

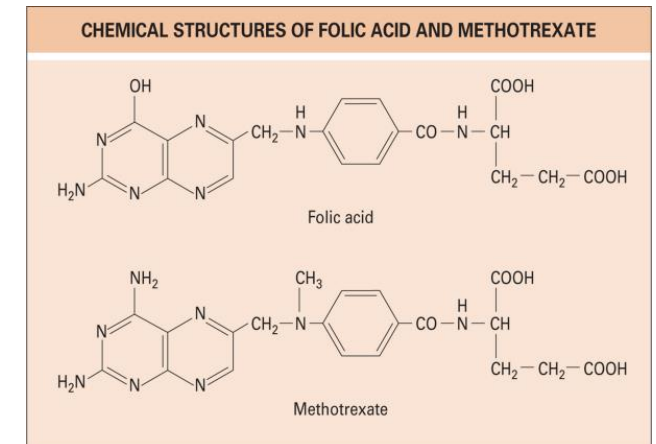
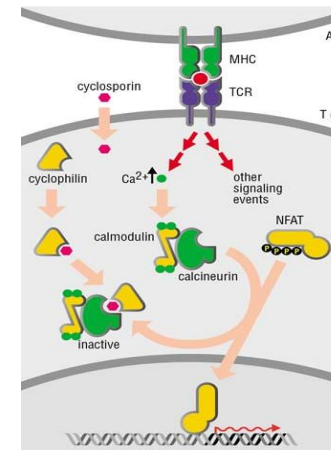
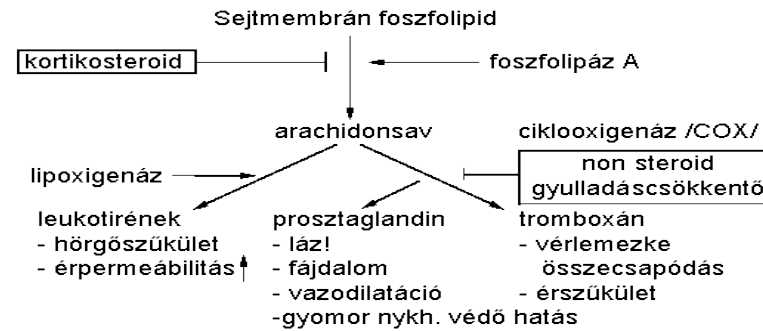


# GYÓGYSZERES TERÁPIA A REUMATOLÓGIÁBAN – NÉHÁNY ÚJ ADAT ILLETVE EMLÉKEZTETŐ

Dr. Hulló Daniella  
2025. január 15-18.  
Reumatológus szakorvosok számára  
kötelező szintentartó

# A REUMATOLÓGIÁBAN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK

- NSAID
- Glucocorticosteroidok
- tsDMARD
- bDMARD
- egyéb immunszuppresszív szerek
- analgetikumok
- IVIG, sclG
- ... stb



# METHOTREXAT FELMENTÉSE

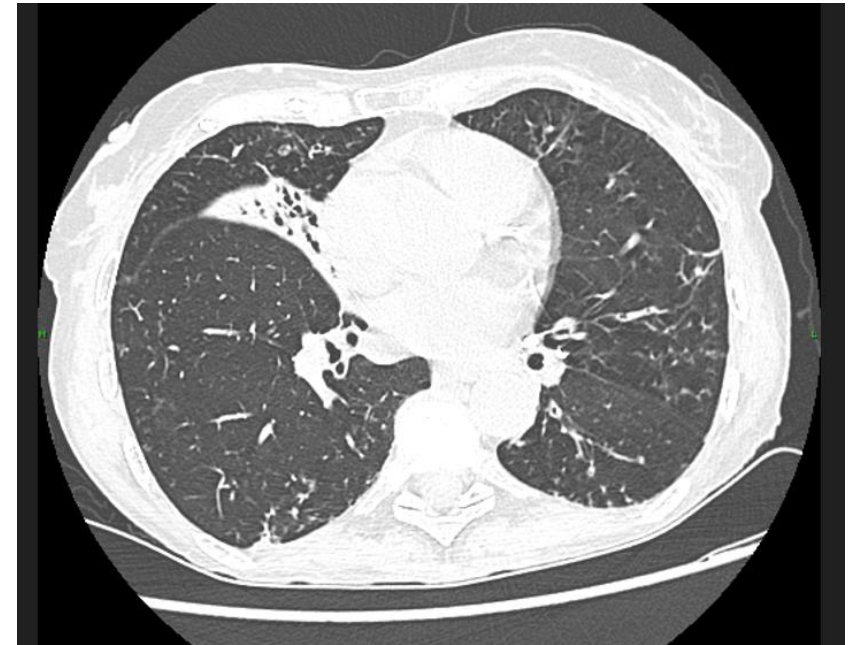
A methotrexat kezelés jellemzően nem okoz tüdőfibrózist, sem májfibrózist.

