

# A rheumatoid arthritis modern kezelési és gondozási lehetőségei Magyarországon

Gergely Péter, Poór Gyula

## NEW WAYS IN THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN HUNGARY

A rheumatoid arthritis ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú betegség, amely gyakorisága, nem kellőképpen megoldott kezelése, a mortalitásra és a várható élettartamra gyakorolt kedvezőtlen hatásai, a beteget, a családot és az egész társadalmat sújtó anyagi és pszichés terhei miatt kiemelkedő népegészségügyi jelentőségű. Noha a betegség fontosságát nemcsak a lakosság, hanem még az orvostársadalom sem ismeri kellőképpen, az utóbbi évek tendenciái már javulást mutatnak. Az elmúlt évtized jelentős áttöréseket hozott a rheumatoid arthritis jelentőségének felismerése, patogenezisének, diagnosztikájának és kezelésének terén is. A korszerű diagnosztikai és prognosztikai markerek és a korai agresszív kezelés bevezetése, a koraiarthritis-ambulanciák létrehozása és főként a biológiai terápia sikeres alkalmazása forradalmasította a rheumatoid arthritis kezelését. Jelen közlemény a rheumatoid arthritis modern terápiájáról nyújt összefoglalót, kitérve a hazai lehetőségekre is.

Rheumatoid arthritis is an autoimmune rheumatic condition of unknown origin. Due to its high prevalence, incompletely solved therapy, significant impact on mortality and morbidity, and the psychological and economic burden it puts on the patient, family and society, rheumatoid arthritis has a major public health significance. Although its importance is still underestimated both by the public and the medical community, today an improving tendency can be observed. The past decade has seen important breakthroughs in terms of increased recognition of the significance of the disease, as well as in its pathogenesis, diagnosis and therapy. The introduction of new diagnostic and prognostic markers and early aggressive treatment, the establishment of early arthritis clinics, and, most importantly, the successful use of biological therapy have revolutionized the management of rheumatoid arthritis. The paper reviews the modern therapy of the disease, touching on the options available in Hungary.

**rheumatoid arthritis, koraiarthritis-ambulancia, biológiai terápia, gondozás**

**rheumatoid arthritis, early arthritis clinic, biological therapy, management**

ifj. dr. Gergely Péter (levelező szerző/correspondent), dr. Poór Gyula: Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet/National Institute of Rheumatology and Physiotherapy; H-1023 Budapest, Frankel Leó 38–40. E-mail: gergelypeter@orfi.hu

Érkezett: 2007. augusztus 31. Elfogadva: 2007. szeptember 18.

**A**rheumatoid arthritis ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, szimmetrikus ízületi destrukciót okozó krónikus gyulladással járó reumatológiai kórkép. A 80-as évek végére tehető annak a napjainkig is tartó folyamatnak a kezdete, amelynek során a betegségről alkotott elképzeléseink gyökeres változásokon mentek keresztül. Mivel Magyarországon legalább 37 ezer rheumatoid arthritises beteggel kell számolni (1), a hazai betegellátás legtöbb szereplője találkozik a betegséggel. A rheumatoid arthritis ellátása és gondozása komplex, több szakembert is igénylő folyamat. A korszerű terápia ismeretéhez célszerű áttekinteni a kórkép fontosabb jellemzőit, a diagnosztika és prognosztika újdonságait, csakúgy mint a speciális betegellátó rendszer, az arthritisambulanciák működésének alapvonalait.

## A rheumatoid arthritis fontosabb jellemzői

Ahogy több más autoimmun betegséget, úgy a rheumatoid arthritist is a nők körében tapasztalt gyakoribb előfordulás, az MHC II, főként a HLA DR1 és DR4 antigénnel való szoros genetikai asszociáció, és valamilyen környezeti trigger, például vírusfertőzés valószínű kiváltó hatása jellemzi. Egyiptetűjű ikrek esetén a rheumatoid arthritis konkordanciája 30–50% közötti, szemben az átlagpopulációban észlelhető 0,25–1,5%-os előfordulással. Kétpetűjű ikrek és elsőfokú rokonok esetén az előfordulás 2–5%; ezen családvizsgálatok adatai és a szoros MHC II-asszociáció egyértelműen igazolják a genetikai tényezők fontosságát, ezen túlmenően számos non-MHC-génről leírták, hogy rheumatoid arthritissre hajlamosíthat. Ugyanakkor sem a genetikai tényezők, sem a környezeti faktorok önmagukban nem elegendők a rheumatoid arthritis kiváltásához, ehhez azok komplex interakciója szükséges (2).

A betegség kórlényege az ízület krónikus gyulladása, amely a porc, a subchondralis csont és a környező struktúrák károsítása révén az ízületek destrukciójához és súlyos funkcióromláshoz vezet. A rheumatoid arthritis fokozott mortalitással és nemritkán egyéb szervek, így a tüdő, a szem és az erek érintettségével jár. A szisztémás autoimmun folyamat jellemzője a perifériás vérben lévő T- és B-sejtek, valamint macrophagok fokozott aktivitása, amelyek azután az ízületbe kerülve a plazmasejtekkel és synoviocyttakkal együtt a synovialis membrán gyulladását, tumorszerű burjánzását (pannus) segítik elő. Mindezek a mátrixmetalloproteinázok és egyéb destruktív enzimek aktivitása révén a porc és a csont pusztulását eredményezik. Szerológailag betegséget a rheumatoid faktor és az újabb fel-

ismert citrullinált antigének elleni autoantitestek jelenléte jellemzi (3).

