

A rheumatoid arthritis gondozásának és kezelésének korszerű gyakorlata

Újdonságok a reumatológia és a klinikai immunológia területén
Szeged, 2025. január 15.



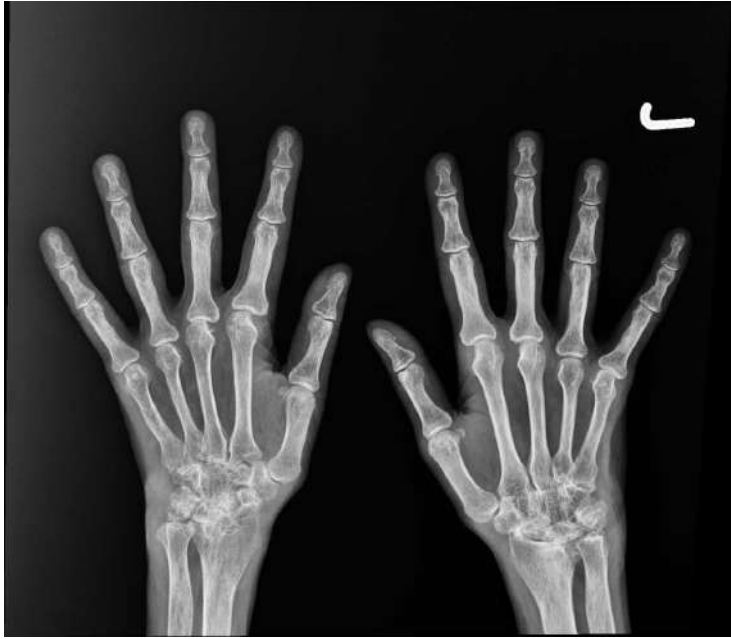
Törőcsik Katalin
Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház
Kecskemét, Reumatológia Osztály



A **RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)** multifaktoriális eredetű sokízületi gyulladással járó, krónikus autoimmun betegség, mely az ízületek destrukciója miatt súlyos mozgáskorlátozottságot okozhat, valamint extraartikuláris manifesztációk is kísérhetik.

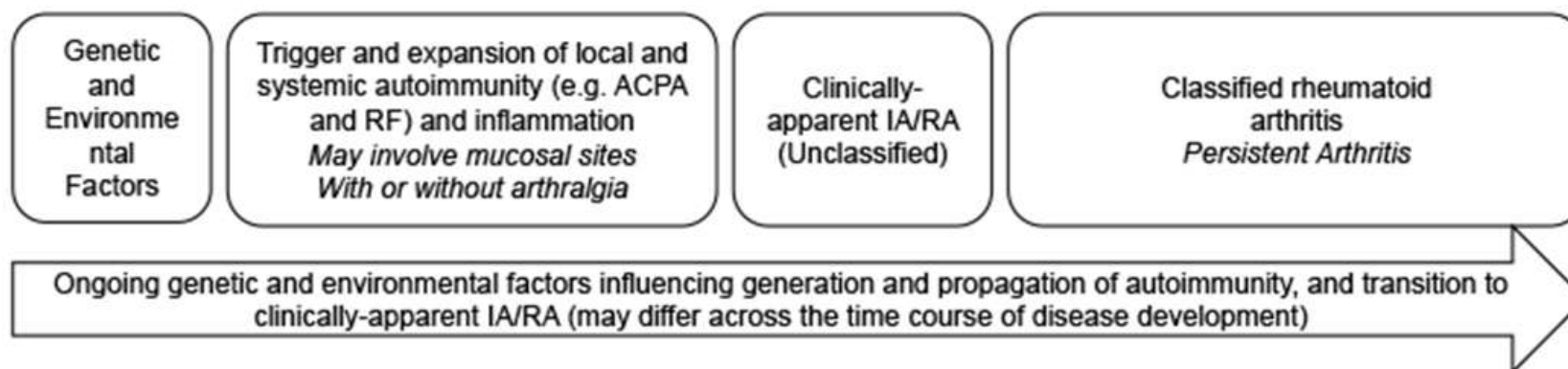
- **Szerológia:** rheumatoid faktor (RF) és anti-citrullinált peptid antitest (ACPA) pozitívitás – alcsoport: szeronegatív RA (20-30%)
- **Prevalencia:** a felnőtt népesség 0,5-1,0%-a érintett (Magyarországon ~ 50 ezer fő)
- **Nő-férfi arány:** 2-3:1
- **Kezdet:** leggyakrabban 40-50 éves korban





A rheumatoid arthritis kialakulásának fázisai

1. genetikai hajlamosító tényezők megléte
2. környezeti hajlamosító tényezők fennállása
3. RA-val assziciált szisztémás autoimmunitás kialakulása
4. panaszok klinikai arthritis nélkül
5. nem differenciált arthritis
6. rheumatoid arthritis



Preklinikai RA: clinically suspect arthralgia (CSA)

EULAR 2016

- < 1 éve fennálló panaszok
- az MCP ízületeket érintő panasz/fájdalom
- legalább 60 percig tartó reggeli ízületi merevség
- a legsúlyosabb tünetek a reggeli órákban jelentkeznek
- az elsőfokú rokonok között van RA-ban szenvedő beteg
- ökölképzési nehézség
- pozitív MCP kompressziós teszt

4 vagy több paraméter - 90% specificitás a definitív RA kialakulására.

RF és ACPA autoantitestek jelenléte akár évekkel a klinikai RA megjelenése előtt. RF + ACPA pozitivitás – 10x-es kockázat.

RA diagnosztikus kritériumait nem teljesítő ízületi gyulladás -> 30-40% rheumatoid arthritis, 40-50% spontán remisszió

Preklinikai RA: clinically suspect arthralgia (CSA)

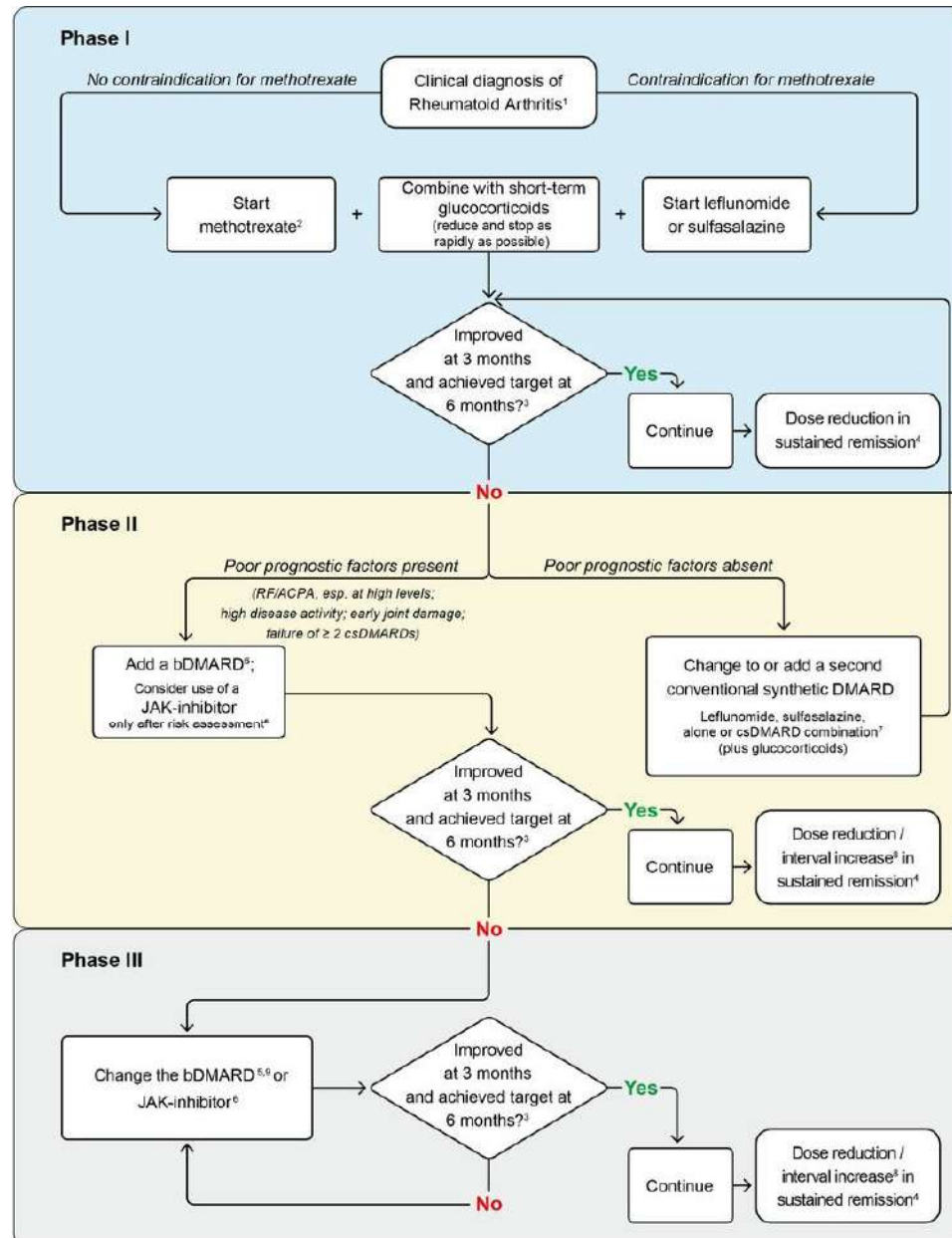
- RF és ACPA autoantitestek jelenléte
- szubklinikai gyulladás kimutatása: ízületi UH, MRI
- klinikai vizsgálatok: megelőzhető-e korai stádiumban a definitív RA kialakulása?
- életmód tanácsok: dohányzás elhagyása, obezitás esetén testsúly csökkentése
- rituximab, abatacept, antimaláriás szerek? – klinikai vizsgálatban késleltették az arthritis megjelenését, azonban a betegség kialakulását nem akadályozták meg

A megelőzésre jelenleg nincs kidolgozott rendszer.

EULAR 2022.

T2T – Treat to Target

Prognosztikai faktorok



1. 2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis.
 2. "Methotrexate should be part of the first treatment strategy". While combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs although more adverse events without added benefit are to be expected, especially if MTX is combined with glucocorticoids.
 3. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.
 4. Sustained remission: ≥ 9 months ACR-EULAR index based on Boolean remission.
 5. Consider contraindications and risks: TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors, or rituximab (under certain conditions); in patients who cannot use csDMARDs as comedication IL-6-inhibitors and bDMARDs have some advantages.
 6. The following risk factors for cardiovascular events and malignancies must be considered when intending to prescribe a JAK-inhibitor: Age over 55 years; history of current or past smoking; other cardiovascular risk factors (such as diabetes, obesity, hypertension); other risk factors for malignancy (current or previous history of malignancy other than successfully treated NMSC); risk factors for thromboembolic events (history of MI or heart failure, cancer, inherited blood clotting disorders or a history of blood clots, as well as patients taking combined hormonal contraception or hormone replacement therapy, undergoing major surgery or immobilized).
 7. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.
 8. Dose reduction or interval increase can be safely done with all sDMARDs and bDMARDs with little risk of flare; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same sDMARD/bDMARD, but before all this glucocorticoids must have been discontinued.
 9. From a different or the same class.

