

Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel*

Hodinka László dr. ¹, Bálint Péter dr. ¹, Bender Tamás dr. ², Czirják László dr. ³, Géher Pál dr. ², Héjj Gábor dr. ¹, Hittner György dr. ¹, Kiss Emese dr. ¹, Kovács László dr. ⁴, Nagy György dr. ², Ortutay Judit dr. ¹, Poór Gyula dr. ¹, Tamási László dr. ⁵, Szekanecz Zoltán dr. ⁶

1 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

2 Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

3 Pécsi Tudományegyetem, Pécs

4 Szegedi Tudományegyetem, Szeged

5 Megyei Kórház, Miskolc

6 Debreceni Egyetem, Debrecen

Az arthritisek (rheumatoid arthritis, spondylarthropathiák) kezelése gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárásokból áll. Előbbiek közé a tüneti gyulladásgátlás, a betegségmódosító és a célzott (biológiai) terápia tartozik. A nemzetközi irányelveknek megfelelően 2-3 évente a hazai irányelvek is megújításra kerülnek. Ebben a közleményben tudományos igényességgel foglaljuk össze az arthritisek gyógyszeres kezelésére vonatkozó hazai álláspontot.

KULCSSZAVAK: arthritisek, rheumatoid arthritis, spondylarthritisek, betegségmódosító terápia, biológiai terápia

Bevezetés

A sokizületi gyulladások, arthritisek jelentőségének és társadalmi terheinek megfelelő korszerű gyógyszeres kezelés alapelveit a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium (RFSZK) korábbi, a szintetikus betegségmódosító szerekre és a biológiai terápiára vonatkozó ajánlásai tartalmazzák részletesebben [1–4]. Ezek azonban a jogszabályi háttér változása miatt hatályukat veszítették. A jelenlegi továbbfejlesztett változatot a nemzetközi ajánlásokat [5–13] és a társszakmák képviselőinek javaslatait beépítve alakították ki a szerzők a hazai jogszabályoknak és az Európai Reumaliga (EULAR) irányelv-fejlesztési ajánlásainak megfelelően. Ezt az Egészségügyi Szakmai Kollégium (ESZK) Reumatológiai Tanácsa és Tagozata az irányelvfejlesztés szabályai szerint benyújtotta a szakhatósághoz, ahol szakmai értékelés alatt áll. A megújítandó irányelv tartalmi és formai követelményei eltérnek a korábbi ajánlások szerkezetétől. Ez a tanulmány a tervezett irányelv azonos című, az ESZK Reumatológiai Tagozatának és Tanácsának tagjai által elfogadott munkapéldánya, amely magában foglalja a benyújtás óta megjelent újabb állásfoglalásokat, készítményeket és indikációkat. Ezek-

TREATMENT OF ARTHRITIDES USING SYNTHETIC AND BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING DRUGS

The therapy of arthritides (rheumatoid arthritis, spondylarthropathies) include pharmacological and non-pharmacological modalities. The former ones include symptomatic anti-inflammatory therapy, as well as the use of traditional and targeted (biological) disease-modifying therapy. According to the international recommendations, the national recommendations are also updated every 2-3 years. In this paper we review the scientific information and the Hungarian standpoint on pharmacological treatment of arthritides.

KEY WORDS: arthritides, rheumatoid arthritis, spondylarthritides, traditional disease-modifying therapy, biological therapy

kel és a formai követelményeknek megfelelő szerkezetben és kiegészítésekkel pótolja az értékelés alatt álló tervezetet, és jut el a társszakmák véleményezőihez. A szerkesztőség azért ad lehetőséget a tanulmány nyilvánosságra hozatalára, hogy a szélesebb szakmai közvélemény megismerhesse a hazai szakmai állásfoglalás tartalmi elemeit.

Vezérlőelvek

A gyulladásos reumatológiai betegségek jelentős terhet rónak a betegre, az egészségügyi ellátórendszerre és a társadalomra. A mozgáskorlátozottság és a társsbetegségek, elsősorban a megnövekedett cardio- és cerebrovascularis kockázat miatt az arthritises betegek várható élettartama akár 4-7 évvel rövidebb lehet az átlagpopulációhoz képest. A 16. életév előtt kezdődő esetekben visszamaradhat és zavart szenvedhet a testi, szellemi és lelki fejlődés, és ez a társadalomba való beilleszkedést nagymértékben akadályozhatja. Az arthritisek korai diagnosztikája és a korai agresszív terápia elsőrendű fontosságú. Egyértelmű, hogy az arthritisek kezdete utáni első 3 hónap (nagyon korai arthritis) kiemelten fontos a betegség prognózisa, a strukturális ká-

* A szerzők az ajánlást az Egészségügyi Szakmai Kollégium Reumatológiai Tagozatának és Tanácsának tagjaiként, delegált szakértőként készítették. A szerzőkkel való egyeztetés értelmében a Szakmai Kollégiumi irányelv a Magyar Reumatológiában és az Immunológiai Szemlében párhuzamosan kerül közlésre.

rosodások kialakulása szempontjából. Ezt az elvet szolgálja az EULAR és az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) közös rheumatoid arthritis (RA) klasszifikációs kritériumrendszere és az EULAR terápiás ajánlása, melyek 2010-ben jelentek meg [5]. Utóbbit a szakértői csoport 2013-ban módosította [6]. Ezek az elvek tükröződnek a spondylarthritisek (SpA) korai diagnosztikai és kezelési koncepciójában is [7, 8]. A betegek és az orvosok elvárásai is változtak az elmúlt évtizedben. A nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) és kortikoszteroidokkal elérhető tüneti javulás (fájdalom- és gyulladáscsökkenés) mellett olyan új dimenziók elérése vált szükségesé, mint a strukturális károsodás (radiológiai progresszió) megelőzése, a funkció és az életminőség javulása, sőt legújabban a teljes klinikai és radiológiai remisszió, akár a gyógyszeres kezelés felfüggesztése után is [6]. Utóbbi dimenziók csak a szintetikus, de még inkább a biológiai betegségmódosító szerek (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) segítségével érhetők el.

A tervezett irányelv célja

Az elsődleges cél a reumatológus szakorvosok tájékoztatása az ízületi gyulladások tradicionális és célzott (biológiai) terápiájáról és egyúttal eljárási utasítás a kezelés végzésére feljogosított egészségügyi szolgáltatók és szakszemélyzet számára. Az arthritisek terápiájának témaköre olyan sebességgel bővül, hogy a statikus, több évre szóló irányelvek rohamos gyorsasággal évnélnek el. Ezért ez az ajánlás moduláris felépítésű, azaz folyamatosan kiegészíthető, az egyes fejezetek továbbra is módosíthatók.

Az ajánlás a jelenleg törzskönyvezett szintetikus és biológiai DMARD készítményekre vonatkozó adatokra támaszkodik. Az új készítményekre vonatkozó új bizonyítékok súlyozása, a készítmények körének bővítése a folyamatok karbantartás útján történik. Az anyag az orvosi evidenciákat hangsúlyozza. Az ajánlás mindenkor az aktuálisan érvényes finanszírozási protokollal együtt érvényes. Az irányelv az összeállításakor rendelkezésre álló orvosi bizonyítékokon alapul. Ajánlásai és előírásai nem esnek szükségszerűen egybe a közfinanszírozás szabályaival. Az egyes készítmények biztosítói támogatással történő rendelése során a hatályos finanszírozási előírásokat kell követni.

A jelen ajánlás a korábbiakhoz képest jelentősen módosított, aktualizált. Bár hazánkban 2006 óta rutinszerűen alkalmazható a biológiai terápia, az azóta összegyűlt bizonyítékok miatt igény jelentkezett és lehetőség nyílt az anyag jelentős kiegészítésére. Az egyes készítmények elrendelése és alkalmazása során a hatályos alkalmazási előírások rendelkezései szerint kell eljárni. A korábbi ajánlások betegkiválasztásra és a kezeléseket követésére szolgáló dokumentummintái ajánlásnak tekintendők, azonban adattartalmukat rögzíteni kell a beteg orvosi dokumentációjában.

Az ajánlások célcsoportjai

Az ajánlások a reumatológia mellett az allergológia és klinikai immunológia, a bőrgyógyászat, a gasztroente-

rológia, a tüdőgyógyászat, a radiológia, a laboratóriumi vizsgálatok, az infektológia, a háziorvoslás és a klinikai farmakológia szakorvosainak tájékoztatását szolgálják. Különösen követendő a II–III. progresszivitási szintű, speciálisan feljogosított centrumok ízületi gyulladások kezelésében jártas reumatológiai szakorvosai és a speciális jártasságú szakdolgozók számára. A klinikai gyógyszervizsgálat keretében vizsgált, az ízületi gyulladások kezelésére alkalmazott vizsgálati készítmények alkalmazására engedélyezett klinikai gyógyszervizsgálat esetén a jelen irányelvben foglalt speciális feltételeknek megfelelő klinikai vizsgálóhelyek, valamint megbízók és a kutatásszervezők is kötelesek a gyógyszervizsgálatokra vonatkozó jogszabályok értelmében figyelembe venni a hatályos nemzeti szakmai irányelveket.

A célérték vezérelte kezelés (treat-to-target) elve az ízületi gyulladások kezelésében

Az ízületi gyulladások – különösen a felnőttkori RA és a SpA-ek – kezelési stratégiáját évtizedeken keresztül a terápiás lehetőségek szűkösége, a betegség progresszió természetrajza határozta meg. Ezért szükségszerűen a betegség passzív követésére, a funkciók lehetőség szerinti megőrzésére, mintegy palliatív ellátásra korlátozódott. A múlt század nyolcvanas éveitől kezdve beszélhetünk terápiás fordulatról, korai agresszív terápiáról, amit a methotrexat (MTX), majd a már tudatosan kiválasztott hatásmódra tervezett leflunomid (LEF), az aktív kortikoszteroid alkalmazás és a korszerű NSAID szerek elterjedése indukált. A valódi terápiás stratégiaalkotást az ezredfordulón a biológiai terápia diadalmenete tette lehetővé. A korábbi klinikai gyógyszervizsgálatok bizonyítékigényei alakították ki az arthritisek betegek állapotfelmérésének objektív módszereit. Ezeknek a napi gyakorlatba emelésével nyílt lehetőség a terápiás eredmény visszacsatolására a terápiás döntéshozatal folyamatába („quality cycle”). Az új évezred első évtizedének végére született meg a RA kezelési stratégiájának célérték-vezérelt szemlélete, amit napjainkra követett a SpA-ek treat-to-target elveinek megfogalmazása is [14–17]. Ezeket az egyes betegségek konkrét kezelési ajánlásainak fejezetében soroljuk fel.

Az arthritisek hagyományos és biológiai betegségmódosító terápiájának definíciója

Az arthritisek, így a RA, a SpA-k (spondylitis ankylopoetica: SPA, arthritis psoriatica: APS), valamint a juvenilis idiopathiás arthritisek (JIA) kezelésében a betegség lefolyását meghatározó immunológiai gyulladásos kórfolyamat fékezésére alkalmazott gyógyszeres kezelést hagyományosan betegségmódosító terápiának, eszközeit betegségmódosító gyógyszereknek (DMARD) nevezzük [18]. A szintetikus, kémiai DMARD-ok elkülönítendők a fehérjetermészetű, biológiai úton előállított DMARD-októl (biologikumok). Miután a biológiai terápia ma a mindennapok részévé vált, a továbbiakban nem indokolt a DMARD és biológiai terápia elnevezés külön használata, hanem szintetikus, illetve biológiai DMARD szerekről beszélünk. A kórfolyamat részleteinek meg-

ismerése tette lehetővé a specifikus mechanizmusokra ható, egyes molekulákra célzott terápiás készítmények kifejlesztését, amelyet biológiai válaszmódosító terápiának, illetve gyógyszereknek is nevezhetünk (BRMD). Ezek a célzott készítmények lehetnek szintetikusak is. Ezért a korszerű nevezéktan megkülönböztet hagyományos (conventional synthetic, csDMARD) és célzott (targeted synthetic, tsDMARD) készítményeket. A biológiai készítményekre vonatkozóan az eredeti (biological originator, boDMARD) és biológiailag hasonló (biosimilar, bsDMARD) megnevezés ajánlott [6].

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) meghatározásai szerint a biológiailag hasonló (biohasonló) készítmény olyan biológiai terápiás termék, amelynek hatóanyaga minőség, biztonság és hatásosság tekintetében hasonló a már törzskönyvezett eredeti készítményhez. Az eredeti és a biohasonló készítmény hatóanyaga szükségszerűen azonos, bár bonyolult természetük és gyártási módszerük miatt kisebb különbségek lehetnek köztük. Az eredetihez hasonlóan, a biológiailag hasonló készítmény is bizonyos mértékű változatokat mutathat. A törzskönyvezés igazolja, hogy a változatosság és az eredetitől való eltérések nem befolyásolják biztonságosságát és hatásosságát. A biológiai eredeti és a biohasonló készítményeken túlmenően, az Egyesült Államok és az Európai Unió illetékes hatóságai (FDA, EMA) irányelveihez nem illeszkedően, általuk nem törzskönyvezett, csak helyi hatóságok által elismert készítmények meghatározása: szándékolt vagy tervezett másolat (intended copy). Ezek forgalmazása és alkalmazása hazánkban nem lehetséges [19–21].

Betegségmódosító terápia alkalmazását indokoló arthritisek

Rheumatoid arthritis

A RA földrajzi régióktól függően a populáció mintegy 0,3–2%-át érinti. Hazánkban egy, a közelmúltban végzett felmérés alapján 14 és 65 éves kor között nőknél 0,37%-nak, férfiaknál 0,23%-nak bizonyult a prevalencia. Az adatokat idősekre is extrapolálva a prevalencia 0,5%. A RA a várható élettartamot mintegy 3–7 évvel rövidíti meg. A nő:férfi arány 3:1, leggyakrabban a negyedik-ötödik évtizedben jelentkezik. Döntően a kéz és láb kisízületei, a csuklók, térdek, bokák és a felső nyaki gerincszakasz ízületeinek gyulladást és tönkremenetelét okozza. Az ízületeken kívül érintett szervrendszerek az idegrendszer (alagút-szindróma), tüdő (pneumonitis, fibrosis, rheumatoid tüdő), szív-érrendszer (atherosclerosis), csontok (osteoporosis) és a szem (sicca-szindróma, episcleritis). Emellett nagyobb nyirokcsomók, a máj, a lép megnagyobbodása, anaemia, amyloidosis is kialakulhat. RA-ben (és a többi arthritisekben) megnő a fertőzésveszély, felgyorsul az érelmeszesedés, ezáltal növekszik a szív-érrendszeri halálozás, és valószínűleg megnövekszik a szekunder daganatok (főleg lymphómák) rizikója is [22]. A RA felismerését az EULAR/ACR 2010. évi klasszifikációs kritériumrendszere segíti [23]. Ennek lényege a tüneteken és laboratóriumi eltérése-

ken alapuló pontszámrendszer. A maximális 10 pontból 6 vagy több esetén állítható fel a RA diagnózisa. Ez alapvetően klinikai diagnózis, már akkor meg kell állapítani a RA-t, amikor strukturális elváltozások még nincsenek.

