

SZEMÉSZET

OPHTHALMOLOGIA HUNGARICA



Terápiás újdonságok az uveitis kezelésében

80 éve hunyt el Grósz Emil a magyar szemészet egyik meghatározó egyénisége
Congenitalis epicapsularis pigmentáció. Esetismertetés, differenciáldiagnosztika

Súlyos látásromlást okozó szemfenéki keringészavar transzfúziót követően

Látást veszélyeztető okuláris rosacea

A Vogt-Koyanagai-Harada-szindróma: képkalkotó eljárások és időablak jelentősége
a kezelésben

IMPRESSZUM

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dr. Facskó Andrea

Főszerkesztő:

Dr. Sziklai Pál

Főszerkesztő helyettes:

Dr. Dégi Rózsa

Rovatvezetők:**Cataracta és refractív sebészet:**

Dr. Vámosi Péter

Cornea: Dr. Módis László**Glaukóma:** Dr. Kóthy Péter**Gyermekszemészet:**

Dr. Maka Erika

Kontaktológia és plasztika:

Dr. Végh Mihály

Neuro-ophthalmologia:

Dr. Janáky Márta

Retina: Dr. Papp András**Továbbképzés:** Dr. Kerényi Ágnes**Szerkesztőbizottsági tagok:**

Dr. Berta András, Dr. Csutak Adrienne,

Dr. Fodor Mariann, Dr. Hammer Helga,

Dr. Holló Gábor, Dr. Kolozsvári Lajos,

Dr. Kovács Bálint, Dr. Nagy Zoltán Zsolt,

Dr. Németh János, Dr. Salacz György,

Dr. Süveges Ildikó, Dr. Tóth-Molnár Edit

Angol nyelvi lektorok:

Dr. Szabó Áron, Dr. Szalai Irén,

Dr. Szalay László

Szerkesztőség elérhetősége:

office.ooph@med.u-szeged.hu vagy

sziklaipal@gmail.com

Kiadja a Promenade Publishing House Kft.

1037 Budapest, Montevideo u. 7.

Postacím: 1300 Budapest, Pf. 176

Felelős vezető: a PPH Kft. ügyvezetője

Lapigazgató: Veress Pálma

Salesmenedzser: Tóth Edina

E-mail: toth.edina@promenade.hu

Tel.: 06-70 368-9982

Printmenedzser: Gyarmati Edina

E-mail: gyarmati.edina@promenade.hu

Tel.: 06-70 427-5086

Előfizetési ügyek: Bakos Attila

E-mail: bakos.attila@promenade.hu

Tel.: 06-30 933-0434

Tördelőszerkesztő: Kónya Érika

E-mail: konya.erika@promenade.hu

Nyomdai előállítás: Conint-Print Kft.

Felelős vezető: Váradi Attila

A kiadvány az MSZT tagjai számára ingyenes, orvosok számára megrendelhető és előfizethető a Promenade Publishing House Kft.-nél

Szemészet © 2021. Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Szemorvostársaságot illeti. A megjelent anyagok, vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a Magyar Szemorvostársaság írásbeli hozzájárulása szükséges.

ISSN 0039-8101

<http://szemorvostarsasag.hu>

TARTALOMJEGYZÉK

Terápiás újdonságok az uveitis kezelésében

(Pontszerző, referáló közlemény, tesztkérdésekkel)

FODOR MARIANN DR.

171

*Novelties in the treatment of uveitis***80 éve hunyt el Grósz Emil, a magyar szemészet egyik meghatározó egyénisége**

NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

192

*Emil Grosz an eminent personality of Hungarian ophthalmology died 80 years ago***Congenitalis epicapsularis pigmentáció. Esetismertetés, differenciáldiagnosztika**

VARGA KATA DR., SZENTMÁRY NÓRA DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

196

*Congenital epicapsular pigmentation – case report, differential diagnosis***Súlyos látásromlást okozó szemfenéki keringészavar transzfúziót követően**

SZILÁGYI ZSUZSA DR., HORVÁTH HAJNALKA DR., SALOMVÁRY BERNADETT DR.,

NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., ECSEDY MÓNIKA DR.

201

*Severe vision impairment caused by fundus circulatory disorders following blood transfusion***Látást veszélyeztető okuláris rosacea. Esetismertetés**

POHÁNKA TÜNDE DR., TATAY DÓRA DR.

208

*Vision-threatening ocular rosacea – review of three cases***A Vogt–Koyanagai–Harada-szindróma: képalkotó eljárások és időablak jelentősége a kezelésben. Esetismertetés**

KOVÁCS SZABINA GERTRÚD DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., GÉHL ZSUZSANNA DR.

213

*Vogt–Koyanagai–Harada syndrome: the importance of imaging and combined treatment within a therapeutic window. Case report***In memoriam professor dr. Rác Péter az MTA doktora (1936. június 12.–2021. szeptember 26.)**

BÁTOR GYÖRGY DR.

221

Dr. Bögi Júlia (1936–2021)

NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., RÉCSÁN ZSUZSANNA DR.

222

In memoriam Nagy Ágnes (1944–2021)

KERÉNYI ÁGNES DR.

223

Dr. Fülöp Dóra (1987–2021)

KISS KÁROLY DR.

223

Terápiás újdonságok az uveitis kezelésében

(Pontszerző, referáló közlemény, tesztkérdésekkel)

FODOR MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar; Szemészeti Tanszék, Debrecen
(Igazgató: Dr. Fodor Mariann egyetemi docens)

A hátsó, nem fertőzőes uveitis (NIU) kezelése kihívásokkal teli. A nem megfelelő terápia következménye súlyos látáscsökkenés és vakság is lehet. E referáló közlemény célja a legújabb fejlemények bemutatása a NIU területén, különös hangsúlyt fektetve a terápiájára. A NIU modern kezelésében két alapvető megközelítés létezik: 1. gyulladáscsökkentő szerek intraocularis alkalmazása; 2. új biológikumok (biológiai terápiák) és kis molekulású gátló szerek bevezetése. A jelenlegi kezelési stratégiák korlátozott számú randomizált kontrollált klinikai vizsgálaton alapszanak, azonban új, hatékony terápiás lehetőségek körvonalazódnak.

Novelties in the treatment of uveitis

The treatment of non-infectious posterior uveitis (NIU) is challenging. Inappropriate treatment may result in serious vision loss, even blindness. The aim of this review is to present the novelties of this field, highlighting the therapeutic approaches. Nowadays two major lines of treatments can be determined: 1. intravitreal administration of anti-inflammatory agents; 2. introduction of new agents (biologics) and low-molecular-weight inhibitors. However current treatment strategies are based on limited numbers of randomized controlled trials merely, the novel, efficacious therapeutic modalities are going to be refined in the near future.

KULCSSZAVAK

nem fertőzőes uveitis; szteroidspórolás; bDMARD; csDMARD; tsDMARD

KEYWORDS

non-infectious posterior uveitis, steroid-sparing, bDMARD, csDMARD, tsDMARD

Autoimmun gyulladásos betegségekben a világ népességének 7,6-9,4%-a szenved, ami főleg a fiatal és középkorú nőket érinti (34). Uveitis miatt világszerte 40 millió súlyos látássérült, illetve vak él, ami jelzi a betegség jelentőségét és az igényt a hatásosabb terápia alkalmazására (35). Definíció szerint, az uveitis az uveális traktus gyulladása, amely azonban a környező struktúrákat is érintheti, magába foglalva a retinát, a retinalis ereket, az üvegtestet és a látóideget. Az uveitis standardizált nomenklatúrája szerint (Standardized Uveitis Nomenclature – SUN) a morfológiai klasszifikáció az iris/

corpus ciliare, az üvegtest és a retina/chorioidea érintettségen alapszik. Ennek megfelelően beszélünk anterior, intermedier, hátsó vagy panuveitistről. Intermedier uveitis esetén az üvegtest az elsődlegesen érintett képlet (sarcoidosis, sclerosis multiplex [SM] tumorok). Pars planitis az intermedier uveitis idiopathiás formája. Hangsúlyozni szükséges, hogy a gyulladás, nem pedig a strukturális szövődmények helye a mérvadó. Etiológia szerint fertőzőes és nem fertőzőes uveitistről (NIU) beszélünk, amelynek eldöntése alapvető a hatékony kezelés érdekében (18, 42). Nagy átlagban az

uveitisek egyharmada nem fertőzőes (25). A NIU-esetek 81%-a elülső uveitis (42). A gyulladás lehet szisztémás (pl. sarcoidosis, Behçet-kór) vagy tisztán a szemre lokalizálódó (pl. birdshot-chorioretinopathia). A gyermekkori uveitisek 80%-a juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)-asszociált. Az uveitis pontos diagnózisa sokszor jelent kihívást, különösen gyermekkorban (10, 46). A multidiszciplináris megközelítés, a szoros kollaboráció a reumatológusokkal, immunológusokkal, gyermekgyógyászokkal, bőrgyógyászokkal, ideggyógyászokkal, tüdőgyógyászokkal alapvető ahhoz,

hogy szisztémás autoimmun betegség (spondyloarthritisiek [SpA], gyulladásoz bélbetegségek, JIA, SM, sarcoidosis, Behçet-kór, Vogt-Koyanagi-Harada-betegség, tubulointerstitialis nephritis és uveitis [TINU], szisztémás lupus erythematosus [SLE], vasculitisek) esetén a precíz diagnózis megszülethessen és a beteg a megfelelő terápiát időben megkaphassa (10, 13, 24, 42, 46). A későn elkezdett terápia az irreverzibilis károsodások miatt rosszabb látásélességet eredményez, rontva az életminőséget (13, 42, 46). Az uveitises betegeknél nagyobb arányban alakul ki katarakta, glaukóma, mint az átlagpopulációban (10, 25, 46).

A NIU heterogén klinikai manifesztációját különböző antigének váltják ki, és a HLA-asszociáció a külső, környezeti tényezőkkel színesíti a megjelenést. Habár a NIU pontos patogenezise a mai napig nem tisztázott teljesen, azonban egyértelmű, hogy autoimmun vagy immunmediált válasz vezet el a krónikus relapszáló klinikai lefolyásig. Az aktivált CD4+ Th-sejtek alapvetőek az immunválasz kiváltásához, amelyek specifikus transzkripciósfaktorok és citokinek által mediáltak. Mind a Th1- és Th17-limfociták központi szerepet játszanak az uveitis patogenezisben. NIU-ban a kulcsfontosságú citokinek az interferon-gamma (INF γ), tumornekrozis-faktor- α (TNF- α), interleukin(IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-17, IL-22/23 (22, 25, 35). Emellett az uveitisek 70%-ában olyan immunfolyamatok állnak előtérben, amelyet nagyban meghatároz a szem immunprivilegizált helyzete (51).

A NIU kezelésének célja változatlan: az akut gyulladás gyors kontrollja, megelőzni a nem gyógyítható szövődeményeket, spórolni a szteroiddal, megmenteni a látást, megelőzni a relapszusokat és gyógyítani (ha van) az uveitist okozó háttérbetegségeket (14, 25, 35, 49). A NIU kezelési stratégiája az utóbbi néhány évben alapvetően megváltozott. Az elülső, nem fertőzőes uve-

itis az esetek nagy részében helyi kezeléssel menedzselhető. Azonban az intermedier, hátsó és panuveitis, főleg, ha mindkét szemet érinti, általában szisztémás kezelést igényel (25). A hátsó NIU kezelésében kulcsfontosságú az infektív eredet és a daganatok (masquerade-szindróma) kizárása, a korrekt diagnózis az anatómiai klasszifikáció alapján, az oldaliság (egy- vagy kétoldali) figyelembevételével, a lehetséges szisztémás betegségek kivizsgálása, a betegség súlyosságának korrekt megítélése és a hosszú távú terápia alkalmazása a biztonság és a hatékonyság jegyében (35).

E referáló közlemény célja a nélkülözhetetlen immunfarmakológiai és immunológiai háttértudás biztosítása mellett a legújabb fejlemények, aktualitások bemutatása a nehezen kezelhető, nem fertőzőes eredetű uveitisek gyógyszeres terápiajának területén. A diagnosztikus eljárások fejlődése is hozzájárul az uveitis egyre sikeresebb kezeléséhez, azonban ezek, csakúgy, mint az uveitis és a szövődemények kezelésében szerepet kapó esetleges lézeres vagy műtéti (vitrectomiás) lehetőségek részletezése is túlmutat ezen összefoglaló keretein. A NIU elsődlegesen választandó terápiaja – ritka kivételtől eltekintve –, ma is a kortikoszteroidok, amelyek a gyulladásoz útvonalak teljes blokkolását célozzák meg. Azonban mellékhatásaik miatt szteroidspóroló gyógyszerek használata indokolt. Bár a szemészetben használt szisztémás immunmodulánsok, biológiai szerek a reumatológiából, illetve bőrgyógyászatból adaptált szerek, mégis új fejezetet nyitottak számos szembetegség, így az uveitis kezelésében is. A biológiai terápia a nem fertőzőes hátsó uveitisek eseteiben akkor indikált, ha a konvencionális immunszuppresszív szerek hatástalanok vagy nem tolerálhatóak. Alkalmazásuk legnagyobb korlátja az ár/hatékonyság mellett az, hogy ezen szerek nem uveitis kezelésére lettek kifejlesztve és gyakori az off-label használatuk. Jelenleg uveitisben kevés biológiai terápia ha-

tásossága bizonyított randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokkal.

Az immunológiai és immunfarmakológiai betekintés után az NIU kezelésére fókuszáló referáló közleményt az alábbiak szerint strukturaltuk: intraokuláris gyulladásgátlást/immunmodulációt megcélzó intravitreális terápia; szisztémás nem-biológiai és biológia terápia; valamint a jövőbeli terápia lehetőségeket magába foglalva, a célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerek.

Az uveitisek patológiájának, kezelésének immunológiai háttere

A természetes és adaptív immunválasz aktiválódását a proinflammatorikus citokinek hálózata vezérli. Központi elemei a TNF mellett az IL-1, -6, -7, -12, -17 és -23, valamint interferonok és chemokinek. Hatásaikat még kóros állapotokban is fiziológiás gátlófaktorok fékezik. Ezen molekulák sejtek közötti hírvivők, és hatásuk a megfelelő receptorokat felmutató sejteken érvényesül, a fogadó sejt belső jel-továbbítása révén meginduló szintetizáló és kibocsájtó tevékenységben (41). A válaszoló sejtek típusa, vándorlása, végső szöveti környezete és szervezetsége hozza létre azt a hálózatot, amely végül kialakítja a szervezetben a különféle gyulladást, így az uveitist is. A gyulladás akut-krónikus, infektív-nem infektív és elülső-intermedier-hátsó kiindulása mind-mind befolyással van az aktuális gyulladásra, hiszen a citokinek hierarchiája a patológiának megfelelően elágazó mintázatot mutat. Ezt színesíti a gyulladás szisztémás vagy helyi jellege. A gyulladás két fő effektor ágá a gyulladás szisztémás elemeit vezérlő IL-1 mediált ágra és a természetes védekezést irányító TNF-mediált ágra válik.

A szöveti sérüléseket a természetes védekezés első vonalának sejtjei érzékelik. Első lépésként, a fagocitózis során, az inflammaszómban meg-

induló lebontás és a gyulladáskeltő citokinek, elsőként az IL-1 szintézise és kibocsátása történik meg. Fontos pleiotróp citokin a TNF, amelyet valamennyi veszélyérzékelő jelle reagáló mesenchymalis sejt termel, és amely általános aktiváló jel minden TNF-receptort felmutató sejt számára. A TNF szerteágazó biológiai hatást fejt ki a közvetlen antivirális és tumorsejt citotoxikus hatásai mellett: egyrészt apoptózist, másrészt további gyulladáskeltő és aktiváló citokinek (pl. IL-6, TGF), enzimek (pl. MMP) és egyéb mediátorok (pl. prosztaglandin) keletkezését indukálja. Ezek a sajátosságok teszik a TNF-TNF-receptor-interakciót a biológiai terápia fő célpontjává az uveitis kezelése során is. A gyulladást eredményező természetes védekezés másik fő mediátora az IL-6 (22). A gyulladással járó reakció kiterjesztésében és fenntartásában van a TNF-hez hasonló szerepe. Az IL-6 a B-sejtek számára differenciálódási faktor, így serkentő hatása az adaptív immunválaszra is kiterjed. Az IL-6 segíti a Th-sejtek Th17 differenciálódását a regulatórikus T-sejtek (Treg) hátrányára, valamint eltolja a Th1/Th2 egyensúlyt Th2 irányba, elősegítve ezekkel az autoimmun gyulladás kialakulását. Az IL-6 az akutfázis-fehérjék szintézisét is serkenti (köztük a C-reaktív proteint [CRP]), így ezen fehérjék a gyulladás kiváló biomarkerei. Az IL-6 molekula és receptora kulcsszerepük révén kiemelkedő terápiás célpontok (22).

Az azonnali természetes védekező reakció indukálja a második védővonal, az adaptív immunválasz felismerő és reagáló folyamatait. Az antigén-prezentáló funkciójú (APC) sejtek mutatják be az idegenként felismert struktúrákat a T- és B-sejteknek. A bemutatás a sejtek szoros kontaktusával az „immunológiai szinapszisban” történik, hisztokompatibilitási antigénekhez (HLA) kapcsolt formában. Az adaptív immunválasz aktiválásához és gátlásához is kettős felismerés (kostimuláció), azaz legalább két ligand és receptor kapcsolódása szükséges,

amely folyamat az idegen és az idegenként felismert saját struktúrák esetében azonos. Ez utóbbi az alapja a T-sejtes specifikus védekezés, a B-sejtes ellenanyag-termelés, de az autoimmun és autoinflammatorikus gyulladás megindulásának is. A T-sejtek és az APC-sejtek közötti „immunológiai szinapszis” a stimuláció és a gátlás „átkapcsoló pontja” (checkpoint) is, ezzel kétirányú terápiás beavatkozás lehetőségét nyújtja. Az antigén bemutatása a T- és B-sejteket elkötelezi az adott antigén specifikus felismerésére. Az antigénnel való újabb találkozás a specifikus klón gyors proliferációjához, a T-sejtekhez kötött celluláris immunválasz, a T- és B-sejtvonalakhoz egyaránt köthető citokintermelés megindulásához és végül a plazmasejtek által szintetizált ellenanyagok, köztük autoantitestek kibocsátásához vezet. Az autoimmun folyamatokban a T- és/ vagy B-sejtek általánosan aktivált állapotuk miatt folyamatosan osztoznak, fenntartva a nemkívánatos gyulladással járó állapotot. Ezért maga a proliferáció egésze is terápiás célpont. Ezen belül a B-sejtek felgyorsult differenciálódással jutnak el a plazmasejtes végrehajtó állapotig, amelyet az IL-6 serkent. A B-sejteken kifejezett számos TNF-receptor és -faktor gyorsítja fel a B-sejtvonal differenciálódását. A B-sejt-aktiváló-faktor (BAFF) gátlása emiatt szintén terápiás célpont. A másik terápiás lehetőség a B-sejt-gátlásra a korai B-sejtalakok megsemmisítése CD20-ra célzott ellenanyagokkal, miután a CD20 B-sejt előalakokon igen, de plazmasejteken már nem jelenik meg. A különböző T-sejtek (Th1, Th17, Treg) befolyásolása is elvi lehetőséget adhat a jövőbeli kezelésekhez.

Immunfarmakológiai alapismeretek

Ahhoz, hogy tisztán lássuk az egyes gyógyszerek hatásait, az uveitis kezelésében betölthető szerepüket, szükséges egy rövid immunfarmakológiai kitekintés is. Az uveitis

kezelésében szerepet kapó immunmodulációs eljárások az alábbiak szerint csoportosíthatók:

1. A nem szteroid gyulladásgátlók (nonsteroidal antiinflammatory drugs – NSAIDs) az arachidonsav anyagcserére fejtik ki hatásukat (ciklooxygenáz-gátlás).
2. A kortikoszteroidok az NF- κ B által szabályozott gének expressziójának gátlásával érik el a citokin és prosztaglandin-termelés/felszabadulás gátlását, az adhéziógátlást, a limfo- és neutropéniát, valamint a degranuláció-gátlást.
3. A sejtosztódást-gátlók (citosztatikumok) közé:
 - a: az alkiláló szerek (ciklofoszfamid, chlorambucil),
 - b: az anti-metabolitok, amelyek:
 - folát-antagonisták (methotrexat, MTX),
 - purin-antagonisták (azatioprin, mikofenolát-mofetil),
 - pirimidin-antagonisták (leflunomid) és
 - c: a vinca alkaloidák tartoznak.

A methotrexátot sejtproliferációt fékező antimetabolitként tartja nyilván az Egészségügyi Világszervezet az Alapvető Gyógyszerek Listáján (List of Essential Medicines). A methotrexát hagyományos immunosuppresszív szer, megakadályozza a sejtek DNS-szintézisét. Eredendően a daganatos betegségek terápiájának egyik eleme. Jelentőségét azonban a különböző autoimmun és inflammatorikus kórképek gyógyszeres kezelésében játszott központi szerepe révén nyerte el, ezért az immunológiában (és reumatológiában) a betegségmódosító gyógyszer-kategóriában (ld. lentebb), mint legfontosabb szintetikus betegségmódosító szer szerepel.

1. A nem citosztatikus hatású immunosuppresszív szerek közé tartoznak a kalcineurin-gátlók (ciklosporin, tacrolimus) és az mTOR-gátlók (sirolimus). A ciklosporin a sejtben fehérjéhez kötődve gátolja a kalcineurin aktiválódását, amely az IL-2 transzkripció faktorát, az NF-AT-t (Nuclear factor of activated

T-cells) aktiválná, így a T-limfocita eredetű citokineket és a T-limfociták aktiválódását/osztódását gátolja. A ciklosporinkezelés indikációi között a súlyos, intermedier/posterior uveitis és a Behçet-szindrómában jelentkező uveitis szerepel.

2. Az egyéb gyulladásgátlók és immunmoduláns szerek közé az antimaláriás szerek (chloroquin és hydroxichloroquin), a sulfasalazin, a dapson és a thalidomid tartozik.
3. Molekuláris célzott terápia a gyógyszeres kezelés azon módja, amely valamely kóros folyamatban kulcsszerepet játszó molekula specifikus semlegesítésére irányul. Ezen gyógyszereket, mint biológiai választ módosító célzott terápiát biológiai terápiának is nevezzük (41). Ahhoz, hogy megfelelően tudjunk kommunikálni a reumatológusokkal/immunológusokkal, ismernünk kell a DMARD (Disease-modifying antirheumatic drug) fogalmát. Ezek a gyógyszerek a reumatológiai gyakorlatban lassítják a betegségek (elsődlegesen a leggyakoribb autoimmun betegségnek, a rheumatoid arthritisnek) progresszióját. Tehát a reumatológiai gyakorlat alapján, tapasztalati úton meghonosodott elnevezések használatosak. A DMARD-ok eredetük szerint csoportosíthatóak szintetikus (sDMARD) és biológiai (bDMARD) DMARD-ra. A sDMARD tovább csoportosítható hagyományos betegségmódosítókra (conventional synthetic) csDMARD-ra és célzott enzimgátlókra (targeted synthetic) tsDMARD-ra. A biológiai DMARD-ok vagy eredeti biológiai készítményeket, azaz eredeti biológiai (biological originator) boDMARD-ot, vagy biológiailag hasonlót, azaz az eredetivel hatáosságban és biztonságosságban egyenértékű változataikat (bisimilar) bsDMARD-ot tartalmazza. Hatásuk az immunrendszer működésének alapját képező ligand-receptor kölcsönhatásnak

köszönhető. Ezek vagy sejtek felszínére érkező trigger molekulák és a felismerő receptor, vagy az ellenanyag és antigén specifikus kapcsolata. Azaz a komplex gyulladáshálózat egyetlen pontján, igen specifikusan hatnak és ezáltal akasztják meg a kóros immunológiai folyamatot. Napjainkban a biofarmakonok fejlesztése és gyártása már két úton halad előre: egyrészt az új támadáspontú és szerkezetű bioproteinek és szintetikus enzimgátlók, másrészt a bevált, megbízható első generációs készítmények másolatai irányába.

- a: Biológiai terápiák: vakcinációs eljárások; IVIG (intravénás immunglobulin) kezelés; őssejtkezelés; génterápia; citokinterápia (növekedési faktor stb.); anti-citokin-terápia; citotoxikus és blokkoló antitestek (elsősorban monoklonális antitestek).
- b: Az új immunmoduláns/immunszuppresszív (kis) molekulák, mint célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerekhez (tsDMARD):
 - jelátvitel-gátlók:
 - MAP (mitogén aktivált protein kináz) kináz-gátlók,
 - MEK (MAP kináz kináz) gátlók,
 - JAK- (Janus kináz) gátlók (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib),
 - SYK kináz-gátlók,
 - PI3K- (foszfatidil-inositol 3-kináz) gátlók,
 - konvertálóenzim-gátlók:
 - ICE-gátlók (IL-1 β -konvertáló enzim=kaspáz-1),
 - TACE-gátlók (TNF- α konvertálóenzim-gátlók),
 - mátrix metalloproteináz (MMP-13) gátlók,
 - chemokininreceptor-gátlók.

A nem infektív uveitisek elsővonalbeli kezelése ritka kivételtől eltekintve ma is a kortikoszteroid, amely hosszabb távon finom lavírozást jelent az uveitis komplikációinak menedzselése és a lehetséges szisztémás és lokális mel-

lékhatások között. Hosszú távú alkalmazásuk dóziszfüggően, előre megjósolható és gyakran igen súlyos mellékhatásokkal jár (49, 51). A kortikoszteroidok szisztémás alkalmazásában aktualitás jelenleg nemigen létezik, a lokális (intravitrealis) alkalmazás aktualitásai pedig később olvashatók. Mivel a súlyos NIU legtöbbször krónikus lefolyású, így a kortikoszteroid-spóroló kezelés jelentősége vitathatatlan. Általánosságban elmondható, hogy immunszuppresszív terápia kortikoszteroid-spórolásra akkor ajánlott, amikor a gyulladás kontrollját nem sikerül 7,5-10 mg/nap dózissal 3 hónapon belül elérni (42). A kalcineurin-gátlók, az antimetabolitok és a citotoxikus gyógyszerek a hátsó NIU tartós kontrollját érhetik el. Nem kellő hatás esetén azonban a további lehetőségekkel tudnia kell élni a makacs uveitisek kezelésével foglalkozó szemészeknek. A biológiai terápiák (bDMARD) új fejezetet nyitnak a szemészetben is, csakúgy, mint az orvostudomány számos más területén (35). Azonban tudni kell, hogy a biológiai szerek használatának legfőbb korlátját a természetes gyulladások kezelésében az adja, hogy nagyon kevés szert teszteltek randomizált kontrollált vizsgálatokkal. Gyógyszerrel újratölthető, kontrollált gyógyszer-felszabadulást biztosító implantátumok (sustained drug delivery systems), másrészt az új támadáspontú és szerkezetű bioproteinek és szintetikus enzimgátlók a közeljövőben alkalmazható terápiás palettánkat szélesítik ki. Hazánkban is a legtöbb törzskönyvezett biológiai terápia reumatológiai indikációban érhető el. Az indikációk, az adagolás és biztonsági figyelmeztetések részletesen az aktualizált alkalmazási előírásokban találhatóak. Az egyéni terápiás döntések meghozatalakor ezeket a tájékoztatásokat és az aktuális közfinanszírozott szabályozást is figyelembe kell venni. A nemzetközi szabadnevekkel azonosított készítmények eredeti formái (originá-

torai) és biohasonló a szabadalmi védetség lejáratának függvényében különböző márkanevek alatt forgalmazhatók.

Tumornekrózis-faktor- α - (TNF- α) gátlók

A TNF- α -gátlók alkalmazásának célja, az immunrendszer saját struktúrák által elindított kóros működésének gátlása, azaz az immunkompetens sejtek depléciója, a citokinek és az adhéziós molekulák gátlása. Az *infliximab* a TNF-gátlók prototípusa, rekombináns, 75%-ban humán, 25%-ban (Fab) egér kiméra monoklonális IgG1, amely specifikusan kötődik a humán TNF- α szolubilis és sejt felszínen expresszáldó transzmembrán formáival egyaránt. Mivel egérfehérjét tartalmazó kiméra ellenanyag, ezért nagyobb mértékben immunogén. Stabil komplexet képezve gátolja a TNF aktivitását, és csökkenti a hierarchikusan alatta álló IL-6 és így a CRP kórosan emelkedett szintjét. Apoptózist indukál a TNF-et termelő és expresszáldó sejtek esetén, így a monocita-makrofág típusú sejtekben az intracellulárisan túlélő baktériumok aktiválásához és a tárolt kórokozó (*Mycobacterium tuberculosis*, *hepatitis B-vírus* [HBV]) kiszabadulásához vezethet. Az *etanercept* fúziós protein, amely az Ig FC nehézláncainak CH1 régióját nem tartalmazza, így nem kötődik FC-receptorhoz, ezért nem vált ki citolitikus reakciót és kevésbé immunogén. Azonban okuláris penetrációja alacsony, így az uveitises fellángolások számát nem csökkenti, hanem még fokozhatja is. Az *adalimumab* tisztán humán monoklonális anti-TNF-ellenanyag (IgG1). Nagyon fontos, hogy az *adalimumab*ot 2 évesnél idősebb gyermekek és gyermeket vállalni szándékozó nők és férfiak is biztonságosan alkalmazhatják. A *golimumab* és a kisebb molekulaméretű, emiatt gyorsan kialakuló klinikai hatást elérő *certolizumab pegol* szintén a TNF-gátlókhoz tartozik.

Egyéb támadáspontú biológikumok (ellenanyagok)

A *rituximab* egér/humán kiméra IgG1 monoklonális ellenanyag, amely specifikusan kötődik a B-limfociták korai alakjainak felszínén expresszáldó CD20 membránfehérjéhez, amely apoptózis révén pusztítja el a célsejtet. A *tocilizumab* humanizált, minimális egér Fab komponenset tartalmazó IgG1-izotípusú, IL-6-receptor elleni antitest. Szemészeti szempontból kiemelkedő jelentősége van, hogy óriássejtes arteritis (GCA) kezelésére törzskönyvezett. Az *abatacept* fúziós fehérje, kötődése révén akadályozza a CD28-CD80/CD86 kostimulációt így a T-limfocita aktiválódását. Következésképpen a szolubilis IL-2-receptor, a TNF, az IL-6, a CRP és az MMP-3 termelődése is csökken. Az akut gyulladásokban és nem a reumatológiában használt *anakinra* teljesen humán IL-1-receptor-antagonista. A *canakinumab* is teljesen humán IgG1 IL-1 β elleni monoklonális antitest, amely az anakinrához hasonlóan gátolja az akut gyulladást, és gyermekkori autoinflammatorikus szindrómákban használható. A *belimumab* a B-sejtek aktiváló faktora (BAFF/BLyS) elleni monoklonális antitest, amely voltképpen B-sejt-depléciót okoz és az SLE kezelésében javallt.

A *denosumab* hatására az osteoclast-tá differenciálódás elmarad, a csontlebontás megáll. A hosszú távú szisztémás glükokortikoid-terápiával összefüggő csontvesztés kezelése csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett felnőtt betegek esetében indikált. Az *ixekizumab* humanizált IgG4 izotípusú monoklonális ellenanyag, amely akadályozza az IL-17 proinflammatorikus hatásait azokban a szövetekben, ahol azok az IL-23-indukció következtében megjelennek. A legtöbb kedvező tapasztalat psoriasis bőrlézióinál tapasztalt, azonban SpA-hoz társuló anterior uveitisben ellenjavallt. A *secukinumab* teljesen humán rekombináns IgG1-ellenanyag, biológiai hatása megegyezik az egyéb IL-17-gátló-

kével. Az *ustekinumab* specifikusan kötődik a szolubilis IL-12 és IL-23 közös p40 fehérje-alegységéhez, megakadályozva a citokinek receptoraikhoz kötődését. Az IL-23-citokin szerepe a Th17-sejtek indukciója, így az *ustekinumab* közvetve IL-17-gátló szerepet fejt ki. Ennek megfelelően az indukált IL-17-receptorok szöveti környezetében fejt ki antiinflammatorikus hatását.

A reumatológiai terápiás irányelvek és stratégiák terápiás célként a gyulladásos fájdalom csökkentését, a betegségek progressziójának fékezését és a betegek életminőségének javítását egyenrangúként jelölik meg, és előírják a társbetegségek kockázatainak figyelemmel kísérését is (ld. pl. *ixekizumab* ellenjavallatát anterior uveitisben). Ez tükröződik a hosszú távú klinikai gyógyszervizsgálatok, nyílt kiterjesztések és tudományos kutatások kitűzött végpontjaiban is. Az életminőséget és a munkaképességet mérő kérdőívek egyaránt a biológiai terápia közvetett hatásait bizonyítják.

A korszerű terápiás stratégiák ideális célként a személyre szabott terápiát jelölik meg. Az uveitisek biológiai terápiájában jelenleg az *adalimumab* az egyetlen választható készítmény, így valós terápia-választásról nem beszélhetünk. A biológiai terápia választásakor így a személyre szabás az adott beteg kockázati profiljából, infekciós veszélyeztetettségéből, komorbiditásaiból indul ki. A már megkezdett terápia sikere vagy kudarca adja meg a lehetőséget a terápia folytatásának személyre adaptálásához, finomhangolásához. A hatásos terápia esetén a kortikoszteroidok szisztémás és helyi elhagyása, az egyéb immunosuppresszív szerek dóziscsökkentése vagy elhagyása jöhet szóba, míg hatástalanság vagy mellékhatások jelentkezése esetében végső soron az agresszív hagyományos terápiához, illetve az intravitrealis adagoláshoz való visszatérés. A TNF-gátlók hatásvesztésének fő oka a neutralizáló antidrug ellenanyagok (ADA) indukciója. A biológiai terápia gyakorlati szem-

pontból legnagyobb jelentőségű kockázata a fertőzőes szövődmény. Epidemiológiailag értékelhető, de személyre szólóan kevésbé jelentős kockázat a daganatos betegség jelentkezése vagy kiújulása, továbbá autoimmun jelenség klinikai manifestációja. A biológiai terápia szerepe ezekben a társulásokban kétséges. Személyi kockázatot jelent a terhesség, de az uveitisre törzskönyvezett adalimumab esetén a teherbeesés 2020-tól megengedett. A szerző egyik adalimumabbal kezelt uveitises betege jelenleg problémamentes terhessége utolsó heteiben jár. A biologikumok hatásmechanizmusuk törvényszerű kockázatai és következményei a fertőzések, a természetes és adaptív immunitás gátlására vezethetők vissza. Alapvetően két csoportra oszthatóak: a kezelés előtt fennálló vagy az alatt jelentkező akut fertőzésekre, illetve látens infekciók klinikai manifestálására a kezelés alatt. Mindkét hatásmód szerepet játszik mindkét típusú komplikációban. Emiatt nagy jelentőségű a latens infekciók kizárása a biológiai terápia indítása előtt. A fertőzések szempontjából különösen veszélyeztetett betegek az idősek és kortikoszteroid-kezeltek. A methotrexát (MTX) önmagában nem jelent jelentős fertőzési kockázatot. A krónikus fertőzéseket hordozó betegek eleve a biológiai terápia kockázati betegeinek tekintendők. Amennyiben ezek a fertőzések megbízhatóan nem eradikálhatók, a beteg nem alkalmas a biológiai terápiára, és a meggyógyításuk után kezdett biológiai terápia alatt is fokozottan ellenőrizendő. A szerző első adalimumabbal kezelt betege súlyos felső légúti fertőzést kapott el a biológiai terápia bevezető szakaszában kortikoszteroid és MTX szedése mellett. Mivel a biológia terápia alkalmazásának veszélyeiről a beteg részletesen tájékoztatva volt, ezért a panaszaival rögtön orvoshoz fordult, így a kialakult szepszis korai stádiumban lett felismerve és sikeresen kezelve. Kezelést igénylő, azonban enyhe lefolyású *Herpes zoster*-fertőzés

(fiatalkoruk ellenére) két, a szerző által indított, biológiai terápiával hónapok óta kezelt betegnél is előfordult. Súlyos infekciók (aktív és latens tuberkulózis) és malignus folyamatok kialakulása különös megfontolásra adnak okot a TNF-gátlók alkalmazásakor (19). A tocilizumab emelheti a gasztrointesztinális perforáció rizikóját és dózisfüggő neutropeniát okozhat (22).