Dózistól, a kezelés időtartamától függetlenül.

A fibrózis az alapbetegsége része.

RA-ILD

Myositis-ILD stb.



Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, Jordan KM, Ala A, Hutchinson D, Aspinall RJ, Murphy R, Aithal GP. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol.* 2023 May;78(5):989-997. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.034. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36702175

Dawson JK, Quah E, Earnshaw B, Amoasii C, Mudawi T, Spencer LG. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol Int.* 2021 Jun;41(6):1055-1064. doi: 10.1007/s00296-020-04773-4. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33515067; PMCID: PMC8079289.

# EULAR IRÁNYELVEK AZ ELMŰLT ÉVEKBŐL

**EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update**

Published: 18 March, 2024

**2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria**

Published: 28 August, 2023

**The 2023 ACR/EULAR Classification Criteria for Calcium Pyrophosphate Deposition Disease (CPDD)**

Published: 26 July, 2023

**The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS)**

Published: 24 July, 2023

**American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision**

Published: 24 October, 2022

Convenor: Paul Studenic

**Recommendations for the management of the IL-1-mediated Autoinflammatory Diseases, CAPS (FCAS, MWS and NOMID/CINCA), TRAPS, MKD and DIRA**

Convenor: M. Gattorno, E. Demirkaya, R. Goldbach-Mansky

**Recommendations for the management of the Autoinflammatory Type-I Interferonopathies**

Published: 22 February, 2022

Convenor: R. Goldbach-Mansky, E. Demirkaya

**2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for**

**Microscopic Polyangiitis**

Published: 2 February, 2022

**2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for**

**Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis**

Published: 2 February, 2022

**2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for**

**Granulomatosis With Polyangiitis**

Published: 2 February, 2022

# A BETEGNEK NEM CSAK REUMATOLÓGIAI BETEGSÉGE VAN



- Kísérőbetegségek
- Korábbi betegség
- Családi anamnézisből ismert örökletes betegségek
- A kezelés elindítását követően kialakult betegsége
- A kezelés elindítását követően felismert betegségek

