

A rheumatoid arthritis gyakorlati kérdései

Szekanecz Zoltán dr.

DEOEC, III. Belklinika, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus gyulladásos megbetegedés, amely elsősorban az ízületeket támadja meg, de lehetnek más szervrendszert érintő (extraarticularis) manifesztációi is. A betegség nemcsak fájdalommal, a munka- és mozgásképesség elvesztésével, így az életminőség romlásával jár, de a várható élettartamot is csökkenti. Jelen összefoglalóban nem szándékozunk az alapvető tankönyvi adatokat áttekinteni, inkább didaktikusan, rövid megállapításokra törekedve áttekinteni a főbb gyakorlati kérdéseket.

Epidemiológia

A felnőtt lakosság 0,5-3%-a érintett. A tankönyvekben szereplő 1%-kal szemben az elmúlt évek néhány kisebb hazai felmérése alapján úgy tűnik, a betegség ennél ritkább, 0,3-0,5%-ra tehető a prevalencia. Világszerte tendenciaként írják le, hogy az újabb esetek száma egyre csökken, és néhány területet (pl. Anglia, Skandinávia) kivéve, a betegség agresszivitása is csökkent. Bár komolyabb felmérés készítése még várat magára, hazánkban az RA valószínűleg valamivel ritkább és enyhébb lefolyású, mint az északi és nyugati államokban (1).

Ami a kor- és nemi eloszlást illeti, a nők háromszor gyakrabban betegszenek meg. A RA kezdete leggyakrabban 40-50 éves kor körül kezdődik, de ismeretesebbek gyerekkori, juvenilis formák is. (vö. SPA: fiatal fiúk-férfiak, köszvény – férfiak, arthrosis – idősebbek) (1).

Etiológia és patogenezis

A RA multifaktoriális betegség. Ismert genetikai meghatározottsága (poligén), és valamilyen, leggyakrabban nem azonosítható környezeti ágens (pl. Epstein-Barr-vírus, Chlamydia, parvovírus, stb.) indíthatja el a folyamatot. Mindenesetre góckutatásnak, tenyésztéseknek nincs lényeges jelentősége a RA diagnosztikájában. A kezdeti fázis a synovitiszt indítja el. Fontos, hogy a RA gyulladásos kórkép, ezért a fájdalom (arthralgia) mellett a gyulladás többi ismérve (hyperaemia, duzzanat, melegség) is megfigyelhető.

Maga a synovitis szövettanilag nem specifikus, hasonló képet ad számos más krónikus synovitiszes forma (pl. arthritis psoriatica, SPA) is. A synovitis előrehaladtával, a synovialis szövet (pannus) burjánzásával a synoviumban termelt gyulladásos mediátorok vezetnek a porc- és csontpusztuláshoz. (Előbbi MRI vizsgálattal a röntgenelváltozásoknál is korábban lát-

ható, míg a csontdestrukció jele a radiológiailag igazolható erózió kialakulása) (2).

Kezdeti klinikai formák

Lappangó, polyarticularis kezdet (60-70%): jellemző a már kezdetben is szimmetrikus, elsősorban a csuklókat, kéz és láb kisízületeit érintő polyarticularis folyamat, amelyet kezdetben enyhe muszkuloskeletális tünetek, általános jelek (gyengeség, fogyás) jellemznek. A bevezető szakasz hetekig-hónapokig tarthat, majd „beindul” a klasszikus unduláló folyamat. Mono-oligoarticularis kezdet (30%): először 1-4 ízület synovitisse jelentkezik, de ez is szimmetrikus.

Akut, szisztémás kezdet (10%): gyakran lázzal, hepatosplenomegáliával kezdődik. Infekcióhoz, tumorhoz, szisztémás autoimmun kórképhez, Still-kórhoz hasonlít. Az akut, súlyos, szisztémás kezdet rosszabb prognózist sejtet!

Articularis tünetek

Főbb tünetek: fájdalom (arthralgia, amelyet a mozgás súlyosbít), duzzanat, nyomásérzékenység, reggeli ízületi merevség (RIM) legalább 1 óráig, tendosynovitis, később mozgáskorlátozottság. Az arthralgia önmagában nem jelent arthritist!