A rheumatoid arthritis incidenciáját környezeti és genetikai faktorok befolyásolják, százezer lakosonként hozzávetőlegesen évi 50 új esettel számolhatunk. Jöhetnek gyermek- és időskorban is előfordul, leggyakrabban a negyedik-ötödik évtizedben kezdődik, elsősorban nőknél (férfi:nő arány 1:3).

A betegség az esetek legnagyobb részében a kezeket is érintő szimmetrikus polyarthritissel indul. A kezdet lehet heves, de kialakulhat nagyon lassan is, akár oligo- vagy monarthritissel formájában. Az általános tünetek (fáradtság, hőemelkedés, fogyás, rossz közérzet) mellett jellemző a (főként a kéz kisízületeit érintő) reggeli ízületi merevség. Időskorban gyakoribb az akut kezdet, nagyízületi érintettséggel, sokszor polymyalgia rheumaticaszerű tünetekkel, vállövi, illetve medenceövi fájdalommal és merevséggel. Remissziók és exacerbációk váltakoznak, és az ízületek (a kezeléstől és a prognózistól függő sebességgel) lassan tönkremennek, és különböző deformitások alakulnak ki a következményes lágyrész-elváltozásokkal együtt. Nemritkán extraarticularis tünetek is jelentkeznek, például uveitis, tüdőfibrosis vagy vasculitis. A betegség a várható élettartamot átlagosan 3–10 évvel rövidíti meg, a leggyakoribb halálokok a cardiovascularis, szepikus szövődmények és a kezelés mellékhatásai (4).

## A korai felismerés jelentősége

Ma már általában igaz az a megállapítás, hogy a legtöbb autoimmun betegségben a korai felismerés kulcsfontosságú (5). A 80-as évek reumatológiájának egyik legfontosabb felismerése az volt, hogy az arthritisek idejekorán történő diagnosztizálása, a prognózis meghatározása és az adekvát terápia mielőbbi elkezdése kiemelten fontos az ízületi destrukció megakadályozása szempontjából (6). Korábban a rheumatoid arthritist viszonylag jóindulatú betegségnek gondolták, és az erőteljes bázisterápiát, azaz az immunrendszert és a betegség kimenetelét lényegesen befolyásoló (angolul: disease modifying antirheumatic drug – DMARD) kezelés elkezdését – a számos mellékhatás elkerülése érdekében – csak a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), a szteroidok és a fizioterápia alkalmazása után tartották szükségesnek. Ezzel szemben ma már tudjuk, hogy rheumatoid arthritisben a diagnózis felállítása után 10 évvel a betegek 92%-ának van valamilyen funkcionális fogyatékosága, közel felük munkaképtelen, a jelentős funkcionális károsodással és a nagyízületek érintettségével járó esetek öt éves túlélése a kiterjedt koszorúér-betegségéhez vagy a IV. stádiumú Hodgkin-kóréhoz hasonlítható (4). Az is nyilvánvalóvá vált, hogy a gyulladás és az ízületi destrukció az első két évben a legkifejezettebb, így az érdemi beavatkozásra is éppen ekkor van lehetőség (7, 8).

Az arthritisek differenciáldiagnosztikájában legfontosabb a rheumatoid arthritis kizárása vagy megerősítése. Ma már egyértelmű, hogy a rheumatoid arthritis

**Az arthritisek idejekorán történő diagnosztizálása és az adekvát kezelés mielőbbi elkezdése kiemelten fontos az ízületi destrukció megakadályozása szempontjából.**

késői felismerése és nem kellően hatékony kezelése nemcsak a beteg életminőségét rontja, hanem az élettartamot is szignifikánsan megrövidítheti. A tanulmányok alapján a korán elkezdett bázisterápia, főként a methotrexatkezelés jelentősen lassítja a progressziót, javítja a betegek életminőségét és a mortalitást, különösen a rossz prognózisú esetekben (9). A klinikai vizsgálatokban korainak általában a két éven belül kezdődött rheumatoid arthritist tartják, a gyakorlatban az úgynevezett koraiarthritis-ambulanciákon a 12 hétnél rövidebb ideje fennálló ízületi gyulladást tekintik korainak.

Az arthritisek elleni hatékony küzdelem három fő eleme tehát: a *korai diagnosztizálás*, beleértve az egyéb reumatológiai betegségek kizárását; a betegség súlyosságát előrejelző *prognosztikai markerek azonosítása*, és végül az előbbi kettő ismeretében az *adekvát és idejekorán elkezdett kezelés*, beleértve a legújabb biológiai terápiát is.

A korai felismerés és a prognózis felállítása azonban még a gyakorlott reumatológus számára is sokszor jelent nehézséget. A rheumatoid arthritis diagnózisának alapja még ma is az Amerikai Reumatológiai Kollégium hét klasszifikációs kritériumából négynek a megléte: a reggeli ízületi merevség, a kezek érintettsége, legalább három ízület arthritise, szimmetrikus ízületi érintettség, rheumatoid csomó jelenléte, radiológiailag igazolt juxtaarticularis osteoporosis és/vagy erózió, rheumatoidfaktor-szeropozitivitás (10). Ezen kritériumok alapján azonban a néhány hete fennálló polyarthritis esetén legtöbbször nem lehetséges a rheumatoid arthritis megállapítása, mivel az első négy kritériumnak legalább hat hétig kell fennállni, rheumatoid csomót vagy eróziót pedig általában csak többhetes, de inkább több hónapos fennállás esetén látunk.

