

Szisztémás autoimmun és gyulladásos reumatológiai kórképek diagnosztikája és terápiája

Prof. Dr. Czirják László

(PTE, KK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika)



Mikor merül fel szisztémás autoimmun betegség (kötőszöveti betegség) gyanúja?

- ha ismeretlen eredetű **gyulladás** esetén (tartósan **gyorsult We**, subfebrilitas, láz, egyes kórképekben emelkedett **CRP**)
- **szimmetrikus polyarthrit**
 - Az MCP, PIP és a nagyízületek érintettek
 - a distalis interphalangealis és a gerinc ízületek nem!
- **bőrjelenségek** (dermatitis, vasculitis, livedo reticularis, sclerodactylia, stb.)
- **Raynaud-jelenség**
- proteinuria, haematuria, cylindruria
- **sicca-tünetek** fennállásakor (keratoconjunctivitis sicca, xerophthalmia)
- szimmetrikus proximális végtagizom fájdalom, végtagizom gyengeség
- szervi tünetek szokatlan társulása
- néhány „szokatlan” eltérés
 - polyneuritis, neuropathia
 - ismétlődő arteriás, vénás thrombosisok, ismétlődő abortusok; serositisek
 - sclerodactylia, digitális fekélyek, tüdőfibrosis, arteria pulmonalis hypertonia
 - tartós leukopenia

Szisztémás autoimmun betegségek jellemzése

- Diagnosztikai kritérium tünetek (hány van jelen)
- Klasszifikáció
- A betegség súlyossága a már lezajlott események alapján (súlyos - közepes - mérsékelt - enyhe). Az irreversibilis szervi elváltozások mértéke alapvetően befolyásolja a kezelést!
- A várható prognózis (az eddigi adatok alapján)
- Az aktuális állapot: aktív - inaktív stádium
- Az alkalmazott therápia hatéossága milyen vizsgálatokkal lesz lemérhető

Polyarthritist okozó kórképek

- **Kötőszöveti betegségek (szisztémás autoimmun kórképek)**
 - **rheumatoid arthritis**, **lupus**, primer Sjögren-szindróma, dermatopolymyositis, juvenilis idiopathás arthritis, nem differenciált collagenosis, és egyéb (polyarteritis nodosa, óriássejtes vasculitis, polymyalgia rheumatica, stb.)
- **Infekciók**
 - hepatitis B és C, EBV, CMV, parvovírus B19 infekció, rubeola, tuberculosis, szepikus polyarthritis, akut bakteriális endocarditis,

- **Spondylarthropathiák**
- **Paraneoplasias szindróma**
 - Szolid tumorok, myeloma multiplex, leukaemia
- **Más reumatológiai kórképek**
 - **krónikus köszvény**, kalcium-pirofoszfát-depozíció, **inflammált/erozív osteoarthritis**, sarcoidosis stb.

- Szimmetrikus

- Rheumatoid arthritis, juvenilis idiopathiás arthritis, lupus, MCTD, polymyalgia rheumatica, dermato-polymyositis
- Osteoarthritis
- Vírusos arthritis

