Kapcsolódó cikk online

Rituximabkezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

BODOKI Levente, VINCZE Melinda, GRIGER Zoltán, CSONKA Tamás, CSERI Karolina, HORTOBÁGYI Tibor, DANKÓ Katalin

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. A mindennapi gyakorlatban az idiopathiás inflammatorikus myopathiák kezelése nem egyszerű feladat. Az első vonalbeli terápia a kortikoszteroidokon alapszik. Ha két hónap elteltével a tünetek nem javulnak, más immunszuppresszív kezelést kell beindítani. Jelen összefoglalás célja a rituximab mint biológiai terápiás szer bemutatása a kezelésben.

idiopathiás inflammatorikus myopathiák, szteroidok, immunszuppresszív kezelés, rituximab

RITUXIMAB THERAPY IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

Idiopathic inflammatory myopathies are systemic autoimmune diseases characterized by symmetrical weakness of proximal limb muscles. In the everyday practice it is not easy to treat idiopathic inflammatory myopathies. First-line therapy is based on corticosteroids. If there is no improvement in the symptoms and complaints in two months, a new immunosuppressant therapy has to be initiated. The aim of this summary is to present the biological agent rituximab in the therapy of this condition.

idiopathic inflammatory myopathies, steroids, immunosuppressant therapy, rituximab

dr. BODOKI Levente (levelező szerző/correspondent), dr. VINCZE Melinda, dr. GRIGER Zoltán, CSERI Karolina, dr. DANKÓ Katalin: Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék/University of Debrecen, Faculty of General Medicine, Institution of Internal Medicine, Third Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology; H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: bodoki.levente@gmail.com
dr. CSONKA Tamás, dr. HORTOBÁGYI Tibor: Neuropatológiai Tanszék/Institute of Pathology, Department of Neuropathology; Debrecen

Érkezett: 2012. szeptember 29. Elfogadva: 2012. december 17.

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás, krónikus, immunmediált betegségek, melyeket progreszszív proximális izomgyengeség jellemez. Közéjük tartozik a primer, felnőttkori polymyositis (PM), a primer, felnőttkori dermatomyositis (DM), a gyermekkori (juvenilis) myositis (JPM, JDM), az overlap myositis (OM), a tumorasszociált myositis (CAM), a zárványtestes myositis (IBM) és az egyéb típusú myositisek (amyopathiás dermatomyositis, eosinophil myositis, giant cell myositis stb.). Ezek multifaktoriális betegségek, etiológiájuk és pontos patogenezisük még nem tisztázott. Ritka betegségek, incidenciájuk 0,1–1/100 000 lakos/év. A férfi-nő arány 1:2. A diagnózis felállítása mindmáig a *Bohan* és *Peter* által 1975-ben felállított kritériumrendszer alapján történik *(1)*. Ide tartozik 1. az izomgyengeség, 2. a pozitív izombiopszia, 3. az izomenzimek szérumszintjének emelkedése, 4. az elektromiográfián a myopathiás triász megléte és 5. a jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A kóreredetben mindenképpen felmerül a genetikai tényezők szerepe. Erre utalnak az etnikai különbségek és a HLA-asszociáció is. Az autoimmun eredetet támasztják alá a celluláris és humorális immunitás kóros eltérései. Polymyositis esetén az izomrost-károsodást CD8+ citotoxikus T-sejtek okozzák, továbbá a gyulladás fő sejtjei még a macrophagok is.

Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

Dermatomyositisben a T-helper mediálta citokin- és a B-sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok szerepe a döntő. Mindezek következtében mindkét kórképben krónikus gyulladás, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrosis jön létre.