Konvencionális szintetikus (csDMARD) szerek rheumatoid arthritisben

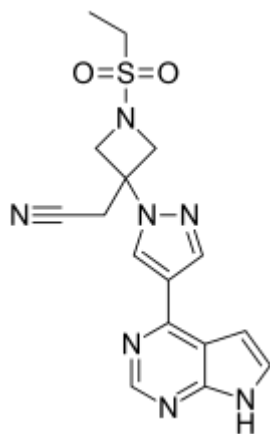
- gátolják a betegség progresszióját
(betegségmódosító antireumás gyógyszerek – DMARD)
- összetett immunmoduláló hatásmechanizmus
- leghatékonyabb készítmények: methotrexat
(20-25 mg/hét p. o. vagy sc.), leflunomid
- egyéb készítmények: sulfasalazin, azathioprin,
hydroxychloroquin, ciklosporin, ciklofoszfamid
(vasculitis, ILD)

Rheumatoid arthritisben törzskönyvezett, jelenleg elérhető biológiai terápiás (bDMARD) gyógyszerek

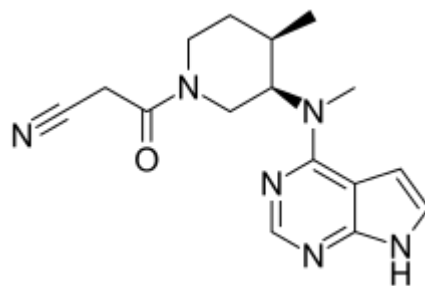
Hatóanyag	Készítmény	Célpont	Felezési idő	Bevitel	Komb./monoth. törzskönyv szerint
infliximab	Zessly	TNF- α	11 nap	iv.	+ MTX
adalimumab	Amgevita, Hukyndra, Hyrimoz, Yuflyma	TNF- α	20 nap	sc.	monoth. is
golimumab	Simponi	TNF- α	12 nap	sc.	+ MTX
certolizumab	Cimzia	TNF- α	14 nap	sc.	monoth. is
etanercept	Enbrel, Erelzy	TNF- α	3 nap	sc.	monoth. is
tocilizumab	Roactemra	IL-6 receptor	iv. 18, sc. 6 nap	sc.	monoth. is
abatacept	Orencia	T-sejt CD80/CD86	iv. és sc. 13 nap	iv. és sc.	+ MTX
rituximab	Ruxience	B-sejt CD20	20 nap	iv.	+ MTX

Célzott szintetikus (tsDMARD) szerek (JAK-gátlók)

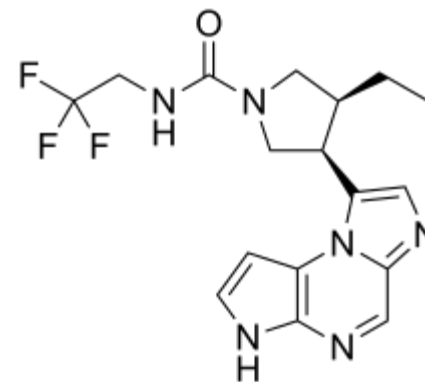
Hatóanyag	Készítmény	Célpont	Bevitel
baricitinib	Olumiant	JAK1/JAK2	napi 1x4 mg p. o.
tofacitinib	Xeljanz	JAK1/JAK3	napi 2x5 mg vagy 1x11 mg p. o.
upadacitinib	Rinvoq	JAK1	napi 1x15 mg p. o.



baricitinib



tofacitinib



upadacitinib

Finanszírozói megkötések 2024. májustól rheumatoid arthritis indikációban (NM rendelet 1/A sz. melléklet 6/a1):

Elsőként választandó készítmények új beteg beállítása esetén az alábbiak lehetnek:

- **infliximab** (Zessly) – iv.
- **rituximab** (Ruxience) – iv.
- **adalimumab** (Amgevita, Hukyndra, Hyrimoz, Yuflyma) (EÜ100 77/a1 és 77/a2 alapján vényforgalomban) – sc.

Másodikként fentieken túl választható készítmények:

- **tofacitinib** (Xeljanz) – p.o.
- **baricitinib** (Olumiant) – p.o.
- **upadacitinib** (Rinvoq) – p. o.
- **etanercept** (Enbrel, Erelzi) (EÜ100 77/a2 alapján vényforgalomban) – sc.
- **certolizumab-pegol** (Cimzia) (EÜ100 77/a2 alapján vényforgalomban) – sc.

Harmadikként alkalmazható készítmények

- **tocilizumab** (Roactemra) – sc. / iv.
- **abatacept** (Orencia) – sc. /iv.
- **golimumab** (Simponi) (EÜ100 77/a2 alapján vényforgalomban) – sc.

Mikor irányítsuk a betegünket arthritis centrumba?

- Finanszírozó: „legalább 3 hónapig tartó DMARD kombinációban történő alkalmazás ellenére megfelelő terápiás válasz nem volt elérhető (DAS 28 aktivitási index 5,1-nél nagyobb)”
- alacsony betegségaktivitás vagy remissziónak látszó állapot mellett radiológiai vagy funkcionális progresszió
- kombinált csDMARD mellett nem sikerül elhagyni a szteroidot
- rossz prognózisú betegek
- ...

A rheumatoid arthritis súlyosabb klinikai lefolyását és rosszabb prognózisát előrejelző tényezők

- női nem
- fiatalkori kezdet
- több ízület gyulladása
- extraartikuláris érintettség
- gyorsult süllyedés, emelkedett CRP
- RF és ACPA pozitivitás
- régóta fennálló panaszok
- eróziók a röntgenvizsgálaton
- korai funkcionális károsodás
- shared epitóp hordozás

Nehezen kezelhető RA – difficult to treat (D2T) RA

- a betegek 10-30%-ában továbbra sem érhető el a megfelelő terápiás válasz (remisszió / legalább alacsony betegségaktivitás)
- gyulladássos tünetek és/vagy perzisztáló fájdalom és mozgáskorlátozottság – életminőség romlása
 - valódi terápiareszisztencia
 - immunológiai heterogenitás
 - komorbid kórképek: CV betegségek, dohányzás, elhízás, malignus daganatok, fertőző betegségek, egyéb mozgásszervi kórképek, átfedő autoimmun betegségek, stressz, depresszió
 - szekunder oszteoarthritis
 - fájdalom-szindrómák
 - pszichoszociális tényezők
 - nem megfelelő adherencia

**Heterogén
betegcsoport**



OPEN ACCESS

EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

György Nagy ,^{1,2} Nadia MT Roodenrijs ,³ Paco MJ Welsing,³
Melinda Kedves ,⁴ Attila Hamar,⁵ Marlies C van der Goes,^{3,6} Alison Kent,⁷
Margot Bakkers,⁸ Etienne Blaas,³ Ladislav Senolt,⁹ Zoltan Szekanecz ,⁵
Ernest Choy,¹⁰ Maxime Dougados,¹¹ Johannes WG Jacobs ,³ Rinie Geenen,¹²

Ann Rheum Dis: first published a



OPEN ACCESS

EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

György Nagy ,^{1,2} Nadia M T Roodenrijs ,³ Paco M J Welsing,³
Melinda Kedves ,⁴ Attila Hamar ,⁵ Marlies C van der Goes,^{3,6} Alison Kent,⁷
Margot Bakkers,⁸ Polina Pchelnikova,⁸ Etienne Blaas,³ Ladislav Senolt,⁹
Zoltan Szekanecz ,⁵ Ernest H Choy ,¹⁰ Maxime Dougados,¹¹
Johannes WG Jacobs ,³ Rinie Geenen,¹² Johannes WJ Bijlsma ,³ Angela Zink,¹³
Daniel Aletaha ,¹⁴ Leonard Schoneveld,¹⁵ Piet van Riel,¹⁶ Sophie Dumas,¹⁷
Yeliz Prior ,¹⁸ Elena Nikiphorou ,^{19,20} Gianfranco Ferraccioli ,²¹
Georg Schett ,²² Kimme L Hyrich ,^{23,24} Ulf Mueller-Ladner,²⁵
Maya H Buch ,^{23,24,26} Iain B McInnes,²⁷ Désirée van der Heijde ,²⁸
Jacob M van Laar ,³

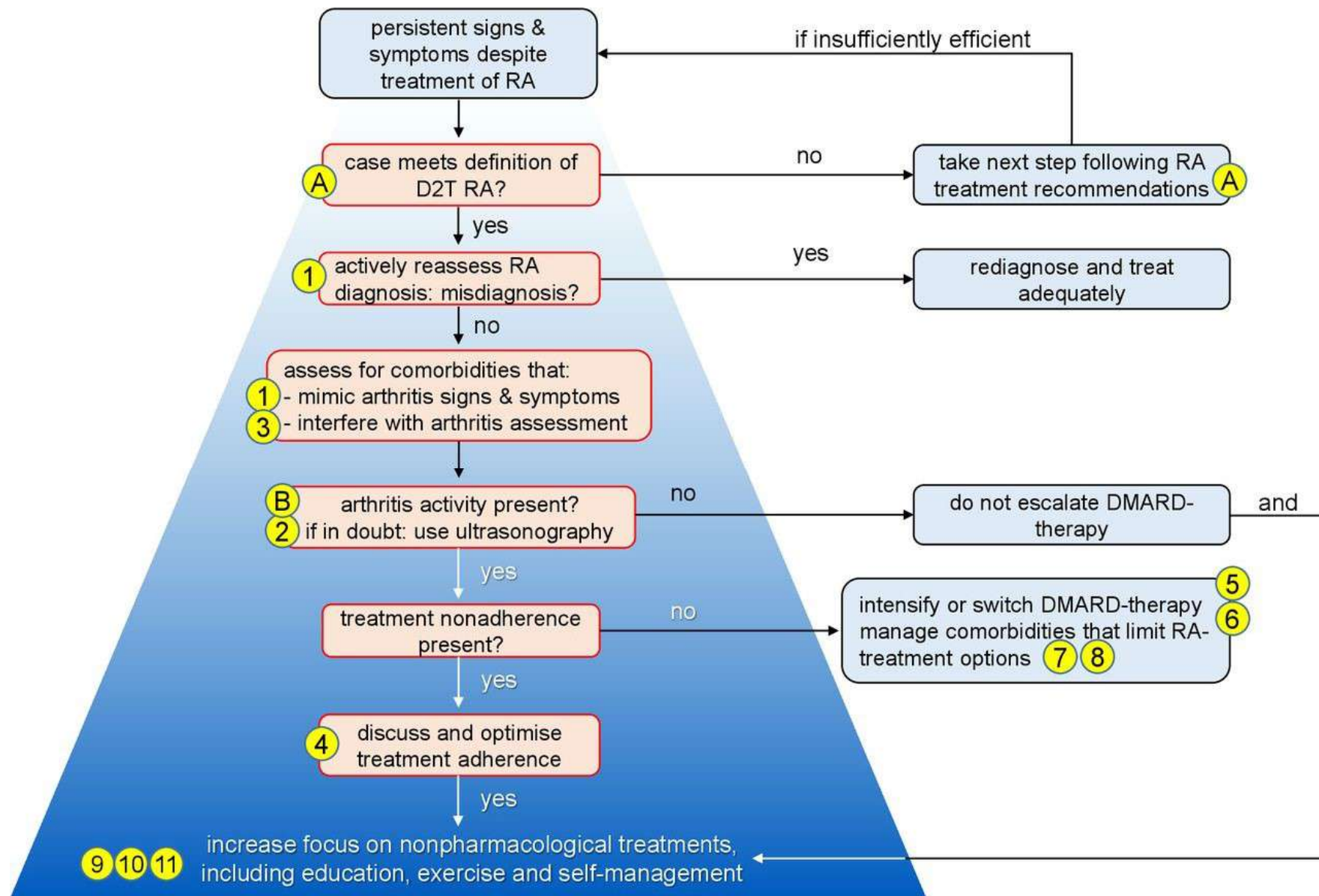
Ann Rheum Dis: first published as 10.1136/annrheumdis-2

EULAR 2020., 2021.