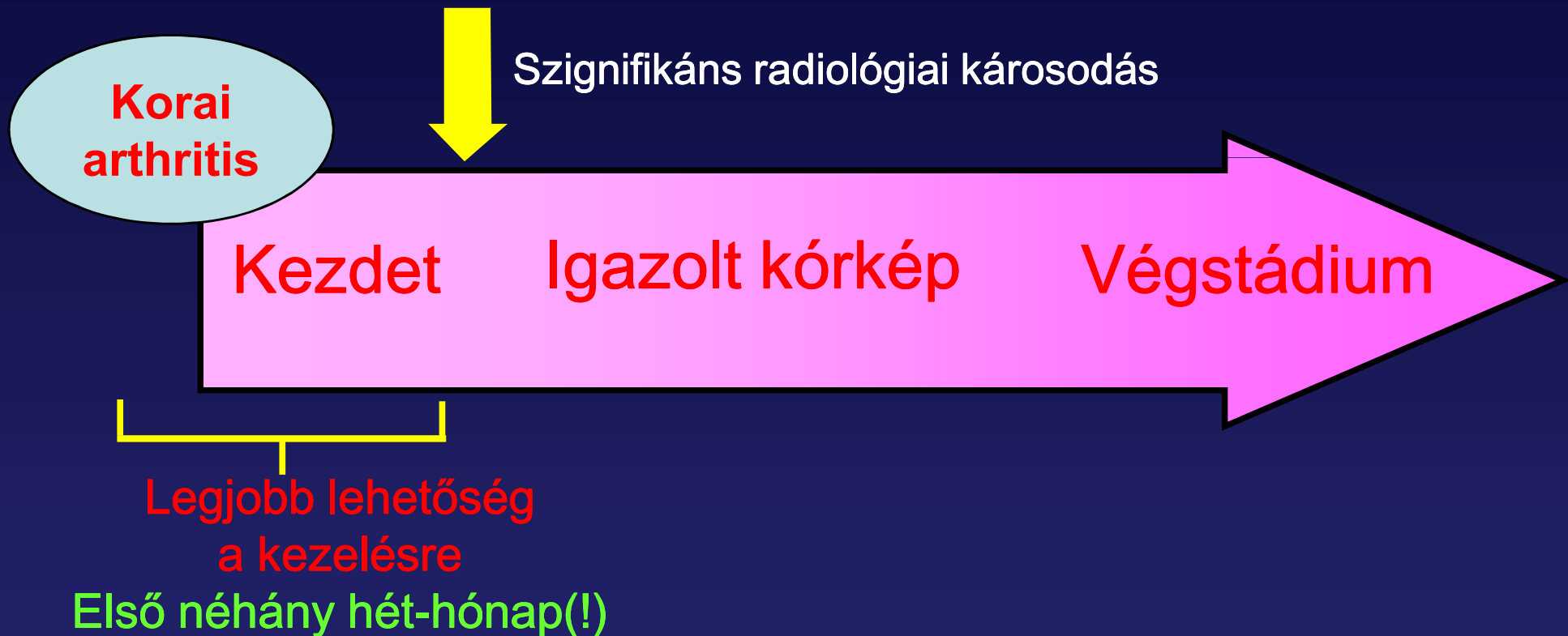
- Aszimmetrikus

- Spondylarthropathiák
- Köszvény
- Bakteriális arthritis
- Lyme kór (késői fázis)

Rheumatoid arthritis – életkilátások - dizabilitás

- Nőkben háromszor gyakoribb
 - A betegség kezdetének csúcsa: ~60 éves kor körül
 - 3–18 évvel csökkenti a várható élettartamot
 - 10 év után: a betegek 50%-a munkaképtelenné válik
 - 20 év után: 90% a dizabilitás aránya
- Ez az újabb terápiás lehetőségek birtokában drámaian javul, ha
 - Idejekorán kezdődik a hagyományos bázisterápiás kezelés, a megfelelő adagban
 - Időben történik a váltás másik szerre nem megfelelő hatásosság esetén
 - Idejekorán kezdődik a biológiai terápiás szerek alkalmazása, amikor ez szakmailag indokolt.

Korai diagnózis, agresszív, korai kezelés RA-ban



- A destruktív eltérések általában korán jelentkeznek
- A rheumatoid arthritisre jellemző elváltozásokat nem szabad megvárni!!
- Kis késedelem (néhány hónap) is nagyon káros!!

Bázisterápia

- **Nem biológiai**

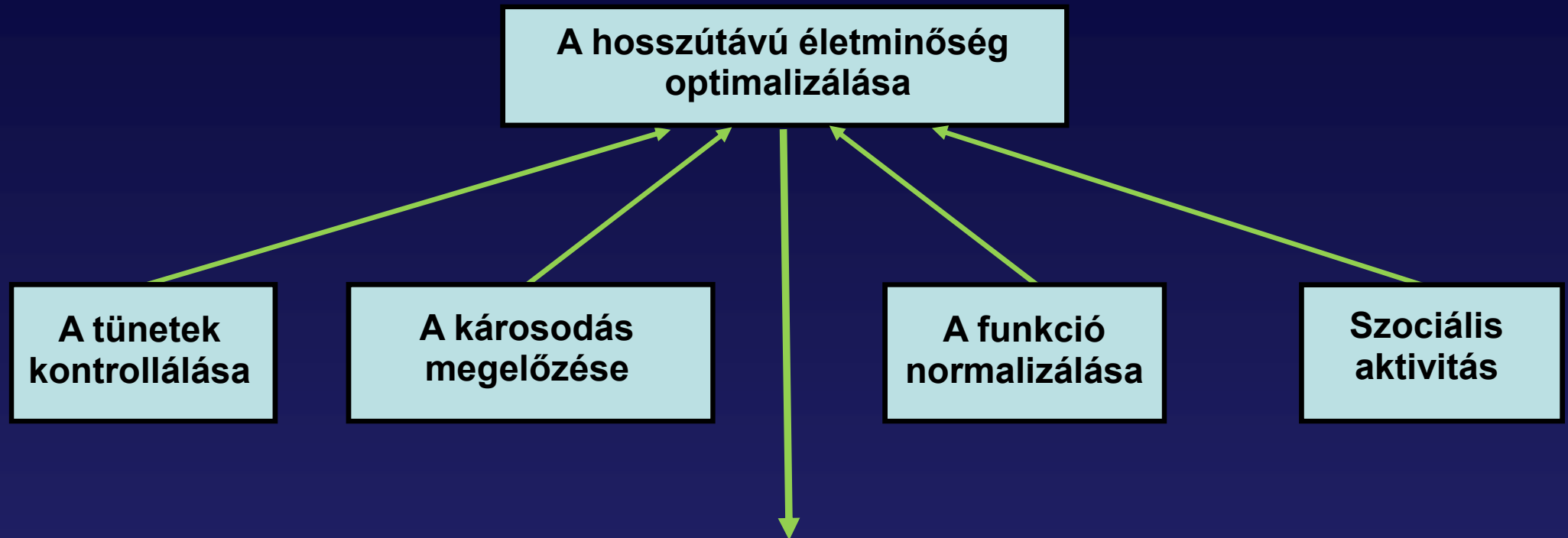
- Metotexat („gold standard”): 15 mg/hét vagy több
- Leflunomid, (és Szulfaszalazin, Delagil)