Terápiás lehetőségek idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

Bár vannak adatok arról, hogy egyes esetekben a betegség magától eltűnik, mintegy visszafejlődik *(2, 3)*, a mindennapi gyakorlatban az idiopathiás inflammatorikus myopathiák kezelése nem egyszerű feladat. A terápia elsődleges célja növelni az izomerőt, elősegíteni a mindennapi mozgást, kezelni a szisztémás tüneteket, megelőzni az ízületi kontraktúrákat és megőrizni az életminőséget *(4)*. Komoly problémát jelent, hogy a betegség ritka, ezért a kezelőorvos kevés tanulmányt ismerhet a valóban értékes és hatásos terápiáról *(5)*. Az akutan induló, súlyos panaszokkal jelentkező esetekben korai agresszív terápia szükséges. A szteroid/immunszuppresszív kezelés késői indítása szinte mindig rossz eredménynyel jár. A gyógyszeres terápia mellett a korai fizioterápia is alapvető fontosságú, a betegek hosszú távú követése mindenképpen a fizioterápia előnyét mutatja. A szisztémás komplikációk felismerése és kezelése is fontos, mert ezek a túlélést meghatározó legfontosabb faktorok. Legfontosabb, hogy a tünetek jelentkezése utáni három hónapon belül megkezdjük a hatékony terápiát. Érdekesség, hogy nem, vagy nem pontosan ismerjük a legtöbb, a myositisek kezelésében alkalmazott gyógyszer molekuláris hatását az érintett izmok gyulladásos folyamataira *(5)*.

A szteroidok és egyéb immunszuppresszív szerek

Az első vonalbeli terápia a kortikoszteroidokon (prednison vagy methylprednisolon) alapszik, bár a hatásosságát kontrollcsoportos vizsgálatokban nem igazolták *(6)*. A kezelést nagy dózissal kell kezdeni (0,5-1-2-3 mg/kg/nap), ezt 3–4 hétig fenntartani, majd csökkenteni másnaponta 5 mg-mal. Súlyos esetekben a klasszikus szteroid-lökésterápia alkalmazandó, ilyenkor a dózis 1 g/nap három napig. Ha a beteg reagál a szteroidkezelésre, meg kell találnunk a legkisebb, még hatásos dózist.

Ha két hónap elteltével a tünetek nem javulnak, más immunszuppresszív kezelést kell beindítani. Az általános állapot gyors romlása esetén, súlyos dysphagia vagy légzési izomgyengeség fennállásakor második vonalbeli szereket kell alkalmazni. Akkor is ezt kell használni, ha a szteroid nem hatott, vagy interstitialis tüdőbetegség áll fenn. Az azathioprin (dózisa: 2–3 mg/kg/nap) akkor használatos, ha a szteroid nem volt hatásos, vagy speciális mellékhatásai lépnek fel. Hatása hat hónapos kezelés után mutatkozik meg. Leggyakoribb mellékhatásai az anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, láz és májtoxicitás. Allopurinollal nem kombinálható, mert azt is a xantin-oxidáz enzim bontja le. A cyclophosphamid (dózisa: 1,5–2 mg/kg/nap) igen hatékony ILD-vel szövődő myositisben. Igen súlyos esetekben havonta egyszer infúzió formájában is alkalmazható, 5-6 hónapos időtartamban. Mellékhatásai hányinger, hányás, kopaszság, haemorrhagiás cystitis, csontvelő-depresszió. A folinsav-antagonista methotrexat (MTX), amit orálisan vagy subcutan is lehet alkalmazni, dózisa az első három hétben 7,5 mg/hét, ezután fokozatosan növelhető 2,5 mg-os lépésekben, maximális dózisa: 25 mg/hét. A terápiás hatás 15 mg/hétnél mutatkozik. Stomatitis, egyéb gastrointestinalis mellékhatások, leukopenia, igen ritkán pneumonitis lehetnek a mellékhatásai. Az utóbbit sokszor nehéz elkülöníteni az alapbeteg-

RÖVIDÍTÉSEK

AZT: azathioprin,
CAM: cancer associated myositis, tumorral társult myositis,
CK: kreatinkináz,
CSA: cyclosporin A,
DM: dermatomyositis,
EMG: elektromiográfia,
GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz,
GPT: glutamát-piruvát-transzamináz,
HLA: humán leukocytaantigén,
IBM: inclusion body myositis, zárványtestes myositis,
IIM: idiopathiás inflammatorikus myopathia,
ILD: interstitialis tüdőbetegség,
JDM: juvenilis dermatomyositis,
JPM: juvenilis polymyositis,
LDH: laktát-dehidrogenáz,
MAA: myositisasszociált autoantitestek,
MHC: major histocompatibility komplex, fő hisztokompatibilitási komplex,
MMF: mycophenolat mophetil,
MSA: myositisspecifikus autoantitestek,
MTX: methotrexat,
NAM: nekrotizáló autoimmun myopathia,
OM: overlap myositis,
PM: polymyositis,
RTX: rituximab

A terápia célja növelni az izomerőt, elősegíteni a mindennapi mozgást, kezelni a szisztémás tüneteket.

Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

ség miatti tüdőérintettségtől. A cyclosporin A gátolja a T-sejt-mediált immunitást, különösen az IL-2 gén transzkripcióját. Súlyos, másra nem reagáló, extramuscularis tünetekkel járó esetekben lehet alkalmazni. Kezdeti dózisa 5 mg/kg/nap, ezután kell csökkenteni a dózist 2,5–3,5 mg/kg/napra. Hat hónap–két év időtartamban használjuk a szert. Jól tolerálható, de a máj- és vesefunkciót ellenőrizni kell. A mycophenolat mophetil (Cellcept) *de novo* a purinszintézist blokkolja, súlyos máj- és csontvelő-depressziós mellékhatásai vannak. 3 g/nap adagban jól tolerálható. A tacrolimus speciálisan az IL-2-gén-transzkripciót gátolja. ILD-ben lehet alkalmazni *(7–9)*. Szteroidrezisztens esetekben adható még intravénás immunglobulin (IVIG) is *(10)*. Kettős vak vizsgálatban kimutatták, hogy az IVIG-kezelés szignifikánsan csökkentette a tüneteket, a rash-t, szemben a placebóval. Az intravénás immunglobulin a legtöbbször a szükséges szteroid mennyiségét is képes csökkenteni. Az ajánlott dózis havonta két napig 1 g/kg/nap, vagy öt napig 0,5 g/kg/nap havonta. Már a subcutan immunglobulin is eredményes lehet egyes vizsgálatok szerint dermatomyositises esetekben *(11)*. Az IVIG hatásmechanizmusa összetett: a komplementaktiváció gátlása, kompetíció az autoantitestekkel, macrophagokon kötődés az Fc-receptorokhoz, citokinek gátlása, a célantigéneken az Fc-receptorok gátlása. Ezeknek a hatásoknak a többsége felelős az intravénás immunglobulinkezelés DM-ben és PM-ben megfigyelhető jó hatásaiért *(12)*.

A rituximabbal teljes B-sejt-depléció érhető el, vagyis a CD19+ sejtek eltűnnek a keringésből.

A biológiai terápia lehetőségei

Sajnos az eddig felsorolt szerekkel sem érhető el 100%-os siker. Ezért volt szükség az autoimmun betegségekben új hatásmechanizmusú gyógyszerek kidolgozására. A biológiai terápia tudatosan fejlesztett molekulák alkalmazásával egy-egy patogenetikai támadásponton ható, előre tervezett kezelési eljárást jelent. Új biológiai szereknek, monoklonális antitestek vagy fúziós proteinek formájában a következő célpontjai lehetnek *(6)*:

1. B-sejtek: rituximab, occrelizumab, illetve a B-sejt-növekedési faktorok ellen ható ágensek *(13)*. Ezek közül ma csak a rituximab van forgalomban, mely anti-CD20 antitest.
2. T-sejtek: ebben a kategóriában foglal helyet az alemtuzumab monoklonális antitest, ami a CD52 molekula ellen hatva hosszan tartó lymphocytadepléciót okoz. Egy polymyositises és több IBM-es beteg esetében is kipróbálták, de további vizsgálatokra lenne szükség *(14, 15)*.
3. T-sejt-migráció: ide tartozik a fingolimod, melyet sclerosis multiplexben használnak, de kipróbálása folyamatban van myositisekben is.
4. Komplement: a C5-komplement ellen ható ecalizumab ideális szer lenne komplementmediált dermatomyositisben.
5. TNF-α „stratégiák”: etanercept, infliximab, atalimumab. Ezeket a szereket néhány vizsgálatban már kipróbálták myositisben, de nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket *(16, 17)*.
6. IL-1-receptor-antagonista: anakinra. Jelenleg nem alkalmazható myositisben.
7. Sejtadhézió: natalizumab, mely az α1β4 integrin ellen ható molekula. Szintén sclerosis multiplexre van engedélyezve.