A spondylarthropathia/spondylarthritis entitás

A gerinczületi gyulladásos betegségcsoport hagyományosan a szeronegatív spondylarthropathiák (SNSA) nevet viselte. Az újabb, angolszász elnevezése a „spondylarthropathia” (SpA), magyar megfelelőjeként a „spondylarthritis” megnevezés ajánlott [24, 25]. Ma az ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) klasszifikációs kritériumai alapján is osztályozhatjuk a nem fertőző gyulladásos gerincbetegségeket [26]. Két fő csoportjuk az axiális és perifériás SpA. Az axiális SpA-k közé tartozik a definitív SPA és a spondylitis psoriatica is. Ez a besorolási rendszer a minél korábbi felismerést és kezelést szolgálja, nem várva meg a kifejezett strukturális károsodások kialakulását, egyúttal lehetőséget ad a korai biológiai kezelés megkezdésére. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy az axiális SpA kritériumai szélesebb betegkört azonosítanak a definitív SPA-nál. Ennek alapja a még röntgentüneteket nem mutató, de MRI-vel észlelt gyulladásos jelek alapján bizonyított SpA. Ezt az entitást angolul röviden „non-radiographic SpA” néven határozzák meg, magyarul „nem röntgen axiális SpA” a helyes megjelölés. Pontos megnevezése: „SPA-nak megfelelő, röntgeneltéréssel nem járó spondylarthritis”. Minthogy három TNF-gátló (adalimumab, certolizumab és etanercept) indikációjaként ezt a kórformát az Európai Bizottság elfogadta, lehetőség van arra, hogy nem differenciált SpA esetében is megkezdhető legyen a kezelés. Ezt a diagnózist azonban a BNO-10 jelenleg nem tartalmazza, ezért az ekként diagnosztizált eset csak M4680 (egyéb meghatározott gyulladásos spondylopathiák) kóddal sorolható be.

Az axiális SpA diagnosízának szükséges feltétele, ha 45 évnél fiatalabb betegben legalább 3 hónapja derékfájdalom áll fenn. Ezen túlmenően SpA igazolódik, ha képpalkotó vizsgálattal (röntgen és/vagy MRI) sacroileitis igazolódik, és legalább egy klinikai tünet/jel fennáll (gyulladásos típusú derékfájdás, arthritis, sarok-enthesitis, uveitis, psoriasis, dactylitis, gyulladásos bélbetegség, NSAID-re jó terápiás válasz, SpA a családi anamnézisben, HLA-B27-pozitivitás, magas CRP). Másfelől megközelítve, ugyancsak SpA igazolható, ha HLA-B27-pozitivitás mellett a fentiek közül legalább két klinikai tünet/jel áll fenn [26, 27]. Az axiális SpA felismerésére kidolgozott hazai algoritmus rendelkezésre áll [28]. Perifériás SpA igazolható, amennyiben arthritis, enthesitis vagy dactylitis áll fenn, és ehhez legalább egy fő SpA-tünet (uveitis, psoriasis, gyulladásos bélbetegség, megelőző fertőzés, HLA-B27-pozitivitás, képpalkotóval sacroileitis) vagy legalább két egyéb SpA tünet (arthritis, enthesitis, dactylitis, gyulladásos derékfájdalom, SpA a családi anamnézisben) szerepel [26].

Amennyiben (a nem röntgen axiális SpA-t kivéve) axiális spondylarthropathiát állapítanak meg, a hatályos BNO-10 szerinti kódszámokkal azonosítható betegsé-

get kell megadni az orvosi dokumentációban (M045H Spondylitis ankylopoetica vagy M0720 Spondylitis psoriatica).

Spondylitis ankylopoetica

A definitív SPA prevalenciája 0,1–0,3%. Hazánkban a 15 év feletti férfiak között prevalenciáját 0,4%-nak, a nők között ezt 0,08%-nak találták. Az örökletesség mértéke 72%, főleg a HLA-B27-génnek van jelentősége. A betegség hétszer gyakrabban fordul elő férfiak között. A kezdet többnyire a 15–30 éves korra esik. Az esetek 70%-ában csak a gerinc és a tőízületek (sacroiliacalis ízületek, csípők) érintettek, 30%-ban a perifériás forma áll fenn. A mozgásszervi tünetek közé a szimmetrikus sacroileitis és a csigolyák gyulladása (spondylitis) tartozik. A perifériás formában a térdek, bokák, kezek érintettek. Az extraskeletális tünetek közül a szem (anterior uveitis), szív-érrendszer (aortitis, aorta insufficientia, block), tüdő (felső lebeny fibrosis), vese (nephritis), amyloidosis emelhetők ki [18]. A SPA a SpA-k axialis formái közé tartozik. Míg korábban a SPA diagnózist kizárólag a New York-i kritériumok alapján állítottuk fel, ma az ASAS klasszifikációs kritériumai is alkalmazhatók.

Arthritis psoriatica

Bár a psoriasis a népesség 1-2%-át érinti, ezen belül 10%-ban (0,2–40%) jelentkezik APs. Az APs átlagos prevalenciája 0,07%. A férfi:nő arány kb. 1:1, a betegség leggyakrabban 20–40 éves korban lép fel. A psoriasis mellett a mozgásszervi érintettségnek megfelelően több klinikai forma létezik (distalis ujjízületet érintő; szimmetrikus, RA-szerű; nagyízületeket érintő, oligoarticularis; mutiláló; spondylitises formák). Gyakorisági sorrendben a csuklók, láb-kisízületek, térdek, kéz-kisízületek, könyökök és bokák érintettek. A mozgásszerveken kívül érintett lehet a szív (pericarditis, aorta insufficientia, aneurysma, block), szem (conjunctivitis, episcleritis), máj, vese (nephritis), emellett amyloidosis alakulhat ki [18]. Az APs diagnózisa a klasszikus módon (psoriasis és jellegzetes klinikai tünetek) állítható fel. Azonban a korai szakaszban az ASAS perifériás SpA-klasszifikáció is alkalmazható. Ugyancsak használhatók a CASPAR klasszifikációs kritériumok is, melyek egy pontrendszerben a psoriasisos bőr- és körömváltozásokat, a negatív rheumatoid faktor (RF) tesztet, dactylitist és a juxta-articularis újcsontképződés radiológiai jeleit tartalmazza [29]. Amennyiben psoriasisos társuló axiális vagy perifériás SpA-t állapítanak meg, a hatályos BNO-10 szerinti kódszámokkal azonosítható betegséget kell megadni az orvosi dokumentációban.

Juvenilis idiopathiás arthritis

A JIA 16 éves kor előtt kezdődő, legalább hat hete fennálló, legalább 1 ízületet érintő ízületi gyulladás, melynek hátterében más ízületi gyulladással járó betegség kizárható. A JIA prevalenciája 1/1000-re tehető. Hazánkban ennek alapján a közel 2 millió gyermekkorosra számítva közel 2000 JIA beteg prognosztizálható. A betegség extrém ritka 6 hónapos kor előtt, leggyakrabban 1–3 éves, illetve 8–12 éves korban jelentkezik. A fiú-lány

arány a klinikai alcsoportoktól függ. Hét alcsoportja van: szisztémás, oligoarticularis, RF-pozitív és RF-negatív polyarticularis, arthritis psoriatica, enthesitisszel kapcsolódó és egyéb nem besorolható formák. A főbb klinikai formák közül a polyarticularis JIA-ben (pJIA; 35%) ≥ 5 ízületet érintő polyarthritis jelentkezik, az esetek egyharmadában rheumatoid faktor-pozitivitással. A lány:fiú arány 3:1. Az oligoarticularis formában (oJIA) kevesebb mint öt ízületet érintett, azonban az úgynevezett extendált oligoarticularis formában a körlefolyás során az érintett ízületek száma elérheti, illetve meghaladhatja az 5-öt. Az oJIA (45%) általában az alsó végtagok nagyízületein zajlik, aszimmetrikus, RF-negatív oligoarthritis. Ebben a formában gyakori az uveitis. A lány:fiú arány a korai formánál 4:1, a későinél 1:2. A késői forma a SPA-hoz hasonló, sacroileitisszel járhat. A szisztémás JIA (sJIA; 10%) lázzal, szisztémás tünetekkel (bőrkiütés, máj-, lépmegegyesülés, polyserositis) jár. A lány:fiú arány 1:1. Külön forma a juvenilis APs is [30, 31].

Szisztémás lupus erythematosus

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) a szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek prototípusa, több szervet érintő betegség. Elsősorban 16–40 éves kor között lép fel, a nő:férfi arány 9:1. Etiopathogenezisében a B-sejtek és az általuk termelt mediátorok, valamint a B-sejtaktiváló faktor (BAFF/BLyS) kiemelt szerepet játszanak. A SLE jellegzetes bőrtünetek mellett arthritisszel, pulmonális, szív-érrendszeri, hematológiai eltérésekkel jár, súlyos esetben vese- (lupus nephritis) és neuropszichiátriai manifesztációkkal. Utóbbiak határozzák meg leginkább a kimenetelt és a prognózist. Ma is súlyos betegség, a modern terápia mellett a prognózis javult [32].

A betegségmódosító terápia készítményei

Szintetikus betegségmódosító szerek

Methotrexat

A methotrexat (MTX) hatékonyságát több randomizált, placebo-kontrollált (RCT) klinikai vizsgálat, valamint Cochrane-elemzés is igazolta. Több klinikai vizsgálat metaanalízise során megállapították, hogy valamennyi klinikai paraméter (reggeli ízületi merevség, fájdalmas és duzzadt ízületek száma) javult. Összességében a legkedvezőbb hatékonyság-toxicitás arányú szernek találták [33–36]. A compliance tekintetében a MTX-kezelés folytatható a legtovább [37]. A MTX a radiológiai progressziót lassítja, de önmagában nem állítja meg [38]. A MTX hatását 3-4 hét után fejti ki. Végeredményben a betegek mintegy 35%-a nem reagál kellően MTX-ra [33–38]. Az adatok ellentmondóak arra nézve, hogy a MTX-ot tartalmazó hagyományos DMARD kombináció hatékonyabb-e a monoterápiánál [39, 40]. A MTX hatékony RA-ban, APs-ban és JIA-ban, de SPA-ban nem [33, 40–42]. A mellékhatások (vérképzési zavarok, gastrointestinalis intolerancia, hepatotoxicitás, tüdőfibrosis) kivédésére napi 1 mg folsav-kiegészítést javasolnak, ha ez hatástalan, folsav adása javasolt [43, 44]. Orális

MTX-intolerancia esetén parenterális adagolás javasolt, ami legalább ennyire hatékony [45]. A parenterális MTX biológiai hasznosulása jobb. Ezért gyors hatás iránti igény vagy a per os kezelés hatástalansága miatt a parenterális adás ajánlott [46]. A parenterális MTX indikációi a RA, psoriasis, APs és legújabban a JIA is. JIA-ben voltaképpen csak a parenterális MTX van előírászerűen regisztrálva, az orális és a parenterális MTX adagját a gyermekek eltérő metabolizálási képessége miatt a testfelszín alapján kell kiszámítani.

Leflunomid

A leflunomid (LEF) indikációja aktív RA és APs. Klinikai hatásossága és biztonságossága több RCT-ben és a Cochrane-adatbázisban is igazolódott: MTX-tal nagyjából egyenértékű. Hatása 4 hét alatt alakul ki, és két éven túl is megmarad. A LEF is lassítja a radiológiai progressziót [47, 48]. A fő mellékhatások a hasmenés, hajhullás és fejfájás, ritkábban hypertonia. Enyhe májenzim-emelkedést a kezelt betegek harmadában, számottevőt 7%-ban észleltek [49]. Tervezett graviditás előtt a LEF az alkalmazási előírás szerinti módon, cholestyraminnal vagy aktív szénnel kiürítendő. A LEF nincs törzskönyvezve JIA kezelésére, de az off-label szabályok szerint adható.

Szulfaszalazin

A szulfaszalazin (SSZ) metaanalízisekben – így a Cochrane-adatbázis szerint is – RA-ben hatásosabbnak bizonyult, mint az antimaláriás szerek, viszont kevésbé hatásos, mint a MTX vagy LEF [34, 35, 40]. Hatása kb. 4–8 hét alatt alakul ki. Korai és perifériás SPA-ban bizonyítottan hatékony [50, 51]. A leggyakoribb mellékhatások a hányinger, hányás, hasi fájdalom, fejfájás, láz [43]. JIA-ban off-label adható, nem törzskönyvezett. Nincs olyan vizsgálat, amely egyértelműen igazolná a SSZ hatékonyságát, azonban alkalmazása megengedett.

Antimaláriás szerek

Az antimaláriás szerek készítményei, a chloroquin (CQ), chloroquin-foszfát és hidroxichloroquin (HCQ) különböző országokban eltérő neveken vannak forgalomban, az ajánlásokat illetően azonosak. Alkalmazásuk az utóbbi évtizedben a MTX-hoz és LEF-hoz képest mérsékelt hatásuk miatt monoterápiaként háttérbe szorult, de a Cochrane-elemzés véleménye szerint kombinációban RA-ben ma is alkalmazható [52, 53]. Monoterápiában csak enyhe tünetek esetén, korai, nem differenciált esetekben (pl. nem dönthető el, hogy RA vagy SLE áll-e fenn), esetleg arthritis és szisztémás autoimmun kórkép társulása esetén ajánlott. MTX- és LEF-kontraindikáció vagy -toxicitás esetén is alkalmazható [6]. Hatása lassan, 3-6 hónap alatt alakul ki. Ami a mellékhatásokat illeti, a betegségmódosító szerek metaanalíziseinek értékelése alapján az antimaláriás szerek bizonyultak a legkevésbé toxikusnak [43]. Leggyakoribb mellékhatásai a bőrkiütés, gyomorfájdalom, macula-degeneráció, cornea-elszíneződés, myopathia.

Egyéb DMARD szerek: cyclosporin-A, azathioprin és cyclophosphamid

Ezeknek a szereknek az alkalmazása ma csak végső esetben, MTX, LEF, CQ, SSZ és biológikumok kontraindikációja vagy toxicitása miatt merülhet fel. Az aranysókat ma már nem alkalmazzuk [54]. A cyclosporin-A-t (CsA) RCT-kben és a Cochrane-elemzés során a placebo-nál szignifikánsan hatásosabbnak találták. RA-ben maximum egy évig való alkalmazását javasolják [55]. Hatása 4-6 hónap alatt alakul ki. Mellékhatásai közül a legfontosabb a nephrotoxicitása, valamint a hypertenzió, hepatotoxicitás, gingiva hyperplasia [43].

Az azathioprint (AZA) RCT-kben és a Cochrane-elemzésben is hatásosnak találták, de csak rövid távon [56]. Összehasonlító vizsgálatokban a MTX-nál gyengébbnek bizonyult [57]. A mellékhatások közül a csontvelő-szupresszió, gastrointestinalis intolerancia és az infekció a legfontosabbak. Mellékhatás-rizikója meghaladja a hatékonyságát, ezért jelenleg a RA tartósabb kezelésére nem ajánlják [43, 56].

A cyclophosphamiddal (CPH) kapcsolatos legtöbb klinikai adat még az 1960–70-es évekből származik, de később a CPH toxicitása és az újabb szerek (MTX, biológikumok) bevezetése miatt háttérbe szorult az alkalmazása. A Cochrane-adatbázis metaanalízise alapján szignifikánsan csökkenti a betegség aktivitását. Hatása a SSZ-nal és a CQ-nal megegyező, de a MTX-nál gyengébb [58]. Fontosabb mellékhatásai (csontvelő-depresszió, oligospermia, ovarium-diszfunkció, gastrointestinalis mellékhatások, haemorrhagias cystitis, hypogammaglobulinaemia, pulmonalis interstitialis fibrosis, onkogenitás) miatt a kockázat RA-ben meghaladja az előnyt [43, 58]. A CPH-t RA-ben ritkán rheumatoid vasculitis kezelésére, illetve autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció előkezelésére alkalmazzák.