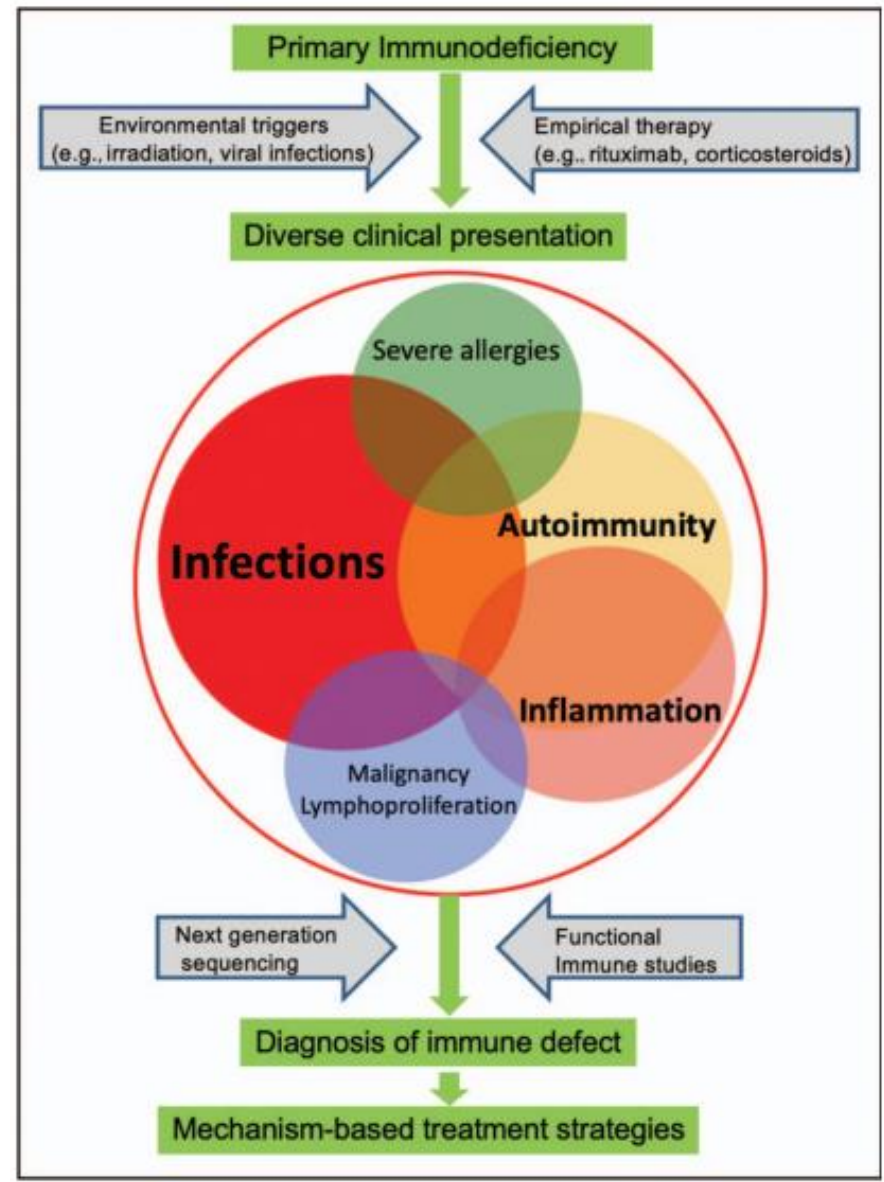


Az irányelvek alapján az adott betegre személyre szabott kezelés elindítása javasolt  
Legyen a gyógyszer/kombináció biztonságos és hatékony  
Célérték elérése



# GYULLADÁS AUTOIMMUNITÁS IMMUNHIÁNY FERTŐZÉSEK DAGANATOS KÓRKÉP ALLERGIA

PID	Genetic defect	Associated ADs
XLA	<i>BTK</i>	JIA, RA, IBD, T1D, autoimmune cytopenias.
APECED	<i>AIRE</i>	AHP, HT, GD, PBC, T1D, AIH, VIT, PSO.
Omenn Syndrome	<i>RAG1, RAG2</i>	HT, IBD, ITP.
DGS	Chromosome 22q11 deletion	ITP, AIHA, HT, GD, IBD, Uveitis, and JIA.
IPEX	<i>FOXP3</i>	AIE, T1D, autoimmune cytopenias, HT, and eczema.
Selective IgA deficiency	Unknown	AIJ, RA, ITP, AHA, IBD, SS, SLE, CD, VIT, and T1D.
LRBA deficiency	<i>LRBA</i>	GLILD, autoimmune cytopenias, HT, T1D, IBD, SLE, AITD, and JIA.
CVID	<i>TACI, BAFF-R, MSH5</i>	AIHA, ITP, PA, SLE, JIA, RA, T1D, HT, SS, IBD, and VIT.
CGD	gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox, p40phox	SLE, IBD ITP, T1D, JIA, RA, APS.
XLP	<i>SH2D1A, XIAP</i>	HLH



# BIOLÓGIAI TERÁPIA ÉS A SZEKUNDER IMMUNHIÁNY

A biológiai terápia célzott kezelés, ezáltal nem okoz olyan globális immunszuppressziót, mint a glucocorticoid, a methotrexat, az azathioprin vagy a cyclosporin.

Szekunder immunhiányra hajlamosító tényezők: idősebb életkor, daganatos betegség, többféle gyógyszer együttes szedéséből kialakuló szinergista hatások

A gyógyszer okozta immunszuppresszió esélyére fel kell készülni.

Szűrővizsgálatok : hepatitis, TBC

Prevenció: védőoltások, antibiotikum profilaxis

Immunglobulin pótlás



prevenció

# B-SEJT GÁTLÓ MONOKLONÁLIS ANTITEST TERÁPIA I.

Rituximab :

IgG1, anti CD20

csökkenti a perifériás B-sejt számot

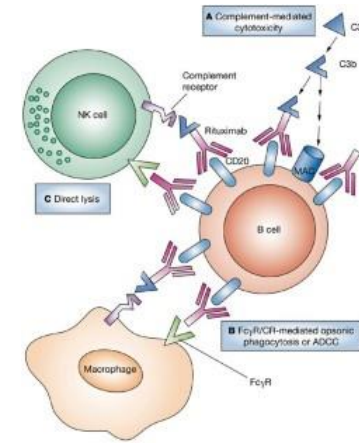
átjut a placentán a 3. trimeszterben (újszülöttben alacsony B-sejt szám)

késői neutropenia is kialakulhat (4-5 hónappal a kezelés után)

Alkalmazása: **hematológia** :B-sejtes malignomák

**reumatológia**: RA, autoimmun cytopeniák, vasculitisek, Sjögren-sy, ANCA vasculitis, myositis, systemas sclerosis stb.

**bőrgyógyászat**: pemphigus, pemphigoid





## B-SEJT GÁTLÓ MONOKLONÁLIS ANTITEST TERÁPIA II.

Vizsgálatok igazolták, hogy a rituximab kezelés csökkenti a védőoltásokra adott választ a betegekben.