A rituximab jellemzői és klinikai alkalmazása

A rituximab (RTX) egér-humán kiméra CD20-ellenes monoklonális antitest, mely a B-lymphocyták felszínén található CD20-hoz kötődve e sejtek pusztulását idézi elő *(18)*. A CD20 a B-sejtek felszínén található, nem glikozilált, 33–35 kDa-os fehérje. A rituximabot eredetileg non-Hodgkin lymphomás betegek kezelésére fejlesztették ki, itt már jó ideje sikerrel alkalmazzák. A rituximab első, reményt keltő eredményeit természetesen a rheumatoid arthritisben mutatta. Magyarországon 2006-ban törzskönyvezték TNF-α-gátlókra nem reagáló rheumatoid arthritis második vonalbeli kezelésére *(19)*. 2007-től kezdve számos központi idegrendszeri és perifériás idegrendszeri, valamint autoimmun patomechanizmusú betegségben vizsgálták a gyógyszer hatékonyságát. A rituximab (MabThera, Roche) 500 mg-os ampullás kiszerelésben érhető el. A szert két 1000 mg-os (két ampulla) infúzióban alkalmazzuk az 1. és 15. napon. Ezzel teljes B-sejt-depléció érhető el, vagyis a CD19+ sejtek eltűnnek a keringésből. Újabb kezelésre legalább hat hónap után nyílik lehetőség. Az RTX mellékhatásprofilja több tekintetben eltér a klasszikus biológiai terápia mellékhatásprofiljától. B-sejt-gátlás mellett a tbc-kockázat nem fokozódik, így RTX-kezelés előtt nem szükséges tbc-szűrés. Ezzel szemben, miután bizonyos vírusfertőzések gyakoribbak lehetnek, a hepatitis B- és C-szűrés kötelező. RTX esetében a szekunder autoimmun jelenségek és a demielinizáció nem jelentenek problémát, sőt B-sejtes autoimmun kórképekben, így SLE-ben, Sjögren-szindrómában a B-sejt-gátlás igen hatékony. Sclerosis multiplexben is vannak tapasztalatok B-sejt-gátlóval. A lymphomagyakoriság nemhogy növekedne RTX mellett, hanem, mint láttuk, épp

Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

ezek kezelésére fejlesztették ki. Ugyancsak megfigyelték, hogy az RTX autoimmun kórképekben is csökkentheti a szekunder lymphoma kialakulását *(20, 21)*. Az RTX-kezelés összességében tehát viszonylag kevés mellékhatással jár. Az első infúzió után jelentkezhet láz, tachycardia, szédülés, mely a nagyfokú citokinkiáramlásnak köszönhető. Később ez már nem ismétlődik. Emiatt premedikálni kell a beteget RTX-kezelés előtt, 100 mg kortikoszteroidot, antihisztamint és paracetamolt kell adni. Az infekció nem gyakoribb a B-sejtszám-csökkenés ellenére. Ritka mellékhatásai továbbá a thrombocytopenia, mellkasi fájdalom, láz, légúti infekció, cystitis, erythema.

A rituximab hatásmechanizmusa

Hogyan hat a rituximab mint biológiai terápiás szer? A rituximab a B-sejtek lysisét okozza három fő mechanizmuson keresztül. Ezek 1. komplementaktiváció, 2. antitestfüggő celluláris citotoxicitás a CD20-pozitív B-sejteken és 3. apoptózis. A komplementaktiváció útján bekövetkező lysis tűnik a három közül a leggyorsabb mechanizmusnak, amit a „citokinfelszabadulási szindróma" tüneteinek megjelenése mutat néhány esetben rögtön az első rituximabinfúzió beadása után *(22)*. Bár kevésbé hatásos, de meg kell említeni az antitestdependens celluláris citotoxicitást (ADCC) természetes ölő sejtek (natural killer cells, NK) és Fc-γ-receptorokat expresszáló macrophagok „toborzása" révén *(23)*. Végül, a rituximab arra is képes, hogy apoptózist idézzen elő a B-sejtekbe történő kalciumion-beáramlás fokozása révén *(24)*.