Lokalizáció: csukló, kéz metacarpophalangealis (MCP) és proximális interphalangealis (PIP) ízületek (ezek legelőször), láb metatarsophalangealis (MTP) és interphalangealis (IP) ízületek a leggyakoribbak. (Klinikailag a kéz az első, de a radiológiai elváltozás gyakran először a lábon jelentkezik – lásd később.) Utána könyökök, térdek, bokák a gyakoribbak.

Ritkábbak a váll (impingement), temporomandibularis (rágási klaudikáció), a gégeporcok és a hallócsontcskák közti ízületek. Megkímélt a háti-lumbalis gerinc, csipők (tőízületek). Gerincen egyedül a nyaki szakasz lehet érintett, a cervicális gerinc I. és

II. kisízületeinek szubluxációja-luxációja (atlanto-axialis szubluxáció, AAS), amely halálos kimenetelű bénulást is okozhat (speciális funkcionális C gerincfelvétel, MRI!).

Differenciáldiagnosztikai segítség: disztális interphalangealis ízület (DIP) – arthritis psoriatica, Heberden arthrosis, derékfájdalom. SPA, discopathia, váll, csípő – polymyalgia rheumatica, csak nagylábujj MTP – köszvény, sarok, ülőgumó – SPA, nem szimmetrikus kéz-láb kisízületi gyulladás, kolbászujj (dactylitis) – arthritis psoriatica, Reiter-kór.

Monarthritis: inkább köszvény, infekciózus arthritis, oligoarthritis – inkább szeronegatív spondylarthropathia (SNSA) (1).

Extraarticularis manifesztációk

A RA nem tekinthető klasszikus szisztémás autoimmun kórképnek, de a betegek 5-10%-ában extraarticularis tünetek („szisztémás RA”) is kialakulnak. A szisztémás RA mindig rosszabb prognózist jelent!

Rheumatoid csomók: jellegzetesen a könyök alatt (olecranon), sarok felett (Achilles), ritkábban fordul elő a tarkón, belsőszervekben (pleura, tüdő, meninxek, stb.). Szövettanilag rheumatoid vasculitis!

Izomzat: kezeken interosseus atrofia, izomgyengeség. Valódi myositis ritka. (Iatrogén a szteroid – myopathia, D-penicillamin okozta myositis, myopathia).

Vasculitis: gyakran alsó végtagon (nem gyógyuló láb-szárfehérlés!), ritkábban belsőszervekben (tüdő, bél, máj, lép, szív) fatális vérzések (bél), komplikációk (coronaris – miokardiális infarktus). Körörmagy vasculitis: könnyen felismerhető kis fekete pontok, ehhez képest kifejezett progressziót jelez.

Légzőrendszer: pleuritis, pneumonitis (steril-autoimmun), intersticiális fibrózis. Ritka a rheumatoid csomó. (Iatrogén a methotrexat pneumonitis).

Kardiovaszkuláris: carditis ritka, főleg pericarditis. Akcelerált ateroszklerózis, amely a megnövekedett kardiovaszkuláris mortalitásért felelős!

Idegrendszer: perifériás – polyneuritis, mononeuritis multiplex (az idegek mikrovaszkulaturájának vasculitise?). Gyakran kompressziós („alagút”) szindrómák – carpalis alagút szindróma. Központi idegrendszeri – nagyon ritka, demyelinizációs kórképek (Guillain-Barré, szklerózis multiplex).

Szemészeti: leggyakoribb a társuló Sjögren-szindróma (keratoconjunctivitis sicca). Ritkán episcleritis, scleritis, súlyos szövődmény: scleromalacia perforans. (Uveitis ritka, inkább SNSA-ban.)

Nyirokcsomók: nem specifikus, szövettanilag reaktív, gyulladásos. RA-ban némileg megnő a lymphomák gyakorisága, ezért fontos tisztázni!

Anyagcsere: osteoporosis (oka a gyulladásos mediátorok, immobilitás, női nem, posztmenopauzális kor, szteroidkezelés).

Amyloidosis: súlyos, szisztémás, senyvesztő kórkép, amiloid szisztémás lerakódásával jár. A viszonylag enyhe tünetek esetén is We >100 mm/h kachectizálódás hívja fel a figyelmet. Biopszia rectumból, gingivából. Proteinuria a vese szekunder amyloidosisát

jelezheti (el kell különíteni nephrosis szindrómától, SLE-től, NSAID toxicitástól) (1).