A biológiai terápia regisztrált készítményei

A klinikai vizsgálatok, szisztematikus áttekintések és Cochrane-elemzések alapján az infliximab (IFX), az etanercept (ETN), az adalimumab (ADA), a golimumab (GLM), a certolizumab pegol (CZP), a rituximab (RTX), a tocilizumab (TCZ), az abatacept (ABT) és az anakinra (ANK) szignifikánsan javítja az arthritises betegek klinikai tüneteit, és RA-ben csökkentik a radiológiai progressziót is [6, 59–64]. Egyéb, nem arthritises indikációkban regisztrált, de reumatológiai szempontból ugyancsak tárgyalandó szerek a canakinumab (CNK), denosumab (D-mab) és a belimumab (BLM).

Tumornekrózisfaktor- α - (TNF- α) gátlók

Infliximab

Az IFX 75%-ban humán, 25%-ban (Fab) egér kiméra monoklonális immunglobulin, mely specifikusan kötődik a humán TNF- α -hoz, a szolubilis monomerhez és trimerhez és a sejtfelszínen expresszálandó transzmembrán formához is, így a sejtfelszínen keresztköteket képezhet. Limfotoxinhoz nem kötődik. Felezési ideje 10,5 nap. *Regisztráció hazánkban:* RA, SPA és APs

reumatológiai indikációban. *Adagolása:* RA-ben 3 mg/tskg, SPA-ban és APs-ban 5 mg/tskg infúzióban a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente. Az IFX-ot RA-ben MTX-tal kombinálni kell, SPA-ban és APs-ban ez nem szükséges.

Etanercept

Az ETN-et a rekombináns humán TNF-receptor p75-monomerjének két láncából és az emberi IgG doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF- α -hoz és a limfotoxin-alfához egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. *Adagolása:* felnőtteknek hetente 50 mg. *Regisztráció hazánkban:* RA, SPA (ide értve a nem röntgen axiális SpA-t is) és APs indikációban, a JIA rheumatoid faktor-pozitív és -negatív polyarthritises formájában, és a kiterjedt (öttnél több ízületet érintő) oligoartikuláris formájában (kétéves vagy idősebb gyermekek és serdülők esetében), juvenilis arthritis psoriaticában és enthesitis-asszociált arthritises formában (12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a metotrexatra adott válasz nem volt megfelelő). A kezelés indikálásakor figyelemmel kell lenni arra, hogy a JIA jelenlegi felosztását a hatályos BNO-10 nem pontosan követi, az indikációknak meg kell felelniük a hatályos finanszírozási protokollnak. Az adagolás JIA-ban polyarticularis körlefolyás esetén kétéves kortól, hetente kétszer 0,4 mg/tskg, subcutan injekcióban.

Adalimumab

Az ADA tisztán humán monoklonális anti-TNF- α ellenanyag (IgG1). Az IFX-hoz hasonlóan specifikus és magasabb affinitású. Három molekulája 3 TNF- α molekulát kötve stabil komplexet képez. Felezési ideje 14 nap. *Regisztráció hazánkban:* RA, SPA, APs, pJIA indikációkban, legújabban a nem röntgen SpA-ban adható. *Adagolása:* felnőtteknek kéthetente 40 mg subcutan injekcióban, JIA-ban 2–17 éves életkorban 24 mg/m², maximum 40 mg kéthetente subcutan injekció formájában.

Golimumab

A GLM humán IgG1 izotípusú anti-TNF- α antitest, melyet egérhybridoma sejtvonallal állítanak elő rekombináns DNS technológiával. Felezési ideje 12 nap. *Regisztráció hazánkban:* RA, SPA, APs reumatológiai indikációkban. *Adagolása:* havonta 50 mg subcutan injekcióban, a hónap mindig ugyanazon napján beadva. RA-ben MTX-tal együtt kell adni.

Certolizumab pegol

A CZP *Escherichia coli*-ban expresszált majd polietilén-glikollal (PEG) konjugált TNF elleni rekombináns, humanizált antitest Fab' fragmentum. Felezési ideje 14 nap. *Regisztráció hazánkban:* RA, SPA és nem-röntgen SpA, APs. *Adagolása:* 400 mg a 0., 2. és 4. héten, majd kéthetente 200 mg subcutan injekcióban. A CZP alkalmazási előírása szerint valamennyi indikációban alternatív adagolásként négyhetente egyszer adott 800 mg is lehetséges.

Alternatív támadáspontú biológikumok

Rituximab

A RTX egér/humán kiméra monoklonális ellenanyag, amely specifikusan kötődik a B-limfociták korai alakjainak (és egyes érett B-sejtek) felszínén expresszált CD20 membránfehérjéhez, és citotoxikus reakció révén a célsejt elpusztul. Felezési ideje 20 nap, teljes kiürülése 24 hétnél hosszabb. *Regisztráció hazánkban:* RA (legalább egy TNF- α -gátló sikertelensége esetén). *Adagolása:* egy kezelési ciklus két 1000 mg infúzió beadásából áll, melyet két hét időközzel kell beadni. Az infúziós reakció kivédésére az infúziók előtt 30 perccel intravénásan 100 mg metilprednizolont, per os paracetamolt és antihisztamint kell adni. A ciklusokat legalább 6 hónapos időközökkel szabad ismételni.

Tocilizumab

A TCZ humán IgG1 izotípusú, interleukin-6 (IL-6) receptor elleni antitest, melyet kínai hőröcsög ovarium sejtültúrában, rekombináns DNS technológiával állítanak elő. Felezési ideje koncentrációfüggő: a kezelés kezdetén 14 nap, amely négyhetente adott 8 mg/kg dózis mellett 8 napra csökken. *Regisztráció hazánkban:* RA (első és másodvonalbeli kezelés), sJIA, valamint JIA polyartikuláris (rheumatoid faktor-pozitív vagy -negatív pJIA, illetve kiterjesztett oJIA) formája. *Adagolása:* RA-ben 8 mg/tskg havonta infúzióban. Felnőtt RA kezelésére injekciós készítmény is törzskönyvezve van. Az injekció adagolása hetente egy, 162 mg TCZ-ot tartalmazó subcutan injekció. A TCZ-ot RA-ben monoterápiában is lehet alkalmazni, ha a MTX-kezelés ellenjavallt vagy tartósan nem adható. A sJIA-ban 30 tskg felett 8 mg/tskg, 30 tskg alatt 12 mg/tskg kéthetente adandó infúzióban, 2–17 éves életkorúaknál, amennyiben a betegség steroid- és NSAID-terápia mellett legalább hat hónapja aktív, legalább öt aktív ízület vagy 2 aktív ízület és lát észlelhető. A pJIA-ban négyhetente infúzióban 30 tskg felett 8 mg/tskg, 30 tskg alatt 10 mg/tskg adagban adandó. Az adagokat mindegyik típusban a tényleges testsúly alapján kell kiszámítani. Ha a sJIA-ban 6 hét alatt, a pJIA-ban 12 hét alatt nem észlelhető javulás, a kezelés folytatását meg kell fontolni.

Abatacept

Az ABT a CTLA4 felszíni limfocitamarker (amely az antigén-prezentáló sejt CD80/CD86 felszíni molekulájához kötődve gátolja a T-sejt aktiválódását) és IgG módosított Fc fragmentuma összekapcsolásával képzett fúziós fehérje. Kötődése révén akadályozza a CD28-CD80/CD86 kostimulációt, így a T-limfocita aktiválódását. Felezési ideje 13 nap. *Regisztráció hazánkban* (első és másodvonalbeli kezelés): RA, JIA. *Adagolás:* Az infúziós készítmény adagolása felnőtteknél: egy infúzió (250–1000 mg testsúlytól függően) a 0., 2. és 4. héten, majd havonta. JIA-ban 6–17 éves életkorban, 10 mg/tskg, MTX-tal kombinálva közepesen súlyos vagy súlyos pJIA körlefolyás esetén, amennyiben a betegségmódosító terápia – beleértve TNF- α -gátlót is – hatástalan, illetve intolerancia alakult ki. Felnőtt RA kezelésére injekciós

készítmény is törzskönyveztetve van. Ennek adagolása: egy telítő infúziós adag után hetenként egy subcutan adott 125 mg-os injekció.

Anakinra

Az ANK az interleukin-1 (IL-1) fiziológias receptor antagonistájának (IL1Ra) kissé módosított rekombináns változata. Az IL1Ra az IL1-gén harmadik terméke, nagy affinitással kötődik az IL1-receptorhoz, agonista hatás nélkül. Felezési ideje 46 óra. *Indikációja:* RA és cryopyrin-asszociált periodikus szindróma (CAPS). Hazánkban nincs bejegyezve.

Canakinumab

A CNK egér hybridoma Sp2/0-sejtekben rekombináns DNS-technológiával előállított, humán, IL-1 β elleni monoklonális antitest. *Indikációja:* Cryopyrin asszociált periodikus láz szindróma (Cold Induced Autoinflammatory Syndrome [CAPS]), amely a felnőtt- és a gyermek-reumatológia területén észlelt CIAS1-gén-asszociált Muckle-Wells, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) és Chronic Infantile Cutaneous Articular/ Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID), azaz krónikus infantilis neurológiai, bőr, ízületi, neonatális kezdetű multisztémás gyulladásos betegség. E betegségekben törzskönyveztet biológikum hazánkban rendelkezésre áll. *Adagolása:* 150 mg 40 kg testtömeg felett, ez alatt 2 mg/ttkg. Minden 8. héten subcutan injekció formájában alkalmazzák.

Denosumab

A D-mab az osteoclast-aktivációban és a csontbontásban szerepet játszó RANK-ligand (RANK: receptor-aktivátor nukleáris kappa-B) elleni monoklonális antitest. *Indikációja hazánkban:* postmenopausalis osteoporosis. A D-mab specifikus hatásmechanizmusa alapján az arthritises eróziók kialakulását is gátolja. Jelenleg az arthritises indikációhoz szükséges klinikai gyógyszer-vizsgálatok még folyamatban vannak, eróziógátló hatását azonban már több közlemény igazolja. A D-mab biztonságos (osteoporosisban, placebohoz viszonyítva), kockázata azonban a hypocalcaemia, a súlyos fertőzés, a csont-turnover nem kívánt csökkenése (maxilla nekrosis, elhúzódó törésgyógyulás, atípusos femurtörés). RA-ben más biológikummal együtt történő adásának biztonságosságáról nincs adat. Ezért ha D-mab alkalmazása arthritises beteg postmenopausalis osteoporosisának kezelése céljából történik, ezt különös gondossággal kell kísérni, az ízületi gyulladások biológiai terápiájának biztonsági előírásai szerint. Ha ilyen beteg arthritisének kezelésére biológikum adása merül fel, a speciális kockázatot mérlegelni kell, figyelembe véve azt az alapelvet, hogy egyszerre két biológikum adása különösen kockázatos, az alkalmazási előiratok szerint tilos.

Belimumab

A BLM a SLE és más autoimmun-reumatológiai kórképek kialakulásában alapvető szerepet játszó B-sejtek aktiváló faktora (BAFF/BLyS) elleni monoklonális antitest. *Indikáció:* Hazánkban a BLM kiegészítő kezelésként ja-

vallt aktív fázisban levő, autoantitest-pozitív SLE-ben szenvedő felnőtt betegeknek, amikor a standard terápia ellenére a betegség magas aktivitást mutat (pl. anti-dsDNS-pozitivitás és alacsony komplementszint). Egy ampulla 120 mg hatóanyagot tartalmaz, feloldás után a koncentráció 80 mg/ml. *Adagolása:* 10 mg/tskg adagban a 0., 14. és 28. napon, majd 4 hetente.

A biológiai terápia klinikai hatásai és kockázatai

A hatékonyság bizonyítékai

A közelmúltban számos Cochrane-elemzés és szisztémás áttekintés jelent meg a kilenc biológikum hatásosságáról [59–64]. Az „első generációs” szerek (IFX, ETN, ADA és ANK) összehasonlítása során a három TNF-gátló hatékonyságát egyenértékűnek találták, míg az ANK-ét ehhez képest jóval szerényebbnek [61, 63]. A három TNF- α -gátló a number needed-to-treat (NNT) értékek alapján is azonosnak bizonyult (az ACR50 hatás eléréséhez szükséges NNT mindhárom esetben 4) [65]. A „második generációs” biológikumok (GLM, CZP, RTX, TCZ és ABT) kapcsán ugyancsak ezek hatásbeli egyenértékűségét véleményezték. Az öt szernél az ACR50-válasz eléréséhez szükséges NNT hasonló (4–6 közötti) volt [60]. Egy, az EULAR-ajánláshoz készült szisztematikus áttekintésben a kilenc arthritises alkalmazott biológikum összehasonlítása során, MTX-hatástalanság esetén mind a kilencszer szignifikáns javulást eredményezett [62]. A legkisebb hatékonyság az ANK-é volt [62]. A hatásosságot vizsgáló metaanalízisek egybehangzó végteljesítetése, hogy a DMARD-biológikum kombinációkban a különböző támadáspontú biológikumok hatásossága lényegében azonos. Minthogy a közvetlen (head-to-head) összehasonlító vizsgálatok száma igen alacsony, a nagy, átfogó metaanalízisek a Bayes-elv alapján végzett közvetett összehasonlítás (Indirect Treatment Comparison, ITC) biostatistikai módszerén alapulnak. Az értékelt gyógyszer-vizsgálatokban az ACR 20/50/70 javulási kritériumokat mint esélyértéket (odds ratio, OR) alapul véve, a különböző hatásossági szinteken különböző hatásossági sorrendeket állapítottak meg. Ezek tájékoztató jellegű információk, egyedi terápiás döntések alapjául nem szolgálhatnak [66–68].

A biológiai készítmények alkalmazási előírásai az ETN, ADA, CZP és TCZ esetében teszik lehetővé monoterápiában való alkalmazásukat azon RA-es betegek számára, akiknél MTX-kezelés intolerancia vagy hatástalanság miatt nem folytatható. A head-to-head és indirekt összehasonlító vizsgálatok eredményei azt igazolják, hogy az alternatív támadáspontú TCZ a TNF- α -gátlók legtöbbjéhez képest a MTX-tal nem kezelhető betegek számára monoterápiában adva hatásos alternatívát jelent [69–72]. A TNF- α -gátlók között az ETN-monoterápia mutat összehasonlítható mértékű hatást [67].

Egy TNF- α -blokkoló hatástalansága után értékelhető javulás a GLM, RTX, TCZ és ABT esetében volt észlelhető. Kevés a bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az ETN, IFX és ADA egymás közti váltása hatékony lenne [62]. Egy közel 800 beteg TNF- α -gátló biológiai terápia-

piáját elemző tanulmányban 241 beteg esetében a kezelés hatástalannak bizonyult vagy mellékhatást okozott. Alternatív biológikumra váltás mindkét típusú kudarc esetén hatásosabb volt, és nagyobb adherenciát eredményezett, mint egy másik TNF- α -gátló adása [72]. A MTX-tal történő kombináció fokozott hatékonyságot eredményez [72]. Ezek a megállapítások döntően a RA-ben szerzett adatokon nyugszanak, de a szerek hatékonysága igazolható SPA-ban, APs-ban és JIA-ban is [73–75].

