén a szemfenéki kép rejtve maradhat. Ha ereket érint a gyulladással terület, gyakran alakul ki retinális vasculitis, de láthatunk behüvelyezett ereket a léziótól távolabb is.

A nekrotizáló gyulladás a retina pusztulásával jár, területén heg alakul ki, később pigment halmozódik fel. (1. ábra)



1. ábra: Toxoplasma chorioretinitis szemfenéki képe. A: a korábbi pigmentált heg centrális széle mentén recidíva, B: a friss góc hegesedése, C: 15 hónappal később a korábbi aktív góc már heges stádiumban, ennek centrális széle mentén ismét aktivitás, D: majd a még centrálisabban megjelenő szatellit góc.

Látásromlás okai: gyulladás a macula területében, látóideg érintettség, súlyos vitritis, látóhártya leválás, CNV, kései szövődményeként szürkehályog, zöldhályog, hátsó pupilláris letapadás.

Toxoplasma csökkent immunitású betegeknél:

Csökkent immunitásúak a szervtranszplantált, daganatos, autoimmun betegség miatt immunszuppresszív kezelés alatt álló betegek, AIDS-esek.

Az egészséges immunrendszerű betegeknél jellemző képnél sokkal súlyosabb, fulminánsabb lefolyás. *Klinikai kép:* multifokális, kiterjedt nekrotizáló területek, kétoldali folyamatos, sokszor minimális gyulladásos reakcióval kísérve.

xDiagnózis:

1. Elsősorban klinikai kép alapján történik.
2. Szerológia: vérből antitest kimutatás. ELISA (szenzitivitás és specificitás teszt függő). Az IgG pozitivitás korábban lejajlott fertőzést jelez, ennek pozitivitása önmagában nem elég a *Toxoplasma uveitis* diagnózis felállításához.

A toxoplasma ellenes IgG antitestek a fertőzés után 1-2 héttel alakulnak ki. Negatív IgG kizárja a toxoplazma fertőzést immunkompetens személyben. Ugyakkor IgG pozitivitás negatív IgM mellett csupán korábban zajlott fertőzést jelent, nem pedig aktív gyulladást. Az IgM szintén 1-2 hét után jelenik meg és 6-9 hónap múlva eltűnik, de akár évekig emelkedett maradhat. A szerologia eredmények önmagukban nem diagnosztikus értékűek. Ha nem vágnak egybe egyéb vizsgálati eredményekkel, javasolt a szerologia megisméltése 2-3 hét múlva.

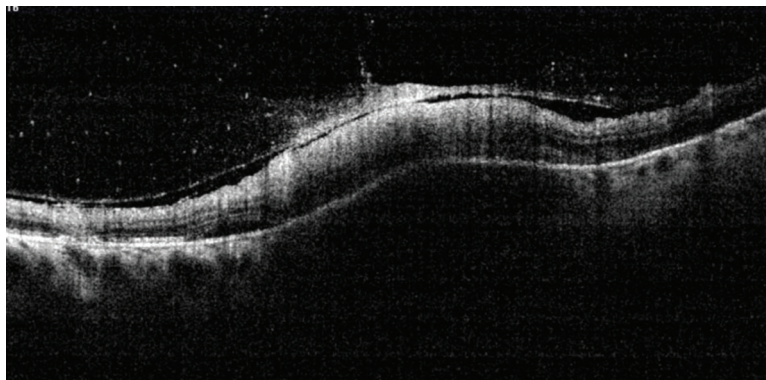
Csökkent immunitású betegeknél az IgG és IgM aktív gyulladásban is negatív lehet. Ekkor a klinikai kép alapján illetve megerősítő vizsgálatokkal (mint szemmintából történő antitest kimutatás, vagy kórokozó kimutatással (PCR)) történhet a diagnózis.

Transzplacentáris transzmisszió: Endémiás területen hasznos a terhességet tervező nők szűrővizsgálata. Ha IgG pozitív, korábban zajlott a fertőződés, a magzati fertőzés nem valószínű. Ha az anya IgG negatív, fertőzésre fogékony, a terhesség alatt a szűrővizsgálat megisméltése javasolt illetve a preventív intézkedések szigorú betartása.

IgG aviditás teszt: Ha IgG és IgM pozitív, megmutathatja mikor történt a fertőzés. Magas IgG aviditás az első trimeszterben: a fertőzés a fogantatást megelőzően zajlott (a magas aviditású IgG megjelenéséhez 3-4 hónap szükséges).

3. Szemmintából (csarnokvíz, vagy üvegtest) antitest kimutatás (Goldmann-Witmer koefficiens (GWC)), vagy PCR vizsgálattal toxoplasma DNS kimutatás. A GWC segítségével a lokális és a szisztémás, vagyis vérből mért antitest szintet hasonlítjuk össze. A PCR vizsgálatot egyesek nem tartják túl szenzitívnek immunkompetens betegeknél, értéke széles skálán mozog az alkalmazott technikától függően. A specificitása ugyanakkor 100% mindkét betegcsoportban. Immunkompetens egyénben a GWC szenzitívebbnek mutatkozott, de ennek rutinszerű elvégzése jelenleg Magyarországon nem történik.

4. SD-OCT: rutinszerűen nem szükséges. Jellemző elváltozások: akut szakban a neuroretina szerkezetének felbomlása, megvastagodása, hyperreflektivitása, fotoreceptor diszrupció, RPE elemelekedés. A preretinális üvegtestben hyperreflektív pöttyök a vitritisnek megfelelően. Hátsó üvegtesti határhártya részleges leválása és megvastagodása.



2. ábra: Aktív toxoplasma góc OCT felvétele: preretinális gyulladós sejtek az üvegtesti térben, a góc fölött levált üvegtesti határhártyán kicsapódó precipitátumok, felbomlott retinaszerkezet, subretinális exsudátum a góc mellett.

Kezelés

Nem minden esetben szükséges. Spontán javulást mutathat heteken (4-8 hét) belül. Kezelés akkor javasolt, ha a gyulladós a centrális területet (macula, látóideg) érint, ha nagy kiterjedésű, intenzív a gyulladás masszív vitritissel, vagy nagy ereket érint.

