

Újdonságok a spondyloartrhritisek klinikumában és kezelésében

Újdonságok a Reumatológia, Immunológia és
Fizioterápia területén

2018. 01. 25. Szeged

Keszthelyi Péter, BMKK Gyula Reumatológiai Osztály

Újdonságok

- **Nomenklatúra-immár többedszer**
- Diagnosztikai eljárások-van egyáltalán újdonság ?
- Gondozás,követés-a fellobbbanás definíciója
- Terápia:új célpontok és utak.
- Biológiai terápia=progressziógátló hatás ?

Nomenklatúra

- Spondyloarthritis
- Spondylitis
- Bechterew betegség
- SNSA



Az ASAS spondyloarthritis (SpA) klasszifikációs kritériumai

Olyan betegnél, akinél ≥ 3 hónapja derékfájás áll fenn és a panaszok kezdete < 45 év

Sacroileitis képpalkotóval és $1 \geq$ SpA tünet

VAGY

HLA-B27 és ≥ 2 másik SpA tünet

SpA tünetek:

- gyulladásszerű derékfájdalom
- enthesitis (sarok)
- uveitis
- dactylitis
- psoriasis
- Crohn betegség/colitis ulcerosa
- jó terápiás válasz NSAID-re
- családi anamnézisben SpA
- HLA-B27
- emelkedett CRP

Olyan betegnél, akinek CSAK perifériás tünete van

Arthritis vagy enthesitis vagy dactylitis és

≥ 1 SpA tünet:

- uveitis
- psoriasis
- Crohn betegség/colitis ulcerosa
- megelőző fertőzés
- HLA-B27
- sacroileitis képpalkotóval

VAGY

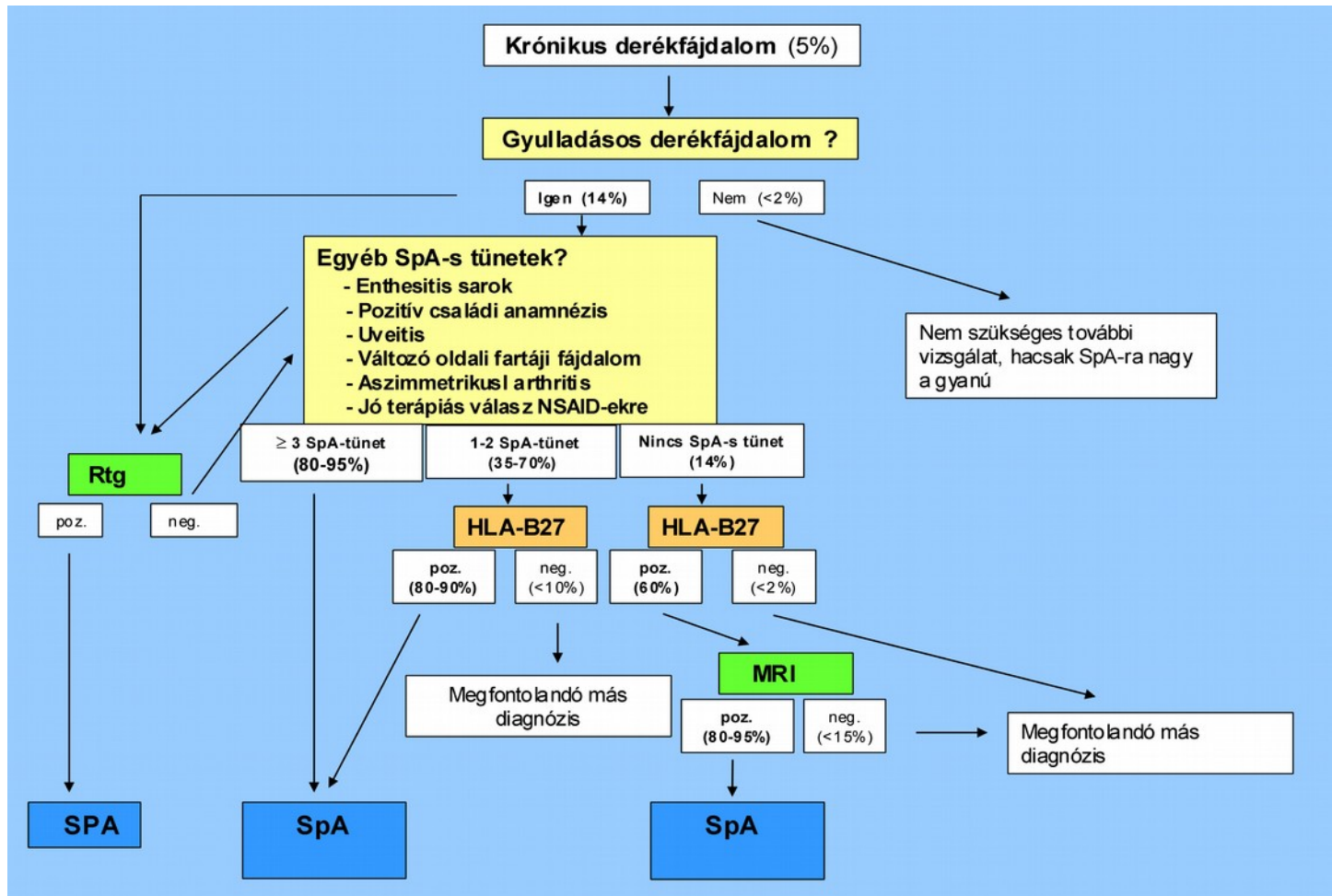
≥ 2 másik SpA tünet:

- arthritis
- enthesitis
- dactylitis
- gyulladásszerű derékfájdalom
- családi anamnézisben SpA

Újdonságok

- Nomenklatúra-immár többedszer
- **Diagnosztikai eljárások-van egyáltalán újdonság ?**
- Gondozás,követés:a fellobbbanás definíciója
- Terápia:új célpontok és utak.
- Biológiai terápia=progressziógátló hatás ?

Az axiális spondyloarthritis diagnosztikai algoritmus



A százalékok a valószínűség esélyét mutatják.

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis. 2004;63:535-43 nyomán (engedéllyel)

Diagnosztika

- Hagyományos rtg
- UH
- CT
- MR

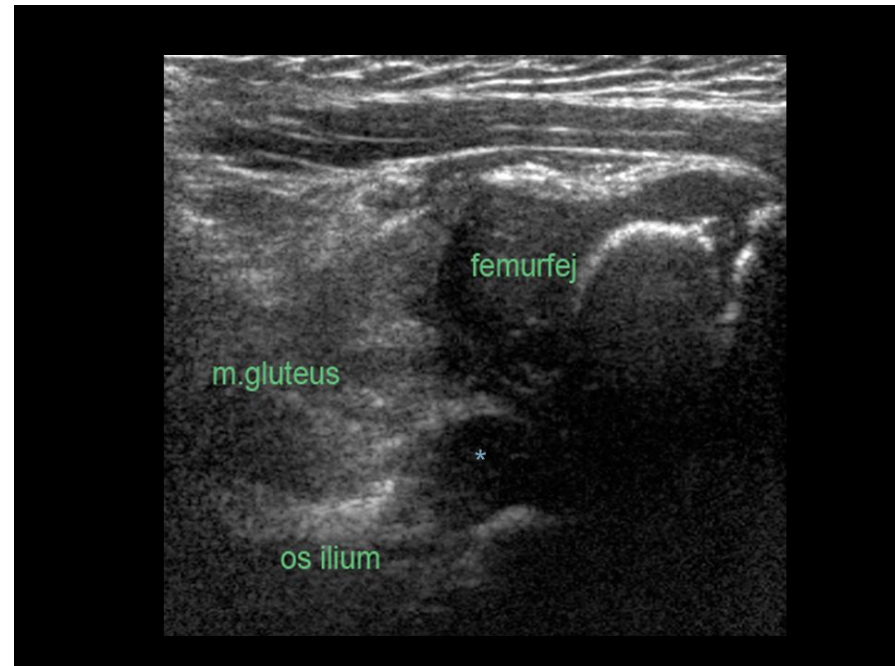
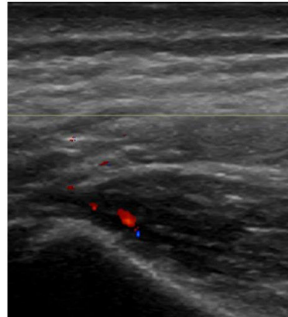
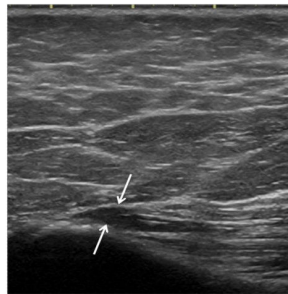
Rtg

