

Tartós immunonephrológiai gondozásban részesült lupus nephritis betegek hosszú távú kezelési eredményei

Polner Kálmán dr.¹ ■ Arányi József dr.² ■ Braunitzer Henrik dr.²
Kaszás Ilona dr.³ ■ Haris Ágnes dr.⁴

¹Szent Margit Kórház, Taraba István Művese Állomás, Budapest

²Szent Margit Kórház, II. Belgyógyászat, Nephrológia és Gasztroenterológia Osztály, Budapest

³Szent Margit Kórház, Patológia Osztály, Budapest

⁴Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet,
I. Belgyógyászat, Nephrológia és Gasztroenterológia Osztály, Budapest

Bevezetés: A systemás lupus erythematosus (SLE) legsúlyosabb manifesztációja a lupus nephritis, melynek kialakulása és az immunosuppresszív kezelés eredményessége alapvetően meghatározza a betegek életkilátását és életminőségét.
Célkitűzés: Retrospektív obszervációs vizsgálatunk célja a Szent Margit Kórház Immunonephrológiai Ambulanciáján lupus nephritis miatt tartósan gondozott betegek hosszú távú kezelésének értékelése volt.

Eredmények: Vizsgálatunkban az 1997. december 1. és 2019. április 30. között gondozott lupus nephritis betegek adatait elemeztük. A 73 betegnél (akik $33,7 \pm 15$ évesek, 82% nő, 18% férfi, a megfigyelési idő középértéke 119 hó [szélsőértékek 3–264]) a lupus nephritis diagnosztizálásakor a betegek nagy részében jelentősen beszűkült vesefunkciót észleltünk, az eGFR 68 [7–120] ml/min, a proteinuria 2800 [23–16812] mg/nap volt; 10 fő akutan hemodialízis-kezelésre szorult. A 68 főnél elvégzett vesebiopszia eredménye 55 főnél proliferatív, 6 betegnél membranós lupus nephritist igazolt. Kombinált immunosuppresszió alkalmazásával 50 esetben komplett, 21 betegnél részleges remissziót sikerült elérni; 28 főnél egy vagy több alkalommal relapsus jelentkezett. Kettőn már a gondozásba kerülésükkor krónikus dialízisre szorultak, emellett 3 betegnél a vesefunkció hosszú távon végstádiumú veseelégtelenségig progrediált. A többiek veseműködése stabilizálódott, közel normálissá váltak a SLE aktivitását jelző SLEDAI-pontszám, a komplement- és immunleletek.

Következtetések: A lupus nephritis kombinált indukciós és elhúzódóan alkalmazott fenntartó immunosuppresszióval megfelelően kezelhető, a betegség progressziójának megakadályozásához azonban tartós gondozás szükséges, nephrológus-immunológus együttműködésével. Az alapbetegség többszervi manifesztációjának és az immunosuppresszió potenciális szövődményeinek kivédésére az ellátó teamnek magában kell foglalnia mindazon szakembereket, akik hozzájárulhatnak a komplex ellátást igénylő betegek állapotának javulásához. Célszerű, hogy a lupus nephritis betegek gondozását és az együttműködő team vezetését nephrológus irányítsa.

Orv Hetil. 2020; 161(31): 1293–1301.

Kulcsszavak: systemás lupus erythematosus, lupus nephritis, glomerulonephritis, nephrosis syndroma, immunosuppresszió

Outcome of patients with lupus nephritis under long-term immunonephrological care

Introduction: Lupus nephritis is the most severe complication of systemic lupus erythematosus (SLE), its development and the effectiveness of immunosuppressive therapy substantially influence patients' quality of life and survival.
Aim: In this retrospective observational investigation, the long term-outcome of patients with lupus nephritis, followed at the St. Margit Hospital Immunonephrological Outpatient Clinic, was evaluated.

Results: Between 1997 December 1 and 2019 April 30, 73 patients (age 33.7 ± 15 years, 82% female, 18% male) were under care with median observation of 119 [between 3–264] months. At diagnosis, eGFR showed 68 [7–120] ml/min, proteinuria was 2800 [23–16812] mg/day; 10 patients needed dialysis treatment acutely. Renal biopsy,

performed in 68 patients, proved proliferative lupus nephritis in 55 and pure membranous lupus nephritis in 6 patients. Administering combined immunosuppressive therapy, complete remission was achieved in 50 and partial remission in 21 cases; one or repeated relapses developed in 28 subjects. Two patients, by the time they got under our care, had already required chronic dialysis, and in the long term, three more patients progressed to end-stage renal disease requiring renal replacement therapy. Renal function stabilized in all other participants, clinical activity of SLE, SLEDAI score, complement levels and immunoserology results improved significantly.

Conclusions: Lupus nephritis can be effectively treated by combined induction and prolonged maintenance immunosuppression, but to prevent progression of the disease, long-term care is necessary by co-operation of nephrologist and immunologist. To provide adequate prevention and therapy of the SLE's multiorgan involvement and also the potential complications of immunosuppression, multidisciplinary team is needed with all specialists who may facilitate these patients' complex care. For the long-term management of patients with lupus nephritis, the nephrologists have to be responsible, and the multidisciplinary teams also have to be under their direction.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, immunosuppression

Polner K, Arányi J, Braunitzer H, Kaszás I, Haris Á. [Outcome of patients with lupus nephritis under long-term immunonephrological care]. *Orv Hetil.* 2020; 161(31): 1293–1301.

(Beérkezett: 2020. március 24.; elfogadva: 2020. április 16.)