Nincs egyértelmű tudományos bizonyíték egy szer használatára vonatkozóan sem. Irodalmi ajánlások:

1. *pyrimethamine és sulfadiazine* (+folinsav) kombinációja: világszerte legáltalánosabban használt, szinergista hatással bírnak.

2. *trimethoprim-sulfamethoxazole*: biztonságos, hatékony, recidíva megelőzésre is ajánlott. Folsav metabolizmust gátolja, csontvelő szuppressziót okozhat. Kiindulási labor (vérkép, máj, vese) után, gyakori labor kontroll mellett érdemes alkalmazni. Profilaktikus adása javasolt gyakori súlyos recidívák esetén, illetve ha egy esetleges recidíva a centrumot veszélyeztetné, súlyos látásromlást okozna.

3. *clindamycin*: a szem szöveteiben koncentráódik, át tud hatolni a szöveti ciszta falán. Általában a klasszikus pyrimethamine és sulfadiazine kezelés mellé ajánlják adjuvánsként.

4. Irodalmi említések: spiramycin, tetraciklin, azithromycin, clarithromycin, atovaquone.

Intraoculáris kezelés: clindamycin és dexamethasone. Hasonló eredmények, mint szisztémás th esetén, kevés mellékhatás, jobb szöveti hasznosulás, kevesebb kontrollvizsgálat, kontroll labor. De csökkent immunitásúaknál szükséges a szisztémás kezelés (másik szem, központi idegrendszeri komplikáció megelőzés). Szteroid: Immunkompetens személyeknél alkalmazhatunk sztreoidot, de sosem önállóan, kizárólag antimikróbás kezelés mellett, ha ezt a gyulladás aktivitása megkívánja. Az antimikróbás kezelés megkezdését követő kb. 3. naptól adjuk, nem túl magas dózisban.

Anterior szegmens érintettség esetén szemcsepp kezelés javasolt (szteroid és cycloplegia).

A kezeléssel kontrolláljuk az akut gyulladást, de teljesen eliminálni a szervezetből a kórokozót nem tudjuk.

Csökkent immunitású betegeknél mindig kell antimikróbás kezelés, de nem javasolt szteroid adása. Ugyanakkor tartós antimikróbás kezelés javasolt a recidíva megelőzése céljából.

Kezelés *terhesség alatt*: Ha friss fertőzésről van szó, a placentáris transmissio veszélye fennáll. Ha a kismama fertőzése a fogantatást megelőző 6 hónap illetve 18. gesztációs hét között történt: spiramycin kezelés javasolt. Ez nem megy át a placentán (nem teratogen), a placentában felhalmozódva akadályozza a vertikális transzmissziót. Ha a kismama fertőzése a 18. gesztációs hét után történt, kaphatja az általában alkalmazott antimikróbás kezelést (házánkban clindamycin).

Prevenációs javaslatok: Kézmosás evés előtt. Ne egyen mosatlan zöldséget, gyümölcsöt. Ne igyon pasztőrözetlen, forralatlan tejet. Ne egyen nyers, nem kellően megfőzött húst. Nyers hússal való munka után alapos, mosószeres konyhai eszköz tisztítás, kézmosás. Kertészkedés kesztyűben, illetve utána alapos kézmosás. Homokozót lefedni. Csapvíz nem mindenhol iható (endémiás területek). Macskaalom ürítés, tisztítás naponta, terhes és csökkent immunitású személy ne tisztítsa.

Irodalom

1. <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/>
2. Nussenblatt RB: Ocular Toxoplasmosis. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM, editors. Uveitis. Fundamentals and clinical practice. 4th ed. Elsevier; 2010.
3. Pavesio C.: Toxoplasmosis and parasitic infections. EUPO Course Book, 2015, 9 71-83.
4. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, Toribio JM, Nascimento MA, Arieta CE.: Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Placebo to Reduce the Risk of Recurrences of Toxoplasma Gondii Retinochoroiditis: Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:762–766.
5. Kim SJ, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Ip MS, Recchia FM.: Interventions for Toxoplasma Retinochoroiditis. *Ophthalmology*, 2013;120:371–378.
6. Ozgonul C, Besirli CG: Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis *Ophthalmic Res.* 2017;57(1):1-12.
7. Nath R, Guy E, Morrison A, Kelly SP: Toxoplasma retinochoroiditis in pregnancy: Using current evidence to inform management. *Clin. Ophthalmol*, 2009;3:657-61.

Papillitis és papillitist utánzó kórképek

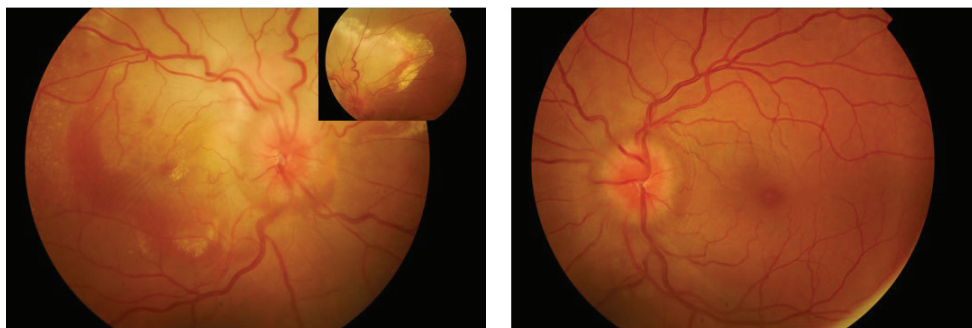
Papillitis and pseudopapillitis

Récsán Zsuzsa

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika
Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt

Valódi papilla duzzanat, oedema akkor alakul ki, ha az axonalis áramlás a lamina cribrosa területében akadályozott. Számos kórfolyamat vezethet valódi oedemához és számos eltérés utánozhatja ezt az állapotot (l. 1. táblázat) A papilla oedema speciális formája a pangásos papilla, amikor a háttérben intracranialis térszűkítő folyamat áll.