További probléma, hogy az arthritises betegek legtöbbször eleve későn kerülnek a háziorvoshoz, s így még később a reumatológushoz. A rheumatoid arthritis kezdeti tünetei lehetnek aspecifikusak, így a fáradékonyság, a polyarthralgia egyértelmű synovitis nélkül, a reggeli ízületi merevség, a láz, a fokozott süllyedés egyéb betegségekben is előfordul. A korán elkezdett NSAID- és/vagy szteroidterápia a tüneteket elnyomhatja, a kezdeti laboratóriumi és radiológiai jelek gyakran negatívak. Általánosságban igaz, hogy a korai arthritisek és a rheumatoid arthritis jelentőségét a lakosság, de még az orvostársadalom sem ismeri kellőképpen.

## Koraiarthritis-ambulanciák

A fentiek felismerését követően az arthritisek minél előbb történő diagnosztizálása érdekében több országban már a 90-es években elkezdődött a korai arthritis ellátására szakosodott ambulanciák létrehozása (11). Hazánkban 2004-ben alakultak meg az úgynevezett arthritiscentrumok. Természetesen csak akkor működhetnek hatékonyan, ha az arthritises beteg időben eljut az ambulanciára, ezért kiemelkedően fontos a háziorvos-

reumatológiai szakellátás–speciális reumatológiai ellátás (koraiarthritis-ambulancia) hálózatának koordinált együttműködése. Az arthritiscentrumok az egyéb reumatológiai járóbeteg-ellátáshoz képest többetként az alábbi lehetőségeket nyújtják:

– A korai arthritises betegeket a centrum soron kívül, de legalábbis az átlagos várakozási időnél lényegesen hamarabb képes fogadni.

– Biztosított a speciális differenciáldiagnosztikai vizsgálatok háttere. Az arthritisek elkülönítésében a rheumatoid faktor és az anticiklikus citrullinált peptid (aCCP) meghatározása, a HLA-tipizálás és a modern képalkotó eljárások mellett természetesen az egyéb ízületi gyulladások diagnosztizálásához szükséges vizsgálatoknak, így a rutin laboratóriumi és radiológiai vizsgálatoknak, a részletes immunszerológiai diagnosztikának, a synovialis folyadék analízisének és a mikrobiológiai diagnosztikának is elérhetőnek kell lennie.

– Az adekvát kezelés, elsősorban a biológiai terápia adásának feltételei rendelkezésre állnak.

A koraiarthritis-ambulanciák eddigi tapasztalatai kedvezőek (11, 12), általánosságban elmondható, hogy a hagyományos reumatológiai ellátáshoz képest a beutalt akut polyarthritisesek betegek száma jelentősen megnőtt, és az ízületi tünetek kezdete és a reumatológushoz jutás között eltelt idő rövidebb lett. Az arthritiscentrumokban a korai arthritisek diagnózisa hamarabb megszületik, a betegek nyomon követése révén a kezdeti diagnózis szükség esetén módosítható, a betegek kezelése a diagnózistól számítva szignifikánsan hamarabb elkezdődik, az arthritises betegek munkaképtelensége jelentősen csökken. Emellett a korai arthritises betegek regisztrálása, egységes elvek szerinti gondozása, kezelése, nyomon követése újabb jelentős tudományos adatokat szolgáltat.

A hazai arthritiscentrumok a korai arthritisek ellátásán túl a régebb óta fennálló esetek megoldásában is segítséget nyújtanak, amennyiben azok diagnosztikai problémát jelentenek vagy a hagyományos bázisterápiára refrakterek és biológiai terápiát igényelnek. Ma Magyarországon Budapesten, Pécsen, Szegeden, Debrecenben, Miskolcon, Veszprémben, Szombathelyen, Gyulán, Nyíregyházán és Győrben működik ilyen centrum, de a hálózat folyamatosan bővül.

## Differenciáldiagnosztika és prognosztika

A korai arthritis sokféle betegség kezdetét jelezheti (1. táblázat). Ausztriai tapasztalatok alapján korai arthritises betegek egyéves követése után 65%-ban rheumatoid arthritist állapítottak meg, míg 15%-ban továbbra is nem differenciált arthritis diagnózis szerepelt

**A rheumatoid arthritis késői felismerése és nem kellően hatékony kezelése nemcsak a beteg életminőségét rontja, hanem az élettartamot is szignifikánsan megrövidítheti.**

## 1. TÁBLÁZAT

### *A mono- és polyarthritisek differenciáldiagnosztikája*

#### *Gyulladásos arthropathiák:*

- rheumatoid arthritis,
- juvenilis idiopathiás arthritis,
- postviralis arthritisek,
- arthritis psoriatica,
- reaktív arthritis,
- Bechterew-kór (SPA),
- enteropathiás arthritis,
- köszvény,
- álköszvény (CPPD-arthritis).

#### *Kötőszöveti betegségek:*

- szisztémás lupus erythematosus,
- progresszív szisztémás sclerosis,
- Behcet-kór,
- Sjögren-szindróma,
- polyarteritis nodosa,
- kevert kötőszöveti betegség,
- nem differenciált autoimmun betegség és overlap szindrómák.

#### *Egyéb gyulladásos arthropathiák:*

- szeptikus arthritis, szubakut bakteriális endocarditis,
- polymyalgia rheumatica,
- paraneoplasticus szindrómák,
- sarcoidosis.

#### *Nem gyulladásos egyéb arthropathiák:*

- arthrosis,
- lágyrész-reumatizmus, fibromyalgia.