A rituximab eredményessége irodalmi adatok alapján

Kosmidis és *Dalakas* 2010-es tanulmányukban *(18)* összefoglalták a rituximab alkalmazhatóságát neurológiai betegségekben. Számos betegség mellett megemlítették többek között az idiopathiás inflammatorikus myopathiákat is. Elmondták, hogy kis tanulmányok és izolált esetek szerint mind polymyositisben, mind dermatomyositisben, ha egyik első vagy második vonalbeli szerre sem reagált a beteg, hasznos lehet a rituximab. *Touma* és munkatársai 2008-as cikkükben említenek egy dermatomyositisben szenvedő, már cardialisan is érintett nőbeteget. Az eredménytelen antireumatikus kezelés után rituximabbal kezelve a beteg klinikai tünetei és laboratóriumi értékei is javultak *(25)*. *Chung* és munkatársai 2007-ben nyolc, dermatomyositisben szenvedő beteget kezeltek rituximabbal. Az első infúzió után minden esetben megfigyelték a B-sejtek deplécióját. Egy esetben a terápia eredménytelen volt, három esetben parciális remissziót figyeltek meg a 24. héten. Egy beteg viszonylag korán, kilenc hónappal az utolsó infúziója után meghalt metasztatikus daganatban. A betegek az infúziós kezeléseket minden esetben jól tolerálták *(26)*.

Gyermekkori dermatomyositises esetek rituximabkezeléséről is vannak információk *(27)*. *Cooper* és munkatársai 2007-ben négy, dermatomyositisben szenvedő gyermeket kezeltek rituximabbal. A gyermekek életkora 10–17 év volt. Egy beteg anti-Mi-2-pozitív volt, az ő állapota egyéves rituximabterápia után, különösen az izomenzimszintek, javult. A második rituximabkúra után 14 hónapig maradványtünetei voltak, majd harmadik kezelést is kapott. Két, myositises, antitest-negatív beteg klinikailag javult, és a későbbiekben kisebb szteroiddózisok is elegendőek voltak. Végül, egy beteg tünetei rosszabbodtak a rituximabterápia után. *Levine* már 2005-ben írt a rituximab alkalmazhatóságáról dermatomyositisben *(28)*. Hét beteget kezelt rituximabbal, akik közül hatnak hosszú lefolyású, más szerekkel nehezen vagy nem befolyásolható betegsége volt. Egy beteget a megfigyelés ideje alatt elvesztettek. A betegek négy infúziót kaptak heti váltásban, majd egy évig semmilyen további kezelést a rituximabbal. A tünetek javulását az izomerő változásával és a bőrelváltozások követésével kísérte figyelemmel. Mind a hat beteg klinikailag jelentősen javult a kezelést követően. A maximális javulás az izomerőben az első infúzió utáni 12. héten jelentkezett. A 12. hétre minden esetben hatékonyan csökkent a B-sejtek száma. Az első év vége előtt a B-sejtek számának emelkedésével négy beteg tapasztalt visszaesést a tüneteiben. Két beteg tünetei az egy év alatt végig elviselhetőek voltak, sőt egyikük a B-sejtek visszatérése után is azt mondta, hogy nem tértek vissza a tünetei. A rash, a kopaszság, a vitálkapacitás csökkenése, mint további DM-tünetek, szintén javultak. Itt is, mint a későbbi tanulmányokban is, már felhívják a figyelmet a rituximab jó tolerálhatóságára.

Polymyositisben is megfigyeltek javulást a rituximabkezelést követően. *Mok* és munkatársai 2007-ben *(29)* olyan, aktív polymyositisben szenvedő betegeket vizsgáltak, akik nem reagáltak szteroidokra és legalább két másik immunszuppresszív szerre. Négy hétig hetente adták a rituximabot 375 mg/m^2-es dózisban, mialatt tovább adták a többi immunszuppresszív szert. Összesen négy beteget vizsgáltak, három nőt és

A rituximab a legtöbbször jól tolerálható szer, mely a többi immunszuppresszív szerre nem reagáló esetekben hatásos lehet.

Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

egy férfit. Legalább két éve fennállt a myositisük. A 28. héten volt megfigyelhető az izomerő szignifikáns növekedése és a CK-szintek szignifikáns csökkenése. Két betegnek a teljes izomereje visszatért. Megállapították tehát, hogy a rituximab jó alternatíva a polymyositis súlyos eseteiben. *Noss* és munkatársai 2006-ban *(30)* írnak polymyositises és dermatomyositises esetek kapcsán a rituximab előnyeiről. Hasonlóan az eddigiekhez, egyéb szerekre nem reagáló, majd a rituximabbal részleges javulást elérő betegekről írnak. *Lambotte* és munkacsoportja is ír a rituximab hatásosságáról és jó tolerálhatóságáról 2005-ös tanulmányában *(31)*.