Rövidítések

ANCA = antineutrophil citoplazmikus antitest; anti-dsDNS = (anti-double stranded DNA antibody) kettős szálú DNS elleni antitest; DNS = dezoxiribonukleinsav; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta; EULAR = (European League Against Rheumatism) Európai Reumaellenes Liga; GFR = (glomerular filtration rate) glomerulusfiltrációs ráta; HD = hemodialízis; Hgb = hemoglobin; ISN/RPS = (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) Nemzetközi Nephrologiai Társaság/Vesepatológiai Társaság; ISU = immunszuppresszív; LN = lupus nephritis; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (az OEP jogutódja); OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; SLE = (systemic lupus erythematosus) szisztémás lupus erythematosus; SLEDAI = (systemic lupus erythematosus disease activity index) a szisztémás lupus erythematosus betegség aktivitási indexe; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A systemás lupus erythematosus (SLE) leggyakrabban fiatal nőket érintő, sokszervi manifesztációval járó autoimmun betegség [1]. Veseérintettség a betegek 50–75%-ában kialakul, a legtöbbször a SLE diagnózisának felállítását követő hónapokban–években manifesztálódik, de előfordul, hogy a beteg még meg nem állapított, egyéb klinikai jelekkel alig rendelkező SLE-vel és már kialakult vesekárosodás tüneteivel keresi fel orvosát. Néhány évtizede, hatékony terápiás lehetőségek nélkül, a SLE egyik legveszélyesebb szervi manifesztációjaként jelentkező súlyos nephrosis vagy progrediáló veseelégtelenség nem egyszer a betegség halálos szövődményét jelentette.

A lupus nephritis (LN) klinikumára glomerulonephritis vagy nephrosis képe jellemző [2, 3]. Típusos a proteinuria megjelenése, amelyet gyakran microhaematuria kísér. A korai szakban a GFR legtöbbször a normális tar-

tományon belüli, későn diagnosztizált vagy nem megfelelően kezelt esetekben azonban a GFR fokozatosan vagy rapidan csökken, akár súlyos vesekárosodás, végstádiumú veseelégtelenség is kialakulhat. A betegségre jellemző, hogy az immunszuppresszív (ISU-) terápiával elért remissziót magas arányban, irodalmi adatok alapján 25–50%-ban ismétlődő relapsusok komplikálják [3, 4]. Relapsusok kapcsán tovább károsodhat a veseműködés, növekszik a veseelégtelenség rizikója. Végstádiumú veseelégtelenség kialakulásával napjainkban is számolni kell, ez a betegek mintegy 10%-ában következik be [4, 5].

A betegség kimenetelét a megfelelően megválasztott ISU-terápia alapvetően meghatározza [6–8]. Az immunszuppresszió alapját a kortikoszteroid képezi, amelyet proliferatív LN-ben és nephrosissal járó membranous LN-ben kombinációban kell alkalmazni. Klasszikus szerünk, a ciklofoszfamid mellett újabb gyógyszerek is rendelkezésünkre állnak, mint a mikofenolát, a ciklosporin és a rituximab. Bár ezek birtokában a kimenetelt az elmúlt években nagyban javítani lehetett, napjainkban is találkozunk terápiarezisztens esetekkel [9]. Vizsgálatunk célja kombinált ISU-terápiás protokollunk és tartós gondozásunk hatékonyságának áttekintése, betegeink hosszú távú kezelésének értékelése volt. Nephrologiai központunk 21 éves tapasztalatainak összefoglalásával arra kívánjuk felhívni a figyelmet, hogy a LN megjelenése és kimenetele milyen jelentős mértékben változtatja meg a betegek életminőségét és további sorsát.

Módszer

Retrospektív megfigyeléses vizsgálatunkban a Szent Margit Kórház Immunonephrologiai Ambulanciáján 1997. december 1. és 2019. április 30. között gondozott LN-betegek adatait elemeztük.

A vizsgálatba minden olyan, 18–80 év közötti, rendszeresen gondozott krónikus LN-beteget bevontunk, aki hozzájárult az adatgyűjtéshez és az eredmények anonim módon történő publikálásához. A demográfiai adatok és a vesebiopsziás eredmények mellett meghatároztuk a betegeknek a gondozásunkba kerülésükkor és a megfigyelési időszak végén dokumentált rutin laboratóriumi leleteit, a proteinuria mértékét és az immunológiai eredményeket (a komplementek, az antinukleáris antitestek, az antikardiolipin-antitestek és az ANCA szintjeit). Kiszámítottuk a betegség szisztémás aktivitását jelző SLEDAI-pontszámot (a pontszám SLE okozta, újonnan kialakult, központi idegrendszeri eredetű neurológiai tünetek, pszichózis, heveny retinalis exsudatio, vérzés, opticus neuritis vagy vasculitis esetén 8-8 pont, arthritis, myositis, akut vesekárosodásra utaló vizeletleletek esetén 4-4 pont, bőrküütés, alopecia, nyálkahártyafekélyek, pleuritis, pericarditis, alacsony komplement- vagy magas anti-dsDNS-értékek esetén 2-2 pont, láz, thrombocytopenia, leukopenia kialakulásakor 1-1 pont összeadásával számítható ki). Összegeztük az alkalmazott indukciós és fenntartó ISU-terápiát, meghatároztuk a részleges és komplett remisszió, illetve a relapsusok gyakoriságát, a dialízisszükségletet, az exitus bekövetkeztét és okát, valamint a súlyos szövődmények előfordulását. Súlyos infekción a kórházi ellátást igénylő fertőzéseket értettük. Vizsgáltuk a iatrogén leukopenia, a súlyos osteoporosis, a szteroiddiabetes és a thrombosisok gyakoriságát. A vese szövettani értékelést vesepatológusaink a korai években a WHO-klasszifikáció alapján, 2004-et követően az ISN/RPS 2003. évi osztályozása alapján [10] végezték (1. táblázat).

Komplett remissziót akkor állapítottunk meg, ha a szérumkreatinin-szint mérséklődött vagy stabilizálódott, a vizeletüledékben nem volt aktivitásra utaló microhaematuria vagy cylindruria, és a proteinuria napi 500 mg alá csökkent. Részleges remissziót stabil szérumkreatinin és inaktív vizeletüledék, de 500 mg-ot meghaladó proteinuria esetén diagnosztizáltunk [4].