A biztonságosság evidenciái

A biológiai terápia mellett észlelt mellékhatások és kockázatok közül egyértelműen az infekciók, ezen belül a tuberkulózis (tbc) áll az élen, különösen a TNF- α -gátlók esetében. Nagy tanulmányok alapján a tbc és egyéb bakteriális fertőzések leginkább a kezelés első 6 hónapjában jelentkezhetnek [62, 76, 77]. A tbc és más súlyos infekciók szempontjából a monoklonális antitestek nagyobb kockázatot jelentenek, mint a fúziós proteinek, illetve a B-sejt-depléción [62, 63]. Az ETN mellett az összkockázatot tekintve kevesebb terápiamegszakítás történik, mint IFX, ADA vagy ANK esetén [63]. A nagy metaanalízisekből egyértelműnek tűnik, hogy az elmúlt évtizedben egyik biológikum sem jelentett fokozott kockázatot malignitás szempontjából a hagyományos DMARD szerekhez képest [40, 48]. Különösen figyelemmel kell kísérni a következő krónikus fertőzések szóródásának lehetőségét: krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) exacerbatiója, hepatitis-B és -C, varicella/herpes zoster [79–82].

A betegségmódosító terápia alkalmazásának feltételrendszere hazánkban

A szintetikus DMARD-kezelést minden, az arthritisek kezelésében járatos reumatológus folytathatja. A gyermekreumatológiai ellátás végzésére vonatkozó alapvető feltétel, hogy – tekintetbe véve a nemritkán szükséges ízületi punkciókat, lokális intraartikuáris injekciók beadását és a fizioterápia különös fontosságát – javasoljuk, hogy a JIA kezelését gyermekreumatológiában jártas szakember végezze vagy legalább irányítsa.

Az ízületi gyulladások biológiai terápiáját az indokul szolgáló betegség diagnosztizálásában, kezelésében és gondozásában tapasztalatot szerzett, arthritis centrumban dolgozó szakorvos vezetheti. (A specifikusan csak RANKL-gátló D-mab bioprotein, azonban az irányelv a csak osteoporosisban történő alkalmazására nem vonatkozik.) A kezelésben olyan egészségügyi szakdolgozó működhet közre, aki hasonló tapasztalatot és képzettséget szerzett. A biológiai terápia vezetése erre feljogosított osztályon és a hozzá csatolt kórházi szakambulancián történhet. A biológiai hasonló készítmények alkalmazása az originátor készítményekkel egyező hatásági engedélyezés alapján, azonos szakmai feltételekkel történhet. A szándékolt másolatok („intended copy”) alkalmazása hazánkban tilos. A biológiai hasonló készítmények alkalmazása során követendő szakmai döntési korlátozások a következők:

- Valamely eredeti biológiai készítménnyel folyó kezelést csak a beteg és a biológiai terápiát vezető orvos együttes döntésével szabad bármilyen biológiai hasonló készítményre váltani a hatályos szakmai és finanszírozási szabályok figyelembevételével.
- A beteget tájékoztatni kell a biológiai originátor és a biológiai hasonló készítmény fogalmáról, előnyeiről és kockázataikról.
- Egy adott biológiai eredeti készítményt hatástalansága vagy mellékhatásai miatt a vele azonos hatóanyagú biológiai hasonló készítményre nem szabad átváltani.
- Amennyiben a biológiai eredetivel végzett kezelést bármilyen okból beszüntették és a betegnek a javallatot képező betegsége fellobbant (azaz állapota megfelel a biológiai terápia megkezdését indokoló állapotnak), kezelése bármilyen biológiai hasonló készítménnyel folytatható.
- Ha a biológiai terápiát hatástalanság vagy mellékhatás miatt szakították meg, a kezelés a megszakítást indokoló készítmény biohasonlójával nem kezdhető újra.

Az ízületi gyulladások biológiai válaszmódosító terápiájára (biológiai és nem biológiai kémiai természetű innovatív, célzott) kifejlesztett gyógyszerek klinikai gyógyszervizsgálataira való alkalmazás szakmai feltételeire vonatkozó ajánlások

Szervezeti feltételek

Biológiai terápiás készítménnyel folyó klinikai gyógyszervizsgálatot végezhet jogszabályban nevesített arthritis centrum, ott meghatározott speciális feladatai keretében, továbbá olyan egyéb egészségügyi szolgáltató, amely a tényleges tevékenység helye szerint illetékes arthritis centrumot működtető egészségügyi intézménnyel írásos együttműködési megállapodást köt, amely tartalmazza a bevont betegeknek a szakma szabályai szerinti teljes körű reumatológiai ellátásának biztosítását a vizsgálati vizitek közötti időszakban, és szakmai tanácsadást nyújt a vizsgálati készítmény esetleges, a vizsgálati tervben nem jelzett reumatológiai vonatkozásaiban.

Személyi feltételek

A vizsgálatvezető rendelkezzen reumatológiai vagy reumatológia és fizioterápia szakképesítéssel, és legyen arthritis centrum munkatársa vagy rendelkezzen a minősítő hatóság jóváhagyásával. Ennek elnyeréséhez ízületi gyulladásos betegek terápiájának vezetésében szerzett legalább két éves szakorvosi tapasztalat értékelése ajánlott. A vizsgálatvezető felelős a vizsgálatban közreműködő szakdolgozóknak az adott vizsgálatban szükséges reumatológiai szakmai képzettségéért.

Tárgyi feltételek

A vizsgálati tervben előírt tárgyi feltételeken kívül (amennyiben az nem tartalmazza) legyen az infúziós kezelések, illetve az injekciós vizsgálati készítmény első alkalommal történő beadásának alkalmával annak helyszínén naprakészen karbantartott tartalmú anafilaxiás

sokk elhárítására és újraélesztés megkezdésére alkalmas készenléti kocsi, a vizsgálóhelyet 10 percen belül elérő reanimációs szolgálat, a vizsgálóhely szolgáltatója által működtetett vagy az arthritis centrum szolgáltatója által biztosított intenzív osztály vagy szubintenzív vagy posztoperatív őrző részleg.

A társadalombiztosítási támogatás igénybevétele

A biológiai terápiát folytató centrumnak biztosítania kell, hogy a kezelés az ajánlásban foglalt irányelvek és gyakorlati kivitelezési utasítás betartásával történjen. A társadalombiztosítási támogatás igénybevételekor a hatályos finanszírozási előírásokat be kell tartani. Ezek adott esetben eltérhetnek a szakmai szabályoktól. Különleges helyzetet teremt, amikor a beteg a klinikai vizsgálat befejezése után tér át a társadalombiztosítás által támogatott biológiai terápiára. A klinikai vizsgálat során adott kezelés hatására a vizsgálat végén a betegek többségének alapbetegsége nem aktív, ezek alapján tehát nem felelnének meg a biológiai terápia megkezdési feltételeinek. Másrészt viszont a biológiai terápia abbahagyása a vizsgálat végén rövidesen relapszust eredményez. Ezért a klinikai vizsgálat során alkalmazott biológikummal való kezelés folytatható. A rendelkezésre álló hazai készítményre való áttérés előtt mindazokat az ellenőrzéseket, amelyeket a vizsgálati protokoll nem tartalmazott, de a hazai ajánlások előírják, el kell végezni. Új biológikum választása esetén az adott készítményre vonatkozó alkalmasság feltételeinek teljesülniük kell. Az áttérés előtt – amennyiben a vizsgálati terv nem tartalmazta – szintén el kell végezni a hazai szabályozásnak megfelelő szűrővizsgálatokat.

A biológiai terápia általános gyakorlati elvei

Csak az a beteg bocsátható biológiai terápiára, aki általa igazolt teljes körű tájékoztatást kapott a várható hatásról és a kockázatokról. A kezelést javasoló szakorvosnak tanúsítania kell, hogy a beteg együttműködik a kezelés és az ellenőrzés szabályainak betartásában. JIA esetében a szülőnek vagy a gyámnak kell beleegyeznie. A 7 éves vagy annál idősebb gyermeket szellemi fejlettsége szintjének megfelelően tájékoztatni kell és a szándékát tekintetbe kell venni.

A beteg a biológiai terápia előtti döntéskor nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus fertőzésben, jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Krónikus fertőzések esetén szerológiai bizonyíték nem fogadható el az aktivitás jelenlétéről (kivéve HIV-pozitivitást), azonban pozitív szerológiai eredmény (különösen oportunisták kórokozói) esetén bizonyítani kell a klinikailag manifeszt fertőzés hiányát.

Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban antinukleáris antitest (ANA), anti-dsDNA- és/vagy anti-cardiolipin-pozitivitás esetén a beteget klinikailag folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációjának irányában. (Az ANA- és az anti-DNA-szint rend-

szeres követése nem szükséges, mert a klinikai tünetek megjelenése nélküli konverzió gyakori, ezért nem kórelőjező értékű [83].

Demyelinizáló betegségben szenvedő beteg esetében TNF- α -gátló terápia nem indítható. Tisztázatlan hematológiai betegség esetén, ide értve a limfoproliferatív betegség gyanúját is, a biológiai terápiát nem szabad megkezdni.

Jelen álláspont szerint súlyos (a NYHA beosztás szerinti III–IV. stádiumban lévő) szívelégtelenséggel járó betegségekben biológiai terápia nem indítható. Az ennénel enyhébb szívelégtelenség esetén az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni. Ezzel szemben olyan adatok láttak napvilágot, melyek szerint egyes biológikumok csökkenthetik a cardiovascularis rizikót [84, 85], anti-TNF- α -kezelés mellett csökken a myocardialis infarctus kockázata [86, 87], és a TNF- α -gátló kezelés épp hogy csökkentheti a RA-ben gyakoribb szívelégtelenség rizikóját [88].

A biológiai terápiák egyik legfontosabb kockázata a latens tuberculosis (LTBI) aktivációja, vagy új fertőzés jelentkezése [89, 90]. A tuberculosis (tbc) kialakulásának kockázata elsődlegesen a TNF- α -gátlók mellett emelkedik. Az átlagosnál gyakrabban figyeltek meg tbc-reaktivációt és extrapulmonális tbc-t is. A többi biológiai terápia tekintetében kevesebb adat áll rendelkezésre, azonban latens tbc aktiválódásának lehetőségével valamennyi biológikum adása során számolni kell. Ezért a biológiai terápia megkezdése előtt minden betegnél az Egészségügyi Szakmai Kollégium tuberkulózis irányelvei szerint tbc-szűrést kell elvégezni, az aktív tbc-t minden esetben ki kell zárni. Ezenkívül LTBI irányában is szükséges a szűrővizsgálat. A tbc-fertőzés és megbetegedés veszélyét az országos epidemiológiai helyzet alapján, illetve egyéni rizikótényezőket figyelembe véve, tüdőgyógyász szakorvos konzultációja útján kell megítélni. (Kockázati személyek: tbc-s betegek kontaktjai, hajléktalanok, szociális munkások, magas fertőzőképű országokból hosszabb tartózkodás után érkezők.) Alacsony rizikó esetén az LTBI felderítésére TST (Tuberculin Skin Test=Mantoux-próba) javasolt. Magas rizikó vagy TST-pozitivitás (immunszuprimáltaknál ≥ 5 mm) esetén interferon-gamma (IFN- γ) termelésen alapuló tesztek (IGRA) elvégzése szükséges. Mindkét teszt negatív prediktív értéke magas [91]. TST esetében figyelembe kell venni az álnegativitást vagy álpozitivitást okozó tényezőket. Rizikócsoporthoz az IGRA-pozitív prediktív értéke magasabb. Fontos kiemelni, hogy az oportunisták fertőzések közül a mycobacteriosisok kimutatása TST esetében jobb, az IGRA erre lényegében nem alkalmas. Aktív tbc gyógyulása előtt biológiai terápia nem kezdhető el. A biológiai terápiát igazolt LTBI esetén is meg lehet kezdeni, a profilaktikus antituberculoitikus kezelés megkezdését követően 4 héttel. Általában kilenc hónapig INH vagy négy hónapig rifampicin monoterápia javasolható. A biológiai terápiában részesülő betegeket a tbc tünetekre folyamatosan monitorozni kell. Valamennyi beteget 3 havonta klinikai szinten ellenőrizni kell a tbc-re jellemző tünetek (tartós köhögés, fogyás, subfebrilitás, esetenként éjszakai izzadás) megjelenése

esetén. Ezenkívül félévente postero-anterior mellkasröntgen-felvétel készítése szükséges. Kockázati betegek esetén két évente TST vagy IGRA újratestelése szükséges. Bármely jelzett ellenőrzés során észlelt pozitív eredmény esetén pulmonológiai konzultáció és további célzott vizsgálatok szükségesek. Figyelembe kell venni, hogy magas tbc prevalenciájú területeken, valamint innen induló migránsok között gyakoribb a latens tbc és a korábban negatív tbc-tesztek konverziója [92], ugyanakkor az izolált PPD-vagy IGRA-konverzió biológiai terápia alatt a fertőzés klinikai tünetei nélkül viszonylag gyakori jelenség [93].

Biológiai terápia mellett a hepatitis-B és -C vírusfertőzés reaktiválódhat, ezért transzfúziós anamnézis és széles körű szerológiai előszűrés szükséges a biológiai terápia megkezdése előtt (HBsAg, HBsAG ellenanyag, HBc-ellenanyag, HCV-ellenanyag [81, 94, 95]. Tekintettel arra, hogy számos beteg tartós biológiai terápiája kezdődhetett a hazai vírus-hepatitis irányelvek publikálása előtt (klinikai gyógyszervizsgálat, egyedi méltányosság), valamint kockázati személyek (iv. droghasználók, promiszkuitás) esetében az új fertőzés lehetősége is fennáll, a teljes szerológiai szűrőpanel keresztmetszeti vizsgálata szükséges a biológiai terápia során. Indokolt esetben (kockázat, készítményváltás) többször is újraszűrés szükséges a biológiai terápia alatt. A hepatitis reaktivációja lappangó, krónikus formában is megvalósulhat. HBsAg-negatív, de HBc ellenanyag-pozitív egyénekben is bekövetkezhet a hepatitis-B vírus reaktivációja. A biológiai terápia előtt megkezdett és következetesen folytatott párhuzamos antivirális kezelés mellett a hepatitis nem aktiválódik, és a kezdeti B-vírustömeg jelentősen csökken. Ha a biológiai terápia során a szérum SGPT (ALT) szintje a normál érték kétszerese fölé emelkedik, egy hónapon belül meg kell ismételni a vizsgálatot. Amennyiben az észlelt érték három hónapon belül még kétszer ismételt magas, a szerológiai szűrés megismétlése indokolt. (Biologikum, illetve szintetikus DMARD nélküli, továbbá MTX- vagy LEF-monoterápia során az ALT/SGPT- vagy AST/SGOT-érték ilyen mértékű emelkedése az ellenőrző vizitek 1%-ában fordul csak elő.) Bármely hepatitis-marker pozitívítása esetén hepatológiai konzultáció szükséges, ahol a kezelőorvos a konzultánssal egyetértve dönt a szükséges további eljárásról. HBsAg- és anti-HBsAg-negativitás esetén HBV elleni oltás ajánlott. JIA-betegek esetében az oltási protokoll több megfontolást igényel, melyben a Gyermekgyógyászati Társaság ajánlását is figyelembe kell venni. HBV ellen iskolai kampányoltás keretében 14 éves korban kötelezően védőoltásban részesülnek. Későbbi életkorban anti-HBsAg-ellenanyag jelenléte esetén a titer alapján a védettség hepatológiai megítélése javasolt.