Sem és munkatársai 2009-ben 11 antiszintetáz szindrómás beteg rituximabkezeléséről írtak *(32)*. Hat hónappal a kezelés megkezdése előtt, majd három és hat hónappal a kezelés után is klinikai és laboratóriumi paramétereket vizsgáltak, HRCT-vel felmérték a tüdőérintettséget és tüdőfunkciós vizsgálatot is végeztek. Mind a 11 antiszintetáz szindrómás betegnek súlyos interstitialis tüdőbetegsége, ILD-je volt, és korábban nem reagáltak cyclophosphamidra vagy egyéb immunszuppresszív szerre. A kezelés utáni első hat hónapban a 11 betegből hét beteg esetén mutatkoztak az ILD stabilizálódásának jelei, vagy akár javult is a tüdőfunkció. Csökkent a szérumban az anti-Jo-1 autoantitest szintje. Egy beteg az utolsó rituximabkezelést követő három hónap múlva halálos tüdőfertőzést kapott. A többi beteg jól tolerálta a kezelést. Ez a tanulmány is további prospektív, kontrollcsoportos vizsgálatok szükségességét bizonyítja a rituximabkezelés valódi hasznának tisztázására. *Vandenbroucke* és munkatársai 2009-es esetükről számolnak be *(33)*. Súlyos, életet veszélyeztető tüdőelégtelenségben szenvedő beteg került be klinikájukra. Súlyos interstitialis pneumonitis, enyhe polyarthritis és polymyositis volt jelen anti-Jo-1 antitestekkel. Szteroid- és cyclophosphamidrezisztens volt, de két rituximabkúrát követően állapota jelentősen javult. Ezután állapotában gyors változás következett be. A tüdőérintettség a később elvégzett PET-szken tanulsága szerint nagymértékben csökkent.

Következtetés

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák szisztémás autoimmun betegségek, melyek a proximális végtagizmok nagyfokú gyengeségével járnak. Összefoglalásunkban áttekintettük a jelenleg rendelkezésre álló kezelési lehetőségeket a szteroidoktól a biológiai terápiás szerekig. Az új terápiás irányok egyik fő képviselője a biológiai terápiás szerek csoportjába tartozó CD20-ellenes monoklonális antitest, a rituximab. A rituximab, mint az irodalmi adatok és saját tapasztalataink is mutatják, a legtöbbször jól tolerálható szer, mely a többi immunszuppresszív szerre nem reagáló esetekben hatásos lehet. Az első infúzió után jelentkező, a beteg számára igen kellemetlen mellékhatásokat megfelelő premedikációval ki lehet védeni. Irodalmi adatok támasztják alá, hogy a rituximab mind a polymyositises, mind a dermatomyositises betegek belső szervi érintettségét képes „kezelni", ezáltal nagymértékben javítani a betegek túlélését, prognózisát. Fontos kiemelni a juvenilis eseteket, ahol – sok esetben – szintén sikerrel alkalmazzák ezt a biológiai terápiás szert.

Irodalom

1. *Bohan A, Peter JB.* Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med 1975;292(7):344-7.*
2. *Winkelmann RK, Mulder DW, Lambert EH, Howard FM, Jr., Diessner GR.* Course of dermatomyositis-polymyositis: comparison of untreated and cortisone-treated patients. *Mayo Clin Proc 1968;43(8):545-56.*
3. *van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, Frijns CJ, de Visser M.* Spontaneous recovery of dermatomyositis and unspecified myositis in three adult patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(6):729-30.*
4. *Vincze M, Danko K.* Idiopathic inflammatory myopathies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2012; 26:25-45.*
5. *Lundberg I, Chung YL.* Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology 2000; 39:7-17.*
6. *Dalakas MC.* Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Current Opinion in Neurology 2011;24: 457-62.*
7. *Rider LG, Miller FW.* Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America 1997;23:619-55.*
8. *Villalba L, Adams EM.* Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Current Opinion in Rheumatology 1996;8:544-51.*
9. *Dankó K, Vincze M.* New therapeutic approaches for polymyositis and dermatomyositis. *Orvosi Hetilap 2011;152(39):1552-9 (Hungarian).*
10. *Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al.* A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med 1993;329: 1993-2000.*
11. *Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, et al.* Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. *Autoimmun Rev 2011;10:144-9.*
12. *Dalakas MC.* Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA 2004;291:2367-77.*
13. *Dalakas MC.* B cells as a therapeutic target in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol 2008;4:557-67.*

Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.