- **Biológiai**

- TNF gátlók (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab)
- IL-6 receptor antagonist (tocilizumab)
- CD20 - B limfocita ellenes (rituximab)
- Kostimuláció gátlás (abatacept)

Cél: nincs gyulladás – nincs duzzadt, fájdalmas ízület.

Intenzív monitorozás rheumatoid arthritisben



- „Treat to Target” („TTT”) – célirányos kezelés a betegség aktivitás szoros kontrollálása
- Az eddiginél intenzíven monitorozás és a kezelés változtatása
- Remisszióig: legalább 3 havonta (a gyakorlatban 1-3 havonta), majd azután 3-6 havonta

Intenzív monitorozás

- EULAR ajánlás¹
 - “Az arthritis aktivitása 1-3 havonta ellenőrizendő, amíg a remissziót el nem értük”

Radiológiai progresszió megelőzése

**A betegség által okozott terhek
csökkentése**

Komorbiditások hosszútávú megelőzése

Rheumatoid arthritis – kezelési alapelvek

- Alapvető a korai, gyors diagnózis és az azonnali kezelés.
- Bázisterápiás szert gyakorlatilag mindig kell adni, hatásos adagban.
- Gyors bázisterápiás váltás, ha szükséges. A beteg gyorsan továbbutalandó, ha a kezelés nem hatásos.
- A kezelés hatását gondosan mérni kell. Emelkedett CRP, synovitis fizikális jelei: biztosan nem (eléggé) hatásos az alkalmazott bázisterápia.
- Segít a tüneti kezelés és a fizikoterápia is.

Bázisterápiás kezelés

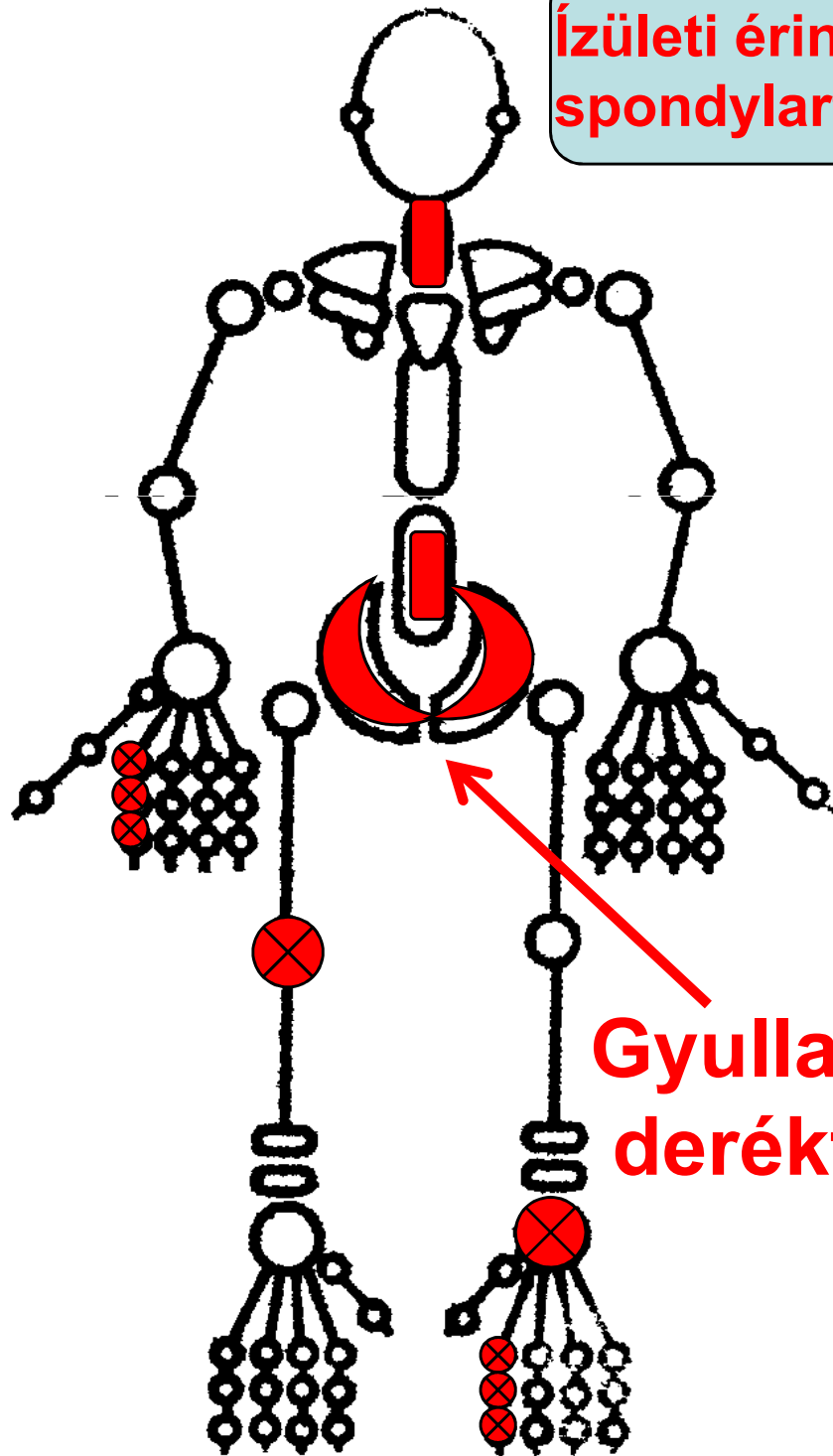
- A beteg körülményeit, a betegségének természetét és a kísérő betegségeket is figyelembe kell venni.
- A **metotrexat** az első választandó szer a kedvező hatékonyság és az alacsony toxicitás miatt
- A beteget tájékoztatni kell, rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés hatékonyságát
- A bázisterápiás kezelés toxicitását rendszeresen ellenőrizni kell!!