Malignus folyamat esetén, eredményes műtétet és onkológiai kezelést követő bizonyítottan tumormentes állapotban, öt éves túlélést követően kezdhető biológiai terápia.

Tervezett terhesség tekintetében az antimaláriás szerek és a SSZ nem jelentenek kockázatot. A MTX és LEF mint nukleinsav-modulátor, teratogén kockázatot jelent. Ezért a tervezett fogantatás előtt 4-6 hónappal a

női és férfi partnernek egyaránt szüneteltetni kell szedését, a LEF-et az alkalmazási előírásban leírt módon ki kell üríteni [96]. A biológiai terápiák terhesség alatti biztonságosságáról kevés gyűjtött adat áll rendelkezésre. Több száz eset elemzése alapján kimondható, hogy a terhesség első harmadában nem jelentenek kockázatot. Ezután a placentáris keringés révén a monoklonális ellenanyagok nagyobb, a fúziós proteinek kisebb mértékben átjutnak a magzat szervezetébe, és ott kifejtik célzott hatásukat, amely a születés után a felnőttéhez hasonló farmakodinamikával fennmarad, az adott hatóanyag postpartum kockázataival. Az apák biológiai terápiájának kockázataival igen kevés vizsgálat foglalkozott. Ezek ellentmondó adatokat szolgáltatnak a sperma mennyiségéről és minőségéről, azonban egyetértettek abban, hogy a nemzészori anti-TNF- α -kezelés nem befolyásolta a terhességet és a magzat egészségét [97]. A szoptatás ideje alatt szintetikus és biológiai DMARD adása nem javasolt. Terhesség átlagosan 3-6 hónap DMARD-mentesség után vállalható.

Tervezett védőoltások tekintetében a hazai oltási módszertani levél az immunhiányos állapotok között nem nevesíti a citosztatikus, antimetabolit- vagy biológiai terápiában részesülő izületi gyulladásos betegeket. Ezért az igénybe vehető oltások térítési viszonyai rendezetlenek [98]. A leírt betegkört az Egyesült Államok Betegségmegelőző Központja Immunizációs Tanácsadó Bizottságának (CDCP ACIP) immunizációs ajánlása felsorolja a Megváltozott immunvédekezésű állapotok fejezetében, és számukra a Pneumococcus, Influenza-vírusok, Meningococcus és a Hemophilus influenzae-B elleni oltásokat ajánlja [99]. A felnőtt és gyermekkorú autoimmun/izületi betegek vonatkozó oltási ajánlásokat az EULAR irányelvei részletezik [100, 101]. Ezek fő szabályként szintén kimondják, hogy élő, gyengített kórokozókval való oltások nem javasolt. Az immunológiai ailag sérült betegek, köztük az autoimmun betegek fertőzési kockázata és esélye reális, az immunizáció nem okozza a nyugalomban lévő alapbetegségük reaktivációját [102, 103]. Átlagosnál súlyosabb oltási reakció az oltott páciensek között nem tapasztalható, a védettségből a betegnek előnye származik. Az általánoságban igaz ellenjavallatok – élő, gyengített kórokozó tartalmú oltások adása nem ajánlott – automatikus alkalmazása helyett az egyéni mérlegelés és egyéni oltási terv szerint végzett oltás (bárányhimlő, kanyaró-rubeola-mumpsz, zoster). A megelőző oltások között a megfelelő védettséggel nem rendelkezők hepatitis-B-vírus elleni oltása ajánlott. Valamennyi ajánlás szerint elengedhetetlen a fertőzési és oltási anamnézis felvétele a kockázati betegek első vizsgálata során. Ajánlott a háziorvos bevonása az oltási terv készítésébe és végrehajtásába. Az immunhiányosnak minősített betegek közvetlen környezetében élők védettségi állapotáról való tájékozódás és esetleges oltásuk is ajánlott. Hazánkban a klinikai oltási tanácsadókkal való konzultáció nyújt szakszerű tájékoztatást. Biológiai terápia alatt azonban az élő kórokozóval való oltás tilos. Az ABT és RTX hatásmechanizmusuk révén csökkenthetik a pneumococcus, influenza-vírus, illetve a tetanusz elleni

védőoltások hatásosságát [104, 105]. Ezért a tervezett védőoltásokat a megfelelő kezelés megkezdése előtt célszerű megadni.

Akut és tervezett műtéti beavatkozások esetén terápiás módosítások szükségesek, mert az ízületi gyulladásos betegek – különösen a RA-ben és SLE-ben szenvedők – fertőződési kockázata az átlagnépességéhez képest magasabb. A leggyakrabban bőr-, ízületi és pulmonális fertőzések várhatók. A leggyakoribb kórokozók a Staphylococcus, Streptococcus és Pneumococcus speciemek. A fertőzés esélye szteroidkezeltekben nagyobb. A műtéti beavatkozások alatt és a posztoperatív időszakban a bakteriális kontamináció lehetősége még inkább növeli a fertőzések lehetőségét. A fertőzési kockázat szempontjából alacsony kockázatúnak minősülnek a „steril” (például szemészeti), míg magas kockázatúnak, potenciálisan szepikusnak tekintendők a hasi és nagyizületi műtétek. Mindezek miatt különös figyelemmel kell kísérni az akut és a tervezett műtétekre kerülő betegeket egyaránt. A szintetikus DMARD-kezeléseket nem szükséges módosítani sem akut, sem tervezett műtétek kapcsán. A biológiai terápia mellett szükségessé váló akut műtétek során fokozottan be kell tartani a műtéti előkészítés, dezinficiálás és a műtéti sterilitás szakmai szabályait. Az esedékes következő gyógyszeradag megadását ajánlott a teljes sebgyógyulásig elhalasztani. Tervezett „steril” műtét előtt az adott készítményt egy felezési idővel, szepikus kockázatú műtét előtt három-öt felezési idővel kell beszüntetni. A posztoperatív időszakban különös figyelemmel kell kísérni a TNF- α -gátlókkal és a TCZ-bal kezelt betegeket, mert az esetleges fertőzést jelző akut fázisreakció kisebb lehet, vagy teljesen elmarad [106].

Granulomaképződéssel járó fertőzések (coccidiomycosis, histoplasmosis), illetve intracelluláris kórokozók (Salmonella, Listeria) jelenléte esetén – különösen TNF- α -gátló kezelés mellett – a biológiai terápia a fertőzés szóródását okozhatja [107]. Ezért a nyers tojás, szárnyas-felvágottak, lágy sajtok fogyasztása kockázatos. Erről a beteget tájékoztatni kell [108].

Betegségspecifikus kezelési ajánlások

Rheumatoid arthritis

A RA célérték-vezérelt kezelési stratégiájának kidolgozására nemzetközi szakértői munkacsoport alakult. A konkrét terápiás ajánlások keretében – a klasszikus arthritises kórképekre adaptált – „átfogó alapelveket” és „ajánlásokat” fogalmaztak meg.

Átfogó alapelvek

1. A kezelés célját a betegnek és a reumatológusnak együtt kell kitűzni, a betegség természete szerint szükséges egyéb specialistákat is be kell vonni.
2. A beteg kezelésének elsődleges célja a gyulladás megszüntetése, ennek eredményeként az egészségi állapottal összefüggő legjobb életminőség és a társadalmi életben való teljes körű részvétel tartós biztosítása, a betegség tüneteinek visszaszorítása, a strukturális károsodások megelőzése, a működő-

képesség megőrzése vagy visszaadása a mellékhatások és társuló betegségek kivédése révén.

3. A célértékeket figyelembe vevő kezelés biztosítja a rövid és hosszú távon elérhető legkedvezőbb eredményt, melynek eléréséhez a betegség aktivitásának mérése és a terápia ennek megfelelő beállítása szükséges.

Specifikus ajánlások

1. A RA kezelésének elsődleges célja a klinikai remisszió elérése.
2. A klinikai remisszió definíciója a gyulladásos aktivitás tüneteinek teljes hiánya.
3. Régebben fennálló betegségben az alacsony betegségaktivitás (low disease activity, LDA) elérése is elfogadható.
4. A cél eléréseig a terápiát legalább háromhavonta felül kell vizsgálni és szükség szerint módosítani.
5. A betegségaktivitás felmérése és rögzítése közepes vagy magas aktivitás esetén havonta, már elért LDA vagy remisszió esetén 3-6 havonta ajánlott.
6. A rutingondozás során is alkalmazni kell az ízületek vizsgálatát is magában foglaló összetett aktivitási felmérést.
7. Az aktivitásmérés mellett a strukturális károsodás mértékét és a funkcionális állapotot is figyelembe kell venni a terápiás döntések előtt.
8. A cél elérése után annak fenntartása szükséges a teljes betegségtartam alatt.
9. A betegségaktivitási index fajtájának kiválasztását vagy a célérték meghatározását jelentősen befolyásolhatják a beteg egyéni sajátosságai, társbetegségei és a gyógyszeres kezelés kockázatai.
10. A beteget megfelelően tájékoztatni kell az elérendő célról és az ehhez szükséges stratégiáról.

Részletes ajánlás

Az EULAR 2010-ben megjelentette 3 vezérelvből és konkrét útmutatásokból álló terápiás ajánlását [5]. Ezeket a szakértői csoport 2013-ban megújította, 14 ajánlást fogadott el [6]. A hazai szakmai és mindenkori finanszírozási körülmények figyelembevételével hazánkban is mindenképpen ajánlatos alapvetően az EULAR-ajánlások és az ehhez készített bizonyítékokat elemző háttéranyag – különösen a célérték vezérelte stratégia – szem előtt tartása és lehetőség szerinti követése.

A vezérelvek:

1. A kezelést a beteg egyetértésével megválasztott legjobb kezelési stratégiával kell végezni.
2. A RA kezelését elsősorban reumatológusok végezzék!
3. A kezelőorvosnak a RA magas egyéni, társadalmi és orvosi költségeit figyelembe kell vennie, és ezek valamennyi összetevőjét mérlegelnie kell a terápiás döntések során.

Konkrét ajánlások:

1. A diagnózis megállapítását követően a betegségmódosító terápiát haladéktalanul el kell kezdeni.

- A betegség kezdetekor a „terápiás ablak” maximum 3-6 hónap. Minden késlekedés bizonyítottan rontja a klinikai és radiológiai kimenetelt, miközben korai DMARD-kezeléssel a betegek jelentős részénél remisszió ($DAS28 \leq 2,6$) vagy alacsony betegségaktivitás (LDA; $DAS28 \leq 3,2$) érhető el. A RA diagnózisát a 2010. évi EULAR/ACR klasszifikációs kritériumok alapján kell kimondani.
- Mindenképpen remisszió vagy LDA elérése a cél minden betegnél.
 - Ameddig ezt el nem érjük, aktív betegségben gyakran (1-3 havonta) kell monitorozni a kezelést. A remisszió vagy az LDA szignifikánsan jobb kimenetelhez vezet. RA-ben, főleg korai esetekben a remisszió a minél korábban elérendő cél, míg tartósan (évek óta) fennálló betegség esetén az LDA is megfelelő alternatíva. A cél folyamatos szem előtt tartása mellett 1-3 havonta végzett felmérés és terápiamódosítás célravezetőbb, mint a véletlenszerű gondozás. A célt (remisszió vagy LDA) optimálisan 3 hónapon (de legkésőbb 6 hónapon) belül el kell érni. A kontrollidőpontokban az aktivitás leérése optimálisan komplex mérőeszközökkel (DAS28, SDAI vagy CDAI) történhet [109].
 - Aktív RA-ben a MTX az első terápiás stratégia része kell hogy legyen.
A hatás-kockázat arány tekintetében a MTX az első választandó szer. Magasabb (heti 20–25 mg) adagban bizonyítottan hatékonyabb, mint alacsonyabbakban (heti 15 mg). A MTX-monoterápiában is igen hatékony, és jelentősen fokozza a biológikumok hatékonyságát is, hosszú távon is biztonságos. A MTX hatékony DMARD-naív, korai RA-es betegekben. A MTX más DMARD-monoterápia után adva is hatékony. Oralis MTX ellenjavallata esetén parenteralis MTX javasolt.
 - MTX-ellenjavallat vagy -toxicitás esetén LEF vagy SSZ adása javasolt.
Nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a LEF, SSZ a MTX-nál kevésbé hatékony volna. Mivel azonban a MTX kapcsán rendelkezünk a legtöbb bizonyítékkal, a LEF vagy SSZ valamelyikét csak MTX-ellenjavallat vagy -intolerancia esetén szabad adni. Az antimaláriás szerek (CQ) hatékonysága mérsékelt, de kombinációban viszonylag gyakran alkalmazzák. Ezért a CQ-t csak az említett szereket követően, vagy kombinációban javasolt adni.
 - DMARD-naív betegeknek, a kortikoszteroid adásától függetlenül monoterápia vagy MTX-ot is tartalmazó kombináció adható.
Újabban közzétett vizsgálatok eredményei megengedik a MTX-ot is tartalmazó kombináció ajánlását a MTX-monoterápia mellett, azonban a nagyobb toxicitás esélyét figyelembe kell venni
 - A kezelés kezdetén kis dózisu kortikoszteroid-kezelés (egy vagy több DMARD mellett) legfeljebb 6 hónapig alkalmazható, de a szteroid adagját a klinikai választól függően mielőbb csökkenteni kell. A DMARD mellé adott kis dózisu (<7,5 mg prednisonequiváns/nap) kortikoszteroid egyértelműen javítja a kimenetelt. A betegség kezdetén rövid ideig – elsősorban áthidaló terápiaként – nagyobb szteroidadagokat is lehet alkalmazni. A klinikai helyzettől és a toxicitástól függően a kortikoszteroid adagját csökkenteni kell, amilyen hamar lehet, majd a szteroid el is hagyandó.
 - Ha az első betegségmódosító terápiával a cél nem érhető el, és rossz prognosztikai faktorok állnak fenn, biológiai terápia, rossz prognózis hiányában másik betegségmódosító szerre váltás ajánlott. A prognózist (kimenetelt) már a betegség kezdetén fel kell mérni. Bizonyítottan rossz kimenetelt jelent az a) RF és/vagy anti-citrullinált peptid/protein autoantitest- (ACPA-) szeropozitivitás, különösen a magas koncentráció; b) a magas betegségaktivitás (komplex mérőskálán), illetve magas duzzadt ízületi szám és CRP/We; c) korai radiológiai erosiók. A közelmúltban validált mátrix és más rizikómodellek alkalmazhatók a kimenetel megítélésére. Az első vonalbeli kezelésre nem reagáló, de az említett rossz prognosztikai faktorokkal nem rendelkező betegeknek másik szintetikus DMARD-ra váltás, majd 3-6 hónapos kezelés ajánlott. A MTX-monoterápia után is aktív, rossz prognózisú betegekben biológikum és DMARD kombinációt kell indítani. Utóbbi esetben, 3 hónapos MTX-monoterápia után is aktív betegeknek a biológikum mellé adott MTX jobb kimenetelt eredményezett, mint SSZ+HCQ adása esetén.
 - Amennyiben a beteg egyik vagy másik hagyományos szintetikus betegségmódosító szerre – kortikoszteroid adásától függetlenül – nem reagál, biológiai terápiát kell kezdeni MTX-tal kombinálva: TNF- α -gátló, ABT vagy TCZ, illetve egyes speciálisan meghatározott esetekben RTX lehet az első választás. A TCZ monoterápiában adva hatásosabb, mint a MTX monoterápia vagy más biológikum MTX nélküli monoterápiája, ezért a MTX ellenjavallata esetén alkalmazandó biológikumként elsősorban TCZ választása javasolt, amely eszerint 8 mg/kg adagban egymagában is alkalmazható.
Jelenleg a TNF- α -gátlók, az ABT és a TCZ adható szintetikus DMARD hatástalansága után. A RTX második választás lehet TNF- α -gátlók kudarca után. Egyes speciális esetekben (hazánkban off label engedélyezés útján) lehet első választású biológikum választható.
 - Az első biológiai szer kudarca esetén más biológikum, az első TNF- α -gátló kudarca esetén másik TNF- α -gátló, vagy más, alternatív támadáspontú biológikum.
Minthogy az elsőként alkalmazott biológikum nem szükségszerűen TNF- α -gátló, a további biológikumok megválasztásánál az alkalmazási előírásokban az adott szer sorrendiségére vonatkozó indikációs kritériumokat kell figyelembe venni, amennyiben vannak ilyen kitételek.
 - A biológiai terápia kudarca esetén tofacitinib adása megfontolható.
Ez az ajánlás a tofacitinib vagy más célzott szintetikus DMARD európai törzskönyvezéséig – a hátte-