- Alapvizsgálat
- Non-radiographiás axiális spa:
- Biológiai terápia korlátozása



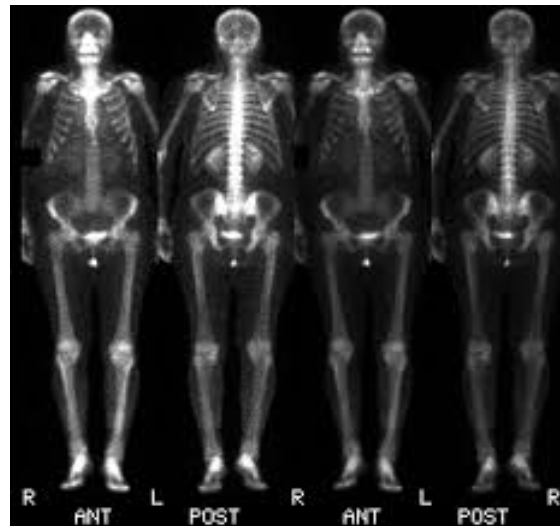
UH

- Speciális esetekben(enthesisiek,csípő,!)
- Képzett szakember !
- Standartizálás !



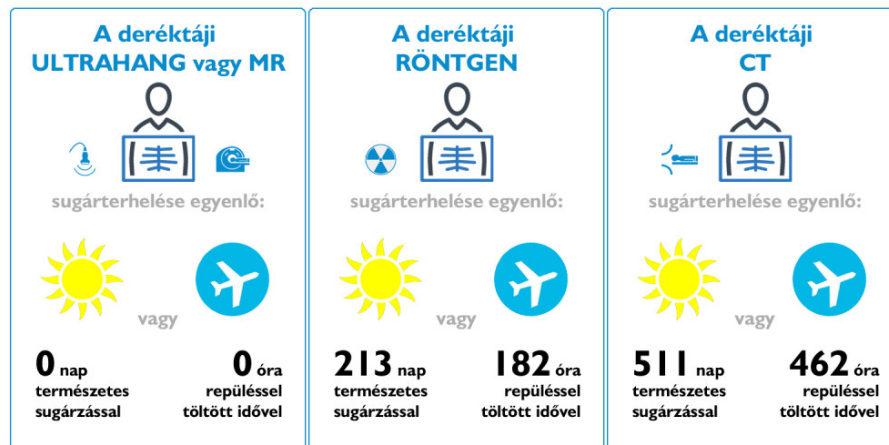
Csontizotóp

- Nem ajánlott vizsgálat



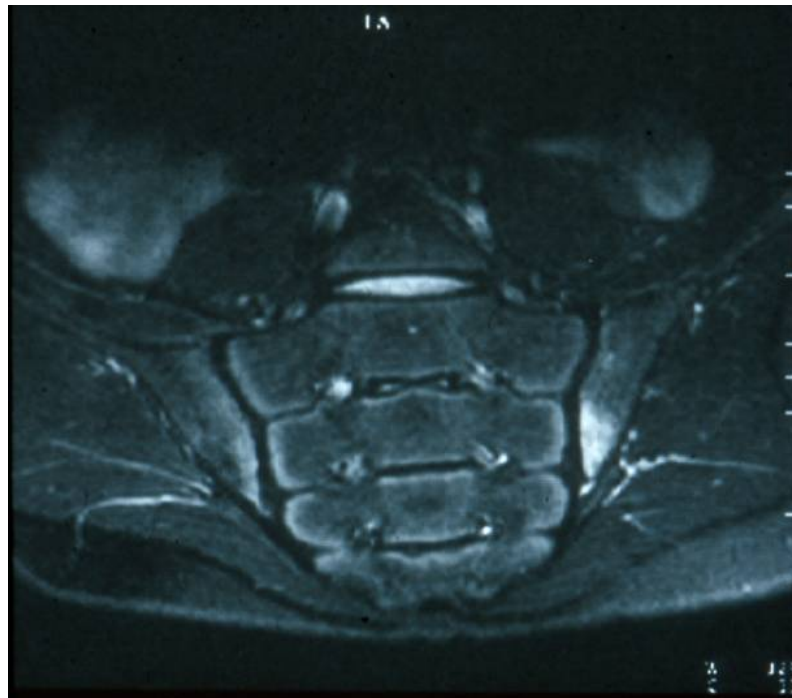
CT

- Nem használandó
- **Sugárterhelés elfogadhatatlanul magas-**
- low radiation CT-strukturális elváltozások korai kimutatása ?



MR

- Korai funkcionális diagnosztika eszköze
- STIR diagnosztika
- Alkalmas-e a betegség aktivitásának mérésére.



Újdonságok

- Nomenklatúra-immár többedszer
- Diagnosztikai eljárások-van egyáltalán újdonság ?
- **Gondozás,követés-a fellobbanás definíciója**
- Terápia:új célpontok és utak.
- Biológiai terápia=progressziógátló hatás ?

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

ASDAS kiszámolásához szükséges paraméterek

- Hátfájás(BASDAI 2.kérdés)
- Beteg globális véleménye
- Perifériás fájdalom/gyulladás(BASDAI 3.kérdés)
- Reggeli gerincmerevség időtartama (BASDAI 6.kérdés)
- CRP mg/l vagy We

ASDAS állapot index határértékei

- $< 1,3$ inaktív betegség
- $1,3-2,1$ enyhe betegségaktivitás
- $2,1-3,5$ erős betegségaktivitás
- $>3,5$ nagyon erős betegségaktivitás