Spondylarthropathiák

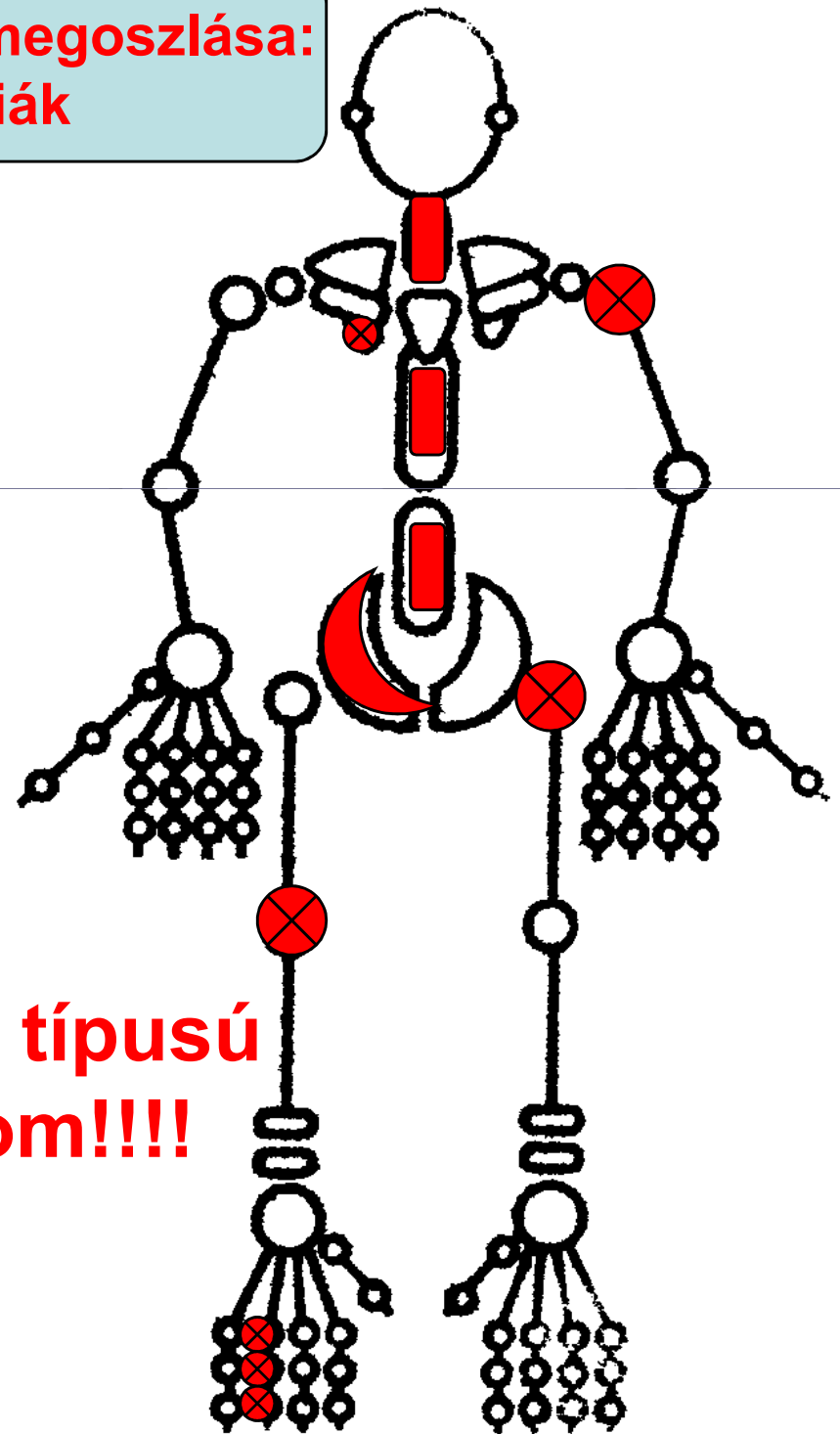
Spondylarthropathiák

- **Éjszakai lumbalis/dorsalis fájdalom** esetén, amit reggeli lumbalis/dorsalis merevség követ legalább 30 percig
- **Perifériás arthritis szindróma** esetén