Diagnosztikus eljárások

Fizikális vizsgálat

Speciális pontok: kezek szorítóereje, MCP összenyomtatás (kézfogáskor – korai RA jel!), ökölképzés, I-II. kezujj gyűrűképzés, lábakon MTP sor összenyomtatása, járáskor MTP fájdalom. Passzív mozgattatással a fájdalom provokálható! (vö. arthrosis – mozgattatásra a fájdalom szűnik).

Diagnózis, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok. Rheumatoid arthritisre specifikus vizsgáló módszert jelenleg nem ismerünk, a diagnózis a klinikai kép valamint a laboratóriumi és képalkotó eljárások eredményeinek együttes értékelésén alapszik (1).

Laboratóriumi tesztek

A RA labordiagnosztikája szegényes, a szisztémás autoimmun kórképekre jellemző specifikus autoantitestek rutinszerűen nem mutathatók ki.

ASPECIFIKUS GYULLADÁSOS MARKEREK

We, C-reaktív protein (CRP). A CRP gyorsabban és érzékenyebben követi az aktív-remissziós periódusokat, de drágább. Mindkettő aktivitási marker. Súlyos ízületi deformitások alacsony We és CRP; kiégett RA. Enyhe ízületi tünetek, jelentősen gyorsult We; amyloidosis, paraproteinaemia.

RHEUMATOID FAKTOR

Lényegében aspecifikus autoantitest, önmagában nem diagnosztikus. (Magas RF titer Sjögren-szindrómára, szepszisre utal). Pozitív lehet időskorban is. Nem aktivitási marker, nem követi a gyulladásos fellángolásokat (gyakran ismételnem szükséges), viszont koncentrációja a hosszabb távú prognózissal korrelál.

VÉRKÉP

A leukocytosis a gyulladást jelzi, de szteroidkezelés mellett is jelentkezik. A thrombocytosis szintén gyulladásos jel. Leukopénia vagy a RA súlyos, infekciókkal járó szisztémás formájára, a Felty-szindrómára utal, vagy gyógyszer mellékhatás (NSAID, bázisterápia) lehet. Az anémia általában normochrom, alacsony szérumszint mellett a vasraktárak teltek (alacsony TVK és magas transferrin szaturáció), ezért RA-ban a vaskezelés a haemochromatosis veszélye miatt nem ajánlott.

SYNOVIALIS FOLYADÉK

Analízise nem nyújt nagy segítséget, mivel gyulladásra utaló, de nem specifikus eltéréseket mutat (csökkent viszkozitás, emelkedett fehérvérsejt szám, LDH aktivitás). Infekciózus arthritis, köszvény eldifferenciálását segíti.

EGYÉB SZERVI FUNKCIÓK

A terápia (főleg bázisterápia, NSAID) megkezdése előtt és a gyógyszeres kezelés során szükséges vizsgálatok a vizelet, máj- és vesefunkció (1).

Képzőanyagok

HAGYOMÁNYOS RÖNTGEN

Leginkább kezek és lábak röntgenfelvétele (mindig egy filmre, összehasonlító legyen!) Az erózió gyakran előbb a lábakon jelentkezik, érdemes csupán kéz kisízületi arthritis esetén is lábfelvételt is készíteni. Periarticularis vagy sávós osteoporosis hetek alatt, marginalis eróziók hónapok alatt kialakulnak. Eróziók típusos helyei a processus styloideus ulnae, kezen I. és V. MCP feje, lábakon az V. MTP feje).

NYAKI GERINC AAS

Funkcionális (előrehajtott fej) felvétel. A radiológiai progresszió (évenkénti röntgenfelvételen az eróziók megítélése) az RA progressziójának legobjektívebb markere! A bázisterápia hatékonyságát is jelzi.

ÍZÜLETI ULTRAHANG

Gyakorlott vizsgáló kezében elérheti a CT, MRI szintjét. Synovitis, korai eróziók felfedezhetők. Nagy teljesítményű fejjel („power doppler”) a fokozott vérátáramlás, mint gyulladásos jel is kimutatható.

MRI

Lágyrészekre alkalmas, synovitis legkorábbi vizsgálata. Korai RA: a porcdestrukciókat, korai eróziókat a röntgennél korábban jelzi.