Követés –a fellobbbanás („flare”)definíciója

- 1 egység rosszabbodás az ASDAS-ban
- Kb.20egység BASDAI-rosszabbodás

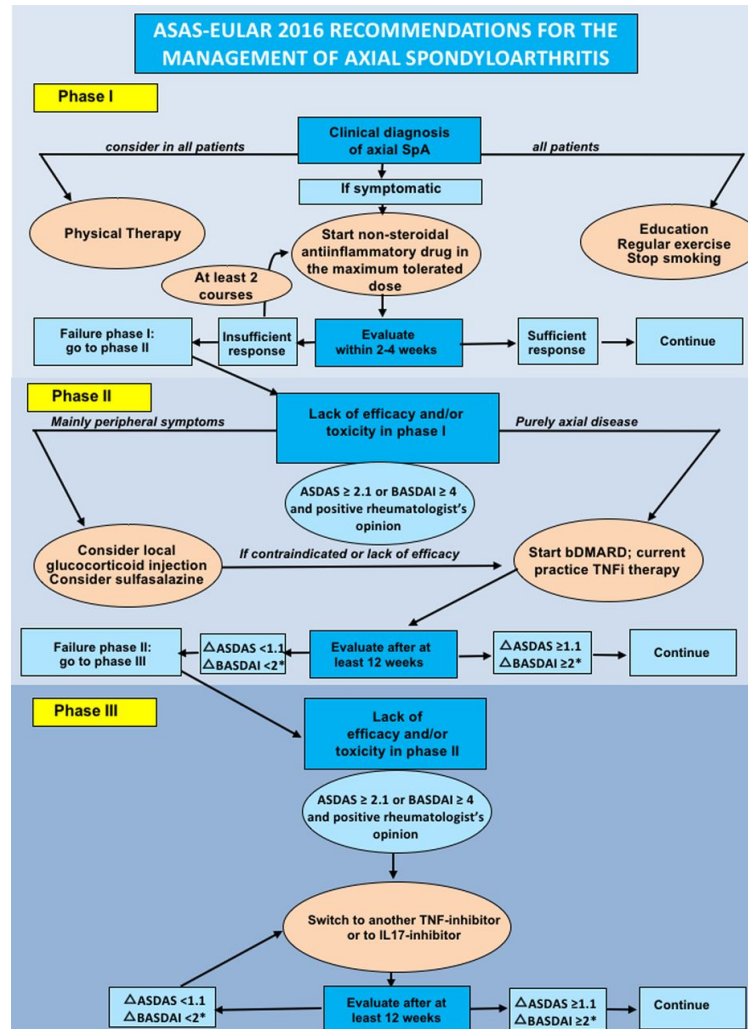
Újdonságok

- Nomenklatúra-immár többedszer
- Diagnosztikai eljárások-van egyáltalán újdonság ?
- Gondozás,követés-a fellobbbanás definíciója
- **Terápia:új célpontok és utak.**
- Biológiai terápia=progressziógátló hatás ?

IL-17 gátlás

- Secukinumab:aktív SPA amely nem reagál a hagyományos kezelésre
- Adagolás:150 mg sc. 0,1; 2; 3; és 4. héten majd havonta
- Szűrés:hasonlóan a TNF alfa gátlóknál
- Ixekizumab: rad-axSpA, non rad-axSpa-ban, klinikai vizsgálatok jelenleg folyamatban

Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis.



Désirée van der Heijde et al. Ann Rheum Dis
doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770

Újdonságok

- Nomenklatúra-immár többedszer
- Diagnosztikai eljárások-van egyáltalán újdonság ?
- Gondozás,követés-a fellobbbanás definíciója
- Terápia:új célpontok és utak.
- **Biológiai terápia=progressziógátló hatás ?**

Arthritis psoriatica:

gyakran fel nem ismert betegség?

A pikkelysömör prevalenciája az
átlagnépességben: 2–3%¹

Az ízületi gyulladás prevalenciája a
pikkelysömörös betegek között: 20–30%¹

A AP várható globális prevalenciája:
0,3–0,6%

Előfordulhat, hogy az AP-t nem ismerik fel!

¹Gladman DD, és mtsai. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. II):ii14–ii17.

Diagnosztikus vagy klasszifikációs kritériumok?