## 2. TÁBLÁZAT

### *Rossz prognózisra hajlamosító tényezők rheumatoid arthritisen*

#### *Laboratóriumi jelek:*

- rheumatoidfaktor-pozitivitás,
- antifilaggrin vagy aCCP-antitest-pozitivitás,
- bizonyos HLA-allélek („shared epitópok”) jelenléte,
- korai, perzisztáló magas We és CRP.

#### *Klinikai jelek:*

- korai magas betegségaktivitási index,
- korai funkcionális károsodás,
- három hónapnál hosszabb perzisztálás,
- háromnál több ízület gyulladása,
- metatarsophalangealis érintettség,
- nagyízületi érintettség,
- rheumatoid csomó jelenléte,
- radiológiai eróziók korai megjelenése.

#### *Epidemiológiai tényezők:*

- női nem,
- rossz szociális helyzet.

(13). A fennmaradó esetekben egyéb differenciált betegség, például spondylitis ankylopoetica, reaktív arthritis, arthritis psoriatica, szisztémás lupus erythematosus vagy más kötőszöveti betegség fejlődött ki vagy az ízületi tünetek elmúltak.

A legújabban felfedezett szerológiai markerek, a

citrullinált antigének elleni autoantitestek (antifilaggrin, anticiklikus citrullinált peptid, aCCP) már a rheumatoid arthritis kialakulása előtt akár 10 évvel is kimutathatók. Az aCCP-pozitivitás pozitív prediktív értéke (>90%) rheumatoid arthritisben kiemelkedően magas és specificitása (>95%) egyedülállóan jó, a rheumatoid faktorhoz hasonlítható szenzitivitása mellett (3). Az aCCP nemcsak korai marker, hanem jelenléte rosszabb prognózisra is utal. A HLA-vizsgálat (ezen belül az úgynevezett „shared epitópok”: HLA DRB1\*0101, \*0102, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*0410, \*1001) – bár nem rutinszerűen alkalmazott – meghatározása diagnosztikus és prognosztikus jelentőségű lehet (14). A rossz kórjóslatot jelentő markereket a 2. táblázat foglalja össze.

A korszerű képalkotók közül az MR- és az ultrahangvizsgálat lehet hasznos a korai eróziók és az ízületi vascularizáltság megítélésében. Széles körű elterjedésüket az MR-vizsgálat viszonylag magas ára, a standardok hiánya és (az ultrahangvizsgálat esetében) az értékelés szubjektív volta gátolja (15).

## Kezelés

### A bázisterápiás kezelés stratégiája

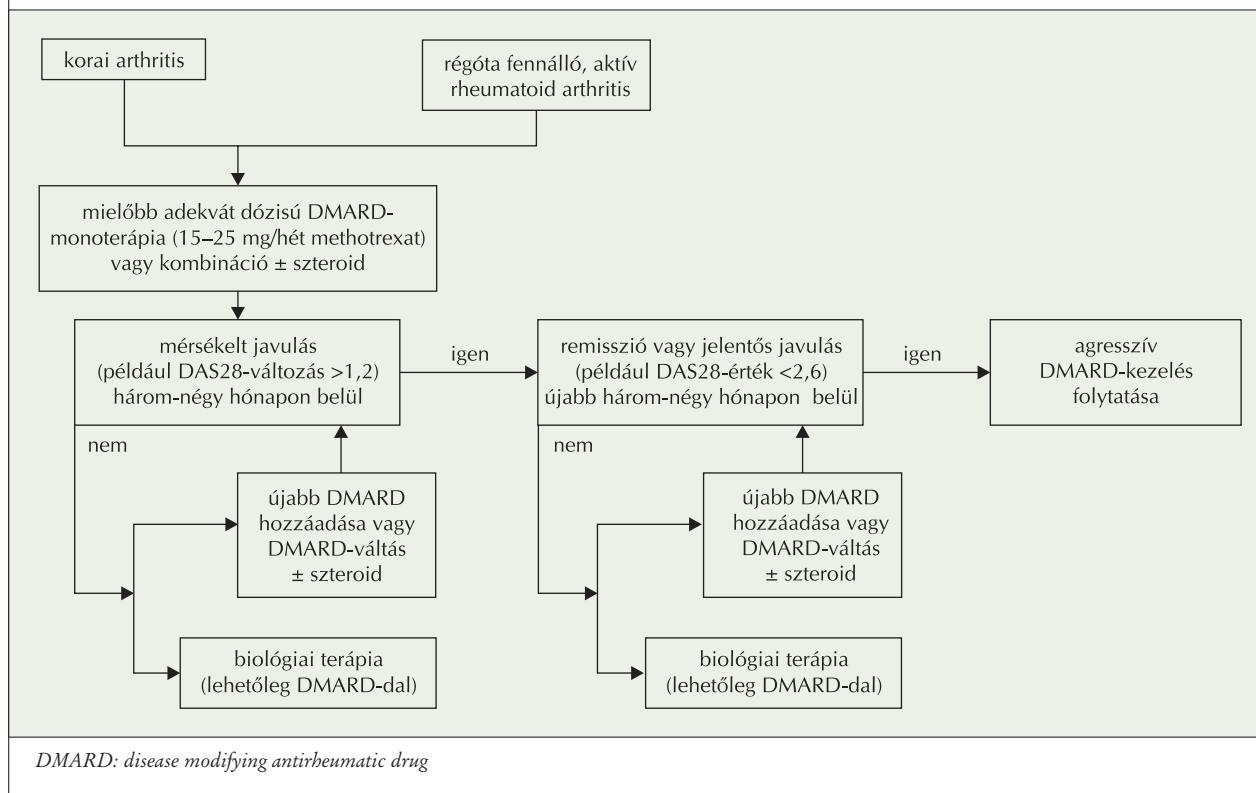
Mindezek alapján tehát a rheumatoid arthritis felismerését és prognózisának megállapítását korai, adekvát, erőteljes kezelésnek kell követnie, amelynek célja az ízületi károsodások megakadályozása, a fájdalom csillapítása és az ízületi funkciók megtartása. A tüneti gyulladáscsökkentő szerek – a nem szteroid gyulladáscsökkentők és a szteroidok – a betegség progressziójára nem vagy csak kevésbé hatnak. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a rheumatoid arthritis korai szakában (az első három-hat hónapban) adott szteroidnak van betegségmódosító hatásuk is. A DMARD-ok a tüneti szerekkel ellentétben lassú hatású szerek, több hét vagy inkább hónap elteltével csökkentik a betegség klinikai aktivitását, tüneteit és a betegség progresszióját. Természetesen a gyógyszeres terápia mellett a beteg pszichés vezetése, a gyógytorna, fizioterápia és szükség esetén sebészi kezelés is fontos része a rheumatoid arthritises beteg komplex gondozásának (1. ábra).