1. táblázat | A lupus nephritis ISN/RPS szerinti 2003. évi osztályozásának rövid összefoglalása

I. csoport	Minimális mesangialis lupus nephritis
II. csoport	Mesangialis proliferatív lupus nephritis
III. csoport	Fokális lupus nephritis
IV. csoport	Diffúz szegmentális vagy globális lupus nephritis
V. csoport	Membranosus lupus nephritis*
VI. csoport	Előrehaladott szklerotizáló lupus nephritis

*Kombinált membranosus és proliferatív jelekkel bíró glomerularis elváltozások esetén mindkettőt diagnosztizálni kell (V. + III. vagy V. + IV.)

ISN/RPS = Nemzetközi Nephrologiai Társaság/Vesepatológiai Társaság

Betegeinket a LN aktív szakaszában 2–4 hetente, a fenntartó immunszuppresszió során az állapotuktól, vesefunkciójuktól függően 1–3 havonta, tartós remisszió esetén félévente ellenőriztük.

A kutatást a Szent Margit Kórház Intézeti Kutatásügyi Bizottságának engedélyével végeztük. A statisztikai analízis a SPSS 25.0 statisztikai szoftvercsomag (IBM, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok) alkalmazásával készült, az eredményeket normáloszlás esetén az átlag ± szórással, egyéb esetekben a közép- és szélsőértékek megadásával dokumentáltuk.

Eredmények

Immunonephrologiai szakambulanciánkon 1997 és 2019 között LN miatt 73 beteg részesült tartós gondozásban, a megfigyelési időszak középértéke 119 [szélsőértékek 3–264] hónap volt. A 60 nő és 13 férfi esetében a SLE 30,4 ± 14 éves korban jelentkezett, a LN átlagosan 3,3 évvel később került felismerésre. A betegeknek a gondozásunkba kerülésükkor dokumentált demográfiai és klinikai adatait a 2. táblázat tartalmazza. A SLEDAI-pontszám igen magas értéke magas betegségaktivitást, sokszervi érintettséget igazolt. A LN proteinuria, haematuria, több esetben vesefunkció-romlás alapján felállított diagnózisát a vesebiopszia szövettani vizsgálatával erősítettük meg. A biopsziát csak 5 betegnél mellőztük, ennek indoka 1 betegnél szoliter vese volt; 3 esetben, a betegek kérését is figyelembe véve, az enyhe (500 mg/nap alatti) proteinuria, az aktív vizeletüledék hiánya és a normális GFR alapján kombinált immunszuppressziót nem igénylő enyhe LN-t (I. vagy enyhe II. osztály) véleményeztünk. Egy beteg évekkor korábban, már a diagnózis felállításakor végstádiumú veseelégtelen volt és dialízisre szorult, később vesetranszplantáción esett át, majd 10 év múlva vesefunkció-romlás miatt ismét dialízisprogramba került. Ezt követően a dialízis melletti relapsus

2. táblázat | Betegeink demográfiai adatai és vesekárosodásuk

Életkor a SLE megállapításakor (év)	30,4 ± 14
Életkor a LN megállapításakor (év)	33,7 ± 15
Nemi megoszlás	60 nő/13 férfi
Gondozásunk időtartama (hónapok)	119 (3–264)
A LN szövettani osztályai, 68 fő (az egyes osztályokba tartozó betegek száma)	II. osztály: 7 III. osztály: 11 IV. osztály: 43 V. + III. osztály: 1 V. osztály: 6
Glomerularis félhold képződésével járó szövettani forma (betegek száma)	21
Az akut HD-t igénylő betegek száma a LN diagnosztizálásakor	10

HD = hemodialízis; LN = lupus nephritis; SLE = szisztémás lupus erythematosus

kapcsán került gondozásunkba, ekkor a beavatkozás magas rizikója miatt mellőztük a biopsziát.

A szövettani eredmény alapján 11 beteg a III., 43 a IV., 1 pedig az V. + III. osztályba tartozott, azaz proliferatív LN 55 esetben volt igazolható. Hat betegnél találtunk tisztán membranosis LN-t (V. osztály), 7-en tartoztak a LN II. szövettani csoportba. A vesefunkció és a klinikai eredmények alakulását – a szakirodalmi ajánlásokat követve – ’proliferatív LN’, illetve ’membranosis LN’ csoportosításban értékeljük [2].

A ’proliferatív LN’ csoportban a vesefunkció a gondozásunk kezdetén jelentősen beszűkült, a szérumkreatinin átlaga 172 $\mu\text{mol/l}$, az eGFR 60 ml/min volt (közép- és szélsőértékek: kreatinin 127 [49–636] $\mu\text{mol/l}$, eGFR 55 [7–120] ml/min). Minden betegnél kimutatható volt microhaematuria és proteinuria, ez utóbbi mennyisége 3237 [260–16812] mg/nap. A vizeletfehérje-kiválasztás a betegek 33%-ában nephroticus mértéket ért el. A csoport szérumalbumin-átlaga 29 ± 7 g/l, a Hgb $10,9 \pm 2$ g%, a C3-as komplement $0,61 \pm 0,3$ g/l volt, és az anti-dsDNS értéke jelentősen meghaladta a normáltartomány felső határát (33 [2–100] U/ml). Akut glomerulonephritis zajlását jelezte a vérnyomás magas értéke is (3. táblázat). A vesebiopszia szövettani értékelése a proliferatív LN-t jellemző hisztológiai eltérések között 21 betegben a legsúlyosabb, glomerularis félholdas elváltozásokat is igazolt. A diagnózis időpontjában 10 betegnél olyan súlyos, heveny vesefunkció-romlást észleltünk, hogy akut hemodialízis (HD)-kezelést kellett végezni, amely a későbbiekben az ISU-terápia mellett javuló vesefunkciók alapján elhagyhatóvá vált. (További 2 beteg már hosszabb ideje fennálló, végstádiumú veseelégtelenséggel került hozzánk, ők a továbbiakban is vesepótló kezelésre szorultak.)