- Diagnosztikus kritériumok **hiányában** a reumatológiában gyakori jelenség, hogy a **klinikus klasszifikációs kritériumokat** hív segítségül a **diagnózis megállapításához**
 - Ennek oka, hogy a klasszifikációs és a diagnosztikus kritériumok gyakran **ugyanazokat a a klinikai, laboratóriumi vagy képalkotó paramétereket** alkalmazzák
- A klasszifikációs kritériumok diagnosztikus kritériumként történő alkalmazása ugyanakkor diagnosztikus tévedéshez vezethet
 - **A diagnózis a klinikus véleményén alapszik!**

Az AP meghatározása

- Az arthritis psoriatica (AP) a spondyloarthritisek azon formája, melyben a **gerinc vagy a perifériás ízületek gyulladása psoriasis**hoz társul.
 - Többnyire a bőrtünetek jelentkeznek elsőként (75%), 15%-ban párhuzamos indulás, 10%-ban először az ízületi tünetek jelentkeznek
- Jellegzetes klinikai tünetei miatt **önálló entitás**, mely felléphet a psoriasis kialakulása előtt is (arthritis psoriatica sine psoriase).
- **Osztályozására számos klasszifikációs kritérium létezik**
- *Nemzetközileg elfogadott* és kiterjedten alkalmazott **diagnosztikai kritériumai nincsenek**

AP: számos klasszifikációs rendszer létezik

Néhány származik csupán valódi betegcsoportok adataiból

1. **Moll és Wright (1973.) – „eredeti” meghatározás**
2. **Bennett (1979.)**
3. **Vasey (1984.)**
4. **Gladman (1987.)**
5. **ESSG PsA (1991.)**
6. **McGonagle (1999.)**
7. **Fournié (1999.)**
8. **CASPAR (2006.)**
9. **ASAS perifériás SpA (2010.)**

