Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
A biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazása
(1. módosított változat)

Készítette: *A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium*

I. Alapvető megfontolások

1. A biológiai terápia jelentősége – a protokoll indoklása, felépítése és folyamatos bővítése

A biológiai terápiák elmúlt évtizedbeli fejlődése és térhódítása a géntechnológiának köszönhető. Az, hogy ez a terápia az orvostudomány számos ágában (onkológia, hematológia, immunológia) a célzott terápia lehet, a molekuláris patomechanizmusok mélyebb megismerésének következménye. Az ízületi gyulladás kezelésében a biológiai terápia az oksági láncolat legkorábbi pontjain avatkozik be, így legalábbis megközelítően oki terápiának tekinthető.

A biológiai terápia a reumatológiában lényegi áttörést jelent, mert minden eddiginél hatásosabban csökkenti a gyulladás aktivitását, hosszú távra lefékezi az anatómiai progressziót, sőt, amire eddig nem volt példa, a synovitis okozta csontpusztulás javulásához, az eróziók kitelődéséhez, azaz gyógyuláshoz vezet. Spondylitis ankylopoeticában (Bechterew-betegség) a betegség aktivitásának érdemi csökkentése és a progresszió fékezése eddig a hagyományos gyógyszerekkel nem volt lehetséges, a biológiai terápia, ezen belül a tumor-nekrózis faktor gátlása (TNF-blokád) ezt a lehetőséget nyitja meg. Nem véletlen tehát, hogy az Európai Reumatológiai Szövetség elnöke levélben fordult az Európai Bizottság elnökéhez, sürgetve a reumatológiai betegségek kutatásának, kezelésük fejlesztésének támogatását, a biológiai terápiához való hozzáférés javítását az Európai Unióban.

A gyulladásos reumatológiai betegségek jelentős része poliszisztémás, több szervrendszert érintő autoimmun betegség. Az ízületek gyulladása szinte valamennyiben megtalálható (arthritis). Számos betegségben az arthritis (és a gerinc gyulladása, spondylarthritis) dominál, szintén autoimmun jelenségek kíséretében. A biológiai terápiák valamely válfaja már alkalmazásra került a poliszisztémás autoimmun betegségekben, azonban gyógyszerként való regisztrálásuk és használatuk napjainkig csak az arthritisekben vált széleskörűvé. Ezért – bár a többi alkalmazás szabályai is rövidesen rögzítésre kerülhetnek – a jelen protokoll az arthritisekben történő alkalmazást szabályozza, így a továbbiakban az arthritis fogalmát definiáljuk és használjuk.

A protokoll célja: a reumatológus szakorvosok tájékoztatása az ízületi gyulladások biológiai terápiájáról és egyúttal eljárási utasítás a kezelés végzésére feljogosított egészségügyi szolgáltatók és szakszemélyzet számára. A protokolltól való eltérés szakmai szabályszegésnek minősül.

Az arthritisek biológiai terápiájának témaköre olyan sebességgel bővül, hogy a statikus, több évre szóló irányelvek rohamos gyorsasággal évülnének el. A legszélesebb körű egyetértéssel kialakított anti-TNF irányelvet évente aktualizálják. A biológiai terápia körébe sorolható készítmények száma növekszik, fejlesztésük folyamatos, ugyanakkor küszöbön áll a generikus gyártás is. Ezért ez a protokoll moduláris felépítésű, azaz folyamatosan kiegészíthető, az egyes fejezet módosíthatók.

A protokollt és az állításokat igazoló, konkrét adatokat tartalmazó forrásdokumentumokat a Kollégium időszakosan megújítja. A bizonyítékokon alapuló orvoslás terminológiájából ismert A-D fokozatú, erős-gyenge bizonyítéksúlyozás nem szerepel a szövegben, ugyanis az adatok hierarchiájában egyre bizonyítóbb értékű adatok kerülnek közlésre, a korábbi megfigyelésből célzott vizsgálat, majd ezekből meta-analízis lesz.

A jelenleg „A" szintű, „++" erősségű bizonyított állítások a következők:

1.) TNF gátlás a felnőtt és a poliartikuláris juvenilis típusú rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában és arthritis psoriaticában jelentősen csökkenti a gyulladásos aktivitást, javítja funkcionális képességeket és az életminőséget.

2.) A TNF gátlás rheumatoid arthritisben jelentősen fékezi az anatómiai/radiológiai progressziót, az eróziók kitelődését, „gyógyulását" eredményezi. Ez a hatás folyamatos kezelés mellett, - de egy éves kezelés után is - tartósan, de legalább két évig fennmarad, ezáltal a betegség progressziója lelassul.

3.) **A TNF gátlás korai rheumatoid arthritisben különösen jelentős mértékben csökkenti a gyulladásos aktivitást és javítja a funkcionális képességeket.**

4.) **A TNF gátló methotrexáttal együtt adva hatásosabb.**

5.) **A TNF gátlás legfőbb kockázata a latens tuberkulózis és a krónikus bakteriális fertőzések aktiválódása.**

6.) **Az interleukin-1 gátlás hatásai és kockázatai rheumatoid arthritisben megegyeznek a TNF gátlásával, de annál kisebbek.**

A protokoll a jelenleg törzskönyvezett biológiai készítményekre vonatkozó adatokra támaszkodik. Az említett szerkesztési alapelvből következően, a bizonyítékok súlyozása, a készítmények körének bővítése a protokoll folyamatos karbantartása útján végezhető el a későbbiekben.

A protokoll az orvosi evidenciákat hangsúlyozza. A biológiai terápia finanszírozási szempontokból történő korlátozása csupán lehetőségeket jelez, orvosi szempontból csak egy adott, éppen aktuális finanszírozási rendszer keretében alkalmazott terápiára nézve értelmezhető.

A biológiai terápia alkalmazásának egészségügyi technológiai leírását és az egészséggazdasági elemzéseket külön fejezetek tartalmazzák, amelyek szintén aktualizálhatók és időszakonként, az újabb adatok fényében, az ellátási feltételek változásával módosítandók.

A szakmai protokollt a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium (RFSZK) 2004. január 23-án hagyta jóvá, 2005. október 21-én-én módosította.

2. Az arthritisek okozta egyéni és társadalmi terhek

A reumatológiai megbetegedések súlyosság és gyakoriság alapján legjelentősebb csoportjának az idült ízületi és gerinc-ízületi gyulladásokat tekintjük. A továbbiakban az idült sokízületi gyulladást (rheumatoid arthritis), a gyermekkori sokízületi gyulladást és az egyéb idült szeronegatív gerinc-ízületi gyulladásokat (spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica) együttesen athritiseknek nevezzük. E betegségek súlyossága az egyéni, gyakorisága a társadalmi terheket növeli. A rheumatoid arthritis az európai népesség fél-egy százalékát sújtja, évente százezer lakos közül 100 személyben, közel háromnegyedrészt nőkben kezdődik újonnan. A szeronegatív arthritisek kevésbé pusztítják el az ízületeket és jelentősen ritkábbak. Összességében Magyarországon legalább százezer, biztosan kifejlett idült arthritises beteggel számolhatunk. Az arthritis okozta egészségkárosodás (a gyulladás hevessége, az ízületek pusztulása, a gerinc megbetegedése és a szövődmények objektív mérésére jól meghatározott módszerek állnak rendelkezésre, klinikai paraméterek és belőlük képzett indexek formájában (DAS, BASDAI, stb., ezeket a megfelelő helyen említjük). Az arthritisek okozta következményes terhek: a funkcionális kiesés, az általános egészségi állapot és az életminőség veszteségeinek objektív mérésére ugyancsak nemzetközileg elfogadott, hazánkban is validált és használt instrumentumok használhatók, sőt, ezek az eszközök igen jól használhatók és bizonyító erejűek egészséggazdasági és ezen belül farmakoökonómiai számításokban is (Health Assessment Questionnaire, HAQ és módosításai, Medical Outcomes Survey Short Form, SF-36 és EuroQuoL5D). Az arthritrisek krónikus jellege miatt nem csupán a keresztmetszeti vizsgálatoknak, hanem az egész élet során összeadódó pszichoszociális terheknek is jelentőségük van, sőt, a költségvonatkozásokat tekintve ez utóbbiak a meghatározók.