- poliszacharid vakcinát és a „nem élő kórokozót” tartalmazó védőoltásokat legalább 4 héttel a rituximab kezelés előtt be kell adni
- élő kórokozót tartalmazó védőoltást ( pl MMR, VZV) közvetlenül a rituximab kezelés előtt és hat hónapon belül nem javasolt beadni
- a védőoltásokra adott válasz a kezelés után 12 hónappal is alacsonyabb mint a placebo csoportban, vagy a csak methotrexattal kezeltékben

# B-SEJT GÁTLÓ MONOKLONÁLIS ANTITEST TERÁPIA III.

## Hypogammaglobulinaemia

- a kezelés elindítása előtt IgG, IgM és IgA szint mérés, flow-cytometria javasolt (CVID szűrése)
- kezelést követően a betegek 24-39%-ban alakul ki hypogammaglobulinaemia (IgG $\leq$ 5,8 g/l), 7% igényel Ig pótlást infekciók kezelésére (visszatérő bronchitis, sinusitis, pneumonia)
- antibiotikum profilaxis megfontolandó
- követni kell az immunoglobulin szintet, magas rizikójú betegekben átmeneti ideig pótlás mérlegelendő

Mikor gondoljunk primer immunhiányra?

1. 4 vagy több új otitis egy éven belül	6. Visszatérő mély bőr-, vagy belső szervi tályogok
2. 2 vagy több súlyos sinusitis egy éven belül	7. Perzisztáló soor oris, vagy egyéb bőrgombásodás 1 éves kor után
3. 2 vagy több hónapos antibiotikum kezelés csekély hatással	8. Csak intravénás antibiotikum mellett gyógyuló infekciók
4. 2 vagy több pneumonia egy éven belül	9. 2 vagy több mélyre terjedő szöveti fertőzés, sepsis
5. Csecsemőkori súlyállás, fejlődésbeli elmaradás	10. Pozitív családi anamnézis ID-ra

**+autoimmun  
betegségek**

**+lymphoproliferatív  
betegségek**

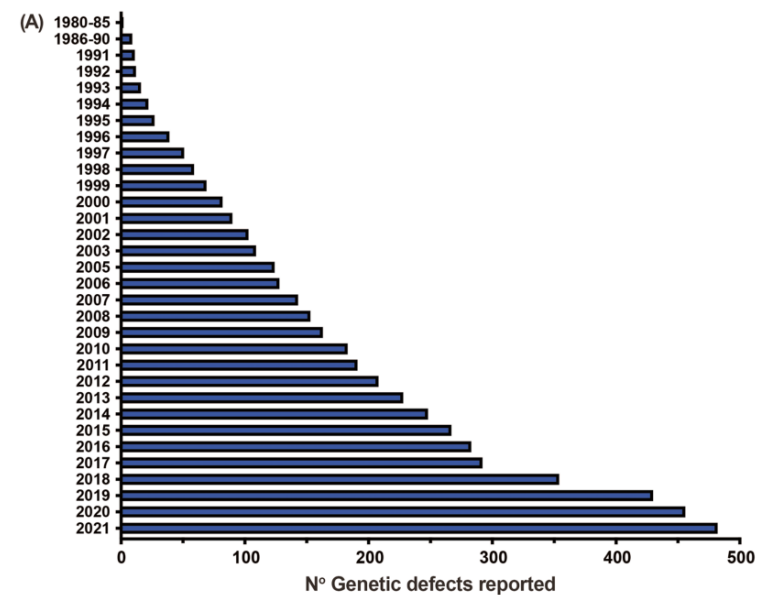
**+atípusos  
mycobacterium  
fertőzések**



**GARFIELD: G:** Granuloma  
**A:** Autoimmunitás  
**RF:** reccuring fever  
**E:** ekzéma  
**L:** lymphoproliferáció  
**D:** krónikus bélgyulladás