A CASPAR „előnyei”:

- Részletesen felsorolja a legtipikusabb klinikai tüneteket ->
 - Segíthet a mindennapi diagnosztikában is
 - Figyelembe veszi a pozitív családi anamézist*
 - RF pozitív betegek esetében is alkalmazható*
 - Leginkább szenzitív az összes közül (kevés álnegatív eset)*
- RFSZK 2011-es irányelvek szerint is alkalmazható

A perifériás spondylarthritisek ASAS-f. klasszifikációs kritériumai

Arthritis VAGY enthesitis VAGY dactylitis

ÉS

legalább 1 SpA tünet:

- psoriasis
- gyulladósos bélbetegség (Crohn/UC)
- megelőző fertőzés
- HLA-B27
- uveitis
- sacroileitis képalkotóval (rtg. vagy MRI)

VAGY

legalább 2 egyéb SpA tünet:

- arthritis
- enthesitis
- dactylitis
- gyulladósos derékfájdalom (kórelőzményben)
- családi anamnézisben SpA

CASPAR kritériumok

(CLASSification Criteria for Psoriatic Arthritis)

(csak reumatológusoknak !)

Az AP CASPAR* kritériumok teljesüléséhez a betegnek gyulladós ízületi betegségének (perifériás, gerinc vagy enthesitis) és legalább 3 pontjának kell lennie az alábbiakból:

Kritérium	Pont
1. Psoriasisra utaló bizonyíték (csak egy érték választható!) Psoriasis aktuálisan (reumatológus/dermatológus) vagy Anamnesztikus psoriasis (betegtől vagy bármely képzett eü. szakembertől) vagy Psoriasis a családi anamnézisben (első vagy másdofokú rokon, a beteg beszámolója alapján)	 2 1 1
2. Psoriaticus körömelváltozás Pöttyözöttség, onycholysis, hyperkeratosis (az aktuális klinikai vizsgálat során)	1
3. Negatív reuma faktor teszt (ELISA/nefelometria, helyi labor normálértékei alapján)	1
4. Dactylitis (csak egy érték választható!) Az egész ujj aktuális duzzanata (reumatológus) vagy Anamnesztikus dactylitis (reumatológus)	 1 1
5. Juxta-articularis új csontképződés radiológiai jelei A kéz-láb röntgenen rosszul elhatárolt csontosodás (osteophyta kivételével)	1

Az AP kezelésének legfontosabb kérdései

- Mikor célszerű megkezdeni a csDMARD-ok adását? Mikor kezdjük a kezelést a bDMARD-okkal?¹
 - **aktív betegség:** ≥ 1 érzékeny és gyulladt ízület és/vagy érzékeny enthesis pont, és/vagy dactylitises ízület, és/vagy gyulladásoos hátfájás;
 - **kedvezőtlen prognosztikai tényezők:** >5 aktív ízület; vagy nagyfokú funkcióvesztés a betegség aktivitása miatt; vagy károsodás; vagy korábbi glükokortikoid kezelés.
- csDMARD-ok:
 - metotrexát a legfőbb csDMARD²
 - szintetikus DMARD-ok kombinálása (TICOPA)^{3,4}
- Biológiai gyógyszerek választása
- Glükokortikoidok alkalmazása
 - a betegek $\approx 30\%$ -ában⁵

1. Gossec L, és mtsai. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12.

2. Kingsley GH, és mtsai. *Rheumatology* 2012;51:1368–77.

3. Coates L, és mtsai. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:101.

4. Coates LC, és mtsai. *EULAR* 2014:SAT0406;

5. Zink A, és mtsai. *J Rheumatol* 2006;33:86–90.

Rossz prognózis AP-ban

Az első szakellátás során észlelhető

- Radiológiai elváltozások
- A duzzadt ízületek magas száma
- A megelőző terápiára adott inadekvát válasz

A kezelés célja AP-ban

EULAR 2012-es ajánlások¹

- **Klinikai remisszió: panaszok és tünetek hiánya**
- **Legalább az alacsony betegségaktivitás elérése**