Korai szakban a papilla oedema jellegzetes szemfenéki képe a következő: a peripapillaris idegrost réteg elmosódottsága, különösen alul és felül; a kis erek (típusosan az arteriolák) szegmentális fedettsége a papilla szélén, ahogy elérik, vagy éppen keresztezik azt. Tovább haladva az időben, ahogy a papilla oedema teljesen kifejlődik, a papilla körüli idegrost rétegben vérzések, infarktuszok (gyapottépés góc) figyelhetők meg; kemény exsudatumok alakulhatnak ki, melyek néha a macula körül vagy a macula nasalis részén csillagfigurát („star figure”/ „Sternfigur”) mutathatnak; subhyaloidealis vérzés jelentkezhet, mely betörhet az üvegtestbe. Hosszú hónapokig fennálló papilla oedema esetén a vérzések és az exsudatumok felszívódnak. A kezdeti hyperaemiát szürke vagy sárga atrófiás megjelenés váltja fel. Neovascularis membrán, subretinalis folyadék és vérzés alakulhat ki. A papilla felszínes rétegeiben drusenszerű kemény exsudatumok jelenhetnek meg. A peripapillaris retinalis érhálózat behüvelyezetté, szűkebbé válhat. Optociliaris shuntök alakulhatnak ki, feltételezhetően a krónikus papilla oedema következtében a centralis retinalis vénában kialakult krónikus áramlászavar miatt. Kifejezett opticus atrophia esetén nem alakul ki papilla oedema (1. ábra).



1. ábra: Papilla oedema, jobb oldalon krónikus, bal oldalon akut forma ugyanazon betegben

Papillitis

Ha a látóideg gyulladása papilla oedemát okoz, akkor papillitisről, vagy elülső opticus neuritisről beszélünk. Ha a látóideg gyulladás esetén a papilla normális kinézetű („sem a beteg, sem a szemorvos nem lát semmit”), akkor retrobulbaris neuritisről van szó. A papillitis a legtöbb esetben demielinizációval járó kórképekben, főként sclerosis multiplexben (SM) alakul ki és többnyire fiatal (20-50 éves) felnőttekben, leginkább nőkben fordul elő.

Izolált, monoszimptomatikus, vagy más néven idiopathiás papillitisről akkor beszélünk, ha semmilyen más betegség nem mutatható ki. Az idiopathiás papillitis pathogenesisében a sclerosis multiplexhez hasonlóan demielinizációs folyamat szerepel. A normális populációhoz viszonyítva ezekben az esetekben a későbbiekben gyakrabban alakul ki SM. Vannak, akik a sclerosis multiplex forme fruste formájának tekintik (2. táblázat). Papillitis megjelenhet primeren demielinizációt nem okozó betegségek esetén is pl fertőzés (pl macskakaparás betegség, Lyme kór), gyulladásos rendszertbetegség (pl sarcoidosis), autoimmun betegség (pl SLE).

Primer demielinizációs papillitis

A papillitisek leggyakoribb formája. Vezető tünetei: hirtelen látásromlás, dyschromatopsia, afferens pupillaris defektus, főként szemmozgáskor jelentkező fájdalom. A látásromlás általában néhány óra - nap alatt alakul ki, általában monocularisan, de gyermekekben kétoldali is lehet. Idiopathiás demielinizációs papillitis esetén a betegek 90%-ában a látóélesség a tünetek fellépését követő fél évben legalább 0.5-re javul spontán.

A két szem vizsgálatakor monocularis esetben feltűnő különbség figyelhető meg a színlátásban és a kontrasztérzékenységben. A látótér kiesés változó. Az ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial) kiindulási vizsgálatai alapján automata perimetriával a centralis 30°-ot vizsgálva, az esetek csaknem felében diffúz kiesés tapasztalható, de fokális kiesés (idegrost köteg kiesés, centralis, coecocentralis kiesés) is megfigyelhető. Altitudinalis kiesésnél ischaemiás opticus neuropathiára kell elsősorban gondolni. Az érintett oldalon mindig kimutatható az afferens pupillaris defektus. Ha mégsem, akkor gondolnunk kell arra, hogy a társzem is érintett egy korábban lezajlott vagy jelenleg akut, tünetmentesen zajló papillitis miatt illetve a látásvesztés háttérben esetleg nem neuritis vagy egyéb opticus neuropathia áll.

A szemben, szem körül jelentkező fájdalom megelőzheti a látásromlást, vagy azzal együtt lép fel, szemmozgáskor kifejezettebb. A fájdalom általában néhány napig tart. A fájdalom fontos differenciál diagnosztikai jel lehet, a nem arteriitises elülső ischaemiás opticus neuropathia fájdalom nélkül okoz hirtelen látásromlást.

A szemfenéken a papilla oedema képét látjuk azzal a különbséggel, hogy a papilla területében vagy körülötte csak nagyon ritkán jelenik meg vérzés. Ha a papilla hyperamiás, oedemás és vérzéseket is látunk, akkor újra kell gondolni a diagnózist, mert nagy valószínűséggel nem papillitis áll a háttérben.

A diagnózis a beteg panaszain, a klinikai tüneteken, jeleken alapszik (3.táblázat). A papilla OCT vizsgálata a betegség követésében, a prognózis megítélésében nyújt segítséget. Ismert, hogy rossz látástól fognak szenvedni azok a betegek, akikben az idegrost vastagság (RNFL) 3-6 hónappal a kezdeti tüneteket követően kevesebb, mint 75 μ . A VEP vizsgálat során a papillitis oldalon a P100 hullám latencia ideje megnyúlt, amplitúdója is csökkent. Demyelinizációs neuritis esetén a latencia idő növekvése a demyelinizáció súlyosságára is utal

Speciális diagnosztikus tesztek (koponya MR, szerológiai tesztek, neurológiai konzilium alapján a cerebroszialis folyadék vizsgálata) több okból is érdemes elvégezni: Típusos monoszimptomás esetben alapvető a sclerosis multiplex kizárása. Atípusos esetben a térszűkítő folyamat kizárása illetve a gyulladós rendszerbetegségek, autoimmun vagy fertőzőes eredet elkülönítésében van jelentősége. A diagnosztikus tesztek segítenek a prognózis megítélésében. Az ONTT szerint idiopathiás demyelinizációs papillitis esetén, ha a koponya MR negatív, akkor 15 éven belül a sclerosis multiplex megje-

lenésének kockázata 23%. Ha a T2 súlyozott felvételeken egy darab 3mm átmérőjűnél nagyobb fehérállomány lézió látható, akkor a kockázat 56%.