IZOTÓPSZCINTIGRÁFIA

99-techneciummal, gyulladásos ízületek dúsítanak (csak kiegészítő jelentőségű) (3).

Az Amerikai Reuma Kollégium (ACR) klasszifikációs kritériumai

1. 60 percnél tovább tartó reggeli ízületi merevség.
2. Legalább 3 ízület arthritisé (a PIP, MCP sor egyikének számít).
3. A kéz ízületeinek gyulladása.
4. Szimmetrikus megjelenés.
5. Rheumatoid csomó észlelése.
6. Szérum RF kimutatása.
7. Radiológiai jelek (eróziók vagy juxtaarticularis osteoporosis).

(A panaszoknak, tüneteknek legalább 6 héten át kell fennállniuk. 4 pont teljesülése RA-t jelent.)

A kritériumrendszer specifitása alacsony (egyéb gyulladásos arthropathiákban is teljesülhet 4 kritérium), ezért újabb, a specifitást növelő elemekkel (pl. MRI, UH, anti-filaggrin antitestek) készülnek kiegészíteni.

Differenciáldiagnosztika

A következő kórképeket kell elkülöníteni egymástól:

- szisztémás autoimmun kórképek: SLE (non-eróziós polyarthritis, leukopénia, thrombocytopenia, immunszerológia: ANA és anti-DNS pozitívítás).
- Sjögren-szindróma (itt is magas RF, de sicca tünetek, anti-SSA, anti-SSB pozitívítás).
- Szeronegatív spondylarthropathiák: arthritis psoriatica (bőrelváltozások, dactylitis, DIP érintettség, radiológia: periostitis).

- Infekciós kórképek: vírusfertőzések (rövid, átmeneti).
- Kristályarthropathiák (köszvény, CPPD).
- Polymyalgia rheumatica (időskori RA-szerű forma): ez klasszikusan a proximális (váll, csípő) ízületek körüli izmokat érinti, általában 60 mm/h feletti We értékkel jár, de időskorban az RA-t utánozó perifériás arthritis képét is öltheti.
- Arthrosis (Heberden – DIP, Bouchard – PIP).
- Paraneopláziás szindróma: lehet a tumorok fennállásával egybeeső polyarthritis, főleg nem klasszikus RA klinikai kép vagy a RA-val nem magyarázható tünetek (a klinikai képhez képest gyorsult We, fogyás, anémia, belgyógyászati tünetek, stb.) esetében gondolni kell rá.

Klinikai lefolyás, mortalitás, prognózis

A klinikai lefolyás formái:

- perzisztáló, fluktuáló (remisszió-relapszus váltakozása) (70-75%),
- rövid tartamú, remittáló, évekig tünetmentes (5-15%),
- terápiarezisztens, progresszív (10%).

Mortalitás: az átlagos élettartam 3-7 évvel rövidebb.

Főbb halálokok: kardiovaszkuláris (akcelerált ateroszklerózis!), infekciók (immunszuppresszív terápia!), vasculitis (vérzések!), amyloidosis, AAS (légzésbénulás!) (4).

Roszsabb prognózist jelentő faktorok:

- női nem (a férfival szemben),
- akut, eleve is súlyos kezdet, szisztémás kezdet,
- legalább 1 éve tartós aktivitás,
- tartósan gyorsult We, magas CRP és RF,
- szisztémás RA (rheumatoid csomók, extraarticularis manifestációk),
- multiplex ízületi érintettség (minél több ízület, annál rosszabb),
- nyaki gerinc érintettsége (AAS),
- súlyos szisztémás tünetek (láz, fogyás, hepatosplenomegalia, nyirokcsomók),
- genetikai faktorok (HLA-DR4 gén pozitívítása),
- korai radiológiai eróziók, az eróziók szaporodása.

Steinbrocker-féle (ACR) funkcionális stádiumok

1. A beteg a korábbi mindennapi tevékenységét nehézség nélkül képes elvégezni.
2. Az önellátás és munkaképesség megtartott, de a szabadidős tevékenység korlátozott.
3. Munkaképesség korlátozott, de önellátásra még képes.
4. Önmaga ellátásához is segítségre szorul.