 - 2-4 gyulladt ízület, főként az alsó végtagi nagyízületek aszimmetrikus érintettségével (térd, boka)
- **Gyulladásra jellemző laboratóriumi, illetve klinikai tünetek**

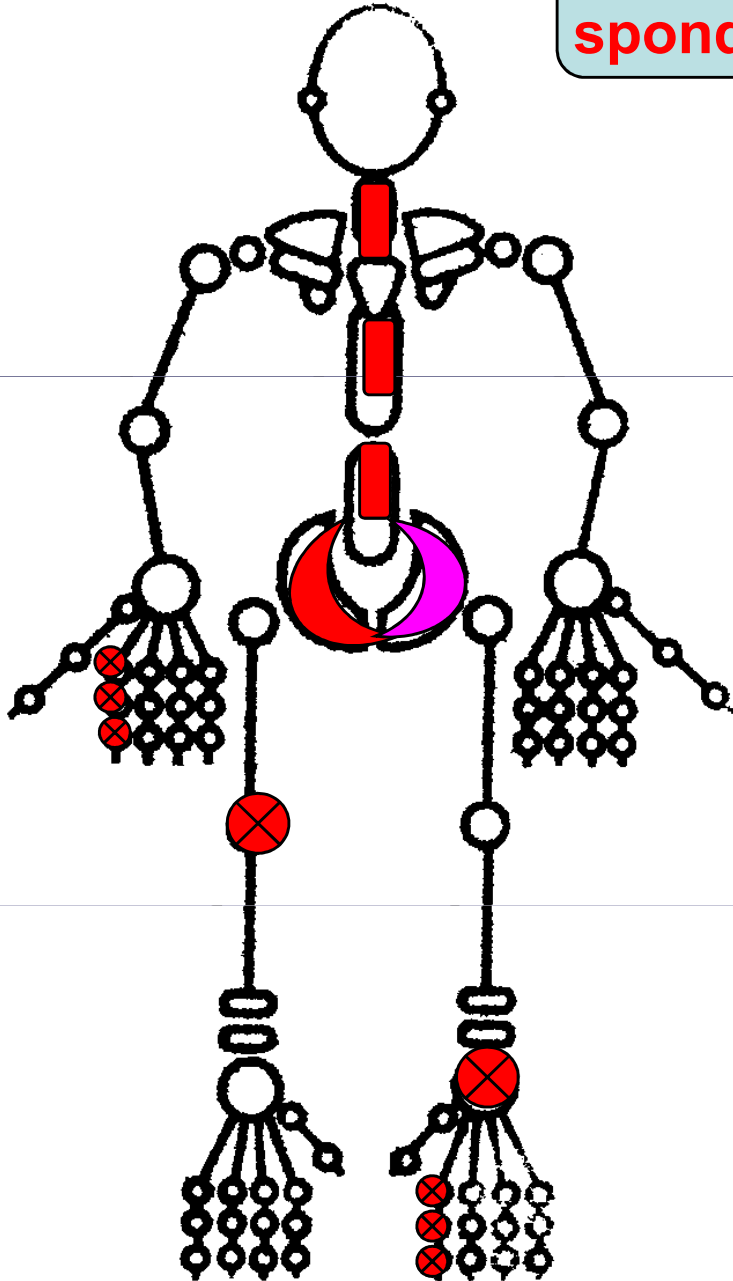
**Ízületi érintettség megoszlása:
spondylarthropathiák**