Tisztán membranosis, proliferatív jelek nélküli LN 6 betegnél volt kimutatható. Ebben az alcsoportban az igen jelentős proteinuria (4337 [1145–9787] mg/nap) és hypalbuminaemia (28 ± 9 g/l) dominált, a szérumkreatinin (átlag 102, közép- és szélsőértékek 69 [61–249] $\mu\text{mol/l}$) és az eGFR (átlag 88, közép- és szélsőértékek 95 [23–120] ml/min) kevésbé tért el a normálistól, mint azt a proliferatív LN alcsoportjának betegeinél tapasztaltuk. Enyhébbnek bizonyult az anaemia, a hypertonia, a C3-as komplement csökkenése és az anti-dsDNS emelkedése is (3. táblázat).

Az ISN/RPS 2003. évi LN-osztályozása alapján a II. csoportba 7 beteget soroltunk. Bár a szövettani elváltozás kevésbé súlyos képet jelzett, a csoport 2 betegénél jelentősen (eGFR 35 és 39 ml/min), két esetben mérsékelt beszűkült vesefunkciót (eGFR 64 és 67 ml/min) találtunk. A magas SLEDAI-pontszám ($17,9 \pm 7$) jelentős szisztémás betegségaktivitást igazolt. Szövettani vizsgálattal I. vagy VI. osztályú LN-betegünk nem volt.

Az indukciós ISU-kezelés minden betegnél tartalmazott kortikoszteroidot, amelyet súlyos klinikai kép esetén, a betegek 73%-ában, 3 egymást követő napon, napi 500–1000 mg intravénás bolusban (átlag 598 ± 241 mg)

3. táblázat | Laboratóriumi és klinikai adatok a betegek gondozásunkba kerülésekor, a szövettani eredmények alapján csoportosítva

	Összes beteg* (n = 73)	LN II. (n = 7)	Proliferatív LN (III. + IV. + V. + III.) (n = 55)	Membranosis LN (V.) (n = 6)
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$) középérték (tartomány)	95 [49–636]	90 [70–177]	127 [49–636]	69 [61–249]
eGFR (ml/min) középérték (tartomány)	68 [7–120]	67 [35–110]	55 [7–120]	95 [23–120]
Proteinuria (mg/nap) középérték (tartomány)	2800 [23–16812]	1000 [142–2800]	3237 [260–16812]	4337 [1145–9787]
Albumin (g/l) átlag \pm SD	31 ± 8	38 ± 8	29 ± 7	28 ± 9
Hgb (g%) átlag \pm SD	$11,0 \pm 2$	$11,2 \pm 3$	$10,9 \pm 2$	$11,1 \pm 2$
Szisztolés RR (Hgmm) átlag \pm SD	142 ± 26	129 ± 17	145 ± 27	137 ± 24
Diasztolés RR (Hgmm) átlag \pm SD	86 ± 12	80 ± 8	88 ± 13	83 ± 9
C3 (g/l) átlag \pm SD	$0,68 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$	$0,61 \pm 0,3$	$0,78 \pm 0,25$
C4 (g/l) átlag \pm SD	$0,12 \pm 0,2$	$0,18 \pm 0,16$	$0,12 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,07$
anti-dsDNS (U/ml)** középérték (tartomány)	29 [0–182]	25 [9–182]	33 [2–100]	10 [1–22]
SLEDAI-pontszám*** átlag \pm SD	$19,0 \pm 6$	$17,9 \pm 7$	$19,9 \pm 6$	$17,2 \pm 6$

*5 betegnél nem végeztünk vesebiopsziát, az ő eredményeik csak az „Összes beteg” oszlopban szerepelnek

**Normálérték 0–6 U/ml

***Normálérték 0

anti-dsDNS = kettős szálú DNS elleni antitest; eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; Hgb = hemoglobin; LN = lupus nephritis; RR = vérnyomás; SD = standard deviáció; SLEDAI = a szisztémás lupus erythematosus betegség aktivitási indexe

adtunk, majd ezt *per os* napi 1 mg/tskg adaggal folytattuk. Az enyhébb esetekben elegendőnek találtuk a *per os* szteroidadagolást, amit a legtöbbször 1 mg/tskg adagban indítottunk, majd havonta fokozatosan csökkentve 5–6 hónap alatt értük el a fenntartó, napi 4 mg-ot. Minden beteg kombinált immunszuppresszióban részesült; a kortikoszteroidot 60 betegnél (82%) havonta alkalmaz-

zott iv. bolus ciklofoszfamidral egészítettük ki, testsúlytól és állapottól függően 600–1000 mg kezdő dózisban, amit a hatástól és az esetleges mellékhatástól függően havi 400–800 mg-mal folytattunk (átlag 633 ± 108 mg, $10,4 \pm 2$ mg/tskg), és a hólyagkárosodás megelőzése érdekében minden esetben mesznavédelemben adtuk. Protokollunk szerint ezt 6 alkalommal ismételtük, ettől csak kivételes esetekben tértünk el. A 18, klinikailag leg-súlyosabb, gyors progressziójú, szövettanilag gyakran félholdas LN-es betegnél plazmaferézis-kezelést is végeztünk, naponta vagy másnaponta, összesen 5 alkalommal. A betegek 15%-ában, enyhébb manifesztáció alapján, a szteroidot azatioprinnal kombináltuk; két, LN II. osztályú beteg szteroid-monoterápiát kapott.

A fenntartó terápia alacsony dózisu kortikoszteroidot tartalmazott – naponta vagy másnaponta 4 mg metilprednizolont –, amelyet 55%-ban azatioprinnal egészítettük ki. A szteroid mellé 9 beteg (12%) mikofenolát-mofetil kapott, 23 esetben (32%) ciklosporint tartalmazott a fenntartó immunszuppresszió. A betegek nagyobb hányada a betegség hosszas lefolyása, relabáló jellege miatt az évek során váltakozva többféle ISU-terápiában is részesült. Súlyos relapsus kialakulásakor az indukciós immunszuppressziót ismételtük, azaz szteroidot és ciklofoszfamidot adtunk, enyhébb relapsusnál, továbbá magas ciklofoszfamid kumulatív dózis esetén szteroid és ciklosporin, illetve mikofenolát alkalmazásával. A ciklosporin a gyógyszer szérumszintjének meghatározása alapján dozíroztuk.