Szociális és pénzügyi terhek

A sok szenvedés mellett a progresszív, destruktív polyarthritis az érintett beteg számára jelentős pénzügyi terheléssel jár. Ezek teljes köréhez hozzátartoznak a direkt költségek, mint például a gyógyszerekre kifizetett összeg, és indirektnek minősülők, mint a munkaképesség elvesztéséből származó kieső jöve-

delem, a pénzben nehezen kifejezhető pszichés és szociális hátrányokról nem is beszélve. A társadalomra háruló terhek is jelentősek, ezt az Amerikai Egyesült Államokban évi 14 milliárd dollárra, az Egyesült Királyságban 1,5 milliárd fontra becsülik. Mindezek miatt a gyógyszeres és fizioterápiás kezelés mellett a pszichoterápia, vezetés, egészségnevelés kiemelt fontosságú (5).

Az aktivitás és a károsodás indikátorai

Már a betegség indulásánál, majd időről időre a kontrollok alkalmával számos módszerrel követhető a RA aktivitása és progressziója. Ezek alkalmasak a terápia hatékonyságának le mérésére is.

Aktivitási markerek

Gyulladt (duzzadt) ízületek száma (standard 28 ízület), nyomásérzékeny ízületek száma, We, CRP, a fájdalom megjelölése 10 cm-es ún. vizuális analóg skálán (VAS), komplex DAS (disease activity scale) index (duzzadt és fájdalmas ízületek, We, fájdalomskála).

Anatómiai károsodás megítélése

A kézről és lábról készült röntgenfelvételeken látható eróziók, ízületi résszűkület standardizált mérésével (Larsen, illetve Sharp score). Az évente ismételt röntgenfelvételen megítélhető a radiológiai progresszió, amely kutatások szerint a prognosztika szempontjából a legjobb prediktív értékkel bír.

Funkcionális állapot felmérése

Steinbrocker-féle skála (lásd előbb), összetett HAQ (health assessment questionnaire) kérdőív (járás, lépcsőzés, otthoni tevékenységek képessége, stb.), életminőség skálák (SF-36).

Gondozási szisztéma

A betegek gondozása során tanácsos három havonta a gyulladásos aktivitás felmérése a DAS28 egy más aktivitási indikátor segítségével, évente értékelni a HAQ kérdőív alkalmazásával a funkcionális állapot változását és két évente felmérni a radiológiai progressziót.

A RA gyógyszeres kezelése

A RA kezelésének elsődleges célja a mortalitás és a morbiditás csökkentése, tágabb értelemben a fájdalom, gyulladás és mozgáskorlátozottság mérséklése. Az állapothoz igazodó gyógyszerelést a párhuzamosan végzendő fizioterápia – elsősorban gyógytorna – a megfelelő időben és indikációval történő reumasebészeti beavatkozás és pszichológiai/pszichoterápiás vezetés, foglalkoztatási terápia és szociális támogatás egészíti ki komplex kezeléssé (6, 7).

A gyógyszeres kezelés alapvetően két ágra válik szét: ● a tüneti gyulladáscsökkentő gyógyszeres kezelésre (NSAID és a kortikoszteroid készítmények szisztémás és/vagy lokális alkalmazása),

● és a betegség kimenetelét alapvetően módosító ún. „bázisterápiás szerek” (disease-modifying antirheumatic drugs; DMARD) alkalmazása.

Az utóbbi években kerültek forgalomba a patogenezis egy vagy több pontján specifikusan ható, elsősorban monoklonális antitest alapú ún. „biológiai ágensek”.

Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID)

Az RA max. első 3-6 hónapjában használhatók önállóan, később a bázisterápia mellett akut tünetek esetén.

Néhány főbb szempont:

- aktivitás („flare”) esetén nagy hatékonyságú NSAID (pl. fenilbutazon, indomethacinum, naproxen, piroxicam, diclofenac, stb.) javasolt, lehetőleg a szükséges legrövidebb ideig, de megfelelően nagy dózisban;
- a beteg panaszainak csökkenése révén vagy az elkezdett NSAID dózist csökkentjük és idővel hagyjuk el, vagy enyhébb hatású de egyúttal kisebb mellékhatású készítményt (pl. diclofenac, meloxicam, nimesulid, coxibok) válasszunk;
- magasabb gasztrointesztinális rizikó esetén lehetőleg szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátló, pl. celecoxib, rofecoxib, meloxicam, nimesulid, aceclofenac) gátló NSAID javasolt;
- az aktivitás azt jelzi, hogy a betegség nem stabil, ezért a NSAID vagy szteroid adásával párhuzamosan módosítsuk a bázisterápiát is;
- tévhit, hogy az orálistól eltérő alkalmazási mód (pl. kúp, injekció) esetén a mellékhatások veszélye kisebb.