Intravitrealis terápia

Az intravitrealis alkalmazás közelebb juttatja az adott gyógyszert a gyulladás (hátsó, intermedier vagy panuveitis eseteiben) helyéhez, miközben minimalizáljuk a szisztémás expozíciót és így a szisztémás mellékhatásokat is. Emellett, akkor is alkalmazhatók, amikor a szisztémás gyógyszerelés kontraindikált, vagy a társbetegségek nem teszik lehetővé használatukat. Krónikus, bilaterális uveitist gyakrabban kezelünk szisztémásan, különösen, ha szisztémás betegséghez kapcsolt (pl. sarcoidosis), míg a nem fertő-

zőes eredetű egyoldali uveitisben gyakoribb az intravitrealis terápia alkalmazása (54).

Annak ellenére, hogy az intravitrealis gyógyszerek, mint lehetséges elsővonalbeli terápia lettek kifejlesztve, sokszor a szuboptimális hatást elérő szisztémás immunmoduláns terápia mellé adjuvánsként, vagy látást veszélyeztető cisztoid makulaödéma (CMO) esetén használatosak. Az intravitrealis alkalmazás legfőbb limitációja a korlátozott hatástartamuk (35). Alkalmazásukkal csökken a szisztémás mellékhatás, de ezen gyógyszereknek a retinára kifejtett toxikus hatása is figyelmet érdemel (53).

A kortikoszteroidok az egyetlen elérhető gyógyszer-csoport, amelyek intravitrealisan alkalmazhatók, azonban számos különböző molekula vizsgálata zajlik (1. táblázat). A kortikoszteroidok intravitrealis injekció (22 vagy 25 G) formájában applikátorban adhatók be vagy pedig az elnyújtott kibocsájtás érdekében sebészeti implantált gyógyszerhordozó rendszerek (drug

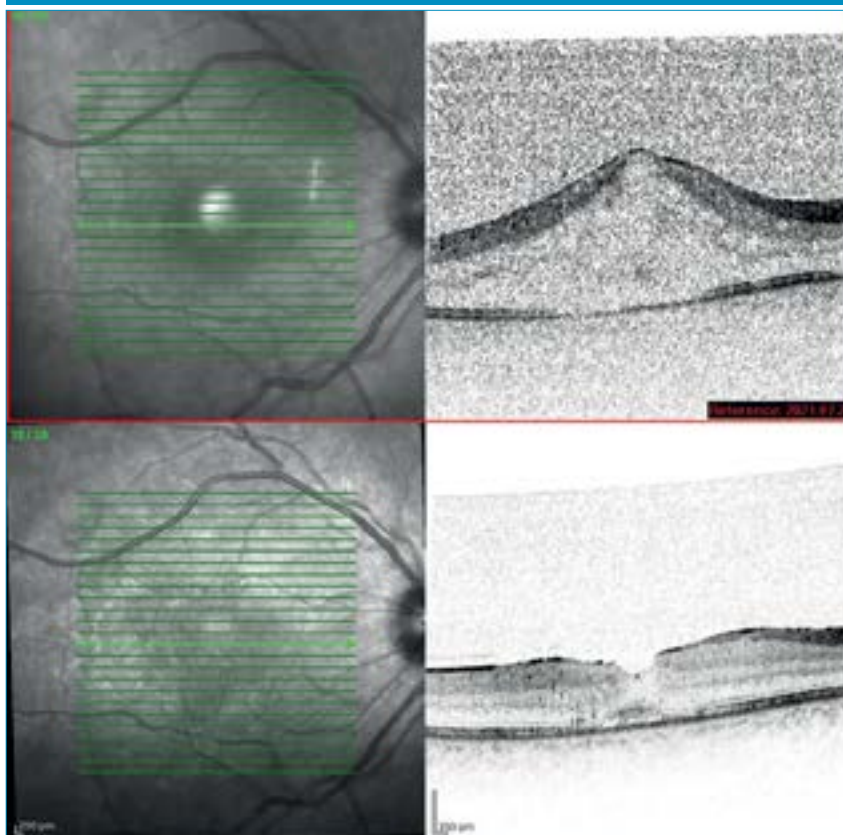
1. táblázat: Nem fertőzőes uveitis esetén lokális (periokuláris, subtenon, suprachorioideális, intravitrealis) terápiás lehetőségek

| Gyógyszer | Dózis |
|---|--|
| Rövid-hatástartamú kortikoszteroidok | |
| triamcinolon-acetonid (Kenalog) | subtenon/periokuláris: 40 mg/1 ml; intravitrealis: 2-4-(20) mg/0,05-0,1 ml |
| dexametazon (Ozurdex) | 0,7 mg intravitrealis implantátum |
| triamcinolon-acetonid (Xipere) | 4 mg suprachorioideálisan injektálható szuszpenzió |
| Hosszú-hatástartamú kortikoszteroidok | |
| fluocinolon-acetonid (Retisert) | 0,59 mg intravitrealis implantátum |
| fluocinolon-acetonid (Iluvien) | 0,19 mg intravitrealis implantátum |
| fluocinolon-acetonid (Yutig) | 0,18 mg intravitrealis inszert |
| Immunszuppresszív szerek | |
| methotrexat | 400 µg/0,1 ml |
| sirolimus | 440 µg |
| adalimumab | 0,5 mg/0,05 ml |
| infliximab | 1 mg/0,05 ml |
| VEGF (vascular endothelial growth factor) GÁTLÓK | |
| bevacizumab | 1,25 mg/0,05 ml |
| ranibizumab | 0,5 mg/0,05 ml |
| aflibercept | 2 mg/0,05 ml |

delivery system) segítségével. Újabb megjelennek a suprachorioideálisan injektálható kortikoszteroidok is. A különböző kortikoszteroidok hatásereőségben és hatástartamban különböznek. A kortikoszteroidok hatásossága nem kérdőjelezhető meg, azonban potenciális mellékhatásai miatt (szemnyomás- [IOP] emelkedés, szürkehályog) körültekintően kell alkalmazni, különösen fiataloknál.

Uveitisben az első intravitreális gyógyszerhordozó rendszer a Retisert. Az implantátumból körülbelül három év alatt szabadul fel a kortikoszteroid, amely idő alatt a MUST-study alapján gyakorlatilag mindenkinél katarakta fejlődik ki, és a betegek több mint egyharmada glaukómaműtéten esik át. Az implantátum hatástartamának figyelembevételével fellángolás esetén reimplantáció szükséges (31, 35, 54, 58). USA-ban és Európában is engedélyezett hátsó NIU kezelésére az Ozurdex, amely 0,7 mg dexametazont tartalmazó intravitreális implantátum. A mindennapi gyakorlat a klinikai vizsgálatokban (HURON trial) igazolt 26 héttől rövidebb, 12-16 hetes hatástartamot mutat, így a sűrűbb adagolás miatt inkább az uveitis okozta CMO kezelésére használjuk, ugyanakkor a többedik implantátummal is elérhető ugyan az a kedvező terápiás hatás. Emellett kevésbé (30% alatt) okoz IOP-emelkedést és kataraktaképződést (27, 36, 54). Az Iluvien 0,19 mg fluocinolon-acetonid tartalmú intravitreális implantátum (diabéteszes makulaödéma kezelésére engedélyezték), míg a Yutiq 0,18 mg fluocinolon-acetonid tartalmú intravitreális implantátum és az FDA (Food and Drug Administration) nem fertőzőes hátsó, intermedier és panuveitisben engedélyezte. Sajnos Magyarországon még nem elérhető. A Yutiq hatása III. fázis, randomizált, placebokontrollált klinikai vizsgálatban igazolta, hogy szignifikánsan csökkenti az uveitis fellángolását és az egyéb kezelési igényt, miközben IOP-csökkentő cseppek használata nem nőtt (20,

1. ábra: Subtenon triamcinolon-acetát (TCA) uveitises makulaödémára kifejtett jótékony hatása (OCT-felvétel; felül: TCA beadása előtt; alul: TCA beadása után)



54). Ezen intravitreális implantátumok nem használhatók aphakiás szemeknél az elülső csarnokba történő diszlokáció lehetősége miatt. Az FDA a közelmúltban engedélyezte a Xipere 4 mg triamcinolon-acetátot tartalmazó, suprachorioideálisan injektálható szuszpenziót uveitis okozta CMO-ban. A DOGWOOD és a PEACHTREE/MAGNOLIA randomizált II. és III. fázis vizsgálatok igazolták hatásosságát uveitis okozta CMO-ban a centrális retinavastagság csökkentésére, és a vízús javulására (59, 23). Emellett 9 hónap után a betegek fele nem igényelt egyéb terápiát és a 24 hónapos követési idő végére csak 11,5%-kal nőtt a IOP-csökkentőt igénylő esetek száma (23, 54, 59). Bár nem intravitreális használat, azonban hazánkban is népszerű a triamcinolon-acetát (Kenalog) periokuláris, illetve subtenon alkalmazása CMO, vitritis, retinalis vasculitis és chorioretinitis eseteiben (1.

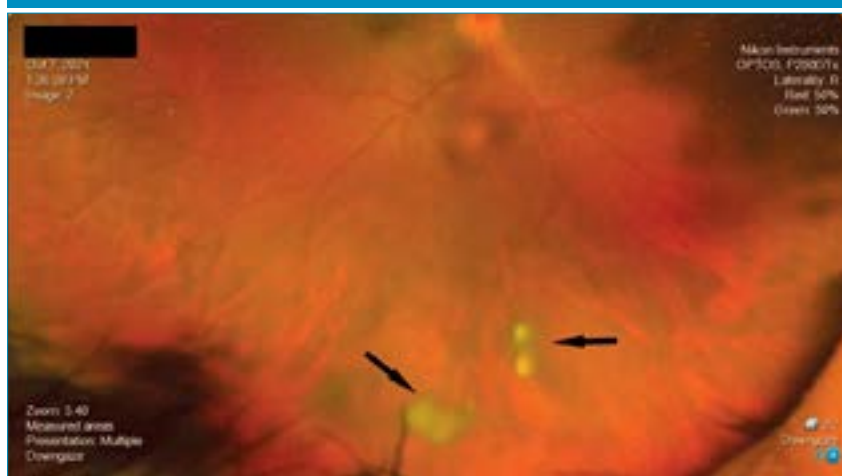
ábra.). A periokuláris alkalmazás hatástartama 3 hónap körül van (54). A SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Disease) multicentrikus, retrospektív vizsgálat 914 betegének eredménye alapján a periokuláris injekció intermedier, posterior és panuveitis eseteiben 6 hónap alatt 64-67% között teljes remissziót és 76-78% között minimális uveitis aktivitást ért el (43, 54). 12 hónap alatt a vizsgált szemek 14,5%-ában az IOP 30 Hgmm-re vagy e fölé emelkedett, azonban ez független volt a vizsgált periódusban alkalmazott injekciók számától. Ezzel szemben a kataraktaképződés dózis/injekciószám függvényében alakult (43, 54). Hazánkban a Kenalog alkalmazási előiratában intrafokális alkalmazás szerepel, de intravitreális nem. A konzerváló szert tartalmazó formánál steril endophthalmitis előfordulhat. A konzerválószert-mentes triamcinolon-acetát intravitreális alkalmazásával 88%-ban érhető el

az uveitises CMO felszívódása (2-23 hónapig). A CMO kiújulása esetén ismételt injekciókkal újra hasonló eredmény érhető el (12, 54). A betegek 25%-ának 30 Hgmm feletti IOP-értékeket is mértek, azonban glaukómaellenes műtetre egy esetben sem volt szükség. Az ismételt injekciókkal együtt járt a kataraktaképződés, az ötödiknél elérve a műtét biztos szükségességét. Klinikai relevanciával bír, hogy a különböző dózisban alkalmazott tramcinolon-acetát (2 mg vs. 4 mg) nem különbözik a terápiás kudarcig eltelt idő hosszában, azonban a magasabb dózis esetén 4,6-szeres eséllyel történik filtrációs műtét (54). Megállapítható, hogy az uveitis okozta CMO kezelésében a dexametazon-implantátum és az intravitreális triamcinolon-hatásban összemérhetőek, és a periokulárisan alkalmazott triamcinolon felett állnak (54).

Számos klinikai vizsgálat zajlik intravitreálisan alkalmazott immun-suppresszív szerekekkel, amelyek potenciális jövőbeli terápiás lehetőségek. A T-sejt differenciálódását és a B- és T-sejtek aktivációját gátló sirolimust (SAVE- és SAKURA-vizsgálatok) mind intravitreálisan, mind subconjunctiválisan alkalmazva hatékonynak találták az üvegtesti gyulladás csökkentésében (29, 32, 57). A sirolimus immun-suppresszív és antiproliferatív természetével bizonyította, hogy hatékony lehet az uveitis kezelésében. A kortikoszteroidot használó betegek 68%-a öt hónap után abba tudta hagyni a kortikoszteroid szedését. Folytatásként a LUMINA III. fázis klinikai vizsgálat tanulmányozza, hogy mely aktív hátsó NIU-ban hatásos a szer. A dihidroorotát-dehidrogenázt (DHODH) gátló PP-001 molekula I. fázis vizsgálata (NCT03634475) zajlik, amely gátlás a limfociták számát csökkenti, és mérsékelheti a gyulladást.

Intravitreális methotrexát (Behçet-kórban, tuberkulózishoz kötött/eredetű serpiginooid chorioretinopathiában), infliximab és adalimumab off-label alkalmazásáról ugyan fellelhetőek közlemények, azonban

2. ábra: csDMARD (conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug) mellett minimális aktivitást mutató pars planitis (nyíl: hógolyók)



klinikai vizsgálati eredmények a biztonságosságról és hatásosságról nem érhetőek el, így használatuk jelenleg komoly körültekintést és engedélyezést igényel. Intravitreális infliximab retinotoxikus hatását figyelték meg (42). Biztató, hogy a betegbevonás végéhez közeledik a MERIT (Macular Edema Ranibizumab v. Intravitreal anti-inflammatory Therapy) III. fázis klinikai vizsgálat, amely uveitises CMO-ban elemzi az intravitreális methotrexát (400 µg), intravitreális ranibizumab (0,5 mg) és dexametazon-implantátum (0,7 mg) biztonságosságát és hatásosságát.

A biológikumok közül a VEGF-inhibitor ranibizumab (Lucentis) és aflibercept (Eylea) eredetileg is intravitreális alkalmazásra lett kifejlesztve (szemben az eddigiekkel). Jelenlegi indikációjuk a nedves típusú makuladegeneráció, a diabéteszes és vénás trombozist követő makuladéma. Az intravitreálisan is alkalmazott bevacizumab (Avastin) ugyanezekre az indikációkra, de off-label alkalmazott már mielőtt az előző kettő engedélyezve lett volna. Gyulladás okozta chorioidea-neovaszularizáció (CNV) ugyanakkor uveitisben is látható (Vogh-Koyanagi-Harada-betegség, sarcodosis, birdshot-chorioretinopathia, serginous chorioiditis, de punctate inner chorioiditisben és okuláris hystoplasmosis esetén gyakrabban). Emelkedett

VEGF-szint mutatható ki uveitises makulaödémában, és az IL-6 szintje is magasabb. Az IL-6 indukálja a VEGF termelését, így a VEGF gátlása hatásos célpont lehet, mivel az érpermeabilitás fokozásáért felel. Jelenleg csupán kis betegszámú esetsorozatokra hagyatkozhatunk, azonban reményt keltő eredményeket közöltek uveitis okozta CMO esetében, habár gyakran az injekciók ismétlése szükséges (35, 54). A fentebb részletezett MERIT-vizsgálat nagy várakozással tölti el ezek miatt az érintetteket.

Az intravitreális alkalmazás előnye a NIU kezelésében megkérdőjelezhetetlen. A nem szteroid immunmoduláns szerek lokális és intravitreális alkalmazására egyértelmű az igény, azonban a jelenlegi rövid hatástartamuk megoldandó feladatot ad a farmakológusok számára.

Szintetikus DMARD-ok

A leggyakrabban használt sDMARD-ok farmakológiai jellemzőik alapján csoportosíthatóak anti-metabolitokra (methotrexat, azatioprin, mikofenolát-mofetil), kalcineurininhibitorokra (ciklosporin A, tacrolimus) és alkiláló szerekre (ciklofoszfamid, chlorambucil). Mivel a sDMARD-ok hatása lassan épül fel (2 hét-3 hónap), ezért indulás-

kor szisztémás kortikoszteroiddal együtt kell alkalmazni őket. Ezen konvencionális immunosuppresszív szerek perzisztáló vagy súlyos gyulladásokban ajánlhatóak azért, hogy a komplikációk előfordulásának esélyét csökkentjük, abban az esetben, amikor a kortikoszteroid csökkentésre relapszus következik be vagy, amikor a kortikoszteroid használata kontraindikált (2. ábra) (25). A SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Disease) eredményei alapján egy éven belül 52-76%-ban elérhető a gyulladás kontrollja, emellett több vizsgálat igazolta az MTX, a mikofenolát-mofetil és az azatioprin hatásosságát, azaz használatukkal a betegek döntő többségénél elérhető az, hogy a szisztémás kortikoszteroid dózisa 10 mg/nap alá csökkenjen (25, 35). Az MTX és a mikofenolát-mofetil összehasonlítása a CMO-ra gyakorolt hatás tekintetében még nem lehetséges (25). Multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat (FAST-study) alapján a methotrexát 74%-ban, a mikofenolát 55%-ban ért el hátsó és panuveitisben inaktivitást ($\leq 7,5$ mg/nap prednisolon és ≤ 2 csepp 1%-os prednisolon csepp használata mellett). Poszterior és panuveitis esetén MTX, míg intermedier uveitis esetén a micofenolát-mofetil tűnhet hatásosabbnak (40).

Amennyiben Juvenilis idiopathiás arthritiszhez asszociált uveitisben 3 hónapon belül nem érhető el inaktivitás, vagy a kortikoszteroid csökkentésére az uveitis fellángol, akkor szisztémás immunosuppresszió ajánlott. Maximális jelenleg a konszenzus, hogy JIA-asszociált uveitisben az MTX az első választandó immunosuppresszáns (4).

A methotrexát és a mikofenolát-mofetil szteroidspórolásra első körben gyakran alkalmazott a biológiai terápia előtt, mivel az sokkal költségesebb és súlyos mellékhatásokkal is járhat (40). Kellő körültekintéssel történő használatuk az életminőséget és kilátásokat egyértelműen javítja (2. ábra), a realitás mégis az, hogy valószínűleg kevesebb ma Magyarországon az olyan

szemész, aki kellő tapasztalattal, rendszeresen kezeli az uveitises betegeket ezen fontos gyógyszer-csoporttal, mint ideális lenne. Az igazán „makacs” uveitisek kezelése szubspecialistákat magába foglaló csapat (reumatológust, immunológust, bőrgyógyászt, gasztroenterológust, pulmonológust, hematológust, neurológust, belgyógyászt, gyermekgyógyászt) igényel, amely nagyban hozzájárul a terápiás siker eléréséhez, azonban a team központjában, a „szemész immunológus” vagy „immunológus szemész” kellene, hogy álljon, aki saját maga látja az általa alkalmazott kezelés hatását. Ez különösen a szisztémás gyulladással nem járó NIU-esetekre igaz. *Süveges* fogalmazta meg ezt a problémát nagyszerűen: „az immunológus azért nem javasolja a szisztémás immunosuppresszív terápiát, mert a laborleletek negatívak, a szemészetiek pedig számára nem döntőek” (51). Az uveitis aktivitásának, súlyosságának, időtartamának függvényében szükséges az alkalmazott gyógyszer dózisének változtatása a beteg szoros követésével annak érdekében, hogy a lehető legkevesebb gyógyszerrel, a legkevesebb mellékhatást okozva érjük el a gyulladás legnagyobb kontrollját.

Biológiai DMARD-ok

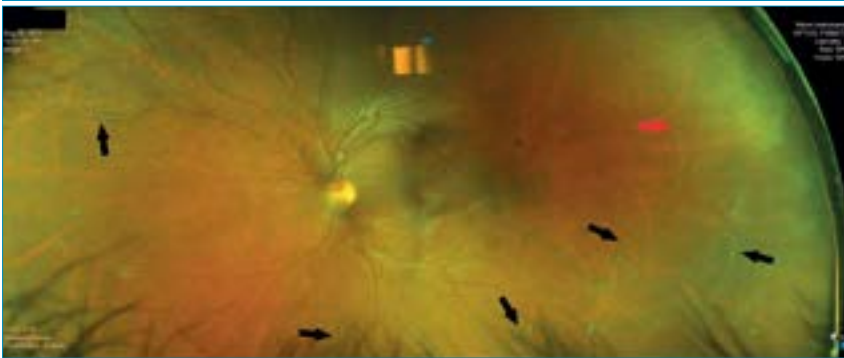
Mivel a sDMARD-ok sikertelensége 30% körüli az uveitis kontrollját tekintve, így sürgető az igény az újabb terápiákra. Az 1990-es évek elején a biotechnológia és a molekuláris medicina új immunosuppresszív szerekkel, a különböző biológiai terápiákkal (bDMARD) rukkolt elő, amely alapjaiban változtatta meg a terápiás lehetőségeket az orvostudomány számtalan területén. Ezen molekulák speciálisan kötődnek a proinflammatorikus citokinekhez, gyorsan elérve a gyulladás hatékony kontrollját. Számos randomizált, prospektív vizsgálat alapján az FDA engedélyezte egyes molekulák alkalmazását uveitisben.

TNF- α -gátlók

A TNF- α számos betegség (reumatoid arthritis [RA], JIA, gyulladásos bélbetegségek [inflammatory bowel disease [IBD]], és a nem fertőzőes eredetű uveitis esetén is központi szerepet játszik. Az uveitisben mind a Th1-, mind a Th17-sejtek szerepet játszanak. Uveitisben magas TNF- α -szintet mutattak ki az elülső csarnokban (25). Aktivált makrofágok, T-limfociták és NK-sejtek által termelt TNF- α a receptoraikhoz történő kötődés után endotheliális adhéziós molekulák expresszióját fokozza, és okozza végeredményben az irreverzibilis szövetkárosodást.

Habár számos bDMARD használatos a különböző autoimmun betegségekben, még mindig a TNF- α -gátlók jelentik a leghatásosabb fegyvert az immunmediált szemészeti kórképekben. Jelenleg a szisztémás TNF- α -gátlók széles palettája érhető el. Első generációs az etanercept (gátolja a TNF kötődését a felszíni receptorhoz, de nem pusztítja el a TNF-et termelő sejteket), az infliximab (intravénásan alkalmazandó) és az adalimumab; második generációs a golimumab és a certolizumab. Mind az etanercept, mind az infliximab alkalmazása uveitisben off-label. Magyarországon 2017-ben a nem infektív uveitisek kezelésében is megjelent az egyedi méltányosságra adható TNF- α -gátló biológiai terápia az adalimumab. Jelenleg az adalimumab az egyetlen TNF- α -gátló, amely NIU-ban engedélyezett. Felnőtt esetén intermedier, hátsó és panuveitisek terápiájában (3. ábra), gyermekeknél elülső és panuveitis esetén alkalmazható. Olyan NIU-s betegeknél jön szóba az alkalmazásuk, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható (17). A teljesen humán monoklonális antitest adalimumab hosszú felezési ideje miatt kéthetente adandó. Alkalmazása a szemészetben a látásélesség megőrzése szempontjából döntő jelentő-

3. ábra: Biológiai terápia mellett remisszióban lévő pars planitis (fekete nyílak: szálcás üvegtesti homályok, piros nyíl: inaktív vasculitis)



ségű, és az esetleg a háttérben álló szisztémás autoimmun betegségek kezelésében is fontos. TNF- α -gátló terápia nem indítható demyelinizációs betegség és akut fertőzés esetén. Ugyanakkor tudni kell, hogy mellékhatás a betegek 30%-ában fordul elő (25), amely leggyakrabban fertőzésekre való fogékonyság (tuberkulózis [tbc] kialakulása vagy reaktivizálódása), demyelinizációs vagy autoimmun betegség (25). Gyermekkori immunmediált uveitis esetén a kortikoszteroid növekedésre kifejtett hatása, illetve a zavart okozó hormonális hatásai miatt nagyon kedvező biológikum az adalimumab azzal együtt, hogy használata alatt gyermekeknél élő kórokozót tartalmazó vakcinák nem adhatók. Ugyanakkor terhesség és szoptatás alatt biztonságosan használható.

Az adalimumab kezdeti dózisa felnőtteknél 80 mg szubkután, amelyet tartósan kéthetente követ 40 mg. Az adalimumab kitüntetett jelentőségét és alkalmazhatóságát uveitisben három nagy randomizált placebokontrollált multicentrikus vizsgálat támasztja alá számos egyéb vizsgálat mellett (2, 11, 19, 25, 33, 42, 47, 48). A VISUAL I és II igazolta hatékonyságát és biztonságosságát aktív és inaktív uveitisben: az adalimumab 50%-kal csökkentette a terápiás kudarcot, hosszabb recidíva mentességet biztosított, csökkentette az első csarnok aktivitási jeleit és az üvegtesti homályokat, valamint növelte a vízüst

a placebohoz képest (19, 32, 33). A vizsgálatok 78 hétre történő kiterjesztésével a VISUAL III igazolta azt, hogy a Humira a nem fertőzőes intermedier, hátsó és panuveitisek esetében elsővonalbeli bDMARD-szer, ugyanis a kezdetben aktív betegek 60%-a remisszióba került, és ezen betegek kétharmada nem igényelt kortikoszteroidot (47). Az összes (kezdetben aktív vagy inaktív) beteg 80%-a ért el gyulladásmentességet alacsony dózisú kortikoszteroiddal vagy anélkül ($\leq 7,5$ mg/nap) (47, 48).

Számos feltevés fogalmazódhat meg ugyanakkor bennünk a VISUAL-vizsgálatok kapcsán: a vizsgálatokban az adalimumab hatásosságát placeboval hasonlították össze; az alkalmazott kortikoszteroid leépítése 16-19 hét alatt megtörtént (számos országban az ajánlásoknak megfelelően sok hónapon át alkalmazott fenntartó dózis után gyakorlat a leépítés); a VISUAL I-vizsgálatban az adalimumab hatásossága nem volt nagyobb a placebo csoport azon alcsoportjában, ahol immunszuppresszív szereket is használtak; a VISUAL III-vizsgálat végén (78 hét) az aktív betegek 40%-ának aktív maradt az uveitise (19, 47). Szuboptimális gyulladásos kontroll esetén az adalimumab adásának sűrítése (hetente) is felmerül a legújabb közlések értelmében (35). Látást fenyegető Behçet-uveitisben, vagy súlyos kiújulás magas rizikója esetén az adalimumab és az infliximab elsővonalbeli terápiá-

nak is ajánlható (25). Ezen TNF- α -gátlók szignifikáns, gyors és tartós gyulladáscsökkentést tudnak elérni Behçet-uveitisben észlelt vasculitisben, Vogt-Koyanagi-Harada-betegségben és birdshot-chorioretinitis esetében is (25). Az adalimumab elérheti a gyulladás gyors kontrollját, gátolhatja az uveitis relapszusát és kortikoszteroid-szóroló hatása is bizonyított. A CMO 6 hónapon át tartó teljes megszűnését az esetek 70%-ában tudja elérni (25). Az infliximab hatásosságát és biztonságosságát is számos vizsgálat során bizonyították, ezek tekintetében szignifikáns különbséget nem találtak az infliximab és az adalimumab összehasonlítása során (25). Az infliximab alkalmazásával a CMO felszívódását és a retinalis vasculitis megszűnését írták le Behçet-kórban, valamint látásjavulást értek el, illetve kevesebb relapszus bekövetkezését írták le, ráadásul hatásosnak bizonyult olyan súlyos uveitisekben is, amik korábban azathioprinre, ciklosporinra sem reagáltak kellően (25). Az etanercept inferioritását a többi TNF- α -gátlóval szemben metaanalízisben is igazolták (25).

A multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebokontrollált SYCAMORE-vizsgálatban beállított MTX-kezeléshez kombinált adalimumab hatásosságát igazolták JIA-hoz asszociált uveitisben: csökkent a terápiás kudarc és a napi kortikoszteroid-igény, valamint nőtt a recidívamentesség időtartama (39). Az ADJUVITE prospektív, multicentrikus vizsgálatban igazolták az adalimumab hatásosságát korai kezdetű idiopathiás vagy JIA-asszociált krónikus elülső uveitisben (37). Maximális a konszenzus, hogy JIA-asszociált uveitisben amennyiben az MTX nem hatásos vagy nem tolerálható, akkor ki kell egészíteni a kezelést vagy váltani kell TNF- α -gátlóra, amelyek közül az adalimumab az első választandó szer (4).

A chorioidea immuneredetű gyulladásai közül a serpiginosus chorioiditisben Európában több mint 60%-ban Quantiferon-pozitivitást, azaz látens tbc-t lehet kimutatni, ezért

ebben a betegcsoportban nem ajánlottak a TNF- α -gátlók (53).

Számos kérdés merül fel a TNF- α -gátlók alkalmazásakor: milyen hosszán kezeljük a NIU-t; hogyan hagyjuk el a TNF- α -gátlókat; milyen biológiai terápiára váltsunk, amikor az adalimumab nem hozza meg a terápiás sikert? Egy klinikai vizsgálatban 49 hónap adalimumabhasználat után a betegek szűk 40%-a abbahagyta az alkalmazását részben hatástalanság, részben a mellékhatások miatt (25). A szerző saját beteganyagában 4 év alatt a betegek 5%-a hagyta abba az adalimumab használatát, hatástalanság miatt. Ugyanakkor ismert, hogy az adalimumab hatástalansága 25-30% körül van (11, 25). A terápiás kudarc nagyrészt az első hónapokban, általában egy éven belül kiderül (25). Abban az esetben, ha 12-16 hét után nem következik be javulás, mindenképpen a biológiai terápia módosítása javasolt (3). Egy TNF- α -gátló hatástalansága esetén felmerül egy másik TNF- α -gátlóra való csere, amely szűk 70%-ban a betegség kontrollját érheti el (adalimumab infliximabra történő váltása, illetve infliximab-adalimumab váltás esetén is). Ineffektivitás esetén a dóziseszkáláció is hatásos lehet 56-67%-ban. TNF- α -gátló ineffektivitása esetén más típusú biológiai terápiára történő váltás is szóba jöhet, így az anti-IL-6-receptor-gátló tocilizumabra (25). Multicentrikus vizsgálatban bizonyították, hogy az adalimumabos betegek 31-37%-ának anti-drug antitestjei fejlődnek ki, és ezekben az esetekben az uveitis kontrollja is gyengébb lesz, több relapszus következik be (25). A VISUAL I-vizsgálatban az adalimumabbal és konvencionális immunszuppresszív szerekkel kezelt relapszus aránya és a terápiás kudarcig eltelt kezelési idő hasonló volt, mint a csak adalimumabbal kezelt betegcsoportban (19). Ugyanakkor uveitisben az adalimumab mellé ajánlatos metotrexátot használni. Az alkalmazási előirat szerint

gyermekkori uveitisben nincs is tapasztalat az egyidejű metotrexátkezelés nélküli Humira-kezeléssel (17).

Jelenleg nincs konszenzus a tekintetben, hogy hatásos kezelés mellett mikor hagyjuk el az adalimumabot. Minimum kétéves remisszió szükségesnek látszik ugyanakkor ahhoz, hogy elgondolkodjunk egyáltalán ezen a kérdésen. Sajnos a hatékony kezelés elhagyásakor magas, irodalom alapján akár 50% is lehet a kiújulás esélye, különösen Behçet-uveitisben (25). Nagyon elfogadhatónak tűnik az az ajánlás, hogy elhagyás helyett először nyújtsuk az injekciók beadása közötti két hetet három hétre. Amennyiben 3 hónap alatt nincs relapszus, akkor hetenkénti emelés javasolt egészen a 6 hetente egy injekcióig mielőtt végleg abbahagynánk a kezelést. Ezáltal a gyulladás szoros kontrollja biztosítható, folyamatos látásélesség és CMO-követéssel, biztosítva a maximális betegbiztonságot. Így érhetjük el a kedvező mellékhatásprofil és a költségek észszerű csökkentését is.

Jelenleg Magyarországon csak az adalimumab engedélyezett uveitis kezelésére, az infliximab nem. A két TNF- α -gátló direkt összehasonlítása multicentrikus, kettős vak vizsgálatokkal nem történt meg eddig, de a kevésbé megbízható vizsgálatok szerint úgy tűnik, hogy az adalimumab talán kicsit hosszabb tünetmentes időszakot biztosíthat kevesebb mellékhatás mellett (25). Ugyanakkor talán az infliximabnak lenne nagyobb kortikoszteroid-spóroló hatása és csökkentené jobban a CMO-t (25). Így annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy melyik TNF- α -gátló hatásosabb uveitisben, még várat magára. Mivel az etanercept használata mellett az uveitisek incidenciája fokozódik, ezért uveitisben nem ajánlott a használata (9).

A MUST (Multicenter Uveitis Steroid Treatment) klinikai vizsgálat hét évig tartó követési idővel a konvencionális immunszuppresszív szerek és a biológiai terápia

szuperioritását igazolta egy-, illetve kétoldali intravitreális fluocinolone-implantátummal (fluocinolone acetone – Retisert) szemben, ami tulajdonképpen a látásélesség javulását jelentette (25, 58). Az implantátumot kapók között 8%-kal nőtt, a szisztémás kezelést kapók között 1%-kal csökkent ez idő alatt a 0,1 vízus alattiak száma. Emellett a CMO és a mellékhatások (katarakta, glaukóma) tekintetében is a szisztémás terápiában részesülők jártak jobban. Ugyanakkor figyelembe kell venni az implantátum korlátozott hatástartamát is (7 évnél sokkal kevesebb!). Retrospektíve a hatástalanságot, a kortikoszteroid-spórolást, a mellékhatásokat és a látásjavulást összehasonlítva a TNF- α -gátlók és a konvencionális immunszuppresszív szerek között nem találtak különbséget (26). Ugyanakkor a TNF- α -gátlók gyorsabban érik el a gyulladás kontrollját (25).

A golimumab uveitisben hatásosan kontrollálta a gyulladást, javította a látásélességet, csökkentette a CMO-t, megvalósulhatott szteroid-spórolást és 87%-ban komplett remissziót ért el még Behçet-kórban is (25). SpA-hoz, JIA-hoz asszociált elülső uveitisben is hatásos (56). A certolizumab hatásosságát 60-71% közöttinek találták. Azonban még nem érhetők el a multicentrikus placebokontrollált klinikai vizsgálatok eredményei, így ez jelenleg erősen limitálja mindkét második generációs TNF- α -gátló alkalmazhatóságát.