A gondos nyomon követésre (16) azért van szükség, hogy a terápia hatásosságát, esetleges mellékhatásait, a betegség gyulladásos aktivitását és progresszióját megítéljük. Ehhez a beteg együttműködése mellett a házi orvost is meg kell nyernünk, a beteg gondos ellenőrzése csak így lehetséges. A betegség aktivitásának, remisziójának és a terápia hatásosságának megállapításához nemzetközi kritériumrendszerek állnak rendelkezésre, amelyek a laboratóriumi jelek (Westergreen, C-reaktív protein) és a klinikai tünetek (duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma, vizuális analóg skálán mért szubjektív megítélés) változásán alapulnak. Az aktivitás mérésére a 28 ízület állapotát mérő disease activity score (DAS28) használata terjedt el leginkább (17).

Az ideális cél a teljes remisszió elérése, ehhez a

1. ÁBRA

Korai vagy régóta fennálló, rossz prognózisú rheumatoid arthritis korai agresszív kezelésének algoritmus



DMARD-terápiát a remissziót kiváltó terápiás dózisban (3. táblázat) kell adnunk legalább három hónapon keresztül, szteroiddal vagy a nélkül. A bázisterápiás gyógyszerek közül elsőként választandó szer a

methotrexat, hasonló hatékonyságú és mellékhatás-profilú a leflunomid, igaz, ez drágább és kevesebb vele a tapasztalat a kombinációkra, biológiai terápiával történő együttadására vonatkozóan. A rheumatoid arthritises

3. TÁBLÁZAT

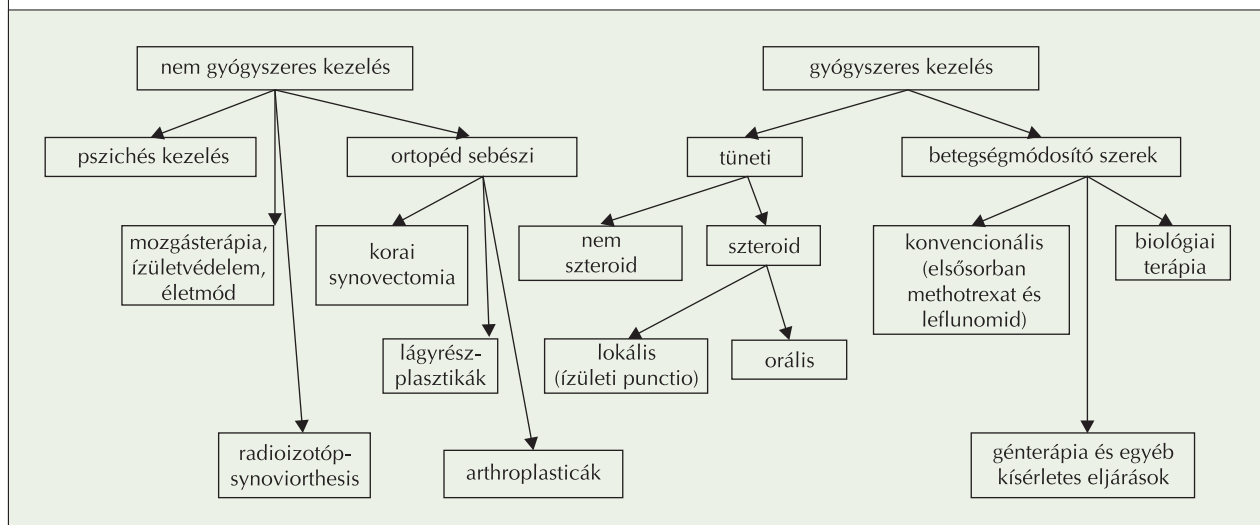
A fontosabb hagyományos DMARD-szerek adagolása és mellékhatása