Összességében tehát ajánlatos a megfelelő készítményt optimális kiszerelésben, dózisban és ideig alkalmazni. Mindig tartsuk szem előtt, hogy ez lényegében tüneti terápia és alapvetően a bázisterápia módosításával érhetünk el célt.

Kortikoszteroidok

Korábban a RA-t sokkal gyakrabban kezeltük szteroid készítményekkel, főleg mielőtt az igen hatékony bázisterápiás szerek alkalmazására kerültek. Ma a következő indikációkban adunk kortikoszteroidokat RA-ben:

- áthidaló terápia („bridging” vagy „bridge” terápia): néhány napig esetleg hétig alkalmazhatunk szteroidot, amíg a bázisterápia, esetleg a váltás után bevezetett új gyógyszer hatni kezd, kezdetben közepes dózisban, majd gyorsan csökkentve;
- lokális (intraarticularis) kezelés: amikor az egyébként polyarticularis folyamat során egy-két ízület aktivitása jelentkezik, ilyenkor ugyanis a lokális injekciózás hatékonyabb és biztonságosabb, mint a szisztémás alkalmazás. Szabály, hogy egy ízületbe egy év alatt maximum három depot szteroidinjekció adható;
- mindezek mellett kifejezett vagy tartósan fennálló aktivitás esetén szükség lehet szisztémás szteroidkezelésre. Ilyenkor a szisztémás autoimmun körképekre jellemző stratégiát válasszunk: pár napig

közepes-nagy dózis alkalmazása után leépítjük az adagot. Tartósan legfeljebb 7,5-10 mg prednizolon-ekvivalens (6-8 mg metilprednizolon) adható.

Klasszikus bázisterápia

A bázisterápiás kezelés fő célja az öfenntartó immunológiai aktiváció, az érújdonképződés és a synovialis proliferáció visszaszorítása. Az egyes célok és hatások elérésére monoterápia és kombinációs kezelés egyaránt alkalmazható. A legfontosabb azonban az, hogy a bázisterápiás szerek lelassítják az ízületi eróziók kialakulásának ütemét és az ebből adódó mozgásképtelenséget. Ma a korai, agresszív kezelést részesítjük előnyben (6-8).

CHLOROQUIN, HIDROXICHLOROQUIN

Az enyhébb hatékonyságú, viszonylag biztonságos készítmények közé tartozik, amely hatását azonban hosszabb idő (3-4 hónap) után fejti ki. Kezdeti adagja egy-két hétig 2×250 mg, ami napi 1×250 mg-ra csökkentendő. Korai, nem progresszív, szeronegatív RA-ban bevezető monoterápiaként, vagy kombinációban alkalmazzuk.

SULFASALAZIN

Szintén enyhébb szer, korai RA-ban a methotrexattal egyező hatékonyságú lehet, és lassítja a radiológiai progressziót. Különösen kiváló kombinációban való alkalmazás során (ld. később). Hatását igen gyorsan, 3-4 hét alatt kifejti, és a hatás/mellékhatás viszonyának vonatkozásában a methotrexattal együtt a legjobb profilú szernek számít.

Egy tablettája 500 mg hatóanyagot tartalmaz. A RA kezelésére alkalmazott dózis általában 2000 mg (2×2 tbl.), ritkábban akár 3000 mg (3×2 tbl.) is lehet. A céldózis elérése után is 3-6 havonta érdemes kontrollálni a vérképet.

METHOTREXAT

A fejlett országokban a leggyakrabban alkalmazott, legtöbbször elsőként választott szer. Mellékhatásai (elsősorban gasztrointesztinális intolerancia, hepatopathia, csontvelőszuppresszió) hátterében folsav-antagonista hatása áll. Ennek megfelelően a mellékhatások tartósan vagy heti egy-két alkalommal adott folsavval vagy még inkább folinsavval kivédhetők. Ezek alapján a methotrexat igen hatékony, jól tolerálható és főleg olcsó szer. Kezdeti dózisa heti 7,5 mg ami, tekintettel arra, hogy egy tableta 2,5 mg-os, heti 3 tbl., lehetőleg rövid időtartamon belüli (pl. hétvégen egyszerre vagy 12 órán belül két dózisban) bevételét jelenti.