Primer demielinizáción alapuló papillitisben a bázisszer az intravénásan bevezetett (intravénás methylprednisolone 1gr/die egy vagy osztott dózisban 3 napon át), majd szájon át folytatott (per os prednisolon 1mg/tskg/die 11 napig, majd 4 naponta fokozatosan csökkentett dózis) szteroid. Az ONTT egyértelműen kimutatta, hogy a csak per os szteroidot szedő betegekkel ellentétben az intravénás szteroidot is kapó páciensekben a látóélesség gyorsabban javul, az első 2 évben lényegesen ritkább a recidiváló, vagy a társszemben fellépő papillitis ill az MR leképezéseken kimutatható SM-re jellemző góc. (A későbbi években az iv bevezetett szteroidoknak ez az előnye eltűnik, a két betegcsoport között 15 év múlva nincs különbség.) Mindezek alapján a szteroidok csak szájon történő alkalmazása nem javasolt primer demielinizációs papillitisben. A papillitis mellett kimutatható fehér állományi eltérések esetén béta interferon, glatiramer acetat bevezetése is szóba jön.

Az intravénásan bevezetett szteroid kezelés mellett a látóélesség gyorsan kezd javulni és az esetek többségében 1-2 hónap alatt eléri a csúcspontot. A várható látáskárosodás biztos előrejelzője a kezdeti látásromlás súlyossága. A betegeknek a jó látóélesség (akár 1.0) mellett is számos, életminőséget zavaró panaszja lehet: színlátászavar, kontrasztérzékenység csökkenés, látótérkiesés. Ha a látóélesség nem kezd javulni a szteroid bevezetésekor, vagy a szteroid elhagyásakor ismét megromlik, újra végig kell gondolnunk a diagnózist.

Az egyéb primer demielinizációs kórképek közül a Devic betegségben a kétoldali akut opticus neuropathiát ascendáló vagy haránt jellegű myelopathia, paraplegia kíséri. A sclerosis multiplexszel ellentétben Devic betegség esetén a fehér és szürke állomány egyaránt érintett. A betegek többségében a szérumban vagy a likvorban emelkedett aquaporin-4 ellenes antitest (NMO-IgG) szintet lehet kimutatni. Az aquaporin-4 vízpermeabilitást szabályozó membránfehérje, amely nagy mennyiségben található az astrocyták lábnyúlványaiban. Az NMO-IgG komplement aktivációt, következményes szövetkárosodást idéz elő.

Egyéb, nem primer demielinizációs kórképben megjelenő papillitis

Látóideg gyulladást direkt fertőzés is előidézhet (l.2. táblázat), ugyanakkor általános vagy központi idegrendszeri fertőzés a látóidegben olyan gyulladós immunválaszt indíthat el, amely demielinizációhoz vezethet. A keze-

lés az alapbetegségtől függ, az immunválasz miatt a kortikoszteroid adása esetenként mérlegelendő.

Sarcoidosisban a papilla granulomatosus gyulladására utalhat az, hogy a papilla felszíne dudoros-göröngyös és többnyire halvány. A granulomatosus papillitis sokszor a sarcoidosis első tünete, neuroretinitis egyáltalán nem jellemző, hogy kísérné a papilla folyamatot. Nagyon jól reagál szteroid kezelésre.

Papillitist utánzó kórképek

Opticus neuropathiára akkor gondolunk, amikor a látásvesztés háttérében csak a papillán vagy azon sem látunk eltérést és ugyanakkor afferens pupillaris defektust észlelünk (l. 4. táblázat). Az ischaemiás opticus neuropathiákat az 5. táblázatban, a leggyakoribb kórképek differenciáldiagnosztika szempontjából jelentős tüneteit az 6. táblázatban foglaltuk össze.

Irodalom

Balcer LJ: Optic neuritis. N Engl J Med. 354:1273-1280 2006

Biousse V, Newman NJ: Neuro-Ophthalmology Illustrated. 2nd ed Thieme Stuttgart 2016

Costello F, Coupland S, Hodge W, et al.: Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. Ann Neurol. 59:963-969 2006

Miller NR, Subramanian PS, Patel VR: Clinical neuro-ophthalmology. 3d ed Wolters Kluver 2016

Newman NJ, Biousse V: Hereditary optic neuropathies. Eyes. 18:1144-1160 2004

Optic Neuritis Study Group: The clinical profile of acute optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 109:1673-1678 1991

The Optic Neuritis Study Group: Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis: Final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol. 65:727-732 2008

Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology. Elsevier 2015

Köszönet

Ezúton köszönöm dr Lesch Baláznak az elektrofiziológiai részek lektorálását.

Promineáló papilla oedema nélkül
Látóidegfő anomáliák
Drusen
“Tilted” papilla
“crowded” papilla
Papilla infiltráció
Valódi papilla oedema
Emelkedett intracranialis nyomás (pangásos papilla)
Gyulladásos eredetű (neuritis optica, l.2. táblázat)
Vascularis eredetű
Elülső/hátsó ischaemiás opticus neuropathia
Vénás occlusio
Kompressziós
Daganat (pl meningioma, haemangioma)
Nem daganatos eredetű (pl endokrin orbitopathia)
Infiltratív
Daganat (leukemia, limfóma, glioma)
Nem daganatos (sarcoidosis)
Metabolikus (hypertonia, diab mell)
Toxikus/ táplálkozási zavar miatt
Herediter
Leber féle herediter opticus neuropathia
Traumás eredetű
Hypotonia

1. táblázat: a papilla oedema elkülönítése

A papillitisek osztályozása

Papillitis primer demilenizációs betegségben

idiopathiás

sclerosis multiplexhez társuló

egyéb demielinizációval járó kórképhez társuló:

neuromyletis optica (Devic betegség)

encephalitis periaxialis diffusa (Schilder betegség)

encephalitis periaxialis concentrica (Baló féle koncentrikus sclerosis)

papillitis nem primer demilenizációs betegségben

Fertőzéses eredetű papillitis, neuroretinitis, neuritis perioptica (optikus perineuritis)

Bakteriális, leggyakoribb: macskakaparás betegség (*Brtonella henselae*), szifilisz