D2T RA

- 1. az EULAR algoritmus szerinti kezelés mellett, csDMARD terápiát követően >2, különböző hatásmechanizmusú b/ts DMARD hatástalansága**
- 2. a betegség aktivitására vagy progresszióra utaló jelek közül legalább 1 jelen van:**
 - legalább közepes betegségaktivitás, ízületeket is érintő, validált indexek alkalmazásával (DAS-28>3,2 vagy CDAI>10)
 - gyulladás jelei (akutfázis fehérjék és képképző vizsgálatok) és/vagy betegségaktivításra utaló tünetek (artikuláris, extraartikuláris)
 - GC dózisa nem csökkenthető (napi 7,5 mg prednisolon, vagy ezzel ekvivalens dózis) alá
 - gyors radiológiai progresszió (betegségaktivításra utaló tünetek jelenlétében vagy hiányában)
 - jól kontrollált tünetek a fentiek alapján, de az RA-val összefüggésben álló tünetek életminőség romlást eredményeznek
- 3. a kezelést az orvos és/vagy a beteg problémásnak érzi**

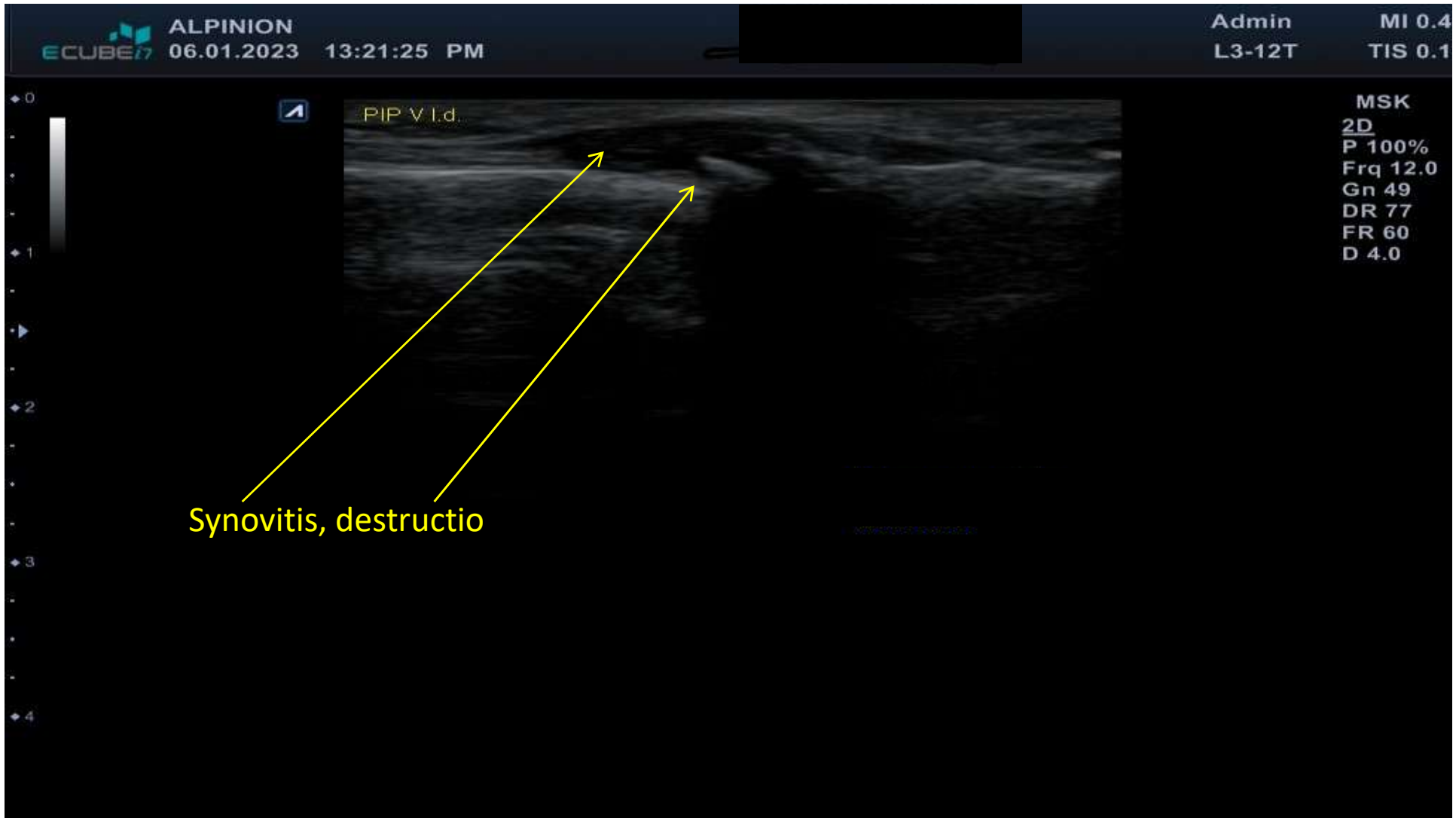
D2T: mindhárom kritérium teljesülése esetén



Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, *et al* EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;**81**:20-33.

A mozgásszervi UH szerepe a D2T betegek kezelésében

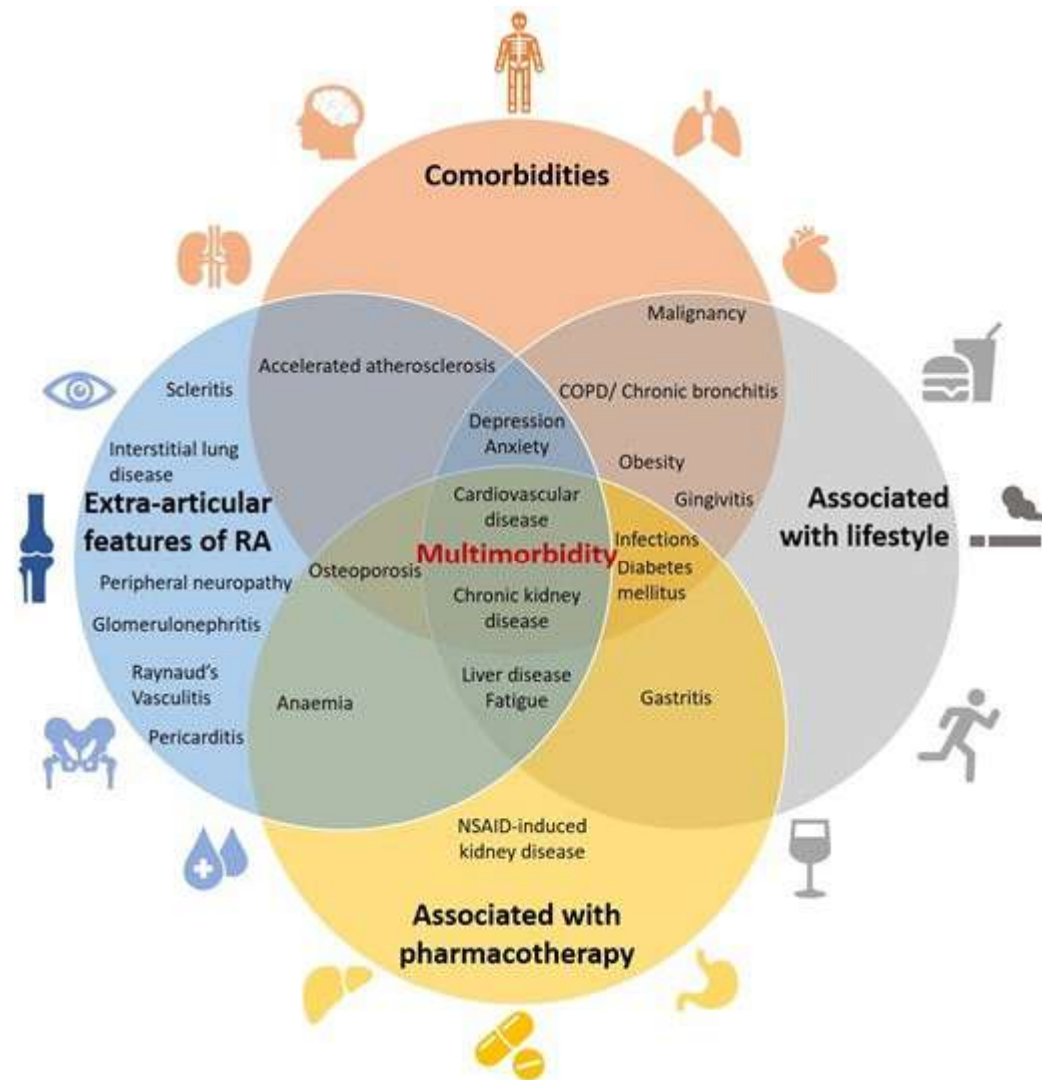
- UH: információt nyújt az ízületi gyulladás mértékéről és a kialakult károsodásokról
- szisztematikus irodalmi áttekintés: UH mintázatok és prognosztikus értékük D2TRA-ban – 152 D2T beteg adatainak elemzése vs. non-D2TRA
- D2T betegekben kiterjedtebb és súlyosabb a synovitis – magasabb gyulladásos aktivitással és kevésbé eredményes kezelési adatokkal
- csuklók, MCP és PIP ízületek vizsgálata





Dr. Makkos Gabriella képanyagából

Extraartikuláris tünetek – társbetegségek – életmód – gyógyszeres terápia



Mrinalini Dey, György Nagy, Elena Nikiphorou, Comorbidities and extra-articular manifestations in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: different sides of the same coin?, *Rheumatology*, Volume 62, Issue 5, May 2023, Pages 1773–1779, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac584>

