

Korai arthritis. Rheumatoid arthritis: még korábban...

Szekanecz Zoltán dr. ¹, Soós Boglárka dr. ¹, Surányi Péter dr. ², Szűcs Gabriella dr. ¹

¹ Debreceni Egyetem, Reumatológiai Tanszék

² Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Debrecen

Mivel az arthritises betegek beutalása és centrumba kerülése ma is számos ponton késik, realisan még ma is elsősorban a több éve fennálló rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegeket látjuk. Az azonban egyértelmű, hogy minél korábban ismerjük fel és kezeljük a betegséget (diagnosztikus és terápiás ablak), annál kedvezőbb a kimenetel a strukturális és funkcionális károsodás, életminőség, munkavégzés szempontjából. Ezért az EULAR, a fennálló RA-re vonatkozó ajánlásai mellett, a közelmúltban ismét megjelentette a korai arthritis ellátására vonatkozó ajánlásait, valamint definiálta a klinikailag gyanítható arthralgiát (clinically suspect arthralgia – CSA) is. Az ajánlásokon túl egyre jobban megismerjük a prediktív tényezőket, amelyek meghatározása segít a definitív RA kialakulásának és a progresszió esélyének meghatározásában. Ami a kezelést illeti, a megszokott stratégiák mellett megjelentek az első, megelőző jellegű klinikai vizsgálatok is. Addig, amíg a gyógyszeres kutatások eredményei napvilágra kerülnek, a nem gyógyszeres, életmódi megelőzésnek különös jelentősége van.

KULCSSZAVAK: arthritis, rheumatoid arthritis, korai arthritis, nem differenciált arthritis, klinikailag gyanítható arthralgia, EULAR ajánlások, kimenetel, biomarkerek

Bevezetés

Ma már egyértelmű, hogy a rheumatoid arthritis (RA) számos stáción keresztül alakul ki, mire a definitív kórkép létrejön [1–4]. Emiatt versenyfutás folyik a betegség patogenezisének megértése, a minél korábbi diagnosztika és a terápiás ablak (window of opportunity) egyre szélesebbé tárása között. Bár a gyakorlatban sajnos még ma is többéves késés fordulhat elő a RA diagnózisának felállításában és adott esetben a célzott terápia elkezdésében, a kutatók már nemcsak a klinikailag definiálható arthritis legkorábbi szakaszaival foglalkoznak, hanem a betegséget megelőző, még tünetmentes vagy csak mérsékelt tünetekkel járó állapot (clinically suspect arthralgia – CSA) feltárásában is [3–5].

Ami pedig a kezelést és az erre vonatkozó nemzetközi ajánlásokat illeti, újra és újra (legutóbb 2016-ban) megújítják a fennálló RA kezelésére vonatkozó EULAR-ajánlást (amelyben legutóbb Poór Gyula személyében hazai kolléga is részt vett) [6]. (Erről jelen összefoglalóban nem lesz külön szó.) Emellett az EULAR ugyancsak az elmúlt év folyamán kiadta a korai arthritis kezelésére [7], sőt a CSA definíció-

EARLY ARTHRITIS. RHEUMATOID ARTHRITIS: EARLIER AND EARLIER...

Since the referral of arthritis patients to centres is still delayed, we basically see rheumatoid arthritis (RA) patients with a disease duration of several years. It is evident that the earlier we diagnose and treat the disease (diagnostic and therapeutic window), the better outcomes in structural and functional deterioration, quality of life and working ability can be achieved. Therefore EULAR, in addition to updating the recommendations on the treatment of established RA, has recently also updated its early RA recommendations and defined clinically suspect arthralgia (CSA). In addition to these recommendations more information is available on the predictive markers suggestive of developing established RA and the risk of its progression. As far as treatment is concerned, in addition to standard strategies, the first, "preventive" approaches have been initiated. Until the results of these studies are published, the importance of lifestyle modification should be stressed.

KEYWORDS: Arthritis, Rheumatoid arthritis, Early arthritis, Undifferentiated arthritis, Clinically suspect arthralgia, EULAR recommendations, Outcome, Biomarkers

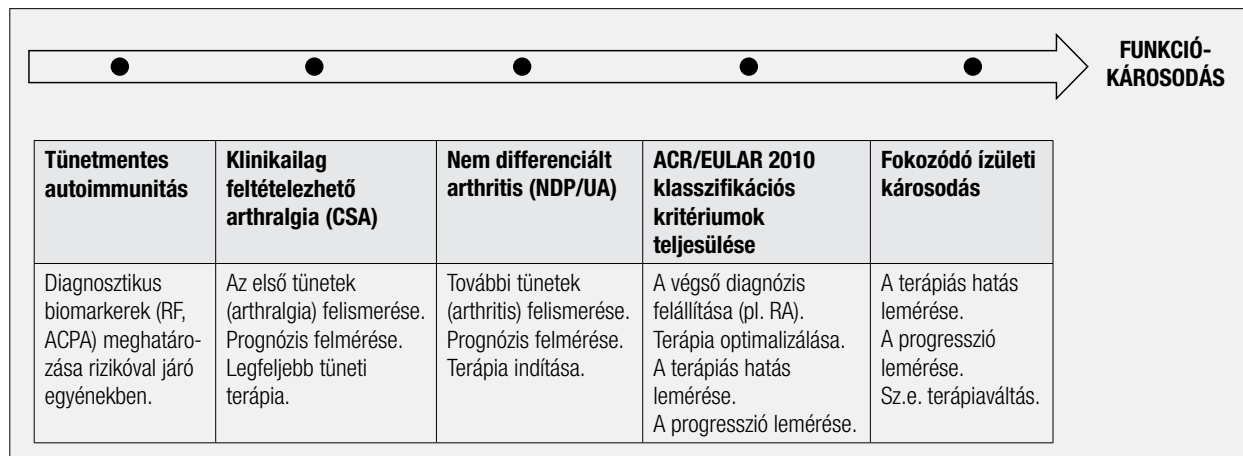
jára [5] vonatkozó ajánlásait is. Végül pedig már ott tartunk, hogy két vizsgálat (PRAIRI, APPIPRA) is folyik különböző biológikumokkal szeropozitív arthralgiás (de még nem RA-es) betegekben annak megítélésére, hogy a pre-arthritises fázisban a betegség lassítható, esetleg megelőzhető-e [4].

Ebben az összefoglalóban tehát, a „még korábban” szemlélet mentén bemutatjuk a korai arthritis, illetve a pre-arthritises fázis klinikumával és terápiás megközelítésével kapcsolatos legújabb adatokat és EULAR-ajánlásokat. Kitérünk a progresszió markereire és a terápiás kérdésekre. Nagy megtiszteltetésnek vesszük, hogy magyarként külön-külön részt vehettünk a korai arthritis kezelésére [7], illetve a CSA definiálására [5] vonatkozó EULAR-ajánlások kialakításában.

Az arthritis fejlődésének szakaszai, nevezéktan

Mai tudásunk szerint tehát a RA számos stádiumon keresztül alakul ki (1. ábra) [1, 4].

1. Genetikai meghatározottság és a környezeti tényezők hatása. A genetikai fogékonyság a megszületéssel eldől, és ez nem befolyásolható rizikófaktor.



1. ábra. A korai, nem differenciált arthritisek kialakulásának preklinikai és klinikai fázisai

A genetikai fogékony egyén életében számos környezeti faktortal találkozhat (pl. dohányzás, koffein, só, fertőzések, porátalom), ami elősegíti a betegség kialakulását.

2. Szisztémás autoimmunitás (klinikai tünetek nélkül). A betegség (pl. RA) kezdete előtt akár 8-10 évvel, a genetikai és környezeti tényezők kölcsönhatása eredményeként, már autoantitestek (pl. ACPA) mutathatók ki a vérben. Ez véradók retrospektív elemzésével igazolható. Ekkor a betegnek még semmilyen klinikai tünete nincs. Emiatt, mivel tömeges szűrés szakmai és etikai szempontból sem lehetséges, e szakasz gyakorlati megközelítése ma még nem lehetséges.
3. Klinikailag gyanítható arthralgia (CSA). Ízületi fájdalom (arthralgia) és autoantitestek jelenléte, az arthritis objektív tünetei (duzzanat, melegség, pirosság, funkciókárosodás) nélkül.
4. Nem differenciált/osztályozható (poly)arthritis (undifferentiated arthritis – UA). A szeropozitivitás mellett az arthritis objektív jelei fennállnak, de a kórkép nem meríti ki a RA ismert klasszifikációs kritériumait.
5. Definitív (established) RA. A betegség az érvényben levő klasszifikációs kritériumok [8] alapján igazolható.