A legtöbb adat a legrészletesebben tanulmányozott rheumatoid arthritisről áll rendelkezésre. A fejlett országokban a betegség gyakoriságának és a halálozás későbbre tolódását jelzik, azonban feltételezzük, hogy hazánkban még a korábban igazolt tendenciák érvényesülnek. A leglényegesebb jellemzők: a rheumatoid arthritis (RA) sújtotta betegek jelentős része állandó gyulladásos fájdalomtól szenved, életkilátásaik a népesség átlagánál 10-12 évvel rövidebbek, funkcionális képességeik, általános egészségi állapotuk és az életminőségük jelentősen rosszabbak a népességi átlagnál, ezen belül az azonos életkori csoportokénál. A hagyományos betegségmódosító gyógyszerek a betegek jelentős részénél, főleg a hevesebb, súlyosabb eseteknél hatástalanok (non-responder, refrakter esetek). A nagyobb aktivitás, a gyorsabb ízületi romlás és a funkcionális kiesés, valamint az életminőség alacsony szintje szorosan összefüggenek, elsősorban nem a hosszabb betegségtartammal, hanem a kezdeti súlyossággal korrelálnak. A terápia hatástalansága is a súlyossággal függ össze, így a rossz prognózis tényezője. A betegség kimenetelében, így a rossz prognózisban is mintegy 60% a genetikai tényezők (HLA-DRB1, „shared epitope”), a többi a környezet hatása. A betegek munkaképessége romlik (2-3 éven belül 40-50% válik munkaképtelenné), családi és szociális szerepvállalásuk szükségszerűen korlátozódik, kiszolgáltatottá válnak. A kezelés jelentős toxicitással, a műtétek további kockázatokkal, elsősorban fertőzésveszéllyel járnak.

A juvenilis rheumatoid arthritis és a spondylitis ankylopoetica a fiatal kori kezdet és a korai károsodások miatt a tanulást, a szociális beilleszkedést és a munkavállalást nehezíti meg, vagy teszi lehetetlenné.

A psoriasis a népesség 1,5-2 %-át érinti, 10%-ban szenved arthritisben is, ez hazánkban mintegy 20000 arthritis proriatica-s (AP) beteget jelent. Az AP 20%-a súlyos, a RA-val azonos problémákat okozó destruktív betegség, 40%-ban több mint 5 ízületet érint, a betegek szempontjából az RA és AP betegek sorsa hasonló. A psoriasis betegek jelentős részének állandóan kiterjedt bőrelváltozása van. Funkcionális képességeik, általános egészségi állapotuk a népesség átlagánál lényegesen rosszabb. A sokszor el nem rejthető bőrtünetek jelentős pszichés megterhelést rónak a betegekre és környezetükre, mely nem ritkán a társadalomból való kirekesztettségig mélyül. A kellemetlen és időigényes kezelések is nagymértékben rontják az életminőséget és ezt fokozza az izületi érintettségből fakadó mozgáskorlátozottság. Munkaképességük romlik, családi és szociális szerepvállalásuk szükségszerűen korlátozódik, kiszolgáltatottá válnak. Súlyos esetekben évente akár többször is kórházi kezelés válhat szükségessé, amely további terhelést jelent. Az AP betegek mortalitása is magasabb.

Az RA-ban alkalmazott hagyományos betegségmódosító gyógyszerek – a metotrexát és a leflunomid kivételével – a psoriasisos arthritis súlyosságát és kimenetelét alig befolyásolják, ugyanakkor toxikusabbak. A spondylitis ankylopoeticaban szenvedők panaszait gyakorlatilag csak a nem-szteroid gyulladáscsökkentők mérséklik, sok beteg azonban ezekre sem reagál kielégítően.

Ezeket a köztudomású megfigyeléseket a Csont és Ízület évtizede Burden of the Disease Monitor Project keretében végzett hazai felmérésünk is megerősítette: rheumatoid arthritises betegek átlagos fájdalma, az EuroQuoL5D-vel kifejezett életminősége és az életminőséggel korrigált várható élettartama (Quality Adjusted Life Expectancy) szignifikánsan eltért a populációs értékektől, pl. a 40 éves RA-s nők életminősége a 80 évesekével volt egyenlő.

Minthogy a felsorolt és objektíválható betegségterhek lehetőséget adnak a költségek számítására és modellezésére, a szakma igényei miatt Az Outcome Measures of RA Clinical Trial (OMERACT) szakértői csoport a Nemzetközi Reumatológiai Szövetség (ILAR) számára a reumatológiai költségszámítások módszertanára dolgoz ki irányelveket, különös tekintettel a rheumatoid arthritisre. A megfogalmazott ajánlások előírják, hogy értékelni kell a betegség várható kimenetét, a vizsgált kezelések időtartamát, az ezen túli kimenetel modellezését, a hozzáférhető összehasonlító adatok szintézisét, a kimenetelt, ide értve a halálozást és az életminőség, a kezelések mellékhatásait, a reumatológiai populációs kockázati tényezőket és a reumatológiai terápiás stratégiákat. A kilencvenes évek végén már számos felmérésben elemezték a rheumatoid arthritis közvetlen és közvetett költségeit. Természetesen ezek a fejlett világból származó adatok, különösen a közvetett költségek hazai viszonyainkra csak megfelelő közgazdasági korrekciók után alkalmazhatók, mégis jelzik a probléma súlyát. Így a rheumatoid arthritisre visszavezethető közvetlen orvosi költségek egy év alatt az USA-ban 8500 USD, Spanyolországban 7000 USD, Svédországban 14.400 USD, a közvetett költség Spanyolországban 3400, Svédországban 43.700 USD betegenként. A költségek szorosan összefüggenek a betegség súlyosságával, így a HAQ értékkel, a radiológiai pontszámmal, és az EuroQuoL5D pontértékkel.

A rheumatoid arthritishez hasonló módon közelíthetők meg az egyéb arthritisek költségei is. Az arthritisek különböző terápiás stratégiák szerinti kezelések hatásai, az elérhető változások szintén kifejezhetők a megfelelő paraméterekkel és így azokhoz költségadatok is rendelhetők. A biológiai terápiák költség-hatékonysági elemzését a 13. fejezetben ismertetjük.