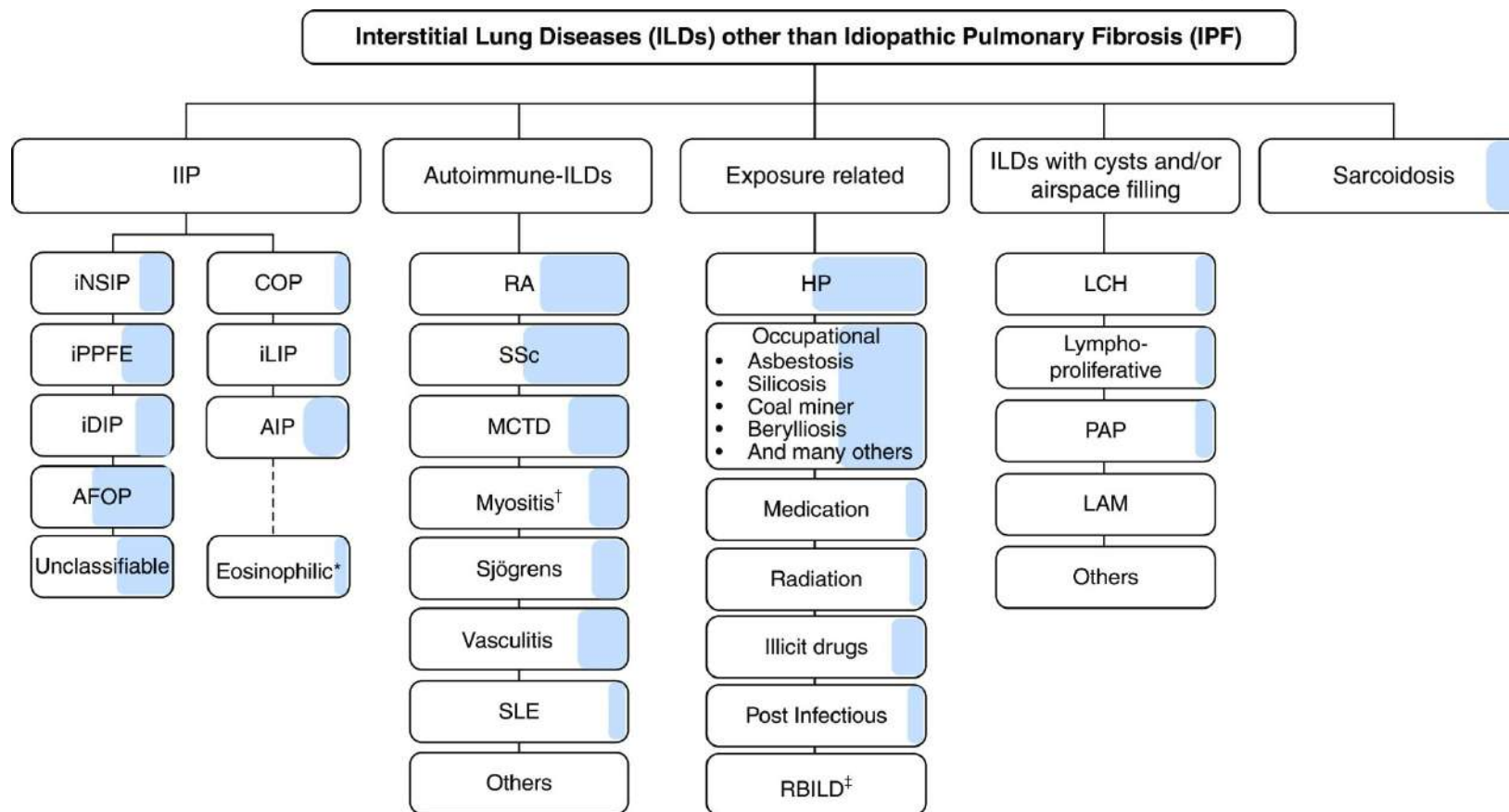
Extraartikuláris tünetek rheumatoid arthritisben

- **rheumatoid csomók:** subcutan – ritkán tüdőben, májban, myocardiumban, végtagi mélyebb szövetekben
- **intersticiális tüdőbetegség (ILD)**
- **pleuritis, pericarditis**
- **amyloidosis**
- **polyneuropathia, mononeuritis multiplex**
- **RA-hoz társuló vasculitis:** előfordulása kb. 1%, RF és ACPA poz., tartósan aktív, erozív, súlyos RA-ban. Gyakran egyéb extraartikuláris manifesztációkkal társul.
- **szemészeti tünetek:** keratoconjunctivitis sicca, episcleritis, scleritis, scleromalacia perforans

Társbetegségek

- **Szív- és érrendszeri megbetegedések:** akcelerált atherosclerosis, coronaria betegség, myocardialis infarctus, szívelégtelenség, stroke, perifériás érbetegség
- **Infekciók és súlyos infekciók:** elsősorban bakteriális eredet - légúti, UTI, tbc, sepsis
- **Daganatos megbetegedések:** valamivel magasabb a Hodgkin-kór, non-Hodgkin-kór és a tüdőrák , valamint a nem-melanoma bőrrákok előfordulása
-

RA – intersticiális tüdőbetegség (ILD)

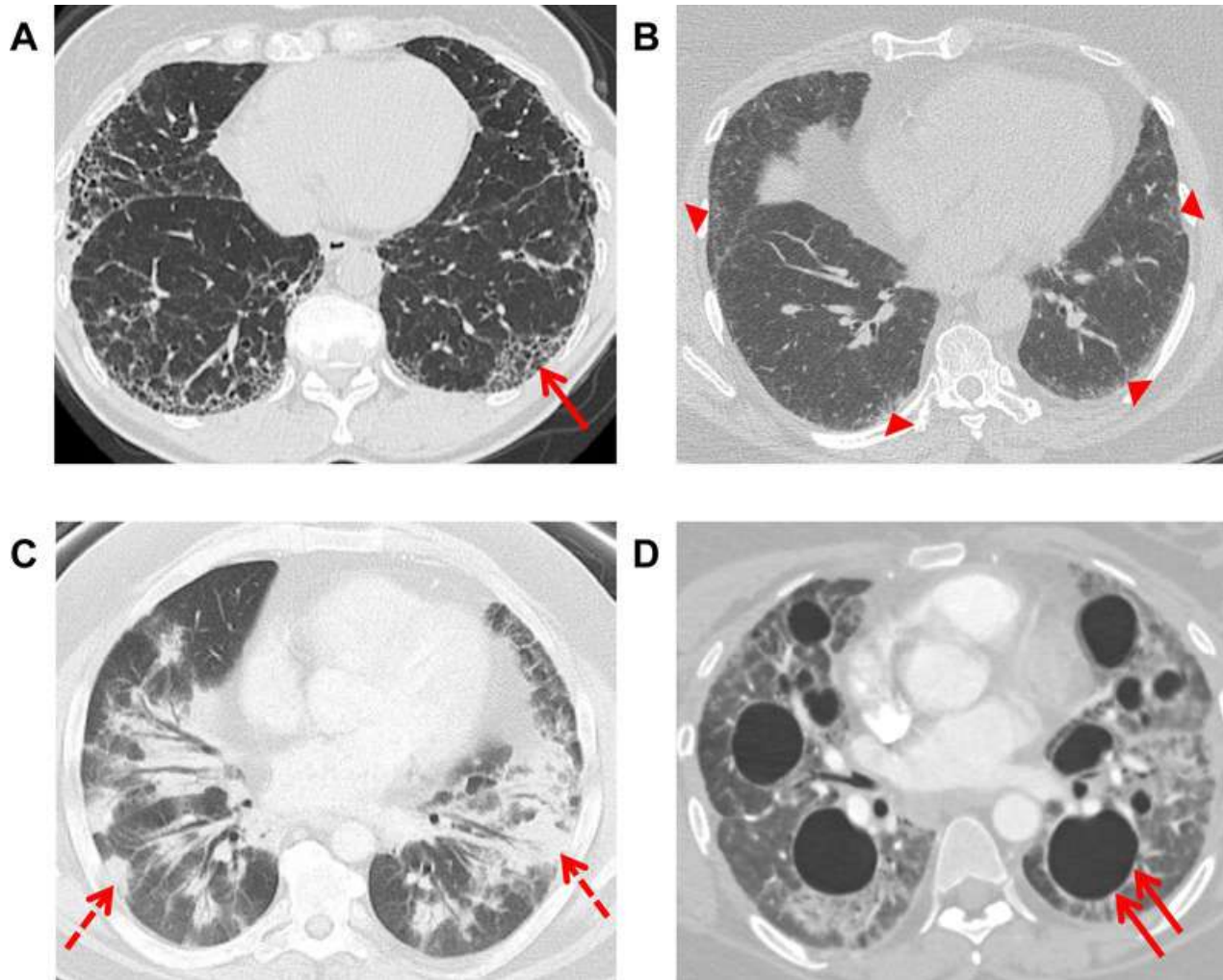


AFOP = acute fibrinous and organizing pneumonia; AIP = acute interstitial pneumonia; COP = cryptogenic organizing pneumonia; DM = dermatomyositis; HP = hypersensitivity pneumonitis; iDIP = idiopathic DIP; IIP = idiopathic interstitial pneumonia; iLIP = idiopathic lymphoid interstitial pneumonia; iNSIP = idiopathic nonspecific interstitial pneumonia; iPPFE = idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; LAM = lymphangiomyomatosis; LCH = Langerhans cell histiocytosis; MCTD = mixed connective tissue disease; PAP = pulmonary alveolar proteinosis; PM = polymyositis; RA = rheumatoid arthritis; SLE = systemic lupus erythematosus; SSc = systemic sclerosis.

Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Streck ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072; PMCID: PMC9851481.

Rheumatoid arthritishez társuló intersticiális tüdőbetegség - RA-ILD

- klinikailag szignifikáns RA-ILD: 7-15 %, szubklinikus: akár 11,9-55,7%
- jelentősen nő a halálozási rizikó, túlélés: 2-14 év
- **magasabb kockázatot jelent:**
 - ✓ férfi nem
 - ✓ dohányzás
 - ✓ tartósan magas betegségaktivitás és emelkedett CRP érték
 - ✓ RF és ACPA pozitivitás,
 - ✓ idősebb életkor (>55 év)
- patofiziológia: gyulladás és tüdőfibrozis
- hisztológia: jellemzően szokványos intersticiális pneumonia (UIP) mintázat – rosszabb prognózis. Nem specifikus intersticiális pneumonia (NSIP), szervülő pneumonia (OP)



Clin Chest
 Med. 2019 Jul
 6;40(3):545–
 560.
 doi: [10.1016/j.
 ccm.2019.05.0
 03](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.003)

Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease subtypes. **(A) Usual interstitial pneumonia** with characteristic basilar-predominant honeycombing (solid arrow) and subpleural reticulation with traction bronchiectasis. **(B) Non-specific interstitial pneumonia** discernible by relatively symmetric subpleural ground glass opacities with immediate subpleural sparing (arrowheads). **(C) Cryptogenic organizing pneumonia** with bilateral mid-to-lower lung predominate consolidative opacities in a peripheral and peribronchovascular distribution (dashed arrows). **(D) Lymphocytic interstitial pneumonia** marked by scattered thin-walled cysts (double arrow) and ground-glass opacification.