Vírusos, leggyakoribb: herpes zoster

Parazita, leggyakoribb: toxoplasmosis

Gomba, leggyakoribb: cryptococcosis

Posztvakcinációs neuritis

Gyulladásos rendszerbetegség (sarcoidosis, Wegener granulomatosis), autoimmun betegségek (SLE, polyartheriitis nodosa)

Egyéb (pl: intraocularis gyulladáshoz, sinusitishoz, szájszészeti-fogászati problémához társuló)

2. táblázat: a papillitisek osztályozása

Alapkérdések és vizsgálatok papillitis esetén

? macska

? utazás a közelmúltban

? kullancscsípés

? immunszuppresszió

Általános társtünetek: ? láz, nyirokcsomó megnagyobbodás, köhögés, arthralgia, bőr elváltozások, testsúly vesztés

Neurológiai tünetek: ? neurológiai gócjel, ? szédülés, diplopia, zsidbada, fejfájás, meningizmus, Lhermitte jel, Uhthoff fenomen

Szemészeti tünetek: a jellegzetes kép keresése mellett ? intraocularis gyulladás, ? retinitis

Kiegészítő vizsgálatok

Orbita és koponya MR (gadolinium, zsír elnyomások technikák): ? n. opticus jeladása,

? demielinizációs góccok

Mellkas röntgen (? sarcoidosis)

Vérvizsgálatok: a feltételezett diagnózistól függ (teljes vérkép, CRP, szérum angiotenzin konvertáz enzim szint, infektív szerológiai tesztek: Bartonella henselae, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Toxocara canis, Borrelia burgdorferi, Leptospira, Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum, Rickettsia typhi, Brucella; herpes vírusok: HSV, VZV, EBV, CMV; hepatitis B,C, mumps, HIV)

Liquor vizsgálat: infektív eredet vagy szisztémás gyulladással eredetű betegség esetén megfontolandó. Javasolt, ha a neuritis optica kétoldali illetve gyermek esetén

Gerinc MR, NMO antitest: Devic betegség gyanúja esetén

3. táblázat: a papillitises beteg kivizsgálása. Lhermitte-jel: Kellemetlen, olykor fájdalmas, áramütésszerű érzés a fej előrebillentésekor. Uhthoff fenomen: a beteg megerőltető testmozgás, bármilyen testhőmérséklet-emelkedéssel járó külső hatás (pl.: szauna, forró fürdő), láz, illetve érzelmi feszültség hatására ideiglenesen fokozott látási problémáktól szenved. NMO: neuromyelitis optica (Devic)

Monokularis éleslátás csökkenés			
Szemgolyó eredetű (elülső szegment, lencse, üvegtest)	Macularis eredet	Retinalis eredet (pl: leválás; kerigészavar)	Látóideg eredetű
Nincs RAPD A szemfenék nem látható	Általában nincs RAPD A szemfenék látható	RAPD kimutatható A szemfenék látható	RAPD A szemfenék látható
Borús törőközegek	Abnormális macula	Abnormális retina	Normalis/ duzzadt vagy halvány papilla
	Megnyúlt felépülés a fotósztrész tesztben, pattern ERG: abnormális P50 hullám, multifokális ERG: abnormális, Ganzfeld ERG: változó	Ganzfeld ERG: abnormális	Normális felépülés a fotósztrész tesztben pattern ERG: abnormális N95 hullám, Ganzfeld és multifokális ERG: normális, VEP: abnormális

4. táblázat a monokularis éleslátás vesztes elkülönítése

	Arteriitises EION	Nem arteriitises EION	Diabeteses papillopathia	Posterior ION
kor	Átl 70 é	Átl 60 é	Változó (általában 50é alatt)	Változó
nem	Férfiakban gyakoribb	Nincs különbség	Nincs különbség	Nincs különbség
fájdalom	Abroncsszerű fejfájás, rágási claudicatio	nincs	nincs	nincs
Látóélesség	0.1 alatt	Az esetek felében jobb, mint 0.4	Az esetek ¾-ben jobb, mint 0.5	Általában igen gyenge
papilla	Oedemás Leggyakoribb: halvány, oedemás, retinalis infarktus	Oedemás Gyakrabban hyperamiás, de lehet halvány is, sokszor szegmentálisan; csíkos vérzések	Oedemás. Hyperamiás. Teleangiectasiák	Normálisnak látszó
excavatio	normális	kicsi	kicsi	változó
süllyedés	70mm/ó felett	normális	normális	Gyorsult, ha arteriitises eredetű
FLAG	Megnyúlt telődés a papillán és szektorszerű chorioidea telődési zavar	Megnyúlt telődés a papillán	Megnyúlt telődés a papillán	
Természetes lefutás	Ritkán javul; társszemben: 55-95%	16-42% javul	2-10 hó alatt oldódik, 40%ban bilaterális	Ritkán javul, az esetek 60%a bilaterális
terápia	Szisztémás szteroid	Nincs bizonyított	Nincs bizonyított	Szisztémás szteroid, ha arteriitises eredetű

5. táblázat: ischaemiás opticus neuropathiák elkülönítése

	papillitis	Nem arteriitises EION	Kompresszív/ infiltratív	Toxikus/ metabolikus	Leber féle hereditær opticus neuropathia	Pangásos papilla
életkor	fiatalabb (20-50é)	idősebb (50é felett)	30-40é: meningioma	Bármely életkor	fiatalabb	bármely
oldaliság	unilateralis	unilateralis	unilateralis	bilateralis	bilateralis	Bilateralis
látásvesztés	Rapidan progresszív; látóélesség az akut szakban ritkán megkímélt	akut; változó látóélesség	progresszív	Lassan progrediál	Subakut-progresszív	A látóélesség sokáig megkímélt
színelátás	abnormális	változó mértékben megtartott	abnormális	abnormalis	abnormális	hosszú ideig megőrzött
Fájdalom	gyakori, szemzúzásokor orbitális fájdalom	Nem jellemző,	nincs	nincs	nincs	fejfájás (emelkedett intracranialis nyomás)
látótér	Centralis scotoma	Horizontális (altitudinalis) kiesés	változó	coecocentr scotoma a vakfoltól nas kezdődik, a verticalis meridiánban terjed rá a fixációs pontra	Perifériás szűkület	Retrobularis térszűkítő folyamat: vertikális kiesés
Látóidegfő akut szakban	Papilla oedema, de: vérzés nem jellemző	papilla oedema± szegmentalisan, csíkos vérzések ; kis C/D arány	változó	Normalis vagy hyperaemiás temp decoloratio	Pseudo-oedema FLAG: nincs szivárgás (teleangiectasiák)	Papilla oedema
késői szakban	Temporalisan halvány	szegmentalisan halvány	halvány	Halvány, kimélyült excavatio	Halvány	halvány
VEP	Megnyúlt latencia, csökkent amplitúdó majdnem kioltott VEP	Relative jó latencia, csökkent amplitúdó,	Súlyosságtól függően változó	Norm latencia, csökkent amplitúdó (alig reprodukálható VEP)	Megnyúlt latencia, csökkent amplitúdó; később kioltott	Ép; következményes opticus atrophia esetén subnormalis
Szisztémás betegségek	Gyakori: sclerosis multiplex	esetek felében: hypertonia; negyedében diab mell; autoimmun eredet ritka	Neurofibromatosis; malignus tumorok	Perifériás neuropathia,	Mitochondrium betegségek	Az emelkedett intracranialis nyomás bármely oka
látásprognosis	jó	Változó; 15% kockázat a társszemben EION 5 éven belül	változó	javulhat	rossz	Reverzibilis ha időben indul az oki kezelés