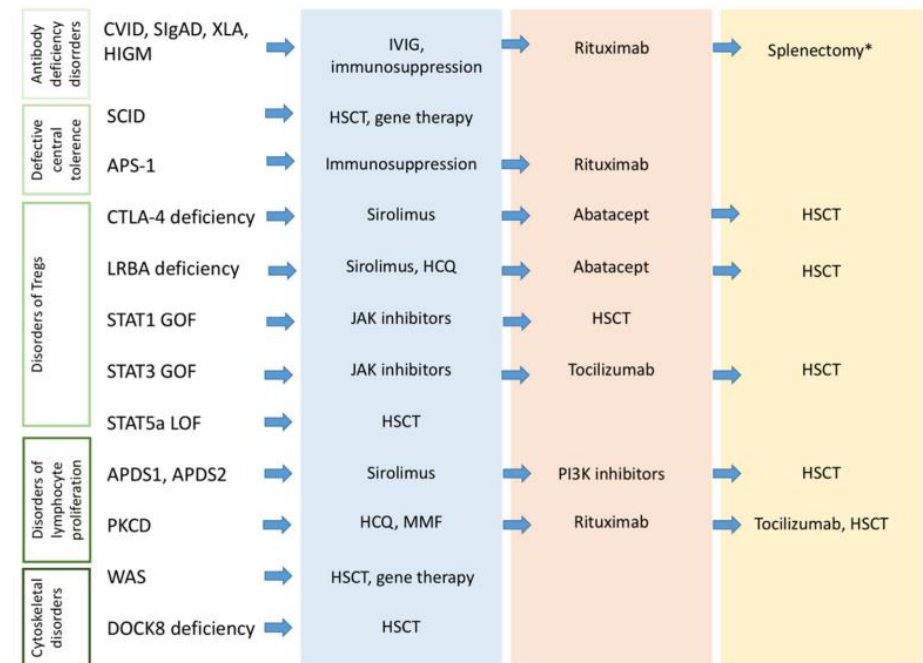
# INBORN ERRORS OF IMMUNITY (IEI) 2022-ES FENOTÍPUS KLASSZIFIKÁCIÓ (INTERNATIONAL UNION OF IMMUNOLOGICAL SOCIETIES-IUIS)

- I. Cellularis és humoralis immunitást egyaránt érintő immundeficienciák
- II. Kombinált immundeficienciák jól definiált szindrómákkal
- III. **Döntően antitest hiánnyal járó defektusok**
- IV. Immun diszregulációs betegségek
- V. Veleszületett phagocytá defektusok
- VI. Az intrinsic- és innate immunitás defektusai
- VII. **Autoinflammatorikus betegségek**
- VIII. **Komplement deficienciák**
- IX. Csontvelő elégtelenség
- X. PID phenokópiák



# SZABAD-E AZ IMMUNHIÁNYOS BETEGET IMMUNSZUPPRIMÁLNI?

Defects	Supportive treatment	Definitive treatment
CIDs/SCID	Ig replacement (IV or SC) Enzyme replacement Antibiotic prophylaxis Antifungal prophylaxis Aggressive prevention and management of infections Immunosuppressants for autoinflammation	Thymus transplantation [66] Stem cell transplant Gene therapy
Antibody deficiencies	Ig replacement therapy (IV or SC) Antibiotic prophylaxis Antifungal prophylaxis Biological agents or immunosuppressants for autoinflammation	Stem cell transplant Gene therapy
Innate immunodeficiencies	Antibiotic prophylaxis Antifungal prophylaxis Cytokine replacement Granulocyte colony stimulating factor Immunizations Ig replacement if indicated	Stem cell transplant Gene therapy
Autoimmune/autoinflammatory disorders	Corticosteroids Other immunosuppressants Biological agents	Stem cell transplant Gene therapy
Immune dysregulation disorders	Antibiotic prophylaxis Antifungal prophylaxis Immunizations Immunosuppressants Biological agents	Stem cell transplant Gene therapy



Costagliola G et al., J. Clin. Med. 2021

Chen R., Primary Immunodeficiency, 2019.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.89624>

Notarangelo et al., Sci. Immunol., 2020.

# BIOLÓGIAI TERÁPIA ÉS MALIGNUS KÓRKÉPEK

TNF-alpha gátlás ( *tumor nekrosis* faktor alfa, cachectin), 1975

Az alapbetegség önmagában fokozza-e a malignomák kockázatát?