A TNF- α -gátlók általában jól tolerálhatók, és a fentieknek megfelelően az uveitises fellángolások számát, valamint a terápiás kudarcot is csökkentik 43-75%-kal (30). Ugyanakkor potenciális szemészeti mellékhatásokra is számíthatunk, mivel a TNF- α -gátlók paradox módon gyulladást is okozhatnak. Ez a gyógyszerindukálta autoimmun gyulladások exacerbációját vagy iniciációját jelenti, úgymint psoriasis, SLE, vasculitis és az uveitis is (34). Szemészetileg a mellékhatásként okozott immunológiai kórké-

pek sora: conjunctivitis, scleritis, cornealis infiltrátumok, opticus neuritis, ocularis myositis, retina-toxicitás, ophthalmoplegia, uveitis és endophthalmitis. Ezek között több, potenciálisan látásvesztéssel is fenyegethet, így a TNF- α -gátlókkal kezelt autoimmun betegek szemészeti kontrollja és felügyelete klinikai relevanciával bír (34). Amíg egy egészséges szervezetben a TNF- α fontos szerepet tölt be a patogének elleni gyulladáshoz való válasz kialakításában, addig az immunmediált betegségek eseteiben a magas TNF- α -koncentráció túlzott szisztémás gyulladást és szervkárosodásokat vált ki egyrészt direkt hatásként, másrészt pedig egyéb gyulladáshoz vezető mediátorok, apoptózis és szöveti destrukció által. A TNF- α -gátló gyógyszerek csökkentik a TNF- α -szintet, ami csökkenti a krónikus, patológiás gyulladáshoz való választ okozó mellett, hogy az autoimmun gyulladáshoz vezető betegségek kimenetelét javítja (34). Ezen paradox szemészeti mellékhatások legnagyobb arányban etanerceptre vonatkozó közlések, de adalimumab és infliximab alkalmazásakor is történhetnek ilyen nemkívánatos mellékhatások (34). Különböző immunológiai, farmakokinetikai, szignalizációs és citokinmodulációs tulajdonságaik magyarázzák a különböző TNF- α -gátlók különböző mellékhatásprofilját. Az okozott uveitis etiopatogenezise különböző lehet. Előfordulhat, hogy az alkalmazott TNF- α -gátló koncentrációja hatásos lehet az ízületi gyulladáshoz, de már elégtelen az uveitis kontrolljához. Valószínűleg a megbomlott citokinegyensúly a legkézenfekvőbb magyarázat, de egy fel nem ismert fertőzés is okozhat uveitist (34). A TNF- α -gátlók demyelinizációt triggerelő mellékhatása és a következményes opticus neuritis ismert, minthogy az is, hogy sclerosis multiplexben a TNF- α -gátlók adása kontraindikált. Számos esetben az uveitis szanálódik a TNF- α -gátló elhagyására, de újra fellángol a TNF- α -gátló visszaadásakor.

Interleukin-gátlók, B-sejt-gátlók, interferonok

A különböző kísérletes autoimmun uveitises modellek alapján jelenleg egyéb bDMARD-szerek is az érdeklődés középpontjába kerültek. Ráadásul úgy néz ki, hogy a különböző IL-gátlók kisebb eséllyel okoznak mellékhatásként manifeszt tuberkulózist a TNF-gátlókhöz képest. A naponta, szubkután alkalmazott IL-1-receptor-antagonista anakinra állatmodellekben és esetriportokban autoinflammációs körképekben hatásosnak tűnik, így az adalimumabra nem reagáló CINCA (chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome) asszociált uveitisekben felmerül az indikációja. Az anakinrát hatékonyan találták az uveitis kezelésében, de a relapszusokat nem tudta kivédeni (25). Az IL-1 β -elleni monoklonális antitest, a canakinumab indikációja a szisztémás JIA és egyéb ritka autoinflammatorikus szindrómák (CAPS: cryopyrin-associated periodic syndromes). Behçet-uveitisben csökkenteni tudta a fellángolások számát, de a CMO-ra és látásélességre nem tudtak hatást kimutatni (25). Jelenleg uveitisben történő alkalmazása óriási elővigyázatosságot igényel, ugyanis heterogén beteganyag, extrapolációval nyert gyenge evidencián alapulhat csupán a használata (35). Az IL-1 β -gátló gevokizumab ugyan egy pilot vizsgálatban gyorsan és tartósan érte el az intraokuláris gyulladás kontrollját Behçet-kórban, azonban multicentrikus III. fázis klinikai vizsgálatban nem tudta az elsődleges végpontokat teljesíteni sem inaktív, sem aktív, sem pedig Behçet-kórhoz asszociált uveitisben (35). Az IL-2-receptor-gátló declizumab is a kezdeti biztató uveitisben észlelt eredmények után ma már nem elérhető a piacon részben a lehetséges encephalitist okozó mellékhatása miatt. Az IL-6-gátlók iránt ezek után érthető a szakmai érdeklődés. Az IL-6 multifunkcionális proinflam-

matorikus citokin és a krónikus gyulladás fenntartásában is fontos szerepet játszik. Az IL-6 növeli a VEGF-szekréciót és így az exudáció fokozásával a gyulladáshoz vezető CMO kialakulásáért is felelős (22, 25). Csarnokvízben emelkedett TNF- α , IL-17-, IL-1- és IL-6-szintet mutattak ki birdshot-chorioretinopathiában, Vogt-Koyanagi-Harada-betegségben és Behçet-kórban (25). A tocilizumab IL-6-receptor elleni antitest, amely engedélyezett RA-ban, JIA-ban és a szemészetet érintve az óriássejtes arteritisben is. Multicentrikus vizsgálattal igazolták hatásosságát Behçet-kórban jelentkező uveitis eseteiben, valamint sDMARD-ra, illetve TNF- α -gátlókra sem reagáló CMO-ban (22, 25, 35). Az I/II. fázis STOP-Uveitis randomizált vizsgálatba csupán 37 beteget bevonva, 4 vagy 8 mg/kg intravénás tocilizumabbal kezelték 6 hónapon át NIU-betegeket. A látásélesség nőtt, az üvegtesti homályok csökkentek mialatt a tocilizumab jól tolerálható volt, és nem várt mellékhatás nem következett be (42, 44). A SYCAMORE, az ADJUVITE és az ugyan elsődleges végpontját el nem érő APTITUDE multicentrikus klinikai vizsgálatok evidenciái alapján a JIA-hoz társuló methotrexátra és TNF- α -gátlókra nem reagáló uveitisben a tocilizumab bizonyos esetekben megpróbálható (37, 38, 39). A tocilizumab hatásossága klinikai vizsgálatban 12 hét alatt a JIA-ban szenvedő betegek 34%-ánál mutatott terápiás választ és 29%-uk hatástalanság miatt elhagyta a kezelést; míg egy retrospektív vizsgálat 6 és 12 hónap követési idő mellett szignifikáns látásjavulást, a gyulladás csökkenését, valamint minden betegnél a retinalis vasculitis és a CMO szanálódását mutatta ki (22, 25, 28, 38). Átlagosan több mint tíz éve fennálló uveitis eseteiben alkalmazva egy év követésnél is teljes remisszió állt fenn. A tocilizumab elhagyásakor, ugyanakkor a CMO ismét megjelent, amely visszaadásakor ismét szanálódott (22, 25). Mellékhatások tekintetében a fertőzések, a

gyomor-bélrendszert érintőek (perforáció is), valamint az emelkedett májenzimek akár akut hepatitisz-szel és neutropéniával a megemlítettendők (22, 25). Az ugyancsak IL-6-receptor elleni monoklonális antitest sarilumab hátsó uveitisben II. fázis klinikai vizsgálatban (SARIL-NIU-SATURN) bizonyította hatásosságát (látásélesség-növekedés, üvegtesti homályok, illetve a CMO-csökkenés) és biztonságosságát kéthetente, szubkután történő alkalmazás mellett, azonban III. fázis vizsgálati eredmény nem érhető el (16, 25, 35).

Interferonok a citokinek közé tartoznak, és szintén hatásosak lehetnek az uveitis kezelésében. Izgalmas az INF- γ és a TNF- α kölcsönhatása is: a TNF- α csökkenti a plazmacitoid dendritikus sejtek aktivációját és ezzel következményesen az INF- γ expresszióját is. Az INF- γ terápiás hatása hasonló a TNF- α -gátlókhoz: a gyorsan és hatásosan kontrollálhatja a gyulladást Behçet-kórban és terápiarefrakter CMO-ban. Annak ellenére, hogy az INF- γ 2a alkalmazása biztatónak ígérkezett, sajnos a klinikai vizsgálat tisztán üzleti döntés alapján le lett állítva. Emellett a pegilált INF- γ 2b súlyos Behçet-uveitisben adott biztató eredményeket, amely további vizsgálatok indítására adhat reményt (35, 42). Az INF- γ 1a a sclerosis multiplex kezelésében és az ehhez kapcsolódó optikus neuritisekben használható, úgy tűnik, hogy uveitisben a gyulladást és a CMO-t is hatásosan kezelheti. Azonban további nagyszámú vizsgálatok elengedhetetlenek a korrekt hatás megítéléshez (35).

A B-sejt-gátló rituximab hatásosságára szintén igen csekély az evidencia, hiszen a legnagyobb esetszám 11 betegről számol be (25, 35). Látásélesség-növekedés 38%-ban, relapszus 24%-ban következett be. JIA-hoz asszociált uveitisben a felángolások (flare) ritkulását, míg Vogt-Koyanagi-Harada-betegségben használhatatlanságát sikerült kimutatni (25). Terápiarefrak-

ter Behçet-uveitisben, subretinalis fibrosis uveitis szindrómában, nem-paraneoplasias autoimmun retinopathiában és súlyos retinalis vasculitisben (Susac-szindróma) a rituximab használata szóba jöhet akkor, amikor már többféle sikertelen kezeléssel túl van a beteg (55). Sajnos a CD52-gátló alemtuzumab, a CTLA (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen)-4-gátló abatacept és az IL-17A-gátló secukinumab sem tudta bizonyítani uveitisben hatásosságát (uveitis-kiújulás, üvegtesti homályok) III. fázis vizsgálatokban (SHIELD, INSURE, ENDURE-studies) (25, 35). A secukinumab szubkután helyett intravénás alkalmazása ad jelenleg reménykedésre okot és további vizsgálatokhoz indokot. Az IL-12-t és IL-23-at gátló ustekinumab psoriasis-hoz-asszociált uveitisben hatékonyan tűnt (25). Aktív hátsó és panuveitisben vasculitissal vagy CMO-val, illetve Behçet-kórhoz társulva kis esetszámú klinikai vizsgálatok folynak, illetve zajlottak (STAR-study). A daclizumab, amely egy IL-2-receptor-gátló volt, és Behçet-uveitisben nem is tudták hatékonyságát igazolni, súlyos mellékhatás, encephalitis miatt már nem is elérhető. Az alemtuzumab, amely CD52-gátlással ér el T-sejt-depléciót, Behçet-uveitisben a gyulladás kontrollját érte el (25). A bDMARD-ok használatának számos limitációja van, csakúgy, mint a többi immunmoduláns szernek. Egyrészt nem minden páciens teljesíti a különböző klinikai vizsgálatok eltérő (nem standardizált) végpontjait és reagál kielégítően. Számos biológiai terápia intravénásan érhető el, így immunogenitásuk nem elhanyagolható, emiatt a hosszú használatuk során hatásosságukat veszíthetik az ellenük képződött ellenanyagok miatt. Hosszú féléletidejük miatt a pácienseknek megnő az esélye az infekcióra és malignitásra. Emellett igen költséges terápiás lehetőséget és terhet jelentenek az egész világon. Emiatt igen nagy az igény a klasszikus immunosuppresszív szerekre és biológiai

terápiára nem, vagy csak kevésbé reagáló pácienseknek a további terápiás megoldásokra.

Célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszerek (tsDMARD)

Az 1 kDa-nál kisebb molekulásúlyú inhibitorok tovább szélesítik a kezelési lehetőségeink palettáját. A tsDMARD-szerek relatíve új hatásmechanizmusú immunmoduláns molekulák, amelyek a citokinek sejten belüli jelátvitelét gátolják. A citokinek a célsejt membránreceptorához kapcsolódva aktiválják a receptort, ami ezután aktiválja a receptorhoz társult foszforiláz enzimeket, amelyek újabb fehérjéket foszforilálnak, és ezek aktivált formában a sejtmagba jutnak, indukálva az adott citokinnek megfelelő DNS-szakaszon a megfelelő fehérje termelését. A legtöbb citokinreceptor a JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) jelátviteli úton fejti ki hatását és játszik fontos szerepet a különböző autoimmun gyulladásokban. A Janus-kinázok (JAK) jellegzetessége, hogy a kinázdomén mellett tartalmaz egy pszeudokináz-domént is – éppen ezért nevezték el a kétarcú Janus római isten nyomán Janus-kináznak. Négyféle JAK ismert (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 [tirozinkináz-2]). A JAK-STAT jelátviteli rendszer szereplőinek funkcionális promiscuitása miatt a megfelelő terápiás célpont megtalálása nem egyszerű feladat. A cél megtalálni azt, amelynek gátlása a várt hatást eredményezi, azonban jelentős mellékhatások nélkül. Mivel az uveitisben az IL-2- és az IL-6-citokinek fontos szerepet játszanak, így a JAK-gátlók az uveitis kezelésében izgalmas és innovatív lehetőségként tűntek fel. Az első generációs JAK-gátlók (tofacitinib, baricitinib) többféle JAK-ot gátolnak (azaz pan-JAK-gátlók: JAK1, JAK2, JAK3), de különböző erősséggel. A tofacitinib elsősorban JAK1- és JAK3-gátló, de kismértékben gátolja a JAK2 műkö-

dését is. Terápiarefrakter uveitisben és CMO-ban hatásosnak találták (25). A baricitinib főként JAK1- és JAK2-inhibitor. Az upadacitinib szelektív, a filgotinib pedig specifikus JAK-1-gátló. Mind a négy JAK-gátlót hatékonynak találták JIA-hoz asszociált uveitisben (25). Filgotinib tekintetében aktív uveitisben multicentrikus, randomizált, kontrollált II. fázis vizsgálat (Humboldt-study) zárult le, de eredménye még nem érhető el.

Tudnunk kell, hogy a tsDMARD-ok több szempontból különböznek a monoklonális antitestektől:

- míg a bDMARD-szerek nagy molekulák, így szubkután és intravénásan alkalmazhatók, addig a tsDMARD-szerek kis molekula-tömegük miatt per os alkalmazhatók.
 - Kis molekulásúlyuknak köszönhetően a sejtfalon könnyedén áthatolnak. Helyi alkalmazásuk lehetőségét adhat az intraokuláris bejutásra.
 - A biológiai terápiától eltérően elérhető lehet az intraokuláris bejutás, mert a vér-retina gáton áthatolnak. Ebből adódhat, hogy a szisztémásan adott bDMARD-szereknek limitált hatása van a gyulladás helyén a periférián, míg ezen célzott szintetikus szereknek sokkal szélesebb hatásspektrumuk várható, különösen a gyulladás megjelenésének helyén.
 - Ellentétben a biológiai terápiákkal a tsDMARD-szerek nem immunogének. A bDMARD-szerek immunogenitása a legnagyobb probléma a hosszú távú alkalmazásuk során, hiszen még a humanizált terápiáknál is emiatt gyorsul a gyógyszer clearance-e és következhet be hatásvesztés.
 - Nagyon fontos előnye a tsDMARD-szereknek a megfizethető áruk. A biológiai terápiák kifejlesztése meglehetősen komplex és sokkal drágább, mint a tsDMARD előállítás, amely finanszírozási kérdés mindenhol probléma.
- Időközben a tsDMARD-szerek szé-

les spektrumát vizsgálták meg, és számos betegség esetében már bizonyították hatásukat. A tapasztalatokat illetően a hematológiai betegségek és az RA vezet. Mivel az immunmoduláns tsDMARD-szerek listája exponenciálisan növekszik, így bízhatunk abban, hogy a közeljövőben az uveitist illetően is lesz érdekes eredmény. Míg a biológiai terápiás szerek egy-egy citokinre hatnak, addig a tsDMARD-szerek multiplex citokinek intracelluláris szignáljait gátolják. Jelenleg a különböző JAK-inhibitorok képesek a csDMARD/bDMARD-szerekre már nem reagáló betegeknél terápiás hatást elérni. Azonban a tsDMARD-szerek terápiás jelentőségét az immunológiai betegségekben jövőbeli klinikai vizsgálatoknak kell még igazolnia.

A célzott szintetikus DMARD-ok körébe sorolható foszfodiészteráz(PDE)-4-gátlók leszabályozzák a gyulladásos választ a TNF- α , IL-23, IL-17 és egyéb gyulladásos citokinek expressziójának modulálása útján. Kísérletes uveitises modellekben és Behçet-kórban intenzíven kutatott a hatásuk (35).

A jövő terápiája (génterápia, sejtalapú terápia)

A jövő terápiás lehetőségei között a génterápia a retinalis betegségek és az uveitis esetében hozhat először áttörést. Experimentális uveitisben géntranszfer segítségével IL-10, IL-1RA és TNF fokozott expresszióját valósították meg (35). A jelenlegi génterápiás irányok új vektorok, új terápiás célpontok azonosítása és a megbízható transzfekció kidolgozása felé mutatnak. Azonban hatalmas erőfeszítések szükségesek minden területen még. Az érdeklődés középpontjában olyan géntranszfer áll, amely nem vírusvektort és nem invazív módon juttat a célhelyre. Ennek szellemében izgalmas I/II. fázis vizsgálatok során a ciliaris izomba elektrotranszferrel juttatják be a szolubilis humán TNF- α p55 receptort hátsó, intermedier és pa-

nuveitis eseteiben (NCT03308045). Azonban a megfelelő dozírozás, a transzfekció megtörténte és a hosszú távú transzgen expresszió biztonságossága mind megválaszolandó kérdések (35).

A mezenchimális őssejtek (MSC) multipotens, immunmódosító tulajdonságokkal rendelkező őssejtek. Kísérletes autoimmun uveitis modellekben az MSC-ben rejlő potenciált sejteti az, hogy alkalmazásuk a gyulladásos betegség súlyosságát és a rekurálást valószínűségeit csökkentette, azonban végső adatok még nem érhetőek el (35). További bizonyítékot szolgáltat az a tanulmány, amelyben kísérletes autoimmun uveitisben fej-fej melletti összehasonlítást végeztek egyszeri MSC-terápia és ismételt dexametazon alkalmazásával. Szignifikáns Th1- és Th17-csökkenést, párhuzamos Treg-növekedést figyeltek meg (35).

Megbeszélés

Az uveitis a fejlett világban és hazánkban is az ötödik leggyakoribb oka a vakságnak. Mivel azonban a fiatalabb korosztály nagyobb hányada érintett, mint az idősebbek, így a munkaképes korosztályban az uveitis a negyedik oka a vakságnak (35). Az uveitis mai napig a szemészet diagnosztikai és terápiás kihívásokkal teli területe, ami különösen igaz a hátsó nem fertőzőes uveitisekre. Napjainkra azonban az intraokuláris gyulladások kezeléséhez eddig nem tapasztalt terápiás paletta áll rendelkezésünkre, óriási lépést téve így a vakság elkerülése érdekében.

A kezelés első, legfontosabb lépése a korai és pontos diagnózis. Egyrészt ki kell tudni zárni a fertőzőes eredetet, a masquerad szindrómát, és már a kezdeteknél számításba kell venni az esetleges szisztémás betegségek lehetőségét, hiszen alapvetően befolyásolják a kezelési stratégiánkat (13). A közlemény nem terjedhetett ki a diagnosztikai aktualitásokra (labordiagnosztika, képalkotás [széles látószögű funduskamera, aOCT stb.]) (7). Az uveitist

kezelő szakorvos kompetenciája annak eldöntése, hogy milyen diagnosztikus stratégiát állít fel az adott betegnél. Az uveitis sokszínűsége miatt nehéz lépésről lépésre levezetett diagnosztikus ajánlást megfogalmazni (5, 6, 45). Amennyiben nincs patognomikus jel egy adott kórokozóra (pl. toxocara okozta chorioretinitis), akkor a „szokásos” fül-orr-gégészeti, fogászati (panoramaröntgennel) kivizsgálás és mellkasröntgen javasolt kezdeti lépésnek, amit a leggyakoribb kórokozók kizárásával (treponema pallidum), vizelet- és mellkasröntgen-vizsgálattal (lehetőleg Quantiferon-tesztel) együtt ajánlott elvégezni. Az általános laborvizsgálatok (nagylabor vese-, és májfunkcióval, CRP, We) és a vérkép vizsgálata már a szóba jöhető szisztémás kezelésre gondolva is elkerülhetetlen. A klinikai kép/lefolyás és az előzőek eredményei határozzák meg a következő fertőzés igazolására/kizárására irányuló vizsgálatainkat (ennek részletezése meghaladja e cikk terjedelmét). Emellett más autoimmun betegségek (pl. psoriasis, SpA) és a szisztémás autoimmun betegségek kizárása kell, hogy átgondolásra/kikérdezésre/kivizsgálásra kerüljön. A nehezen kezelhető uveitises betegek menedzselése az elvárható maximálisan részletes anamnézis felvételét és részletes, de célzott kivizsgálást jelent. Immunszuppresszív szer tartós adásakor minden kétséget kizárólag igazolni kell az uveitis nem infekciózus etiológiáját.

A kezelési stratégia merőben különbözik az egyes NIU-esetekben. Általánosságban elmondható, hogy felnőtténél jelentkező anterior NIU esetében a helyi kezelés legtöbbször elégséges. Azonban JIA-hoz asszociált krónikus elülső uveitisben, vagy JIA-hoz asszociált, a látást fenyegető uveitis esetében vagy JIA-hoz, illetve SpA-hoz asszociált rekuráló uveitisben a szisztémás kezelés az első választás (10). A szisztémás kezelésre TNF- α -gátló kezelés (adalimumab) indokolt látást fenyegető uveitis, súlyos retinalis vasculitis/CMO

esetében, különösen Behçet-kórhoz kötött esetekben (25).

Az egyoldali intermedier vagy hátsó NIU esetében az intraokuláris injekciók számításba kell, hogy jöjjenek, különösen, ha idősebb (a terápia szisztémás mellékhatásaira mindig figyelni szükséges!), műlencsével élő betegről van szó. Intermedier, hátsó és panuveitis esetében, főleg, amikor mindkét szem érintett, szisztémás terápia indokolt (25). Felnőtt betegeknél biológiai terápia a konvencionális immunszuppresszív szerekre nem reagálás, illetve intolerancia esetén nem fertőzőes nem-elülső uveitisben ajánlott. A biológiai terápia közül NIU-ban az adalimumab használt a legszélesebb körben.

Ha NIU esetén az alkalmazott terápia hatástalannak bizonyul, akkor minden esetben görcsö alá kell venni az adherenciát, mert a nem megfelelő beteg-együttműködés is állhat ezen probléma mögött, hiszen ezek a krónikus betegek hosszan tartó gyógyszeres kezelést és gondozást igényelnek. Az uveitises betegek ellátása során különösen fontos a beteg (gyermek esetén a szülő) aktív közreműködése. A csökkent beteg-együttműködés egyértelműen veszélyezteti a kezelés eredményességét, és megfelelő adherencia esetén elkerülhető beavatkozásokat tehet elkerülhetlenné. Ehhez ugyanakkor rengeteg idő szükséges, aminek nagyon szűkén vagyunk. Hatástalanság esetén (sokszor sajnos csak elvi) lehetőség a gyógyszer-koncentráció és az immunizáció igazolására a TNF- α -gátló antitestek mérése. Abban az esetben, ha egy TNF- α -gátló-kezelés hatástalan, többféle stratégiát követhetünk: másik TNF- α -gátlóra válhatunk; növelhetjük a TNF- α -gátló dózist; rövidíthetjük a kezelések közötti intervallumot; vagy válhatunk egy másik biológiai terápiára (CMO esetén ez az IL-6-gátló tocilizumabra ajánlott) (25). A TNF- α -gátló kezelés időtartama jelenleg nincs meghatározva és a TNF- α -gátló kezelés elhagyását optimalizálni javasolt a közleményben leírtnak megfelelően.

A NIU kezelésének kezdetekor a kortikoszteroidok általában szükségesek, azonban gyakran súlyos komplikációkhoz vezetnek, különösen szisztémás alkalmazáskor. Az intravitreális kortikoszteroid-implantátumok alkalmazása a hátsó nem fertőzőes uveitis esetében szélesíti a terápiás mozgásteret. Egyoldali gyulladás és CMO esetében a dexametason- vagy fluocinolon-implantátumok alkalmazása különösen szóba jön. A helyi kortikoszteroidok alkalmazásának limitációját a szemészeti mellékhatások jelentik úgy, mint a másodlagos magas IOP és a katarakta. Fiala felnőttek esetében különösen gondolni kell erre, hiszen a fiatalok körében nagyobb arányban vannak a szteroid-reszponderek. Ugyanakkor azon műlencsével élő idősebb betegeknél, akiknél a kortikoszteroid nem okoz IOP-emelkedést, a szisztémás mellékhatások elkerülése érdekében az intravitreális kortikoszteroidok ideális kezelési lehetőséget biztosíthatnak. Az intravitreálisan alkalmazott különböző nem szteroid szerekekkel a tapasztalat folyamatosan nő, megteremtve egyszer majd az off-label indikációs körből való kikerülést.

A NIU hosszú távú kezelésekor a szem előtt tartandó cél továbbra is a látás megőrzése, a szövődmények megelőzése és a gyulladás kiújulásának megakadályozása. Azoknál a betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroidra vagy kortikoszteroid mellékhatásokat mutatnak, gyakran történik valamelyik csDMARD-ra váltás. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a szteroidspóroló gyógyszerek a kezelési stratégia alapvető elemei, azonban nincs általános egyetértés abban, hogy melyik szert, milyen dózisban és meddig lehet alkalmazni. Ezen felül a csDMARD-ok közül csupán a ciklosporin alkalmazása engedélyezett uveitisben.

A hátsó NIU kezelése világszerte alapvetően megváltozott az adalimumab engedélyezésével. Mindezekhez hozzájárul, hogy birdshot-chorioretinitisben, szimpátiás

ophthalmiában, Behçet-kórban és egyéb terápiára nem reagáló esetekben is eredményesen alkalmazható. Az adalimumab használata, mint szteroidspóroló szisztémás terápia „A” szintű ajánlást kapott a NIU kezelésére a FOCUS kezdeményezés alapján (9). Az infliximab B/C ajánlást szerzett, míg az etanercept ajánlását nem támasztja alá evidencia NIU-ban (9). Ugyanakkor az adalimumab növekvő használata felvet néhány problémát. Ugyan a mellékhatások ritkák, de a kockázatokat mindig egyénileg kell mérlegelni. Az adalimumab ellen képződő neutralizáló antitestek hatásvesztéshez vezethetnek, amelyek kivédésében a methotrexát segíthet. Mivel nincs másik TNF-alfa engedélyezve uveitisben, nehezen valószínűsíthető meg egyéb biológiai terápiára történő váltás. Mindezek miatt elsődleges és aktuális lenne az uveitisben alkalmazható bDMARD-szerek bővítése más biológiai terápiával, mint például az IL-6-antagonistákkal. Érdeklődéssel várható több II/III. fázis klinikai vizsgálat eredménye, és remélhetjük ezek alapján újabb gyógyszerek engedélyezését. Mindezen nehézségek megoldhatóak lehetnek a tsDMARD-szerek jövőbeli alkalmazhatóságával. Bizhatunk a JAK-inhibitorokban rejlő lehetőségekben, hiszen RA esetén is bizonyított, hogy ekvivalensek a csDMARD- és a bDMARD-szerekkel. Számos előnyük van: a szig-

nál-transzdukció gátlásával számos citokin-út vonalat gátolhatnak szimultán; orálisan alkalmazhatóak; könnyebb a gyártásuk. A tsDMARD-szerek megváltoztathatják a jövő terápiás lehetőségeit, amelyeknek első lépése a csDMARD-szerek egyre kisebb szerepét vetíti elő. A génterápia, az intravitreális vagy subretinalis géntranszfer reménytelen jövőre adhatnak kilátást az össejtek alkalmazása mellett.

Jövőbeli egyénre szabott terápiás lehetőségek alapja az uveitis patofiziológiájának pontosabb megértése, a teoretikus célpontok gátolhatósága (TNF- α , IL-1, IL-12/IL-23, IL-6, IL-17, CTLA-4, CD-20 stb.), majd az uveitis kezdetekor elvégzett szérumbiológiai és könny/carnokvíz/üvegtest biomarker-vizsgálat alapján meghatározott egyénre szabott, specifikus (mono- vagy kombinált) terápia bevezetése, miközben vigyázva a betegre mélyreható immunuszuppressziót nem okozunk (22).

A közlemény nem tért ki az immuncheckpoint-gátló szerek okozta uveitisre. Azonban tudnunk kell, hogy a szisztémás onkoterápiás lehetőségek közt az utóbbi években robbanásszerű fejlődésnek indult immunterápiás módszerek hazánkban is széles körben elterjedtek. Az immuncheckpoint-gátló szerek (PD-1-gátló: pembrolizumab, nivolumab; PD-L1-gátló: atezolizumab, avelumab, durvalumab; CTLA-4-gátló: ipilimumab) a molekulárisan célzott, biológiai terápiák

közé tartoznak, és leggyakrabban metasztatikus melanoma malignum esetében használatosak. Alkalmazásuk mellett olyan mellékhatások léphetnek fel, amelyek, bár klinikailag megegyeznek az ismert tünetekkel, kezelésük új szemléletet igényel. A tartós immunstimuláció autoimmun jellegű betegségeket, többek között különböző súlyosságú uveitist okozhat 1-6%-ban (amely Vogt–Koyanagi–Harada-jellegű is lehet), amelynek eredményes kezelésében a legfontosabb követelmény, hogy tisztában legyünk a problémával, így korán fel is tudjuk ismerni. Konvencionális terápiára általában jól reagáló uveitistről van szó, de minden egyes esetet egyedileg kell menedzselni (50). A cikkben nem ejtettünk szót a NIU ellátása során a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-pandémia aktualitásairól. A NIU menedzselése önmagában is kihívás, amelyet a beteg oltott/oltatlan státusza, alapbetegsége(i), NIU miatt indikált kezelés elkezdése/folytatása, NIU aktivitása/súlyossága, az immunmoduláns terápia típusa tovább színezi. NIU esetén a lokális terápia előnyben részesítése, a csökkentett orvos-beteg kontaktus és a SARS-CoV-2-fertőzött, klinikai tüneteket mutató NIU-betegnél az immunmoduláns terápia késleltetése az, amiben konszenzus van, csakúgy, mint a maszkviselés és a távolságtartás fontosságában (1, 8, 52). A nemzetközi (reuma-

Rövidítések jegyzéke

ADA: antitumor ellenanyagok; APC: antigén-prezentáló sejtek; BAFF: B-sejt aktiváló faktor; bDMARD: biológiai DMARD; boDMARD: eredeti biológiai (biological originator) DMARD; bsDMARD: biológiailag hasonló (biosimilar) DMARD; CAPS: kriopyrin-asszociált periodikus szindrómák (cryopyrin-associated periodic syndromes); CINCA: krónikus infantilis neurocután ízületi szindróma (chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome); CMO: cisztoid makulaödéma; CNV: chorioidea neovaszkularizáció; CRP: C-reaktív protein; CTLA: citotoxikus T-lymphocyta-antigén (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen) csDMARD: hagyományos betegségmódosító (conventional synthetic); DHODH: dihidroorotát-dehidrogenáz; DMARD: betegségmódosító gyógyszer (Disease-modifying antirheumatic drug); FDA: Food and Drug Administration; GCA: óriássejtes arteritis; HBV: hepatitis B-vírus; HLA: Humán Leukocita Antigén (hisztokompatibilitási antigének); IBD: gyulladós bélbetegség (inflammatory bowel disease); IL: interleukin; INF γ : interferon gamma; IOP: szemnyomás; VIG: intravénás immunglobulin; JAK: Janus-kináz; JIA: juvenilis idiopathiás arthritis; MSC: mezenchimális össejtek; MTX: methotrexát; NIU: nem fertőzőes uveitis (non-infectious uveitis); NSAID: nem szteroid gyulladásgátló (nonsteroidal antiinflammatory drug); PDE: foszfodiészteráz; RA: reumatoid arthritis; sDMARD: szintetikus DMARD; SLE: szisztémás lupus erythematosus; SM: sclerosis multiplex; SpA: spondyloarthritisek; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; SUN: uveitis standardizált nomenklatúrája (Standardized Uveitis Nomenclature); Th: T-helper-sejtek; TINU: tubulointerstitialis nephritis és uveitis; TNF- α : tumornekrózis-faktor- α Treg: regulatorikus T-sejtek; tsDMARD: célzott enzimgátló (targeted synthetic) DMARD; VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor);

tológiai) ajánlások (ACR, EULAR) és evidenciák figyelembevételével, multidiszciplináris szemlélettel, támaszkodva a szembetegekre vonatkozó korlátozott információkra, elengedhetetlen a COVID-19-pandémia alatt is a személyre szabott uveitis kezelése.

Következtetések

Összességében, az intraokuláris gyulladások kezelésében a jelenleg tapasztalható fejlődés a kezelőorvosnak óriási lehetőséget, életminőségük javításával a betegeknek pedig reményt adhat. A jövőben a terápiás lehetőségek bővülésére számíthatunk, amely közül a közeljövőben a JAK-gátlók hozhatnak áttörést. A nehezen kezelhető nem fertőző-

ses uveitises komplikált betegeket szemészeti centrumba szükséges utalni, ahol a megfelelő indikáció mellett alkalmazott immunosuppresszív és biológiai terápiával el lehet érni a szteroidspórolást, az uveitises aktivitások és fellángolások csökkenését, javítva ezzel a betegek életminőségét (10). Az uveitisek kezelése interdiszciplináris feladat a különböző szakterületek orvosainak, elsősorban a szemészeknek és reumatológusoknak az összehangolt munkájával, amelyet a SENTINEL- és DUET-vizsgálatokban be is mutattak (15, 21). Szisztémás betegség nélküli, izolált szemészeti érintettség mellett egyre inkább elvárható, hogy az uveitis aktivitását megítélő szemorvos indikálja, alkalmazza, és szükség szerint módó-

sítsa a hatásos immunosuppresszív szereket. Az uveitis színes etiológiai háttere miatt különböző terápiás stratégiákkal érhetjük el a legnagyobb hatékonyságot és a legkedvezőbb mellékhatásprofil, amely miatt a terápiás siker feltétele az egyénre szabott kezelés.

Érdekeltségek

A szerzőknek nincsenek érdekeltségei.

Köszönetnyilvánítás

Prof. dr. Szekanez Zoltán tanszékevezető egyetemi tanárnak a reumatológiai szemléletű, dr. Hidasi Vandának a szemészeti oldalról történő kollegiális és építő jellegű kritikáért, szakmai felügyeletért.