Az 1–5 állapotok kombinálhatók, pl. valakinek lehet 1+2 vagy 1+2+3 vagy 1+2+4. A „pre-RA” elnevezés csak retrospektív módon alkalmazható olyan betegeken, akiknek már igazolt RA-e van. A „korai arthritis” elnevezés a fentiek alapján ma már kevésbé használatos, és a „korai” jelző definiálása kapcsán ellentmondások születtek (pl. <6 hónap, <1 év vagy <2 év?).

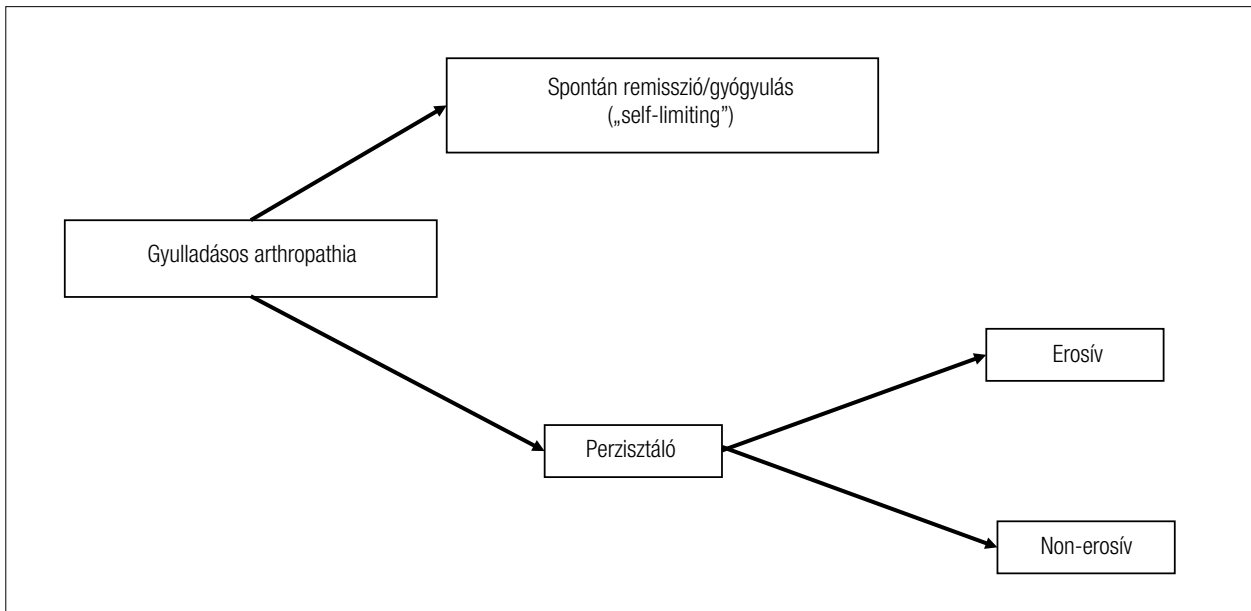
A betegség kialakulását megelőző patogenetikai és a kimenetelt meghatározó prognosztikai tényezők

A pre-arthritis fázisban számos autoimmun és preklinikai esemény zajlik, amelyek először CSA-hoz, majd UA-hoz vezetnek. Az egyik legfontosabb azon antigenikus epitópok kiterjedése (epitope

spreading), amelyek ellen anti-citrullinált (ACPA) és anti-karbamilált (anti-CarP) protein-antitestek termelődnek. Mint tudjuk, az autoantitestek akár 8-10 évvel a klinikai tünetek megjelenése előtt már kimutathatók. Kezdetben egy vagy limitált számú epitóp ellen termelődik autoantitest. Az idő előrehaladtával egyre több epitóp ellen alakul ki autoimmunitás. Az antitest-specifitások száma és az autoantitest-szintek/titerek a betegség előtt 2-4 évvel éri el maximumát. Amikor az UA kialakul, akinek több epitóp ellen jelentkezik autoantitest, nagyobb eséllyel lesznek RA-esek. A kialakult RA során az ACPA finom specificitás-eloszlása lényegében már nem változik (1. ábra) [1, 3, 9–12].

Nagy általánosságban a szelekciós kritériumoktól függően az UA betegek 13–54%-ából fejlődik ki definitív RA és az UA 21–87%-ban perzisztál [4, 13] (2. ábra, 1. táblázat). A továbbiakban a patogenetikai és prognosztikai tényezőket egyben, mindkét vonatkozásban, röviden tárgyaljuk, hiszen a betegség kifejlődése és kimenetele jelentősen összefügg egymással [3, 9, 14].

A genetikai tényezők tekintetében ismert, hogy számos HLA (shared epitóp – SE) és non-HLA allél szerepet játszik az arthritisek, így a RA iránti fogékonyságban [15–17]. Nem egyértelmű, hogy a SE prediktív értéke mennyire jelentős. Több vizsgálatban találtak összefüggést a SE és a betegség-perzisztencia között. Ujabbban azonban úgy tűnik, hogy a SE kevésbé jó prediktora a perzisztenciának és a RA irányú differenciálódásnak, mint pl. az ACPA. Ehelyett a HLA már fennálló RA-ben inkább a súlyosság fokmérője lehet. Többen úgy tartják, hogy a HLA tulajdonképpen az ACPA-termelés meghatározója, és ezért multivariancia-analízisekben, ha az ACPA-ra korrigálunk, a SE meghatározó szerepe eltűnik [3, 15, 18]. A non-HLA-gének közül a *PTPN22*, *PADI4*, *TNFAIP3*, *CCR6* és *STAT4* allélok, illetve genetikai polimorfizmusok korai arthritis esetén összefüggést mutatnak a RA későbbi kifejlődésével. Bár a genetikai faktorok patogenetikai és kimeneteli



2. ábra. A korai arthritis kimenetelének esélyei

Perzisztencia	Súlyosság
női nem	női nem
tünetek időtartama (>12 hét)	
duzzadt és nyomásérzékeny ízületek	duzzadt és nyomásérzékeny ízületek
kézérintettség	
dohányzás	
gyulladásos reakció (akut fázisfehérjék)	gyulladásos reakció (akut fázisfehérjék)
RF-pozitivitás	RF-pozitivitás
ACPA-pozitivitás	ACPA-pozitivitás
	HLA-DR (shared epitóp)
röntgenen erosiók	röntgenen erosiók
	funkciókárosodás (magas HAQ-score)

I. táblázat. A korai arthritis perzisztenciájának és súlyosságának tényezői

tényezők, rutinszerű klinikai meghatározásuk nem ajánlott [4, 15, 17–20].

A dohányzás a RA kialakulásával legszorosabb kapcsolatban álló *környezeti tényező*. A dohányzás, genetikailag fogékony egyéneknél, az apoptózis és szöveti citrullináció fokozása révén ACPA-termelést indukál. Korábbi dohányosokban, annak abbahagyását követő 20 évig is fokozódik a RA kialakulásának rizikója, bár ez az esély az évek múltával fokozatosan csökken. A dohányzás súlyosságra és kimenetelre gyakorolt hatása kapcsán vannak ellentmondások. Egyértelműnek tűnik, hogy a dohányzás összefügg a radiológiai progresszióval, a terápia hatékonyságával és a kedvezőtlenebb betegség-kimenetellel. Mások a már fennálló (késői) RA-ben nem mindig találtak ilyen összefüggéseket. A dohányzás tehát valószínűleg a folyamat kezdetén játszik nagy szerepet, már kialakult RA-ben, a progresszió során valószínűleg kevésbé

[3, 14, 21]. A dohányzás mellett egyéb életmódi tényezők (pl. étkezés, elhízás, periodontitis, szilikaport) is összefügghetnek a RA irányú differenciálódással [3, 22–26]. gyakorlati példa, hogy egy 55 ACPA- és/ vagy RF-pozitív, semmilyen arthritises tünetet nem mutató egyénekből álló kohorsz prospektív követe-se során egy év alatt 27%-ban fejlődött ki arthritis. Azonban közülük a dohányosok és elhízottak alcsoportjában ez a gyakoriság 60%-ra emelkedett. Ezzel szemben a soha nem dohányzók és normál súlyúak esetében ez mindössze 2% volt [4, 27].