Terápiánk mellett 50 betegnél sikerült komplett, 21 esetben részleges remissziót elérni, azonban 28 betegnél egy vagy több alkalommal major relapsus jelentkezett, ami az indukciós immunszuppresszió ismétlését tette szükségessé. A megfigyelési időszak végén dokumentált laboratóriumi eredményeket a 4. táblázat tartalmazza. Az 5, veseótló kezelést igénylő beteg kivételével (ld. alább) a szérumkreatinin- és eGFR-értékek a hosszú megfigyelési időszak ellenére sem a proliferatív, sem a membranosus LN csoportjában nem romlottak. Jelentősen mérséklődött a proteinuria, normalizálódott a szérumalbumin, a vérnyomás, a vérkép, a SLEDAI-pontszám, és a legtöbb beteg immunleletei a normáltartományba kerültek. A LN II. osztályú betegek közül 2 főnél relapsus kapcsán súlyos komplikáció jelentkezett, melynek során jelentős vesefunkció-romlás következett be, dialíziskezelés azonban nem vált szükségessé.

Krónikus dialízis-programba 5 beteg került. Közülük ketten már a diagnózis idején HD-t igényeltek, esetükben a veseelégtelenség végstádiumúnak bizonyult. Egy betegünknel terápia-refrakter, végstádiumú veseelégtelenségig progrediáló diffúz proliferatív LN-szel szembe-sültünk. Ez a fiatal nőbeteg a gondozásba kerülésekor és a relapsusok kapcsán is a fenti terápiás sémákat kapta. Részleges remissziót el tudtunk ugyan érni, ám kezelésének 12 éve alatt több, egymást követő relapsus lépett fel, melyek kapcsán ismételt szteroidlökéseket, ciklofoszfamidot, ciklosporint, mikofenolátot, később 4 alkalom-

4. táblázat Laboratóriumi és klinikai adatok a gondozási időszak (119 hónap [3–264]) végén, a szövettani eredmények alapján csoportosítva

	Összes beteg* (n = 73)	LN II. (n = 7)	Proliferatív LN (III. + IV. + V. + III.) (n = 55)****	Membranosus LN (V.) (n = 6)
Kreatinin (μmol/l) középtérték (tartomány)	101 [55–758]	122 [78–281]	105 [55–758]	68 [56–216]
eGFR (ml/min) középtérték (tartomány)	63 [10–120]	38 [18–110]	60 [10–120]	115 [24–120]
Proteinuria (mg/nap) középtérték (tartomány)	273 [0–4452]	275 [80–2596]	370 [0–4452]	204 [55–1640]
Albumin (g/l) átlag ± SD	40 ± 5	36 ± 6	40 ± 5	45 ± 7
Hgb (g%) átlag ± SD	12,6 ± 2	11,7 ± 2	12,6 ± 2	12,5 ± 1,6
Szisztolés RR (Hgmm) átlag ± SD	123 ± 13	116 ± 18	124 ± 13	122 ± 13
Diasztolés RR (Hgmm) átlag ± SD	78 ± 8	72 ± 7	79 ± 8	76 ± 10
C3 (g/l) átlag ± SD	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,09 ± 0,3	1,19 ± 0,27
C4 (g/l) átlag ± SD	0,23 ± 0,14	0,28 ± 0,16	0,24 ± 0,1	0,13 ± 0,09
anti-dsDNS (U/ml)** középtérték (tartomány)	5 [0–100]	10 [0–100]	5 [1–96]	5 [2–33]
SLEDAI-pontszám*** átlag±SD	2,9 ± 4	1,1 ± 2	3,2 ± 5	2,2 ± 2

*5 betegnél nem végeztünk vesebiopsziát, az ő eredményeik csak az „Összes beteg” oszlopban szerepelnek

**Normálérték 0–6 U/ml

***Normálérték 0

****A krónikusdialízis-programba került betegek kreatinin- és eGFR-értékeit nem értékeltük

anti-dsDNS = kettős szálú DNS elleni antitest; eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; Hgb = hemoglobin; LN = lupus nephritis; RR = vérnyomás; SD = standard deviáció; SLEDAI = a szisztémás lupus erythematosus betegség aktivitási indexe

mal rituximabot adtunk, plazmacserét is végeztünk. A folyamatosan fenntartott kombinált immunszuppresszió ellenére remisszió csak átmenetileg volt elérhető; a legtöbbször extrém magas anti-dsDNS-szint ebben az időszakban nem normalizálódott, a komplementek a normálnál mindig alacsonyabbak voltak. Vesefunkciója fokozatosan romlott, és 12 év után dialízist kellett indítani,

mely mellett klinikai állapota teljes mértékben rendeződött, az immunaktivitás megszűnt. Napjainkban a fiatal nőbeteg édesanyjával élődonoros vesetranszplantációra készül. További 2 fiatal nőbetegünk krónikus veseelégtelensége terhességük kapcsán progrediált a végstádiumig. Mindkét fiatal nő a graviditást megelőzően is beszűkült vesefunkcióval rendelkezett, ám a fokozott rizikó ellenére ragaszkodtak a terhesség kiviseléséhez. A szülést követően egyiküknél dialízist kellett indítani, később vesetranszplantálták, a másikuk preemtív élődonoros vesetranszplantációban részesült. Sikeres második vesetranszplantációban részesült az a beteg is, aki a gondozásunkba kerülésekor már tartósan HD-re szorult. A graftja évek óta jól funkcionál, SLE-immunaktivitás nincs.