3. Az arthritisek biológiai terápiájának definíciója

A rheumatoid arthritis (RA) kezelésében a betegség lefolyását meghatározó immunológiai-gyulladásos kórfolyamat fékezésére alkalmazott gyógyszeres kezelést hagyományosan bázisterápiának, eszközeit betegségmódosító gyógyszereknek (Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD) nevezzük. A DMARD-ok kismolekulájú szerek, amelyek hipotetikus alapon kerültek alkalmazásra és hatásosságukat empirikus úton igazolták. A kismolekulájú DMARD-ok területén a fejlődés iránya az immunpatológiai háttér megismerésével célzott, egyes konkrét reakciók befolyásolására tervezett anyagok ("designer drugs") kifejlesztése és alkalmazása (leflunomid, a jelátadás, szintézis illetve lebontás enzimeinek gátlása, stb.).

Az arthritisekben alkalmazott biológiai terápia eszközei a biológiai választ módosító szerek (Biological Response Modifying Drugs-BRMD) csoportjába tartoznak. Az arthritisek biológiai terápiája a synovitis, mint biológiai válasz nagymolekulájú proteinkomponenseinek antagonistáival, vagy ellenük irányuló monoklonális ellenanyagokkal való gátlását jelenti. Ezeket a fiziológiás proteineket valamely géntechnológiai eljárással állítják elő.

4. Az arthritis és spondylarthritis immunpatológiája

Az ízületi gyulladások (arthritisek) egy részének patológiájában az autoimmun jelenségek meghatározó szerepet játszanak, (poliszisztémás autoimmun betegségek), azonban jelentős részükben a posztinfekciós immunitás mechanizmusai működnek csupán (szeronegatív arthritisek). Ezek között áll a rheumatoid arthritis, melyben a vasculitises jelenségek mellett a krónikus synovitis és a porc- és csontdestrukció a meghatározó. Az RA-t megindító, indukciós fázisban az antigénfelismerés és limfocitaaktiváció, majd az endothel és leukocita aktiváló és az ér-újdonképződését segítő faktorok (köztük chemokinek, adhéziós molekulák) képezhetik a biológiai terápia célpontjait. A későbbi, destruktív fázis fő tényezői a sejtek közötti kommunikációt és a destruktív szövetszaporulat (pannusz) architekturáját és propagációját meghatározó molekulák (citokinek, cadherinek). A porcdestrukció effektor molekulái a metalloproteinázok, míg az eróziók és osteolysis a RANK-RANKL-OPG rendszer által aktivált osteoclast tevékenység következményei. A gyulladás és destrukció egymás mellett zajló, elkülöníthető folyamatok.

A rheumatoid arthritist a nagyfokú destruktivitás, a szeronegatív arthritiseket a krónikus gyulladás (synovitis és enthesitis) jellemzi. Kulcs-citokinjei a tumor-nekrózis faktor-alfa (TNF), interleukin-1 és a RANK-ligand (RANKL). A TNF áll a középpontban: az interleukin-1 (IL-1) és számos más kaszkád (pl. COX-2 enzim) indukálásával a gyulladást, a RANKL és metalloproteináz expresszió útján a destruktív folyamatokat idézi elő. Központi szerepe miatt a legnagyobb terápiás hatás a TNF blokkolásától várható.

II. Diagnózis – III. Kezelés

1. Gyulladásos ízületi betegségek, amelyekben biológiai terápia indokolt

A definíciónak megfelelően a biológiai terápia valamely formája indokolt lehet bármely nem-infekciós arthritisben. A klinikai gyakorlatban a rheumatoid arthritisben alkalmazott interleukin-1 blokád mellett a TNF blokádot alkalmazzák a legtöbb arthritisben, a következők szerint:

1.1. Rheumatoid arthritis (RA)
1.2. Juvenilis rheumatoid arthritis (JIA, JCA)
1.3. Spondylitis ankylopoetica (SPA)
1.4. Arthritis psoriatica (AP)

Anti-TNF kezelést még a következő - részben arthritissel is járó - betegségekben alkalmaztak: Behcet-betegségben, Wegener granulomatózisban, Takayasu arteritisben, óriássejtes arteritisben, polichondritisben, Sjögren-szindrómában, szisztémás sclerosisban, sarcoidosisban és dermatomyositisben. Alkalmazása elfogadott Crohn betegség súlyos eseteiben.

2. A biológiai terápia regisztrált készítményei

2.1. Infliximab (Remicade)

Az infliximab 75%-ban humán, 25%-ban (Fab) egér kiméra monoklonális immunglobulin, mely specifikusan kötődik a humán TNF-hez, a szolubilis mono- és trimerhez és a sejtfelszínen expresszálódó transzmembrán formával egyaránt, így a sejtfelszínen keresztkötéseket is képezhet. Limfotoxinhoz nem kötődik. Felezési ideje viszonylag hosszú, 10,5 nap. Regisztráció hazánkban: RA, SPA és AP indikációban.

2.2. Etanercept (Enbrel)

Az etanercept a rekombináns humán TNF-receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF-alfához és limfotoxin alfához egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. Regisztráció hazánkban: RA, JIA, SPA és AP indikációban.

2.3. Adalimumab (Humira)

Az adalimumab tisztán humán monoklonális anti-TNF alfa ellenanyag (IgG1). Az infliximabhoz hasonlóan specifikus és magasabb affinitású. Három molekulája 3 TNF molekulát kötve stabil komplexet képez. Felezési ideje hosszú, 14 nap. Regisztráció hazánkban: RA és AP indikációban.

2.4. Anakinra (Kineret)

Az anakinra az interleukin-1 fiziológiás receptor-antagonistájának (IL-1Ra) kissé módosított rekombináns változata. Az IL-1Ra az IL-1 gén harmadik terméke, nagy affinitással kötődik az IL-1 receptorhoz, agonista hatás nélkül. Felezési ideje 4-6 óra. Regisztráció hazánkban: nincs.

3. A biológiai terápia klinikai hatásai és kockázatai

3.1. TNF gátlás

A különböző anti-TNF kezelések klinikai hatásai lényegében megegyezők: 8-12 héten belül markánsan csökkentik a gyulladásos aktivitást és ez a hatás a fenntartó kezelés alatt megmarad, javítják a funkcionális aktivitást (HAQ) és az egészségi állapot értékelését (SF-36). A TNF gátlás jelentősen lassítja a radiológiai progressziót, egyes esetekben az eróziók csökkenése, kitelődése is megfigyelhető volt, azaz a radiológiai kép javulhat. Bár általában a radiológiai javulás kifejezettebb a klinikailag javuló betegekben, a klinikailag nem javulókban is lassulhat a radiológiai progresszió.

Minthogy a synovitis patomechanizmusában a Th1 immunválasz és az antibakteriális immunitás tényezői működnek, a TNF (és Il-1) gátlás legfőbb kockázata az infekció, különösen a latens, szöveti barrierrel elzárt fertőzések aktiválódása, szóródása, a kevéssé virulens, szöveti parazita, opportunista kórokozókra visszavezethető fertőzések megjelenése. Ilyenek elsősorban: tuberkolózis és latens tuberkolózis, rejtett gennykeltő fertőzések (pl. szeptikus endoprotézis, alhasi tályog, thrombophlebitis), egyéb Mycobacterium, Listeria fertőzések, Pneumocystis carinii pneumonia és coccidiomycosis, hepatitis B krónikus hepatitis.