Különböző *autoantitestek* már több évvel a betegség kialakulása előtt megjelenhetnek a betegek vérében. Az arthralgiával jelentkező, autoantitest-pozitív betegeknek (CSA) 40–70%-os esélye van, hogy 4 éven belül RA alakul ki. A rheumatoid faktor (RF) az egyik legmegbízhatóbb markere a betegség progressziójának. A RF-szint legfeljebb mér-

sékelten változik. A RF-pozitív prediktív ereje kb. 85%. A magas CRP és a gyorsult We (>30 mm/h) kombinációja esetén a perzisztáló synovitis rizikója 4,3-szoros. Az ACPA már a betegség elején megjelenik. A mennyiségi megjelenés mellett kimutatták az ACPA Fc-régió fokozott glikozilációját is a betegség kialakulása előtti időszakban. UA-ban a kiinduláskor ACPA-pozitív betegek 93%-a, az ACPA-negatívak mindössze 25%-a fejlődött RA-szé 3 év után. CSA-ban öt különböző ACPA-specifitást vizsgálva a beteg minél több specifitásra volt pozitív, annál nagyobb volt a gyulladásos arthritis kialakulásának esélye. A kiindulási ACPA a hosszú távú betegség-súlyosság és strukturális károsodás független prediktora. Az újabb autoantitestek közül, amelyek RF- és ACPA-negatív betegekben is kimutathatók, a legtöbb kutatás az anti-CarP-re vonatkozik. Ez az ACPA-negatív arthritises betegek 30%-ában kimutatható, és ez a fokozott radiológiai progresszióval mutat összefüggést. Végül újabb adatok arra utalnak, hogy kiinduláskor az autoantitest-specifitások száma meghatározza a kimenetelt és a definitív RA fenotípusát. Nemcsak az anti-CCP-, hanem az anti-mutált citrullinált vimentin- (MCV) antitest is jelentős prediktív értékkel bír. Egy holland és egy svéd korai arthritises kohorszban a több kezdeti autoantitest (RF, ACPA, anti-CarP) mellett a betegség progressziója és kimenetele rosszabb volt. Emellett a több autoantitesttel rendelkező betegek fiatalabbak voltak, gyakrabban dohányoztak, hosszabb betegségtartamuk és kifejezettebb gyulladásuk (gyorsult We) volt, mint akiknél kevesebb autoantitest volt. Az epitópok száma tehát eltérő klinikai megjelenéssel is járhat [9, 11, 12, 14, 28–33].

A betegséget elindító három tényező (genetika, környezet és autoimmunitás) mellett, a patológiai folyamat elindulását követően egyéb (klinikai, laboratóriumi, képalkotó) tényezők is meghatározóak lehetnek a RA kifejlődése, illetve az arthritis perzisztenciája szempontjából (*l. táblázat*).

Számos vizsgálat alapján, a *női nem* és az első vizit során felmért *tünettennállási időtartam* (betegségtartam) a perzisztencia és kimenetel egyik legjobb előrejelzője. 63 enyhe UA-ban szenvedő betegen végzett vizsgálatban egyetlen kezdeti corticosteroid-(KS) injekció hatásait vizsgálták. A perzisztencia legerősebb prediktora a 12 hétnél hosszabb betegségtartam volt. Ennél rövidebb időtartam esetén a remisszió elérésének esélye 5-szörös volt. A betegségtartam a súlyosság fokmérője is: rövidebb időtartam esetén a klinikai és radiológiai kimenetel kedvezőbb volt [20, 31].

Az *ízületi érintettség* vonatkozásában öt éves követéses vizsgálatban a polyarticularis forma és a kéz-kisízületi érintettség nagyobb valószínűséggel okozott perzisztáló kórképet. Ezt számos más vizsgálat is megerősítette. A nyomásérzékeny- és duzzadt ízületek száma jól korrelál a későbbi strukturális károsodással [20]. Bizonyos *extra-articularis manifesztációk*

(rheumatoid csomók, szekunder Sjögren-szindróma, rheumatoid vasculitis, Felty-szindróma, tüdőérintettség) ugyancsak korrelál a progresszióval [20].

A HAQ-skála segítségével meghatározott *funkcionális károsodás* az induló arthritisben az egyik legjobb kimeneteli mutató. A kiinduláskor magasabb HAQ-érték előrejelzi a későbbi funkciókárosodást, az életminőséget, a munkaképesség-csökkenést, valamint az összes és cardiovascularis mortalitást is. Másik, alapellátásban végzett vizsgálatban, újonnan kialakuló polyarthritis esetén az egy év után mért HAQ jobb kimeneteli prediktor, mint a kiindulási HAQ.

A CRP és a We a *szisztémás gyulladás* biomarkerei. Ha a hagyományos CRP nem tudja mérni a kismértékű gyulladást, magas szenzitivitású módszer (hsCRP) kell használni. A tartósan emelkedett CRP és gyorsult We kedvezőtlen hosszú távú kimenetelt jeleznek. radiológiai progresszió előrejelzői. A kiindulási CRP ugyancsak összefügg a romló HAQ-kal [14, 20, 31, 34].

A *képalkotók* közül a legtöbb centrumban ma is a hagyományos röntgen az irányadó. A kiindulási eróziók jól elkülönítik a spontán remissziót mutató arthritist a perzisztentstől. A korai radiológiai eltérések a betegség progresszióját jelzik. UA-ben kiinduláskor két vagy több erodált ízület esetén a perzisztáló betegség kialakulásának pozitív prediktív értéke 68% volt. A hagyományos röntgen elváltozásai azonban igen késői stádiumot jeleznek. Ezért van szükség korai, érzékenyebb képalkotókra (MRI, ultrahang). A korai MRI-eltérések előrejelzik a későbbi, hagyományos röntgennel kimutatható destrukciót. Az MRI standardizációja és megbízható pontrendszer kialakítása folyamatban van, és a költség is korlátot jelent. Az ultrahang is szenzitív, relatíve olcsó módszer, ami több ízület egyidejű vizsgálatát teszi lehetővé. A későbbi radiológiai progresszió korrelált az ultrahangos power-Doppler-jellel. A vizsgálok közti különbségek miatt azonban a reprodukálhatóság nehéz [20, 35–37].

A CSA és UA esetén az *arthroscopia* és a *biopszia* jól jelezheti a várható kimenetelt, bár ez nyilván rutinszerűen nem alkalmazható. Korai arthralgia és arthritis esetén arthroscopiával korai synovitises jelek észlelhetők a klinikai tünetek fellépte előtt is. A korai arthritis tulajdonképpen nem más, mint idült synovitis, ami megelőzi a klinikai tünetek felléptét. A szövettan útmutatást adhat a későbbi definitív kórkép (pl. RA vagy arthritis psoriatica) vonatkozásában. Például egy 95 biopsziás mintát elemző vizsgálatban a CD38⁺ plazmasejtek és CD22⁺ B-sejtek száma volt a két legjobb marker, amelyek a RA versus non-RA kimenetelt elkülönítették.

A *csont- és porcanyagcsere biomarkerei* közül a vizelet-pyridinolin, illetve a szérum és vizelet C-terminális keresztkötéses telopeptidai (CTX-I és CTX-II) tűnnek jó markereknek. Néhány metalloproteináz (pl. MMP-3) is hasonló értékű lehet. Ezen biomarkerek kiindulási koncentrációja összefüggést mutatott a radiológiai progresszióval. Egyéb csontmarkerek

közül a csontépítő osteoprotegerin (OPG) és a csontbontásban részt vevő RANK ligand (RANKL), különösképp pedig ezek aránya (OPG:RANKL) mutatott összefüggést a strukturális progresszióval. Az OPG néhány vizsgálatban protektívnek bizonyult, miután fordított korrelációt mutatott a strukturális károsodással. Egyelőre azonban nem rendelkezünk egyetlen, optimális („gold standard”) biomarkerral [38–41]. Mint látni fogjuk, a megoldás a multibiomarker assay lehet, ami több porc- és csontmarkert is tartalmaz (lásd alább) [42].

Az egyes, fentiekben tárgyalt, potenciális, a károsodást, súlyosságot, kimenetelt esetleg előre jelző mutatók önmagukban nem eléggé megbízhatóak. Ezért a prediktív faktorok kombinálása és *kombinált predikciós modellek* használata lehet a helyes út. Klinikai, laboratóriumi, képalkotó markerek kombinációjával több olyan modellt is készítettek, amelyek nagy biztonsággal jelezhetik az UA-ból RA irányába történő fejlődést, a betegség súlyosságát, a radiológiai progressziót és a funkcionális kimenetelt. Ismeretes, hogy a radiológiai kép hiányában a duzzadt ízületi szám, RF és CRP alapján mátrix-modell dolgoztak ki, ami korai arthritisekben önmagában előre jelzi a gyors strukturális károsodást [43–45]. A multibiomarker betegségaktivitási teszt (MDBA) 12 szérumbiomarkert foglal magába. Ezek a vasculáris sejtadhéziós molekula 1 (VCAM-1), az epidermális (EGF) és vasculáris endothelialis növekedési faktorok (VEGF), az IL-6, TNF-receptor-I, mátrix-metalloproteináz-1 (MMP-1) és MMP-3, a csont glikoprotein-39 (YKL-40), a leptin, resistin, szérum-amyloid-A (SAA) és a CRP. 235 korai arthritises beteget tartalmazó kohorszban a kiindulási MDBA-pontszám független előre jelzője volt az egy év utáni radiológiai progresszióknak [42]. Az MDBA prediktív értékét más hasonló tanulmányok is megerősítették [46, 47]. Mások a duzzadt ízületi szám, MMP-3 és CTX kombinációját tartották megfelelő kombinációs modellnek [40]. Egy vizsgálatban a női nem, RF, ACPA és We segítségével négy paraméterből álló algoritmust állítottak össze, amely erősebb predikcióra alkalmas, mint az egyes elemek külön-külön [31]. Klinikai, radiológiai és laboratóriumi markerek is kombinálhatók. 331 RA-beteget tartalmazó retrospektív vizsgálatban a duzzadt ízületi szám, az ultrahangos Doppler-szignálok és az ACPA jól előre jelezték a II. és III. MCP-ízületben kialakuló károsodást [48].