6. táblázat Az opticus neuropathiák elkülönítése

Biológiai terápia az uveitis kezelésében **Biological agents in the treatment of uveitis**

Szepessy Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika,
Budapest

Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt

Biológikumnak nevezzük a biotechnológiai módszerekkel baktérium-, élesztő- vagy állati/humán sejttenyészetekben termelt, egyedileg azonosítható makromolekulákat. A biológiai terápia lényege, hogy a komplex gyulladásos hálózat egyetlen pontján specifikusan (pl. egy adott citokin szintjén) hatnak és szakítják meg az immunológiai folyamatot (1).

A biológiai gyógyszerek térhódítása a szemészeti betegségek terápiájában, kutatásában jelentős változásokat hozott. Korábban az autoimmun betegségek szemészeti manifesztációinak kezelésére kortikoszteroid és immunszuppresszív terápia állt rendelkezésre. 2016 júniusától biológiai terápiaik közül a TNF- α gátló, **adalimumab** (HUMIRA) rendelkezik törzskönyvi indikációval a nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére. Nem-fertőzőes eredetű, immun-mediált uveitisek esetén a háttérbetegségek kezelése kapcsán, a társszakmák bevonásával is alkalmazható biológikum (2).

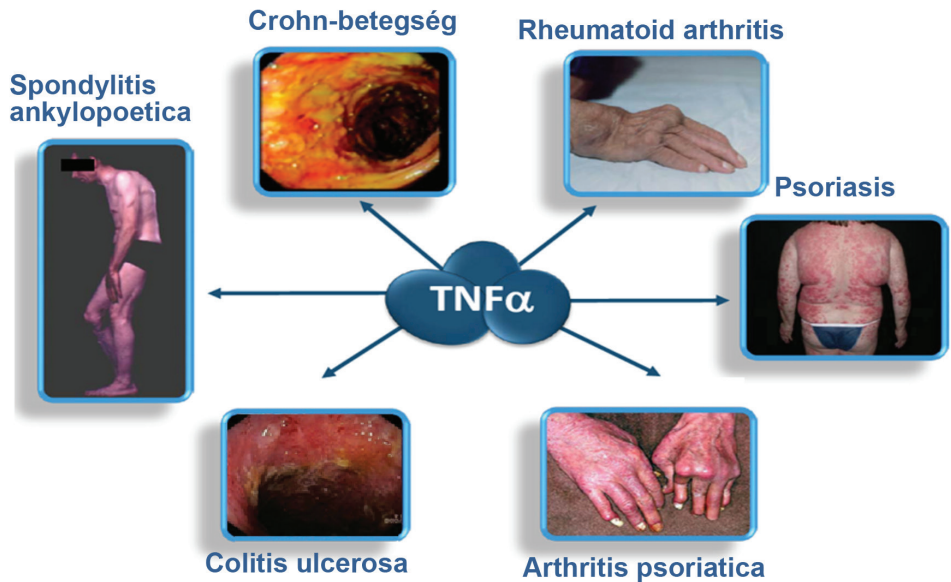
A következő immunmediált gyulladásos háttérbetegségek esetén engedélyezett hazánkban TNF- α gátló kezelés: rheumatoid arthritis, juvenilis idiopathiás arthritis (JIA): polyarticularis és enthesitis asszociált forma, arthritis psoriatica, nem-röntgen axialis spondylarthritis, spondylitis ankylopoetica, gyulladásos bélbetegségek (IBD) és psoriasis (1. ábra).

TNF- α inhibitorok

TNF- α egy pleiotróp citokin, amely fontos célpont a biológiai terápiában, amelyet a gyulladásos folyamatok fő szabályozójának tartanak, köszönhetően a gyulladásos citokin kaszkád hierarchiájában elfoglalt helyének és az általa kifejttet hatások széles skálájának. Számos immunkompetens sejt működését befolyásolja; hatását részben direkt módon, részben más pro-inflammatorikus citokinek közvetítésével fejti ki. A kezelés célja az immunrendszer saját struktúrák által kiváltott kóros működésének csökken-

tése: az immunkompetens sejtek depléciója, a citokin hatások és adhéziós molekulák gátlásán keresztül (3).

Állatkísérletek bizonyították, hogy a TNF- α molekula kiemelkedő szerepet játszik a szem gyulladásos betegségeiben. Uveitises állatmodellekben TNF- α szint emelkedését és TNF- α receptorok számának növekedését találták. Uveitises betegeknél a szérum és a csarnokvíz TNF- α szintjének is szignifikáns emelkedése mutatkozott, bizonyítva ezen molekula kiemelkedő szerepét a szem gyulladásáiban (4).