Szerológiai antifoszfolipid/antikardiolipin pozitivitás 25 betegnél, ANCA-pozitivitás 18 betegnél volt kimutatható, azonban klinikai tünetekkel járó antifoszfolipid-szindrómát csak 10, vasculitisre utaló tüneteket mindössze 5 betegnél találtunk. A SLE ezen komplikációi az alapbetegségnek a fentiekben bemutatott ISU-kezelésével rendeződtek.

A megfigyelési időszak során 7 beteg exitált, további 2 beteg sorsa ismeretlen. A hét exitus hátterében 3 esetben cardiovascularis esemény, 3 esetben infekció, 1 betegnél uteruscarcinoma állt. A szövődmények a legnagyobb számban infekciók voltak; súlyos fertőzés 26 betegnél (36%) jelentkezett, osteoporosis 18 főnél (25%) került megállapításra, iatrogén leukopenia 9 főnél (12%), szteroiddiabetes 6 betegben (8%) alakult ki. Vénás thrombosis 16 esetben (22%) diagnosztizáltunk, amelyeket sikeresen gyógyítottuk.

Megbeszélés

Retrospektív obszervációs vizsgálatunk alapján a LN széles spektrumú veseérintettséggel járó, de az esetek döntő hányadában megfelelően kezelhető betegségnek bizonyult. Betegeink sokszor előrehaladott stádiumban kerültek gondozásunkba, ami jelentősen befolyásolja a hosszú távú kimenetelt. A vesebiopszia az esetek 75%-ában a legsúlyosabb, proliferatív LN-t igazolt. A vese-funkció a diagnózis felállításakor a legtöbb betegben beszűkült volt, 12 beteg dialízisre szorult, és számos esetben a proteinuria is nephroticus mértéket ért el. Terápiánk mellett az akutan kialakult súlyos veseelégtelenség minden betegnél szanálódott, és a dialízis elhagyhatóvá vált. A hosszú távú, átlagosan csaknem 10 éves követés alatt sikerült biztosítanunk a veseműködés stabilizálódását, az egyéb klinikai és immuneredmények rendeződését. Kiemelt figyelmet érdemelnek a nephrosissal járó membranosis LN-es esetek is, amelyeknél a súlyos proteinuria okozta rizikótényezők és a késői vesekárosodás kivédésére szintén indokolt a kombinált immunszuppresszió. Tapasztalataink alapján szövődmények fenyegetik az enyhébbnek tartott, II. osztályú LN-es betegeket is, aminek magyarázata a legtöbbször

élethossziglan fennálló szisztémás betegség komplikációi és a szükségeszerű immunszuppresszió toxicitása is.

A szakirodalmi ajánlásokkal összhangban eredményeink is alátámasztják, hogy a proteinuria, haematuria, eGFR-csökkenés által valószínűsített LN osztályozása nem határozható meg vesebiopszia elvégzése nélkül, azaz a LN a rutinlabor- és immunleletek alapján nem klasszifikálható [3, 7]. A szövettani osztályozás meghatározása nélkülözhetetlen a helyes terápia megválasztásához és a prognózis meghatározásához. A proliferatív és nephroticus proteinuriával járó membranosis LN kezeléséhez kombinált immunszuppresszió szükséges [3, 4, 11–13], ennek alapeleme a kortikoszteroid, amelyet súlyos kórkép esetén iv. lökéskezelés formájában kell alkalmazni, majd *per os*, fokozatosan csökkentett dózisban adagolni. Szervkárosodás közvetlen veszélyével nem fenyegető esetekben a szteroidot elegendő *per os*, 1 mg/tskg kezdő dózisban adni, amelyet szintén fokozatosan redukálni kell, 4–6 hónap alatt elérve a fenntartó napi vagy másnapi 4 mg-ot.

Az indukciós ISU-készítmények kombinációjának első vonalbeli képviselője napjainkban is a ciklofoszfamid, melyet súlyos esetben 6 hónapon keresztül havi bolusinfúzió formájában javasolt alkalmazni. Kevésbé súlyos klinikummal járó LN-ben a ciklofoszfamid adható az Euro-Lupus protokollja szerint, ami alacsonyabb, fix dózisu, azaz 500 mg-os bolusokat jelent kéthetente, összesen 6 alkalommal [6]. Indukciós ISU-terápiára alkalmas a mikofenolát is [14–16], ez utóbbi azonban hazánkban LN esetén csak 'off-label' (indikáción túli) alkalmazásban adható. Az OGYÉI-jóváhagyás és NEAK egyedi finanszírozási támogatás elnyerése időigényes, ezért a szer elsősorban fenntartó terápiaként jön szóba. A mikofenolátot külföldi tanulmányok a ciklofoszfamiddal azonos hatékonyságúnak véleményezik, ugyanakkor mellékhatásprofilja előnyösebb, elsősorban a fertilitás megóvása szempontjából [17]. Mindezek alapján célszerű volna hazai gyógyszerészeti befogadása és a megfelelő finanszírozási támogatás elnyerése. A membranosis LN nephrosissal járó formájában is kombinált ISU-terápia szükséges, választhatók a fenti protokollok, de adható a szteroid mellé ciklosporin is [18, 19].

A refrakter LN a szakirodalmi adatok alapján is ritka [20]. Amennyiben a kórkép nem reagál szteroid- és ciklofoszfamidkezelésre, célszerű a szteroidot mikofenoláttal kombinálni. Második vonalbeli terápiaként szóba jön a ciklosporin is. Ezek eredménytelensége esetén rituximabkezelés kísérelhető meg [21–23]. Bár ez a szer LN-ben kevésbé hatékony a más szisztémás immunbetegségeknél elérhető eredményekhez képest, *Weidenbusch és mtsai* vizsgálatában rituximab alkalmazásával a „klasszikus” terápiára rezisztens LN-es esetek mintegy kétharmadában sikerült komplett vagy részleges remissziót elérni [9].

A legtöbb, LN miatt indukciós immunszuppresszióban részesített beteg kezelését a remisszió elérését követően fenntartó immunszuppresszióval kell folytatni,

amely a legtöbbször alacsony dózisú szteroid és azatioprin kombinációjával biztosítható [8]. Ez utóbbi szer helyett saját tapasztalataink alapján is kiváló választás a mikofenolát, illetve alternatívaként ciklosporin is adható [19, 24, 25].