T2T 2013-as ajánlások^{2,3}

- **Remisszió: a gyulladásos betegség számottevő aktivitását jelző klinikai és laboratóriumi bizonyítékok hiánya**
- **Alternatívaként: alacsony/minimális betegségaktivitás elérése**

A gyakorlatban^{4,5}

- **DAS28 szerinti remisszió**
- **A gyulladt ízületek hiánya és a normális CRP alapján megállapított remisszió**
- **A bőrelváltozások enyhítése általában nem elsődleges cél**

1. Gossec L, és mtsai. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12.

2. Smolen JS, és mtsai. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.

3. Schoels M, és mtsai. *Ann Rheum Dis* 2014;73:238–42.

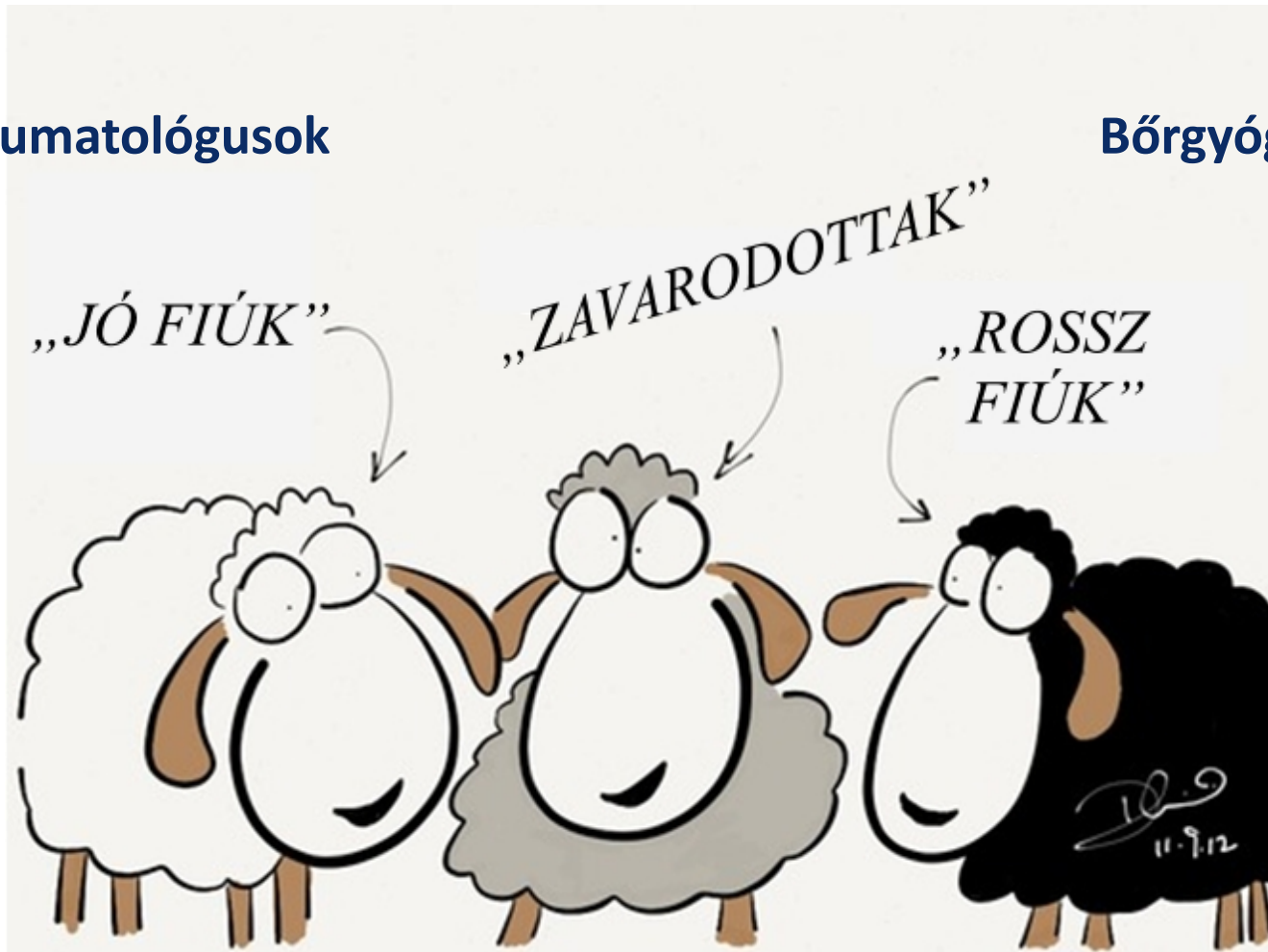
4. Lubrano E, és mtsai. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31
(4 Suppl. 78):S54–S58.