IRODALOM

1. Agrawal R, Testi I, Lee CS, et al.; COVID-19 IMT Study Group. Evolving consensus for immunomodulatory therapy in non-infectious uveitis during the COVID-19 pandemic. *Br J Ophthalmol* 2021 May; 105(5): 639–647. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316776>. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32586933
2. Al-Janabi A, El Nokrashy A, Sharief L, et al. Long-Term Outcomes of Treatment with Biological Agents in Eyes with Refractory, Active, Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology* 2020 Mar; 127(3): 410–416. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.031>. PMID: 31607412
3. Benyó F, Farkas A, Horváth H, Nagy ZZs, Szepessy Zs. Biológiai terápia szisztémás alkalmazása a szemészetben. *Orv Hetil* 2019; 160: 1744–1750.
4. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2018 Aug; 77(8): 1107–1117. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213131>. PMID: 29592918
5. de Parisot A, Jamilloux Y, Kodjikian L, et al.; ULISSE group. Evaluating the cost-consequence of a standardized strategy for the etiological diagnosis of uveitis (ULISSE study). *PLoS One* 2020 Feb 14; 15(2): e0228918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228918>. eCollection 2020. PMID: 32059021 Clinical Trial.
6. de Parisot A, Kodjikian L, Errera MH, et al. ULISSE group. Randomized Controlled Trial Evaluating a Standardized Strategy for Uveitis Etiologic Diagnosis (ULISSE). *Am J Ophthalmol* 2017 Jun; 178: 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.029>. PMID: 28366648 Clinical Trial.
7. Deák GG, Zhou M, Sporysheva A, Goldstein DA. Novel imaging modalities in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol* 2020 Feb; 55(1): 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2019.06.005>. PMID: 31712041 Review.
8. Değirmenci MF, Yalçındağ FN, Tugal-Tutkun İ. COVID-19 and the Use of Immunomodulatory Agents in Ophthalmology. *Turk J Ophthalmol* 2021 Aug 27; 51(4): 231–242. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2021.68252>. PMID: 34461710 Review.
9. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al.; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology* 2018 May; 125(5): 757–773. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.017>. PMID: 29310963
10. Dohán J. Juvenilis idiopátiás artritishez társuló uveitis. *Mária utcai füzetek* 2017; 1: 11.
11. Durrani K, Kempen JH, Ying GS, et al. Systemic Immunosuppressive Therapy For Eye Diseases Site Research Group. Adalimumab for Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2017 Jun; 25(3): 405–412. <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1134581>. PMID: 27003323
12. Ganapathy PS, Lowder CY, Arepalli S, et al. Treatment Duration and Side Effect Profile of Long-Term Use of Intravitreal Preservative-Free Triamcinolone Acetonide in Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2018 Oct; 194: 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.003>. PMID: 30053470
13. Géhl Zs. Biológiai terápia a szemészet területén. *Focus Medicinae* 2019; 11: 19–26.
14. Hammer H. Az uveitisek kezelése. *Szemészet* 2006; 143: 13–15.
15. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov; 74(11): 1990–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205358>. PMID: 24928841
16. Heissigerová J, Callanan D, de Smet MD, et al. D: 27692526 Clinical Trial. Efficacy and Safety of Sarilumab for the Treatment of Posterior Segment Noninfectious Uveitis (SARIL-NU): The Phase 2 SATURN Study. *Ophthalmology* 2019 Mar; 126(3): 428–437. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.09.044>. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30316888 Clinical Trial.
17. Humira Alkalmazási előírás, 2019. november 15.
18. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005 Sep; 140(3): 509–16. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>
19. Jaffe GJ, Dick AD, Brézín AP, et al. Adalimumab in Patients with Active

- Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016 Sep 8; 375(10): 932–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509852>. PMID: 27602665
20. Jaffe GJ, Foster CS, Pavesio CE, et al. Effect of an Injectable Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Chronic Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment: Twelve-Month Results. *Ophthalmology* 2019 Apr; 126(4): 601–610. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.10.033>. PMID: 30367884 Clinical Trial.
21. Juanola X, Loza Santamaría E, Cordero-Coma M; SENTINEL Working Group. Description and Prevalence of Spondyloarthritis in Patients with Anterior Uveitis: The SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology* 2016 Aug; 123(8): 1632–1636. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.010>. PMID: 27084561
22. Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E, et al. Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2019 Sep 16; 9(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12348-019-0182-y>. PMID: 31523783 Review.
23. Khurana RN, Merrill P, Yeh S, et al. Extension study of the safety and efficacy of CLS-TA for treatment of macular oedema associated with non-infectious uveitis (MAGNOLIA). *Br J Ophthalmol* 2021 Mar 12; *bjophthalmol-2020-317560*. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317560>. Online ahead of print. PMID: 33712478
24. Kiss E, Dohán J, Németh J, Poór G. Egy ritkán felismert ritka betegség: a Behçet-kór. *Orv Hetil* 2013 Jan 20; 154(3): 93–101. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29528>. PMID: 23315224 Review.
25. Leclercq M, Desbois AC, Domont F, Maalouf G, Touhami S, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med* 2020 Nov 8; 9(11): 3599. <https://doi.org/10.3390/jcm9113599>. PMID: 33171664
26. Leclercq M, Langlois V, Girszyn N, Le Besnerais M, Benhamou Y, Levesque H, Muraine M, Gueudry J. Comparison of conventional immunosuppressive drugs versus anti-TNF-alpha agents in non-infectious non-anterior uveitis. *J Autoimmun* 2020 Sep; 113: 102481. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102481>. PMID: 32586650
27. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S et al; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011 May; 129(5): 545–53. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.339> PMID: 21220619 Clinical Trial.
28. Maccora I, Sen ES, Ramanan AV. Update on noninfectious uveitis in children and its treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2020 Sep; 32(5): 395–402. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000723> PMID: 32675714 Review.
29. Merrill PT, Clark WL, Banker AS, et al. Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Study Group. Efficacy and Safety of Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment: Results from the Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Program. *Ophthalmology* 2020 Oct; 127(10): 1405–1415. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.033> PMID: 32564920 Clinical Trial.
30. Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther* 2018 Jul 4; 12: 2005–2016. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S160431>. eCollection 2018. PMID: 30013320
31. Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Drye LT, et al. Benefits of Systemic Anti-inflammatory Therapy versus Fluocinolone Acetonide Intraocular Implant for Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis: Fifty-four-Month Results of the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study. *Ophthalmology* 2015 Oct; 122(10): 1967–75. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.042>. PMID: 26298715
32. Nguyen QD, Merrill PT, Clark WL, et al. Sirolimus study Assessing double-masKed Uveitis tReAtment (SAKURA) Study Group. Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis: A Phase III Sirolimus Study Assessing Double-masKed Uveitis tReAtment (SAKURA). *Ophthalmology* 2016 Nov; 123(11): 2413–2423. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.029>
33. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016 Sep 17; 388(10050): 1183–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31339-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31339-3). PMID: 27542302
34. Nicoleta Susanna F, Pavesio C. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2020 Apr 27; 10(1): 11. <https://doi.org/10.1186/s12348-020-00202-6>. PMID: 32337619 Review.
35. Pleyer U, Neri P, Deuter C. New pharmacotherapy options for noninfectious posterior uveitis. *Int Ophthalmol* 2021 Jun; 41(6): 2265–2281. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01763-8> Epub 2021 Feb 25. PMID: 33634341
36. Pohlmann D, Vom Brocke GA, Winterhalter S, et al. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single-Center Experience. *Ophthalmology* 2018 Jul; 125(7): 1088–1099. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.038> PMID: 29459041 Clinical Trial.
37. Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al.; ADJUVITE Study Group. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul; 77(7): 1003–1011. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212089> PMID: 29275333 Clinical Trial.
38. Ramanan AV, Dick AD, Guly C, et al.; APTITUDE Trial Management Group. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol* 2020 Feb 7; 2(3): e135–e141. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30008-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30008-4) eCollection 2020 Mar. PMID: 32280950
39. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. SYCAMORE Study Group. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017 Apr 27; 376(17): 1637–1646. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614160>. PMID: 28445659 Clinical Trial.
40. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al.; FAST Research Group. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Sep 10; 322(10): 936–945. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12618>. PMID: 31503307 Clinical Trial.
41. Reumatológia. Szerk: Szekanez Z, Nagy Gy. *Medicina* 2019.
42. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3): 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.004>. PMID: 31301816 Review.
43. Sen HN, Vitale S, Gangaputra SS, et al. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology* 2014 Nov; 121(11): 2275–86. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.021>. PMID: 25017415
44. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2017 Nov; 183: 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.08.019>. PMID: 28887113 Clinical Trial.
45. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev* 2017 Dec; 16(12): 1254–1264. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.010>. PMID: 29037906 Review.
46. Sohár N. Gyermekkori uveitisek. *Szemészet* 2017; 4: 191–198.
47. Suhler EB, Adán A, Brézín AP, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology* 2018 Jul; 125(7): 1075–1087. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.039>. PMID: 29429764
48. Suhler EB, Jaffe GJ, Fortin E, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology* 2021 Jun; 128(6): 899–909. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.036> PMID: 33157077
49. Suhler EB, Thorne JE, Mittal M et al. Corticosteroid-Related Adverse Events Systematically Increase with Corticosteroid Dose in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Post Hoc Analyses from the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *Ophthalmology* 2017 Dec; 124(12): 1799–1807.

<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.06.017>

PMID: 28689898 Clinical Trial.

50. Sun MM, Levinson RD, Filipowicz A DO, et al. Uveitis in Patients Treated with CTLA-4 and PD-1 Checkpoint Blockade Inhibition. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(2): 217–227.

<https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1577978>

Epub 2019 Mar 1. PMID: 30821569 Review.

51. Süveges I. Az endogen uveitisek terápiája. *Szemészet* 2006; 143: 199–203.

52. Szekanez Z, Bálint P, Balog A, et al. A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunológiai Szemle* 2020: 1–13. <https://www.medicina-kiado.hu/hirek/a-covid-19-immunologiai-es-reumatologiai-vonatkozasai/>

53. Szepessy Zs. Biológiai gyógyszerek a szemészetben. *Szemészet* 2015; 152(4): 174–179.

54. Thomas AS, Lin P. Local treatment of infectious and noninfectious intermediate, posterior, and panuveitis: current concepts and emerging therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol* 2020 May; 31(3): 174–184.

<https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000651>

PMID: 32168001 Review.

55. Thomas AS. Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30: 138–150.

56. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab – The GO-EASY Study. *J Rheumatol* 2019 Feb; 46(2): 153–159. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180312>. PMID: 30385705

57. Vigil EM, Sepah YJ, Watters AL, et al. Assessment of changes in quality of life among patients in the SAVE Study – Sirolimus as therapeutic Approach to uVEitis: a randomized study to assess the safety and bioactivity of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2015 Apr 18; 5: 13. <https://doi.org/10.1186/s12348-015-0044-1> eCollection 2015.

58. Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Association Between Long-Lasting Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant vs Systemic Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients With Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *JAMA* 2017 May 16; 317(19): 1993–2005.

<https://doi.org/10.1001/jama.2017.5103>. PMID: 28477440 Clinical Trial.

59. Yeh S, Kurup SK, Wang RC, et al.; DOGWOOD Study Team. SUPRACHOROIDAL INJECTION OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE, CLS-TA, FOR MACULAR EDEMA DUE TO NONINFECTIOUS UVEITIS: A Randomized, Phase 2 Study (DOGWOOD). *Retina* 2019 Oct; 39(10): 1880–1888.

<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002279>

PMID: 30113933 Clinical Trial.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Fodor Mariann, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Tanszék 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: mfodor@med.unideb.hu

Ön is szívesebben ajánl tartósítószer-mentes szemcseppet pácienseinek?

A Systane™ Ultra tartósítószer-mentes lubrikáló szemcsepp gyorsan enyhíti a szemszárazság tüneteit!^{1,2}

- Tartósítószer-mentes formula
- Gyors megkönnyebbülés a szemszárazság tüneteire^{1,2}
- Kétszeres nedvesítő hatás^{3*}
- a HP-Guar™ nagyobb fokú sejt hidratációt biztosít mint a hialuronsav⁴



CSAK KÉT CSEPP ÉS MEGÁLLÍTHATATLAN VAGY

A képen szereplő termék gyógyászati eszközként van forgalmazva. A használatról kapcsolatos információk, valamint a szülőkkel szembe fordított figyelmeztetések és ellenjavallatok megismeréséhez kérjük, olvassanak el a használati útmutatót. Nem vért határ bejelentő e-mail címünk: QA_Comp@alcon.com

1. Davitt, WC, Bloomerstein M, Christensen M, Martin AE. Efficacy in patients with dry eye after treatment with a new lubricant eye drop formulation. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(4):347-355. 2. Christensen MT, Martin AE, Bloomerstein M. A comparison of efficacy between Systane Ultra and Optiva lubricant eye drops when tested with dry eye patients. *Systametry*. 2009;8(6):315. 3. Ranganathan R, Kraybill B, Ogundele A, Kalloni H. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(6):420-427. 4. Ranganathan R, Kraybill B, Ogundele A, Kalloni H. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(6):420-427.

* Összehasonlítva a hialuronsavval

Alcon Hungária Kft. Budapest 1114 Bartók Béla út 43-47. © 2020 Alcon Inc. HU-SYZ-2100009-11-21

Alcon

A KOCKÁZATOKRÓL OLVASSA EL A HASZNÁLATI ÚTMUTATÓT, VAGY KÉRDEZZE MEG KEZELŐORVOSÁT!

Kedves Kollégák!

A lapunkban 2012-ben indított továbbképző rovat nagy örömünkre kedvező fogadtatásra talált. A „használata” során felmerült kérdések miatt ismét összefoglaljuk az aktív részvételükhöz fontos tudnivalókat.

Lapunk minden számában megjelenik egy továbbképző cikk. Ezek a cikkek egy – az Oftex által akkreditált, pontszerző, továbbképző – távoktatási program részei. Minden továbbképző cikket kérdésekből álló teszt is követ. Ha a cikket figyelmesen elolvassák, a kérdéseket biztosan meg fogják tudni válaszolni. Ez fontos is, mert a teszt kitöltésével és a Promenade Kiadó címére (1300 Budapest, Pf. 176) való elküldésével igazolhatják a továbbképzésben való aktív részvételüket. Kérjük, ne felejtsek el, hogy a kitöltött teszten a nevüknek és a pecsétszámuknak is szerepelnie kell. A tesztek beküldési határideje a SZEMÉSZET c. lap aktuális számának megjelenését követő hónap utolsó napja. A „tesztvizsga” csak akkor sikeres, ha legalább 70% a helyes válaszok aránya.

A „tanfolyamon” való részvétel díját a Magyar Szemorvostársaság tagsági díja tartalmazza. Ne felejtsek el az éves tagdíjat befizetni (OTP 11708001-20567259)!

Reméljük, hogy továbbra is sokan élnek majd ezzel a távoktatási lehetőséggel.

Jó munkát, eredményes tanulást, kényelmes pontszerzést kívánunk!

Kerényi Ágnes
rovatvezető

1. Az uveitis standardizált nevezéktanát (Standardized Uveitis Nomenclature [SUN]):

- A: 2005-ben alkották meg.
- B: Ezt használjuk manapság is.
- C: Morfológiai klasszifikáció szerinti felosztás: anterior, intermedier, hátsó és panuveitis.
- D: Mind igaz.

2. A gyermekkori uveitis hány százalékban asszociált juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)-hez?

- A: 10%.
- B: 80%.
- C: 50%.
- D: 100%.

3. A nem fertőzőes uveitis (NIU) kezelésének célja:

- A: Akut gyulladás gyors kontrollja.
- B: Megelőzni a nem gyógyítható szövődményeket.
- C: Spórolni a kortikoszteroiddal.
- D: Megmenteni a látást, megelőzni a relapszusokat.
- E: Gyógyítani (ha van) az uveitist okozó háttérbetegségeket.
- F: Mind.

4. A nem fertőzőes uveitis (NIU) elsővonalbeli terápiája az esetek döntő többségében:

- A: Biologikumok.
- B: Methotrexát.
- C: tsDMARD.
- D: A kortikoszteroidok.

5. A DMARD (Disease-modifying antirheumatic drug):

- A: A reumatológusokon kívül más nem használja ezt az elnevezést.
- B: Benzolgyűrű jelenlétén alapszik a besorolása.
- C: A reumatológiai gyakorlat alapján, tapasztalati úton meghonosodott elnevezés. A DMARD-ok eredetük szerint csoportosíthatóak szintetikus (sDMARD) és biológiai (bDMARD) DMARD-ra.
- D: Szemészetben nem fontos az értelmezésük.

6. Multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat (FAST study) alapján a methotrexát ...%-ban, a mikofenolát ...%-ban ért el hátsó és panuveitisben inaktivitást ($\leq 7,5$ mg/nap prednisolon és ≤ 2 csepp 1%-os prednisolon csepp használata mellett):

- A: 74; 55.
- B: 55; 74.
- C: 34, 25.
- D: 18; 66.

7. A nem infektív uveitisek kezelésében Magyarországon:

- A: Egyedi méltányosságra adható a TNF- α -gátló adalimumab.
- B: Az infliximab is FDA-engedéllyel rendelkezik NIU-ban.
- C: Az adalimumab 1 éves gyermeknek is biztonsággal adható súlyos uveitis esetében.
- D: Az adalimumab mellett fogant terhességet meg kell szakítani.

8. A JAK-gátlók az uveitis kezelésében izgalmas és innovatív lehetőségként tűnnek fel, mert:

- A: Ezek a tsDMARD-szerek kis molekulatömegük miatt csak intravénásan alkalmazhatóak.
- B: Kis molekulásúlyuknak köszönhetően a sejtfalon könnyedén áthatolnak, így helyi alkalmazásuk lehetőséget adhat az intraokuláris bejutásra.
- C: Immunogenitásuk a biológikumokhoz képest sokkal nagyobb.

D: Uveitis kezelésére már rutinszerűen használhatóak.

9. A nem fertőzések intermedi-er, hátsó és panuveitis esetében, főleg amikor mindkét szem érintett:

A: Szisztémás terápia igen ritkán indokolt.

B: Mindig biológiai terápiára van szükség.

C: Szisztémás terápia indokolt lehet.

D: A szemcseppek tartós gyulladásmegszüntetést tudnak elérni.

10. A nehezen kezelhető nem fertőzések uveitis komplikált eseteiben:

A: A beteget a megfelelő kivizsgálás után szemészeti centrumba szükséges utalni és kezelni.

B: Nem lehet elérni a szteroidspórolást.

C: Nincs szükség a különböző szakterületek orvosainak az összehangolt munkára.

D: Reménytelen a kezelés.

**A Szemészet akkreditált továbbképző tanfolyam tesztkérdések válaszai
2021. 4. szám**

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| A | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| E | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| F | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Név:

Cím:

Aláírás:

Orvosi pecsétszám*:

Orvosi pecsét helye:

*A PONTSZÁMOK NYILVÁNTARTÁSA A WWW.OFTEX.HU INTERNETES PORTÁLON A PECSÉTSZÁM ALAPJÁN KERÜL AZONOSÍTÁSRA. EZÉRT ENNEK MEGADÁSA ELMARADHATATLAN FELTÉTEL A MEGSZERZETT PONTSZÁMOK IGAZOLÁSÁHOZ!

Március 15-i pályázat

A Magyar Szemorvostársaság március 15-e alkalmából minden évben pályázatot hirdet 35 évnél fiatalabb szemész orvosok részére. 2022-ben három téma kerül meghirdetésre.

A pályázat maximális terjedelme 10 szabvány oldal, a szöveg a Szemészet folyóiratban elvárt formátumot kell, hogy kövesse (lásd Tájékoztató a szerzőknek)

A pályázatot elektronikus úton kell beküldeni a Magyar Szemorvostársaság címére: elnokseg@szemorvostarsasag.hu

A pályázat jelíges, kérjük 2 külön pdf fájlt küldjön:

1. Kézirat olyan formában, hogy sem a szerző neve, sem a munkahelye ne legyen beazonosítható. A fájl neve a jelíge legyen (pl. „Vision2020_kezirat.pdf”)

2. A pályázó nevét, munkahelyét, e-mail címét, valamint telefonszámát tartalmazó fájl. A fájl neve a jelíge legyen (pl. „Vision2020_palyazo.pdf”)

Az e-mail tárgyszavába írja: „Március 15. pályázat”.

Beküldési határidő: 2022. március 31.

Az elnökség biztosítja a pályázat elbírálásának anonimitását. A pályázatok elbírálását a Magyar Szemorvostársaság által felkért zsűri végzi, a díjak átadása a Magyar Szemorvostársaság 2022. évi kongresszusán történik.

A 2022 évre meghirdetett témák:

1. Modern diagnosztikus és terápiás módszerek a szemészetben

2. Kazuisztika

3. A szemészet története: nagy elődök a magyar és nemzetközi szemészetben, a Szemészet folyóirat archívumának feldolgozása

Díjazás (kategóriánként):

I. díj: 100 000 Ft

II. díj: 60 000 Ft

III. díj: 40 000 Ft

Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, MSZT elnök sk.

Dr. Resch Miklós, MSZT főtítkár sk.

80 éve hunyt el Grósz Emil, a magyar szemészet egyik meghatározó egyénisége

NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

80 éve hunyt el *Grósz Emil egyetemi tanár* a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának egykori igazgatója, aki 31 éven át vezette a klinikát. Munkásságából kiemelendő, hogy mind az orvosképzést, mind a továbbképzést és a szemészet oktatását szívügyének tekintette. *Grósz professzor* indította el az Orvosképzés című folyóiratot, amelyet 32 éven át szerkesztett. A Mária utcai önálló Szemészeti Klinika vezetése alatt épült meg, 1908. szeptember 1-jén adták át. Alapító tagja volt a Magyarország Szemorvosok Egyesületének 1904-ben (később Magyar Szemorvostársaság), amelynek elnöke is volt 1904–1920 között. Számos nemzetközi társaság is tagjai közé választotta (Royal Society of Medicine, American College of Surgeons). Élete végéig szívügye volt a trachoma megoldása. *Grósz Emil* rengeteget tett a magyar szemészetért: kivívta a szemészet, mint tudomány elismerését, sokat tett egy második Szemklinika felállításáért a Szigony utcában, amelyben ma a Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika működik.

Emil Grosz an eminent personality of Hungarian ophthalmology died 80 years ago

Emil Grosz the former director of the Department of Ophthalmology, Semmelweis University, died 80 years ago. He has led the Department of Ophthalmology for 31 years. He considered of utmost importance the educations of medical students, the postgraduate medical education as well as the postgraduate training for ophthalmologists. He established the journal named „Orvosképzés” and edited it for 32 years. The Maria street building of Department of Ophthalmology was built during his directorship and was opened in 1st of September 1908. He was a founding member of the Hungarian Assembly of Ophthalmologists (today Hungarian Ophthalmological Society) in 1904 and was the president between 1904 and 1920. Numerous international medical societies elected him to be their members such as Royal Society of Medicine and American College of Surgeons. During his life the solution of trachoma was a “heart” matter for him. He did tremendous effort for the Hungarian Ophthalmology: to consider ophthalmology as science, did a lot for building the second Department of Ophthalmology in Szigony street due to numerous trachoma case and other ophthalmic problems, the bilding today is the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery.

KULCSSZAVAK Grósz Emil

KEYWORDS Emil Grosz

Dr. Grósz Emil egyetemi tanár, a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem Szemklinikájának egykori igazgatója 1865-ben született Nagyváradon. Szemész családból származott, édesapjának, *Grósz Albertnek* Nagyváradon magán szem-

kórháza volt. A szemkórházat 1830-ban nagybátyja *Grósz Frigyes* alapította, tőle örökölte meg halála után.

Középiskoláit Nagyváradon végezte, az egyetemet azonban már Budapesten, ahol 1887-ben, azaz 22

éves korában szerzett diplomát. A diploma megszerzése után egy évet külföldön tartózkodott, majd *Schulek Vilmos* Szemklinikájára került gyakornoknak Budapesten. 1895-ben magántanári címet kapott, 1898-ban adjunktus lett. 1900-ban



1. ábra: Grósz Emil időskori portréja, olajfestmény

címzetes rendkívüli tanárrá habilitálták. Székfoglaló előadását 1900. szeptember 23-án tartotta „A szemészet egyetemi oktatása” címmel. Előadásából kiemelendő, hogy „Az, aki a beteggel durva, türelmetlen – nem való orvosnak. Nem ok nélkül írták elő az indusok szabályai, hogy az orvos betegeit gyermekeinek tekintse s igaza van *Hippokratésznek*, amikor azt mondja, hogy ahol emberszeretet van, ott tudományszeretet is van! Igaz ugyan, hogy a jó orvos kvalifikációját, a jó szívet és nemes jellemet nem lehet sem a laboratóriumban, se betegen tanítani, de jó példával lehet erősíteni”. 1902-ben rövid időre a Rókus Kórház szemészeti osztályvezetője lett, majd 1905-ben már a Szt. István Kórház trachoma osztályát vezette. *Schulek Vilmos* betegsége kapcsán már a Mária utcai Szemklinikát vezette, majd 1905-ben bekövetke-

zett halála után *Grósz Emilt* hívták meg ordináriusnak. Ezután 31 éven át volt a Szemklinikai igazgatója (1. ábra).

Az első világháború kitörése után 1914–1915 között az Általános Orvostudományi Kar dékánja volt. Dékánként a tanártestület tagjaihoz a következőképpen szólott: „Hazánkra és egyetemünkre súlyos idő nehezedik. Tanszéki segédszemélyzetünk, tanítványaink, rokonaink a harctéren. Mi, kik korunknál és a hadvezetőséggel szemben vállalt kötelezettségeinknél fogva nem távozzunk az egyetem székhelyéről, valamilyen készséggel, s lelkesedéssel teljesítjük azon feladatokat, amelyeket a háború ránk rótt. De legelső kötelességünk, hogy tudományos és oktató munkásságunkat folytassuk. A tudomány eszközeit az ágyúörgés, a puskaropogás közt is kezünkben tartjuk, s barátainkkal s elleneink-

kel egyaránt éreztetjük, hogy a tudomány hatalom! Ma a cselekvés idejét éljük.”

Munkásságából kiemelendő, hogy az orvosképzést és a továbbképzést szívügyének tekintette. Számos tanulmányban foglalkozott az orvosképzéssel, a hallgatók kiválasztásával, a szelekcióval, a vizsgáztatások rendjével és szabályozásával. „Az orvosok iskolája a gyerekszobától az élet fogytáig tart... Az eredményes orvosképzésnek nélkülözhetetlen előfeltételei: a jó tanár, az orvosi pályára alkalmas tanuló, a klinikák és intézetek megfelelő elhelyezése és felszerelése, elegendő és jól kiegészített tanszéki segédszemélyzet. Ezekhez járul az előképzés és a jó tanulmányi rend... Az oktatásnak az eddiginél gyakorlatiasabbnak kell lennie, nincs külön orvosi etika, mert az erkölcs törvényei általánosak s az egyetemen az etika eredményes oktatásának kifogástalan eljárásával és viselkedésével a jövő orvosa számára mintaképül kell szolgálnia.”

Az orvostovábbképzésben megkezdhetetlenek az alábbi nevek: *Markusovszky Lajos*, *Fodor József*, *Korányi Frigyes*. A továbbképzéseket általában szünidei kurzusok formájában tartották, majd felmerült egy erős, központi szervezet létrehozásának igénye. Ennek alapjait *Grósz Emil* dolgozta ki, majd 1910-ben megalakult az Orvostovábbképzés Központi Bizottsága, ennek első elnöke *Tóth Lajos* lett, alelnöke *Grósz Emil*, a titkára *Scholz Kornél* volt. *Tóth Lajos* halálával *Grósz Emil* lett az elnök, ő indította el az „Orvosképzés” című folyóiratot, amelyet azután 32 éven át szerkesztett. Érdemei tehát elvülhetetlenek a magyar orvos- és továbbképzés történetében. Az Orvosképzés a mai napig létezik. „*Grósz Emil*, te többet tettél a magyar orvosok továbbképzése érdekében, mint a mai nemzedék együttvéve” mondta *Imre József* egy előadása után az Orvosegylet ülését levezető *Tóth István*.

Grósz Emil rendkívüli szervezőképességű ember volt, nagy tudású klinikus és kiváló operatőr is volt

egy személyben. Ontotta a tudományos közleményeket, a folyóiratokban közölt cikkeinek száma meghaladja az 550-et, emellett 120 újságcikket is írt. Közleményeit nemcsak magyarul, hanem angol, német és francia nyelven is írta, ezért neve számos európai országban ismert volt.

Első könyve 1897-ben jelent meg „Előadások a szemtükrözésről” címmel, majd 1910-ben egy 5 kötetes „A szemészet kézikönyve” című munkát jelentetett meg *prof. Hoór Károllyal* együtt.

Miután a Szemklinikai igazgatójának nevezték ki 1905-ben, legfőbb gondja volt, hogy az elavult és szűk Üllői utcai épületből (a mai Rektori épület III. emeletén kapott helyet a szemészet akkoriban) új és megfelelő hajlékot szerezzen a klinikának. Hosszas utánajárással és számos sikeres operációt követően ebbéli szándékát sikerült megvalósítania, 1906-ban elkészültek a tervek, 1907-ben elkezdődhetett az építkezés és 1908 szeptemberében átköltözhetett a Szemklinikai a mai Mária u. 39. alatt álló szecessziós épületébe. A terveket *Korb és Giergl* neves építészek készítették, akik a New York Kávéházat is tervezték. Az 1908-ban átadott épület Európa legkorszerűbb szemklinikájának számított akkoriban.

Grósz Emil szervezőkészsége kiemelkedő volt. 1909-ben Budapesten rendezték meg a Nemzetközi Orvoskongresszust, ennek titkára és fő szervezője volt *Grósz Emil*, 1916-ban szintén fő szervezője volt a szemész-hadi kongresszusnak. 1902 és 1918 között trachomaügyi kormánybiztos volt. Abban az időben a trachoma súlyos népbetegségnek számított, Magyarországon fogadták el először az ún. „Trachoma törvényt”, amellyel sikerült a fertőzések számát megállítani. A trachomabetegségnek nemzetközi szinten is elismert szakértője volt. 1929-ben megválasztották Amszterdamban a trachomaelenes védekezés nemzetközi szervezet elnökévé. Ugyanezen kongresszuson alakult meg az „Association Inter-



2. ábra: A sors véletlenszerű játéka, hogy Grósz Emil 70. születésnapja egybeesik a „Szemészet” alapításának 70. évével és egybeesik tanári működésének 30. évfordulójával

national de Prophylaxie de la Cécité” amelynek szintén vezetőségi tagjává választották.

Magyarországon alapító tagja volt a Magyarország Szemorvosai Egyesületének 1904-ben és 1904 és 1920 között ügyvezető elnöke is volt. 1905 és 1935 között a „Szemészet” újság főszerkesztői tisztségét is betöltötte.

Személyiségét a páratlan ambíció, agilitás és közszereplés, kiváló szónoki képesség, a népszerűség iránti vágy jellemezte. Főnökként beosztottaival szemben szigorú, de lojális volt, leginkább példamutatásával fegyelmezett. Tanítványai későbbi sorsát is szíven viselte.

1935-ben, 70. születésnapján mun-

katársai, professzortársai egy titokban összehívott köszöntéssel és tiszteletére összeállított emlékkiadvánnyal lepték meg az Orvosi Hetilap mellékleteként (2. és 3. ábra).

A nemzetközi szemészetben is elismert személyiség volt, ezért számos nemzetközi társaság is tagjai sorába választotta. Számos külföldi szemorvostársaság tagsága mellett tagja volt a Royal Society of Medicine-nek, az American College of Surgeons-nek. Kitüntették a holland Oranje-Nassau-rendjellel, a Legion d’Honneur-rel a Magyar Érdemrend középkeresztjével. Megkapta a Császári Lipót-rend lovagkeresztjét, a Ferenc József-rend tisztikeresztjét, a török „Medsihi-



3. ábra: A születésnap ünnepségen professzor-társai körében. (Balról jobbra: ifj. Imre György, Scholtz Kornél, Grósz Emil, Blaskovics László és Ditrói Gábor.) A nagy titokban szervezett köszöntőünnepségre egy kórteremből hívták be ezért van fehér köpenyben

die rendet” és a „Signum Laudis”-t, a „Corvin-koszorút”, a „Simmelweis-serleg”-et is.

Ma is érvényesek *Grósz Emil* szavai: „Az életben az orvosi rend küzdelmeiről, helyzetének tarthatatlanságáról, a megélhetés nehézségéről hallanak. Az orvossal szemben támasztott igények növekednek, az ellenszolgáltatás apad. De ab-

ból, hogy az állam, a társadalom, az egyes orvossal szemben olykor igazságtalan, nem következik az, hogy munkakedvünk csökkenjen, hogy önök kevesebbet tanuljanak, kevesebb műveltségre törekedjenek. Az orvosi rend jobbra fordulása csak úgy várható, ha a jogos igény kivívására kifogástalan jellemű, alapos képzettségű orvosok

egyesülnek. Az én kötelességem az oktatás, önöké a tanulás, mindannyiunké a tudomány ápolása. Egyetemi polgárok! Teljesítsük kötelességeinket!”

Grósz Emil sokat tett a magyar szemészetért: kivívta a szemészet, mint tudomány elismerését, egy új klinikát építtetett a Mária utcában, sokat tett a második szemklinika felállításáért a Szigony utcában (mai Fül-Orr-Gégészeti Klinika), sokat tett az állami szemkórházak, szemesztályok létesítéséért. Trachomaügyi- és Kórházügyi biztosként nagy szakértelemre tett szert. Élete végéig szívügye volt a trachoma megoldása. 1903-ban *Feuer Náthántól* vette át ezt a funkciót, aki az 1886/V. törvénnyel írta be magát a szemészeti történelembe (első trachomatörvény a világon). 1903–1918 között volt Magyarország Trachomaügyi biztosa. Nem sokkal halála előtt jelent meg egy összefoglaló jellegű tanulmánya, amelyben tárgyalja a trachoma jelentőségét, történetét, elterjedését, klinikumát, gyógyítását és megelőzését.

IRODALOM

1. Bögi J. Grósz Emil a Magyar Szemorvostársaság első elnöke, 2005
2. Györfly I, Salacz Gy. Magyarországi szemorvosok életrajzi adattára. MSZT 2004

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, 1085 Budapest Mária u. 39. E-mail: nagyzottan_zsolt@med.semmelweis-univ.hu

Alapítvány a Tudományos Szemészetért

Az alapítvány célja a szemészeti biokémia, illetve retinakutatás terén kifejtett tudományos tevékenység segítése, további eredmények elérésének ösztönzése továbbá a tudományos eredményt elért orvosok és kutatók elismerése pénzjutalommal és emléklappal. Az alapítvány nyitott, a csatlakozók vagyoni hozzájárulásukkal, támogathatják az alapítványt.

A díjra pályázni lehet biokémiai vagy szemészeti élettani kutatómunka, illetve retinakutatás alapján készített, az elmúlt évben megjelent magyar vagy idegen nyelven publikált tudományos dolgozattal.

A pályázó a pályázati határidő lejártakor nem lehet több 35 évesnél.

A beérkező pályázatokat a Kuratórium elbírálja és 2022-ben 2 díjat oszt ki:

szemészeti (retinakutatás) és biokémiai témában. A díjakat és az okleveleket a Magyar Szemorvostársaság kongresszusán adjuk át.

A pályázatok beadási határideje 2022. április 30., az SZTE ÁOK Szemészeti Klinika

Prof. dr. Janáky Márta címére: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.

Szeged, 2021. 12. 06

Prof. dr. Janáky Márta

az Alapítvány a Tudományos Szemészetért Kuratórium elnöke

Congenitalis epicapsularis pigmentáció. Esetismertetés, differenciáldiagnosztika

VARGA KATA DR.¹, SZENTMÁRY NÓRA DR.^{1,2}, NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.¹

¹Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Dr. Rolf M. Schwiete Zentrum für Limbusstammzellforschung und kongenitale Aniridie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Németország
(Igazgató: Prof. Dr. Szentmáry Nóra kutatóprofesszor)

Bevezetés: Célkitűzésünk az elülső lencsetokon megjelenő pigmentációk egy veleszületett formájának, a congenitalis epicapsularis pigmentációnak bemutatása egy esetismertetésen keresztül, valamint differenciáldiagnosztikai szempontok ismertetése.

Esetismertetés: A 25 éves nőbeteg mindkét oldali szemhéjgyulladás miatt jelentkezett vizsgálatra a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikán. A beteg anamnézisében a fejet, és a szem környékét többször ért trauma szerepelt. Legjobb korrigált látóélessége mindkét oldalon teljes volt, Goldmann applanációs tonometriával 14/10 Hgmm szemnyomást mértünk, a pupillák kóros reakciót nem mutattak. Jobb oldali felső szemhéji hordeolum és mindkét oldali Meibom-mirigy-diszfunkció mellett bal oldali parciális heterochromia iridist és bal oldalon az elülső lencsetokon csillag alakú, halványbarna depozitumokat találtunk. Egyéb eltérést réslámpás vizsgálattal sem az elülső, sem a hátsó szegmentumban nem találtunk (pupillatágítást követően sem), papilla OCT-vizsgálat és automata perimetria kóros eltérést nem mutatott.

Megbeszélés: Klinikai vizsgálatunk congenitalis epicapsularis pigmentációt igazolt, amely a tunica vasculosa lentis inkomplett involúciójából adódó fejlődési maradvány. Elkülönítendő a pigmentdiszperziós-szindróma és a pseudoexfoliatív-szindróma elülső lencsetokon látható pigmentlerakódásaitól, az akut vagy krónikus uveitisben felszakadt iridolentikuláris összenövés maradványaitól, trauma okozta Vossius-gyűrűtől, valamint fém- vagy gyógyszer szemcsek lerakódásától a klinikai gyakorlatban.

Congenital epicapsular pigmentation – case report, differential diagnosis

Introduction: Our purpose is the presentation of congenital pigmentation on the anterior lens capsule, in form of congenital epicapsular pigmentation, through a case report and description of its differential diagnosis.