Gyógyszer	Átlagos dózis (mg/nap)	Leggyakoribb mellékhatás
Methotrexat (Trexan)	15–25 mg/hét	gastrointestinalis mellékhatás, stomatitis, tüdőfibrosis, rash, hajhullás, csontvelő-depresszió
Leflunomid (Arava)	10–20 mg/nap	májkárosodás, hypertonia, hajhullás, epigastriális panasz, hasmenés
Chloroquin (Delagil)	250–500 mg/nap	rash, hasmenés, retinotoxicitás
Sulfasalazin (Salazopyrin EN)	2–3 g/nap	rash, csontvelő-depresszió, gastrointestinalis mellékhatás
Cyclosporin-A (Sandimmun Neoral)	3–5 mg/ttkg/nap	nephrotoxicitás, hypertonia
Azathioprin (Imuran)	50–100 mg/nap	csontvelő-depresszió, májkárosodás, láz, gastrointestinalis mellékhatás
Cyclophosphamid (Cytosan)	750 mg/m <sup>2</sup> /ttkg	csontvelő-depresszió, haemorrhagiás cystitis

DMARD: disease modifying antirheumatic drug

2. ÁBRA

A rheumatoid arthritis komplex kezelésének gyógyszeres és nem gyógyszeres elemei



esetek 10-20%-a tekinthető csak jó prognózisúnak, ekkor a leggyakrabban szóba jövő DMARD-terápia a *chloroquin* és *sulfasalazin*. A legritkább esetben sikerül a beteget hosszú évtizedeken át egyetlen szerrel és dózissal remisszióban tartani, így a mellékhatások, illetve a betegség fellángolásai miatt a rheumatoid arthritises betegnél előbb-utóbb dóziszváltoztatásra, bázisterápiaváltásra, kombinációra vagy biológiai terápiára lesz szükség. A *cyclosporin-A*-kezelés, bár szintén hatékony, szélesebb körű alkalmazását magas ára és mellékhatásai (elsősorban nephrotoxicitas, magas vérnyomás) akadályozzák (18). Cyclophosphamidot ritkán (például rheumatoid arthritises vasculitisben, egyéb kötőszöveti betegség fennállásakor, súlyos extraarticularis szövődményben) adunk, csakúgy, mint az azathioprint (például szisztémás lupus erythematosus/rheumatoid

arthritis overlap szindrómában). A korábban népszerű aranyat ma már alig használjuk, a D-penicillamint pedig egyáltalán nem. Teljes remisszió elérése után először a szteroidot, majd a nem szteroid gyulladáscsökkentőt hagyjuk el, de a DMARD-kezelést folytatjuk a remisszió fenntartása céljából. A 2. ábra a rossz prognózisú rheumatoid arthritis korai agresszív kezelésére mutat be egy algoritmust.

Ha nem lehet teljes remissziót elérni, és a beteg a terápiás dózisu DMARD-ot tolerálja, akkor kombinált DMARD-kezelés (19) javasolt kétféle gyógyszerrel. Léteznek hármaskombinációk is, de mellékhatás esetén nehéz a toxikus szert azonosítani. Az eltérő hatásmechanizmusú DMARD-szerek szinergista hatása miatt kombinációban való alkalmazásuk kisebb dózisban is hatásos és úgy jobban tolerálhatók. A kettős kombi-

4. TÁBLÁZAT

A rheumatoid arthritisben Magyarországon\* alkalmazható biológiai terápiás szerek fontosabb jellemzői

Gyógyszer	Szerkezet/támadáspont	Féléletidő	Adagolás	Hazai alkalmazhatóság
Etanercept (Enbrel)	szolúbilis TNF-alfa-receptor+ IgG <sub>1</sub> humán rekombináns fúziós protein	4,8 nap	25 mg heti kétszer vagy 50 mg heti egyszer sc. injekció	rheumatoid arthritisben adható
Infliximab (Remicade)	egér+humán kiméra anti-TNF-alfa monoklonális antitest	9,5 nap	3–5 mg/ttkg iv. infúzió 0., 2., 6. héten, majd nyolchetente	rheumatoid arthritisben adható
Adalimumab (Humira)	humán anti-TNF-alfa monoklonális antitest	12–14 nap	40 mg kéthetente egyszer sc. injekció	rheumatoid arthritisben adható
Rituximab (Mabthera)	egér+humán kiméra anti-CD20 monoklonális antitest	5–19 nap	kétszer 1000 mg iv. infúzió kéthetes intervallummal	TNF-alfa-gátlóra refrakter rheumatoid arthritisben adható
Abatacept (Orencia)	rekombináns humán CTLA-4+IgG <sub>1</sub> fúziós protein	13–17 nap	8–12 mg/ttkg iv. infúzió a 0., 2., 4. héten, majd négyhetente	rheumatoid arthritisben egyedi méltányosság alapján adható

\*Biológiai terápia csak arthritiscentrumban adható. A rekombináns humán IL-1-receptor-antagonista anakinra Magyarországon nincs forgalomban, a humanizált anti-IL-6-receptor-antitest még nincs törzskönyveztve.

nációk száma nagy, az eddigi tapasztalatok szerint hatásos például a methotrexat-chloroquin vagy a methotrexat-sulfasalazin. Legújabbán a methotrexat-leflunomid kombinációt is hatékonyabbnak találták a monoterápiánál, és a biológiai kezelés bevezetése előtt megfontolandónak tartják, igaz, a mellékhatások gyakoribbak (20).

A beteget fel kell világosítani a betegség természetéről és a gyógyszeres kezelés várható hatásáról és mellékhatásairól. A monitorozás gyakorisága függ a betegség aktivitásától, a kísérő betegségektől és az alkalmazott DMARD specifikus toxicitásától. Általában az első hónapokban kéthetente, később havonta, majd háromhavonta elegendő ellenőrizni a beteget és a laboratóriumi értékeket is. A betegség aktivitása vagy mellékhatás jelentkezése esetén soron kívüli kontrollvizsgálat szükséges.