RA-ILD

- **Tünetek:** száraz köhögés, (terhelési) dyspnoe, csökkent fizikai terhelhetőség, ritkábban: mellkasi fájdalom, produktív köhögés. Lehet tünetmentes!
Fizikális vizsgálat: crepitatio a tüdőbasisokon (tépőzár szerű hallgatási hang), köhögés a tüdő vizsgálatakor
- **Tüdőgondozó, tüdőgyógyászat szakrendelés:** légzésfunctio, diffúziós kapacitás (DLCO)
- **ILD Team:** pulmonológus, reumatológus, immunológus, radiológus, patológus
- Kulcsszerep a diagnózisban: **mellkasi HRCT**

Reumatológus szerepe: tünetek felismerése, kockázat mérlegelése, betegirányítás (tüdőgyógyászat/ILD Team)

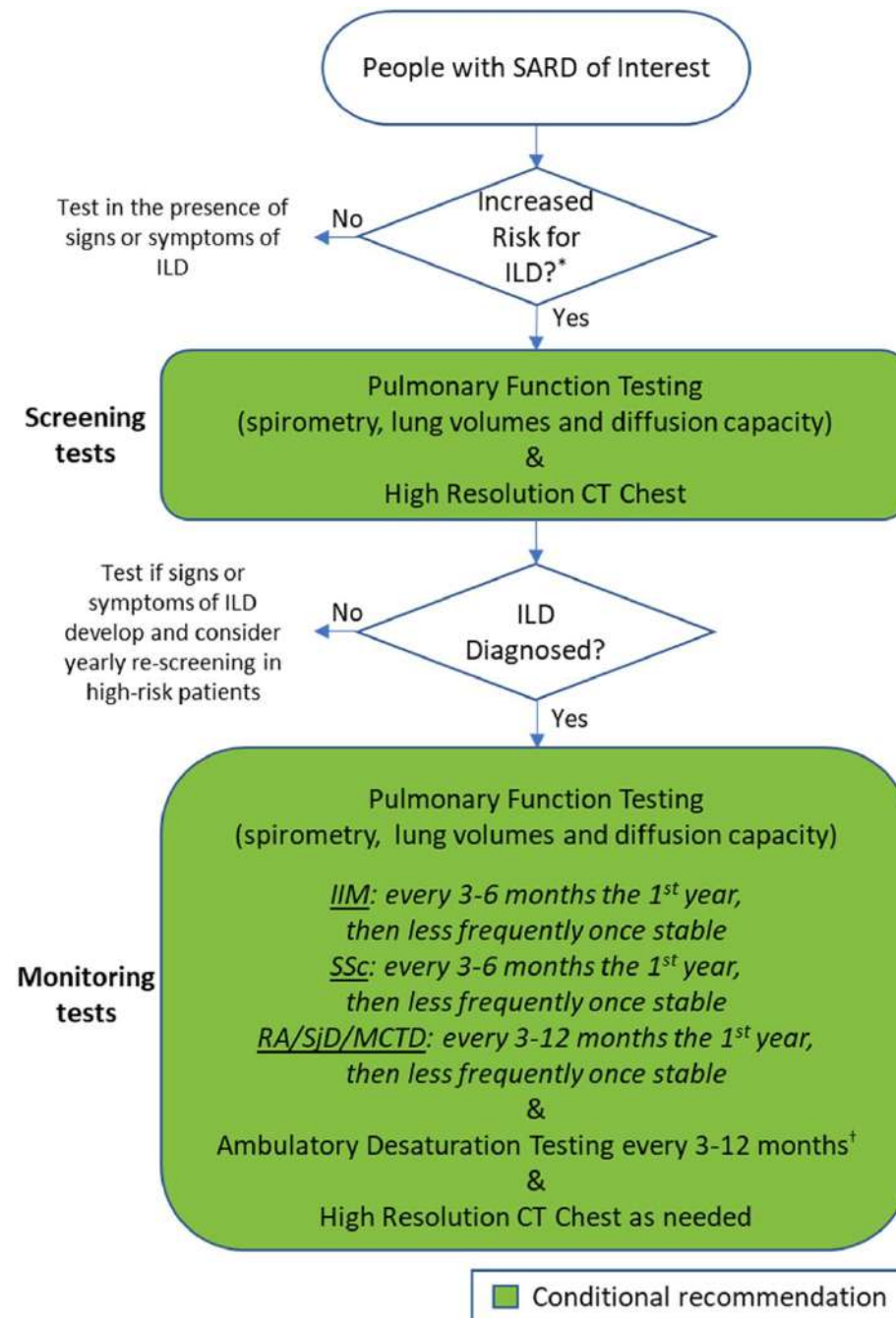
2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases

Sindhu R. Johnson,^{11*} Elana J. Bernstein,^{2*} Marcy B. Bolster,³ Jonathan H. Chung,⁴ Sonye K. Danoff,⁵ Michael D. George,⁶ Dinesh Khanna,⁷ Gordon Guyatt,⁸ Reza D. Mirza,⁸ Rohit Aggarwal,⁹ Aberdeen Allen Jr,¹⁰ Shervin Assassi,¹¹ Lenore Buckley,¹² Hassan A. Chami,⁵ Douglas S. Corwin,¹³ Paul F. Dellaripa,¹⁴ Robyn T. Domsic,⁹ Tracy J. Doyle,¹⁴ Catherine Marie Falardeau,¹⁵ Tracy M. Frech,¹⁶ Fiona K. Gibbons,³ Monique Hinchcliff,¹² Cheilonda Johnson,⁶ Jeffrey P. Kanne,¹⁷ John S. Kim,¹⁸ Sian Yik Lim,¹⁹ Scott Matson,²⁰ Zsuzsanna H. McMahan,⁵ Samantha J. Merck,²¹ Kiana Nesbitt,²² Mary Beth Scholand,²³ Lee Shapiro,²⁴ Christine D. Sharkey,¹⁷ Ross Summer,²⁵ John Varga,⁷ Anil Warriar,²⁶ Sandeep K. Agarwal,²⁷ Danielle Antin-Ozerkis,¹² Bradford Bemiss,²⁸ Vaidehi Chowdhary,¹² Jane E. Dematte D'Amico,²⁸ Robert Hallowell,³ Alicia M. Hinze,²⁹ Patil A. Injean,³⁰ Nikhil Jiwrajka,⁶ Elena K. Joerns,³¹ Joyce S. Lee,³² Ashima Makol,²⁹ G Justin M. Oldham,⁷ Didem Saygin,⁹ Kimberly Showalte
Jeffrey A. Sparks,¹⁴ Marat Turgunbaev,³⁷ Samera V:

2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases

Sindhu R. Johnson,^{11*} Elana J. Bernstein,^{2*} Marcy B. Bolster,³ Jonathan H. Chung,⁴ Sonye K. Danoff,⁵ Michael D. George,⁶ Dinesh Khanna,⁷ Gordon Guyatt,⁸ Reza D. Mirza,⁸ Rohit Aggarwal,⁹ Aberdeen Allen Jr,¹⁰ Shervin Assassi,¹¹ Lenore Buckley,¹² Hassan A. Chami,⁵ Douglas S. Corwin,¹³ Paul F. Dellaripa,¹⁴ Robyn T. Domsic,⁹ Tracy J. Doyle,¹⁴ Catherine Marie Falardeau,¹⁵ Tracy M. Frech,¹⁶ Fiona K. Gibbons,³ Monique Hinchcliff,¹² Cheilonda Johnson,⁶ Jeffrey P. Kanne,¹⁷ John S. Kim,¹⁸ Sian Yik Lim,¹⁹ Scott Matson,²⁰ Zsuzsanna H. McMahan,⁵ Samantha J. Merck,²¹ Kiana Nesbitt,²² Mary Beth Scholand,²³ Lee Shapiro,²⁴ Christine D. Sharkey,¹⁷ Ross Summer,²⁵ John Varga,⁷ Anil Warriar,²⁶ Sandeep K. Agarwal,²⁷ Danielle Antin-Ozerkis,¹² Bradford Bemiss,²⁸ Vaidehi Chowdhary,¹² Jane E. Dematte D'Amico,²⁸ Robert Hallowell,³ Alicia M. Hinze,²⁹ Patil A. Injean,³⁰ Nikhil Jiwrajka,⁶ Elena K. Joerns,³¹ Joyce S. Lee,³² Ashima Makol,²⁹ Gregory C. McDermott,¹⁴ Jake G. Natalini,³³ Justin M. Oldham,⁷ Didem Saygin,⁹ Kimberly Showalter Lakin,³⁴ Namrata Singh,³⁵ Joshua J. Solomon,³⁶ Jeffrey A. Sparks,¹⁴ Marat Turgunbaev,³⁷ Samera Vaseer,³⁸ Amy Turner,³⁷ Stacey Uhl,³⁹ and Ilya Ivlev³⁹

RA-ILD diagnosztika és monitorozás

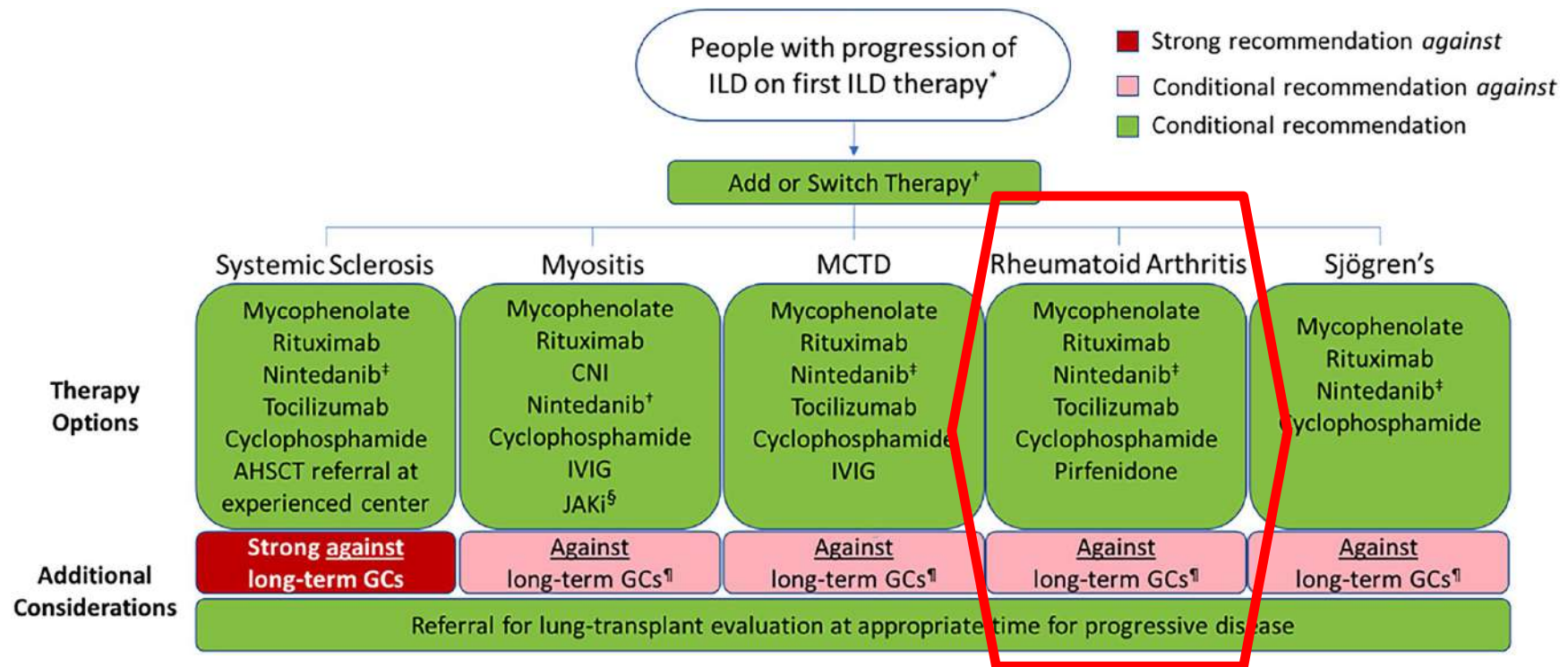


RA-ILD kezelése 1. – immunmoduláns th.

	Systemic Sclerosis	Myositis	MCTD	Rheumatoid Arthritis	Sjögren's
Preferred	Mycophenolate [†] Tocilizumab Rituximab	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab CNI	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab	Mycophenolate [†] Azathioprine Rituximab
Additional options	Cyclophosphamide Nintedanib Azathioprine	JAKi Cyclophosphamide	Tocilizumab Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide
+ Glucocorticoids	Strong recommendation against GCs	Short-term GCs*	Short-term GCs*	Short-term GCs*	Short-term GCs*

■ Strong recommendation *against* ■ Conditional recommendation

RA-ILD kezelése 2. immunmoduláns + antifibrotikus th.