RA- lymphoma ↑

IBD- colorectalis carcinoma ↑

Psoriasis- bőrrák ↑

Fibrózis-carcinoma ↑

Honnan gyűjthető adat: klinikai vizsgálatokból

- ☹️ Gyógyszervizsgálatokból kizárták a daganatos betegeket  
+ nem vizsgálták végpontként a daganatok kialakulását



# BIOLÓGIAI TERÁPIA ÉS MALIGNUS KÓRKÉPEK

Nem lehet általános érvényű szabály alkotni.

Korábbi hozzáállás szerint, daganatos betegség igazolódását követően 5 évig nem adható biológiai terápia.

-Első kivétel : basalioma ( kezdetben 2 év)

-Külön kell vizsgálni a lymphomák, solid tumorok és különböző típusú bőr daganatok kockázatát

-A beteg korábban milyen gyógyszereket kapott a reumatológián : gyógyszer naiv betegek, tsDMARD-dal kezelt betegek

-A reumatológia betegség fennállási ideje

A daganatos betegségre alkalmazott kezelés hosszúsága és típusa, műtét kiterjesztése, irradiáció stb.

**„Tumormentes ”**

Biológiai terápiát jellemzően azok a betegek kapnak,

akikben az alapbetegség magas aktivitása miatt már magasabb a daganat rizikó.

A krónikus gyulladás daganat kialakulására hajlamosít.

PI:RA-ban, Sjögren syndromában : lymphoma!

ÚJ adat: TNF-alpha kezelés **általánosságban** nem hajlamosít daganat kialakulására

DE

**lymphoma és bőrrák** gyakorisága magasabb RA-ban (szűrés, fényvédelem)

**solid tumor** JIA-ban és IBD-ben gyakoribb

Első tájékoztató források : regiszterek (dán, brit, svéd)

# BIZTONSÁG

Bőrgyógyászok élen jártak új adatokkal

Psoriasisban enyhén magasabb a daganat kialakulásának kockázat az átlag lakossághoz viszonyítva, különösen a laphámrák és lymphoma kialakulása.

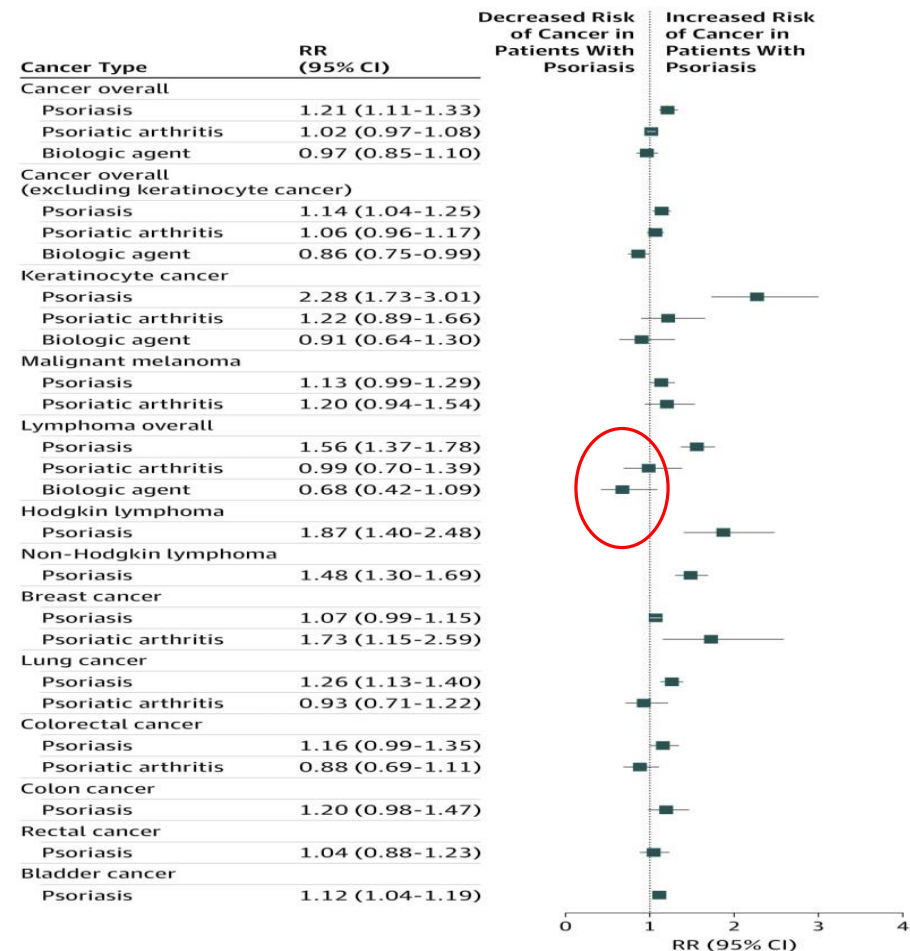
Daganat rizikó

-arthritis psoriaticában a psoriasishez viszonyítva alacsonyabb.