## Biológiai terápia rheumatoid arthritisben

Az empirikus alapon megismert és használt DMARD-ok kémiai szintézissel készülnek, hatásmechanizmusuk összetett, és nem teljes egészében tisztázott. Ezzel szemben a biológiai terápia olyan korszerű biotechnológiai módszerrel előállított molekula gyógyászati alkalmazását jelenti, amely a patológiás folyamat egy ismert pontjára célzottan hat. A gyakorlatban leginkább használt biológiai terápiás szerek ma a TNF-alfa gátlásán alapulnak (21), ugyanakkor megjelentek új terápiás célpontok is, amelyek közül a klinikai alkalmazás szempontjából az IL-1 (22), IL-6 (23), a B-sejtek (24) és a CTLA4-Ig (citotoxikus T-lymphocyt-antigén 4-immunglobulin) (25) emelhetők ki. A Magyarországon alkalmazható biológiai terápiás készítményeket mutatja a 4. táblázat.

A biológiai terápia alkalmazására a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium irányelvei érvényesek (26, 27), amely egyelőre a TNF-alfa-gátlókra és a rituximabra vonatkozik. A biológiai terápiás szerek jelentős gyulladáscsökkentő hatásukat 8-12 héten belül kifejtik, a betegség progresszióját a hagyományos DMARD-szerekkel összehasonlítva hatásosabban megfékezik (28–31). Az igen hatékony, de költséges kezelés indikációja és a betegek monitorozása szigorú szakmai elvek szerint szabályozott. Biológiai terápia adását ma csak arthritiscentrumban kezdenek el, ezt követően a gyógyszer szubkután beadása a kezelőorvosnál vagy a beteg otthonában is történhet. A kezelés csak teljes körű, a mellékhatásokra és kockázatokra is kiterjedő tájékoztatás után kezdhető meg. Rheumatoid arthritisben a kezelés megkezdésének indikációja a biztos diagnózis, az aktív betegség, a terápiás dózistartományban a megfelelő ideig adott methotrexat- vagy leflunomidterápia, vagy a kombinált bázisterápia hatástalansága, illetve az előírt kezelés mellett észlelhető rohamos radiológiai progresszió.

A biológiai terápiát jelentős mellékhatás, illetve hatástalanság esetén fel kell függeszteni. Fokozott kockázatot jelent, ezért a kezelés megkezdésének kontrain-

dikációi az akut és krónikus infekciók, így az aktív vagy latens tuberculosis, rejtett gennykeltő fertőzések (széptikus endoprotézis, alhasi tályog, thrombophlebitis, lábszárfekély, krónikus pyelonephritis), Mycoplasma, Listeria-fertőzések, krónikus hepatitis B-fertőzés. TNF-alfa-gátlóval kezelteknél általában nem a banális infekciók aránya gyakoribb, hanem néhány betegnél kialakulhat súlyos (sokszor ritkábban előforduló kórokozó által kiváltott) fertőzés vagy már meglévő latens (például tbc-s) fertőzés reaktiválódása. A beteget TNF-alfa-gátlás előtt tuberculosisra kötelező szűrni, mellkas-röntgenvizsgálat és tuberkulinpróba szükséges. Kontraindikációt jelent még a malignus betegség, súlyos pangásos szívelégtelenség. Mivel a TNF-alfa-gátló kezelés során antinukleáris (ANA), ritkábban anti-DNS-antitestek jelenhetnek meg, és elvéve szisztémás lupus erythematosusszerű klinikai tünetek alakulnak ki, a meglévő szisztémás lupus erythematosus kontraindikációt jelent. Meglévő vagy a kezelés nyomán kialakult ANA és/vagy anti-DNS-pozitivitás nem abszolút ellenjavallat, és nem feltétlenül kell a kezelést abbahagyni, de fokozott óvatosság, a klinikai jelek monitorozása és vérképvizsgálat szükséges. Az igen ritkán kialakult sclerosis multiplexszerű szindrómák megjelenése és a TNF-alfa-gátlás közötti összefüggés nem tisztázott, mindenesetre biológiai terápia demyelinisatiós kórképekben kontraindikált. Terhes és szoptató nők biológiai terápiája nem javasolt. A biológiai terápia nyomon követése során a terápia hatáosságát fel kell mérni, emellett nagy figyelmet kell fordítani az infektológiai, kardiológiai, autoimmun, hematológiai mellékhatások megjelenésére.

A biológiai terápia során a szakmai szabályok betartása, a helyes indikáció és az előszűrések után általában kevés a mellékhatás. Leggyakoribb a helyi (ártalmatlan) injekciós vagy infúziós reakció és allergia, de potenciálisan anafilaxiás tünet is lehetséges. A monitorozás a klinikai tünetek figyelésével és szükség szerinti vizsgálatok elvégzésével történik az arthritiscentrum reumatológusával és a kezelőorvossal (házi orvossal, beküldő reumatológussal) közösen. A biológiai terápia hatékonysága szignifikánsan jobb a hagyományos DMARD-okhoz képest a reagáló betegek arányát, a reagálás mértékét, a radiológiai progresszió lassítását illetően. Ez elsősorban a methotrexat (ritkábban egyéb bázisterápia) és biológiai terápia kombinációjára érvényes. A hazánkban is alkalmazott biológiai szerek összehasonlító vizsgálata még nem történt meg; általánosságban hatékonyságuk, mellékhatásaik és a szűrés/monitorozás is hasonló (30). A korai biológiai terápia – akár monoterápiában is – szintén hatékonyabbnak tűnik, ennek megítéléséhez, valamint a különböző kombinációk értékeléséhez és a hosszú