1. ábra A TNF- α számos immun-mediált gyulladásos betegség kialakulásában játszik fontos szerepet

A biológiai terápiák bevezetésekor nagy reményt fűztek az első TNF- α gátló molekulához, az etanercepthez, különösen juvenilis idiopathiás arthritishoz (JIA) társuló uveitisek kezelésében. Mára azonban több tanulmány bizonyította, hogy a TNF- α gátlók közül, a szolubilis, rekombináns fúziós fehérje, az etanercept nem hatékony. Csökkent okuláris penetrációja miatt, illetve a nem szelektív TNF- α gátlása következtében nem csökkenti az uveitises fellángolások számát, hanem még fokozhatja is azokat. Az etanercept specifikusan kötődik két TNF- α molekulához, valamint a TNF- β -hoz is, és így

gátolja a TNF kötődését a felszíni receptorhoz, de nem pusztítja el a TNF-t termelő sejteket (1,5).

Az adalimumab nagyfokú hatékonyságát a **VISUAL** klinikai vizsgálati program bizonyította legátfogóbban. Az adalimumab már teljesen humán monoklonális antitest, így a más TNF- α gátlóknál jelentkező allergiás reakciók száma jelentősen csökkent bevezetésekor illetve subcutan alkalmazása könnyebb elérhetőséget tett lehetővé. Az adalimumab felezési ideje 14 nap, így kéthetente 40 mg subcutan injekció formájában alkalmazandó.

A VISUAL I vizsgálat a nagy dózisú kortikoszteroid terápia ellenére aktív, nem fertőzőes eredetű uveitisben szenvedő betegeken értékelte az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát.

A VISUAL II: A vizsgálati készítményt olyan inaktív, nem fertőzőes eredetű, intermedier, hátsó- vagy panuveitises betegeknél értékelte, akik képtelenek abbahagyni a kortikoszteroidok szedését anélkül, hogy ez a betegség heveny exacerbációjához ne vezetne.

VISUAL III: Az adalimumab hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát vizsgálta.

Az eredmények azt mutatják, hogy az aktív, prednizolonnal nem kontrollálható (VISUAL I), illetve inaktív, de nagy dózisú kortikoszteroid kezelésre szoruló (VISUAL II) nem fertőzőes eredetű uveitisben szenvedő betegeknél az adalimumab kezelés szignifikánsan mérsékelte az uveitises exacerbációt. Az adalimumab kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette az elülső csarnokban lévő gyulladós sejtek számát, az üvegtesti homályt, és csökkentette a legjobb korrigált látóélesség romlását, továbbá az új gyulladós elváltozások kialakulását. A centrális retinavastagság százalékos változása szignifikánsan kisebb volt adalimumab, mint placebo alkalmazásakor és az adalimumab mérsékelte a maculaödéma kialakulásának kockázatát is. A nemkívánatos események adatai hasonlóak voltak mindkét csoportban. A kezelés biztonságossága megfelelt az adalimumab engedélyezett terápiás javallataiban és ebben a betegpopulációban már ismert profilnak. Új gyógyszerbiztonsági jelzéseket nem azonosítottak (6).

Más tanulmányok az adalimumab hatékonyságát gyermekkori uveitisben több, mint 80%-nak találták az ízületi gyulladások csökkenése mellett. A szteroidok növekedésre kifejtett hatása, a hormonális mellékhatásai miatt gyermekkori uveitisekben a biológiai terápiának döntő jelentősége van (7).

Biológiai terápia mellékhatásai

A biológiai terápia, a TNF- α gátlók mellett észlelt mellékhatások és kockázatok (lásd később) közül egyértelműen az infekciók, ezen belül a tuberculosis (tbc) áll az élen. Nagy tanulmányok alapján a tbc és egyéb bakteriális fertőzések leginkább a kezelés első hat hónapjában jelentkezhetnek. A tbc szempontjából a monoklonális antitestek nagyobb kockázatot jelentenek. A nagy meta-analízisekből egyértelműnek tűnik, hogy az elmúlt évtizedben egyik biológikum sem jelentett fokozott kockázatot malignitás szempontjából a hagyományos immunszuppresszív szerekhez képest. Különösen figyelemmel kell kísérni a következő krónikus fertőzések szóródásának lehetőségét: krónikus obstruktív légúti fertőző betegség (COPD), hepatitis B és C, varicella/herpes zoster (5).

Az elmúlt évtizedek tapasztalatai és gyógyszer-biztonságossági eredményei alapján az adalimumab kezelés jól körülhatárolt és beazonosított biztonságossági profillal bír a kezelés előtti szűrések és kezelés során történő ellenőrzések és az alkalmazási előírások alapos tanulmányozásával és betartásával.

A biológiai terápia általános gyakorlati elvei

A beteg a biológiai terápia elindításakor nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban. Jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani.

Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban antinukleáris antitest (ANA), anti-dsDNS és/vagy anti-cardiolipin pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációinak irányában.

Demyelinizáló betegségben szenvedő beteg esetében TNF- α gátló terápia nem indítható. Tisztázatlan hematológiai betegség esetén, ide értve a limfoproliferatív betegség gyanúját is, az anti-TNF- α terápiát nem szabad megkezdni.

Súlyos (a NYHA beosztás szerinti III-IV stádiumban lévő) szívelégtelenséggel járó betegségekben biológiai terápia csak kardiológiai vizsgálat, vélemény után indítható. Az ennél enyhébb szívelégtelenség esetén az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni.

A biológiai terápia legfontosabb kockázata a tuberculosis (tbc) jelentke-

zése, elsődlegesen TNF- α gátlók mellett. Biológiai terápia kapcsán az átlagosnál gyakrabban figyeltek meg tbc reaktivációt és extrapulmonális tbc-t is. Biológiai terápia megkezdése előtt a betegnél a Tüdőgyógyász Szakmai Kollégium irányelvei szerint tbc szűrést kell végezni az aktív tbc lehetőségének kizárására, illetve látens tbc fertőzés felderítésére. A biológiai terápiában részesült betegeknek – különösen a tbc egyéb fokozott kockázati tényezőjének megléte esetén – a kezelés befejezése után is évente egy alkalommal tbc ellenőrző vizsgálaton (mellkas röntgen, klinikai vizsgálat) kell részt venniük.

Biológiai terápia mellett a hepatitis B fertőzés reaktivációját észlelték, ezért a biológiai terápia megkezdése előtt HBV szűrés szükséges. A HBV pozitivitás a biológiai terápia relatív kontraindikációját képezi. Nincs hasonló bizonyíték a hepatitis C kockázatára, de biológiai terápia elkezdése előtt HCV szűrés is szükséges.