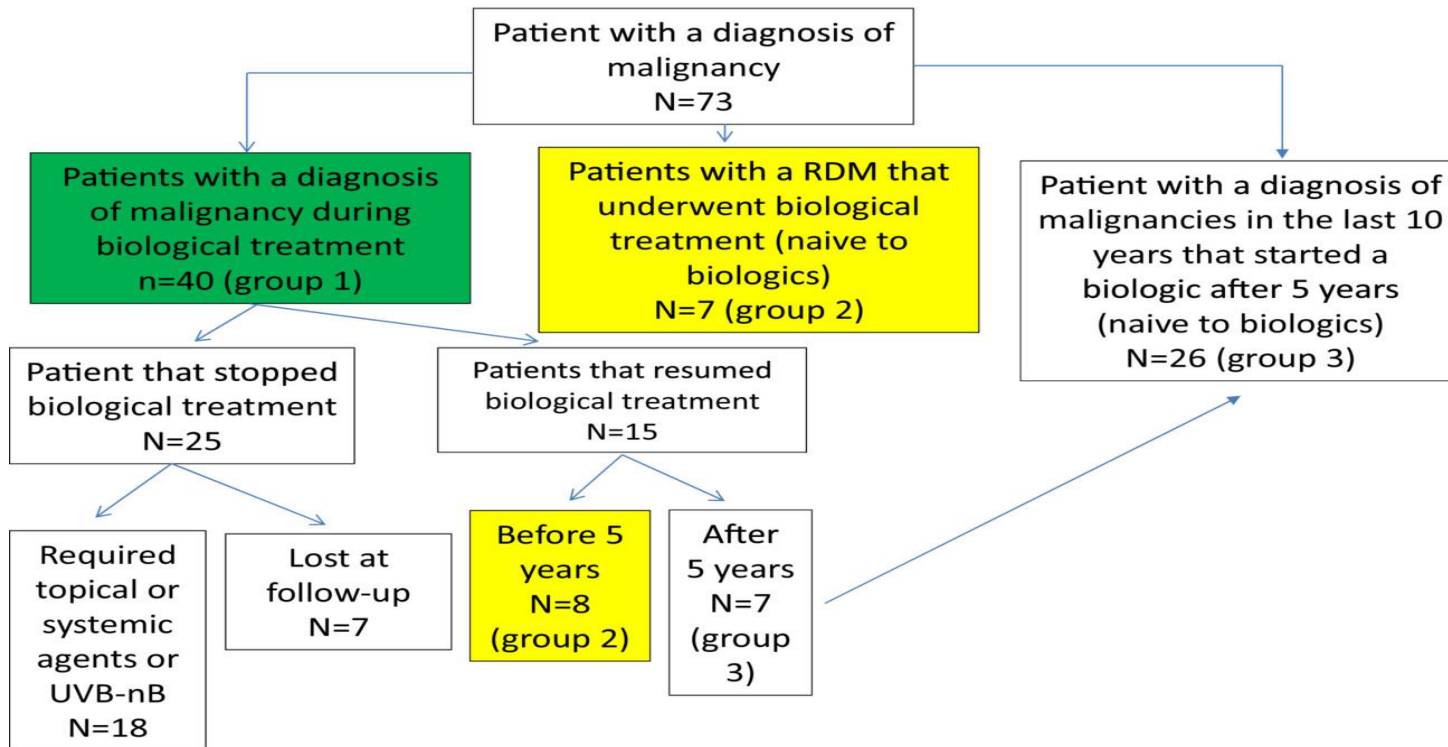
-biológiai terápiával kezelt betegben, még alacsonyabb.

✓ Kezeltek magukat, csökken a krónikus gyulladás aktivitása!

Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020 Apr 1;156(4):421-429.



# BIZTONSÁG: A BIOLÓGIAI THERÁPIA ÉS A MALIGNITÁS: PSORIASIS



23 were diagnosed during treatment with anti-TNF-alpha, 8 under anti-IL-17, 8 under anti-IL-12/23 and 1 under anti-IL-23. The most frequent tumours were breast cancer (7) and lymphomas (6).