Case study: The 25-year-old female patient presented at the Department of Ophthalmology, Semmelweis University due to eyelid inflammation of both eyes. The patient's history included multiple traumas to the head and periocular area. Her best-corrected visual acuity was 1.0 on both eyes, we measured 14/10 mmHg intraocular pressure with Goldmann applanation tonometry. There were normal pupillary reactions. In addition to the presence of a hordeolum on the right upper eyelid and Meibomian gland dysfunction of both sides, there was partial iris heterochromia and star-shaped, light brown deposits on the anterior lens capsule of the left eye. There were no other abnormalities either at the anterior or posterior segment by slit-lamp examination (nor after pupil dilation). Papillary OCT examination and automatic perimetry did not verify abnormalities.

Discussion: Ophthalmic assessment confirmed the presence of congenital epicapsular pigmentation, a developmental residue, resulting from incomplete involution of the tunica vasculosa lentis. It should be distinguished from pigment dispersion syndrome in clinical practice, pseudoexfoliation syndrome, acute or chronic uveitis, traumatic Vossius ring, and deposition of metal or drug particles on the anterior lens capsule.

KULCSSZAVAK

congenitalis epicapsularis pigmentáció, fejlődési maradvány, tunica vasculosa lentis, elülső lencsetok, pigmentált depozitum

KEYWORDS

congenital epicapsular pigmentation, developmental residue, tunica vasculosa lentis, anterior lens capsule, pigmented deposit

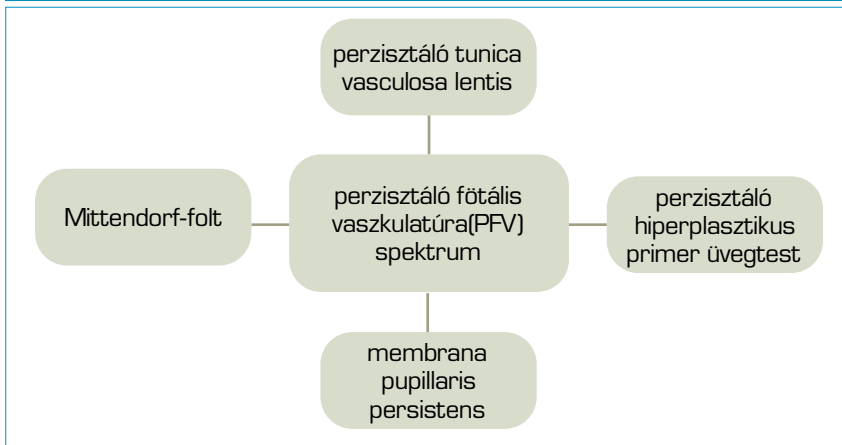
Bevezetés

A congenitalis epicapsularis pigmentáció veleszületett állapot, amely a tunica vasculosa lentis inkomplett felszívódásának következtében alakul ki, marad fenn (fejlődési maradvány). Ilyenkor az elülső lencsetokon láthatunk szétterülő-pontszerű pigmentfelrakódásokat, amelyek kétdimenziós sejtkultúrában elterülő pigmentált sejtekre emlékeztetnek.

A tunica vasculosa lentis az arteria hyaloidea-ból alakul ki (1) (1. ábra). Kifejlődése az intrauterin élet 6-7. hetében kezdődik meg és érrendszerre a 8-12. hete között válik a legkiterjedtebbé. Ezt követően apoptosist és angiogenezist szabályozó folyamatok kölcsönhatása, egyensúlyának megváltozása révén megkezdődik az erek felszívódása, amely közvetlenül a születés előtt zárul le és válik teljesé (1). Feltehetőleg genetikai és környezeti tényezők vezetnek a tunica vasculosa lentis inkomplett felszívódásához, azonban a jelenség pontos oka jelenleg még nem ismert (1). Klinikai megfigyelés, hogy koraszülöttség következményeként gyakran figyelhető meg (kb. 95%) (1). Noha előfordulása többnyire sporadikus,

2. ábra: A perzisztáló főtális vaszkulátúraspektrum

A főtális érrendszer inkomplett felszívódása fejlődési maradványokat eredményez. A perzisztáló főtális vaszkulátúra spektrumához a perzisztáló tunica vasculosa lentis, a perzisztáló hiperplasztikus primer üvegtest, a membrana pupillaris persistens, valamint a Mittendorf-folt (az arteria hyaloidea inkomplett felszívódásából adódó eltérés a hátsó lencsetokon) tartoznak. Abban az esetben, ha az arteria hyaloidea papilláris vége marad fenn fejlődési maradványként, Bergmeister-papilláról beszélünk.



egyes esetekben autoszomális domináns öröklődésmentet is dokumentáltak (2).

A perzisztáló tunica vasculosa lentis a perzisztáló főtális vaszkulátúrával (PFV) járó állapotok közé tartozik (1). Ebben a csoportban tartjuk számon a perzisztáló hiperplasztikus primer üvegtestet, a per-

zisztáló tunica vasculosa lentist, a membrana pupillaris persistens és a Mittendorf-foltot a hátsó lencsetokon (1) (2. ábra).

A főtális érrendszer inkomplett felszívódását következményes fibrotikus válaszfolyamatok jellemzik (1). Az időre született újszülöttek kb. 3%-ában figyelhető meg a PFV valamely formája (1).

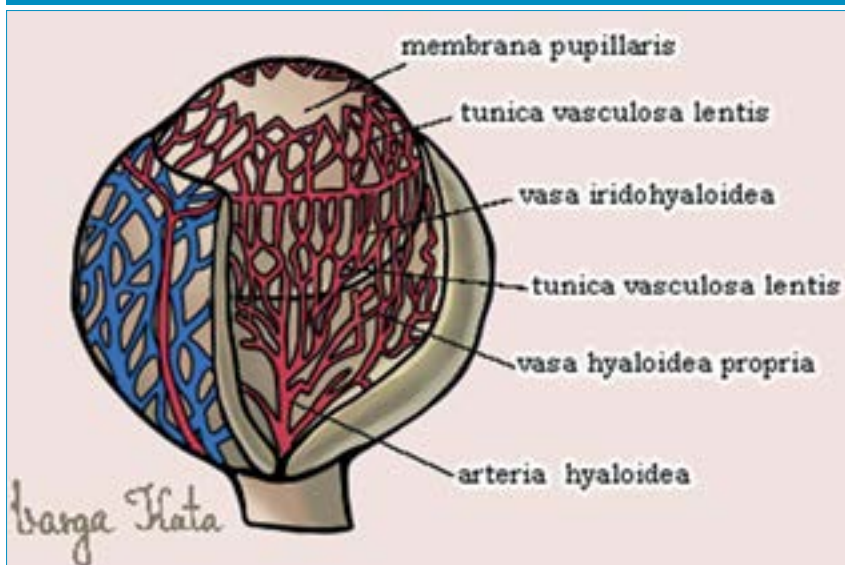
A congenitalis epicapsularis pigmentáció lehet uni- vagy bilaterális eltérés, az elülső lencsetokon halványbarna pöttyök, csillag alakú pigmentált lerakódások formájában, amelyek egyetlen vagy akár több csoportot is képezhetnek. Az esetek nagy részében panasz nem jelentkezik és az állapot véletlen leletként kerül leírásra. Igen ritka esetekben az optikai centrumban található nagy kiterjedésben az eltérés, anisometropia vagy amblyopia alakulhat ki, elsősorban sötétbarna, membránszerű megjelenési formát mutató esetekben (3).

Közleményünk célja a congenitalis epicapsularis pigmentáció bemutatása egy eseten keresztül.

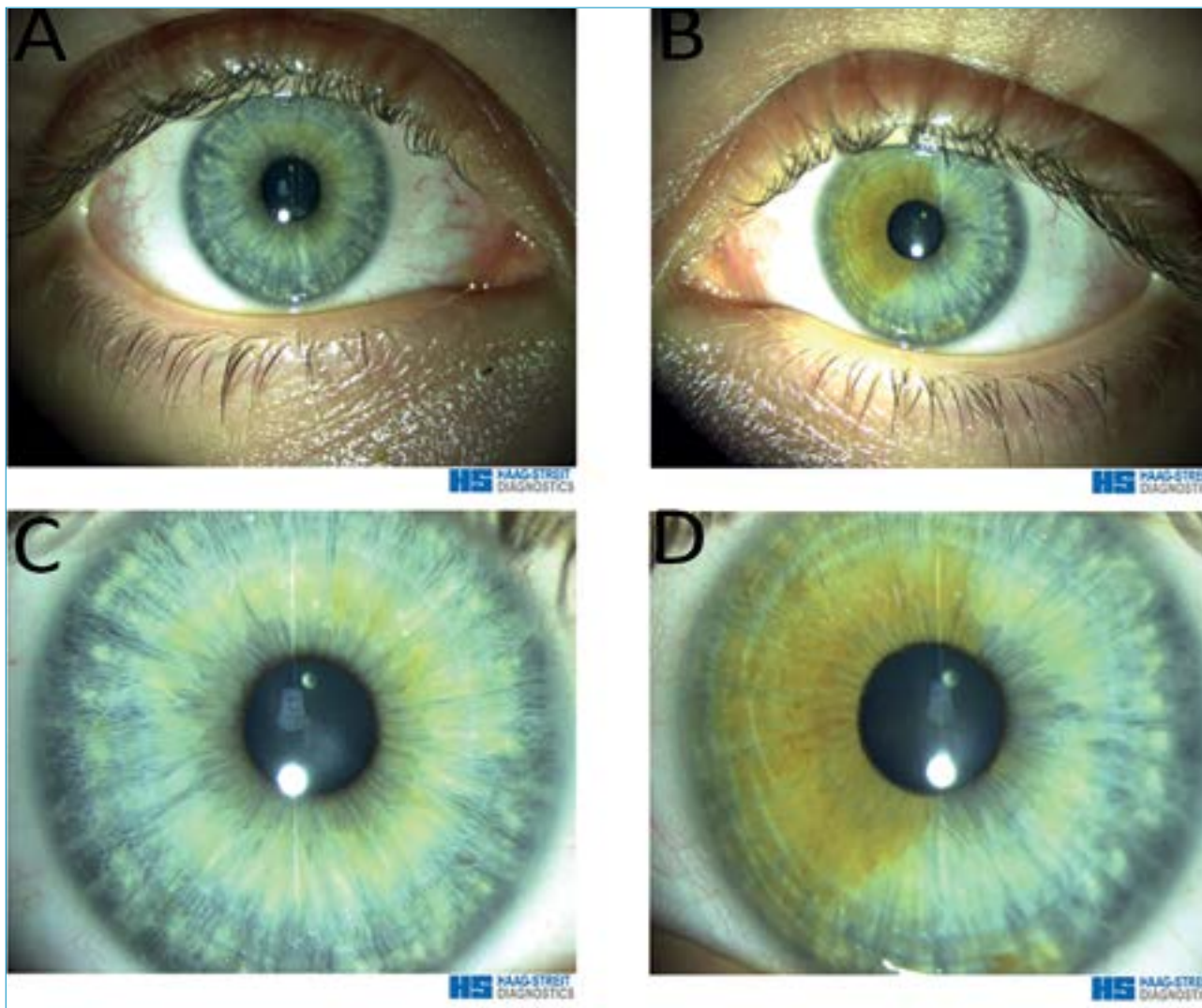
Esetismertetés

A 25 éves nőbeteg klinikánk ügyeleti ellátására jelentkezett mindkét oldali felső szemhéji viszketés

1. ábra: A főtális vaszkulátúra. Az ábra az intrauterin fejlődés során kialakult, szemet ellátó érrendszert mutatja be. A congenitalis epicapsularis pigmentáció a tunica vasculosa lentis elülső részének inkomplett involúciója következtében visszamaradó eltérés az elülső lencsetokon



3. ábra: A szemhéjak és az elülső szegmentum réslámpás felvételei jobb (A, B) és bal (C, D) oldalon. Bal oldalon az VII-II óra között az iris barna szektorialis pigmentáltsága látható, amely a lencsepigmentációval nincs összefüggésben. A felvételek a szemhéjszéli gyulladás és a hordeolum megoldását követően készültek

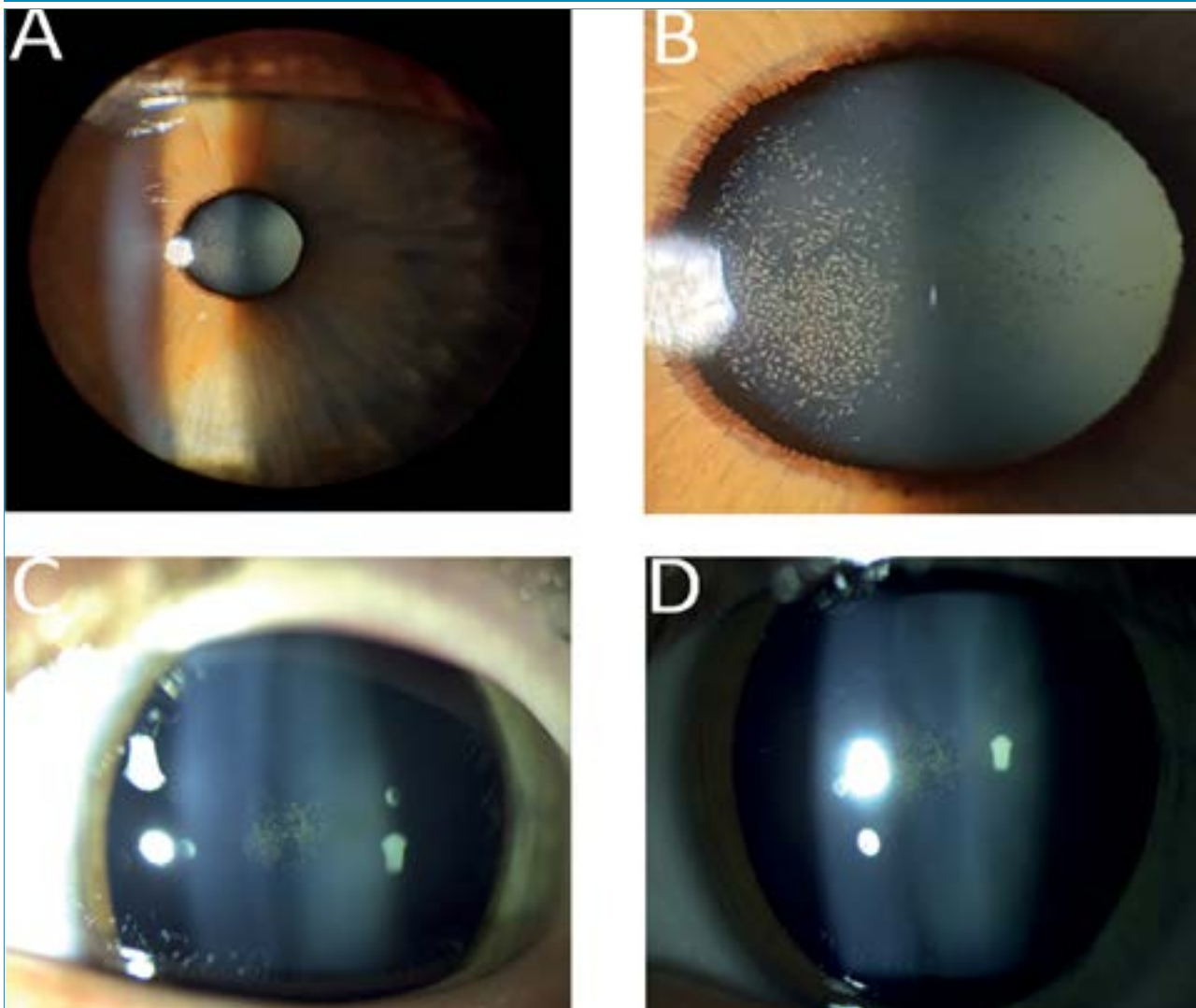


miatt. Szemészeti anamnéziséből kiemelandó, hogy 2018 közepe és 2019 vége között bántalmazó kapcsolatában a fejét, valamint a szem környékét több alkalommal ütés érte. Emellett 2019 februárjában kéreppárral esett el, egy személygépkocsi elütötte, fejét ekkor is beverte. Korábban traumatológiai vizsgálat vagy ellátás nem történt, arra elmondása szerint nem volt szükség. A beteg látóélessége Schnellen-táblán V: 0,1–4,25 Dsph=1,0/0,15–3,75 Dsph=1,0, szemnyomása Goldmann applanációs tonometriával 14,0/10,0 Hgmm volt. Réslámpás vizsgálattal a beteg panaszainak

hátterében a jobb oldali felső szemhéjon árpa, valamint mindkét oldali, a Meibom-mirigyek diszfunkciójából adódó blepharitis igazolódott. Jobb oldalon ép elülső szegmentumot találtunk, bal oldalon VII-II óra között sektorszerűen sötétebb irist lehetett látni (parciális heterochromia iridis) (3. ábra). A pupillareflexek épek voltak, elülső vagy hátsó synechiák sem voltak megfigyelhetőek. Emellett bal oldalon az elülső lencsetokon számos halványbarna, szabálytalan, csillag alakú depozitum látszott (4. ábra). A jobb oldalon nem voltak hasonló depozitumok. Pupillatágítást követően vizsgálva a

szemlencsét, jobb oldalon a lencsetok perifériás részén sem látszódtak pigmentlerakódások. A bal szem az elülső lencsetok centrális részére lokalizálódó csillag alakú depozitumok csoportja látszott a szűk pupilla mellett megfigyelhető kiterjedésnél mérsékelten nagyobb területet elfoglalva. Nasalisan alul a depozitumok sűrűbb, az optikai centrumban azok lazább elhelyezkedése látszott. A lencsetok perifériás része tiszta volt (4. ábra). Pupillatágítást követően végzett fundusvizsgálat során, bal oldalon II óránál kis üvegtesti szemcsés homály látszott a papilla szélénél, a papillához rögzülve,

4. ábra: Az A és B ábrákon a pupillatágítás előtt, a C és D ábrákon a pupillatágítás után láthatjuk az elülső lencsetok pigmentációját a bal szemben. Az elülső lencsetokon számos, halványbarna csillag alakú, korongformába tömörülő felrakódás figyelhető meg



amelyet az arteria hyaloidea maradványának (inkomplett felszívódás) ítéltünk (Bergmeister-papilla). A papilla mindkét oldalon mérsékelten ferde belépésű, de fiziológiásan excavált volt, peremterület-vesztés nem volt látható egyik oldalon sem. A makulatáj és a periféria ép, az erek a kornak megfelelőek voltak. A fundusvizsgálatot és fundusfotót követően OptoVue AngioVue-OCT (Haag-Streit, UK) segítségével papilla OCT-felvételeket készítettünk Ganglion Cell Complex (GCC) programmal kombináltan. Peripapillarisan a jobb szemben superonasalisán és inferotemporalisan, a bal szemben a nasalis fel-

ső kvadránsban határtérték idegrostréteg-vastagságokat jelzett a regisztrátum, ám az átlagos idegrostréteg-vastagság (average Retinal Nerve Fibre Layer: RNFL), valamint perifovealisán a ganglionsejt-sűrűség (GCC) mindkét oldalon a normáltartományban voltak. A határérték tartományokban lévő RNFL-értékek miatt automata perimetriára került sor, amely kóros eltérést nem igazolt. A beteg jobb oldali felső szemhéján lévő árpa ofloxacin kenőcs egy hetes használatát követően visszahúzódott, blepharitiszes panaszai a 2 hónapon át alkalmazott szemhéjtoalett segítségével megszűntek.

Megbeszélés

Az elülső lencsetok fiziológiásan transzparens, így a felszínén elhelyezkedő pigmentált elváltozások mindig valamilyen rendellenességet jeleznek. Az, hogy az elváltozások csak „esztétikai” problémát jelentenek, vagy szemészeti megfigyelést vagy kezelést igényelnek, az etiológiától függ. Az elülső lencsetokon látható eltérések lehetnek veleszületettek vagy szerzettek. Az esetismertetésben bemutatott congenitalis epicapsularis pigmentáció az elülső lencsetok pigmentációjának a bevezetőben ismertetett veleszületett elváltozása, amely többnyire nem okoz panaszt, csak

véletlen leletként kerül felismerésre. Jellegetes klinikai képe az elülső lencsetokon elterülő apró, csillagalakú pigmentált szemcsékkel segít a gyors felismerésben. A főtális érrendszer inkomplett felszívódása következményeként perzisztáló tunica vasculosa lentis, a perzisztáló hiperplasztikus primer üvegtest, a membrana pupillaris persistens, valamint a Mittendorf-folt (az arteria hyaloidea inkomplett felszívódásából adódó eltérés a hátsó lencsetokon) is jelen lehetnek, ilyen eltéréseket betegünkönél nem találtunk.

A szerzett eltérések utalhatnak már lezajlott eseményre. Ezek közé tarthat az uveitis következtében kialakult hátsó synechia, amelynek felszakadását követően pigmentrögök maradhatnak vissza az elülső lencsetokon. Tompa trauma során az irist ért hirtelen mechanikai erőhatás következtében az iris impressziós, gyűrű alakú pigmentlenyomatot képez az elülső lencse felszínén, ezt Vossius-gyűrűnek nevezzük. Vossius-gyűrű kialakulása során iris hátlapi pigment epithelsejtek szakadnak le, majd (többnyire a trauma idején fennálló pupillaátmérővel azonos átmérőjű) komplett vagy inkomplett gyűrűt képeznek az elülső lencsetokon.

A lerakódott pigmentek jelezhetnek krónikusan fennálló problémát is, amelynek felismerése, és a kiváltó ok lehetőség szerinti kezelése szükséges további szemészeti panaszok vagy tünetek megelőzése, elkerülése érdekében.

A krónikus eltérések közé tartozik a pigmentdiszperziós-szindróma,

amely szintén pigment szemcsék lerakódásával járhat az elülső lencsetokon, valamint a krónikus uveitis, amelyben a visszatérő pupilla széli iridolentikuláris összenövések miatt maradnak vissza pigmentrögök (4). Emellett gyógyszerek (pl. antipszichotikumok: klórpromazin) (5) vagy fémek (siderosis) (4) lerakódása is igen ritkán előfordul az elülső lencsetokon (3). A pszeudoexfoliatív-szindróma felismerése és követése is fontos a gyakran kialakuló glaukóma kezelése miatt (4). Differenciáldiagnosztikailag a pigmentdiszperziós-szindróma (Sampaolesi-vonal, márkans trabekuláris pigmentáció) és a pszeudoexfoliatív-szindróma (PEX anyag lerakódása) fennállása gondos réslámpás és gonioszkópos vizsgálat után egyértelmű a jellegzetes gonioszkópiás tünetek miatt.

A beteg anamnézisével kapcsolatánál mindig fontos rákérdezni az esetleges korábbi fejet vagy szemkörnyéket ért traumára, korábbi szemészeti gyulladásokra, illetve a szedett gyógyszerekre. A réslámpás vizsgálat során pupillatágítást megelőzően végezzük el az iris transzilluminálhatóságának vizsgálatát, valamint javasolt gonioszkópos vizsgálat rutinszerű elvégzése. A korábban említett – lencse elülső felszíni pigmentációval társulható – szindrómák glaukóma konverzióját szemnyomás-ellenőrzéssel fedezhetjük fel.

Javasolt pupillatágítás és ezt követően az elülső és hátsó szegmentum részletes vizsgálata, esetlegesen RNFL-vizsgálat, illetve látótérvizsgálat elvégzése, ha ezeket a papilla morfológia vagy az okuláris tenzió

indokoltta teszi. Az általunk bemutatott beteg esetében az anamnézisben többszörösen előfordult a fejet ért trauma, de a bal elülső lencsetokon lévő pigmentációk nem gyűrű alakban helyezkedtek el, így a Vossius-gyűrű differenciáldiagnosztikailag elvethető volt. A pigmentdiszperziós-szindrómát szintén kizártuk, a szemnyomás normáltartományban volt, fiziológián excavált papillákat, normál RNFL- és GCC-értékeket, valamint ép látóteret találtuk. Mivel a congenitalis epicapsularis pigmentáció visusromlást, vagy bármely egyéb jellegű problémát a betegnek nem okozott, így kezelése nem volt szükséges.

Abban az esetben, ha a pigmentáció extrém vastag, elfoglalja a centrumot, ezáltal látóélesség-csökkenést vagy amblyopiát okoz, sebészi beavatkozásra lehet szükség, amely akár felnőttkorban végezve is javíthat a látóélességen (3).

Következtetések

Klinikai vizsgálatunk congenitalis epicapsularis pigmentációt igazolt, amely a tunica vasculosa lentis inkomplett involúciójából adódó fejlődési maradvány. Szemészeti beavatkozást nem igényel.

Differenciáldiagnosztikailag elkülönítendő a pigmentdiszperziós-szindrómától, a pszeudoexfoliatív-szindrómától, az akut vagy krónikus uveitistől, trauma okozta Vossius-gyűrűtől, valamint fém- vagy gyógyszer szemcsék lerakódásától a klinikai gyakorlatban.

IRODALOM

1. Kumar P, Traboulsi EI. Persistence of the Fetal Vasculature: Varieties and Management. In: Traboulsi E, Utz V. (eds) Practical Management of Pediatric Ocular Disorders and Strabismus. New York, NY: Springer; 2016. p. 191–197.
2. Kumar H, et al. Hyperplastic pupillary membrane and laser therapy. Ophthalmic surgery 1994; 25: 189–190.
3. Choudhry S, Rao S. Management of atypical epicapsular star. Journal of cataract and refractive surgery 2001; 27: 481–484.
4. Edward D, Wax M. Congenital lenticular pigmentation. Br J Ophthalmol 1998; 82: 1344.
5. Jain D. Anterior Segment Involvement in Antipsychotics – An Unusual Presentation. Delhi Journal of Ophthalmology 2018; 29.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Varga Kata, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika,
1085 Budapest, Mária utca 39. E-mail: varga.kata@med.semmelweis-univ.hu

Súlyos látásromlást okozó szemfenéki keringészavar transzfúziót követően

SZILÁGYI ZSUZSA DR.¹, HORVÁTH HAJNALKA DR.¹, SALOMVÁRY BERNADETT DR.²,
NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.¹, ECSEDY MÓNIKA DR.¹

¹Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

²Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest
(Igazgató: Dr. Erőss Loránd főorvos)

Bevezetés: Többszörös transzfúzió adása közben észlelt féloldali látásromlás klinikai lefolyását, hátterét és ennek lehetséges okait mutatjuk be egy eset kapcsán.

Esetbemutató: A 45 éves nőbeteg vérző uterus myoma miatt kapott ismételt transzfúziót, amely közben bal szemén hirtelen látásromlás alakult ki. Első vizsgálatkor kétoldali papillaödémát és a makulában preretinalis vérzést találtunk. Relatív afferens pupilláris defektus (RAPD) nem volt észlelhető. Goldmann-látótérvizsgálattal kétoldali megnagyobbodott vakfolt és beszűkült látótér volt látható. Koponya mágneses-rezonancia képalkotó vizsgálat (MRI) kizárta intracranialis kóros eltérés lehetőségét. Optikai koherenciatomográfiával (OCT) a makuláris vérzés membrana limitans interna alatti (sub-ILM) hiperreflektív masszaként ábrázolódott. Fluorescein angiográfiás vizsgálattal (FLAG) vénás stasis retinopathia képe rajzolódott ki. 2 hónapos követés alatt a visus csaknem teljessé vált, a szemfenéki vérzések felszívódtak és a kétoldali papillaödéma is megszűnt.

Következtetések: A fenti klinikai kép több tényezőnek köszönhetően alakulhatott ki. Fontos az életet veszélyeztető kórképek mielőbbi kizárása, amelyhez elengedhetetlen a multidiszciplináris együttműködés. Terápiás szempontból érdemes megvizsgálni a cost-benefit arányt, hogy a beteg számára legjobb kezelést választhassuk.

Severe vision impairment caused by fundus circulatory disorders following blood transfusion

Introduction: In this case report we present a patient with unilateral visual loss during multiple blood transfusions. We discuss the clinical course, background and possible causes of this condition.

Case presentation: A 45-year-old female patient had acute vision impairment after having repeated blood transfusion due to bleeding uterus myoma. On the first examination we found bilateral papilledema and preretinal haemorrhage in the macula. Relative afferent pupillary defect (RAPD) was not detectable. Goldmann perimetry revealed enlarged blind spot and narrowed visual field on both eyes. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was administered which excluded the possibility of intracranial abnormality. The optical coherence tomography (OCT) showed macular haemorrhage as a hyperreflective mass under the internal limiting membrane (sub-ILM haemorrhage). Fluorescein angiography (FLAG) examination showed the signs of venous stasis retinopathy. The visual acuity restored almost completely, papilledema and the haemorrhages also disappeared.

Conclusion: The clinical picture may have developed as a result of several factors. Exclusion of life-threatening diseases is required as soon as possible, for which multidisciplinary collaboration is essential. From a therapeutic point of view, it is worth examining the cost-benefit ratio to choose the best treatment for the patient.

KULCSSZAVAK

sub-ILM-vérzés, vénás stasis retinopathia, transzfúzió

KEYWORDS

sub-ILM haemorrhage, venous stasis retinopathy, blood transfusion

Bevezetés

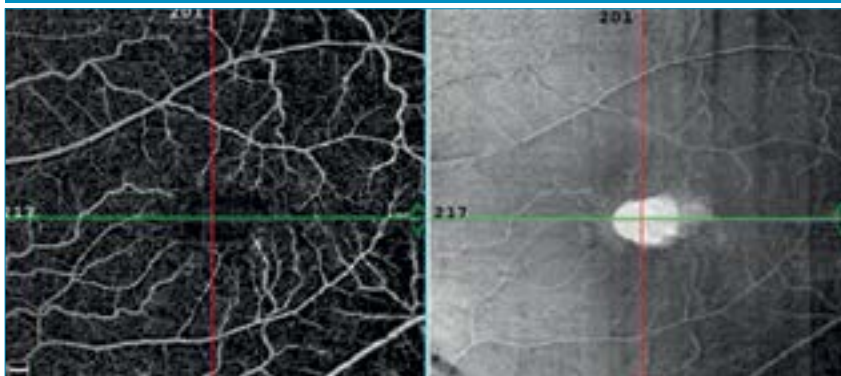
Magyarországon az elmúlt 5 évben évente átlagosan 618 ezer egység vérkészítmény transzfundálása történt (11). Főbb indikációi a súlyos oxigenizációs zavar, a vérvesztés okozta keringési elégtelenség és az életet veszélyeztető anémia. A vérátömlesztésnek leggyakrabban hemolitikus szövődményei lehetnek, de az irodalomban korábban leírtak már látásromlást a beavatkozást követően (13).

Egy esetismertetés kapcsán bemutatjuk a többszörös transzfúzió adása közben észlelt féloldali látásromlás klinikai lefolyását, hátterét és ennek lehetséges okait. Áttekintjük a lejátszódó élettani folyamatokat, rizikótényezőket, differenciáldiagnosztikát és a szóba jövő terápiás lehetőségeket.

Esetbemutató

A 45 éves nőbeteg kórelőzményéből 19 éves kora óta ismert hipertónia emelhető ki. Ambulanciánkon történt első megjelenése előtt külső intézményben ismételt transzfúzióban részesült hüvelyi vérzéssel járó myoma uteri következtében hirtelen kialakult súlyos anémia (Hgb: 48 g/l) miatt. A második transzfú-

1. ábra: Bal szem angio-OCT



zió közben bal szemén látása hirtelen megromlott. Ezt követő neurológiai vizsgálat és koponya-MRI kóros eltérést nem írt le.

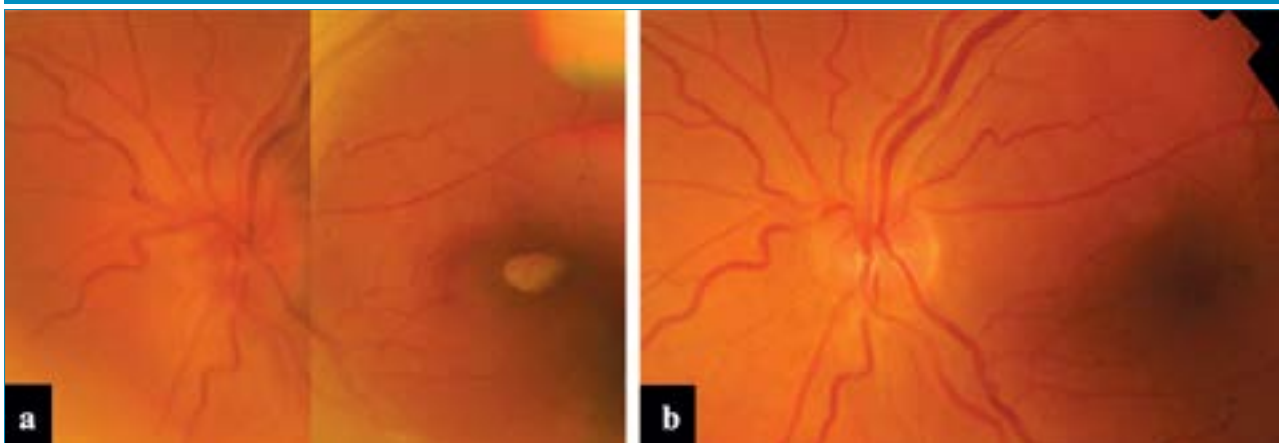
Szemészeti előzményéből kiemelendő jobb szem tompalátása (legjobb korrigált látóélesség: 5 mou), valamint hypermetrop korrekciója (sü: +3,5 Dsph / +3,5 Dsph). Bal szem látóélessége első megjelenésekor 0,15 excentrikusan. RAPD nem volt látható, kritikus fúziós frekvencia (CFF) 39/37 Hz volt, szemnyomása a normáltartományban volt. Goldmann-látótérvizsgálattal kétoldali megnagyobbodott vakfolt (o.s.>o.d.) és a vérzésnek megfelelő látótérkiesés volt látható.

Réslámpás vizsgálattal az elülső

szegmentum békés volt. Pupillatágítást követően mindkét oldalon papillaödéma látszott, bal oldalon a makulában kb. a foveolaris avaszkuláris zónának (FAZ) megfelelő területen vérzés (1. ábra), a temporális érárkád kereszteződésében Elschnig-gócok és csíktolt vérzések látszódtak (2. a ábra).