Hepatitis C vírus fertőzésben a szabad vírus tömeg nem nő TNF blokád alatt, azonban a fertőzöttek TNF blokádja meggondolandó. Általános szabály, hogy akut fertőzés alatt TNF blokád nem kezdhető, az infekciókat ki kell gyógyítani. A latens tuberkulózisra vonatkozó irányelvek hazánkban - a magasabb fertőzöttség és a kötelező BCG oltás miatt - módosítva alkalmazandók, ld. a további fejezetekben és az 1. mellékletben. A tbc. fertőzés jellemzően a TNF blokád elején (pl. az első három infliximab infuzió alatt) manifesztálódik, latens fertőzés aktiválódásaként, miliáris formában. Gyakori az extraartikuláris tbc., pl. húgyúti vagy nyirokcsomó tbc. formájában. Az anti-TNF ellenanyag feltehetően a tbc.-s góc körüli szöveti barrier sejtjeit károsítja (a Mycobacteriumok szöveti lokalizálásában a TNF fiziológiásan segít).

A NYHA beosztás szerinti III-IV fokozatú pangásos szívelégtelenség rosszabbodását figyelték meg TNF gátlás alatt. Ezért ilyen esetben a TNF blokád ellenjavallt. Az enyhébb fokozatú szívbetegségek számára is kockázatot jelenthet a TNF blokád, bár nagyobb beteganyagon ezt nem találták kockázati tényezőnek. Az enyhe szívelégtelenség , különösen annak várható progressziója mellett meg kell fontolni TNF blokád indítását, illetve a beteget igen szoros ellenőrzéssel kell követni.

TNF blokád alatt autoimmun jelenségek, jellemzően gyógyszer-indukált lupus tünetei léphetnek fel (arthralgia, serositis, ANF és anti-DNS pozitivitás), melyek reverzibilisek. Szórványosan demyelinizáló jelenségeket (sclerosis multiplex rosszabbodása vagy megjelenése), neuropathiákat észleltek, ezért ilyen esetekben a TNF blokád nem ajánlott. Hasonlóan néhány izolált esetben aplasztikus anémia, leukopenia, thrombopenia lépett fel. A malignitás, ide értve a RA-ban gyakoribb limfómákat, nem lép fel gyakrabban TNF gátló kezelés alatt. Bár a TNF gátlás alatti terhesség és szoptatás zavartalan volt, terhes és szoptató nők TNF gátlása nem javasolt.

Az infúziós készítmények alkalmazása alatt infúziós reakció léphet fel (hidegrázás, tensio emelkedés vagy süllyedés, láz, palpitatio), az anafilaxiás jelenségek, tensióesés, sokk ritka, azonban a kezelési sorozat bármely infúziója kapcsán előfordulhat. A szubkután készítmények helyi reakciót (bőrpír, duzzanat) okozhatnak. Az infliximab - kiméra antitest jellege miatt - immunogénebb és allergizálóbb, a kezelés alatt infliximab-ellenes ellenanyagok jelenhetnek meg, ezek közvetlen kóroki szerepe nem igazolt. Hasonlóan, klinikai tünetek nélküli ANF, anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin ellenanyagok megjelenése nem jelenti a TNF gátlás kontraindikációját.

3.2. IL-1 gátlás

Az interleukin-1 gátlás hatásai a gyulladás tekintetében hasonlóak a TNF gátláséhoz, a radiológiai progresszió gátlása kisebb mértékű, még további bizonyításra szorul.

Az interleukin-gátlás kockázatai a TNF-gátlásával azonosak, különösen a fertőzésveszélyt illetően. Ezért az együttes, egyidőben alkalmazott TNF és Il-1 gátlás nem javasolt.

4. Mely betegek irányíthatók biológiai terápiára?

Csak az a beteg bocsátható biológiai terápiára, aki általa igazolt teljes körű tájékoztatást kapott a várható hatásról és a kockázatokról. A kezelést javasoló szakorvosnak tanúsítania kell, hogy a beteg együttműködik a kezelés és az ellenőrzés szabályainak betartásában.

A beteg a biológiai terápia előtti döntéskor nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, jelentős, gennykeltő baktérium okozta fertőzését legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Krónikus infekciók esetén szerológiai bizonyíték nem fogadható el az aktivitás jelének (kivéve HIV pozitivitást), azonban pozitív szerológiai eredmény esetén (különösen opportunista kórokozók) bizonyítani kell a klinikailag manifeszt infekció hiányát.

Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban ANF, anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin pozitivitás esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációinak irányában.

Demyelinizáló betegségben szenvedő beteg esetében biológiai terápia nem indítható. Tisztázatlan hematológiai betegség esetén, ide értve a limfoproliferatív betegség gyanúját is, a biológiai terápiát nem szabad megkezdeni. A NYHA beosztás szerinti III-IV stádiumban lévő szívelégtelenséggel járó betegségekben biológiai terápia nem indítható. Az ennél enyhébb szívelégtelenség esetén az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni.

A TNF-gátlás legfontosabb kockázata a tuberkulózis jelentkezése.
A kezelés megkezdése előtt a tuberkulózis fertőzés és megbetegedés veszélyét a tuberkulózis jelenlegi epidemiológiai helyzete alapján kell mérlegelni.
A tuberkulózis a *Mycobacterium tuberculosis* complex okozta fertőzés eredményeképp kialakuló kórkép. A leggyakoribb kórformaként jelentkező tüdő tuberkulózisban a kórokozó hatására a különféle mediátorokat termelő alveoláris makrofágok és limfociták aktivációja és felszaporodása, és ennek következményeként T helper limfocita/makrofág alveolitis kialakulása figyelhető meg a fertőzés helyén. A betegség lefolyását illetve progresszióját a kórokozó illetve a fertőzött szervezet különböző szabályozó mechanizmusai által kiváltott citokin termelődési profil határozza meg. A tuberkulózis klinikai megjelenési formái meglehetősen széles változatosságot mutathatnak a teljesen tünetmentes *fertőzéstől* kezdve (**látens tuberkulózis infekció, LTBI**) a fatális kimenetelű gyorsan progrediáló *megbetegedésig* (**miliáris tuberkulózis**).

A tuberkulózis továbbra is jelentős népegészségügyi kihívást jelent a Föld minden pontján. 1997-ben mintegy 8 millió, 2000-ben 8,7 millió ember betegedett meg újonnan és évi 2 millió ember halt meg csak tuberkulózis következtében, és 2005-re 10,2 millió új megbetegedés várható. Jelenleg a Föld lakosságának egyharmada *M. tuberculosis*-sal fertőzött. Magyarországon 2004-ben a tuberkulózis incidenciája 24,5 per 100.000 lakos volt.
A *M. tuberculosis* fertőzöttek élete során kb. 10%-ban a fertőzés biztosan megbetegedéshez vezet. A humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzöttek vagy hasonlóan súlyosan immunszuprimált egyének esetében ugyancsak a fertőzöttek 10%-ban várható tuberkulózis megbetegedés kialakulása, de az expozíciót követő egy éven belül.