- reben lévő bizonyítékok ellenére – irányelvünk számára nem értelmezhető.
12. Ha a beteg kortikoszteroid nélkül is tartós remisszióban van, a biológiai terápia elvonása megfontolható, különösen, ha hagyományos szintetikus DMARD-al kombinált stratégia része.
A TNF- α -gátlóval kezelt betegek egy részének betegsége fellobban a biologikum elvonása után, azonban jelentős hányadukban a hagyományos szintetikus DMARD-al kombinálva elért jó eredmény megmarad a TNF- α -gátló nélkül is.
 13. További, hosszú távú remisszió esetén a szintetikus DMARD dóziscsökkentése is megkísérelhető, a beteg és orvos közös döntése alapján.
Miótán a kortikoszteroid és a biologikum is elhagyásra került, és még mindig tartós remisszió áll fenn, megkísérelhető a szintetikus DMARD leépítése is, de erre vonatkozóan valóban nagyon kevés bizonyíték áll rendelkezésre. A dóziscsökkentés az orvos és beteg közös döntése alapján kezdődik el. A szintetikus DMARD teljes elhagyása előbb-utóbb valószínűleg a betegség fellángolásához fog vezetni. Ezért a teljes elhagyás helyett inkább a dóziscsökkentés ajánlható.
 14. A terápiamódosítás során a betegségaktivitás mellett figyelni kell a strukturális károsodásra (radiológiai progresszió), a társbetegségekre és a biztonságra. Az agresszívabb terápia javítja a kimenetelt, fékezi a progressziót és a társbetegségeket. A terápia során azonban mindvégig mérlegelni kell a haszon-kockázat arányt és a kontraindikációkat jelentő társult betegségeket. A kezelés mellett felgyorsuló radiológiai progresszió aktívabb stratégiát von maga után. Az EULAR-ajánlás alapján tehát az alábbi ajánlások érvényesítendőek a hazai gyakorlatban: legalább 12 hónapos remisszió esetén megkísérelhető a kortikoszteroid leépítése és elhagyása, majd a biológiai terápia adagjának csökkentése vagy az intervallumok növelése. Mai tudásunk szerint a biológiai terápia teljes elhagyása nem ajánlott, mert ez az esetek döntő többségében korai relapszust eredményez. A szintetikus DMARD-kezelés folytatása ajánlott. Újabb elemzések alapján azonban a DAS28 \leq 2,6 szint elérése esetén is lehetséges aktív synovitis. Ezért a teljes remisszió ajánlott határa SDAI=3,3, CDAI=2,8 (ezek kb. DAS28 2. pontnak felelnek meg). Javasolt a „4x1”-es feltétel figyelembevételével is: legfeljebb egy nyomásérzékeny, legfeljebb egy duzzadt ízület, az aktivitás értéke legfeljebb 1 cm (10 mm) a vizuális analóg skálán (VAS) és legfeljebb 1 mg/dl (10 mg/l) CRP együttes fennállása esetén mondható ki teljes remisszió.
Ezért az ajánlás a prognózis alapján a következőkkel egészül ki:
 15. A biztosan kórismézett (ACR/EULAR-ajánlásban \geq 6 pont 10-ből), kedvező-közepes prognózisú, aktív RA esetén MTX (ellenjavallat esetén napi 20 mg LEF vagy napi 2000 mg SSZ) monoterápia indítása és heti 20 mg-ig való feltitrlása javasolt. Amennyiben a remisszió (korai RA esetén) vagy LDA (tartós RA esetén) 3 hónapos, effektív dózisú DMARD-kezelés mellett bekövetkezik, a terápia folytatása, ellenkező esetben más DMARD-monoterápiára váltás javasolt. Kortikoszteroid adása az első 3-6 hónapban javasolt.
 16. Amennyiben három hónapos, effektív dózisú DMARD-monoterápia ellenére az alapbetegség aktív (DAS28 $>$ 3,2), biologikum+MTX kombináció indítása javasolt. Az első biologikum TNF- α -gátló lehet, de TCZ, ABT is adható, mivel alkalmazási előiratuk szerint első vonalban is alkalmazható készítmények. A MTX továbbra is teljes dózisban alkalmazandó. MTX ellenjavallat esetén, amennyiben az alkalmazási előirat engedi, a biologikum monoterápiában adható, vagy más DMARD-dal történő kombinálása javasolt. Orális MTX-intolerancia esetén először parenterális MTX megkísérelhető. Amennyiben 12 hét (3 hónap) után a DAS28 csökkenése nem éri el a 0,6-ot, a biologikum hatástalansága mondható ki. Ha nem sikerül a remisszió vagy LDA elérése, vagy az adott biologikum mellett felfüggesztést indokló mellékhatás jelentkezik, másik biologikumra váltás indokolt. A második és további kezelések stratégiája az elsővel megegyező.
 17. Azok a betegek, akiknél a RA diagnosztikus pontjaiból legalább nyolc igazolható, RF és/vagy ACPA-szintjük közepes vagy magas, gyulladásoz aktivitásuk 5,1 DAS28 pont felett van és első panaszuk óta még nem telt el 6 hónapnál hosszabb idő, és a betegségük prognózisa rossz, rögtön MTX és biologikum kombinált kezelés kezdhető. A korai biológiai terápia csak az adott készítmény hatályos alkalmazási előiratának figyelembevételével történhet.
 18. Amennyiben a 2. és 3. pontban leírt stratégia során teljes remisszió alakul ki, és legalább 12 hónapon át fennmarad, a kortikoszteroidok elhagyása után a biológiai terápia leépítése megkezdhető (az intervallumok növelésével vagy dóziscsökkentéssel), miközben a szintetikus DMARD adását változatlan dózisban folytatjuk. Újabb 12 hónapos remissziót követően a szintetikus DMARD adagja is fokozatosan csökkenthető. A terápia fokozatos leépítése során a beteg mindenkori állapotát és a betegség prognózisát folyamatosan szem előtt kell tartani. A teljes elhagyásra kicsi az esély, mert az adatok szerint a betegek nagy részében újból aktivitás jelentkezik. A gyógyszerleépítés szempontjából az LDA nem elégséges. Mai tudásunk szerint a biológiai terápia teljes elhagyása nem ajánlott, mert ez az esetek döntő többségében korai relapszust eredményez. A szintetikus DMARD-kezelés folytatása ajánlott [110, 111].
 19. A RA biológiai terápiájának valamely készítménnyel folyó kezelés más hatóanyagot tartalmazó készítményre váltása csak orvosi indok (hatástalanság vagy mellékhatás) miatt történhet. A hatásos és biztonságos készítménnyel folyó kezelés csak az orvos és a beteg egyetértésével váltható át az adott hatóanyagot tartalmazó biológiaiailag hasonló készítményre, más hatóanyagú biohasonlóra nem.

Konkrét határértékekre csak rheumatoid arthritis vonatkozásában állnak ajánlások rendelkezésre. Nem kielégítő hatásnak minősül, ha gyulladási aktivitás nem javul 3 hónapos kezelés után 0,6, illetve 6 hónap után 1,2 DAS28 pontot, illetve, ha a beteg gyulladási aktivitása már elért kedvező érték után 3,2 DAS28 pont fölé emelkedik. Az elért remisszióban a DMARD, illetve a biológiai terápia szüneteltetése után fellépő állapotrosszabbodás a betegség fellobbanása (flare). Ennek konszenzusos (OMERACT) definíciója kialakítás és közlés alatt van. Széles körű egyetértés övezi a fellobbanás DAS28 mérőszámokkal történő meghatározását. Eszerint fellobbanásnak tekintendő a gyulladási aktivitásnak a remissziós tartományból 3,2 DAS28 pont felé emelkedése vagy 1,2 pont, illetve akár 0,6 pontnyi emelkedése [112–114].

Spondylarthritisek

A spondylarthritis (SpA) entitás ASAS kritériumrendszer alapján két fő csoportra osztható, a döntően a gerincet érintő tünetek az axiális SpA csoportra, a döntően perifériás ízületeket érintő tünetek pedig a perifériás SpA csoportra jellemzőek. Az axiális SpA csoportba sorolható a SPA, a perifériás csoport egyik leggyakoribb altípusa az APs, amelynek a spondylitis psoriatica altípusa viszont az axiális spondylarthritisek közé sorolandó. Ez utóbbiak speciális, korai esete a nem röntgen axiális SpA. A SpA-k esetében is felmerült az igény a kitűzött célértékek elérésére irányított terápiai stratégiák kialakítására. Ezek irányelvei – a RA treat-to-target irányelveihez hasonló – 5 átfogó alapelvet és 11 ajánlást tartalmaznak. Az érintett beteggel közösen meghatározott fő kezelési cél: a betegség visszafejlődésének (remissziójának) a besorolási feltételek szerinti küszöbének, lényegében a betegség hiányának elérése. Alternatív cél az alacsony betegségaktivitás (LDA) szintje. A rendszeres kontrollvizsgálatokon alapuló terápiai döntések biztosítják a kitűzött betegségaktivitási célérték elérését és fenntartását.

Átfogó alapelvek

1. A kezelés célját a páciens és a reumatológus közös döntése alapján kell meghatározni.
2. A SpA és az APs gyakran összetett betegség; emiatt a csont-izomrendszeri és ízületeken kívüli eltérések kezeléséhez a reumatológusoknak más szakmákkal (mint a bőrgyógyászat, gasztroenterológia, szemészet) való együttműködésére van szükség.
3. A kezelés elsődleges célja a hosszú távú egészséggel kapcsolatos életminőség, és a társadalmi részvétel maximalizálása a panaszok és tünetek szabályozásával, a strukturális károsodás megelőzésével, a funkció helyreállításával vagy megőrzésével, a toxicitás elkerülésével és a társbetegségek minimalizálásával.
4. A gyulladás megszüntetése feltehetőleg fontos ezen célok elérésében.
5. A betegségaktivitás mérésével és az ehhez igazított terápiával a célzott kezelés hozzájárul a betegség

rövid és/vagy hosszú távú kimenetelének optimalizálásához.

A SpA minden altípusának általános irányelvei

1. A fő kezelési cél a klinikai remisszió/inaktív betegség, melyhez figyelembe kell venni az ízületeken kívüli tüneteket is.
2. A kezelési célt egyénileg kell meghatározni a fennálló klinikai tünetekhez mérten.
3. A klinikai remisszió/inaktív betegség a jelentős gyulladási betegségaktivitás klinikai és laboratóriumi bizonyítékainak hiánya.
4. A betegség teljes visszafejlődése sok esetben nem érhető el, alternatív kezelési célkitűzés lehet ilyen esetekben a betegség alacsony aktivitása.
5. A betegségaktivitást a klinikai jelek és tünetek, valamint laboratóriumi eltérések (CRP vagy We értékei) alapján kell meghatározni.
6. A betegségaktivitás mérőmódszerének megválasztását és a kezelés céljának meghatározását a társbetegségek, a beteg személyes elvárásai és a gyógyszerekkel összefüggő kockázati tényezők befolyásolhatják.
7. A kitűzött kezelési cél elérése után annak fenntartása a másodlagos cél a betegség teljes fennállása folyamán.
8. A beteget megfelelően tájékoztatni kell a kezelési céljáról, a tervezett kezelési stratégia kockázatairól és előnyeiről.
9. A betegségaktivitás meghatározása mellett a klinikai döntéshozatalkor figyelembe kell venni a strukturális változásokat, a funkcionális romlást, az ízületeken kívüli tüneteket, a társbetegségeket és a kezeléssel járó kockázatokat.

A spondylarthritisek altípusainak specifikus elvei

Axiális spondylarthritis (SPA és spondylitis psoriatica is)

1. A betegség aktivitását rendszeresen kell mérni és rögzíteni. A mérések gyakorisága a betegségaktivitás mértékétől függ.
2. Egyéb tényezők, mint az MRI-vizsgálattal igazolt gyulladás a gerincen, a röntgenvizsgálattal kimutatott állapotromlás, az ízületeken és csont-izomrendszeren kívüli tünetek, valamint a társbetegségek figyelembevétele szükséges a kezelési célok meghatározásához.

Perifériás spondylarthritisek

1. A betegség aktivitását rendszeresen kell mérni és rögzíteni. A méréseknek tükrözniük kell az egyéni tüneteket (izületi gyulladás, kolbászujj, íntapadás gyulladása). A mérések gyakorisága a betegségaktivitás mértékétől függ.
2. A kezelési cél meghatározásához figyelembe kell venni a gerinc- és ízületeken kívüli egyéb tüneteket, a képalkotó vizsgálati eredményeket, a funkció/életminőség változásait, valamint a társbetegségeket.

Arthritis psoriatica

1. A betegség aktivitását rendszeresen kell mérni és rögzíteni; a mérések gyakorisága a betegségaktivitás mértékétől függ; figyelembe kell venni a bőrtüneteket is.

2. A kezelési cél meghatározásához a gerinc- és ízületeken kívüli tüneteket, a képalkotó vizsgálati eredmények, a funkció/életminőség változásai, valamint a társbetegségek figyelembevétele szükséges.

Az egyes betegségformák (SPA, APs és spondylitis psoriatica) konkrét kezelési ajánlásainak bemutatása előtt a célérték általi vezérlés nemzetközi munkacsoport által megfogalmazott elveit mutatjuk be. Az átfogó alapelvek megegyeznek a RA kezelési stratégiáinak átfogó elveivel.

Spondylitis ankylopoetica

A biológiai terápia az új ASAS klasszifikációs kritériumok szerinti diagnózis fennállása esetén kezdhető meg [8]. Felhívjuk a figyelmet, hogy a finanszírozási protokoll más feltételeket ír elő. Axiális érintettségű SPA-ban a bizonyítékok alapján csak a NSAID, majd biológiai terápiától várható siker; perifériás SPA-ban a RA-ben is alkalmazott szintetikus DMARD szerek megpróbálhatók. A SPA kezelése során az ASAS/EULAR 2010-ben publikált megújított irányelvét vesszük alapul [9].