RMD: recent malignancy diagnosis

# BŐRRÁK ÉS TNF-ALPHA-GÁTLÁS

A legtöbb regiszter, prospektív vizsgálat, randomizált vizsgálat, metaanalízis szerint a

**TNF-alpha-gátlás FOKOZZA a nem melanoma típusú bőrrák kockázatát. ☠**

**SZŰRÉS! FÉNYVÉDELEM! ÖNVIZSGÁLAT!**

# SOLID TUMOROK ÉS A TNF-ALPHA-GÁTLÁS

18 vizsgálat metaanalízise (adalimumab, infliximab, etanercept)

**A TNF-alpha-gátlás szignifikánsan NEM FOKOZZA a solid daganatok kialakulásának rizikóját**

Fontos: méhnyakrák: RA-ban fokozott rizikó (de TNF-alpha gátlás nem fokozza)

Klinikai vizsgálat (WGET): TNF-alpha-gátlót + cyclophosphamiddal kombinálták granulomatosis polyangiitisben (etanercepttel kombinálták) 7%-ban igazolódott daganat, placebo csoportban nem igazolódott a vizsgálat ideje alatt (2 év).

# DAGANAT RIZIKÓ KORÁBBAN DAGANATON ÁTESETT BETEGEK BEN

Daganat típusa

Kezelés típusa

Mennyi idő telt el a daganat felismerése óta? 5 év? 10 év?

Mennyi ideje „tumormentes”? Volt-e recidiva?

- Képkalkotó vizsgálatok
- Szövettani vizsgálat
- Labor diagnosztika, tumormarkerek



## 2024 EULAR POINTS TO CONSIDER ON THE INITIATION OF TARGETED THERAPIES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS AND A HISTORY OF CANCER

Minden ts és bDMARD (4 féle TNF-alpha-gátló, anti CD-20, IL-6-gátló, IL-17A, IL17 A/F- gátló, IL12/23-gátló, IL23- gátló, CTLA-4- gátló, IL-1-gátló, JAK-gátló )

Az egyéni rizikó meghatározásához minden szempontot figyelembe kell venni : komorbiditások, életmód, a daganat típusa, szövettan, stádium, kezelés, relapsus +reumatológia kórkép aktivitása

**A REUMATOLÓGUS A FELELŐS a beteg kezelésért** együttműködve a családorvossal, onkológussal. Ő kell hogy felvegye velük a kapcsolatot.

**KÖZÖS DÖNTÉS A REUMATOLÓGUS és a BETEG** részéről

## 2024 EULAR POINTS TO CONSIDER ON THE INITIATION OF TARGETED THERAPIES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS AND A HISTORY OF CANCER

- az **aktív arthritist** (krónikus gyulladást) **kezeln** kell, ezzel csökkenteni a daganat rizikót
  - a **kezeletlen arthritisből** eredő egészségkárosodás mértékét a kezelésből adódó daganat rizikó fokozódás mértékével kell összevetni
  - remisszióban lévő daganat esetén el lehet/kell indítani a célzott kezelést
- 5 éven belül (!) megengedett**
- **abatacept és JAK gátló csak abban az esetben indítandó, ha más szer nem jön szóba**
  - **solid tumor: RA-s betegben: TNF-alpha gátló nem emelte új daganat kialakulásának rizikóját**



# MRONJ (ONJ)

Állkapocs oszteonekrózis

Nem csak a biszfoszfonátok fokozzák a MRONJ kockázatát.

- RANKL-gátlók (denosumab)
- antiangiogén szerek ( onkológia)
- m-TOR gátlók (onkológia)

6 eset: etanercept (RA), rituximab (lymphoma), intraarticularis steroid a csípőbe, etanercept majd adalimumab (RA), gyógyszermentes (fibromyalgia)



# ÖSSZEFOGLALÁS

Személyre szabott gyógyszerbeállításra kell törekedni, amelyet a legújabb irányelvek alapján építünk fel.

A beteg kísérőbetegségeit minden esetben figyelembe kell venni.

Az immunszuppresszív kezelés a beteg életminőségét és életkilátását javítja. De mindig gondolni kell az immunhiányos állapot, infekció és daganat rizikó felmérésére is.

A daganatos betegség az anamnesisben nem kontraindikálja tsDMARD vagy biológiai therápia elindítását vagy újraindítását.

További vizsgálatok, adatbázisok elemzése szükséges a daganatos betegségek rizikójának pontosabb megismeréséhez.

# KÖSZÖNÖM A FIGYELMET



A két vonal között maradva rajzold meg  
a mesehősök útját!