A TNF-alfa a tuberkulózis fertőzés és megbetegedés leküzdésében a gazdaszervezet egyik legfontosabb gyulladásos mediátora. *In vivo* és *in vitro* vizsgálatok is alátámasztják, hogy TNF-alfa hiányában nincs granulóma képződés a fertőzés helyén. Emellett az is igazolódott, hogy TNF-alfa nélkül az immunrendszer nem képes féken tartani a perzisztáló, dormáns állapotban lévő, a nyirokcsomókba visszavonult kórokozókat, így a LTBI-ből sokkal gyorsabban, nagyobb mértékben és súlyosabb formában alakul ki tuberkulózis megbetegedés a citokin hiányában.
Ennek ismeretében nem meglepő, hogy az Egyesült Államokbeli Food and Drug Administration (FDA) hivatal az ú.n. adverz események adatbázisához (Advers Event Reporting System) beérkezett bejelentések alapján 2003-ban a TNF-alfa antagonista infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel), és adalimumab (Humira) kezelések esetében a LTBI-ből reaktiválódó tuberculosis megbetegedés fellángolását potenciális adverz reakciónak nyilvánította. A tuberkulózis megbetegedés incidenciája 144/ 100.000 volt infliximab és 35/ 100.000 etanercept esetében ($p<0,001$). Figyelemre méltó, hogy magas volt az extrapulmonális kórformák aránya, 28% infliximab vs. 11% etanercept esetében ($p<0,001$). A LTBI reaktivációs ideje medián 120 nap volt infliximab és 350 nap etanercept adása esetén ($p<0,001$). Mindent egybevetve a tuberkulózis kialakulásának rizikója 7,8-szor nagyobb volt infliximab mellett szemben az etanercepttel.

Hazánk hagyományosan tuberkulózis fertőzött ország, a világban a közepesen érintettek közé tartozik, a tbc fertőzöttség a Nyugat-Európai átlagot továbbra is meghaladja. Ezért a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium egyeztetett irányelveit a biológiai terápia kapcsán különösen érvényesíteni kell (Módszertani ajánlás, a tuberkulózis megelőzésére, felkutatására, gyógykezelésére és a betegek gondozására, 1999).

A fentiek alapján tehát a TNF-alfa antagonista kezelés megkezdése előtt vagy ennek elmaradása esetén a kezelés megkezdését követően mihamarabb betegeink esetében ki kell zárni illetve fel kell mérni a **LTBI vagy a tuberkulózis megbetegedés lehetőségét és ezek rizikóit is**. Biológiai terápia nem kezdhető az aktív tbc. gyógyulása előtt.
Ehhez minimálisan részletes anamnézis felvétel, Mantoux teszt és mellkas Rtg vizsgálatok valamint tüdőgyógyászati konzílium szükségesek. Indokolt esetben a mikrobiológiai diagnosztika útján kell az aktív betegséget igazolni, vagy kizárni (A tuberkulózis mikrobiológiai diagnosztikájának standardjai. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium és az Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium diagnosztikus irányelvei, 2004). Az ELISA alapú tuberkulózis gyorstesztek e tekintetben nem értékelhetők. A Quantiferon típusú tesztek elfogadhatók a Mantoux próba kiváltására.

A Mantoux teszt kivitelezése és értékelése a Mellékletben (Eljárásrend, 1.1.4.3.1.) olvasható.
(A Mantoux teszt kivitelezésének és értékelésének jelenlegi hazai szabályait a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium „Módszertani ajánlások a Tuberculosis Nemzeti Program végrehajtásához" című 1996-os módszertani levele foglalja össze).

Az American Thoracic Society, valamint a Center for Disease Control and Prevention, USA ajánlásai alapján a két következő rizikócsoport került meghatározásra:

M. tuberculosis fertőzésnek fokozottan kitett személyek:

- Tuberkulózisban szenvedő betegek, különösen a frissen felfedezettek közeli kontaktjai.
- Magas tuberkulózis incidenciájú országból származó gyermekek és felnőttek (Afrika, Ázsia, Latin Amerika, Kelet-Európa) ha alacsony incidenciájú helyre költöznek.
- Veszélyeztetett intézmények dolgozói és bentlakói (börtönök, szociális otthonok, elmegyógyintézetek, hajléktalan szállók).
- Magas rizikó csoportba tartozó betegekkel* dolgozó egészségügyi dolgozók.
- Magas rizikó csoportba tartozó* etnikai kisebbségek (helyi viszonyoktól függően).
- Magas rizikó csoportba tartozó* felnőttek közeli kontaktjainak tartható csecsemők, gyermekek, és serdülők.
- Kábítószer fogyasztók.

Már M. tuberculosis fertőzöttek akikben a tuberkulózis megbetegedés kialakulásának veszélye fokozottabb:

- HIV fertőzöttek
- *M. tuberculosis-al* frissen (két éven belül) megfertőződöttek, különös tekintettel a csecsemőkre és kisgyermekekre (utóbbiak felismerése a BCG védőoltás miatt Magyarországon körülményesebb)
- Tuberkulózisra fokozottan hajlamosító megbetegedésekben szenvedők*
- Kábítószer fogyasztók
- Inadekvát módon kezelt tuberkulózis az anamnézisben

*(HIV fertőzés, a kábítószer élvezet (elsősorban intravénás), a megelőző két év során észlelt *M. tuberculosis*-sal való fertőződés, a tuberkulózist valószínűsítő mellkas röntgen lelet terápiában nem vagy inadekvát terápiában részesített egyének esetében, a diabetes mellitus, a silicosis, a szervtranszplantáció, a kortikoszteroid (≥1 hónapon át ≥15 mg/nap prednisolon) vagy egyéb immunszupresszív kezelés, a fej és a nyak karcinómás megbetegedései, a haematológiai megbetegedések (pl.: leukémia, Hodgkin kór), a zsugorvese, az intesztinális bypass vagy gasztrektomia, a krónikus malabszorpciós szindróma, és az ideálisnál 10%-al alacsonyabb testsúly).

A tuberkulin bőrteszt értékelése az egyes kockázati csoportokban az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság (American Thoracic Society) 2000 áprilisi legújabb állásfoglalása szerint a hajlamosító tényezők figyelembevételével történik.

A nagy kockázatú csoportban már az ≥5 mm-es induráció pozitívnak tartandó, míg a ≥10 mm-es induráció a kisebb kockázatú csoportban pozitívnak.

A hajlamosító tényezőkkel nem rendelkezők esetében a ≥15 mm-es induráció tekinthető pozitívnak.
A kockázati csoportokat a Melléklet is részletezi.

Pozitív bőrteszt esetén mellkas röntgen vizsgálattal kell kizárni a tuberkulózis megbetegedés lehetőségét. Amennyiben a mellkas röntgen negatív úgy a megbetegedés kialakulásának megelőzése céljából a látens fertőzöttet a biológiai terápia előtt és annak folyamán preventív antituberkulotikus kezelésnek kell alávetni. A LTBI ellenes kezelés vagy kilenc hónap izoniacid (napi 300 mg), vagy négy hónap rifampicin (napi 600 mg) monoterápia időszakos májfunkciós kontroll mellett.