A dózist korábban a mellékhatásoktól való félelem miatt igen lassan, 2-3 havonta heti 2,5 mg-mal emeltük, de ma már ajánlatos 4-6 hét alatt eljutni a szükséges maximális (általában heti 20-25 mg) dóziséig. Mindezt szoros vérkép és májfunkciós kontroll mellett végezzük, az első 3 hónapban kéthetente vagy még gyakrabban, később 1-3 havonta.

ARANYSÓK (NÁTRIUM AUROTHIOMALÁT)

Az aranyat évtizedek óta alkalmazzák a RA kezelésére, ma azonban, főleg az angolszász országokban,

helyére csaknem mindenütt a methotrexat került. Elsősorban más gyógyszerekre (pl. methotrexatra) rezisztens esetekben indítjuk. Összességében a kiváló hatékonyságú szerek közé tartozik, potenciája a methotrexatéhoz hasonló.

Hatását azonban relatíve lassan (3-4 hónap után) fejti ki és kifejezettebb toxicitása miatt a hatás/mellékhatás viszonya inkább kedvezőtlen. Az intramuszkuláris arany (nátrium aurothiomalát) alkalmazása a beteg és az orvos részéről is szoros kooperációt igényel.

Egy kezdeti 10 mg-os próbadózis után, amennyiben a vizelet negatív és a vérkép is megfelelő, 20 héten át adunk heti egy 50 mg-os injekciót, míg elérjük az 1000 mg összdózist. Ezalatt az idő alatt hetente szükséges vérkép és vizeletkontroll, utóbbi esetében a proteinuriára kell figyelni. Később havonta, jó hatékonyság esetén akár kéthavonta alkalmazzuk, havonkénti laborkontroll mellett.

CIKLOSPORIN A

Valószínűleg elsősorban korai RA-ban, illetve jelentős aktivitással járó esetekben lehet igazán hatékony. Kezdeti dózisa 2,5 mg/kg, és RA-ban ritkán szorulunk 4 mg/kg-nál nagyobb adagokra. Mivel a legtöbb mellékhatás (csontvelő-szuppresszió, proteinuria, nefrotoxicitás, gingiva hiperplázia) 5 mg/kg küszöbdózis felett lép fel, RA-ban ez a szer biztonságosan alkalmazható.

A viszonylag gyakran mellékhatásként jelentkező folyadékretenció és hipertenzió általában reverzibilis, a ciklosporin adagjának csökkentésével vagy kalcium-antagonista adásával rendezhető. A ciklosporin A a monoterápia mellett ma leginkább kombinációban terjedt el (ld. később).

LEFLUNOMID

Összehasonlító vizsgálatokban a methotrexattal, illetve fasalazinnal legalábbis egyenértékű hatékonyságot találtak igen jó mellékhatásprofil mellett. Ma a methotrexat alternatívájaként vagy kombinációban alkalmazzuk. Hatása a többi szerhez képest is rendkívül gyorsan, 2-3 hét alatt kialakul. Mellékhatásként a vérkép, illetve májfunkció romlása jelentkezhet, ezért ezen laborparamétereket igen gyakran kell ellenőrizni.

EGYÉB MAI BÁZISTERÁPIÁS SZEREK

A D-penicillamint kedvezőtlen hatás-mellékhatás profilja miatt ma már kevésbé alkalmazzuk. A ciklofoszfamid és az azathioprin más autoimmun betegségekben elterjedtebb, de szükség esetén, főleg egyéb bázisterápiás szerek alkalmazásának felfüggesztése esetén, mindkét szer alkalmazható napi 100-150 mg dózisban.

Kombinációs kezelés

Mka a legelterjedtebb kombinációk a methotrexat + sulfasalazin, illetve a chloroquin hozzáadása ezen kombinációhoz vagy más monoterápiához. A methotrexat + leflunomid kombináció is elterjedőben van.