---

**A biológiai terápia a patológiás folyamat egy ismert pontjára célzottan hat.**

---



---

**A biológiai terápia során a szakmai szabályok betartása, a helyes indikáció és az előszűrések után általában kevés a mellékhatás.**

---

távú mellékhatások észleléséhez még időre van szükség. Az azonban már ma egyértelműnek tűnik, hogy a biológiai terápia bevezetése forradalmi áttörés a rheumatoid arthritis és más gyulladásoz ízületi betegségek kezelése terén. Előbbiekben túlmenően az újabb terápiás célpontok, például adhézió, angiogenesis, egyéb interleukonok, kemokinek stb. körvonalazódása vagy a génterápia és az autológ őssejtbevitel kezdeti sikerei és több biztató klinikai vizsgálat alapján a tartós teljes remisszió, sőt, talán a betegség gyógyulása sem elképzelhetetlen (32, 33).

## Összegzés

Rheumatoid arthritis gyanúja, de általában minden olyan korai arthritis esetén, amelynél a diagnózis nem egyértelmű, és nem múlik el hat hét alatt, a beteget

reumatológushoz kell küldeni. Amennyiben további diagnosztikus, prognosztikai probléma vagy a biológiai terápia szükségessége merül fel, a beteg arthritis-centrumba történő irányítása javasolt. A rheumatoid arthritises betegek gondozása komplex folyamat, amely gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléssel, valamint a reumatológus és más szakemberek szoros együttműködéséből áll. A legfontosabb gyógyszeres kezelési elv rheumatoid arthritisben a kellőképpen erőteljes terápia idejekorán történő elkezdése, amelyhez az elsőként választandó szer a methotrexat, megfelelő (15–25 mg/hét) dózisban. Ma már a korszerű diagnosztikai módszerek mellett a patogenezis ismeretén alapuló, igen hatékony biológiai terápiás szerek is rendelkezésre állnak; mindazonáltal hangsúlyozandó, hogy a rheumatoid arthritises beteg sorsa elsősorban azon múlik, hogy idejében felismerik-e betegségét és időben, adekvát módon elkezdik-e kezelni.

## IRODALOM

- Kiss CG, Lovei C, Suto G, Varju C, Nagy Z, Fuzesi Z, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol* 2005;32:1688-90.
- Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650-5.
- Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:150-7.
- Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
- Bodolay E, Dérfalvi B, ifj. Gergely P, Poór Gy. Mikor kezdődik egy autoimmun betegség? A korai diagnosztikára való törekvés jelentősége. *Orv Hetilap* 2007;148(Suppl):25-30.
- Wilke WS, Sweeney TJ, Calabrese LH. Early, aggressive therapy for rheumatoid arthritis: concerns, descriptions, and estimate of outcome. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:S26-41.
- Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S154-7.
- Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, et al. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002; 29:2278-87.
- Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:278-83.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Klareskog L, Nordmark B, Lindblad S. On the organization of an early arthritis clinic. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:1-15.
- Quinn MA, Emery P. Are early arthritis clinics necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:1-17.
- Machold KP, Nell VP, Stamm TA, Eberl G, Steiner G, Smolen JS. The Austrian Early Arthritis Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S113-7.
- Rojkovich B, Poór Gy. Prognosztikus faktorok rheumatoid arthritisben. *Orv Hetilap* 2002;143:2019-26.
- Hazy MD, Slavotinek J, Smith MD. Role of ultrasound in assessment of early rheumatoid arthritis. *Australas Radiol* 2007;51: 120-6.
- American Collage of Rheumatology. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39: 723-31.
- Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- Gremese E, Ferraccioli GF. Benefit/risk of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(S):101-7.
- Cronstein BN. Therapeutic cocktails for rheumatoid arthritis: the mixmaster's guide. *Arthritis Rheum* 2004;50:2041-3.
- Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, Moots R, Proudfoot D, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:280-6.
- Clark IA. How TNF was recognized as a key mechanism of disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:335-43.
- Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007;149:217-25.
- Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grotzinger J, Seeger D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:613-24.
- Dass S, Vital EM, Emery P. Rituximab: novel B-cell depletion therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2559-70.
- Todd DJ, Costenbader KH, Weinblatt ME. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract* 2007;61:494-500.
- Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásoz reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról. A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja. Második, módosított változat. *Magyar Reumatológia* 2005;46: 199-255.
- Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. Rituximab alkalmazása rheumatoid arthritisben. *Magyar Reumatológia* 2006; 47:255.
- Rojkovich B, ifj. Gergely P. A rheumatoid arthritis kezelésének mai szemlélete, különös tekintettel a biológiai terápia (TNF-alfa bloká) alkalmazására. *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2006;11: 370-75.
- ifj. Gergely P, Poór Gy. A gyulladásoz reumatológiai betegségek biológiai terápiája. *MOTESZ Magazin* 2006;1:50-52.
- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-408.
- Szekanecz Z, Tamási L. Az arthritises és a szisztémás autoimmun kórképek biológiai terápiája 2007-ben. *Magyar Immunológia* 2007;1-2:21-8.
- Tarner IH, Muller-Ladner U, Gay S. Emerging targets of biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:336-45.
- Asquith DL, McInnes IB. Emerging cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:246-51.