A negatív Mantoux teszt nem zárja ki a tuberkulózis lehetőségét hiszen anergia alakulhat ki HIV és egyéb vírus fertőzések, súlyos és magas lázzal járó megbetegedések, vírus vakcinációk, vagy immunszupresszív kezelés

kapcsán. Negatív lehet a Mantoux teszt az aktív tuberkulózisban szenvedők 10-25%-nál is. Így TNF-alfa antagonista kezelés kapcsán negatív bőrpróba esetén is meg kell fontolni a LTBI kezelés bevezetését ha a klinikai és epidemiológiai körülmények LTBI mellett szólnak, illetve láz vagy légúti fertőzés esetén a TNF-alfa antagonistával kezelt betegnél mihamarabb és a legkörültekintőbben ki kell zárni a tuberkulózis megbetegedést. Mérlegelni kell a TNF-alfa antagonista kezelés elhalasztását a LTBI vagy tuberkulózis megbetegedés kezelésének befejeztéig.

Biológiai terápia mellett preventív kezelés javasolt negatív Mantoux teszt esetén is tuberkulózis megbetegedésben szenvedők 4 éven aluli, vagy immunoszupresszív kezelés alatt álló vagy immunszupresszív megbetegedésben szenvedő, illetve HIV fertőzött kontaktjai számára is. A negatív bőrtesztet mutató közeli kontaktokat az utolsó expozíciót követő 10-12 hét múlva újra bőrpróba alá kell vetni. Abban az esetben ha az ismételt bőrpróba is negatív és az expozíció legalább 10 hete megszűnt, úgy a preventív kezelés felfüggeszthető.

Folyamatban lévő TNF-gátló kezelés alatt jelentkező láz és/vagy légúti fertőzés esetén ki kell zárni a tbc. fellobbanását, mérlegelni kell a kezelés szüneteltetését ennek ledöntéséig, illetve az antituberkulotikus kezelés sikeres befejezéséig.

4.1. Rheumatoid arthritis

A biztosan kórismézett (több, mint 4 ACR kritérium legalább 3 hónapja), aktív (5,1 DAS28 vagy 20 SDAI érték felett), - DAS28= módosított Disease Activity Score, SDAI = Simplified Disease Activity Index - a megfelelően alkalmazott bázisterápiára (legalább 20 mg/hét metotrexát monoterápia, vagy legalább 20 mg/nap leflunomid monoterápia, vagy legalább 15 mg/hét metotrexát és valamely elfogadott kombinációja, vagy legalább 10 mg/nap leflunomid és valamely elfogadott kombinációja legalább 3 hónapig) nem reagáló (azaz, akik aktivitása nem csökkent 5,1 DAS28 alá) betegek, illetve azok, akik előbbi bázisterápiát toxicitás miatt folytatni nem tudták a legkevesebb 3 hónapig jelöltjei lehetnek a biológiai terápiának.

Azoknál a betegeknél, akiknél három hónapon belül jelentős radiológiai progresszió mutatható ki valamely objektív, nemzetközileg elfogadott módszerrel (Larsen, van der Heijde által módosított Sharp vagy Ratingen skála), ugyancsak megindítható a biológiai terápia, azonban a fenti aktivitási kritériumokat náluk is mérni és dokumentálni kell.

4.2. Juvenilis rheumatoid arthritis

Biológiai terápia indítható, ha a betegség poliartikuláris formája áll fenn, és a beteg legalább 3 hónapig adott 15 mg/m^2/hét metotrexát kezelés ellenére aktív, azaz 5 vagy több ízület duzzadt és 3 vagy több ízület mozgáskorlátozott, fájdalmas, érzékeny és a vörösvérsejtsüllyedés gyorsult, vagy a CRP emelkedett, illetve a beteg állapota csak 0,25 mg/kg/nap vagy ennél nagyobb szteroid adag mellett is a fentiek szerint aktív. Indokolt a biológiai terápia akkor is, ha a felsorolt kezelések toxikusnak bizonyultak.

4.3. Spondylitis ankylopoetica

A biológiai terápia csak az SPA módosított New-York-i kritériumok szerint „biztos” diagnózisának fennállása esetén kezdhető meg.

A biológiai terápia elkezdésének további feltétele, az előző, adekvát gyógyszeres kezelés ellenére aktív betegség. Adekvát gyógyszeres kezelés, ha legalább két, különböző nem-szteroid gyulladásgátló maximális, ill. tolerálható dózisban adva, igazoltan nem csökkenti a betegség aktivitását (l.alább). (Megjegyzés: a biológiai terápia alatt a nem szteroid gyulladásgátló a kezelőorvos megítélése szerint tovább adható illetve elhagyható, de a betegség kezelése alapjának tekintendő rendszeres gyógytorna folyamatosan végzendő.)

Amennyiben a beteg fő panasza a gerinc gyulladásos fájdalma, további feltétel nincs.

Amennyiben a beteg fő panasza az SPA-hoz csatlakozó perifériás ízületi gyulladás, akkor további feltétel, hogy oligoarthritis esetében legalább 2 intraarticularis kortikoszteroid injekció, polyarthritis esetében sulfasalazin (a maximális 3 g/die vagy a tolerált dózisban) vagy más RA-ban alkalmazott bázisterápiás szer (maximális ajánlott illetve tolerált dózisban) legalább négyhónapos tartós adása ellenére fennálló betegség aktivitás. (Megjegyzés: RA-val ellentétben a biológiai terápia végzésének nem feltétele „bázisterápiás” készítmény párhuzamos adása, a már elkezdett „bázisterápiás” szer további folytatása a kezelőorvos döntése szerint történik.)

Amennyiben a beteg fő panasza az enthesitis, akkor további feltétel, hogy legalább két lokális kortikoszteroid injekció ellenére a betegség aktív marad. (Megjegyzés: a biológiai terápia alatt a lokális injekciók adásának nincs ellenjavallata.)

A betegség aktivitását a BASDAI index-szel határozzuk meg. Aktívnak tekinthető az az SPA-s beteg, akinek a BASDAI index (0-100) átlaga több mint 40. Amennyiben az index átlaga nem éri el a 40-et, akkor az SPA kezelésében és a biológiai terápiák alkalmazásában jártas szakorvos véleménye alapján is elkezdhető a kezelés. A véleménynek a klinikai tünetek súlyosságán és az akut fázis fehérjék magas szintjén és a képalkotó eljárások (gyors radiológiai progresszió a hagyományos röntgenfelvételen, gyulladásos aktivitás a gerinc és a sacroiliacalis ízületekben MR felvételeken) eredményén kell alapulnia.

4.4. Arthritis psoriatica

A psoriasis a bőrt és az ízületeket egyaránt érintheti, ezért a diagnosztika és a betegség nyomon követése a bőrgyógyász és a reumatológus szakorvos közös feladata. A biológiai terápia a bőrelváltozást is kedvezően befolyásolhatja, ezért a kezelés bőrgyógyász szakorvos kezdeményezésére is megkezdődhet, ha a bőrbetegség súlyossága áll előtérben. A bőrbetegség biológiai terápiája az arra törzskönyvezett gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint történik.

Az AP kórisméjét az elfogadott kritériumrendszerek (Ann Rheum Dis 64 Supplement II. 2005) egyikével igazolni kell. Ezek még validálás alatt állnak, ezért hazánkban a jól ismert Moll-Wright rendszer ajánlott. Az AP aktivitását és az izületi károsodást mérő paraméterek alkalmasságáról még szintén vita folyik.