RA DMARD kezelése ILD esetén

Az alábbiak az ILD kezelésére nem javasoltak, mindamellett...

- **leflunomid:** ritka esetben az ILD súlyosbodását okozhatja.
- **MTX:** a már megkezdett terápia folytatható, azonban methotrexate pneumonitis gyanúja esetén – ami ritka - el kell hagyni. A jelenlegi adatok alapján a már fennálló ILD-t nem súlyosbítja.
- **Abatacept:** klinikai vizsgálatok alapján nem súlyosbítja az ILD-t, nem szükséges az elhagyása.
- **TNF- α gátlók:** RA-ban extrapulmonális manifesztációk kezelésére alkalmazható.

ILD centrumok Magyarországon



<https://www.boehringer-ingelheim.com/hu/ild-centrumok/>

Szív- és érrendszeri megbetegedések rheumatoid arthritisben

- RA-s betegek leggyakoribb halálzási oka
- CV mortalitás: 1,5x myocardialis infarctus: 2x
Magasabb a stroke és a perifériás érbetegség rizikója is. 2TDM – hasonló adatok.
- tartósan magas gyulladáshos aktivitás és gyakori fellángolások mellett magasabb a CV rizikó
- az alaphbetegség remissziója esetén minimálisan növekszik a kockázat
- bizonyos antitesteknek (pl. RF, ACPA, antifoszolipid) is szerepük van az atherosclerosis kialakulásában

CV rizikótényezők rheumatoid arthritisben

- **Klasszikus**

- ✓ nem
- ✓ inzulin rezisztencia és DM
- ✓ dyslipidaemia
- ✓ hypertensio
- ✓ dohányzás
- ✓ elhízás
- ✓ mozgásszegény életmód
- ✓ pozitív családi anamnézis
- ✓ genetika



Akcelerált
atherosclerosis

- **Gyulladásos**

- ✓ gyulladásos sejtek és mediátorok (CRP!)
- ✓ autoantitestek és autoimmunitás

- **Kezeléssel összefüggő**

- ✓ NSAID
- ✓ kortikoszteroidok

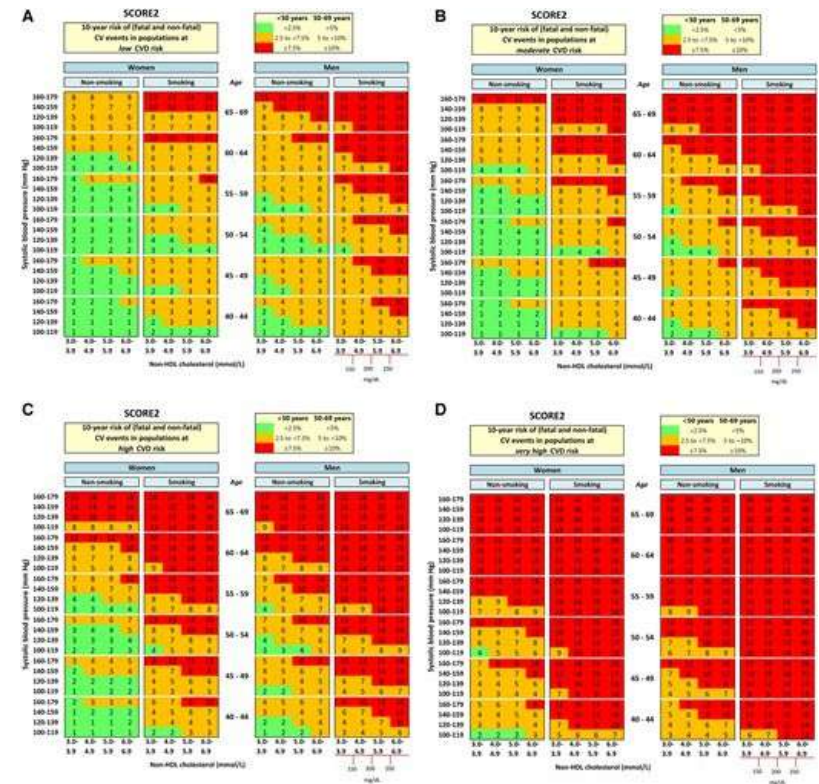
EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update

R Agca,¹ S C Heslinga,¹ S Rollefstad,² M Heslinga,¹ I B McInnes,³ M J L Peters,⁴ T K Kvien,⁵ M Dougados,⁶ H Radner,⁷ F Atzeni,⁸ J Primdahl,^{9,10,11} A Södergren,¹² S Wallberg Jonsson,¹² J van Rompay,¹³ C Zabalán,¹⁴ T R Pedersen,¹⁵ L Jacobsson,^{16,17} K de Vlam,¹⁸ M A Gonzalez-Gay,¹⁹ A G Semb,²⁰ G D Kitas,²¹ Y M Smulders,⁴ Z Szekanecz,²² N Sattar,²³ D P M Symmons,²⁴ M T Nurmohamed²⁵

Általános irányelvek

B. A reumatológusnak gondoskodnia kell arról, hogy a reumatoid arthritisben szenvedőknél elvégezzék a kardiovaszkuláris kockázatelemzést.

1. A betegségaktivitást optimálisan kontrollálni kell
2. CVD kockázat felmérése legalább 5 évente
3. Kockázatértékelés a nemzeti irányelvek alapján, ennek hiányában SCORE modell
4. Összkoleszterin és HDL koleszterin mérése – lehetőleg remisszióban
5. **CVD rizikó modellben 1,5x szorzó használata** >10 éves betegség esetén
6. Tünetmentes atheroscleritikus plakkok szűrése – carotis UH
7. Életmódbeli tanácsok – diéta, mozgás, dohányzás elhagyása
8. CVD rizikó menedzsment a nemzeti iránymutatás alapján
9. NSAID készítmények körültekintő alkalmazása
10. Kortikoszteroidok használatának minimalizálása



Szántó S, Bodnár N, Végh E, Pethő Zs, Szekanez Z: A TNF- α -gátló kezelés hatása a kardiális komorbiditásokra gyulladásos reumatológiai betegségekben. Immunológiai szemle 2023. 2./34-40.

About you

Age (25-84):

Sex: Male Female

Ethnicity:

UK postcode: leave blank if unknown

Postcode:

Clinical information

Smoking status:

Diabetes status:

Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?

Chronic kidney disease (stage 3, 4 or 5)?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Do you have migraines?

Rheumatoid arthritis?

Systemic lupus erythematosus (SLE)?

Severe mental illness?
(this includes schizophrenia, bipolar disorder and moderate/severe depression)

On atypical antipsychotic medication?

Are you on regular steroid tablets?

A diagnosis of or treatment for erectile dysfunction?

Leave blank if unknown

Cholesterol/HDL ratio:

Systolic blood pressure (mmHg):

Standard deviation of at least two most recent systolic blood pressure readings (mmHg):

Body mass index

Height (cm):

Weight (kg):

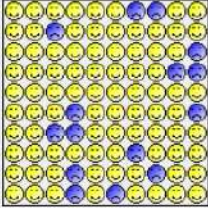
Calculate risk

Your results

Your risk of having a heart attack or stroke within the next 10 years is:

15.1%

In other words, in a crowd of 100 people with the same risk factors as you, 15 are likely to have a heart attack or stroke within the next 10 years.



Risk of a heart attack or stroke

Your score has been calculated using estimated data, as some information was left blank.

Your body mass index was calculated as 27.13 kg/m².

How does your 10-year score compare?

Your score	
Your 10-year QRISK [®] 3 score	15.1%
The score of a healthy person with the same age, sex, and ethnicity*	8.4%
Relative risk**	1.8
Your QRISK [®] 3 Healthy Heart Age***	69

* This is the score of a healthy person of your age, sex and ethnic group, i.e. with no adverse clinical indicators and a cholesterol ratio of 4.0, a stable systolic blood pressure of 125, and BMI of 25.

** Your relative risk is your risk divided by the healthy person's risk.

*** Your QRISK[®]3 Healthy Heart Age is the age at which a healthy person of your sex and ethnicity has your 10-year QRISK[®]3 score.

QRISK[®]3

RA?

SLE?

Tartós szteroid?

25-84 éves korig

<10% alacsony

10-20% közepes

>20% magas rizikó

Italian recommendations on CV risk assessment in RA / F. Cacciapaglia et al.