Patológiai változások a preklinikai szakaszban

Már a klinikai tünetek megjelenése előtt fontos hisztológiai és patológiai elváltozások zajlanak a synovialis szövetben és a szervezet más tájékain is [4]. Az első klinikai tünet megjelenésekor a synoviumban már a RA-re jellemző összes hisztopatológiai elváltozás fellelhető. Ebből arra lehet következtetni, hogy a változások, hasonlóan az autoantitest-termeléshez,

már jóval a tünetek megjelenése előtt megkezdődnek [4, 49, 50]. Amikor azonban ebben a szakaszban MRI- és immunhisztokémiai vizsgálatokat végeztek, kiderült, hogy sem a gyulladásosejtek jelenléte, sem a preklinikai autoantitest-termelés nem korrelált a későbbi arthritis kialakulásával [4]. Mindezek arra utalnak, hogy a genetika és az autoimmunitás önmagában még nem elég a betegség manifesztálódásához (az autoantitest-pozitív egyének jelentős részében nem alakul ki RA), hanem második tényező („second hit”), pl. infekció, trauma szükséges az antigénikus epitópok kiterjedéséhez és az arthritis kialakulásához [4, 51].

Az autoantitestek (pl. ACPA) nem szükségszerűen csak az ízületi struktúrák ellen irányulhatnak. Számos vizsgálat történt, amelyekben a nyirokcsomókban zajló folyamatokat elemezték. ACPA és/vagy rheumatoid faktor- (RF) szeropozitív egyénekből vett biopsziás anyagokon a preklinikai szakaszban immunsejt-aktivációt észleltek [4, 52]. Emellett más területeken, pl. mucosális felületeken (tüdő, bél, periodontium) is észlelték az adaptív immunrendszer aktivációját [4, 22, 53]. A dohányzás például a légutakban hoz létre citrullinációt, ami ACPA-termeléshez és szisztémás autoimmunitáshoz, végül RA-hez vezet [14, 53, 54]. Hasonló összefüggést találtak a periodontitis, a szájüregi mucosális immunrendszeri aktiváció és az ACPA-termelés között [22, 55], valamint a tüdő- és bélrendszeri mikrobióm és a RA kialakulása között [56–58].

Klinikai megközelítés a korai klinikai és preklinikai stádiumokban

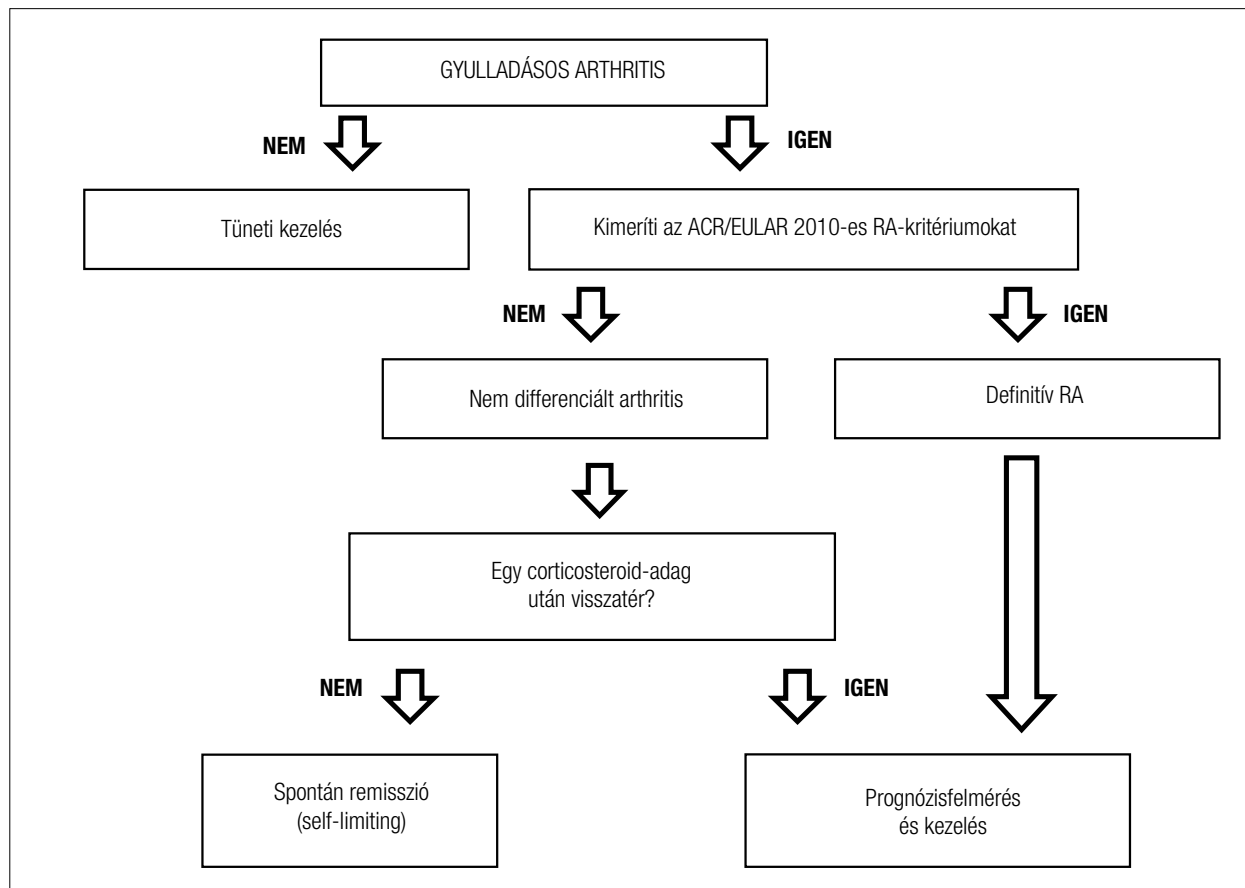
Mint említettük a már fennálló, előrehaladott RA-re vonatkozó ajánlással e helyen nem foglalkozunk [6]. A továbbiakban az egyre korábbi stádiumokkal (korai arthritis, CSA, preklinikai stádium) haladunk. Egy lehetséges általános gondolkozási algoritmust a 4. ábra szemléltet.

EULAR korai arthritis-ajánlás

Általános szempontok

Az EULAR évek óta kiadja a korai arthritis kezelésére vonatkozó ajánlást. Ezt 2016-ban megújítottuk [7, 59, 60]. A továbbiakban az ezzel kapcsolatos általános elveket mutatjuk be röviden, míg a konkrét ajánlásokat a II. táblázat tartalmazza.

Mindenekelőtt, a fentiek alapján is, alapvető a diagnózis előtti időszak vizsgálata, és ma már a RA igazolása előtt megkezdjük a kezelést, felmérjük a prognózist. A korai arthritis esetén a klasszikus diagnosztika–terápia–prognosztika logikai sorrend felborul. Ma már nem várjuk meg a definitív diagnózist, és mint látni fogjuk, „megelőzésre” vonatkozó próbálkozások is vannak. Ezt hívjuk „terápiás ablaknak” (window of opportunity), ami azt a korai időszakot jelzi, amikor a betegség folyamat még megállítható,



4. ábra. Egy lehetséges algoritmus a korai arthritises betegek követésére

esetenként teljesen vissza is fordítható (1. és 2. ábra) [3, 4].

Nincs „arany standard”, azaz optimális protokoll a korai arthritis kezelésére. Számos altípus létezik, amik megszabhatják a terápia menetét. Ezért inkább általános elvek vannak (4. ábra). A perzisztáló arthritis minél korábbi felismerése és kezelése jobb kimenetelt biztosít. A rendszeres monitorozás és a célirányos kezelés (lásd treat-to-target, T2T), a remisszió elérésére való törekvés is kedvezőbb prognózist jelent.