Az aktív betegség határértékei, az izolált dactylitis és az enthesitis mérési módja nincsenek meghatározva. A szakértők véleménye szerint a perifériás arthritis értékelésére a DAS28 rendszer jó közelítést ad, az axiális érintettség a BASDAI útján jól jellemezhető. Ezért az AP aktivitásának határértékeiként a DAS28 vagy a SDAI RA értékeit, az axiális érintettség aktivitási határaként az SPA BASDAI határértéket kell a biológiai terápia indikációs határértékeiként tekinteni (ld. 8.1. és 8.3.).

A radiológiai károsodás az AP-re módosított Sharp, Sharp-van der Heijde, vagy Ratingen skálákkal egyaránt mérhetők. A három hónap alatti legalább 10% progresszió tekinthető a biológiai terápia indokának.

A perifériás AP DMARD terápiájában a metotrexát, sulfasalazin, ciklosporin és leflunomid alkalmazása elfogadott. A biológiai terápia azokban a betegekben kezdhető meg, akik legalább három hónapon át 20 mg/hét metotrexát vagy 20 mg/nap leflunomid vagy 2000 mg/nap sulfaslazin vagy 2,5 mg/tskg/nap ciklosporin kezelésben vagy ezek alacsonyabb adagú kombinációjában részesültek és gyulladásos aktivitásuk nem csökkent vagy a kezelést mellékhatások miatt le kellett állítani. Az axialis AP esetében nem határozható meg terápiás kudarc biológiai terápia indításának feltételeként.

5. Hogyan kell mérni a biológiai terápia hatásosságát vagy kudarcát?

5.1. Rheumatoid arthritis

A terápia hatásosságának értékelésére szintén a gyulladásos aktivitás objektív és nemzetközileg elfogadott mértékeként a DAS28 és SDAI rendszer alkalmazása javasolt. A válaszkészség több, mint 1,2 DAS28 pont javulás, illetve több, mint 22, de legalább 10 SDAI pont javulás illetve a DAS28 5,1, vagy a SDAI 20 alá csökkenésének dokumentálásával igazolható. A gyulladásos aktivitás értékelése és a mellékhatások regisztrálása háromhavonta javasolt. Ajánlott a beteg saját állapotáról alkotott véleményének rögzítése a RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index) révén. Amennyiben a biológiai terápia megkezdése utáni 12 héten semmilyen javulás (kevesebb, mint 0,6 DAS28 vagy 5 SDAI pont) nem igazolható, vagy rosszabbodás mutatható ki, a kezelés megszüntetése indokolt. Amennyiben az előzőekben leírt javulásnál kisebb változás mutatkozik infliximab kezelés mellett, az adag növelése vagy az infúziók sűrítése lehetséges. Amennyiben az előzőekben leírt javulás igazolható, a biológiai terápia egy évig folytatandó. Amennyiben az első 3 hónapon belül a radiológiai progresszió legalább 50%-os lassulása igazolható (az előzőekben leírt módon dokumentáltan), ez a biológiai terápia folytatása mellett értékelendő, a gyulladásos aktivitás csökkenésének mértékétől függetlenül. Bármely anticitokin készítménnyel való kezelés eredményessége vagy kudarca nem akadálya valamely másik készítmény alkalmazásának, ha a feltételek egyébként fennállnak.

5.2. Juvenilis rheumatoid arthritis

A kezelés eredménytelen, ha 3 hónap után a javulás mértéke nem érte el a 30%-ot legalább 3-ban a következő paraméterek közül:

1. Duzzadt ízületek száma (66 ízület)
2. A mozgáskorlátozott ízületek száma (71 ízület)
3. Az orvos általános értékelése (VAS)
4. A beteg vagy a szülő általános értékelése (VAS)
5. CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)
6. Vörösvérsejtsüllyedés

5.3. Spondylitis ankylopoetica

A BASDAI index értékének (0-100) a kezelés 14. hetére legalább 50 % relatív vagy 20 mm abszolút csökkenése esetén tekinthető a biológiai terápia hatásosnak. Amennyiben ez a feltétel nem teljesül a biológiai terápiát nem lehet tovább folytatni. A BASDAI indexet a kezelés folytatása során kéthavonta mérni kell, amennyiben legalább két egymást követő alkalommal a csökkenés a 14. héten elért javuláshoz képest az index romlik, a kezelést abba kell hagyni.

A kezelés hatásosságának megítélésére az ASAS 50 %-os javulás illetve a remisszió kritériumait is célszerű meghatározni (ld. az Eljárásrend mellékletet). Ezeknek esetleges nem teljesülése azonban nem zárja ki a biológiai terápia folytatását.

5.4. Arthritis psoriatica

Az AP remissziós kritériumai a Psoriatic Arthritis Remission Criteria (PsARC) vagy Clegg-féle kritériumokként ismertek, egyes gyógyszervizsgálatokban kerültek alkalmazásra, azonban még klinikai validálás alatt állnak. Axiális érintettség esetén a SPA BASDAI és ASAS értékek a mérvadók.

A bőr érintettségének a biológiai terápia előtt és alatt történő dokumentálására a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ajánlott.

Egyszerűsége miatt a biológiai terápia hatásmérésére hazánkban AP esetén is a DAS28 RA és a SPA BASDAI értékhatárokat kell alkalmazni (ld. 9.1. és 9.3.).

6. Milyen biztonsági ellenőrzés szükséges a biológiai terápia miatt és után?

A biológiai terápiában részesülő beteg nyomonkövetése során a rutin ellenőrzésen kívül (általános állapot, fizikális állapot, vitális paraméterek, rutin laboratóriumi vizsgálatok) különös gonddal kell kísérni a hematológiai, infektológiai, kardiológiai, vagy autoimmun jelenségeket. A biológiai terápia mellett alkalmazott esetleges egyéb betegségmódosító gyógyszerek (elsősorban metotrexát) indokolta ellenőrzés a megfelelő szakmai szabályok szerint kell, hogy történjen. Mellkas röntgenfelvétel készítése és kardiológiai ellenőrzés negatív anamnézis esetén is félévente javasolt. A kezelés indokául szolgáló alapbetegség aktivitásának mérése és dokumentálása három havonta javasolt. A részletes előírásokat az „Ízületi gyulladások biológiai terápiája gyakorlati kivitelezésének” című dokumentum tartalmazza.

A biológiai terápia beszüntetése után is indokolt a betegek ellenőrzése az esetleges késői mellékhatások (malignitás, demyelinizáló betegség) észlelése érdekében. Ezért a három havonta a kezelést végző kijelölt intézményban történő dokumentált klinikai vizsgálat javasolt.

7. A biológiai terápia alkalmazásának feltételrendszere hazánkban

A biológiai terápiát az indokul szolgáló betegség diagnosztizálásában, kezelésében és gondozásában tapasztalatot szerzett, illetve a biológiai terápiák területén megfelelő, akkreditált továbbképzésben részesült szakorvos végezheti. A kezelésben olyan egészségügyi szakdolgozó működhet közre, aki hasonló tapasztalatot és képzettséget szerzett.

A biológiai terápiát végző szolgáltató szervezeti egysége a biológiai terápia végzésére a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium által feljogosított osztály és a hozzá csatolt kórházi szakambulancia. E speciális tevékenység szakmai minimumfeltételeit meghatározó jogszabályhoz a Kollégium és az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet tesz javaslatot. A biológiai terápia végzésének közvetlen helyszínén

anafilaxiás sokk elhárítására alkalmas felszerelésnek kell lennie. Infúziós biológiai terápia végzésének helyén közvetlenül elérhető intenzív osztály (részlegnek) kell lennie.