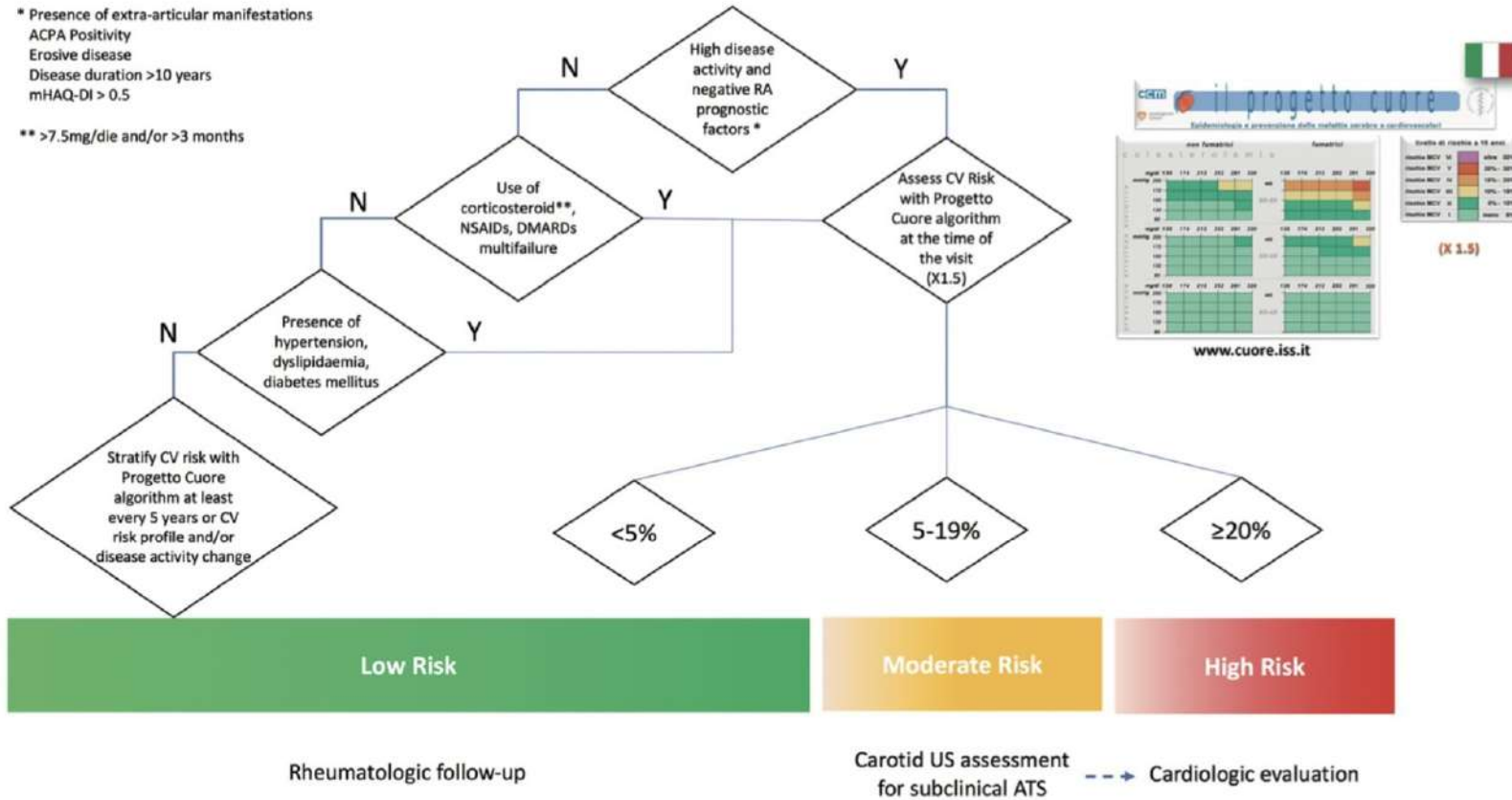
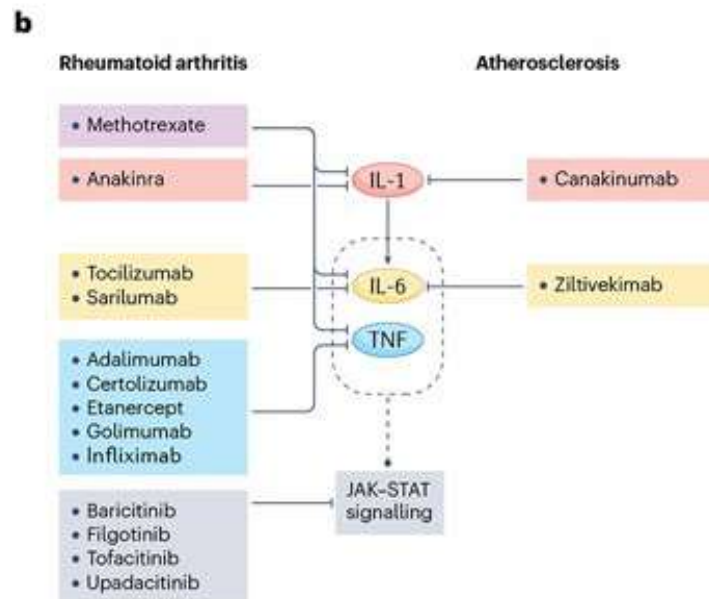
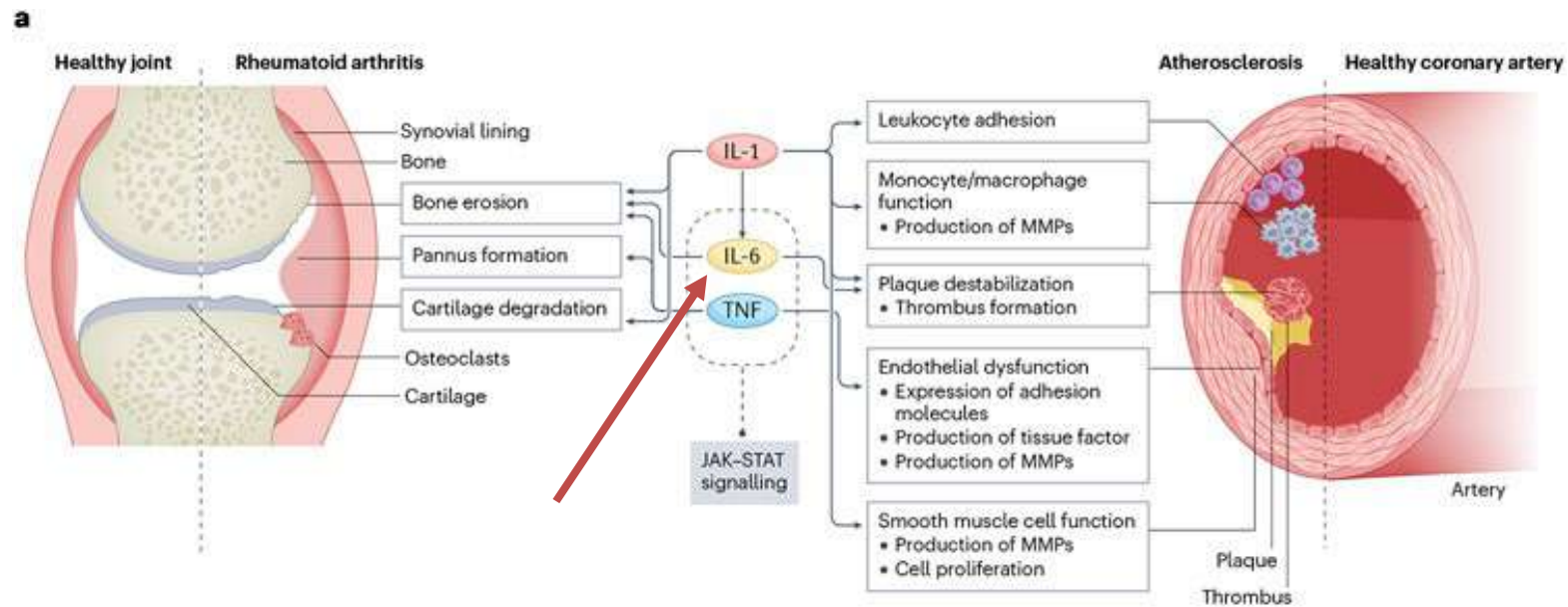


Fig. 1. Recommended algorithm as flowchart for the evaluation of CV risk in RA patients in clinical practice. ACPA: anti-citrullinated peptides antibodies; CV: cardiovascular; DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs; mHAQ-DI: modified Health Assessment Questionnaire Disability Index; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; RA: rheumatoid arthritis.

Cacciapaglia F, Spinelli FR, Erre GL, Gremese E, Manfredi A, Piga M, Sakellariou G, Viapiana O, Atzeni F, Bartoloni E. Italian recommendations for the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a position paper of the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) Study Group of the Italian Society for Rheumatology. Clin Exp Rheumatol. 2023 Sep;41(9):1784-1791. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hyaki6. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36912349.

Proinflammatorikus citokinek – RA és atherosclerosis pathogenezis



Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Jul;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7. Epub 2023 May 25. PMID: 37231248; PMCID: PMC10330911.

DMARD terápia és CV rizikó

- **Methotrexate:** csökkenti a CV rizikót. Bár emeli a homocisztein szintet, visszafordítja a kóros koleszterintranszportot és nem emeli a lipidszinteket.
- **Hydroxicloroquine:** csökkenti a vérsírszinteket, javítja a lipidháztartást.
- **TNF- α gátlók:** csökkentik a CV rizikót, tartósabb kezelés mellett kifejezettebb a hatás. Összességében a TNF- α gátlása 30–70%-kal csökkenti az összes CV esemény, a MI, a stroke és a MACE rizikóját. Brit Reumatársaság biológia therápiás regiszterének eredménye: kedvező therápiás válasz esetén a MI incidenciája jelentősen csökken, szemben a nem reagálókkal.
- **IL-6R gátló tocilizumab:** csökkenti az ASCVD rizikót (ENTRACTE vizsgálat – RA-s populációban)
- **Kostimuláció gátló abatacept:** valószínűleg csökkenti a CV rizikót

Szekanecz Z, Müller G, Kerekes Gy: Kardio-reumatológia: kardiovaszkuláris társbetegségek reumatológiai kórképekben. OTSZ online, 20204.11.15.

Buch MH, Mallat Z, Dweck MR, Tarkin JM, O'Regan DP, Ferreira V, Youngstein T, Plein S. Current understanding and management of cardiovascular involvement in rheumatic immune-mediated inflammatory diseases. Nat Rev Rheumatol. 2024 Oct;20(10):614-634. doi: 10.1038/s41584-024-01149-x. Epub 2024 Sep 2. PMID: 39232242.

JAKi és CV rizikó

- **ORAL Surveillance:** magas kiindulási CV rizikójú RA populáció – napi 2x5 mg tofacitinib numerikusan, de nem szignifikánsan gyakrabban okozott MACE-t, és szignifikánsan gyakrabban eredményezett malignitást, mint a TNFi bDMARD-ok
- **JAKi integrált biztonságossági elemzések:** nem fokozódott a MACE, VTE, malignitás rizikója a bDMARD szerekkel szemben – az elemzésekből kizárták a társbetegségekkel rendelkező betegeket
- **EMA 2022.:** ...JAKi-t csak akkor javasolt alkalmazni 65 éves vagy idősebb, korábban vagy tartósan dohányzó, az ASCVD szempontjából pozitív anamnézisű és/vagy egyéb CV rizikótényezővel rendelkező, valamint daganat-rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, ha más eljárás nem érhető el. Ismert VTE-rizikótényezők esetén óvatosan szabad alkalmazni.
- **EMA 2023.:** alacsonyabb (napi 2 mg) baricitinib dózis javasolt magasabb CV, VTE és daganatrizikó esetén
- **EULAR 2023.:** JAKi-k alkalmazhatók, de a fennálló rizikótényezőket figyelembe kell venni.

Infekciók rheumatoid arthritisben

- elsősorban bakteriális eredet - légúti, UTI, tbc, sepsis
- fokozott kockázat a védőoltásokkal megelőzhető infekciók szempontjából is: influenza, Pneumococcus, herpes zoster, humán papilloma vírus

Kockázatot jelent:

- ✓ férfi nem,
- ✓ magasabb életkor
- ✓ hosszabb ideje fennálló RA
- ✓ alacsony iskolázottság
- ✓ rossz anyagi helyzet
- ✓ alultáplált betegek vagy magas BMI
- ✓ egyéb betegségek fennállása: veseelégtelenség, tüdőbetegség, DM
- ✓ súlyos infekció az anamnézisben
- ✓ magas betegségaktivitás

Védőoltások – általános megfontolások

- fokozott kockázat infekciók szempontjából – alapbetegség, komorbiditás, immunszuppresszív kezelés (GCs, DMARD)
- a fertőzések egy része védőoltásokkal megelőzhető
- lehetőség szerint alacsony betegségaktivitás/ remissio ideje alatt
- optimális időzítés: az immunszuppresszív terápia megkezdése előtt – az adekvát kezelés nem késhet!



- **alapvetően a gondozó reumatológus feladata** a háziorvossal szoros együttműködésben, szükség esetén infektológus bevonásával (EULAR 20219.)