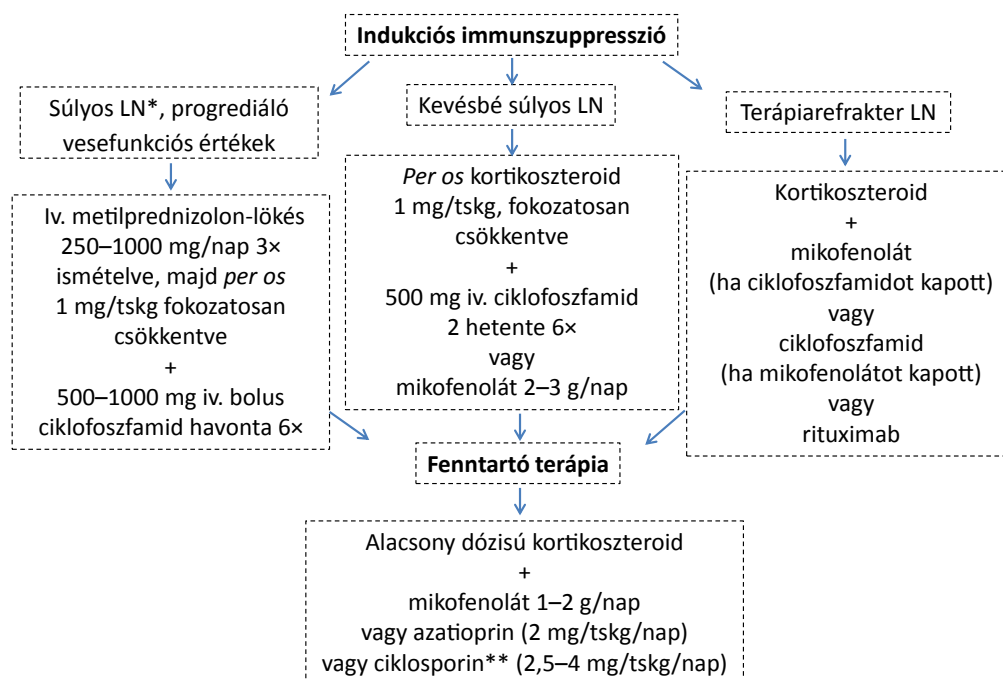
A SLE kezelésének legmodernebb irányelveit az EULAR (European League Against Rheumatism) 2019-ben publikált közleménye foglalja össze [26]. Az irányelv egyik újdonsága annak hangsúlyozása, hogy minden SLE-beteg számára javasolt adjuváns terápiaként hidroxiklorokint alkalmazni, amennyiben a szernek nincs ellenjavallata. A hidroxiklorokin hatékonyságát számos nemzetközi tapasztalat támasztja alá; javallata mellett hazai szerzők is állást foglaltak, mivel az több tanulmány eredménye alapján elősegíti a LN remisszióját, csökkenti a relapsusok gyakoriságát és a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását [27]. Mindezek alapján magunk is javasoljuk a hidroxiklorokin alkalmazását LN-ben, bár saját beteganyagunkban csak 19 beteg kezeléséhez adtunk adjuváns terápiaként antimaláriás szert (elsősorban klorokint), így tapasztalataink limitáltak. Ennek oka, hogy betegeink legtöbbször a LN jóval az antimaláriás készítmény hatékonyságának igazolása előtt került felismerésre és kezelésre.

Az EULAR felhívja a figyelmet arra is, hogy gondosan mérlegelni kell egy-egy ISU-készítmény terápiás hatékonyságát és toxicitását. Ennek gyakorlati jelentősége a súlyos és kevésbé súlyos LN elkülönítése és az utóbbi

esetében a ciklofoszfamid dózisának és kezelési időtartamának limitálása, az Euro-Lupus protokollja ajánlásának megfelelően. A proliferatív LN EULAR által 2019-ben javasolt, hazánkban is használatos terápiás algoritmusát az 1. ábrán foglaltuk össze. További szakmai érdekesség az utóbbi évek ázsiai populációban sikeres terápiás próbálkozása, a „multitarget” terápia, melyben a mikofenolátot takrolimusszal kombinálták. Terápiarefrakter, nephrosissal járó esetek kezelésében megkísérélhető a ciklosporin mikofenoláttal történő együttes alkalmazása is [26].

Az általunk gondozott betegek kezelésében, mivel a legtöbb beteg jelentős mértékű proteinúriával, haematuriával került hozzánk, és sok esetben az eGFR beszűkült vesefunkciót igazolt, a kortikoszteroid mellé a legtöbbször a nagy dózisú havi bolus ciklofoszfamidot tartalmazó terápiát alkalmaztuk. A fenntartó immunszuppressziót alacsony dózisú szteroiddal és többnyire azatioprinnal folytattuk (az utóbbit napi 50–75 mg dózisban adagolva). Az azatioprin inefektivitása vagy mellékhatások jelentkezése esetén kérvényeztük betegeink számára a mikofenolátot, vagy ciklosporint adtunk.

Bár a szteroid hosszú távú alkalmazása számos potenciális mellékhatás kialakulásával járhat, saját tapasztalataink alapján alacsony dózisú fenntartó metilprednizolon a legtöbb betegnél nélkülözhetetlen, teljes elhagyása csak kivételes esetekben válik lehetővé (saját betegeink közül



*Csökkenő eGFR, progresszív veseelégtelenség rizikója, félholdképződés a vesebiopsziás mintában

**Elsősorban nephroticus proteinuria, illetve mikofenolát-, azatioprinin-tolerancia esetén javasolt
A fentiek mellé hidroxiklorokint javasolt, amennyiben nincs ellenjavallata

1. ábra

A proliferatív lupus nephritis terápiás algoritmus az EULAR 2019. évi ajánlása alapján

eGFR = becslött glomerulusfiltrációs ráta; EULAR = Európai Reumaellenes Liga; LN = lupus nephritis

mindössze 4 esetben lehetett a szteroidot tartósan mellőzni).