A mindennapi gyakorlatban a teendők menete a következő lehet:

1. ismerjük fel az arthralgiát/ízületi gyulladást,
2. CSA vagy UA esetén megfelelő kezelést (prevenziót?) alkalmazzunk,
3. előrehaladottabb esetekben differenciáljuk a RA-t, spondylarthritiseket, szisztémás autoimmun betegségeket,
4. a klinikum, laboratóriumi és képalkotó módszerek segítségével próbáljuk felmérni a perzisztens, erosív RA kialakulásának esélyét,
5. minél korábban kezdjük hatékony kezelést és végzünk rendszeres ellenőrzést a kedvező kimenetel érdekében.

Nem gyógyszeres beavatkozások

Mint láttuk, a dohányzás kiemelt jelentőségű a korai

arthritis, majd a RA kialakulásában. Bizonyítékok vannak arra, hogy a *dohányzás abbahagyása* csökkenti a RA irányába differenciálódás esélyét és a betegség súlyosságát. A dohányzás mellett az egészséges táplálkozás, testsúlykontroll és a fizikai aktivitás fenntartása is lényeges. A *primer prevenció* tehát az arthritisek kialakulásában is szerepet játszik. Azonban arra nézve kevés meggyőző adat van annak ellenére, hogy a dohányzás, elhízás, alacsony D-vitamin-szint patogenetikai szereppel bír, hogy a dohányzás abbahagyása, a fogyás, a D-vitamin szedése, illetve a telítetlen (Ω -3) zsírsavak bevitelének prospektív módon befolyásolja-e az arthritis kialakulását és progresszióját [4, 24, 61, 62].

A nem gyógyszeres kezelési eljárások, ezen belül a *mozgás- és fizioterápiák* közül bizonyítható a dinamikus gyakorlatok, foglalkozásterápia és hidrotériapia kedvező hatása már kialakult RA-ben. Ezért feltételezhető, hogy ezek a beavatkozások a korai arthritises fázisban is hatékonyak lehetnek [13].

A *betegfelvilágosítás* különösen fontos a korai szakban. Ekkor ugyanis a betegség progressziója és a definitív RA kialakulása még esetleg megelőzhető. A beteget informálni kell az adott betegségstátusról, a várható kimenetelről, és azon tényezőkről, amelyek gyorsíthatják vagy lassíthatják a betegség előrehaladtát. CSA vagy UA esetén, ha kevés

Alapelvek	
A)	A korai arthritis-kezelés a legjobb tudásunk szerint, az orvos és a beteg közös döntésén alapulva történjen.
B)	Elsődlegesen a reumatológus kezelje a korai arthritises betegeket.
C)	A korai arthritises betegnél definitív diagnosis csak figyelmes anamnéziszfelvétel és klinikai vizsgálat alapján történjen. Utóbbiak szükséges laboratóriumi és egyéb vizsgálatokat is maguk után vonhatnak.
Ajánlások	
1.	Az arthritis tüneteivel (bármely ízületi duzzanat, ami fájdalommal és ízületi merevséggel társul) jelentkező minden beteget reumatológushoz kell utalni az első tünet jelentkezésétől számítva 6 héten belül.
2.	Az arthritis felismerése elsősorban klinikai, ezt ultrahang-vizsgálattal megerősíthetjük.
3.	Amennyiben definitív diagnózis nem állítható fel, és a betegnek korai nem differenciált arthritise van, a perzisztáló és/vagy erosív betegség rizikófaktorait (duzzadt ízületek száma, akut fázisfehérjék, rheumatoid faktor, ACPA és képkötők) figyelembe kell venni a kezelési döntések során.
4.	Azon betegeknél, akiknél a perzisztáló arthritis esélye fennáll, amilyen korán lehet (3 hónapon belül), betegségmódosító terápiát (DMARD) kell indítani még akkor is, ha egyik definitív reumatológiai kórkép kritériumait sem meríti ki.
5.	A hagyományos DMARD-ok közül a methotrexat az első választás, amennyiben nem ellenjavallt.
6.	A NSAID-ok hatékony tüneti szerek, lehetőleg a legkisebb hatékony dózisban, a legrövidebb szükséges ideig javasolt alkalmazni, a gastrointestinális, renális és kardiovaszkuláris rizikó felmérését követően.
7.	A szisztémás corticosteroid-kezelés csökkenti a fájdalmat, a duzzanatot és a strukturális károsodás progresszióját, de ismert mellékhatásai miatt a legkisebb hatékony dózisban, csak átmenetileg (<6 hónap) javasolt alkalmazni. Az intraartikuláris szteroidok a helyi tünetek és gyulladás kezelésére alkalmasak.
8.	A DMARD-kezelés legfőbb célja a klinikai remisszió elérése. A betegségaktivitás, mellékhatások és társbetegségek rendszeres monitorozása vezesse a terápiás stratégiát, annak változtatásait, hogy a célt elérjük.
9.	A betegségaktivitás monitorozásának része az érzékeny és duzzadt ízületek számának, a beteg és az orvos általános állapot-megítélésének, valamint a vérszérum (We) és CRP meghatározása, általában valamilyen összetett skála alapján. Az arthritis aktivitását 1-3 havonta javasolt ellenőrizni addig, amíg a terápiás célt el nem érjük. A képkötők és a betegség-kimeneteli mutatók, beleértve a funkció felmérését, kiegészítő értékűek a betegségaktivitás monitorozása során.
10.	A nem gyógyszeres kezelési eljárások, így a dinamikus gyakorlatok és a foglalkozásterápia kiegészítésként alkalmazandó korai arthritisben.
11.	Korai arthritises betegek általános ellátásának fontos elemei a dohányzás abbahagyása, a fogászati ellátás, a testsúlykontroll, a védőoltások ellenőrzése és a társbetegségek ellátása.
12.	Kiemelten fontos a beteg felvilágosítása a betegségről, annak kimeneteléről (beleértve a társbetegségeket) és kezeléséről. Oktatási programok ajánlottak a fájdalomcsillapítás, a mozgáskorlátozottsággal való foglalkozás, a munkaképesség és társadalmi szerepvállalás területein.

II. táblázat. Az EULAR ajánlása a korai arthritis kezelésére (2016) [13]

rossz prognosztikai tényező van, a betegek jobban érzik magukat. A betegek akár fele, ha kevesebb ízületük érintett, inkább az alsó végtagon, kevésbé szimmetrikusan, a követés során remisszióba kerül. Bár a betegek esetleg csalódottak, hogy nem sikerült definitív diagnózist adni, meg kell nekik magyarázni, hogy ez a jó állapot, és jobb kimenetel várható [13].

Gyógyszeres kezelés

Ami a 2016-os EULAR-ajánlást illeti (II. táblázat) [13], a *tüneti kezelés* során a RA kezelésére is alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) szerek a korai stádiumban, akár már CSA esetén is jól alkalmazhatók. A kezelés előtt a gastrointestinális, renális és kardiovaszkuláris állapotot fel kell mérni.

A nagyon korai (<12 hete tünetet mutató) UA esetén számos próbálkozás van a gyulladás korai, corticosteroidokkal (KS) történő minimalizálására. Egyetlen KS-dózis is gyorsan csökkenti a tüneteket, és a betegség lefolyását reverzibilissé teheti. A STIVEA-vizsgálatban rövid im. KS-kurzust alkalmaztak friss arthritisben. Hat hónap elteltével a

KS-csoportban a betegek 61%-ának, a placebo-csoportban 76%-ának volt szüksége DMARD-ra. Egy év után a KS- és placebo-csoportban a betegek 20%-ában, illetve 10%-ában szűnt meg teljesen az arthritis. A különbségek szignifikánsak voltak. A SAVE-vizsgálatban viszont 120 mg im. adott KS nem volt hatékony a remisszió-indukció és a RA késleltetése szempontjából. Ennek ellenére mindkét stratégia megpróbálható egyedi esetekben. Számos kontrollált vizsgálat és metaanalízis foglalkozott napi ≤ 10 -15 mg prednisonon hatásával korai arthritisekben. Több szoros kontrollvizsgálatnak is része a korai KS-kezelés. Ezért az EULAR ajánlásában a kis dózisú KS-kezelés mindenképpen, kezdettől fogva része az arthritis kezelésének azzal, hogy a dózist mihamarabb le kell csökkenteni. A mellékhatások tekintetében, korai, rövid távú alkalmazás és kis dózis esetén a KS biztonságosnak látszik [13].