14. *Thomson B, Corris P, Miller JAL, Cooper RG.* Alemtuzumab (Campath) in the treatment of refractory polymyositis. *J Rheumatol 2008;35:2080-2.*
15. *Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, et al.* Effect of alemtuzumab (Campath 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain 2009;132:1536-44.*
16. *Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, et al.* Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with antitumor necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol 2003;50:10-5.*
17. *Labioche I, Liozon E, Weschler B, et al.* Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up. *Rheumatology (Oxford) 2004;43:531-2.*
18. *Mixalis L, Dalakas K, Dalakas M.* Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord 2010;3(2):93.*
19. *Brodszky V, Czirjak L, Geher P, Hodinka L, Karpati K, Pentek M, et al.* Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review. *Orv Hetil 2007;148(40):1883-93.*
20. *Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al.* Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum 2005;52(9):2740-50.*
21. *Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al.* B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med 2008;358(7):676-88.*
22. *Gürcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR.* A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol 2009;9(1):10-25. Epub 2008 Nov 8.*
23. *Lefebvre ML, Krause SW, Salcedo M, Nardin A.* Ex vivo-activated human macrophages kill chronic lymphocytic leukemia cells in the presence of rituximab: mechanism of antibody-dependent cellular cytotoxicity and impact of human serum. *J Immunother 2006;29(4):388-97.*
24. *Browning JL.* B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov 2006;5(7):564-76.*
25. *Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, Masri AF.* Succesful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine 2008;75(3):334-7. Epub 2007 Aug 31.*
26. *Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF.* A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol 2007;143(6):763-7.*
27. *Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ.* Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum 2007;56(9):3107-11.*
28. *Levine TD.* Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum 2005;52(2):601-7.*
29. *Mok CC, Ho LY, To CH.* Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol 2007;34(9):1864-8.*
30. *Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME.* Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol 2006;33(5):1021-6. Epub 2006 Mar 15.*
31. *Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF.* Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol 2005;32(7):1369-70.*
32. *Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT.* Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series.Rheumatology (Oxford). *2009;48(8):968-71. Epub 2009 Jun 16.*
33. *Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J, Boersma WG, ter Borg EJ, van den Bosch JM.* Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int 2009;29(12):1499-502. Epub 2009 Feb 1.*

LAM HÍR

VI. MAGYAR „*NOTES*" KONFERENCIA
A GASZTROENTEROLÓGIA ÉS A SEBÉSZET HATÁRTERÜLETÉRŐL
2013. március 2.
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest

SILS-műtét a gyereksebészetben
EUS-vezérelt beavatkozás közvetítése az endoszkópos laborból
Teammunka a flexibilis endoszkópos és a laparoszkópos beavatkozásoknál
A nyelőcső beidegzési zavarainak endoszkópos és sebészi minimálinvazív kezelése
Laparoszkópos cardiomyotomia-műtét közvetítése
Széklettranszplantáció – kapszulaendoszkópia
Hands-on training
PEG-PEJ behelyezés gyakorlása modellen
Mentorlaparoszkópos training box
Gasztroszkópos idegentest-eltávolítás
COVIDIEN: single-port training-box

A konferencia helyszíne: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Sebészeti Klinika, Tanterem; 1082 Budapest, Üllői út 78.
Időpont: 2013. március 2., 8 óra 30 perc.
A konferencia szakdolgozók és orvosok részére is pontszerző.

Információ: dr. Lukovich Péter [telefon: (06-20) 825-8900 e-mail: hungaronotes@hungaronotes.hu]. Bővebb információ: www.hungaronotes.hu

Az alábbi dokumentumot magáncélra töltötték le az eLitMed.hu webportálról. A dokumentum felhasználása a szerzői jog szabályozása alá esik.