5. Fransen J, és mtsai. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1373–8.

Megoldatlan probléma az AP ellátásban: Ki irányít?

Rheumatológusok

Bőrgyógyászok



AP-ban szenvedő betegek?

EULAR ajánlás PSA kezelésére I.

- A kezelés céljaként a **remisszió**, vagy ennek alternatívájaként az **LDA**, vagy **MDA** elérését kell kitűzni.
- A PSA-ban szenvedő betegek mozgásszervi panaszai és tünetei NSAID-okkal enyhíthetők.
- Perifériás arthritises betegek esetén-különösen, ha magas a duzzadt ízületek száma, jelentős a szerkezeti károsodás és gyulladás is fennáll, magas ESR/CRP, és/vagy klinikai szempontból lényeges extraarticularis manifesztációk észlelhetők, a betegség korai fázisában megfontolandó **CSDMARD**-ok alkalmazása. Jelentős bőrérzettség esetén MTX alkalmazását kell előnyben részesíteni.
- **PSA adjuváns** terápiájaként megfontolandó lokális glükokortikoidok alkalmazása. Szisztémás GC alkalmazása körültekintést igényel, a lehető legkisebb hatásos dózisban alkalmazandó.
- **Perifériás arthritises, legalább egy CSDMARD-ra nem megfelelően reagáló betegek esetében meg kell kezdeni a BDMARD kezelést, rendszerint TNF-alfa inhibitor alkalmazásával.**

EULAR ajánlás PSA kezelésére II.

- **Perifériás arthritises**, legalább egy **CSDMARD**-ra nem megfelelően reagáló betegek esetén, akik számára nem voltak megfelelőek a TNF-alfa gátlók, megfontolandó az IL12/23-, vagy IL-17-függő jelutakra ható BDMARD-ok alkalmazása
- **Perifériás arthritises**, legalább egy **CSDMARD**-ra nem megfelelően reagáló betegek esetében, akik számára nem megfelelőek a BDMARD-pk, megfontolható szintetikus DMARD, pl. PDE4-gátló alkalmazása.
- **Enthesitises** és/vagy **dactylitises** betegek esetében, akik nem kielégítően reagálnak NSAID-ra, vagy lokális GC injekcióra, megfontolandó a BDMARD terápia, amelyet- **a jelenlegi gyakorlat szerint-TNF –alfa gátlókkal végzünk.**
- Döntően **axialis** érintettség esetén, aktív, NSAID-re nem kielégítően reagáló betegségben szenvedőknél megfontolandó a BDMARD terápia-amelyet-**TNF-alfa** gátlóval célszerű végezni.
- **BDMARD-ra nem megfelelően reagáló betegek esetében váltás célszerű egy másik BDMARD-ra beleértve a TNF-alfa gátlók közötti váltást is.**

- **Forgalomban lévők.**
- **TNF-alfa gátlók**
- Etanercept
- Adalimumab
- Infliximab
- Golimumab
- **IL-17 gátlók**
- Secukinumab
- (Ixekizumab)
- **IL12/23 gátlók**
- Ustekinumab
- **Phosphodiesterase-4 gátló**
- apremilast

- **Jövőbeni szerek**
- **Kostimuláció gátlás**
- Abatacept
- B sejt gátlók
- Rituximab
- **IL-6 gátlók**
- Tocilizumab
- Sarilumab
- **Kináz gátlók**
- Janus kináz gátlók
- Tirozin kináz gátlók
- P-38 MAP kináz gátlók



Gyulai Vár