A szakirodalmi adatok és saját tapasztalatunk is azt mutatja, hogy a rendelkezésre álló ISU-szerek kellően hatékonyak a remisszió biztosításához [4, 27–29]. Rendkívül fontos a terápiahűség, azaz a beteg számára előírt szerek pontos szedése. Fiatal nőknél gyakran ütközik nehézségbe a potenciálisan toxikus szerek szükségességének beteg általi elfogadtatása. Vitathatatlan, hogy maga az ISU-terápia is számos szövődmény forrása lehet. Ugyanakkor elégtelen fenntartó terápia vagy az előírt gyógyszerek szedésének elhagyása a vesefunkciót tovább rontó relapsusok kialakulásához vezethet. Azt is fontos szem előtt tartani, hogy a súlyos LN remissziója megfelelő ISU-terápia alkalmazása esetén is több hónapot vesz igénybe, azaz 4–6 hónapig nem célszerű a hatékonynak tartott készítmény lecserélése. Türelemre van szükség annak biztosítására, hogy a beteg elfogadja a hosszas kezelés indokoltágát. Ezt segíti elő a rendszeres ellenőrzés, a megfelelő orvos-beteg kapcsolat kiépítése, melynek során az ISU-kezelés mellett lényeges a komplex vesevédő terápia alkalmazása is.

Következtetés

Megállapíthatjuk, hogy a SLE miatt gondozott betegeknél a kóros vizelet és vesefunkciós eredmények nyomán követése kiemelt figyelmet igényel, mivel a beteg sorsának alakulását hosszú távon a LN korai felismerése és megfelelő kezelése határozza meg. LN kialakulásakor nephrologus bevonása a beteg további kezelésébe és gondozásába nélkülözhetetlen. A kórkép nagy dóziszú, kombinált ISU-terápiát igényel, a remisszió elérését követően pedig elhúzódóan alkalmazott fenntartó immunszuppresszió szükséges. A rendszeres beteggondozás alapvető jelentőségű a veseelégtelenség progressziójának megelőzésére, a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának elkerülésére és az esetleges relapsusok idejében történő felismerésére. A beteggondozást a legcélszerűbben olyan team végezze, mely a nephrologus és az immunológus közös tevékenysége mellett magában foglalja mindazon szakembereket – reumatológust, neurológust, szemészt, bőrgyógyászt –, akik hozzájárulhatnak a komplex ellátást igénylő betegcsoport életkilátásának és életminőségének javításához.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. K. és H. Á. végezte a retrospektív adatgyűjtést és készítette el a kézirat első változatát. A. J., B. H. és K. I. véglegesítették a kézirat jelenlegi formáját. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki minden munkatársunknak, akik hozzájárultak a vizsgálatban szereplő betegek ellátásához. A Szent Margit Kórház Nephrologiai Osztályán 1997 és 2019 között dolgozó szakorvosok és rezidensek osztályos ellátás keretében vettek részt a betegek kezelésében. A szövettani értékelést 2016-tól *dr. Kardos Magdolna* és *dr. Fintha Attila* (Semmelweis Egyetem, I. Patológiai Intézet) végezte, a laboratóriumi vizsgálatokat a Szent Margit Kórház Központi Laboratóriumának munkatársai, a Honvéd Kórház Immunlaboratóriuma és a SYNLAB Hungary Kft. munkatársai biztosították.

Irodalom

- [1] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008; 358: 929–939.
- [2] Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64: 797–808.
- [3] Almasi S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 825–835.
- [4] Falk RJ, Dall'Era M, Appel GB. Treatment and prognosis of diffuse or focal proliferative lupus nephritis. *UpToDate* 2019; www.uptodate.com
- [5] Falk RJ, Dall'Era M, Appel GB. Clinical features and therapy of lupus membranous nephropathy. *UpToDate* 2019; www.uptodate.com
- [6] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose *versus* high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2121–2131.
- [7] Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1771–1782.
- [8] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 971–980.
- [9] Weidenbusch M, Römmele C, Schrötte A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 106–111.
- [10] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 241–250. [Correction: *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 835–836.]
- [11] Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 197–208.
- [12] Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70: 324–336.
- [13] Moroni G, Maccario M, Banfi G, et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 681–686.
- [14] McCune WJ. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2282–2284.
- [15] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2219–2228.
- [16] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil *versus* cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1103–1112.
- [17] Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis

- of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 74–87.
- [18] Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 901–911.
- [19] Zhang X, Ji L, Yang L, et al. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2016; 48: 731–743.
- [20] Falk RJ, Dall'Era M, Appel GB. Therapy of resistant or relapsing diffuse or focal proliferative lupus nephritis. *UpToDate* 2019; www.uptodate.com
- [21] Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis. The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab Study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 1215–1226.
- [22] Chavarot N, Verhelst D, Pardon A, et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study. *Medicine* 2017; 96: e7429.
- [23] Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab – clinical and histopathological response. *Rheumatology* 2013; 52: 847–855.
- [24] Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 526–531.
- [25] Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1924–1930.
- [26] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 736–745.
- [27] Szabó MZs, Kiss E. Clinical guideline for the treatment of lupus nephritis and a single-centre results of mycophenolate mofetil among patients with lupus nephritis in the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, Budapest. [A lupus nephritis kezelésének irányelvei, valamint a mycophenolat mofetil hatékonyságának bemutatása intézetünk lupus nephritisese betegek körében.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1385–1393. [Hungarian]
- [28] Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 904–913.
- [29] Chen Y, Sun J, Zou K, et al. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int.* 2017; 37: 1089–1099.

(Haris Ágnes dr.,
Budapest, Péterfy S. u. 8–20., 1076
e-mail: agnesharis@hotmail.com)

„Ab alio expectes alteri quod feceris.”
(Mástól ne várj egyebet, csak mit magad tennél vele.)