**Gyulladásos típusú
derékfájdalom!!!!**



Ízületi érintettség megoszlása: spondylarthropathiák



Gyulladásos
bélbetegséghez
társuló arthritis

Arthritis
psoriatica

Reiter syndroma/
reactiv arthritis

**Spondylarthritis
ankylopoetica**

Juvenilis chr.
arthritis

Nem differenciált
spondylarthropathia

Két nagy, egymást átfedő kategória

- Nem röntgen axiális SpA
- Spondylitis ankylopoetica
-  Döntően axiális SpA

- Reaktív arthritis
- Arthritis psoriatica
- IBD-vel összefüggő arthritis
- Differenciálatlan SpA
-  Döntően perifériás SpA

A spondyloarthritis (SpA) klasszifikációs kritériumai

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

Sacroileitis képkalkotóval és $\geq$ SpA tünet

VAGY

HLA-B27 és ≥ 2 másik SpA tünet

SpA tünetek:

- gyulladáshos derékfájdalom,
- enthesitis (sarok),
- uveitis,
- dactylitis,
- psoriasis,
- Crohn betegség/colitis ulcerosa,
- jó terápiás válasz NSAID-kre,
- 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 képkalkotóval.

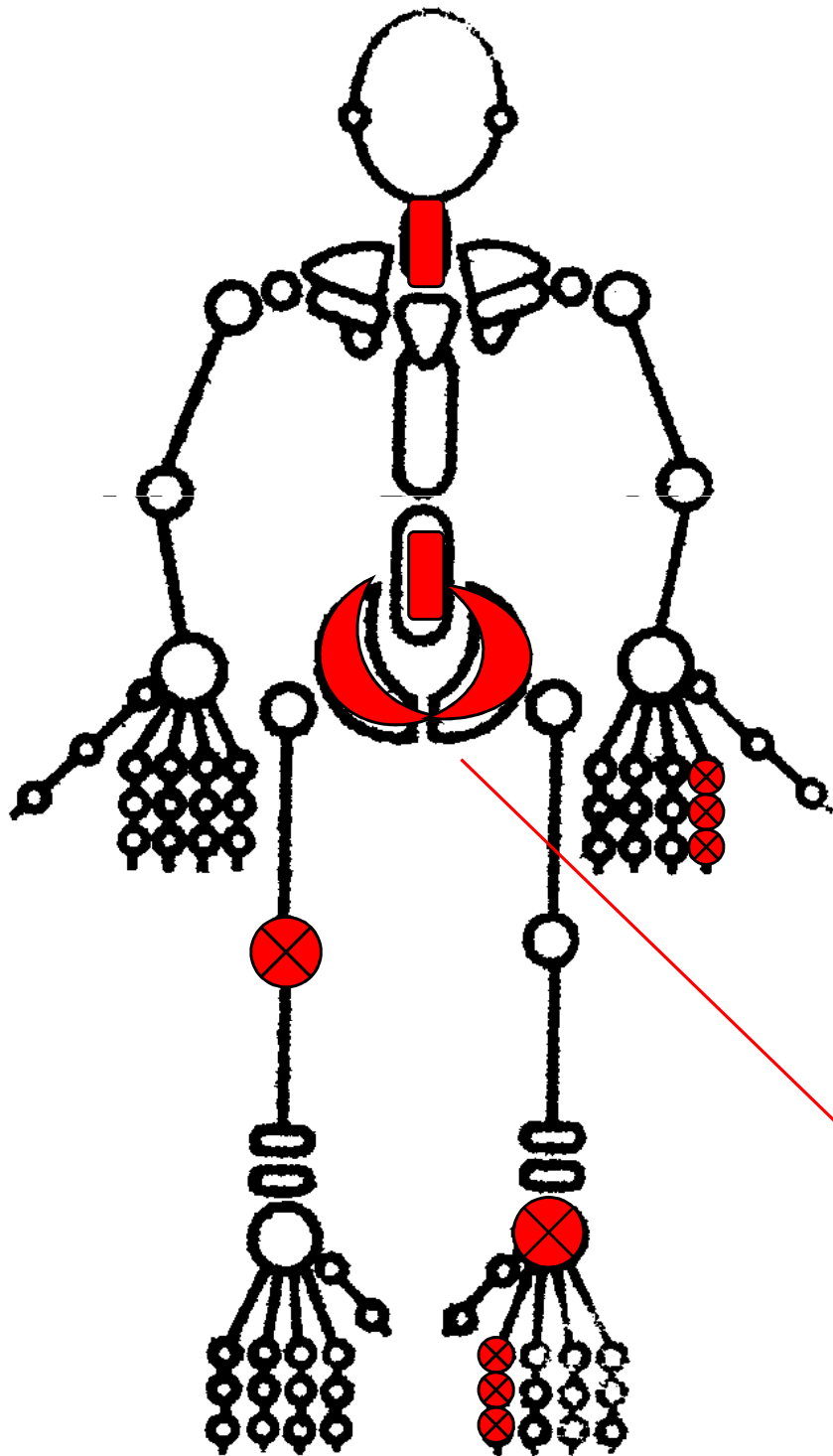
VAGY

≥ 2 másik SpA tünet:

- arthritis,
- enthesitis,
- dactylitis,
- gyulladáshos derékfájdalom (bármikor),
- családi anamnézisben SpA.

Derékfájdalom

	Mechanicus	Gyulladásos
Kezdet	Acut	Nem nagyon gyors kezdet
Kor	15-90	<40
Alvászavar	±	++
Mozgás	Rontja	Javitja
Pihenés	Jobb	Rosszabb
Fájdalom kisugárzása	anatomiai (S1, L5)	diffus
Sensoros, motoros kiesési tünetek	+	-
Scoliosis	+	-
Csökkent mozgás	Asymmetricus	Symmetricus
Localis fájdalom, izomspasmus	Körülírt	Diffus



Kolbászujj

Gyulladásos eredetű derékfájdalom

Spondylarthropathiák

- **Enthesopathia** (insertiós tendinitis) fennállása esetén
 - Achilles-ín tendinitise
 - Intercostalis izomtapadásokhoz társuló (légzésre fokozódó) mellkasi fájdalmat okozó tendinitis
 - Plantaris fasciitis
- **Dactylitis** („kolbászujj”)
 - Fartáji fájdalom (ha alternáló módon a jobb vagy bal oldalt érinti)
 - Sarokfájdalom vagy egyéb jól definiálható enthesopathiás fájdalom

Axialis spondyloarthritis időbeli változások

Pre-Radiológiai stádium

Radiológiai stádium

**Módosított New York-i
kritériumok 1984**

Hátfájdalom

(MRI: activ sacroileitis)

Hátfájdalom

**Radiológiai
sacroileitis**

Hátfájdalom

Syndesmophyták

Idő (év)

A nem röntgen axiális SpA spondylitis ankylopoeticává történő progressziójának prediktorai

- Kiindulási, röntgennel igazolt alacsony fokozatú sacroileitis^{1,5}
- Kiindulási, MRI-vel detektálható gyulladás^{2,3}
- Emelkedett CRP^{4,5}
 - Fartáji fájdalom⁶
 - Dohányzás^{7,8}
- HLA-B27 pozitivitás^{3,5}
 - Ellentmondásos eredmények az egyes vizsgálatokban
- Férfi nem^{4,5}
 - Ellentmondásos eredmények az egyes vizsgálatokban

¹Huerta-Sil et al. Ann Rheum Dis 2006;65:642–6. ²Oostveen et al, J Rheumatol 1999; 26:1953-8. ³ Bennett et al. Arthritis Rheum 2008; 11:3413-18. ⁴Rudwaleit. Arthritis Rheum. 2009;60(3)717–727. ⁵Poddubnyy et al, Ann Rheum Dis 2011; 70: 1369-74. ⁶Sampos-Barros et al, J Rheumatol 2010;37:1195-9. ⁷Chung et al. EULAR 2011. OP0090. ⁸Poddubnyy et al. ACR2011.Sun0777.

Az axiális SpA nem biológiai kezelésére vonatkozó ajánlások

- (Az SPA-s betegekre vonatkozó ajánlásokból származtatva)
- A NSAID-ek elsővonalbeli kezelésként alkalmazandók^{1-3,5}
- A NSAID-eket folyamatosan kell alkalmazni¹⁻²
- A NSAID-ek nem minden axiális SpA-ban szenvedő beteg számára elégségesek⁶
- A hagyományos DMARD-ok, beleértve a methotrexátot és a sulfasalazint, nem hatásosak az axiális SpA-ban¹⁻⁵
- A szisztémás kortikoszteroidok alkalmazását axiális tünetek esetén bizonyíték nem támasztja alá^{1,4}
- Helyileg alkalmazott szteroid injekciók alkalmazása szóba jöhet¹
- Fájdalomcsillapítók (pl. acetaminofen, opioidok) alkalmazása szóba jöhet¹
- Sebészeti beavatkozásra sor kerülhet a gerinc és a csípő megbetegedése esetében¹

Az ASAS ajánlásai a TNF-alfa gátló gyógyszerek alkalmazásáról axiális SpA-ban szenvedő betegek esetében – az ajánlás magában foglalja a nraSpA-t is

- Axiális SpA esetében a TNF-alfa gátlóval folytatott kezelés ajánlott, amennyiben a nem biológiai terápia eredménytelen

A betegség súlyossága:

“... kimutatták, hogy a New York-i diagnosztikus kritériumokat nem kielégítő, axiális SpA-ban szenvedő betegek esetében ugyanolyan mértékűek a betegség okozta terhek, mint azoknál a betegeknél, akik megfelelnek ezeknek a kritériumoknak...”