Míg évtizedekkel ezelőtt csak igazolt RA esetén alkalmaztunk *hagyományos betegségmódosító terápiát* (konvencionális, szintetikus DMARD, csDMARD), addig ma az az elv, hogy a gyulladáshoz

tünetek megjelenése után, ha a betegnél perzisztens és/vagy erosív arthritis kockázata áll fenn, a kezelést haladéktalanul meg kell kezdeni. Újonnan fellépő polyarthritis (UA) esetén a korai csDMARD-kezelés után csökken a radiológiai progresszió, jobb lesz a funkció- és munkaképesség. A kezelés megkezdésekor a betegség időtartama az eredményesség egyik fő meghatározója. A legjobb terápiás siker <1 éves betegségtartam esetén figyelhető meg. Emellett a korán kezelést kapóknál 33%-kal kevesebb radiológiai progresszió van, mint késedelem esetén. A csDMARD-szerek (főleg a methotrexat – MTX, a leflunomid – LEF és a sulphasalazin – SSZ) hetek-hónapok alatt hatnak a betegség lefolyására. A MTX az „arany standard”, a LEF és SSZ jó alternatívák. Úgy tűnik azonban, hogy a korán elkezdett csDMARD-kezelés mellett is előbb-utóbb erosiók alakulhatnak ki. Egy <3 hónapos betegségfennállással jellemzett betegcsoportban 3 év után a betegek 64%-ában már kialakult az erosió. Több vizsgálatot végeztek a RA kritériumainak teljesülése előtti UA betegeken. A PROMPT-vizsgálatban egy év után a MTX mellett a betegek 40%-a, a placebo-csoportban 53%-a progrediált RA-be. De a MTX-csoportban a RA később alakult ki, és kevesebb beteg mutatott radiológiai progressziót [13].

Amíg korábban az EULAR is forszírozta a kombinációs csDMARD-kezelést a biológiai terápia előtt, 2016-ra kiértelt az a vélemény, hogy nincs elegendő meggyőző bizonyíték a kombináció fokozott hatékonyságára vonatkozóan a monoterápiával szemben. Emellett tendenciájában a kombináció alacsonyabb tolerabilitása igazolódott. Összességében ezért az EULAR azt javasolja, hogy mindenképpen a MTX-monoterápia legyen az első választás akár KS-dal kombinálva („bridging”), akár a nélkül. A kombinációs kezelés nem preferált [13].

A biológiai szerek (bDMARD) esetében ugyanígy igaz, hogy a legtöbb adat korai stádiumra vonatkozik. Ezekben a biológiai szerek – különösen MTX-tal kombinációban – hatékonyabban csökkentik a betegség-aktivitást és a radiológiai progressziót, mint a MTX-monoterápia. Az is kiderült, hogy a klinikailag nem reagáló (non-responder) betegekben is lassítható a strukturális károsodás. Míg korábban, főleg a BeSt-vizsgálat adataira hagyatkozva felmerült a korai, első vonalbeli biológiai terápia, a 2016-os ajánlás ismét jóval visszafogottabb lett, és visszatért a realitások talajára. A biológiai (bDMARD) és célzott szintetikus betegségmódosító szerek (tsDMARD) előny/rizikó hányadosa és magas költsége alapján, mivel a szoros monitorozás (lásd később) amúgy is elő van írva, az EULAR – néhány nagyon ritka kivételtől eltekintve – nem tartja indokoltnak, ezért nem is ajánlja ezen szerek első vonalbeli (a hagyományos DMARD-okat is megelőző) alkalmazását [13].

Mint láttuk, a megfelelő időpontban indított, korai kezelés mellett nagyon fontos a szoros monitorozás (tight control) kérdése. A gondozást a célértékek



**3. ábra. Nem differenciált arthritis.
Dactylitis a II. kézuujjon**

(remisszió: DAS28<2,6, alacsony betegségaktivitás: DAS28<3,2) állandó figyelembevétele mellett kell végezni. A szoros kontroll eredményességét több ismert vizsgálat (pl. TICORA, CAMERA) igazolta. Valószínű, hogy a pre-RA-fázisban is hasonló, vagy még szorosabb követés szükséges, hogy a definitív kórkép kialakulását késleltessük, esetleg megelőzzük. A monitorozás eszközei a duzzadt és fájdalmas ízületek, a beteg és orvos általános megítélése, gyulladásos markerek, betegségaktivitási skálák meghatározása, amit a folyamat elején 1-3 havonta javasolt végezni már kezelt betegben a remisszió eléréséig vagy, korábbi stádiumokban, a definitív kórkép kialakulásáig [13].

Összességében a korai arthritis különböző fázisaiban (1–3. ábra) a legfontosabb a korai felismerés, monitorozás és kezelés, hogy minél inkább elkerüljük a definitív, már strukturális és funkcionális károsodással járó előrehaladottabb formákat (1. ábra).

Klinikailag gyanítható arthralgia

A CSA ízületi fájdalommal jár, az arthritis nyilvánvaló tünetei nélkül. A CSA nagy eséllyel fejlődik RA-szé. A CSA az egyéb arthralgia miatt orvoshoz forduló betegeknek csak 7%-át teszi ki, és a betegek kb. 20%-a fejlődik RA irányába. Mivel a CSA szakértői megítélést igényel, a közelmúltban az EULAR meghatározta a CSA jellemzőit és a kimenetel meghatározóit. Ezek szerint hét olyan paramétert határoztak meg, amelyek alapján a CSA igazolható:

1. a tünetek fennállása <1 év,
2. metacarpophalangeális (MCP) érintettség,
3. reggeli ízületi merevség ≥ 60 perc,
4. kora reggel a legsúlyosabb tünetek,
5. a családban RA az első fokú rokonok között,
6. az ökölképzés korlátozott,
7. pozitív MCP összenyomási teszt.

Ezen jelek kombinálásával, minél több van jelen, annál jobban megjósolható a RA irányú differenciálódás (2. ábra).

Egy friss tanulmányban 150 CSA-betegből 30-ban (20%) alakult ki klinikai arthritis. 87%-ban az első 20 hétben. A multivariancia-analízis kimutatta, hogy a kor, az ízületi lokalizáció kiterjedtsége (kis+nagyízületek versus csak kisízületek), a CRP-, ACPA-pozitivitás és a szubklinikus MRI-jelek jelezték előre a klinikai arthritis kifejlődését. Közülük az ACPA- és az MRI-lelet mutatott legerősebb prediktív értéket. Egy év után az ACPA-pozitív és MRI-n gyulladást mutató betegek 71%-ában alakult ki arthritis. Ha MRI-n nem volt gyulladás, arthritis igen ritkán (3-6%) alakult ki.

Lehetséges-e megelőzés a preklinikai szakban?

A fentiekben már bemutattuk a *primer és szekunder prevenció* elvi lehetőségét. Ellentmondó adatok vannak arra nézve, hogy a dohányzás abbahagyása, a D-vitamin, Ω -3-zsírsvábevitel, fogyás bármely preklinikai szakban csökkenti a klinikai manifesztáció esélyét [3, 4, 62]. Mindenesetre predispozíció (genetikai hajlam, igazolt autoimmunitás) esetén, még klinikai tünetekkel nem rendelkező egyéneknél, valamint CSA- és UA-betegekben hasznosak lehetnek ezen életmódbeli változtatások [4].

Viszonylag limitált számú vizsgálat foglalkozik a *biológiai (célzott) terápia* hatásaival, esetleg a prevenció lehetőségével CSA és UA eseteiben. A fent leírtak alapján egy másik, korai „terápiás ablak”, vagy még inkább „prevenció ablak” is tetten érhető. Abban a 8-10 évben, amikor a betegekben az autoimmunitás már elindul, de vagy még teljes tünetmentesség, vagy még csak CSA van, korai beavatkozással esély lehet a folyamat megállítására [1, 4]. A mai napig két ilyen vizsgálatról tudunk, amelyek még tartanak, legfeljebb korai eredmények érhetőek el [4].

A B-sejtek, mint láttuk, központi szerepet játszanak a RA elindításában és fenntartásában. A korai autoantitest-termelésben is kiemelt jelentőségűek. Az aktivált B-sejtek, plazmasejtek és az általuk termelt autoantitestek évekkal a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutathatók. A B-sejt-gátló rituximab (anti-CD20 antitest) igen hatékony a RA különböző fázisaiban [63–65]. A rituximab a jelzett preklinikai synoviális eltéréseket is kedvezően befolyásolja [66]. Nem véletlen, hogy a rituximab volt az első szer, amivel korai preventív jellegű vizsgálatot végeztek. A PRAIRI-vizsgálatban autoantitest-pozitív, emelkedett CRP-jű egyéneket (még nem betegeket!) egyetlen 1000 mg rituximabot tartalmazó infúzióval kezeltek, 100 mg KS premedikációt követően. Az elsődleges végpont ebben a jelenleg is zajló vizsgálatban az, hogy 4 év alatt negyedére csökkenjen azok száma, akiknél RA alakul ki [4].