Makula OCT-vel hiperreflektív massa ábrázolódott az ILM alatt, amelyet sub-ILM vérzésnek véleményeztünk (3. ábra). A patofiziológia tisztázása érdekében FLAG-vizsgálatot végeztünk, megnyúlt arteriovenosus időt (kb. 6 mp) tapasztaltunk, valamint a makulában és a korábban leírt területeken telődéskiesés mutatkozott a vérzések blokkolása miatt. Ezen

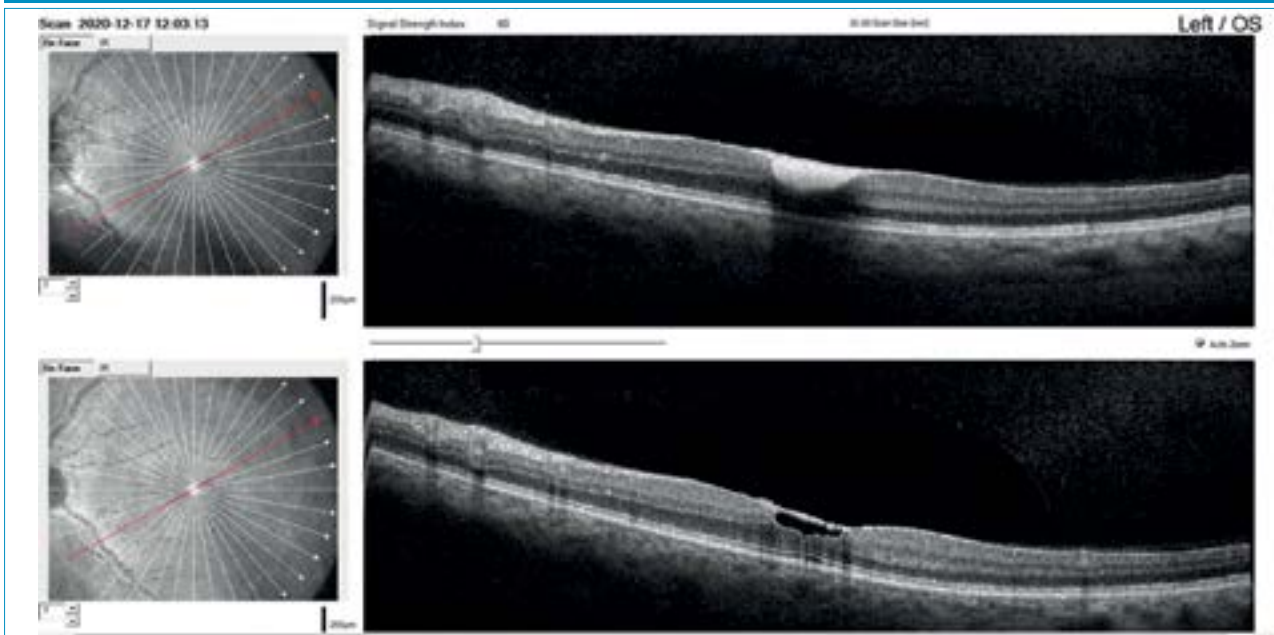
2. ábra: Fundusfotók a bal szemről. a: Első megjelenéskor (montázs). b: 16 héttel később



Rövidítések:

Hgb: hemoglobin; g: gramm; l: liter; mou: méter ujjolvasás; sü: saját üveg; CFF: kritikus fúziós frekvencia; o.s.: bal szem; o.d.: jobb szem; Dsph: szférikus dioptria; mp: másodperc; tabl.: tabletta; mg: milligramm; mm²: négyzetmilliméter; kg: kilogramm; h: óra; CRVO: vena centralis retinae okklúzió; RAPD: relatív afferens pupilláris defektus; MRI: mágnesesrezonancia képalkotás; FAZ: fovealis avaszkuláris zóna; OCT: optikai koherenciatomográfia; ILM: membrana limitans interna; FLAG: fluoreszcein angiográfia; VSR: vénás stasis retinopathia; ACD: elülső csarnokmélység; VCD: üvegtesti tér mélysége; BRVO: retinalis vénaág-okklúzió; ERM: epiretinalis membrán; Nd:YAG: neodímium itrium-alumínium-gránát; t-PA: szöveti plazminogén aktivátor; PION: posterior iszkémiás opticus neuropathia; AION: anterior iszkémiás opticus neuropathia

3. ábra: Bal szem makula-OCT. Felső kép: Első megjelenéskor
Alsó kép: 10 héttel később

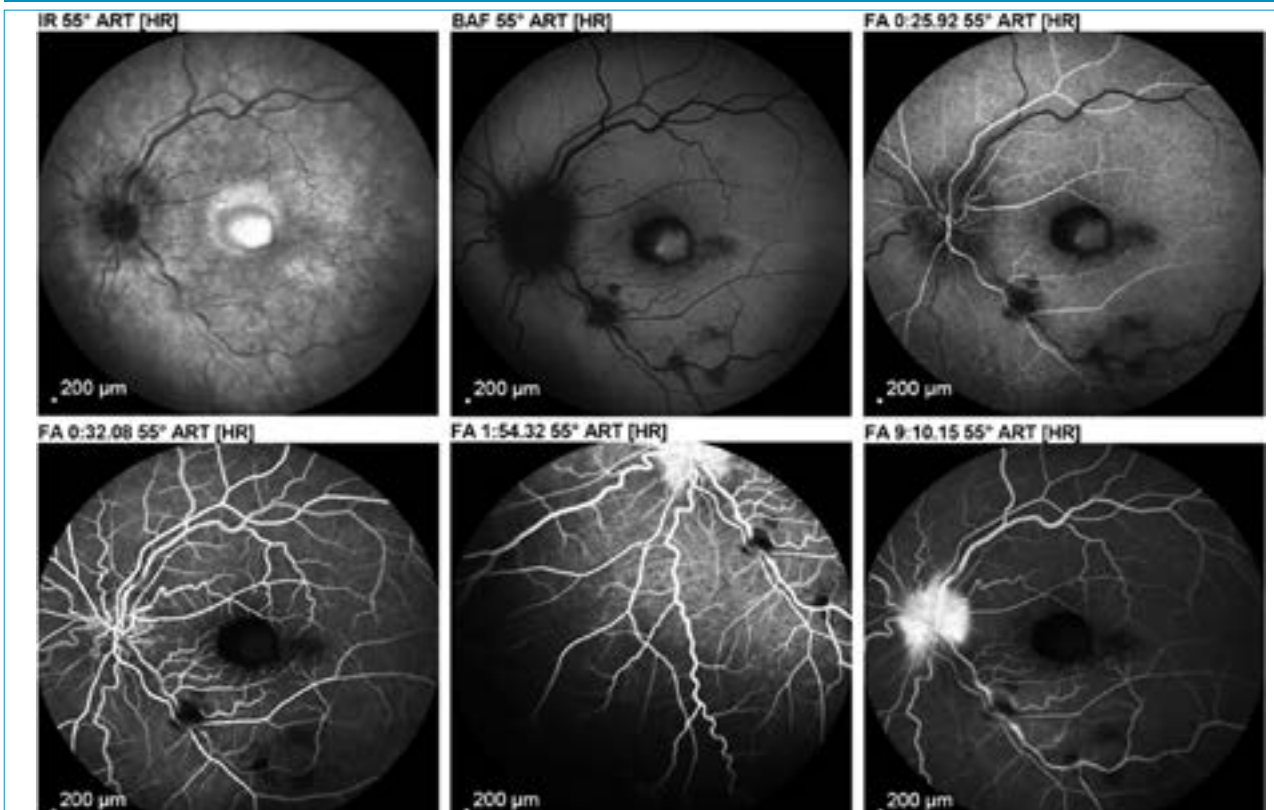


felül a papilla kontúrjának egyenetlensége és a tágult, kanyargós vénák is jól láthatóak voltak (4. és 5. ábra). A korábban megkezdett szisztémás acetazolamid terápiát leállítottuk és szoros vérnyomás-

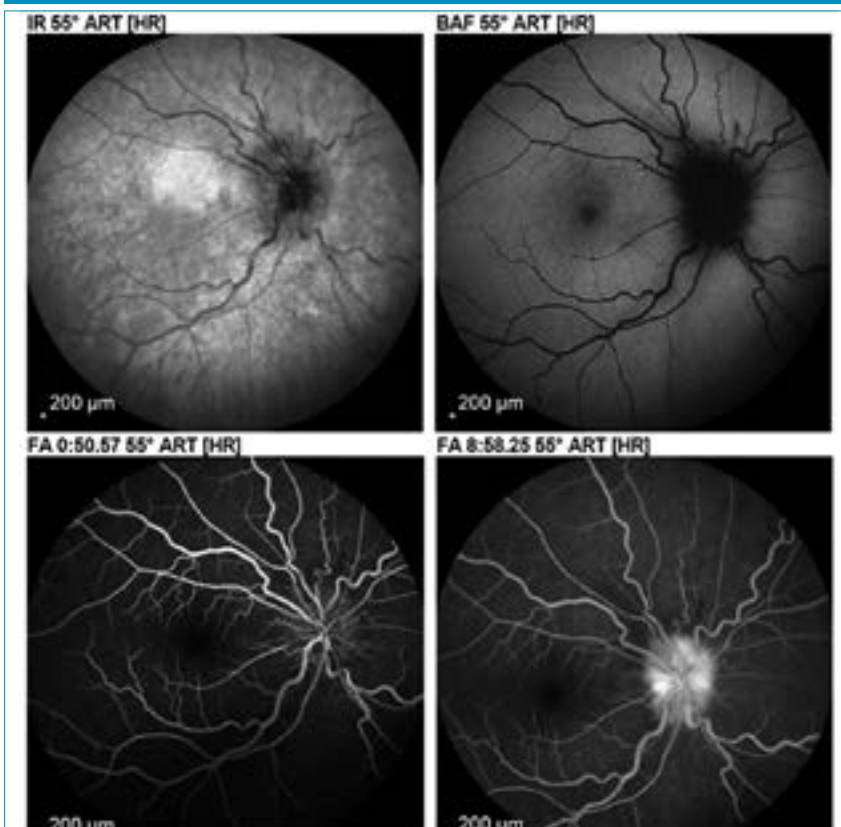
kontrollt javasoltunk. A negatív MRI-lelet tudatában akut teendőt nem véleményeztünk, a visusromlást főként a makuláris preretinalis vérzésnek tudtuk be és obszerváció mellett döntöttünk.

1 hét múlva a bal szem látóélessége 0,2 volt, makula OCT-vel a sub-ILM-vérzés kiterjedése csökkent, a papillaödéma nem változott. A betegnek naponta 3x2 tabl. rutozid-trihidrát/aszkorbinsav (20 mg/

4. ábra: Bal szem FLAG felvételei a beteg első megjelenésekor



5. ábra: Jobb szem FLAG felvételei a beteg első megjelenésekor



50 mg) és naponta 2×1 tabl. pentoxifillin (400 mg) tabletta szedését javasoltuk.

2 hét múlva a bal szem visusa 0,5-re javult. Réslámpás vizsgálattal a vérzések felszívódtak, már csak kis mennyiségű kilúgozott vérzés volt látható a makulában. A papillaödéma is mindkét oldalon javulást mutatott. 6 hét múlva a bal szem látóélessége közel teljessé vált (V: sü 0,9), a funduson a papillaödéma megszűnt,

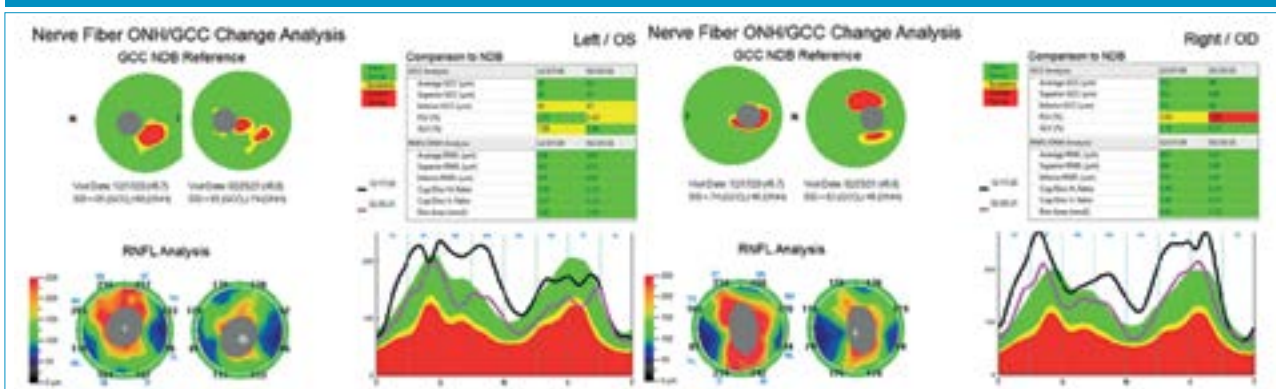
a makulában finom pigmentzavar utalt a korábbi vérzés helyére (2. b ábra). Makula OCT-vel az ILM alatti vérzés felszívódott, helyén kisebb kavitáció maradt csupán (3. ábra). Legutóbbi megjelenésekor (16 héttel első panaszai megjelenését követően) bal szem legjobb korigált látóélessége 1,0-re javult, szemnyomása továbbra is normáltartományban volt, szemfenéki státusza korábbi státusszal megegyező volt.

Goldmann-látótérvizsgálattal bal szemben a nasalis alsó kvadránsban nagy fényponttal (64 mm²) kisebb látótérszűkület mutatkozott normális nagyságú vakfolttal. Jobb szemben az enyhén megnagyobbodott vakfolton kívül eltérést nem találtunk. 30 fokos automata perimetriával bal szem ép volt, jobb szemben felül érzékenységsökkenés látszott. OCT-vel a papillaödéma csökkenése jól követhető volt mindkét szemben (6. ábra). Színlátásvizsgálattal eltérést nem találtunk.

Megbeszélés

A fentiekben egy 45 éves nőbeteg esetét mutattuk be, akinek hirtelen féloldali látásromlása alakult ki ismételt transfúziók adása közben. A látásromlás több okra vezethető vissza, amelyben szerepet játszik a bal szemben kialakult makuláris sub-ILM-vérzés, a vénás stasis retinopathia és a kétoldali papillaödéma is. A bal szemfenéken rögtön szembe-tűnő volt a makuláris preretinalis (sub-ILM) vérzés, amelynek etiológiája változatos. Egyik leggyakoribb formája a Valsalva-retinopathia, amely általában egészséges embereken alakul ki hirtelen látásromlás képében. Leggyakrabban hányás, köhögés, szülés, székelés vagy egyéb megerőltető fizikai aktivitás közben fordulhat elő. A vérzés a megnövekedett intrathoracalis vagy intraabdominalis nyomás miatt alakul ki, amelynek predilekciós helye a makula. A perifovealis ka-

6. ábra: Papilla OCT (fekete görbe első megjelenéskor, rózsaszín görbe 10 héttel később)



pillárisok rupturája következtében a vér az ILM és a retinális idegrostreteg között gyűlik össze (2). *Terson-szindrómában* az intraocularis vérzés subarachnoidalis vérzéshez asszociálva jelenik meg, az esetek mintegy 39%-ban premakuláris lokalizációban. A vérzés oka vitatott, valószínűleg az intracranialis nyomásemelkedés játssza a fő szerepet, bár korábban úgy gondolták, hogy a látóideget körülvevő durán keresztül direkt módon is létrejöhet (14). Hematológiai betegségek egész sora (pl. leukémia, lymphoma, anémia, thrombocytopenia) okozhat még sub-ILM-vérzést a vér összetételének megváltozása (régén: diszkrázia) miatt, amely érintheti a vér sejt és plazma komponenseit is. Az endothelsejtek integritásának csökkenése, valamint a koagulabilitás csökkenése miatt a sérült barrieren keresztül vér szivároghat az érfalon kívülre. A sub-ILM-vérzés ritkább oka lehet még tompa vagy penetráló trauma, retinális makroaneurizma-ruptura és a megrázott gyermek (shaken baby) szindróma (4).

A sub-ILM-vérzések kezelése több módon lehetséges. A kisebb kiterjedésű vérzéseknél van esély spontán felszívódásra. Nagy kiterjedésű vérzéseknél mérlegelés szükséges, hiszen hosszútávon a hemoglobin és annak bomlástermékei irreverzibilisen károsíthatják a retinát. Elhanyagolt esetekben epiretinális membrán (ERM), katarakta, proliferatív vitreoretinopathia és retinaleválás is előfordulhat, gyermekeknél pedig az amblyopiára is gondolnunk kell. A legtöbb tapasztalat a Valsalva-retinopathiával kapcsolatban gyűlt össze, amelynél az ajánlások Nd:YAG-lézerkezelést ajánlanak, ha a vérzés 21 napnál frissebb. A beavatkozás során az ILM-et lézerrel meglövik és a vérzés az üvegtesti tér felé drenálódik, amelyet követően a vérzés gyors felszívódása és a visus javulása várható. A lézerezés kapcsán azonban makulalyuk, retinaleválás és ERM kialakulását is leírták (12). A perzisztáló sub-ILM-vérzéseknél mérlegelendő a pars plana vitrectomia (PPV), amely során szöveti plazminogén aktivá-

tort (t-PA) is adhatunk intravitrealisan (3). Betegünknel a sub-ILM-vérzés nem haladta meg a fovealis avaszkuláris zóna területét, így műtetre nem volt szükség.

A vénás stasis retinopathia (VSR) prevalenciáját tekintve elmondható, hogy a tüneteket okozó a carotis okklúzióban szenvedő betegek mintegy 29%-ánál fordul elő, de társulhat egyéb hemodinamikai eltéréssel járó betegséghez is (pl. vérzés), amelyek az a. ophthalmica alacsony pulzatilitási indexét okozhatják (10).

A rizikótényezőket két fő csoportra oszthatjuk: szisztémás és szemészeti. A szisztémás rizikófaktorokhoz tartozik az életkor (főleg 50 év felett), a hipertónia (50 év felett 2/3-nak van), a diabetes mellitus, az arterioszklerózis, a hyperlipidaemia (életkortól nem függ, kb. 33%-ának van), a hiperviszkozitás, a magas testtömegindex, az orális anticoncipiens szedése (főleg fiatal nőkben) és a dohányzás (15). A Valsalva-manőver is provokálhat VSR-t akár fiatal betegekben is (17). A szemfenéki keringés egyensúlyát három faktor határozza meg: a vérnyomás, az erek ellenállása és a szemnyomás. Ezen tényezők változása (akár más folyamatok által közvetve is: pl. alvás, testhelyzet változása, szemhéjak szorítása, Valsalva-manőver) hatással van a keringésre és hozzájárulhat a kórkép kialakulásához (21).

A szemészeti rizikófaktorok nagy átfedést mutatnak a vénás és artériás elzáródásban vizsgált tényezőkkel. A rövid axiális távolság (AL) (és a következményes hypermetropia) már régóta felmerült, mint lehetséges komponens (1). Egy magyar munkacsoport meghatározta, hogy mely tényezők azok, amelyek eltérése szignifikánsan növeli a vénás elzáródások előfordulását. Vizsgálatainkban CRVO-n és BRVO-n átesett betegek szeméit hasonlították össze ugyanazon betegek másik szemével (társszem), valamint egy azonos nem és életkori összetételű kontrollcsoporttal. Megerősítették, hogy a vénás elzáródáson átesett sze-

meknél (és a társszemnél is) az AL szignifikánsan kisebb volt a kontrollcsoporthoz képest, valamint megállapították, hogy az üvegtesti tér „mélysége” (VCD: lencse hátulsó felszínétől a retinális pigment epitheliumig) ugyancsak szignifikánsan kisebbnek bizonyult a kontrollcsoportnál (19). Egy másik vizsgálattal megállapították, hogy a CRVO után okuláris hipertenzió 16,2%-ban, míg glaukóma 9,9%-ban fordult elő az érintett szemben, amely értékek a normálpopulációhoz képest szignifikánsan magasabbak voltak (8). Fontos tényező lehet még az ún. „disc-at-risk”, amelyet a tömött kinézetű látóidegfőre használnak és a megfigyelések szerint csökkent lokális cirkulációt okozhat, valamint iszkémiás opticus neuropathiára is hajlamosíthat (20). A VSR lehet tünetmentes is, de legtöbbször a beteg homályos látásra panaszkodik. A látóélesség és a látótérdefektus nagyon változó fokú. Szemészeti vizsgálat során korai szakaszban a vénák tágak és kanyargósak, később behüvelyezettség látható. Az artériakon eltérés gyakran nem vehető észre, néhol szklerotikus szakaszok azért megfigyelhetők. A vérzések alakja sokféle (lángnyelvszerű, pontszerű) lehet, főleg a hátsó pólusra és a középpereferiára lokalizálódnak, idővel maguktól felszívódhatnak. A papilla hyperaemiás vagy ödémás lehet, a makula általában eltérés nélküli, ritkán látható ödéma. Általában jó prognózisú betegség, késői szövődésként (6-9 hónap) előfordulhat cisztoid makuladegeneráció (7). A diagnózisban segítségünkre lehet a FLAG, amellyel megfigyelhető a megnyúlt arteriovenosus tranzitidő (>2-3 mp), retinociliaris vénák megléte, a korábban kialakult vérzéseknek megfelelő hipofluoreszcens területek és több fentebb említett eltérés (6).

Súlyos vérzés esetén – amely a transzfúzió indikációját képezheti – számos élettani változás játszódik le, amely akár vérzésses sokkhoz is vezethet. Az intravaszkuláris térfogat csökkenésével a szövetek nem

jutnak elég oxigénhez, így anaerob metabolizmusra térnek át. A térfogatvesztés hemodinamikai kompenzációhoz vezet, növelve a szívfrekvenciát és a kontraktilitást. A szimpatikus idegrendszer aktivációja révén perifériás vazokonstrikció következik be, a vér a létfontosságú szervekhez (szív, agy) áramlik, a többi szervben nő az oxigénhiány és acidózis jön létre. A véralvadási kaszkád egyensúlyának felborulása miatt coagulopathia jön létre a fennálló vérzés, a terápiának köszönhető hemodilúció, valamint szekunder módon az acidózis és hypovolaemia miatt. A vérzés súlyosságának előrehaladtával a hemorheológiai tulajdonságok is megváltoznak. A teljes vér- és plazmaviszkózitás, illetve a vörösvértestek deformálhatósága és aggregációs képessége csökken (22). Transzfúzió kapcsán kialakult szemészeti eltérések az irodalom szerint azokban a betegekben figyelhetők meg legjobban, akik alapbetegségük (legtöbbször béta-thalassémia major formája) miatt szorulnak rendszeres vérátömlesztésre, a vastúlterhelés miatt pedig vaskelátor kezelésre. A leggyakrabban előforduló szemészeti eltérések a látótérdefektus (34%), a száraz szem (33%), a retinalis pigmentepithelium-degeneráció (17%), a katarakta (10%) és a színlátás defektus (4%) (9).

Esetünkben a transzfúziót nem ismételték annyiszor, hogy ilyen típusú elváltozások létrejöhessenek, viszont maga a transzfúzió indikációja (esetünkben az anémia) is rizikófaktorként szerepelhet és közvetve tromboembóliás hatása lehet. Egy prospektív tanulmány anémiás betegekben vizsgálta a cerebrális vénás trombózis előfordulását kontrollcsoporttal összehasonlítva. Szignifikáns összefüggést találtak a súlyos anémia (Hb <90 g/l) és a cerebrális vénás trombózis között, amely mögött a fokozott hyperkoagulabilitást feltételezik, nem a korábban leírt hemodilúció követ-

keztében létrejött kompenzatórikus thrombocytosis (18).

A vérvesztés és a következményes hipotónia, valamint anémia sokszor a transzfúziós kezelés ellenére is visszafordíthatatlan károkat okozhat a látóidegben. Több esetismertetés is található, ahol hosszú műtéti idő (pl. gerincműtétek, hasi műtétek, cardiopulmonalis bypass) és nagyfokú vérvesztés után bilaterális posterior iszkémiás opticus neuropathia (PION) alakult ki a betegnél hirtelen látásvesztés képében (5). Egy, a miénkhez nagyon hasonló esetben (vaginalis vérzés uterus myomák miatt) pedig unilaterális anterior iszkémiás opticus neuropathiát (AION) írtak le a kialakult anémiát és transzfúziót követően (16).

Betegünknel a kétoldali papillaödéma a követés során spontán regrediált és a látótérdefektusok is eltűntek, ezért a papillaeltérés hátterében inkább a vénás keringészavar okozta ödémát valószínűsítettük.

Következtetés

Előbbiekben egy 45 éves nőbeteg esete kapcsán tekintettük át a kialakult elváltozások lehetséges okait és élettani mechanizmusait. Amennyiben a kórképhez papillaödéma is társul, koponya MRI-vizsgálat elengedhetetlen részét képezi a vizsgálatoknak, hogy kizárhassuk az intracranialis eltéréseket. A papillaödéma nem biztos, hogy mindig kiderül, ha a beteg nem él meg látásromlást. Esetünkben is csak a bal szemén jelentkeztek panaszok, mert a jobb szem amblyop volt. A beteg szerencsétlenségére pont a látó szemén alakult ki makuláris vérzés, így a látásromlás gyorsan észrevehető volt számára. Ha a tompalátó szemén alakult volna ki, lehet, hogy nem is fordul orvoshoz. Ha a szemfenéken lévő vérzés nagy mennyiségű és nem tisztul fel magától, szükség lehet PPV-re, ám a cost-benefit arányt

mérlegelni kell. Esetünkben a sub-ILM-vérzés nem volt túl nagy mennyiségű (FAZ-t nem haladta meg) és magától feltisztult, ennek köszönhetően a beteg látóélessége hamar visszatért és életminősége javult. A kórkép akut szakában szükség lehet a szemnyomás csökkentésére, hogy az erek ellenállásának csökkentésével javítani tudjunk a szem perfúzióján.

A hosszú távú gondozásban elengedhetetlen belgyógyással/kardiológussal/háziorvossal való együttműködés, hiszen a jól beállított antihipertenzív terápia jelentősen csökkentheti a rizikót. Ugyanakkor szemésként mi is segítségére lehetünk ezen társszakmáknak, mert a szemészeti tünetek és a klinikai kép felhívhatják figyelmünket más szervrendszerek veszélyeire is (carotis stenosis – stroke, koronáriastenosis – akut miokardiális infarktusz), és még időben juthat a beteg megfelelő intervencióhoz.

A transzfúzió menete a legtöbb orvos számára ismert, de szeretnénk hangsúlyozni, hogy súlyos anémiában is fontos betartani a lassú cseppszámot és a beteg szoros megfigyelését, hogy elkerüljük a nem kívánt eseményeket.

Az előbb bemutatott esetismertetés számunkra azért volt izgalmas, mert korábban nem talákoztunk olyan esettel, amikor transzfúzió közben észlelte a beteg hirtelen látásromlását. A kórkép kialakulásához több tényező is hozzájárulhatott: az ismert hipertónia és hypermetropia, a gyorsan kialakult súlyos fokú anémia annak hemodinamikai és hemorheológiai következményeivel, valamint a gyors cseppszámú ismételt transzfúzió.

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy a beteg számára ez egy ijesztő kórkép, de ha nem alakul ki manifeszt érelzáródás, az általános állapot rendeződésével spontán gyógyul.

IRODALOM

1. Aritürk N, Oge Y, Erkan D, Süllü Y, Mohajerý F. Relation between retinal vein occlusions and axial length. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(7): 633–636. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.7.633>
2. Blazek D, Stastny P, Maszczyk A, Krawczyk M, Matykiewicz P, Petr M. Systematic review of intra-abdominal and intrathoracic pressures initiated by the Valsalva manoeuvre during high-intensity resistance exercises. *Biol Sport* 2019; 36(4): 373–386. <https://doi.org/10.5114/biolSport.2019.88759>
3. Chou Y-K, Huang Y-M, Lin P-K. Sub-internal limiting membrane hemorrhage treated with intravitreal tissue plasminogen activator followed by octafluoropropane gas injection. *Taiwan J Ophthalmol* 2015; 5(4): 198–201. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2014.10.006>
4. De Maeyer K, Van Ginderdeuren R, Postelmans L, Stalmans P, Van Calster J. Sub-inner limiting membrane haemorrhage: causes and treatment with vitrectomy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(7): 869–872. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.109132>
5. Gaillard M-C, Zambaz B-D, Borruat F-X. Posterior ischemic optic neuropathy: case report of a rare complication after general surgery. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221(5): 421–423. <https://doi.org/10.1055/s-2004-812867>
6. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90(5): 458–474. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(83\)34530-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(83)34530-9)
7. Hayreh SS. So-called "central retinal vein occlusion". I. Pathogenesis, terminology, clinical features. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd* 1976; 172(1): 1–13. <https://doi.org/10.1159/000307579>
8. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004; 111(1): 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.03.002>
9. Jafari R, Heydarián S, Karami H et al. Ocular abnormalities in multi-transfused beta-thalassemia patients. *Indian J Ophthalmol* 2015; 63(9): 710–715. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.170986>
10. Klijn CJM, Kappelle LJ, van Schooneveld MJ et al. Venous Stasis Retinopathy in Symptomatic Carotid Artery Occlusion: Prevalence, Cause, and Outcome. *Stroke* 2002; 33(3): 695–701. <https://doi.org/10.1161/hs0302.104619>
11. Központi Statisztikai Hivatal 4.1.1.23. Véréllátás. Accessed October 19, 2021. https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0023.html
12. Kwok AKH, Lai TYY, Chan NR. Epiretinal membrane formation with internal limiting membrane wrinkling after Nd:YAG laser membranotomy in valsalva retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(4): 763–766. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00442-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00442-2)
13. Lehane D. Transient Blindness following Blood Transfusion. *Br Med J* 1941; 2(4219): 694. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4219.694>
14. Mazurek M, Krzystalik K, Lachowicz E, Kubasik-Kladna K, Czepita D. [Terson syndrome--a literature review]. *Klin Oczna* 2014; 116(1): 59–63. doi:-; PMID: 25137925
15. Mcgrath MA, Wechsler F, Hunyor ABL, Penny R. Systemic Factors Contributory to Retinal Vein Occlusion. *Arch Intern Med* 1978; 138(2): 216–220. <https://doi.org/10.1001/archinte.1978.03630260030012>
16. Michaelides M, Riordan-Eva P, Huggulstone C. Two unusual cases of visual loss following severe non-surgical blood loss. *Eye* 2002; 16(2): 185–189. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700094>
17. Stingl JV, Nunez LP, Schuster AK, Hoffmann EM. Venous stasis retinopathy in a ten-year-old boy with ocular hypertension: a case report. *BMC Ophthalmol* 2020; 20(1): 428. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01662-z>
18. Stolz E, Valdueza JM, Grebe M et al. Anemia as a risk factor for cerebral venous thrombosis? An old hypothesis revisited. Results of a prospective study. *J Neurol* 2007; 254(6): 729–734. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0411-9>
19. Szigeti A, Schneider M, Ecsedy M, Nagy ZZ, Récsán Z. Association between retinal vein occlusion, axial length and vitreous chamber depth measured by optical low coherence reflectometry. *BMC Ophthalmol*. 2015;15. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0031-1>
20. Tsai RK, Liu YT, Su MY. Risk factors of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION): ocular or systemic. *Kaohsiung J Med Sci* 1998; 14(4): 221–225. doi:-; PMID: 9589616
21. Williamson TH, Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol* 1994; 78(12): 939–945. <https://doi.org/10.1136/bjo.78.12.939>
22. Zhao L, Wang B, You G et al. [Hemorheological changes in irreversible hemorrhagic shock]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue Chin Crit Care Med Zhongguo Weizhongbing Jijuyixue* 2008; 20(3): 159–162. doi:-; PMID: 18328129

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Szilágyi Zsuzsa, 1085 Budapest, Mária u. 39. E-mail: szilagyizsuzsi1992@gmail.com

TROPHOSAN

Visiobalance

Időskori makuladegenerációs betegek diétás ellátására



Speciális – gyógyászati célra szánt – ételmiszer

TROPHOSAN Visiobalance kapható havi ill. 3 havi kiszereleésben.

Napi 2x2, azaz a 4 kapszula összetétele összehasonlítva az AREDS 2 formulával:

| | |
|---------------------|---------------------|
| ✓ C-vitamin 500 mg | ✓ réz (citrát) 2 mg |
| ✓ E-vitamin 400 IU | ✓ zeaxanthin 2 mg |
| ✓ cink (oxid) 80 mg | ✓ lutein 10 mg |

AREDS 1 és 2 tanulmány szerinti formulával.

Forgalmazó: Dr. Kocsis & Hoffmann Pharma Kft. 1024 Budapest, Rétkúti út 32.; Tel.: +361 438 0257; e-mail: info@dkh.hu.
Gyártó: Pharma Pharm GmbH 85737 Isenring, Adalgerstrasse 37, Németország



www.trophosan.hu

Kapható a gyógyszertárakban

Látást veszélyeztető okuláris rosacea. Esetismertetés

POHÁNKA TÜNDE DR., TATAY DÓRA DR.

Békés Megyei Központi Kórház, Szemészeti Osztály, Gyula
(Igazgató: Dr. Bódis Ilona osztályvezető főorvos)

A cikk célja az okuláris rosacea kórképének bemutatása három súlyos szemészeti szövődménnyel társuló eset kapcsán. A nehéz és nem mindig nyilvánvaló diagnózis felállítása késleltetheti a cornea állományának végleges, akár centrum közeli károsodásához, legsúlyosabb esetben akár perforációhoz vezető kórfolyamat megoldását. Az adekvát kezelés elkezdése azonban még ezekben az esetekben is látványos javulást eredményez.

Vision-threatening ocular rosacea – review of three cases

The aim of the article is to demonstrate the pathology of ocular rosacea by three cases with severe ophthalmic complications. Determining the diagnosis is difficult and sometimes ambiguous; this can delay resolution but lead to definite, even paracentral corneal damage or perforation in the most severe cases. Initiating adequate therapy results in a spectacular improvement of even these severe consequences, however.

KULCSSZAVAK

okuláris rosacea, corneainfiltráció, corneafekély, doxycyclin

KEYWORDS

ocular rosacea, corneal infiltration ulcer, doxycycline

Bevezetés

Az acne rosacea egy gyakori idiopátiás krónikus dermatózis, amely az átlagpopuláció 10%-át érinti. Időskorban megjelenésének a valószínűsége nő (3). A 2002. National Rosacea Society Expert Committee 4 típust különböztet meg. Az I-III. típus a bőrt, az arc és a nyak felső részének napnak kitett területeit érinti. Név szerint erythemato-teleangiectaticus, papulopustularis, phymatosus formák. A IV. típus az okuláris rosacea (6).

2017-ben újabb, fenotípusra alapozott klasszifikációs kritériumrendszer született. Diagnosztikus, fő, és másodlagos fenotípusokat határoztak meg, és azok jellemzőit. A diagnosztikus fenotípusok a phymatosus formák, vagy ha periodikus felerősődéssel, jellegzetes mintában,

fixált centropaciális erythema látható. A major fenotípusok jellemzői a következők: kipirulás, papulák, pustulák, teleangiectasia jelenléte a bőrön. Okuláris megnyilvánulásai a szemhéjszéli teleangiectasia, és az interpalpebralis conjunctivalis hyperaemia. A szekunder fenotípusok jellemzői az égő, szúró érzés, ödéma, szárazság. Okuláris manifesztációi pedig mézyszerű, illetve colarette-felhalmozódás a pillák tövében, szemhéjszéli irregularitás, és evaporatív könnyfilm-diszfunkció jelenléte. A diagnosztikus fenotípusokból egy, ezek nélkül a fő fenotípusokból kettő vagy több jellegzetesség megléte elég a diagnózishoz. A másodlagos jelek járulékosak.

Az okuláris rosacea a bőrön manifesztálódó betegség megléte nélkül is jelen lehet. Rosaceára erősen

gyanús szemszűnetek a következők: szemhéjszéli teleangiectasia, interpalpebrális conjunctivalis injekció, ásó alakú corneainfiltráció, scleritis és sclerokeratitis. A rosacea gyanúját felvető, de nem specifikus szempontok: égő, szúró érzés, fényérzékenység, idegentestérzés. Gyakran rosaceával társuló nem specifikus szembetegségek: Meibom-mirigy-diszfunkció (MGD), posterior blepharitis, chalaseon gyakori kialakulása, kötőhártya-gyulladás, pillákon látható zsíros felrakódás, collarette, szemhéjszéli irregularitás, evaporatív száraz szem. Súlyosság szerinti felosztása a következő: enyhe – blepharitis, enyhe-mérsékelt – blepharitis conjunctivalis tünetekkel, mérsékelt-súlyos – corneaérintettség, súlyos – scleritis, keratitis circumferenciális vagy

centrális terjedéssel, cornea elvékonyodásával, esetleges perforációval (2, 3).

Az okuláris rosacea az átlagpopuláció 1-20%-ában jelenhet meg (4). Standardizált definíció és nomenklatúra hiányában az epidemiológiai kutatások is korlátozottak, de hozzávetőlegesen a leírt esetek alapján a rosaceás betegek 6-58%-át érinti az okuláris forma (1). Néhány tanulmány a nők többségéről számol be, de mások a nők és férfiak egyenlő arányát hangsúlyozzák.

Az alábbiakban három súlyos cornealis szövődménnyel társuló, okuláris rosaceával sikeresen kezelt beteg esetét mutatjuk be.