1. A SPA kezelésének megtervezésében a következő tényezőket kell figyelembe venni: a betegség aktuális manifesztációi (axiális, perifériás, enteseális, extraartikuláris tünetek és jelek), az aktuális tünetek mértéke, klinikai leletek és prognosztikai indikátorok (betegségaktivitás/gyulladás, fájdalom, funkció, rokkantság, fogyatékoság, strukturális károsodás, csípőérintettség, gerincdeformitások), általános klinikai státusz (kor, nem, társuló betegségek, alkalmazott gyógyszerek) és a beteg kívánságai és elvárásai.
2. A SPA-s betegek monitorozásának magába kell foglalnia: a beteg kórtörténetét (pl. kérdőívek), klinikai paramétereit, laboratóriumi tesztjeit és képalkotó vizsgálatait, valamennyit összhangban a klinikai megjelenéssel és az ASAS „core set”-tel. A monitorozás gyakoriságát egyénenként kell meghatározni a tünetektől, súlyosságtól és gyógyszeres kezeléstől függően.
3. A SPA optimális gondozása a nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelések kombinációját igényli.
4. A SPA nem gyógyszeres kezelésének magába kell foglalnia a betegek oktatását és a rendszeres testmozgást. Az egyéni és csoportos fizioterápiát kell fontolóra venni. A beteggyógyászati és önszervező csoportok hasznosak lehetnek.
5. A NSAID-ok első vonalbeli szerként ajánlottak fájdalomban és merevségben szenvedő SPA-s betegek kezelésében. Azoknál, akik fokozott gastrointestinalis rizikóval rendelkeznek, nem szelektív NSAID-ok plusz gyomorvédő szerek vagy szelektív COX-2-inhibitorok használhatók.
6. Analgetikumok, mint a paracetamol és az opioidok, megfontolhatók azon betegek fájdalomcsökkentésére, akiknél a NSAID-ok elégtelenek, kontraindikáltak és/vagy rosszul tolerálhatók.
7. A mozgásszervi gyulladás helyére lokálisan adott kortikoszteroid-injekciók megfontolhatók. A szisztémás kortikoszteroidok használatát axiális betegségben nem támasztják alá bizonyítékok.

8. Axiális SPA-ban nincs bizonyíték a hagyományos DMARD-ok hatékonyságára, beleértve a SSZ-t és MTX-ot. A SSZ megfontolható perifériás arthritises betegeknek.

9. Anti-TNF- α -kezelést kell kapnia azoknak a betegeknek, akiknek tartósan aktív betegségük van az ASAS ajánlások szerinti hagyományos kezelése ellenére. Nem támasztja alá bizonyíték a DMARD-ok szükségzerű használatát az anti-TNF- α -kezelés előtt vagy azzal együtt axiális betegségben szenvedő betegekben.

10. Teljes csípőprotézis beültetése megfontolandó életkortól függetlenül azon betegeknek, akiknek makacs fájdalomuk, rokkantságuk van és a strukturális károsodás radiológiai bizonyítéka fennáll. Gerincműtét, pl. korrekciós osteotomia és stabilizációs eljárások válogatott betegekben hasznosak lehetnek.

A biológiai terápia az új ASAS klasszifikációs kritériumok szerinti diagnózis fennállása esetén kezdhető meg [8, 9]. Felhívjuk a figyelmet, hogy a finanszírozási protokoll más feltételeket ír elő.

Axiális SpA

A korszerű SpA entitás axiális formájának TNF- α -gátló kezelésére speciális, 2010-ben megújított EULAR-irányelv van érvényben [9]. Ez a következő:

1. A definitív SPA a módosított New York-kritériumok és az ASAS axiális SpA kritériumai alapján egyaránt kimondható.
2. A TNF- α -gátló terápia megkezdéséhez legalább 4 héten át aktív betegség fennállása – azaz a 0–10 egységnyi skálán legalább 4 egység – és a betegség kezelésében járatos szakértő véleménye szükséges. A véleménynek a klinikai tünetek súlyosságán és az akut fázisfehérjék magas szintjén (We, CRP) és a képalkotó eljárások (gyors radiológiai progresszió a hagyományos röntgenfelvételen, gyulladásos aktivitás a gerinc- és a sacroiliacalis ízületekben MR-felvételeken) eredményén kell alapulnia.
3. Axiális SPA-ban, mivel a szintetikus DMARD-ok hatékonysága nem bizonyított, a biológiai terápia elkezdésének további feltétele, hogy legalább két különböző NSAID maximális, illetve tolerálható dózisban, összesen legalább 4 hétig, igazoltan nem csökkenti a betegség aktivitását (BASDAI \geq 4; lásd alább). A biológiai terápia alatt a NSAID a kezelőorvos megítélése szerint tovább adható, illetve elhagyható, de a betegség kezelése alapjának tekintendő rendszeres gyógytorna folyamatosan végzendő.
4. Dominálón axiális érintettség esetén nem szükséges előzetes betegségmódosító kezelés a TNF- α -gátlás megkezdéséhez.
5. Amennyiben a beteg dominálón SPA-hoz csatlakozó perifériás ízületi gyulladásban szenved, akkor az összesen 4 hétig alkalmazott kétféle NSAID, majd legalább egy intraarticularis kortikoszteroid-injekció mellett fennmaradó betegségaktivitás

(BASDAI \geq 4) esetén kezdhető biológiai terápia. A módosított ASAS-ajánlás szerint egy betegségmódosító terápiás próbálkozás, lehetőleg SSZ adása javasolt, de nem kötelező. (Megjegyzés: RA-szel ellentétben a biológiai terápia végzésének nem feltétele betegségmódosító terápiás készítmény párhuzamos adása, a már elkezdett betegségmódosító szer további folytatása a kezelőorvos döntése szerint történik.)

6. Amennyiben a beteg fő panasza az enthesitis, akkor további feltétel, hogy legalább két lokális kortikoszteroid-injekció ellenére a betegség aktív marad. Biológiai terápia alatt a lokális injekciók adhatók.
7. A betegség aktivitását az ASAS-paraméterekkel és a BASDAI-indexszel határozzuk meg.
8. A BASDAI-index értékének (0–10) a kezelés 12–14. hetére legalább 50% relatív vagy 2 cm abszolút csökkenése esetén tekinthető a biológiai terápia hatásosnak. Amennyiben ez a feltétel nem teljesül, az adott biológiai terápiát nem lehet tovább folytatni. A BASDAI-indexet a kezelés folytatása során 3 havonta mérni kell, amennyiben legalább két egymást követő alkalommal a 14. héten elért javuláshoz képest az index romlik, a kezelést abba kell hagyni. A BASDAI mellett az ASAS/ASDAS aktivitási mérőmódszer is validált [115].

A biológiai terápia leépítésére, illetve elhagyására vonatkozóan ellentmondó adatok állnak rendelkezésre. A megítélést különösen az axiális kórképek heterogenitása nehezíti [116, 117].

Arthritis és spondylitis psoriatica

Az arthritis és spondylitis psoriatica a korszerű besorolás szerint a spondylarthritis (SpA) átfogó entitás része. Bizonyítékon alapuló kezelésére vonatkozóan sokkal kevesebb klinikai vizsgálat történt, mint a RA vagy a SPA kezelésére. A betegség hatékony kezelésére vonatkozó vélemények és gyakorlat épp ezért nagymértékben különböznek. Korábbi protokollunkban az APs kezelésére a GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) csoport ajánlásai szerepeltek [10]. Az EULAR ajánlása azonban komplexebb, ugyanakkor egyszerűbben alkalmazható, illeszkedik a SpA-ek kezelésére kidolgozott átfogó EULAR-ajánláshoz [11]. Az öt átfogó alapelv lényegében megegyezik az EULAR RA és SpA kezelésének stratégiai alapelveivel. Egy speciális átfogó alapelvet emelünk ki: a reumatológus szakorvos az, aki a betegség mozgásszervi elváltozásait kezeli. Ha a psoriasisos bőrelváltozás jelentős, a reumatológus és a bőrgyógyász együttműködik a diagnózis megállapításában és a kezelésben.

Az EULAR-irányelv 10 konkrét ajánlást sorol fel [11]:

1. A NSAID-ok használhatók az APs okozta mozgásszervi tünetek enyhítésére. Téves az a hit, hogy a NSAID-ok rontanak a bőrelváltozásokat. Gyomor-bélrendszeri, illetve szív- és érrendszeri mellékhatásaik miatt a legkisebb, még hatásos dózisban, a lehető legrövidebb ideig alkalmazandók.

2. Azoknak a betegeknek az esetében, akiknek betegsége aktív, különösen azok, akiknek számos ízülete duzzadt, strukturálisan károsodott, gyulladássalos aktivitásuk, CRP-szintjük, We-ük magas, megfontolandó a DMARD-ok (MTX, SSZ, LEF) alkalmazása. Ezek azonban a dactylitist és az enthesitist alig befolyásolják. Alkalmazható CsA vagy AZA is, bár ezek hatékonyságára vonatkozóan alig vagy egyáltalán nem történt megfelelő színvonalú klinikai vizsgálat. Az aktív, progrediáló betegség esetén ez a terápia korán, a betegség kezdetétől számított néhány héten, maximálisan egy éven belül megkezdendő, hogy az ízületek strukturális károsodását elkerüljük. A MTX heti 25 mg/hét dózisban való adása megfelelőbb, mint a kisebb dózisosoké. A betegségmódosító terápián lévő beteget rendszeresen ellenőrizzük, különösen fontos a II. típusú diabetesben, májbetegségben szenvedők, rendszeres alkoholfogyasztók, illetve olyan betegek esetében, akik más, a májműködést terhelő gyógyszereket pl. sztatinoikat szednek. Kombinált betegségmódosító kezelés is végezhető, bár ennek eredményességét bizonyítékok nem támasztják alá, mert ilyen vizsgálatot nem végeztek.
3. Aktív betegség és klinikailag jelentős psoriasisos bőrelváltozás esetén olyan betegségmódosító terápia választandó, amely a bőrbetegséget kedvezően befolyásolja, ilyen például a MTX.
4. Kiegészítő kezelésként helyi szteroidinjekció adása megfontolható. Általános szteroidkezelés óvatossággal, a lehető legkisebb hatásos dózisban alkalmazható. Egy-egy erősen gyulladássalos ízületbe, nyáktömlőbe, ín- vagy szalagtapadási helyre adott szteroidinjekció legtöbbször igen hatásos. A szisztémás szteroidkezelés bizonyítottan hatásos az APs kezelésében, de kétségtelen, hogy elhagyása a bőrfolyamatot fellobbanthatja. Ezért kiterjedt bőrbetegség esetében megfontolandó alkalmazása. A szisztémás szteroidkezelés fenntartó dózisa ne legyen nagyobb napi 7,5 mg prednisonon-ekvivalensnél, s ez a dózis rendkívül lassan csökkentendő, illetve hagyható el. Lehetőleg ne részesítsünk általános szteroidkezelésben olyan beteget, aki betegségmódosító kezelést nem kap, s mindig tartunk szem előtt a tartós szteroidkezelés lehetséges mellékhatásait.
5. Aktív betegség esetén, ha a DMARD nem hatásos, újabb betegségmódosító szer alkalmazása helyett TNF- α -gátló biológiai terápiát kell adni. Más támadáspontú biológiai kezelést jelenleg nem alkalmazunk a betegség kezelésére.
6. Dactylitis és enthesitis okozta aktív betegség esetén, ha ezeket NSAID-ok vagy helyileg adott szteroidinjekciók nem befolyásolják, szintén TNF- α -gátlók adása mérlegelendő, akár betegségmódosító terápia alkalmazása nélkül. Mellékhatásaik APs kezelése során ugyanazok, nem gyakoribbak és nem is súlyosabbak, mint RA-ben, sőt APs-ban valószínűleg ritkábban fordul elő daganatok képződése a kezelés szövődmenyeként.

7. Ha a betegség túlnyomórészt a gerincet érinti és a NSAID-ok nem mérsékelik kellően a betegség aktivitását, TNF- α -gátló adása mérlegelendő. A betegségmódosító terápiás szerek ugyanis – akár csak SPA-ban – a gerinc betegségét nem befolyásolják, így a dominálan axiális kórkép kezelésében betegségmódosító terápiát nem alkalmazunk.
8. Kivételesen igen aktív betegség kezelésére is megfontolható TNF- α -gátló adása előzetes betegségmódosító terápia nélkül is, ha számos ízület duzzanata észlelhető, a gyulladás strukturális ízületi elváltozásokat is okoz és az ízületi betegséget igen kiterjedt, aktív bőrbetegség kíséri.
9. Ha az alkalmazott TNF- α -gátló szer nem eléggé hatásos, más TNF- α -gátló szerre térhetünk át.
10. A megfelelő kezelés kiválasztása során a betegség aktivitása mellett más tényezőket is figyelembe kell venni, így a beteg egyéb betegségeit és kockázati tényezőit.

A terápia hatékonyságát illetően az APs remissziós kritériumai a Psoriatic Arthritis Remission Criteria (PsARC) vagy Clegg-féle kritériumokként ismertek, egyes gyógyszervizsgálatokban kerültek alkalmazásra, azonban még klinikai validálás alatt állnak. Ezért egyszerűsége miatt a biológiai terápia hatásmérésére hazánkban APs esetén is a DAS28 (perifériás arthritisz), illetve a BASDAI (axiális érintettség) értékhatárokat kell alkalmazni.

A biológiai terápia leépítésére, illetve elhagyására vonatkozóan APs-ban is ellentmondó izolált vizsgálati eredmények állnak jelenleg csak rendelkezésre. A DMARD és a biológiai terápia szüneteltetése után sokszor már rövid idő elteltével, a remissziót elérték jelentős hányadában fellobbanás következik be [118, 119].

Juvenil idiopathiás arthritisz

A pJIA kezelésére a korai szakban NSAID, kortikoszteroid és a felnőttkori RA-hez hasonlóan szintetikus DMARD kezelés (kezdetben optimálisan 10 mg/m²/hét MTX) adása javasolt. JIA-ban mind az orális, mind a parenterális MTX indikált. Biológiai terápia indítható, ha pJIA-ban a beteg legalább 3 hónapig alkalmazott 15 mg/m²/hét MTX-kezelés ellenére aktív, azaz 5 vagy több ízület duzzadt, 3 vagy több ízület mozgáskorlátozott, fájdalmas, érzékeny és a We gyorsult, vagy a CRP emelkedett, illetve a beteg állapota csak 0,25 mg/kg/nap vagy ennél nagyobb szteroidadag mellett is a fentiek szerint aktív. Indokolt a biológiai terápia akkor is, ha a felsorolt kezelések toxikusnak bizonyultak [120, 121].