Malignus folyamat esetén tíz éves túlélést követően kezdhető biológiai terápia. A bőr basaliómája esetén a várakozási idő öt év.

Terhesség és szoptatás alatt mai tudásunk szerint biológiai szer adása nem javasolt. Terhesség átlagosan 3-6 hónap biológiai terápia mentesség után, nagy körültekintéssel vállalható.

Tervezett védőoltások tekintetében biológiai terápia alatt élő kórokozóval való oltás tilos. Előlt kórokozóval való tervezett vakcináció során az oltás előtt és után az adott biológikumra jellemző felezési időt kell kihagyni.

A biológiai terápiában részesülő beteg nyomonkövetése

A nyomonkövetés során a rutin ellenőrzésen kívül (általános állapot, fizikális állapot, vitális paraméterek, rutin laboratóriumi vizsgálatok) különös gondot kell kisélni a hematológiai, infektológiai, kardiológiai, vagy autoimmun jelenségeket. Akut infekciók esetén – TNF- α gátlók felfüggesztése indokolt. Mellkas röntgenfelvétel készítése és pulmonológiai konzilium negatív anamnézis esetén is félévente szükséges. Terhelt anamnézisének kardiológiai szakvizsgálat javasolt. A biológiai terápia beszüntetése után is indokolt a betegek ellenőrzése az esetleges késői mellékhatások (malignitás, demyelinizáló betegség) észlelése érdekében.

Összefoglalva elmondható, hogy a kutatások bizonyították a biológiai gyógyszerek létjogosultságát a szemészeti gyulladások terén. A nem fertőzőes eredetű intermedier, posterior és panuveitisek kezelésében jelenleg az

adalimumab (TNF- α gátló) rendelkezik törzskönyvi indikációval a biológiai terápiás készítmények közül Magyarországon a VISUAL vizsgálati program eredményei alapján. Az adalimumab jól körülhatárolt gyógyszer biztonságossági profillal rendelkezik a szakmai előírások betartása mellett. Gyermekekori immun-mediált uveitisben a szteroid növekedésre kifejtett hatása illetve a zavart okozó hormonális hatásai miatt a biológikumok döntő jelentőségűek lehetnek. A társszakmák bevonása, a háttérbetegségek kezelésével további lehetőséget teremt a biológiai terápiára, hiszen az uveitises beteg kezelése és gondozása interdiszciplináris összefogást igényel.

Irodalomjegyzék

1. Saadoun D., Bodaghi B., Bienvenu B. et al. Biotherapies in inflammatory ocular disorders: -interferons, immunglobulins, monoclonal antibodies Autoimmunity Reviews 12 (2013) 774-783
2. Humira alkalmazási előírás, 2016.
3. Feldmann M, Maini RN. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Nat Med. 2003; 9(10):1245-50.
4. Myers AC, et al. Retinal function and morphology in the rabbit eye after intravitreal injection of the TNF alpha inhibitor adalimumab Curr Eye Res 2014 Nov;39(11):1106-16.
5. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis J Rheumatol Jan 2013; 40(1): 74-79.
6. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP et al. Adalimumab in Patients with Active Non-infectious Uveitis. N Engl J Med. 2016 8;375(10):932-43.
7. Simonini G, Taddio A, Cattalini M et al. Superior efficacy of adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. Pediatr Rheumatol Online J.2013; 11(1): 16.



Grafikai tervezés, nyomdai előkészítés:
La Garde Stúdió
www.lagarde.hu

Bizonyított hatásosság

13 törzskönyvezett indikációban¹



Bőrgyógyászat

PsA: Arthritis psoriatica

PedPs: Gyermekkori plakkos psoriasis

Ps: Psoriasis

HS: Hidradenitis suppurativa



Reumatológia

RA: Rheumatoid arthritis

SpA: Spondylitis ankylopoetica

nr-AxSpA: Nem-röntgen

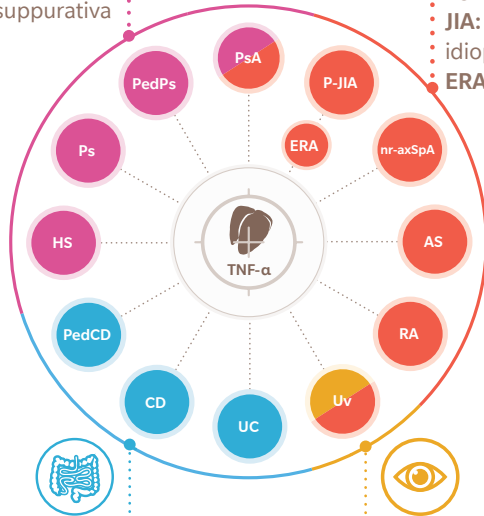
axialis spondyloarthritis

PsA: Arthritis psoriatica

JIA: Polyarticularis juvenilis

idiopathias arthritis

ERA: Enthesitis-asszociált arthritis



Gastroenterológia

CD: Crohn-betegség

PedCD: Gyermekkori Crohn-betegség

UC: Colitis ulcerosa



Szemészet

Uv: Uveitis*

*Nem fertőzőes eredetű intermedier, poszterior vagy panuveitis

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (adalimumab)

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (adalimumab)

Humira 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra (adalimumab)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője:** AbbVie Kft. 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600. A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 275 090 Ft. Támogatás összege: 0 Ft. Térítési díj: 275 090 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Letöltés: 2017.07.01. Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.gov.hu oldalon. A Humira 2012. február 1-től tételes finanszírozás keretében érhető el (OENO kód: 06052) Finanszírozott indikációs kör: rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, juvenilis idiopathias arthritis; Crohn-betegség felnőtt- és gyermekkori, colitis ulcerosa, psoriasis. A 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet alapján.

Referencia:

1. Alkalmazási előírás Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és injekciós tollban, Humira 40 mg/0,8 ml oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazásra 2017.04.19.

HUHUM170018a - Lezárás dátuma: 2017.07.30.

abbvie

AbbVie Kft. · 1095 Budapest Lechner Ödön fasor 7. · Tel: +36 1 455 8600 · Fax: +36 1 455 8699

 **HUMIRA**
adalimumab
destination you™