A TNF-gátló gyógyszerek hatásossága axiális SpA esetén:

“... axiális SpA-ban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok eredményei alapján a TNF-gátlók legalább hasonló, sőt bizonyos esetekben jobb hatásúak, mint azon betegeknél, akik megfelelnek a New York-i kritériumoknak.”

TNF adása SpA-ban

2010: Az axiális SpA-ban szenvedő betegeknél történő TNF-gátló szerek alkalmazására vonatkozó nemzetközi ASAS ajánlások 2010-es módosítása²

Módosított New York-i kritériumok, vagy az axiális SpA-ra vonatkozó ASAS kritériumok

Aktív betegség (≥4hét): BASDAI ≥4 és szakértői vélemény

Hatástalan kezelés:

- Minden esetben: **≥2 NSAID ≥4 hétig**
- Axiális: DMARD-ok nem szükségesek
- Perifériás: ≥1 lokális szteroidinjekció; **Szulfaszalazin ajánlott, nem kötelező**
- Enthesitis: megfelelő lokális kezelés

Betegsúlyosság értékelés: BASDAI és az ASAS klinikai gyakorlatra vonatkozó alapváltozó készlet

Válasz értékelése: BASDAI ≥50% vagy ≥2 egységnyi javulás, szakértői vélemény

Értékelés 12. hét után

Mikor merül fel a sürgős beutalás – konzultáció már ismert-gondozott szisztémás autoimmun betegségeknél?

- **Újkeletű proteinuria/haematuria; központi – perifériás idegrendszeri probléma (lupus, szisztémás vasuitis!) (gyorsult We, subfebrilitas, láz, többnyire normalis CRP)**
- **Szimmetrikus, gyorsan kialakuló végtagizom gyengeség-izomláz, nyelészavar (dermato-polymyositis!)**
- **Raynaud-jelenség + digitális gangraena (vasculitis, scleroderma, antiphospholipid szindróma)**
- **Súlyos leukopenia, thrombopenia (imunszuppresszív terápia mellett)**

A kötőszöveti betegségek diagnosztizálása, kezelése során elkövetett gyakori hibák

- Kötőszöveti betegségekben késik az adekvát kezelés elkezdése.
 - Gyakran elhangzik: "Az elmúlt években mindent megtettem, és most már segítséget kérek! ". Ilyenkor az esetek többségében a diagnosztikai vagy terápiás problémák hosszabb ideje fennállnak és a hatásos kezelés szempontjából ideális, korai időpontra már rég túl vagyunk.
- Túl sokáig tartó tumor és infekciókutatás
 - A sok szervet érintő megbetegedés esetén hónapokig tartó tumor, illetve infekciókutatás történik. Mire kiderül, hogy nem ezek állnak a háttérben, az adekvát kezelés már elkésett.
- Az immunszerológiai eredmények abszolutizálása
 - Ha a klinikai kép alapján a megközelítő diagnózis nem állítható fel, az immunológiai vizsgálatok elvégzése sem segít. Az a megállapítás, hogy "majd a laboratóriumi vizsgálatok megmondják" a tanácstalanság biztos jele.

A kötőszöveti betegségek kezelése - gyakori hibák II.

- A kortikoszteroid kezelés nem megfelelő adagú, vagy annak elhagyása túl korán történik
 - Gyakori a felismert (és szteroid kezelést igénylő) esetekben a tartósan túl nagyadagú szteroid kezelés alkalmazása. Máskor olyan súlyos belsőszervi tünetek fennállása esetén, amelyek esetleg nem okoznak jelentős szubjektív panaszt (pl. lupus nephritisben), a kellő adagú viszonylag tartós szteroid kezelés nem történik meg. Szintén előfordul, hogy a fenntartó szteroid kezelés elhagyása már indokolt lenne, de ez nem történik meg, a szteroid a betegen "rajtamarad".
- Minden polyarthritises betegnek febris rheumaticája vagy Lyme borreliosisa van?
 - A mindennapi gyakorlatban (pl. az MCP, illetve PIP sort érintő, szimmetrikus polyarthritis esetén) febris rheumatica vagy Lyme kór fennállása nagyon valószínűtlen. Ezek egyébként sem túl gyakori kórképek. Rheumatoid arthritises eset viszont több mint 50 000 lehet hazánkban.