Polyartikuláris formában ABT (TNF- α -gátló kudarc esetén, 6–17 éves kor között), ADA (2–7 éves kor között), ETN (2 éves kor felett) adható, sJIA-ban TCZ alkalmazható [122, 123]. Az egyes készítmények adagolását a megfelelő készítménynél adjuk meg. A kezelés eredménytelen, és az adott szer abbahagyása, váltás szükséges, amennyiben 3 hónap után a javulás mértéke nem érte el a Giannini javulási kritériumok (ACR Pedi 30, 50 és 70) alapján a 30%-ot legalább háromban a következő paraméterek közül, és maximum egy paraméterben lehet 30%-nál nagyobb romlás:

1. Duzzadt ízületek száma (66 ízület),
2. A mozgáskorlátozott ízületek száma (71 ízület),
3. Az orvos általános értékelése a betegség aktivitásáról (VAS),
4. A beteg vagy a szülő általános értékelése a betegség aktivitásáról (VAS),
5. CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire),
6. Vörösvértest-süllyedés (We).

A JIA aktivitásának mérésére a Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) a Juvenile Arthritis Disease Activity Score-t (JADAS) alkotta meg, amelynek 71, 27, illetve 10 ízületet magában foglaló formája van. A Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS) ennek egyszerűbb, három komponensű formáját javasolja. Bár a JADAS és JADAS3 formák validáltak, használatuk nem általános, vágáspontjaikat és a szignifikáns javulás mértékét még nem határozták meg. Az egyes betegek követésére ajánlhatók [124–125].

Köszönetnyilvánítás

Az ajánlások és indokolásuk kidolgozásában értékes javaslatokkal közreműködtek: Kulcsár Andrea dr., Müller Veronika dr. és Nagy Dorottya dr., akiknek a szerzők köszönetet mondanak.

Irodalom

Terjedelmi okok miatt az irodalomjegyzék a kiadótól vagy a szerzőktől elkérhető, valamint a www.mre.hu weboldalaról letölthető.

Levelezés: Hodinka László dr., e-mail: hodinka.laszlo@orfi.hu

Melléklet

APPENDIX

1. A rheumatoid arthritis EULAR/ACR 2010 klasszifikációs kritériumai

Azon személyek, akinek legalább egy ízületben definitív synovitis van, és a synovitis semmilyen más kórállapottal nem magyarázható, és az alábbi jelenségek a következő pontszámokkal súlyozhatók.

A) Ízületi érintettség

■ 1 nagyízület	1
■ 2–3 nagyízület	2
■ 1–3 kisízület (nagyízületi érintettséggel vagy anélkül)	3
■ 4–10 kisízület (nagyízületi érintettséggel vagy anélkül)	4
■ >10 ízület (legalább 1 kisízület)	5

B) Szerológia (legalább egy teszt szükséges)

■ Negatív RF és negatív ACPA	0
■ Alacsony-pozitív RF vagy ACPA	2
■ Magas-pozitív RF vagy ACPA	3

C) Akut fázisreakciók

■ Normális CRP és normális We	0
■ Kóros CRP és/vagy kóros We	1

D) A tünetek fennállásának időtartama

■ <6 hét	0
■ >6 hét	1

Ha az összpontszám több mint 6, az eset rheumatoid arthritisként osztályozható.

2. A rheumatoid arthritis aktivitása

Betegségaktivitási index (Disease Activity Score – DAS): súlyozott képletben a nyomásérzékeny és a duzzadt ízületszám, We (mm/h) vagy CRP (mg/l), a beteg véleménye betegségről VAS (mm). DAS28: 28 ízület.

Aktivitási vágáspontok: magas: >5,1 mérsékelt: ≤5,1>3,2 alacsony: ≤3,2–2,6 remisszió: ≤2,6

Egyszerűsített betegségaktivitási index (Simplified Disease Activity Score – SDAI):

nyomásérzékeny és duzzadt ízületszám (28–28) + a beteg véleménye betegsége aktivitásáról, VAS (cm)

3. A rheumatoid arthritis remissziós kritériumai

Az egyszerűsített betegségaktivitási index (SDAI): ≤3,3

vagy

a Boole-típusú remissziós határértékek szerint:	
■ a nyomásérzékeny ízületek száma	≤1
■ a duzzadt ízületek száma	
■ a CRP mg/dl és	
■ a beteg általános megítélése VAS (cm) valamennyi	

4. A rheumatoid arthritis fellobbanásának (flare) meghatározói

Elsőrendű: a beteg véleménye betegségről, fájdalom, nyomásérzékeny és duzzadt ízületek száma, az orvos véleménye, funkció (HAQ), fáradtság.

Mérlegelhető: a beteg véleménye rosszabbodásáról, ízületi merevség időtartama, a rosszabbodás időtartama, We/CRP, szisztémás jelek.

5. A JIA aktivitási indexei

JADAS: + + +

JADAS3: + +

6. A gyulladósos derékfájás kritériumai

1. kezdetekor 40 évesnél fiatalabb életkor
2. fokozatos kezdet
3. nyugalomban nem csökken
4. éjszakai fájdalom (ami felkeléskor csökken)
5. mozgásra javul

Ha a fenti öt feltételből négy teljesül, kimondható a gyulladósos derékfájás.

7. Az ASAS axiális és perifériás spondyloarthritis klasszifikációs kritériumai**Axiális SpA**

Sacroileitis képző eljárásal és egy vagy több klinikai SpA-jelenség az alábbiak közül:

- gyulladósos derékfájás
- ízületi gyulladás
- enthesitis (sarok)
- uveitis
- dactylitis
- psoriasis
- Crohn-betegség/Colitis ulcerosa
- jól reagál nem szteroidra
- SpA a családban
- HLA-B27
- emelkedett CRP

vagy

HLA-B27 és kettő vagy több klinikai SpA-jelenség az alábbiak közül:

- sacroileitis képző eljárásal
- SpA-s sacroileitisre nagyon jellemző aktív (akut) gyulladósos MRI-jelek vagy definitív röntgensacroileitis a módosított New York-i kritériumok szerint

Perifériás SpA

Ízületi gyulladás vagy enthesitis vagy dactylitis és egy vagy több az alábbiak közül:

- psoriasis
- gyulladósos bélbetegség
- előzetes fertőzés
- HLA-B27+
- uveitis
- sacroileitis (MRI vagy röntgen)

vagy

legalább kettő az alábbiak közül:

- ízületi gyulladás
- enthesitis
- dactylitis
- gyulladósos bélbetegség az anamnézisben
- SpA a családban

8. Az ASAS ASDAS aktivitási indexének definíciója és vágáspontjai

ASDAS CRP: + +
 +
 +

ASDAS We: + +
 +
 +

ASDAS vágáspontok:

Javulás:

9. Az ASAS/OMERACT gyulladáso MRI-elváltozás definíciója

„Erősen spondylarthritisre utaló csontvelődéma (BME-, STIR-szekvencia alkalmazásával) vagy osteitis (T1 post-Gd-szekvencia esetén) egyértelmű jelenléte a jellemző anatómiai lokalizációban (subchondralis vagy periarticularis csontvelő).”

10. A hepatitis-B szerológiai és DNS-adatok értékelése és az Egészségügyi Szakmai Kollégium B-vírus hepatitis diagnosztikai és terápiás protokolljának biológiai terápiára vonatkozó pontja

HBsAg: – anti-HBs: – anti-HBc: – mind az aktuális, mind a korábbi HBV fertőzés kizárható

HBsAg: – anti-HBs: + anti-HBc: – eredményes HBV elleni immunizálás, védőoltás

HBsAg: + anti-HBs: – anti-HBc: + jelenleg fennálló HBV-fertőzés (?)

vagy

HBsAg: – anti-HBs: + anti-HBc: + korábban lezajlott, gyógyult (?) fertőzés

HBV DNS: + aktív B-vírus-replikáció, szerológiailag aktív fertőzést igazol, antivirális kezelés indokolt

11. Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben, csontvelő- vagy őssejt-transzplantációban részesülő betegek esetében követendő eljárások

Minden fenti kezelésre szoruló beteg esetében el kell végezni a HBsAg, anti-HBs és az anti-HBc meghatározását. Ezek pozitívása esetén hepatológiai konzílium javasolt. A szeronegatív betegeket aktív immunizációban kell részesíteni. A HBsAg-pozitív betegeknek a HBV DNS titertől függetlenül a tervezett kezelés megkezdése előtt el kell kezdeni nukleotid/nukleozid analóg (NA) adását. A NA-kezelést a kemo-, biológiai- vagy immunszuppresszív terápia befejezése után még egy évig kell folytatni. Entecavir vagy tenofovir adása javasolt. HBsAg-negativitás és anti-HBc-pozitivitás esetén HBV DNS-meghatározás szükséges, HBV DNS-pozitivitás esetén NA-kezelés indokolt a HBsAg-pozitív betegeknek leírtak szerint. Anti-HBc-pozitív, de HBsAg és HBV DNS-negatív betegek esetében szoros obszerváció szükséges: amennyiben a beteg anti-HBs titer 100 IU/l feletti, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta anti-HBs titer meghatározás szükséges. Amennyiben a beteg anti-HBs titer <100 IU/l, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta HBV DNS-monitorozás szükséges, reaktiváció esetén NA-t kell adni. Ezen betegek közül a rituximab-kezelés és/vagy rosszindulatú haematológiai betegség miatt kombinált terápiában részesülő anti-HBc-pozitív, HBsAg-negatív és HBV DNS-negatív beteg lamivudin profilaxisa javasolt abban az esetben, ha anti-HBs titerük <100 IU/l, és/vagy a HBV DNS rendszeres ellenőrzése nem biztosított. Csontvelő- vagy őssejttranszplantáció esetén is NA-profilaxis javasolt az anti-HBc-pozitív, HBsAg- és HBV DNS-negatív betegeknek (anti-HBs titertől függetlenül).

Az ESZK Hepatitis-B protokoll 2.2 munkaverziója, 4.4.1.13. pont:

12. A prognózis megítélésére alkalmazható mátrix-rizikómodell példája*

duzzadt ízületszám (28)	MTX mono			CRP (mg/dl)
>17	33 (22,47)	40 (30,51)	47 (36,59)	≥3
10-17	31 (21,44)	38 (28,48)	45 (34,56)	
<10	29 (18,44)	35 (24,49)	42 (29,57)	
>17	17 (11,26)	22 (16,30)	27 (19,37)	0,6-3
10-17	16 (11,23)	20 (16,26)	25 (19,33)	
<10	15 (9,23)	19 (13,27)	23 (16,33)	
>17	8 (4,15)	11 (6,19)	14 (7,24)	<0,6
10-17	7 (4,13)	10 (6,16)	12 (7,21)	
<10	7 (4,13)	9 (5,15)	11 (6,20)	
	<80	80-200	>200	
	RF (U/ml)			

* Más, a prognózis becslésére alkalmas rizikómodell is alkalmazható.

13. Az EULAR oltási ajánlásai 2011

Felnőtt autoimmun-gyulladásos betegek számára

Oltási anamnézis: Haemophilus influenzae-B, Hepatitis-A és -B, humán papillomavírus, influenza, Neisseria meningitidis, rubeola (fogamzóképes nőkben), Streptococcus pneumoniae, tetanus toxoid.

Ajánlások:

1. A betegek oltottsági/védettségi állapotát az első vizsgálat alkalmával meg kell határozni.
2. A szükséges oltásokat a betegség egyensúlyi állapotában kell megadni.
3. Immunszuprimált betegek élő/gyengített kórokozóval történő oltását a lehetőségek szerint kerülni kell.
4. DMARD és TNF-gátlás alatt lehet oltani, de B-sejt-depletáló kezelés esetén célszerűbb annak megkezdése előtt oltani.
5. Influenza elleni oltás erősen ajánlott.
6. Polivalens pneumococcus elleni oltás erősen ajánlott.
7. Tetanus toxoid-oltás a nemzeti szabályozás szerint végzendő. Rituximab ciklus utáni fél évben szerzett nagy és contaminált sebek esetén passzív tetanus immunglobulinnal passzív védőoltást kell alkalmazni.
8. Herpes zooster elleni oltás megfontolandó.
9. HPV-oltás meghatározott személyek számára ajánlott.
10. Hyposplenia/asplenia esetén influenza, pneumococcus, Haemophilus influenzae és meningococcus-C elleni oltás ajánlott.
11. Hepatitis-A és -B oltás kockázati személyekben javasolt.
12. Utazás esetén az általános oltási szabályok érvényesek, de az élő/gyengített kórokozókkal való oltásokat lehetőleg kerülni kell.
13. BCG-oltás nem ajánlott.

Gyermekkorú reumatológiai betegek számára

Ajánlások:

■ *Immunszuppresszív gyógyszerek mellett:*

1. A nem élő/gyengített oltóanyagok a szteroid-, DMARD- és TNF-gátlóval kezelték számára a nemzeti oltási szabályok szerint adhatók.
2. A nagy dóziszú szteroiddal, rituximabbal kezeltékben az oltások hatásosságát ajánlott a specifikus ellenanyagszintek mérésével ellenőrizni. Megfontolandó ez a TNF-gátlókkal kezelték esetében is.
3. Pneumococcus és influenza elleni oltásokat lehetőleg a tervezett rituximab-kezelés előtt ajánlatos megadni.
4. Rituximabbal kezeltékben az utolsó infúziót követő 6 hónapon belül szerzett kontaminált sebesülések esetén javasolt a tetanus antitoxin immunglobulin adása.
5. A methotrexáttal kezelték polyvalens pneumococcus elleni oltása után a specifikus ellenanyagszint ellenőrzése ajánlott.

■ *Élő/gyengített kórokozókkal történő oltások:*

6. Magas dóziszú DMARD-, szteroid- és biológikumokkal kezelték élő/gyengített kórokozókkal való oltása kerüendő, amíg újabb adatok nincsenek. Az oltások okozta infekció kockázatát és a kivédeni szándékozott infekció kockázatát esetenként kell mérlegelni.
7. Az ilyen betegek esetén az élő/gyengített oltóanyagokra vonatkozó nemzeti irányelveket kell követni. Varicella-zooster vírus, kanyaró–mumpsz–rubeola és sárgaláz elleni emlékeztető oltások az alacsony adagú methotrexáttal és/vagy szteroiddal kezeltékben mérlegelendő.
8. Aktív Kawasaki-betegségben a BCG-oltás kerüendő.
9. Varicella-zooster-vírusfertőzés vagy -oltás anamnesztikus tisztázása ajánlott immunszuppressziós vagy biológiai terápia előtt. Negatív esetben VZV elleni oltás megfontolandó, még a kezdés előtt.

■ *Élettelen oltóanyaggal történő oltások:*

10. A tetanus toxoiddal történő oltást juvenilis SLE-ben és JIA-ban a nemzeti szabályok szerint kell megadni.
11. Ugyanígy kell eljárni a hepatitis-B-, tetanus-, diftéria-, pertussis-, Haemophilus influenzae-B-, pneumococcus- és meningococcus-oltások esetében.
12. Hasonlóképpen a hepatitis-A, gyermekbénulás, japán encephalitis, tifusz, veszettség, kolera és kulancs encephalitis elleni oltások vonatkozásában.
13. Minden gyermeknek ajánlott az influenza elleni védőoltás.
14. Amennyiben a Haemophilus, pneumococcus és meningococcus elleni oltás nem szerepel a nemzeti szabályozásban, ezek ajánlottak a hipokomplementémiás és funkcionálisan aspleniás gyermekbetegek esetében.
15. A humán papillomavírus elleni oltás vonatkozásában a nemzeti szabályozás követendő. A női SLE-os fokozott fertőzési kockázata miatt ezek a betegek felnőttkorban is beoltandók. A kezelőorvosnak figyelemmel kell lennie a thromboembóliás szövődmények lehetőségére.