Az APPIPRÁ-vizsgálatban a T-sejt-kostimulációt gátló abataceptet (CTLA4-Ig fúziós protein) próbálják ki hasonló körülmények között. Az abatacept szintén

igen hatékony korai és tartósan fennálló RA-ben is [67, 68]. Egyelőre ennek a vizsgálatnak az eredményeire is várunk [4].

Természetesen egyéb potenciális stratégiák is szóba jönnek, amelyeknek egyik formáját az antigén-specifikus immunterápiák (ASIT) képezik. Ennek formái lehetnek a dendritikus sejt-vakcináció, a bystander-immunitás vagy a regulatorikus T-sejtek indukciója révén stimulált tolerancia. Ugyancsak szóba jön az antigén-deszenzitizáció, különböző nanopartikulumok használata, antigénikus (pl. citrullinált) peptideken alapuló immunterápiák és egyéb módszerek [4, 69–71].

Irodalom

- [1] Holers, V. M.: Insights from populations at risk for the future development of classified rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2014, 40, 4, 605–620.
- [2] Klareskog, L., Alfredsson, L., Rantapää-Dahlqvist, S., Berglin, E., Stolt, P., Padyukov, L.: What precedes development of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2004, 63, Suppl 2, ii28–ii31.
- [3] Catrina, A. I., Svensson, C. I., Malmstrom, V., Schett, G., Klareskog, L.: Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017, 13, 2, 79–86.
- [4] Gerlag, D. M., Norris, J. M., Tak, P. P.: Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55, 4, 607–614.
- [5] van Steenberghe, H. W. A. D., Beart-van de Voorde, L. J. J., Brouwer, E., Codreanu, C., Combe, B., Fonseca, J. E., Hetland, M. L., Humby, F., Kvien, T. K., Niedermann, K., Nuno, L., Oliver, S., Rantapää-Dahlqvist, S., Raza, K., van Schaardenburg, D., Schett, G., De Smet, L., Szűcs, G., Vencovsky, J., Wiland, P., de Wit, M., Landewé, R. L., van der Helm-van Mil, A. H. M.: EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016, 76, 3, 491–496.
- [6] Smolen, J. S., Landewe, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., Nam, J., Ramiro, S., Voshaar, M., van Vollenhoven, R., et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017, 2017 Mar 6 [Epub].
- [7] Combe, B., Landewe, R., Daien, C., Hua, C., Aletaha, D., Álvaro-Gracia, J. M., Bakkers, M., Brodin, N., Burmester, G. R., Codreanu, C., Conway, R., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Fonseca, J., Raza, K., Silva-Fernández, L., Smolen, J. S., Skingle, D., Szekanecz, Z., Kvien, T. K., van der Helm-van Mil, A., van Vollenhoven, R.: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016, 2016 Dec 15 [Epub].
- [8] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., 3rd, Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., et al.: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 9, 1580–1588.

- [9] Holers, V. M.: Antibodies to citrullinated proteins: pathogenic and diagnostic significance. *Curr Rheumatol Rep* 2007, 9, 5, 396–400.
- [10] Shi, J., van Veelen, P. A., Mahler, M., Janssen, G. M., Drijfhout, J. W., Huizinga, T. W., Toes, R. E., Trouw, L. A.: Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev* 2014, 13, 3, 225–230.
- [11] Derksen, V., Ajeganova, S., Trouw, L. A., van der Helm-van Mil, A. H. M., Halfström, I., Huizinga, T. W. J., Toes, R. E. M., Svensson, B., van der Woude, D.: Rheumatoid arthritis phenotype at presentation differs depending on the number of autoantibodies present. *Ann Rheum Dis* 2016, 76, 4, 716–720.
- [12] Sokolove, J., Bromberg, R., Deane, K. D., Lahey, L. J., Derber, L. A., Chandra, P. E., Edison, J. D., Gilliland, W. R., Tibshirani, R. J., Norris, J. M., et al.: Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012, 7, 5, e35296.
- [13] Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., Hua, C., Ale-taha, D., Alvaro-Gracia, J. M., Bakkers, M., Brodin, N., Burmester, G. R., Codreanu, C., et al.: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016, 2016 Dec 15 [Epub].
- [14] Szodoray, P., Szabó, Z., Kapitány, A., Gyetvai, A., Lakos, G., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010, 9, 3, 140–143.
- [15] Klareskog, L., Padyukov, L., Lorentzen, J., Alfredsson, L.: Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2, 8, 425–433.
- [16] Gregersen, P. K., Silver, J., Winchester, R. J.: The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987, 30, 11, 1205–1213.
- [17] Kurko, J., Besenyei, T., Laki, J., Glant, T. T., Mikecz, K., Szekanecz, Z.: Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013, 45, 2, 170–179.
- [18] Bax, M., van Heemst, J., Huizinga, T. W., Toes, R. E.: Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* 2011, 63, 8, 459–466.
- [19] Plant, D., Thomson, W., Lunt, M., Flynn, E., Martin, P., Eyre, S., Farragher, T., Bunn, D., Worthington, J., Symmons, D., et al.: The role of rheumatoid arthritis genetic susceptibility markers in the prediction of erosive disease in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010, 50, 1, 78–84.
- [20] Skapenko, A., Prots, I., Schulze-Koops, H.: Prognostic factors in rheumatoid arthritis in the era of biologic agents. *Nat Rev Rheumatol* 2009, 5, 9, 491–496.
- [21] Padyukov, L., Silva, C., Stolt, P., Alfredsson, L., Klareskog, L.: A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 10, 3085–3092.
- [22] Lundberg, K., Wegner, N., Yucel-Lindberg, T., Venables, P. J.: Periodontitis in RA – the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 12, 727–730.
- [23] Kerekes, G., Nurmohamed, M. T., Gonzalez-Gay, M. A., Seres, I., Paragh, G., Kardos, Z., Baráth, Z., Tamási, L., Soltész, P., Szekanecz, Z.: Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014, 10, 691–696.
- [24] Lourduoss, C., Di Giuseppe, D., Wolk, A., West-erlind, H., Klareskog, L., Alfredsson, L., van Vollenhoven, R. F., Lampa, J.: Dietary Intake of Polyunsaturated Fatty Acids and Pain in spite of Inflammatory Control among Methotrexate Treated Early Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017, 2017 Mar 28 [Epub].
- [25] Oliver, J. E., Silman, A. J.: Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006, 35, 3, 169–174.
- [26] Stolt, P., Yahya, A., Bengtsson, C., Kallberg, H., Ronnelid, J., Lundberg, I., Klareskog, L., Alfredsson, L., Group, E. S.: Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 6, 1072–1076.
- [27] Bizzaro, N., Pregolato, F., van Boekel, M. A., Villalta, D., Tozzoli, R., Tonutti, E., Antico, A., Borghi, M. O., Wiik, A., Meroni, P. L.: Preliminary evaluation of the first international reference preparation for anticitrullinated peptide antibodies. *Ann Rheum Dis* 2012, 71, 8, 1388–1392.
- [28] Klareskog, L., Widhe, M., Hermansson, M., Ronnelid, J.: Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20, 3, 300–305.
- [29] Shi, J., van Steenberg, H. W., van Nies, J. A., Levarht, E. W., Huizinga, T. W., van der Helm-van Mil, A. H., Toes, R. E., Trouw, L. A.: The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015, 17, 339.
- [30] Forslind, K., Ahlmen, M., Eberhardt, K., Hafstrom, I., Svensson, B.: Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 9, 1090–1095.
- [31] Syversen, S. W., Gaarder, P. I., Goll, G. L., Odegard, S., Haavardsholm, E. A., Mowinckel, P., van der Heijde, D., Landewe, R., Kvien, T. K.: High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 2, 212–217.
- [32] Syversen, S. W., Goll, G. L., van der Heijde, D., Landewe, R., Lie, B. A., Odegard, S., Uhlig, T., Gaarder, P. I., Kvien, T. K.: Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2009, 69, 2, 345–351.
- [33] Vencovsky, J., Machacek, S., Sedova, L., Kafkova, J., Gatterova, J., Pesakova, V., Ruzickova, S.: Auto-antibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 5, 427–430.
- [34] van Leeuwen, M. A., van Rijswijk, M. H., van der Heijde, D. M., Te Meerman, G. J., van Riel, P. L., Houtman, P. M., van De Putte, L. B., Limburg, P. C.: The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective

- study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993, 32, Suppl 3, 9–13.
- [35] Baker, J. F., Ostergaard, M., Emery, P., Hsia, E. C., Lu, J., Baker, D. G., Conaghan, P. G.: Early MRI measures independently predict 1-year and 2-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 11, 1968–1974.
- [36] Duer-Jensen, A., Horslev-Petersen, K., Hetland, M. L., Bak, L., Ejbjerg, B. J., Hansen, M. S., Johansen, J. S., Lindegaard, H. M., Vinterberg, H., Moller, J. M., et al.: Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 8, 2192–2202.
- [37] Funck-Brentano, T., Gandjbakhch, F., Etchepare, F., Jousse-Joulin, S., Miquel, A., Cyteval, C., Lukas, C., Tobon, G. J., Saraux, A., Boumier, P., et al.: Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013, 65, 6, 896–902.
- [38] Gomez-Vaquero, C., Martin, I., Loza, E., Carmona, L., Ivorra, J., Narvaez, J. A., Hernandez-Ganan, J., Alia, P., Narvaez, J.: Effect of Osteoprotegerin and Dickkopf-Related Protein 1 on Radiological Progression in Tightly Controlled Rheumatoid Arthritis. *PLoS One* 2016, 11(12):e0166691.
- [39] Houseman, M., Potter, C., Marshall, N., Lakey, R., Cawston, T., Griffiths, I., Young-Min, S., Isaacs, J. D.: Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res Ther* 2012, 14, 1, R30.
- [40] Young-Min, S., Cawston, T., Marshall, N., Coady, D., Christgau, S., Saxne, T., Robins, S., Griffiths, I.: Biomarkers predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis and perform well compared with traditional markers. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 10, 3236–3247.
- [41] van Tuyl, L. H., Voskuyl, A. E., Boers, M., Geusens, P., Landewe, R. B., Dijkmans, B. A., Lems, W. F.: Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 9, 1623–1628.
- [42] Hambardzumyan, K., Bolce, R., Saevarsdottir, S., Cruickshank, S. E., Sasso, E. H., Chernoff, D., Forslind, K., Petersson, I. F., Geborek, P., van Vollenhoven, R. F.: Pretreatment multi-biomarker disease activity score and radiographic progression in early RA: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015, 74, 6, 1102–1109.
- [43] Visser, K., Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Roday, H. K., Seys, P. E., Kerstens, P. J., Huizinga, T. W., Dijkmans, B. A., Allaart, C. F.: A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 7, 1333–1337.
- [44] Vastesaegeer, N., Xu, S., Aletaha, D., St Clair, E. W., Smolen, J. S.: A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, 9, 1114–1121.
- [45] Granger, B., Combe, B., Le Loet, X., Saraux, A., Guillemain, F., Fautrel, B.: Performance of matrices developed to identify patients with early rheumatoid arthritis with rapid radiographic progression despite methotrexate therapy: an external validation study based on the ESPOIR cohort data. *RMD open* 2016, 2, 1, e000245.
- [46] Li, W., Sasso, E. H., van der Helm-van Mil, A. H., Huizinga, T. W.: Relationship of multi-biomarker disease activity score and other risk factors with radiographic progression in an observational study of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55, 2, 357–366.
- [47] Hirata, S., Dirven, L., Shen, Y., Centola, M., Cavet, G., Lems, W. F., Tanaka, Y., Huizinga, T. W., Allaart, C. F.: A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52, 7, 1202–1207.
- [48] Kirino, Y., Hama, M., Takase-Minegishi, K., Kunishita, Y., Kishimoto, D., Yoshimi, R., Asami, Y., Ihata, A., Oba, M. S., Tsunoda, S., et al.: Predicting joint destruction in rheumatoid arthritis with power Doppler, anti-citrullinated peptide antibody, and joint swelling. *Mod Rheumatol* 2015, 25, 6, 842–848.
- [49] Kraan, M. C., Versendaal, H., Jonker, M., Bresnihan, B., Post, W. J., 't Hart, B. A., Breedveld, F. C., Tak, P. P.: Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum* 1998, 41, 8, 1481–1488.
- [50] Szekanecz, Z., Koch, A. E.: Update on synovitis. *Curr Rheumatol Rep* 2001, 3, 1, 53–63.
- [51] van de Sande, M. G., de Hair, M. J., van der Leij, C., Klarenbeek, P. L., Bos, W. H., Smith, M. D., Maas, M., de Vries, N., van Schaardenburg, D., Dijkmans, B. A., et al.: Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 5, 772–777.
- [52] van Baarsen, L. G., de Hair, M. J., Ramwadhoebe, T. H., Zijlstra, I. J., Maas, M., Gerlag, D. M., Tak, P. P.: The cellular composition of lymph nodes in the earliest phase of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013, 72, 8, 1420–1424.
- [53] Makrygiannakis, D., Hermansson, M., Ulfgren, A. K., Nicholas, A. P., Zendman, A. J., Eklund, A., Grunewald, J., Skold, C. M., Klareskog, L., Catrina, A. I.: Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 10, 1488–1492.
- [54] Klareskog, L., Padyukov, L., Alfredsson, L.: Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 1, 49–54.
- [55] Wegner, N., Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B., Malmstrom, V., Feldmann, M., Venables, P. J.: Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010, 233, 1, 34–54.
- [56] Peron, J. P., de Oliveira, A. P., Rizzo, L. V.: It takes guts for tolerance: the phenomenon of oral tolerance and the regulation of autoimmune response. *Autoimmun Rev* 2009, 9, 1, 1–4.
- [57] Catrina, A. I., Deane, K. D., Scher, J. U.: Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance

- in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55, 3, 391–402.
- [58] Scher, J. U., Joshua, V., Artacho, A., Abdollahi-Roodsaz, S., Ockinger, J., Kullberg, S., Skold, M., Eklund, A., Grunewald, J., Clemente, J. C., et al.: The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome* 2016, 4, 1, 60.
- [59] Hua, C., Daien, C. I., Combe, B., Landewe, R.: Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open* 2017, 3, 1, e000406.
- [60] Daien, C. I., Hua, C., Combe, B., Landewe, R.: Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open* 2017, 3, 1, e000404.
- [61] Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. R., Cerhan, J. R., Criswell, L. A., Saag, K. G., Iowa Women's Health S.: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 1, 72–77.
- [62] Andersson, M. L., Bergman, S., Soderlin, M. K.: The Effect of Stopping Smoking on Disease Activity in Rheumatoid Arthritis (RA). Data from BARFOT, a Multicenter Study of Early RA. *Open Rheumatol J* 2012, 6, 303–309.
- [63] Cohen, S. B., Emery, P., Greenwald, M. W., Dougados, M., Furie, R. A., Genovese, M. C., Keystone, E. C., Loveless, J. E., Burmester, G. R., Cravets, M. W., et al.: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 9, 2793–2806.
- [64] Tak, P. P., Rigby, W., Rubbert-Roth, A., Peterfy, C., van Vollenhoven, R. F., Stohl, W., Healy, E., Hessey, E., Reynard, M., Shaw, T.: Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012, 71, 3, 351–357.
- [65] Tak, P. P., Rigby, W. F., Rubbert-Roth, A., Peterfy, C. G., van Vollenhoven, R. F., Stohl, W., Hessey, E., Chen, A., Tyrrell, H., Shaw, T. M.: Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 1, 39–46.
- [66] Thurlings, R. M., Vos, K., Wijbrandts, C. A., Zwiderman, A. H., Gerlag, D. M., Tak, P. P.: Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 7, 917–925.
- [67] Westhovens, R., Robles, M., Ximenes, A. C., Naylager, S., Wollenhaupt, J., Durez, P., Gomez-Reino, J., Grassi, W., Haraoui, B., Shergy, W., et al.: Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 12, 1870–1877.
- [68] Genovese, M. C., Schiff, M., Luggen, M., Becker, J. C., Aranda, R., Teng, J., Li, T., Schmidely, N., Le Bars, M., Dougados, M.: Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 4, 547–554.
- [69] Pascual, D. W., Yang, X., Holderness, K., Jun, S., Maddaloni, M., Kochetkova, I.: Regulatory T-cell vaccination independent of auto-antigen. *Exp Mol Med* 2014, 46, e82.
- [70] Pozsgay, J., Babos, F., Uray, K., Magyar, A., Gyulai, G., Kiss, E., Nagy, G., Rojkovich, B., Hudecz, F., Sarmay, G.: In vitro eradication of citrullinated protein specific B-lymphocytes of rheumatoid arthritis patients by targeted bifunctional nanoparticles. *Arthritis Res Ther* 2016, 18, 15.
- [71] Szarka, E., Babos, F., Magyar, A., Huber, K., Sztitner, Z., Papp, K., Prechl, J., Pozsgay, J., Neer, Z., Adori, M., et al.: Recognition of new citrulline-containing peptide epitopes by autoantibodies produced in vivo and in vitro by B cells of rheumatoid arthritis patients. *Immunology* 2014, 141, 2, 181–191.

Levelezés: Szekanecz Zoltán dr., Debreceni Egyetem
 ÁOK, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyterdei
 krt. 98., tel./fax: +36-52-255-091
 e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu
 honlap: <http://www.rheumatology.hu>