Esetismertetés

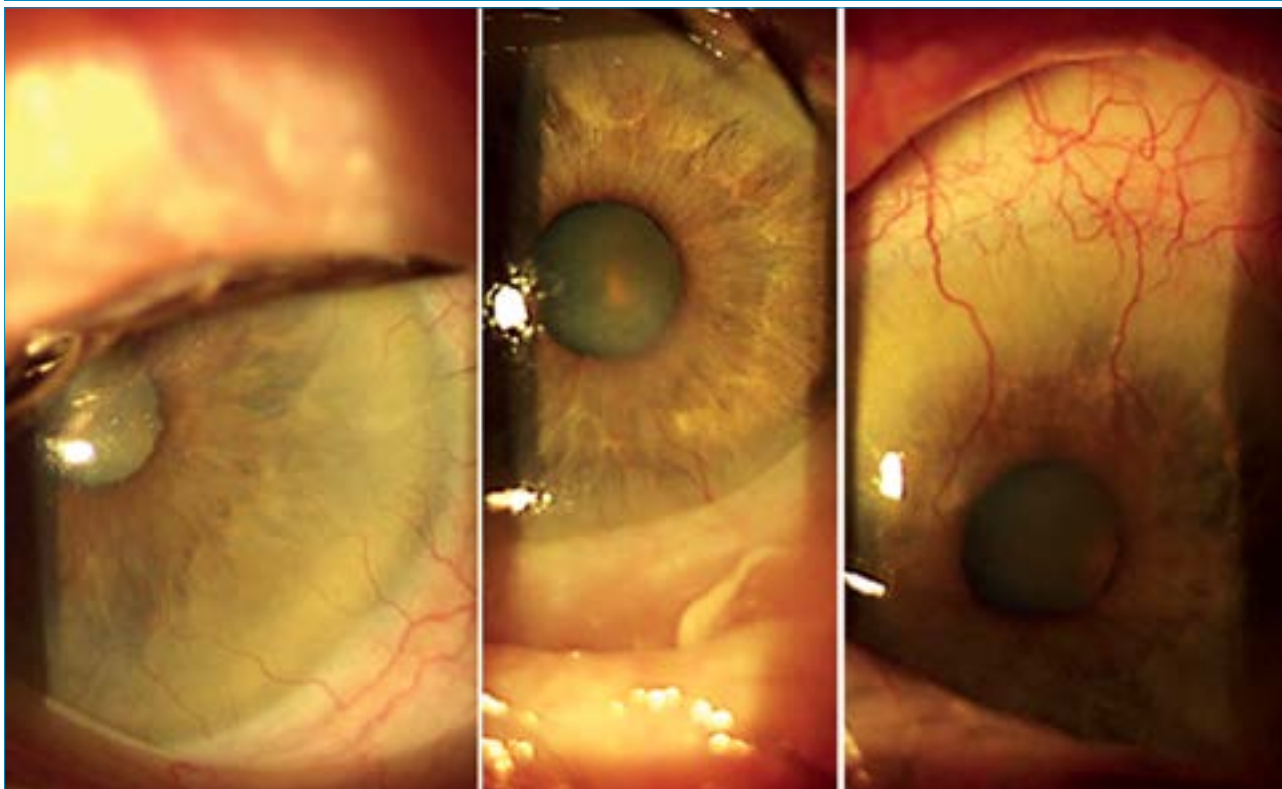
Első beteg

Az első esetünk, 1929-ben született nőbeteg. 2018-ban sürgősséggel került felvételre, osztályunkra, 2 hete jelentkező nagyfokú látásromlást okozó (felvételi vízsza: szem előtti ujj olvasás/kézmoz-

gás-látás) blepharhoconjunctivitis, keratoiritis, paracentralis kétoldali szimmetrikus corneafekély tüneteivel, fenyegető perforációval (1. ábra). A szemhéjszélek egyenetlenek, rajtuk teleangiectasia, MGD jelei voltak láthatók, alsó áthajlása megrövidült, symblepharon, ankyloblepharon mutatkozott, felső-alsó szemhéjakon mindkét oldalon trichiasis, illetve felső entropium volt megfigyelhető, amelyeket a régóta fennálló szemhéjszéli gyulladás szövődményének tartottunk. A hozzátartozó elmondása szerint 10 éve kezdődtek panaszai, vörös, pattanásszerű elváltozások megjelenésével az arcán. Helyi bőrgyógyász dermatitis allergica rubra faciei et colli diagnózissal Fenistil mosakodó krémmel, Elocomos-cremor refrigerans-sal kezelte. 2016-ban 1 évig szisztémás szteroidot is kapott. Felvételekor arcán, homlokán, nyakán dekoltázsra is ráterjedő számos erythemás alapú papulo-pustula volt látható, helyenként összefolyóan. A pustulákból, szemhéjszélekről le-

oltás történt, negatív eredménnyel. Bőrgyógyász a klinikai kép alapján rosaceát véleményezett, rosaceás diétát, Rosex gél helyi alkalmazását rendelte el. Lokálisan mindkét oldalra moxifloxacin, dexamethason, dexpanthenol, cyclopentolát-hidroklorid és oxitetraciklin kenőcs terápiát indítottunk. Általánosan 1×100 mg/die doxycyclint kezdtünk el. A fenti gyógyszerek mellett 10 napos bent fekvést követően bőrtünetei letisztultak, kötőhártya halványodott, corneaborússág megszűnt, az alulról induló conjunctivalizáció megállt, a fekélyek területe kisebb, alapja áttetszőbb lett, az epithelisation befejeződött, illetve bal oldali precipitátumai is zsugorodtak. Távozáskor korrigált látásélessége 0,6-0,15, amelyet kataraktája, paracentrális hege korlátozott. 2018 decemberében mindkét felső szemhéjon tarsus rotációs műtetet végeztünk. Bal oldali sikertelensége miatt elektromos epilációval egészítettük ki. Jelenleg a beteg műkönyvel, napi egyszeri oxitetraciklin

1. ábra: Az első beteg mindkét szeme felszínes corneaereződéssel és paracentrális heggel gyógyult



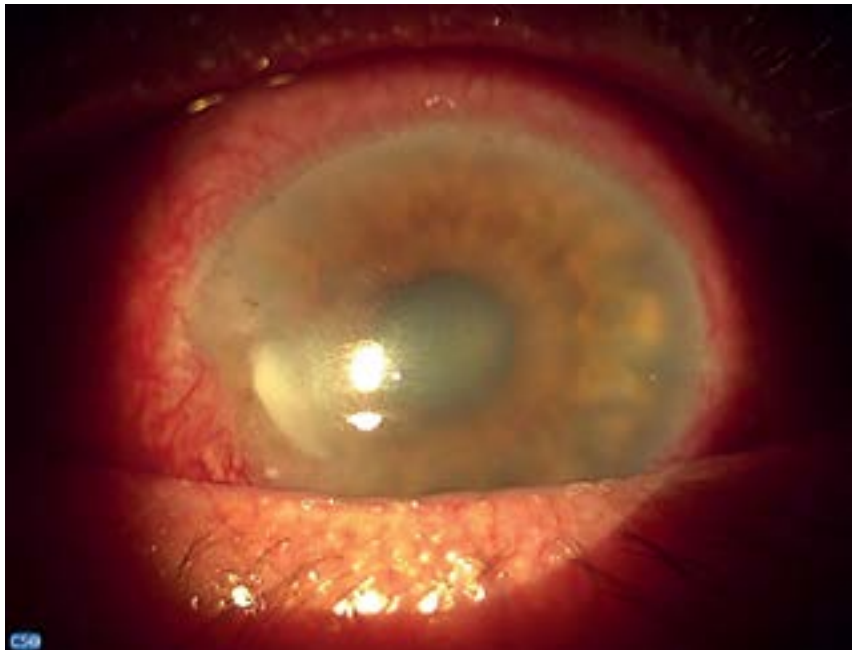
kenőccsel panaszmentes, vízusát tartja, vele elégedett. Szemfelszíne halvány, békés, bőre folyamatos kezeléssel tünetmentes.

Második beteg

Jobb oldali iritist, emelkedett szemnyomást okozó, 9 h-nál a limbus mellett elhelyezkedő corneafekély miatt 2012 óta szemészeti gondozás alatt álló idős férfi beteg. A beteg panaszát egy sérüléshez köti, amelyre utaló írásos dokumentáció nem állt rendelkezésre. Többször kényszerültünk tüneteinek súlyossága, a fekély kimélyülése, lokális kezelés mellett is uralhatatlan jobb oldali magas szemnyomása miatt osztályos felvételre (2–5. ábra). Szemhéjszéleken lekerekedtség, pillákon finom lemezes felrakódás, teleangiectasiák, sűrű alig kinyomható meibom volt megfigyelhető. Folyamatos követés mellett derült fény ellenoldali szem glaukómájára, amely miatt kombinált szemnyomáscsökkentő kezelést kezdtünk a másik oldalon is.

Góckutatása (fül-orr-gége, mellkas-

2. ábra: Második beteg: telődött perifériás fekély, keratoiritis, szekunder glaukóma borús corneával, első észlelés (2016.08.09.)



röntgen, fogászat) során az etiológia ismeretlen maradt. Klinikai javaslatra reumatológiai vizsgálatot kértünk tünetmentessége ellenére, amely a rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica lehetősé-

gét kizárta. A fekély helyi kezeléssel (antibiotikum, szteroid) is aktív maradt. Terápiás kontaktlencse felhelyezését a mellette pontszerű epitheliális beszűrődések megjelenése tette lehetetlenné. Conjuncti-

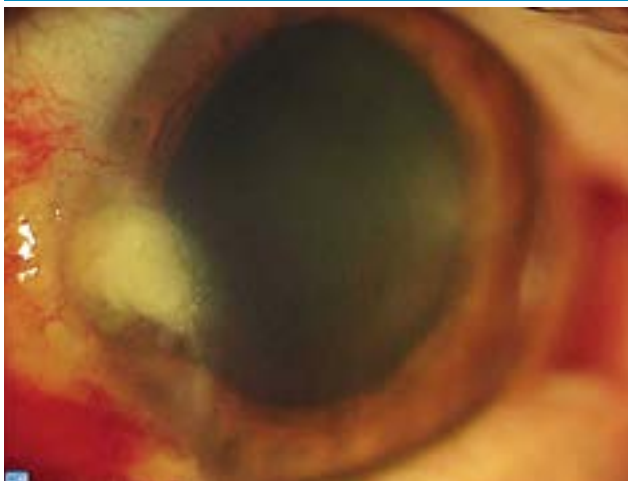
3. ábra: Második beteg: telődött perifériás fekély, cornea hátlaon precipitátumok (2017.03.06.)



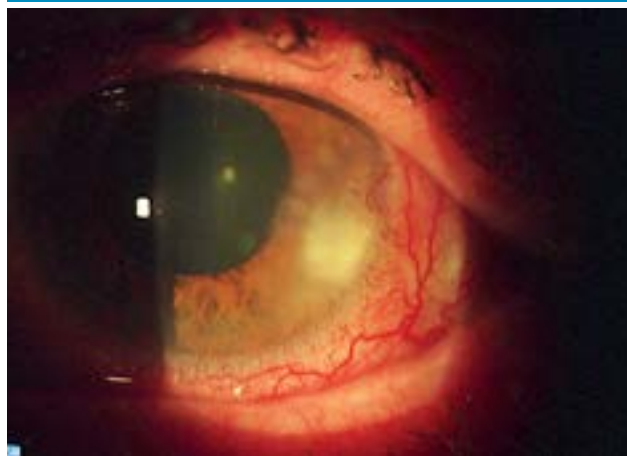
4. ábra: Második beteg: perifériás festődő cornealis beszűrődés (2017.06.20.)



5. ábra: Második beteg: perifériás corneafekély (2019.09.23.)



6. ábra: Harmadik beteg: bal oldali keratoiritis, a beszűrődés centrum felé terjed



vafedést kíséreltünk meg, amely 1 hét után lecsúszott a fekély területéről.

2019-ben kezdtünk doxycyclinkezelést, bár nyilvánvaló bőrtünete nem volt. Ennek hatására a folyamat azonnal megnyugodott, kötőhártya halványodott, a fekély mérete csökkent, iritise megszűnt, szemnyomásai kombinált szemnyomáscsökkentő kezelés mellett 20,0 Hgmm alatti tartományba kerültek. 0,1 alá romló látásélessége miatt 1 évvel később békés nyugodt állapotban szürkehályog-műtétet végeztünk ezen a szemén.

Jelenlegi vízusa 0,9, glaukómája szemcsepp mellett célértéken, látótere stabil, lokális szemhéjszéli kezelés, műkönyv mellett exacerbációt nem észleltünk.

Harmadik beteg

Harmadik esetünk 1962-ben született, 2009 óta kezelt szembeteg, jobb oldali szaruhártya-gyulladás miatt. 2010-ben keratoconjunctivitis sicca diagnózissal immunológus is vizsgálta, amelyet Schirmer-, BUT-tesztje is alátámasztott. Kivizsgálása során lisztatka-, penészgomba-, Candida-allergia, röntgenvizsgálattal, negatív ANF, ENA, a-PL-AT, ANCA-panel mellett lumbális spondylosis igazolódott. Dinamikus nyálmirigy-szcintigráfia jól funkcionáló nyálmirigyeket igazolt elfolyási akadály nélkül.

2011-től bőrgyógyászati kezelésben is részesült rosacea miatt.

2017-ben ismét fellángolt jobb oldali episzcleritissel szövődött keratitis. Góckutatás során kiderült krónikus tonsillitis miatt ebben az évben tonsillectomia is történt.

2018. áprilisban, 2019. májusban jobb szemét újra kezelni kellett (6. ábra), ráadásul a bal oldali szimmetrikus érintettség is megjelent. Helyi antibiotikum, szteroid cseppeket kapott. Jobb oldalon a centrum felé terjedő, látását veszélyeztető infiltráció miatt klinikai bemutatás történt. Ennek során a limbus melletti elhelyezkedés, kétoldali megjelenés miatt gyulladáisos, autoimmun etiológiát vetettek fel, újabb góckutatást, immunológiai vizsgálatot javasoltak. Fogászat, fül-orr-gégészlet negatív, reumatológiai bemutatás aktivitás jeleit nem mutatta. Immunológiai vizsgálatok alkalmával poliszisztémás betegséget nem lehetett igazolni. Primer Raynaud-szindrómára derült fény, amely miatt pentoxyphillin terápia indult.

Ekkor merült fel bennünk a korábban már megállapított rosacea kóroki szerepe.

Doxycyclinterápiát kezdtünk, 2 hétig napi 1×100 mg adagban, lokális antibiotikum, szteroid, pupilatágító kezelés mellett. A szeme azonnal reagált a gyógyszerekre, lehalványodott, infiltrációja nem terjedt tovább, a látásélessége teljes

maradt. Lokális szemhéjszéli terápiával, azóta exacerbációja nem volt.

Megbeszélés

Corneaérintettség esetén fontos az egyéb etiológiai faktorok kizárása (Mooren-fekély, trauma, keratitis neuroparalytica, kiszáradás, lokális infekció, kollagén vaszkuláris betegségek, vasculitis, szisztémás autoimmun betegségek, szisztémás infekciók), a pontos anamnéziszfelvétel (okuláris, nonokuláris herpesz, kontaktlencse-viselés, műtéti trauma, gyógyszerzedés), röntgen (mellkas, sinus), vizeletvizsgálat, labor (ESR, CRP, immunkomplex-szintek, c-ANCA, p-ANCA, reumafaktor) (11).

Fenti betegek sürgős kezelése mellett szükséges volt a társszakmák – reumatológus, radiológus, fül-orr-gégész, fogász, immunológus, bőrgyógyász – széles körű bevonása az etiológia-kutatásba.

Az első és harmadik betegnél, a bevezetésben ismertetett klasszifikáció alapján, a bőrgyógyász által is alátámasztott rosacea kóroki szerepe egyértelmű volt.

A második beteg esetén a nem nyilvánvaló bőrtünetek nehezítették a diagnózis felállítását. Ez az adekvát terápia késlekedését eredményezte, lehetőséget adva az okuláris szövödmények súlyosbodására, az estleges szaruhártya-perforáció, emelkedett szemnyomást, romló

látóideg-funkciót okozó iritis kialakulására. A szem- és bőrtünetek súlyossága közötti párhuzam hiánya jelentősen nehezítheti a differenciáldiagnosztikát. A felmerülő kóroki szereppel bíró betegségek kizárásával, és a 2017-es rosacea klaszifikáció alapján, a minimum két fő fenotípus megléte miatt, az okuláris rosacea diagnózisa ezen beteg esetén is megerősítést nyert.

A terápia célja a betegség súlyosságának függvényében a cornea-szövődés megjelenése előtt, a meibom szekréciójának javítása, normál könnyfilm-stabilitás elérése. Ehhez a szemhéjszél rendszeres, gondos tisztítása, meleg kompresszió, masszázis alkalmazása, a bakteriális kolonizáció megakadályozása, gyulladáscsökkentés, a könnyfilm kvalitatív helyreállítása szükséges. Fontos a beteg felvilágosítása a betegség krónikus rekurál természetéről (5, 7, 8, 9).

Baktériumkolonizáció miatt helyi antibiotikum alkalmazása fontos feladat. Az azitromycin, fluorokinolonok, aminoglikozidok, metronidazol, fuzidin-sav gél helyi

hatékony használatát említi a szakirodalom (5, 7, 9, 10, 11). Eseteinkben széles spektrumú tartósítószermentes fluorokinolon használata mellett döntöttünk.

Súlyos cornealis szövődés megelőzésében, és kezelésében a szisztémás tetraciklinek szerepe döntő, amelyet betegeinknél történő alkalmazását követő látványos javulás is igazolt. Bár hatásossága corneafekélyekben kollagenázgátló tulajdonsága miatt ismert, az ebben a betegségben való alkalmazása egyéb jellemzői miatt is a terápia központjába helyezi. Antimikrobiális hatása mellett gyulladásgátló, lipidreguláló szerepe jelentős ebben a kórképben. Csökkenti a bakteriális lipáz termelését, így a szabadzsírsav-koncentrációt és annak irritációját. Gyulladásgátló hatása metalloproteináz, citokin-inhibitor tulajdonságán, limfocita és neutrofil leukocitaaktiváció gátlásán, kemotaxisra gyakorolt negatív hatásán keresztül érvényesül. Antiangiogenikus és antiapoptotikus tulajdonságokkal is rendelkezik. Ajánlott alkalmazásai: 1-4×250 mg tetracyclin, oxytet-

racyclin; 1-2×50-100 mg doxycyclin; hosszú távon hónapokig 20 mg doxycyclin; 2×100 mg doxycyclin 3-4 hónapig (5, 10, 11).

Mellékhatásai ismertek: napérzékenység, gasztrointesztinális izgalom. Gyermekek, terhesek, illetve szoptató anyák a fogakba való lerakódás miatt nem kaphatják, helyette erythromycin adható.

A makrolid típusú antibiotikumok (erythromycin, azithromycin) szintén alkalmazhatók gyulladásgátló, immunmoduláló hatásuk miatt (11).

A szisztémás doxycyclin a folyamatot mindhárom esetben leállította, a további szaruhártya-szövődést is eredményező remissziók nem tértek vissza. Folyamatos szemhéjszéli kezeléssel elfogadható, gondozható állapot alakulhatott ki, jó látásélességgel.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk dr. Hórczi Zoltán korábbi osztályvezető főorvosnak, a fenti betegek kezelésében nyújtott segítségéért.

IRODALOM

1. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular Rosacea. Patient Characteristics and Follow-up. *Ophthalmology* 1997; 104: 1863–1867.
2. Baltás E, Sohár N, Skribek Á, Törőcsik D. A rosacea cutan és ocularis megjelenési formái. *Bőrgyógyászati és Venerológiai szemle* 2016; 4. <https://doi.org/10.7188>
3. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Ten J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 148–55.
4. Kanski JJ. Rosacea keratitis. Robert Edwards, Kim Benson, (szerk.) *Clinical Ophthalmology* Butterworth Heinemann Elsevier; 2007. p. 277.
5. Layton AM. Pharmacologic treatment for rosacea. *Clinics in Dermatology* 2016; <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.016>
6. Oge LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. *American Academy of Family Physicians* 2015; 92(3): 187–196.
7. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: An update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 499–502.
8. Webster GF, Durrani K, Suchecki J. Ocular Rosacea, Psoriasis and Lichen Planus. *Clinics in Dermatology* 2015; <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.11.014>
9. Wladis EJ, Adam AP. Treatment of Ocular Rosacea. *Survey of Ophthalmology* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.07.005>
10. Wladis EJ, Bradley EA, Bilyk JR, Yen MT, Mawn LA. Oral Antibiotics for Meibomian Gland-Related Ocular Surface Disease. *American Academy of Ophthalmology* 2016; 123: 492–496.
11. Yanoff M, Duker JS. Blepharitis, Peripheral Ulcerative Keratitis. Yanoff M, Duker JS, (szerk.) *Ophthalmology* Elsevier; 2019. pp. 77–180, 240–244.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Pohánka Tünde, 5700 Gyula, Kiss János altábornagy utca 29.
E-mail: pohankat@icloud.com

A Vogt–Koyanagai–Harada-szindróma: képkötő eljárások és időablak jelentősége a kezelésben. Esetismertetés

KOVÁCS SZABINA GERTRÚD DR.¹, NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR.², GÉHL ZSUZSANNA DR.²

¹Észak-Közép-budai Centrum, Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, Budapest (Osztályvezető: Dr. Gombos Katalin, főorvos)

²Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest (Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt, egyetemi tanár)

Célkitűzés: *Vogt–Koyanagai–Harada-szindrómás* beteg esetének bemutatása, betegkövetés során alkalmazott képkötő technikák, kombinált terápia és terápiás időablak fontosságának ismertetése.

Esetbemutatás: A 23 éves nőbeteg fejfájás és progrediáló kétoldali látásromlás miatt jelentkezett. Vizsgálata során csökkent látóélesség mellett, mindkét oldalon granulomatosus panuveitis képét találtuk, papillitissel és multifokális serosus retinaleválással. További kiegészítő vizsgálatok alapján korai stádiumú VKH-betegség igazolódott, ezért magas dózisú szteroidterápiát indítottunk, amelyet methotrexatkezeléssel egészítettünk ki.

Következtetések: A Vogt–Koyanagai–Harada-betegség jellemző klinikai tünetek alapján felismerhető, időablakán belül megkezdett kombinált szteroid- és immunszuppresszív terápia az aktív késői stádium és szövődmények megelőzése céljából kiemelten fontos.

Vogt–Koyanagai–Harada syndrome: the importance of imaging and combined treatment within a therapeutic window. Case report

Purpose: Authors report of a case of Vogt–Koyanagai–Harada syndrome and present imaging techniques and the importance of treatment options and time window.

Case report: A 23-year-old woman presented with headache and progressive bilateral visual impairment. Reduced visual acuity, granulomatous panuveitis with papillitis, and multifocal serous retinal detachment in both eyes were found. Based on additional examinations early-stage VKH syndrome was confirmed, and high-dose steroid therapy was initiated, supplemented with biological treatment. Therapeutic response was monitored by imaging techniques.

Conclusion: Vogt–Koyanagai–Harada disease can be recognized by characteristic clinical symptoms, combined steroid and immunosuppressive therapy initiated within its time window is of paramount importance to prevent active late-stage and further complications.

KULCSSZAVAK

Vogt–Koyanagai–Harada-betegség, immunszuppresszív terápia, terápiás időablak

KEYWORDS

Vogt–Koyanagai–Harada disease, immunosuppressive therapy, therapeutic window

Bevezetés

A *Vogt–Koyanagai–Harada* (VKH)-szindróma a melanocytákat tartalmazó szöveteket (uvea, belső fül, meninxek és kültakaró) érintő autoimmun betegség, emiatt szemé-

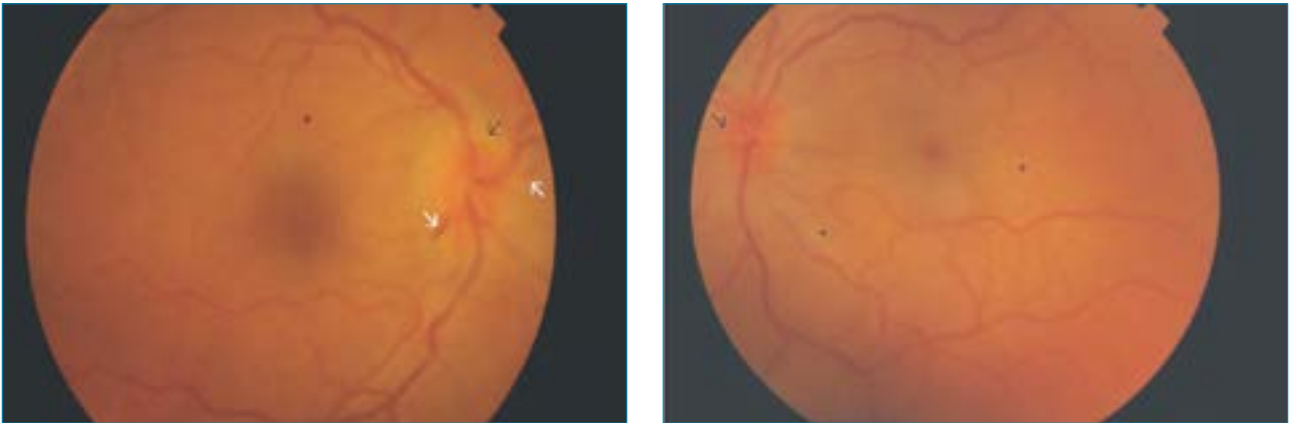
szeti, neurológiai, audiológiai és bőrgyógyászati tüneteket okoz.

A svájci *Vogt* (1906), a japán *Koyanagi* (1911) és az ugyancsak japán *Harada* (1926) egymástól függetlenül írták le a tünetegyüt-

test, amelyet kezdetben 2, majd az 1930-as évektől egy entitásnak tekintett a szemésztársadalom és a szerzők eponimái lettek a szindrómának (7).

A *Vogt–Koyanagai–Harada-szindróma*

1. ábra: A beteg első megjelenése során készített fundusfotók. Mindkét oldalon látható az elmosódott szélű papilla (fekete nyíl), a retinaleválások (fekete csillagok), csíktolt vérzések (fehér nyíl)



a nem fertőzőes eredetű uveitisek egyik leggyakoribb oka Ázsiában és prevalenciája magasabb Dél-Amerikában és Észak-Afrikában a többi régióhoz képest (7, 11). Habár a betegség az előbb említett területek pigmentáltabb populációinál gyakoribb, magyarországi előfordulásáról is beszámolnak a szakirodalomban (2, 4, 6, 12). A VKH inkább a nőket érinti és leggyakrabban a középkorú felnőtteknél fordul elő (10).

A betegség végső kimenetele és a szövődmények kialakulásának megelőzése céljából kiemelten fontos a terápiás időablakon belül megkezdett magas dóziszú szteroid- és nem szteroid immunszuppresszív terápia bevezetése, ezáltal a másodlagos retinalis tüneteket kiváltó stromalis chorioiditis teljes mértékű megszüntetése is (5). Mivel a betegség főként a munkaképes korú lakosságot érinti és potenciálisan súlyos látásromlással fenyeget nem megfelelő és későn megkezdett kezelés esetén, fontosnak tartottuk bemutatni az új stádiumbeosztást, osztályozási kritériumokat, az aktuális terápiás irányokat és a diagnosztikában segítséget nyújtó képalkotó vizsgálatokat.

Esetünkben a diagnózis felállítását követően a magas dózis szteroid-lökésterápia mellett indikáltuk a nem szteroid immunszuppresszív terápiát és ezek kellő hatásosságát képalkotó vizsgálatokkal is ellenőriztük.

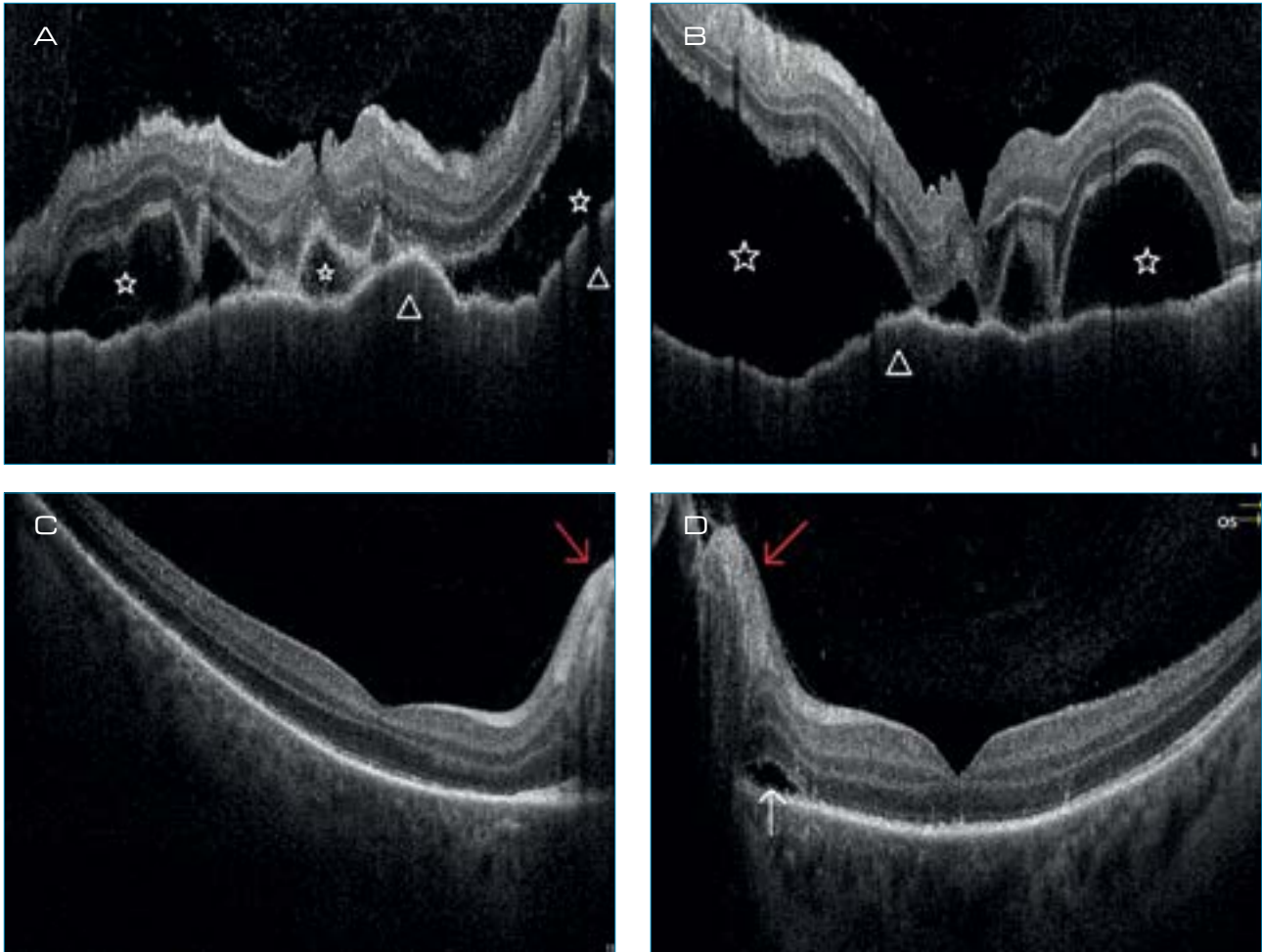
Esetismertetés

A 23 éves nőbeteg másfél hete tartó fejfájást, 1 hete tartó mindkét szemet érintő progresszív látásromlást és 3 napja tartó szem mögötti fájdalommal panaszkodott. Anamnéziséből hipertónia és migrén emelhető ki. Korábban sem szemészeti műtete, sem szemsérülése nem volt. Első vizsgálatkor korrigált látóélessége jobb szemén 0,7 és bal szemén 0,3 volt. Réslámpás vizsgálata során mindkét oldalon vegyesen injektált conjunctivát, cornea hátlapon apró pontszerű precipitátumokat, tiszta üvegtestet, a funduson elmosódott szélű ödémás papillát, teltebb, kanyargós ereket és multifokális serosus retinaleválást találtunk (1. ábra). Szemnyomása normál értéktartományban (Tappl. 12/12 Hgmm) volt, vérnyomása kissé emelkedett volt (RR: 150/82 Hgmm, P: 87/min). Mindkét szemben csökkent kritikus fúziós frekvenciaértéket mértünk (CFF: 27/26Hz). Optikai koherenciatomográf (OCT) vizsgálatán a makula keresztmetszeti képén látható volt a multifokális serosus retinaleválás, subretinalis septumok és redőzött chorioidea (2. ábra). OCT-angiográfiás (OCTA) felvételeken, a jobb oldalon a felszínes és mély retinalis plexusban és a choriocapillaris rétegben egyaránt, illetve a bal oldalon a mély kapillaris plexusban fokálisan keringéskieséseket láttunk (5. ábra). Ultrahang B-scan felvételen hátsó fal egyenetlen megvastagodását (kb. 2,5-3

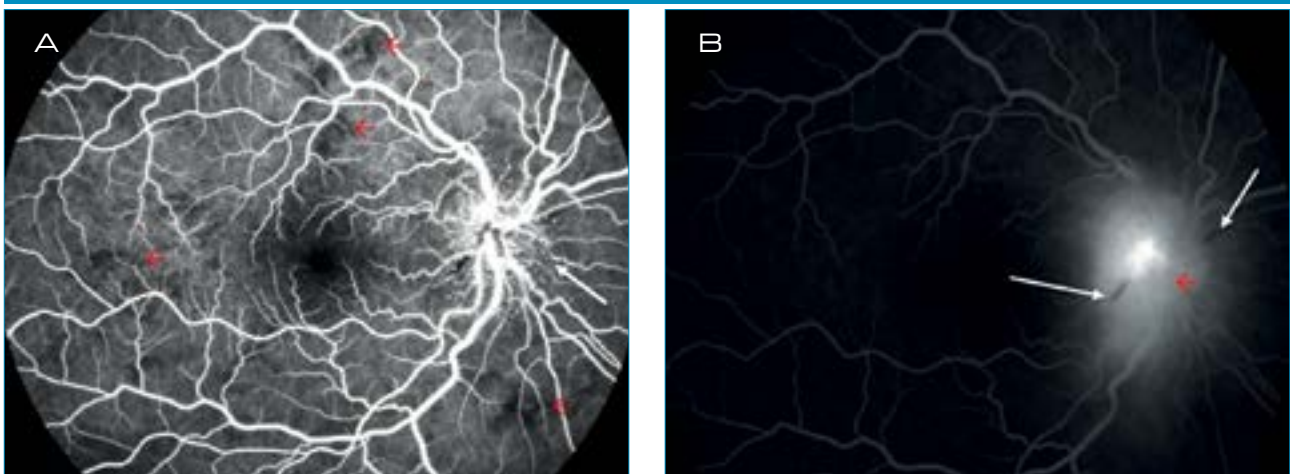
mm), belső reflektivitásának csökkenését láthattuk, a többszörös kis kiterjedésű retinaleválások mellett (6. ábra).