Védőoltások

A legfontosabb védőoltások:

- ✓ **szezonális influenza**
- ✓ **tüdőgyulladás - Pneumococcus**
- ✓ **HAV, HBV**
- ✓ **Herpes zoster:** betegségasszociált rizikó, >50 év életkori rizikó, egyes gyógyszerek mellett – TNF α , JAKi, szteroid. Csökkenti a postherpeses neuralgia előfordulását, illetve lerövidíti az időtartamát.
- ✓ **aktuális járványügyi helyzetben: COVID-19 és szamárköhögés elleni ismétlő oltások**

Műtét előtti gyógyszer módosítás

ACR 2022. – elektív ortopédiai műtéti beavatkozás esetén

Nem szükséges a gyógyszer perioperatív felfüggesztése:

- methotrexat
- sulfasalazin
- hydroxychloroquin
- leflunomid

Műtét előtti gyógyszer módosítás: bDMARD, tsDMARD

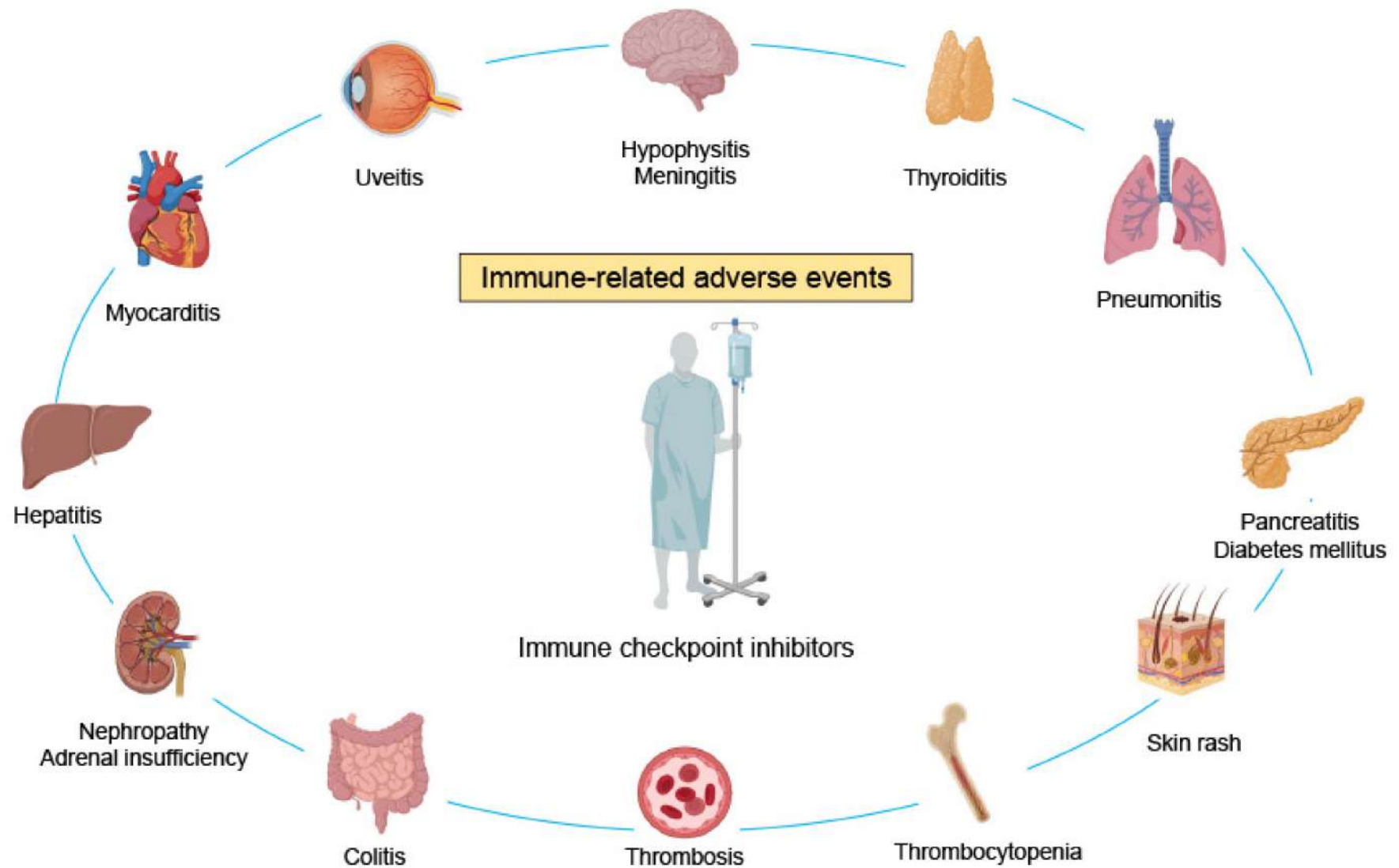
Hatóanyag	Adagolás	A műtét javasolt időpontja az utolsó gyógyszerbeadás után:
Infliximab (Zessly)	4-8 hetente iv.	5. vagy 9. hét
Adalimumab (Amgevita, Hukyndra, Hyrimoz, Yuflyma)	2 hetente sc.	3. hét
Etanercept (Enbrel, Erelzi)	hetente sc.	2. hét
Golimumab (Simponi)	4 hetente sc.	5. hét
Certolizumab (Cimzia)	2 hetente	3. hét
Tocilizumab (Roactemra)	hetente sc. / 4 hetente iv.	2. hét vagy 5. hét
Abatacept (Orencia)	hetente sc. / 4 hetente iv.	3. vagy 5. hét
Rituximab (Ruxience)	6 havonta 2 inf. 2 hét eltéréssel	7. hónap
Baricitinib (Olumiant)	naponta p. o.	4. nap
Tofacitinib (Xeljanz)	naponta / napi 2x p. o.	4. nap
Upadacitinib (Rinvoq)	naponta p. o.	4. nap

Mikor lehet újrakezdeni?

- a seb egyértelműen gyógyul
- varratok / kapcsok eltávolítása megtörtént
- nincs duzzanat, bőrpír, váladékozás vagy egyéb gyulladásra utaló jel
- általában 14 nap

Reumatológia és onkológia – immunellenőrző pont gátlók immunkapcsolt mellékhatásai

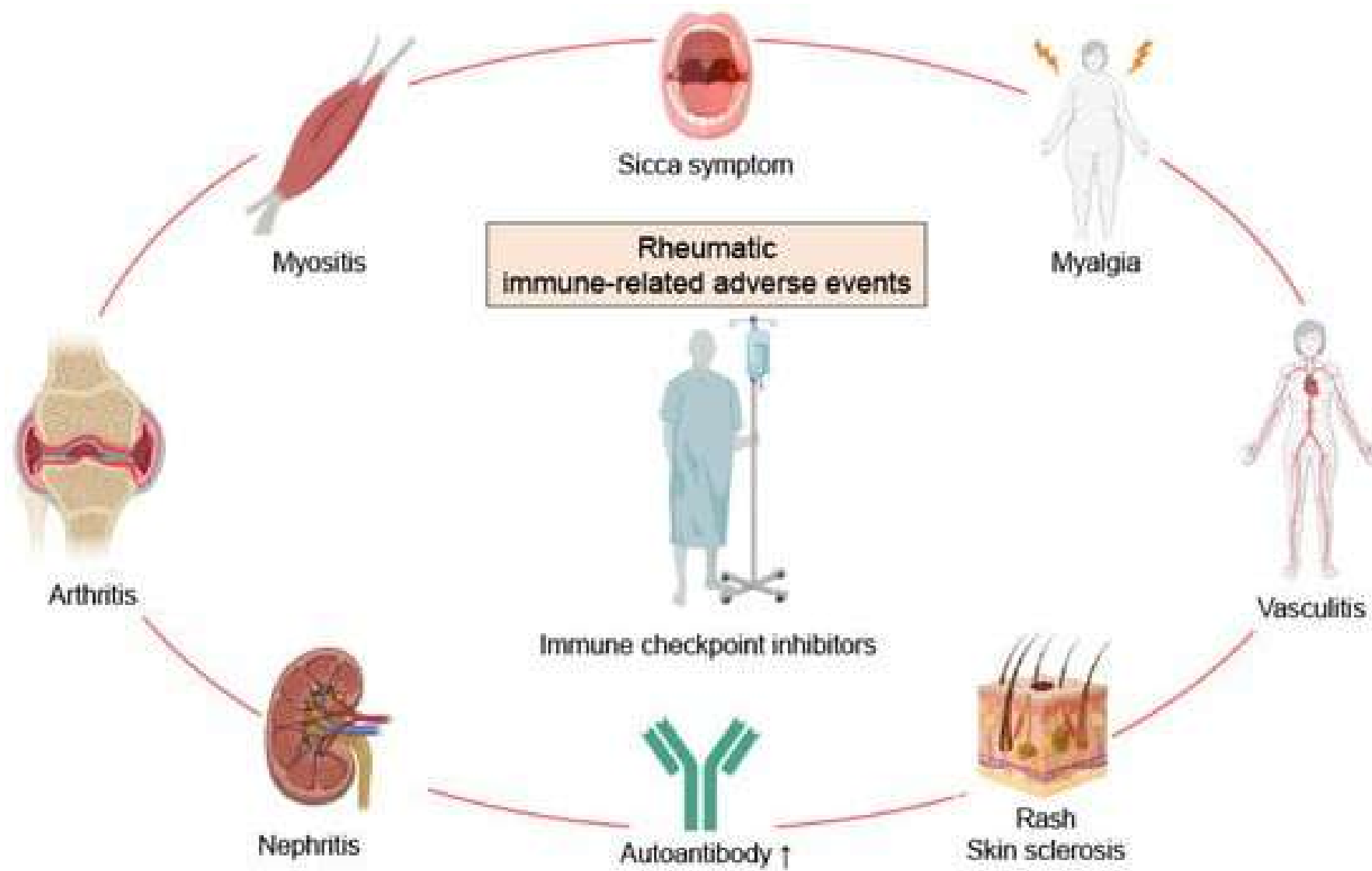
- az immun checkpoint inhibitorok (ICI) az onkológiában alkalmazott immunterápiás kezelések
- legelőször malignus melanomában alkalmazták, majd egyre több területen: gyomor, nyelőcső, colorectalis, vese, tüdő, emlő tumor
- A T-sejtek aktiválásával érik el a tumorelles hatást
- anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), anti-programmed cell death protein-1 (PD-1), and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) antitestek
- EULAR 2020.



Dang, Q.M.; Watanabe, R.; Shiomi, M.; Fukumoto, K.; Nobashi, T.W.; Okano, T.; Yamada, S.; Hashimoto, M. Rheumatic Immune-Related Adverse Events due to Immune Checkpoint Inhibitors—A 2023 Update. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5643. <https://doi.org/10.3390/ijms24065643>

ICI reumatológiai mellékhatásai

- incidencia: 0,4-16%
- tünetek megjelenése: 5-11,2 hónappal a th. megkezdését követően
- leggyakoribb manifesztációk: **arthralgia, arthritis (polyarthritis/oligoarthritis), myalgia, myositis**
- vasculitis, polymyalgia rheumatica, sicca tünetek, psoriasis vagy scleroderma-szerű bőrtünetek, lupus-szerű tünetek (bőrtünet, nephritis)
- specifikus antitestek többnyire negatívak, diagnosztikus kritériumoknak nem mindig felel meg
- általában enyhe vagy közepesen súlyos tünetek
- metastasis, paraneoplasia?



Dang, Q.M.; Watanabe, R.; Shiomi, M.; Fukumoto, K.; Nobashi, T.W.; Okano, T.; Yamada, S.; Hashimoto, M. Rheumatic Immune-Related Adverse Events due to Immune Checkpoint Inhibitors—A 2023 Update. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5643. <https://doi.org/10.3390/ijms24065643>

Kezelés

- szoros együttműködés az onkológussal
- NSAID készítmények
- kortikoszteroidok
- csDMARD – pl. methotrexat
- bDMARD: TNF- α gátlók, IL-6 gátlók
- JAKi: nem javasolt!

Összefoglalás

- A rheumatoid arthritises betegek kezelése és gondozása komplex feladat
- A T2T mellett fontos az **extraartikuláris manifesztációk és komorbiditások** felismerése
- Intersticiális tüdőbetegség
- Kardiovaszkuláris rizikó
- Védőoltások
- Onkológia és reumatológia

Köszönöm a figyelmet!