Biológiai terápia

A biológiai terápia – másnéven specifikus immunterápia – lényege, hogy a gyulladás egyetlen, jól meghatározott pontján (pl. egy adott citokin) ellen hat. A fejlett országokban ma már második lépcsőben, a metotrexat alternatívájaként alkalmazzák. Hazánkban is hamarosan elérhető lesz a tumor nekrozis faktor (TNF) elleni antitest (infliximab) és a szolubilis TNF receptor (etanercept), amelyek a kifejezett ízületi aktivitás gyors visszaszorítására alkalmasak.

A terápia célja

A terápia célja a remisszió. A RA kezelése csak nagyon ritkán eredményez teljes és tartós remissziót. Általában meg kell elégednünk a klinikai és laboratóriumi markerekben bekövetkező 20-50%-os javulással.

A remisszió kritériumai:

1. 15 percet meg nem haladó reggeli ízületi merevség,
2. nincs fáradékonyság,
3. nincs ízületi fájdalom,
4. nem jelentkezik fájdalom nyomásra vagy passzív mozgásra,
5. nem észlelhető ízületi duzzanat,
6. vvt. süllyedési sebesség nőknél 30 mm/ó, férfiaknál 20 mm/ó alatt.

Gyakorlati tanácsok háziorvosok számára

Végezetül néhány pontban, csak felsorolásszerűen néhány gyakorlati tanács.

- Hosszú távon nem lehet cél, hogy az RA-s beteg minden problémájával szakorvoshoz forduljon. A háziorvosok kompetenciáját ezért növelni kell: a betegség kezdetén valóban lássa reumatológus a beteget, de az időszakos (labor) kontrollok, kisebb terápiamódosítások, stb. a háziorvos feladatai legyenek.
- A korai RA (<2 év) és főleg a nagyon korai RA (<3 hónap) tekintetében a korai diagnózis és agresszív terápia elveinek ismeretében a klinikai kép, néhány alaplabor esetleg összehasonlító röntgen alapján a háziorvos viszonylag pontos blick diagnózist állíthat fel.

- Kisebbségi probléma arthrosisos beteget RA-ra gondolva szakorvoshoz küldeni, mint RA-s beteget arthrosisoként kezelve tüneti terápiát alkalmazni.
 - Ismerni kell a bázisterápiás szerek hatásának beálltát jelentő időtartamot (ne legyünk türelmetlenek!), a szerek mellékhatásait és a labormonitorozás elveit.
 - A szteroidkezelés ma rugalmasan történjen: rendszerint tartósan (állandóan) ne adjunk szteroidot, de még jól stabilizált bázisterápia esetén is előfordulhatnak aktívabb periódusok, ilyenkor a háziorvos is végezhet néhány napos-hetes szteroid áthidaló terápiát („bridging”) vagy a beállított stabil kis dózist átmenetileg emelheti.
 - Mivel az alapbetegség jellege, a szteroid és más immunszuppresszív kezelés következtében az RA-s betegek (oportunisták) infekciók iránti fogékonysága megnő, ezek korai jeleire nagyon oda kell figyelni, sokkal gyakrabban tenyésztéseket végezni és sokkal korábban antimikrobás kezelést alkalmazni. Külön figyelmet kell fordítani a protézisek fertőzőes folyamataira valamint a iatrogén infekciókra (intraarticularis injekciók).
- Ezen és más alapelvek figyelembevétele mellett a reumatológus és háziorvos jó koopeációja a RA-s beteg optimális kezelését, gondozását szolgálja.

Irodalom: 1. Surányi P. A rheumatoid arthritis klinikai képe. In: Gömör B, editor. Reumatológia Budapest: Medicina; 2001. p. 147–152. – 2. Szekanecz Z. A rheumatoid arthritis etiopatogenezise. In: Gömör B, editor. Reumatológia Budapest: Medicina; 2001. p. 144–6. – 3. Paulus HE. Monitoring radiographic changes in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 801–5. – 4. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 447–452. – 5. Doeglas D, Suurmeijer T, Krol B, et al. Work disability in rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis* 1995; 54: 455–460. – 6. ACR subcommittee on RA guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328–346. – 7. Hodinka L. A rheumatoid arthritis kezelése. In: Reumatológia Gömör B, editor. Budapest: Medicina; 2001. p. 153–8. – 8. Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1368–75.