Goldmann perimetrián a papillitisnek megfelelően megnagyobbodott vakfoltot és mind I., mind V. jelerővel koncentrikusan kissé beszűkült határokat állapíthattunk meg. Fluorescein-angiográfia (FLAG) során korai szakaszban megkészt chorioideatelődést, hipo- és hiperfluoreszcens foltokat láttunk, illetve a papilla mellett apró foltos festékszivárgás mutatkozott. A késői szakban a papilla körül jelentős festékszivárgás ábrázolódott, amely megfelelt papillitis képének (3. ábra). Indocianin-zöld angiográfia (ICG) során szintén megkészt chorioideatelődést és hipofluoreszcens fekete foltokat (HDDs) láttunk, amelyek a stromalis chorioiditis jelenlétét megerősítették (4. ábra). Neurológiai vizsgálata során a jobb felső végtagban élénkebb ínreflexet találtak és lumbálpunctió során nyert liquor laboratóriumi vizsgálata pleocytosist (65/mm³) mutatott. A diagnózis megerősítésére ismételt liquorcitológiai vizsgálatából melanintartalmú makrofágokat nem tudtak kimutatni. A beteg a hallászavart negálta és audiológiai vizsgálata során sem találtak eltérést, mindkét oldalon ép hallást írtak le. Bőrtünete nem volt. Rutin laborleletében izolált enyhe CRP-emelkedésen (11,9 mg/l) kívül egyéb kóros nem

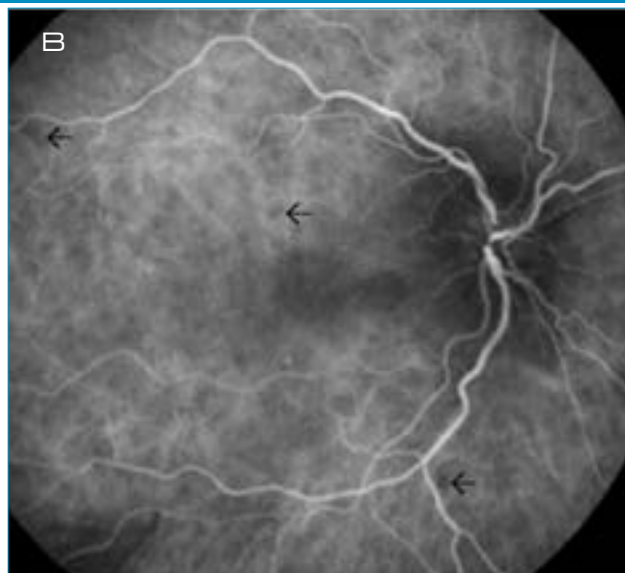
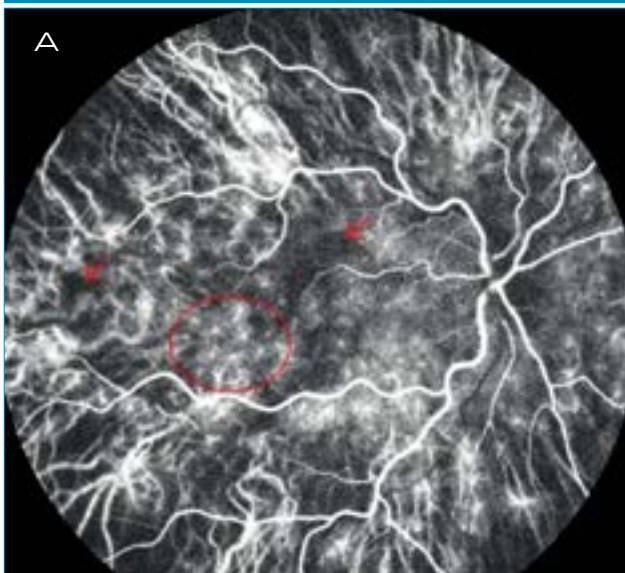
2. ábra: A beteg makula OCT-felvételei. A-B: A beteg első megjelenésekor, láthatjuk az üvegtestben a sejtes kiszórászt, a multifokális serosus retinaleválást (fehér csillagok) és a chorioidea-redőket (fehér háromszögek) C-D: A szteroid és immunszuppresszív terápia mellett a 3. héten, bal oldalon papilla mellett még kis serosus elemelkedést (fehér nyíl) és mindkét oldalon papillaödéma (piros nyíl)



3. ábra: Jobb szem FLAG-felvétele a betegség kezdetén: A: korai szakban készült felvételen, foltos chorioideateelődés (piros nyíl), papilla körül apró hiperfluoreszcens pontok (fehér nyíl). B: FLAG késői felvétele, papilla hiperfluoreszcencia (piros nyíl), és a vérzés által okozott árnyékolás (fehér nyíl)



4. ábra: A beteg jobb szemének indocianin-zöld angiográfia vizsgálata. A-B: Immunszuppresszív terápia indításakor; A: korai szakban, hipo- (piros nyíl) és hiperfluoreszcens (piros karika) chorioideateleődés. B: késői szakban, hipofluoreszcens fekete foltok a chorioideában (fekete nyíl). C: Immunszuppresszív terápia nyomon követése (5 hónappal később), késői szakban kevesebb, de még mindig megfigyelhetőek a hipofluoreszcens foltok (fekete nyíl)



mutatkozott. Immunszerológiája negatív volt, infekciós szerológia korábban átvészelt fertőzéseket (*Epstein-Barr-vírus (EBV)*, *Cytomegalovírus (CMV)*, *Toxoplasma gondii* és *Varicella zoster vírus (VZV)*) mutatót (2. táblázat).

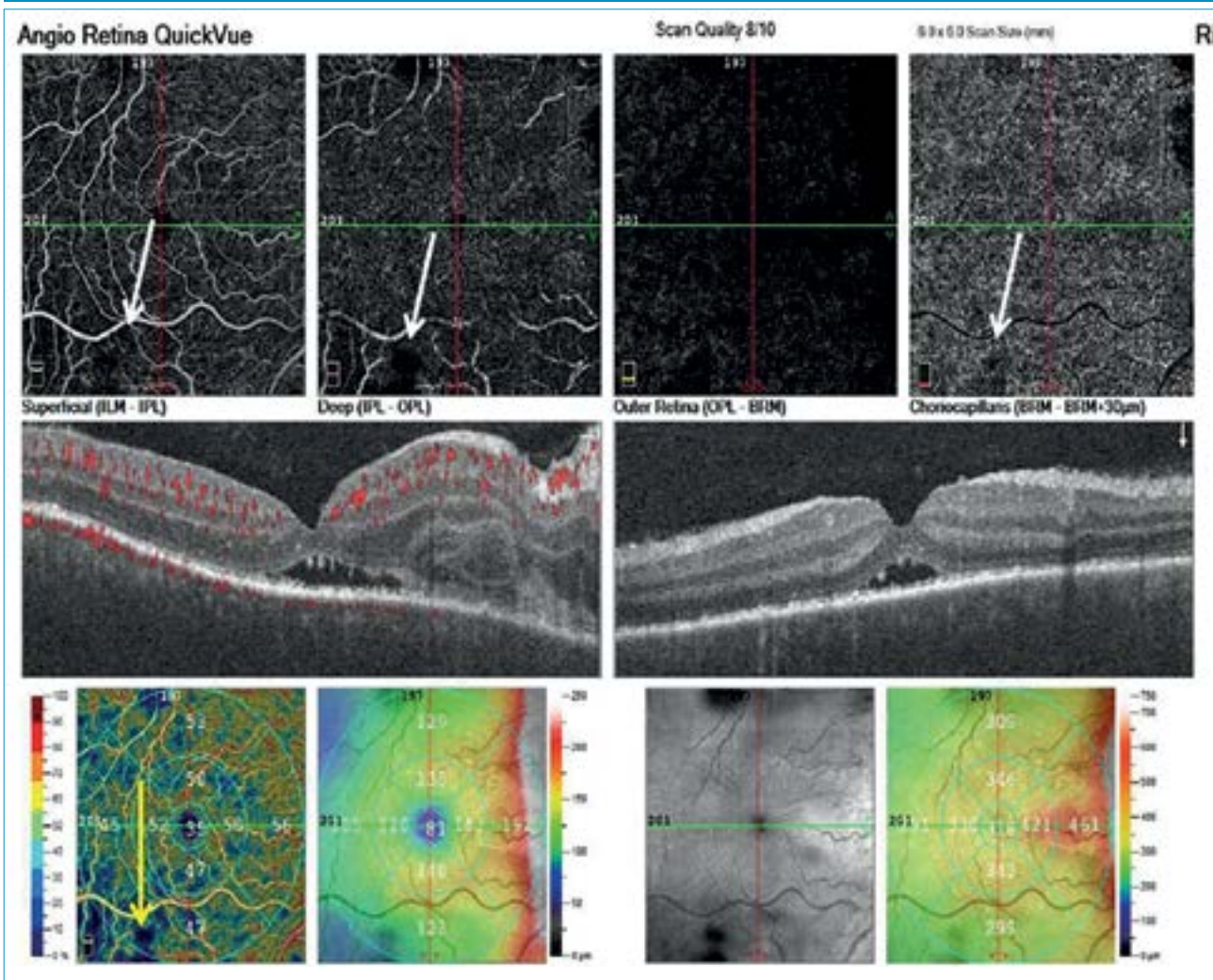
Kontrasztanyagok koponya MR-felvételeken intracraniálisan kóros eltérést nem igazoltak, a bulbusokban uveitisnek megfelelő képet találtak. Az anamnesztikus adatok és az elvégzett vizsgálatok alapján korai stádiumú Vogt-Koyanagi-Harada-

betegséget diagnosztizáltunk betegünkönél. Bentfekvése 4. napjától belgyógyászati és infektológiai kontraindikáció hiányában 3 napon keresztül magas dózisu intravénás szteroid-lökésterápiában részesült (iv. 1 g/die metilprednizolon), gyomorvédelem, káliumpótlás a korábbi antihipertenzív gyógyszerei mellett. Tekintettel a magas dózisu szteroidterápiára szoros vérnyomás, szemnyomás- és vércukorkontrollt végeztünk a betegnél. A szteroidterápia bevezetése után egy héttel 20

mg/hét methotrexátkezelést is indítottunk a betegnél.

Másfél hónappal a terápia bevezetését követően a beteg panaszmentes. Utolsó vizsgálata során, 2 hónappal a tünetek kezdete után a korrigált látóélessége mindkét szemem 1,0 volt. Réslámpás vizsgálatokor éles szélű papilla és az erek kanyargóságának megszűnését találtuk. CFF 43/42 Hz. SD-OCT-felvételeken a korábban leírt subretinalis folyadék és subretinalis kötegek regrediáltak (2. ábra).

5. ábra: A beteg OCT-angiográfiás (OCTA) felvételei a szteroidkezelés megkezdését követő második napon. A jobb oldalon a felszínes és mély retinalis plexusban és a choriocapillaris rétegben keringéskiesés látszik (fehér nyilak) és ennek megfelelően csökkent vaszkuláris denzitást (sárga nyíl) láthatunk



Megbeszélés

A Vogt-Koyanagai-Harada-szindróma lefolyása során 4 szakaszt különítünk el (1. táblázat). A prodromális fázis jellemzően néhány napig tart és főként extraocularis tünetek jellemzik, úgy, mint az influenzaszerű tünetek, fejfájás, meningitis, láz, hányinger, szédülés, orbita fájdalom, halláscsökkenés, tinnitus, liquor-pleocytosis. Szemészeti eltérésként ilyenkor szubklinikus okkult chorioiditist találhatunk. A második fázis a korai stádiumú betegség (korábban akut uveitises fázis), amelyben a betegek általában kétoldali látásromlásra panaszkodnak. Ebben a szakaszban kétoldali

granulomatous panuveitis képét láthatjuk, multifokális serosus retinaleválással. A szemnyomás 50%-ban emelkedett lehet. A betegség progressziója során a harmadik szakasz a késői stádiumú betegség, a gyógyuló (convalescent) fázis hetek, hónapok alatt alakul ki és főként a depigmentáció jellemzi. Ekkor alakul ki a sunset glow fundusnak megfelelő kép, amely a fundus tipikus narancssárga és piros színére utal és a chorioidea depigmentációja miatt alakul ki. Perilimbálisan vitiligo alakulhat ki (Sugiura-jel). A kültakaró érintettsége esetén szintén vitiligo, poliosis és alopecia jelenhet meg. Az aktív késői stádium

(korábban krónikus rekurrens fázis) 6-9 hónappal a korai stádium után jelentkezhet és főként visszatérő anterior granulomatous uveitis és chorioidea gyulladással járó léziók, panuveitis jellemzi. Szövődményként retinalis pigmentepithel proliferáció, subretinalis fibrosis, katarakta, glaukóma, opacitás zonularis alakulhat ki (7, 13).

A Vogt-Koyanagai-Harada-betegségnek nincsen specifikus laboratóriumi jele. A diagnózist a klinikai tüneteket figyelembe véve, speciális diagnosztikus kritériumok alapján állapítjuk meg. Korábban a VKH diagnosztikájához az Amerikai Uveitis Társaság (AUS) által kidolgozott

6. ábra: A beteg első megjelenésekor készült UH B-scan kép: fokális retinaleválások (fehér nyilak), és egyenetlenül megvastagodott hátsó fal (piros csillag).



1. táblázat: A Vogt-Koyanagi-Harada-betegség egyes fázisai

| | |
|------|---|
| I. | Prodromális fázis |
| II. | Korai stádiumú betegség (early-stage disease) |
| III. | A) Késői stádiumú betegség (late-stage disease) B) Aktív késői stádiumú betegség |

és 2001-ben revidált klinikai diagnosztikai kritériumokat használtuk, amelyben komplett, inkomplett és valószínűsíthető VKH-betegséget különböztettünk meg. 2018-ban Yang és munkacsoportja új diagnosztikai kritériumrendszer kidolgozása során elhagyta a korábbi három csoportot és kialakították a korai és késői stádiumú VKH-betegség kritériumrendszerét. Ezt a kritériumrendszert a SUN munkacsoportja átdolgozta és megalkotta az új besorolási kritériumokat, amelyet a 3. táblázatban mutatjuk be. Az új besorolási rendszerre jellemző a magas specificitás (8, 13).

Bemutatott esetünknel a besorolási kritériumok alapján korai stádiumú Vogt-Koyanagi-Harada-betegség diagnózisát állapítottuk meg.

A diagnózis felállításakor fontos kizárnunk a hasonló klinikai képpel járó betegségeket. A differenciáldiagnózis során, anamnézis alapján a korábbi műtét és szemsérülés hiánya alapján kizárhatjuk a szimpátiás ophthalmiát. Infekciós szerológia

segítségével elkülöníthetjük a fertőzéses eredetű uveitisektől. Rutin- és immunlaboratóriumi, illetve képalkotó vizsgálatokkal kizárhatjuk az egyéb – elsősorban granulomatous – gyulladásos és malignus eredetű uveitiseket (7). Legfontosabb kizárható betegségeket a 4. táblázatban foglaltuk össze. Meg kell említeni a gyógyszer-indukálta Vogt-Koyanagi-Harada-szerű betegséget is. A szakirodalomban számos esetben beszámolnak a hepatitis C-fertőzés interferon-alfa és ribavirin terápia mellett kialakuló VKH-szerű betegségről (10). Metasztatikus melanoma kezelése során vemurafenib alkalmazása mellett is leírtak okuláris VKH-ra emlékeztető serosus retina-elemelkedést (1).

A multimodális képalkotó technikák nemcsak a diagnózis felállítása és differenciáldiagnózis során van segítségünkre, hanem a betegség nyomonkövetésében és prognosztikájában is fontos szerepet játszik. A képalkotó vizsgálatok felvételein annak megfelelően, hogy a beteg-

2. táblázat: A beteg infekciós és immunszerológiai eredményei. Infekciós szerológia korábbi átvetselt fertőzésekre utal, immunszerológia negatív

| Infekciós szerológia | Immunszerológia |
|--|---------------------------------|
| Borrelia-IgG, IgM-szeronegatív | RNS pol. elleni AT-negatív |
| CMV-IgG-poz, IgM-szeroneg → korábbi fertőzés | Aninukleáris AT-negatív |
| EBV-IgG-poz, IgM-szeroneg → korábbi fertőzés | Centromer elleni AT-negatív |
| HIV-szeronegatív | PCNA elleni AT-negatív |
| HSV 1-IgG, IgM-szeronegatív | Ku elleni AT-negatív |
| HSV 2-IgG, IgM-szeronegatív | P Ribosoma AT-negatív |
| Quantiferon-TB Gold-szeronegatív | Citoplazma elleni AT-negatív |
| Toxoplasma-IgG-poz., IgM-neg. → korábbi fertőzés | Citoszkeleton elleni AT-negatív |
| Treponema-IgG, IgM-szeronegatív | Kromatin elleni AT-negatív |
| VZV-IgG-poz., IgM-szeroneg. → korábbi fertőzés | SSA (Ro) elleni AT<20 U |
| | SSB(La) elleni AT<20 U |
| | Scl-70 elleni AT <20 U |
| | Jo-1 elleni AT <20 U |
| | RNP/Sm elleni AT < 20U |
| | RNP/Sm elleni AT< 20U |
| | Sm elleni AT<20U |

3. táblázat: A Vogt-Koyanagai-Harada-betegség osztályozási kritériumai

A) Korai stádiumú Vogt-Koyanagai-Harada-betegség (Dg-hoz 1. vagy 2. és 3. szükséges)

1. Bizonyítottan Harada-betegség
 - a) serosus (exudatív) retinaleválás és (b és/vagy c)
 - b) multifokális fluorescein-angiográfiai jelek
 - c) OCT-n szeptumok megjelenése
2. Panuveitis és 2 vagy több neurológiai jel
 - a) fejfájás vagy
 - b) tinnitus vagy
 - c) hallászavar vagy
 - d) meningismus
 - e) liquor pleocytosis
3. Nem volt korábban szemészeti műtét/sérülés

B) Késői stádiumú Vogt-Koyanagai-Harada-betegség

1. Korai stádiumú VKH-betegség az anamnézisben és (2. és/vagy 3.)
2. Sunset glow fundus
3. Uveitis* és min. egy a kültakaró jelekből teljesül
 - a) vitiligo vagy
 - b) poliosis vagy
 - c) alopecia

Uveitis lehet: a) krónikus anterior uveitis, b) anterior és intermedier uveitis vagy c) panuveitis multifokális chorioiditissel (Dalen Fuchs-szerű nodulusok)

Kizáró tényező mind a korai mind a késői stádium során:

1. Szerológiai pozitívítás szifiliszre
2. Bizonyított sarcoidosis (kétoldali hiláris adenopathia, vagy szövettan el nem sajtosodó granulomát mutat ki

ség korai vagy késői szakaszában végezzük, eltérő jellegzetességeket figyelhetünk meg (10).

Az OCT keresztmetszeti makula-felvételein láthatjuk a subretinalis folyadékot és subretinalis septumokat, retinalis pigmentepithel (RPE) redőket. Amennyiben RPE-redők vannak, jelen számíthatunk az uveitis fellángolására és visuscsökkenésre.

OCT-angiográfiai (OCTA) felvételeken korai VKH-ban az érsűrűség (VD) csökkenését figyelhetjük meg, amely korrelál a legjobban korrigált látóélességgel. Késői stádiumban amennyiben sunset glow fundus alakul ki, az érsűrűség a felszínes és mély kapilláris plexusban (SCP és DCP) is csökkent és a foveoláris avaszkuláris zóna (FAZ) kiszélesedett (3).

A fundus autofluoreszcenciás felvételeken korai stádiumban diffúz foltos hiperfluoreszcens területeket, míg a betegség késői stádiumában hipofluoreszcens területeket látunk az RPE-veszteség következtében és hiperfluoreszcens területeket az RPE-proliferáció, subretinalis fibrosis és cisztoid makulaödéma megjelenése esetén.

FLAG korai stádiumban megkésített chorioideateleődés miatt hiper- és hipofluoreszcens foltokat, papilla hiperfluoreszcenciát és szivárgást láthatunk. A késői fázisban pontszerű hipo- és hiperfluoreszcens foltokat figyelhetünk meg. Fluorescein-angiográfián amennyiben a betegség korai szakaszában végezzük: a korai fázisban a papilla körül apró hiperfluoreszcens pontokat látunk, amelyek hiánya utalhat rosszabb prognózisra, az aktív késői stádium kialakulására (7, 10).

ICG korai stádiumban megkésített chorioideateleődés miatt hiperfluoreszcens és hipofluoreszcens fekete foltok jelennek meg. Késői stádiumban megjelenő újabb hipofluoreszcens fekete foltok (HHDs) a nyomkövetés során a chorioiditis kiújulására utalhatnak és a betegség aktivizálódását jelenti (7, 10).

UH B-scan felvételeken alacsony-közepes reflektivitású diffúz chorioideamegvastagodást, az üvegtestben gyulladáshoz jeleket láthatunk a serosus fokális retinaleválások és a papillaprominencia mellett. Az UH B-scan segítséget nyújt borús törőközegek esetén, illetve hasznos a posterior scleritis differenciáldiagnózisában (7, 10).

A VKH-betegség diagnosztikája szempontjából fontos a kiegészítő vizsgálat a lumbálpunkció, a liquorban pleocytosis 70-80%-ban fordul elő. A VKH-szindrómára magas specificitást mutat (86%) a melaninnal telt makrofágok (MLMs) jelenléte a liquorban, azonban ezt nehéz kimutatni az alacsony előfordulásuk miatt (4-5/10000 sejt) (6). A Vogt-Koyanagai-Harada-betegség multifaktoriális eredetű, patogene-

4. táblázat: A Vogt-Koyanagai-Harada differenciáldiagnosztikájában fontos betegségek

| Korábbi műtét/sérülés | Infektológiai eredet |
|---|---|
| Szimptómás ophthalmia | Tuberkulózis Szifilisz |
| Malignitás | Egyéb gyulladáshoz betegségek |
| Intraocularis lymphoma Diffúz uvealis lymphoid hyperplasia Kétoldali diffúz melanocytas hyperplasia Sziisztémás lymphoma vagy leukémia Monofokális gammopathiák | Kétoldali posterior scleritis Sarcoidosis APMPPE Lupus chorioidopathia |

zisében főként a chorioidea stroma melanocytáival szemben kialakult T-sejt mediált immunválasz játszik szerepet. Bizonyos autoimmun betegségek esetén klinikailag bizonyították, hogy a terápiás időablakon belül, amíg a gyulladásos kaskád nem teljesen fejlődik ki, adott immunosuppressziós terápia hatékonyabb és döntő jelentőségű a betegség későbbi kimenetele szempontjából is (5).

A Vogt-Koyanagi-Harada-betegségnél a terápiás időablak körülbelül 2-3 hét. Fontos a minél hamarabb elkezdett szisztémás szteroidkezelés, de több tanulmány bizonyítja, hogy ebben az időszakban megkezdett szteroid-monoterápia nem elegendő a gyulladás teljes mértékű felszámolására és az aktív késői stádium kialakulásának megelőzésében. Megfigyelték, ha a szteroidterápiát első vonalban immunosuppresszív terápiával egészítették ki, akkor a krónikus rekurrens fázis és szövőd-

mények kisebb arányban alakultak ki, 78%-ban nem alakult ki rekurrens chorioiditis és csak 33%-ban alakult ki sunset glow fundus (5).

Az immunosuppresszív terápia bevezetése előtt fontos a magas dózisú szisztémás szteroid adása, mivel az immunosuppresszív szerek hatásának kifejlődése több hétig tart. A nem szteroid immunosuppresszív szerek közül a ciclosporin A, az azathyoprin, a methotrexat és mikofenolát-mofetil is hatékonynak bizonyult (7, 10).

Bizonyos esetekben azonban nem elégséges a terápiás válasz, a szteroidterápia csökkentése esetén visszatérnek a gyulladásos tünetek, vagy mellékhatások miatt nem lehet folytatni az immunosuppresszív terápiát. Ekkor kerülhet sor a biológiai terápia bevezetésére (7). Biológiai terápia alkalmazásánál rituximab esetén 27, infliximab esetén 24 és adalimumab esetén 26 hónapig tartó remissziót írtak le (10).

A fent említett terápiás irányok miatt betegünknel kifejezetten fontosnak tartottuk a magas dózisú szteroid-lökésterápia mellett az első vonalban bevezetett immunosuppresszív terápiát is. A ciclosporin a T-sejt-mediált immunfolyamatok szabályozásában játszik fontos szerepet, ezért a Vogt-Koyanagi-Harada-betegségben kifejezetten hatékony (10). Tekintettel a beteg magasvérnyomás-betegségére a ciclosporin vérnyomásemelő hatása miatt methotrexát indítása mellett döntöttünk (9). A terápia hatékonyságát képalkotó vizsgálattal is nyomonkövettük (2. és 4. ábra).

Kiemelten fontos a Vogt-Koyanagi-Harada-betegség esetén a multidiszciplináris kezelés és a szoros kontroll mind az alapbetegség aktiválódása, szövödmények kialakulása, mind pedig az alkalmazott hosszú idejű immunosuppresszív terápia mellékhatásai miatt.

IRODALOM

1. Apivatthakakul A, Kunavisarut P, Rothova A, Pathanapitoon K. Development of Acute Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome during the Treatment Course with Vemurafenib for Metastatic Melanoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2020 Apr 2; 28(3): 505–508.
2. Benyó F, Farkas A, Horváth H, Nagy ZZs, Szepessy Zs. Biológiai terápia szisztémás alkalmazása a szemészetben. *Orv Hetil* 2019; 160(44): 1744–1750.
3. Fan S, Lin D, Hu J et al. Evaluation of microvasculature alterations in convalescent Vogt-Koyanagi-Harada disease using optical coherence tomography angiography. *Eye* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01210-5>
4. Hammer H, Janáky M, Süveges I. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Acta Ophthalmologica* 1993; 71(5): 711–713.
5. Herbort Jr. C, Asrar A, Takeuchi M, Pavesio C, Couto C, et al. Catching the therapeutic window of opportunity in early initial-onset Vogt-Koyanagi-Harada uveitis can cure the disease *Int Ophthalmol* 2019; 39: 1419–1425. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0949-4>
6. Kamodi A, Szegedi A, Papp A, Seres A, Szirmai I. Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting initially as aseptic meningoencephalitis. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 719–722.
7. O'Keefe G, Rao N. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Survey of Ophthalmology* 2017; 62: 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal>
8. Read R, Holland G, Rao N, Tabbara K, Ohno S et al. revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Report of an International Committee on Nomenclature. *AJO* 2001; 131(5): 647–652.
9. Robert N, Wong GWK, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 1: 1–41.
10. Silpa-archa S, Silpa-archa N, Preble J, Foster S. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 809–819. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.04.001>
11. Street D, Sivaguru A, Sreekantam S, Mollan S. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Pract Neurol* 2019; 19: 364–367. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002152>. Epub 2019 Mar 19.
12. Szepessy Zs, Benyó F, Farkas A, Sándor G, Nagy ZZs. Vogt-Koyanagi-Harada-betegség új terápiás lehetősége a szemészetben. *Esetismertetés. Szemészet* 2019; 156: 269–274.
13. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group – Jabs DA, Denniston AK, Dick AD, Dunn JP, et al. Classification criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *American Journal of Ophthalmology* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.03.036>

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Kovács Szabina Gertrúd, 1125 Budapest, Diós árok 1–3. 15. épület
E-mail: szabina.kovacs91@gmail.com

In memoriam professor dr. Rácz Péter az MTA doktora (1936. június 12.–2021. szeptember 26.)



Rácz Péter 1936. június 12-én született Budapesten. Édesapja tanár, majd pénzügyi főtanácsos volt. Iskoláit Pécsen végezte, ott érettségizett, majd 1960-ban a Pécsi Orvostudományi Egyetemen summa cum laude orvosi diplomát szerzett. Már orvostanhallgatóként bekapcsolódott a – korábban Szombathelyen dolgozó – híres *Romhányi György* patológiai tanszékének, valamint *Boros Béla* professzor munkájába, akinek meghívására, a szemklinikán kezdte pályafutását, ahol 1964-ben szemészeti szakképzettséget szerzett.

1974-ben megnősült, felesége testnevelés-biológia szakos tanárnő, NB I-es kézilabdázó, aki később a szövést és foltvarrást (patchwork) művészi fokra emelte, kiállításokat tartott. Fiúk, Gergely 1976-ban született, hat nyelven beszél, számos egyetemen diplomázott, szép karriert futott be, jelenleg egy chilei csillagvizsgáló menedzsmentjében dolgozik. Rácz doktor élete végéig harmonikus házasságban (47 évig) élt feleségével, aki halálos betegsége során is fáradhatatlanul önfeláldozó ápolójának bizonyult.

Klinikai és elméleti tudományos tevékenységét a Pécsi Szemklinikán kezdte, majd 1981-től 2002. március 15-ig, mint osztályvezető főorvos, majd 2019-ig, mint tudományos tanácsadó a Szombathelyi Markusovszky Kórházban folytatta. Működésének egyes témakörei: intraocularis és intraorbitális betegségek UH- és CT-diagnosztikája, oftalmoneurológiai esetek tanulmányozása, a von Hippel–Lindau-betegség szemészeti manifesztációja, az amaurosis fugax kóroktana. Argon-lézer és Nd-Yag lézerkezeléssel szerzett tapasztalatok különböző szembetegségek esetén, a mikroelemek szerepe az öregkori katarakta képződésében, a víz állapota a szemlencsében, a glaukóma kezelésében mai napig használatos latanaprost, második és harmadik fázisú klinikai vizsgálataiban vett részt.

Tudományos munkássága eredményeként 1980-ban az orvostudományok kandidátusi (POTE) fokozatát szerezte meg, majd 1985-ben címzetes egyetemi docens (POTE), kiváló szakmai és tudományos munkássága

alapján 1996-ban egyetemi magántanárrá (POTE) habilitálták. Azon kevesek közé tartozott, aki a Markusovszky Megyei Kórházban dolgozva, 2002-ben a MTA doktora címet is elnyerte.

Az SHIOL alapító tagja, a Szemorvostársaság vezetőségének, a Szemész Szakmai Kollégiumnak, az Európai Nemzetközi Szemész Tudományos társaságnak évtizedekig tagja volt, ugyanígy a Lens Research (New York), és az Ophthalmic Research (Bonn), továbbá a Szemészet szakfolyóirat szerkesztőbizottságának is. Ugyancsak tagként vett részt a Vas megyei Regionális Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság, a Tudományos Minősítő Bizottság és az MTA Vas Megyei Tudományos Társaság munkájában.

Rácz professzor tudományos érdeklődése szerteágazó volt, szinte az egész szemészet ismeretkörére kiterjedt. Számos szakmai cikke mellett a Vasi Szemlébe is írt, szakmai kongresszusokon elhangzott előadásait felvilágosító előadásokkal egészítette ki. Figyelemre méltó témájú könyvei (a Biblia vagy/és a képzőművészet szemészeti kapcsolatai) országos, sőt nemzetközi viszonylatban is különlegességnek számítottak. Londonban, Grazban, Németországban, Svájcban és az Egyesült Államok több helyén tanulmányutakon vett részt, vendégelőadó volt. Szakmai munkája mellett részt vett a Keresztény Egészségügyiek Dr. Batthyány Strattmann Társaság munkájában is.

Szakmai tudásán kívül a kultúra széles területén (zene, képzőművészet stb.) is otthon volt, zongorázott, a zeneművészeti szakiskolát is elvégezte. A Bibliát jól ismerő vallásosság és istenhit jellemezte, hite mellett a rádióban is tanúságot tett. Szabadidejében szívesen sportolt, főleg a teniszt kedvelte.

Munkáját számos kitüntetéssel ismerték el: 1998-ban Batthyány–Strattmann László-díj, 2004-ben Pető Ernő-emlékplakett, 2005-ben Pro Sanitate Savariae Életműdíj, 2009-ben SHIOL-emlékérem, 2011-ben Schulek Vilmos-emlékérem, 2012-ben István Lajos Életműdíj, 2016-ban Hirschler Ignác-emlékérem.

Barátja, Széll Kálmán professzor szavaival búcsúzunk Rácz Pétertől. „Orvostársaival és munkatársaival szemben nyílt, egyenes, baráti hangot, udvariasságot, segítőkészséget és ritka szerénységet tanúsított. Volt érzéke a humorhoz is. Szinte mindenkit barátként kezelt, közszeretnek és köztiszteletnek örvendhett. Élete nem csupán a sikerek diadalútja volt. Őt magát is megtámadta a betegség, s többször is a halál torkában volt, de erős akarata győzött. Szürke emnenciásként – amíg egészsége engedte – tudományos tanácsadóként bejárt dolgozni, ami nála nem a munkát, hanem személyéhez szinte hozzánőtt hivatása magasztos továbbélését jelentette. Rácz Péter fája

nem várta meg az őszi levelek hullását, velük együtt borult az anyaföldre. Magával sodorta a színesedni kezdő őszi leveleket, a szintén mulandó tudományos irodalmi eredményeit. Ám ezek egy ideig tovább színesednek, szépülnek, a kidőlt anyafa sem vész kárba, hanem lassan szakterületének állományába épül, benne tovább él. Ekként nem az őszi elmúlást, hanem az örök, továbbélő új tavaszt (az örökkévalóságot) jelképezi.”

Nyugodjék békében!

Dr. Bátor György

Dr. Bögi Júlia (1936–2021)



A Mária utcai Szemklinika ikonikus adjunktusa, *Bögi Júlia* elhunyt.

A mosonmagyaróvári piarista gimnáziumban érettségizett, ezt követően nyert felvételt a budapesti Semmelweis Egyetem Általános Orvoskarára. A végzést követően az akkori II. sz. Szemészeti Klinikára jelentkezett, ahol a legendás igazgató, *Nónay professzor* azonnal felvette. Rajongva szerette *Nónayt*, hosszú időt töltött el mellette. Mindent megtett, hogy *Nónay* emléke, az általa képviselt értékrend fennmaradjon. Évtizedeken keresztül volt a klinika tanulmányi felelőse. Min-

denkihez nagy empátiával fordult nehéz helyzetekben. *Salacz professzor* idején igazgatóhelyettesként segítette a klinikai munkát. A II. Szemklinika történetéről írt könyve, *Grósz Emilről* megjelent monográfiája rendkívül igényes, hiánypótló, maradandó kordokumentum-összefoglalók. Kedves, elegáns, érzékeny, szeretetre méltó egyénisége hiányozni fog.

Dr. Nagy Zoltán Zsolt
egyetemi tanár, igazgató

Dr. Récsán Zsuzsanna
egyetemi docens

In memoriam Nagy Ágnes (1944–2021)



Búcsúzunk barátunktól és kollégánktól, *Nagy Ágnes*től, a Bajcsy-Zsilinszky Kórház volt főorvosától.

Szemész családba született. Édesapja *Nagy Ferenc*, 1939-től a Mária utcai Szemészeti Klinika megbecsült és tisztelt munkatársa – adjunktusa, majd docense, nyugdíjazása után pedig tudományos tanácsadója – volt.

Nagy Ágnes pályájának kezdete is a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Szemészeti Klinikájához kötődik. 1969–77 között – bár a Fővárosi Tanács Balassa János Kórház és Rendelőintézetei állományában volt – a klinikán dolgozott gyakornokként, sőt az azt követő 5 évben is hetente egy szakmai napot ott töltött. Így az „általános” szemészeti ismereteken túl a gyermekszemészetben és a plasztikai sebészetben is elmélyedhetett.

A klinikán kapta meg azokat a biztos alapokat, amelyek miatt 1982-ben *Váry István* meghívta, dolgozzék vele és segítse munkájában a Bajcsy-Zsilinszky Kórház frissen induló Szemészeti Osztályán, amelynek szakmai profilját nagyon gyorsan széleskörűvé tették.

1986-tól az osztály vezetését átvevő, és azt nagy ívű,

a legújabb trendeket követő pályára helyező *Bencsik Rózsa* támaszkodhatott kiemelkedő emberi kvalitásaira, biztos szakmai tudására, amely utóbbit mindig az újdonságokra nyitottan fejlesztettek tovább. Így ásta bele magát az ultrahang-diagnosztikába és a szürkehályog-sebészet újdonságaiba is. Főorvosként, a Bajcsy-Zsilinszky Kórházból ment nyugdíjba, de az unokákkal gyarapodott családja körüli elfoglaltsága mellett is még évekig folytatta szemészeti tevékenységét.

Nagy Ágnes jelenség volt. Derűs, szelíd, megnyugtató lénye mögött élénk ész, biztos értékítélet és nagyon jó humor húzódott meg, a körülötte folyó élet visszáságait is a jóindulatán átszűrve élte meg és viselte el. Áradt belőle a szeretet, a türelem, a megértés és a béke. Bár csendes és visszafogott volt, az őt körülvevő pozitív aura mindenkire hatott és lefegyverző volt. Áldás volt vele együtt lenni – munkatársaknak, betegeknek, barátoknak egyaránt.

Köszönjük, hogy velünk voltál!

Dr. Kerényi Ágnes

Dr. Fülöp Dóra (1987–2021)

Dr. Fülöp Dóra a dunajvárosi Szent Pantaleon Kórház szemészeti osztályának rezidense 2021. október 10-én méltósággal viselt krónikus betegség következtében elhunyt.

Dr. Fülöp Dóra 1987. március 15-én született Kiskunmajsán. 2016 júniusában a Szegedi Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát. 2016 szeptemberében kezdett dolgozni a szemészeti osztályon.

GYakorlatra Budapestre, a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájára járt. Kevés időt töltött kórházunkban, de vidám optimista természete nyomot hagyott az osztály életében. Emlékét kegyelettel és tisztelettel őrizzük meg.

Dr. Kiss Károly főorvos