A biológiai terápiát a beteget kezelő szakorvos javasolhatja.

Az irányelveknek megfelelően dokumentált szakmai javaslatot a biológiai terápia végzésére feljogosított kijelölt intézmény bírálja el és annak vezetője dönt a terápia megkezdhetőségéről.

Amennyiben a kezelések csak a betegek meghatározott sorrendjében végezhetők, a vonatkozó jogszabályok szerint kell eljárni. A Kollégium ellenőrzi a szakmai irányelvek betartását és a kezelések dokumentálását.

8. A társadalombiztosítási támogatás igénybevétele

A biológiai terápia finanszírozójának biztosítania kell, hogy a kezelés a protokollban foglalt irányelvek és gyakorlati kivitelezési utasítás betartásával történjen. A hatásosnak bizonyult kezelés legalább egy éven át történő folytatásának fedezetét biztosítani kell, annak tudatában, hogy a biológiai terápia szakmai szempontból legalább egy évig alkalmazandó, sőt, egy éven túl is folytatható.
A 9.1.-ben jelzettnek megfelelően emelt adagú, vagy sűrűbb kezelési séma alkalmazása és finanszírozása is indokolt lehet.

Rheumatoid arthritisben, ha az első év végére az aktivitás a DAS 28 remissziós érték (2.6) alá csökken és ez a második évben is fennmarad, mérlegelhető a biológiai terápia szüneteltetése.

Spondylitis ankylopoeticában a nemzetközi és nemzeti ajánlások nem határozzák meg a biológiai terápia folytatásának időtartamát. Amennyiben a betegnél az adott biológiai kezelés hatásos és nem jelentkezett mellékhatás kezelés tartós folytatása javasolt.
Az irodalmi adatok alapján a biológiai kezelés tartósan (2-3 éven át) adható, s a kezelés során visszaesés és hatástalanság nem gyakoribb, mint a kezelés megkezdésekor, mellékhatások a kezelés során bármikor jelentkezhetnek. A kezelést - különböző okok miatt - abbahagyó betegek túlnyomó többségénél a betegség aktivitásának fokozódása a kezelés abbahagyása után 12-17 hét múlva bekövetkezik.

9. A biológiai terápia egészséggazdasági elemzése

Az előzőekben bemutattuk az arthritisek egyéni és szociális terheit és ismertettük, hogy az OMERACT egészséggazdasági munkacsoportja milyen követelményeket támaszt a reumatológiai, ezen belül a rheumatoid arthritisre vonatkozó elemzések iránt. Ilyen elemzésekre a biológiai terápiák értékeléséhez múlhatatlanul szükség van, mert a betegség kimenetelére nézve, - ide értve a hagyományos betegségmódosító kezelések hatását is – többféle alternatíva van. A költségszámítások azért is nélkülözhetetlenek, mert a kezelés rendkívül költséges, a rendelkezésre álló források még a fejlett világ legtöbb országában is korlátozottak és így szükséges annak bizonyítása, hogy az egységnyi költséggel milyen maximális eredmény érhető el. Bemutattuk a rheumatoid arthritis direkt és indirekt költségeit, az életpálya során felmerülő egyéni és társadalmi veszteségek beszámításával.

A rheumatoid arthritis hagyományos betegségmódosító kezelésének és a biológiai terápia értékelésének két fő formája van: a költség-hatékonyság és költség-hasznosság elemzés (cost-effectiveness és cost-utility analysis, CEA és CUA). Előbbiben az orvosi eredményt (benefit) valamilyen objektíven mérhető mutatószámmal fejezzük ki. Ilyen lehet a korábbiakban említett DAS28 vagy SDAI index változása és az Amerikai Reumatológiai Kollégium kritériumainak teljesülése (attól függően, hogy a vizsgált populáció hány százalékában mutatkozik 20, 50, vagy 70 százalékos javulás, ACR 20, -50, -70, a “number needed to treat”, NNT formában is kifejezhető). A funkcionális képességet mérő HAQ változásai már hatásossági és hasznossági mutatónak egyaránt felfoghatók. Betegek körében végzett felmérés alapján a HAQ érték 0,4 ponttal való javulása nagyon jelentős változásként értékelhető. A költség-hasznossági vizsgálatokban a javulást a populációs értékhez viszonyított egészségi állapotbeli vagy életminőségbeli különbség változásaiban fejezik ki (SF 36, Health Utility Index, HUI vagy EuroQoL5D). A költségek társításakor a rövid távú költségszámításhoz az időegységnyi (1 vagy 2 év) tényleges kezelés során bekövetkező események (javulás, mellékhatások) költségeit, hosszú távú teljes költségszámításhoz a rövid távú vizsgálatok eseményeiből az úgynevezett Markov-modell segítségével előre jósolt kimenetelek és alapvetően az indirekt költségek (keresetcsökkenés, táppénz, stb.) 5-10 évre vagy a várható élettartamra határozzák meg. A hasznosság mértéke életminőséggel korrigált életév vagy nap (QALY és QALD), hosszú távra az életminőséggel korrigált várható élettartam (QALE) is lehet.

A rheumatoid arthritis hagyományos DMARD terápiái (methotrexát monoterápia, mtx-sulfasalazin-chloroquin hármas kombináció és mtx-ciklosporin kombináció ebben a sorrendben egyre hatásosabb és egymáshoz képest költséghatékonyabb. Az anti-TNF és metotrexát kombináció költsége: egy ACR 20 javulás direkt költsége egy év alatt 36300 USD, indirekt költsége 34800 USD (egy ACR javulásé 43900 illetve 42600 USD). Viszont azt kell értékelni, hogy az anti-TNF kezelés a hagyományos kezeléshez képest 3x-5x nagyobb valószínűséggel eredményez ilyen mértékű javulást.

A HUI értéke az átlagnépességben 0,88 volt, míg RA-s populáció esetében 0,44 pontot mértek. Egy éves anti-TNF kezelés során 0,22 pontot javult, amely 0,10 QALD javulásnak felet meg. Ez azt jelenti, hogy minden 10 napnyi kezelés a placeboval szemben 1 minőségi nap nyereséget eredményezett. Hazánkban is rendelkezésre áll egy éves anti-TNF kezelés ACR javulásban és HAQ változásban kifejezett hasznossági eredménye (ACR 20: 61%, ACR 50: 35%, ACR 70: 18%, HAQ javulás 0,40 pont). Rövidesen rendelkezésre állnak olyan, a rheumatoid arthritis hagyományos DMARD kezelésének kimenetelére és költségeire vonatkozó adatok, amelyek segítségével hazai egészséggazdasági elemzés végezhető.

A nemzetközi elemzések ugyanis közvetlenül nem adaptálhatók a magyar viszonyokra (a jóval alacsonyabb bér-elemek miatt). Az egyes elfogadottan költséghatékony kezelésekkel való összehasonlítás azonban megfelelő támpontot adhat. Így a biológiai terápia költséghasznosságát a következő értékekhez lehet és kell viszonyítani. A fertőzött izületi endoprotézis reoperációja (debridement protéziscsere helyett) 500-21800 USD/QALY, az osteoporosis biszfosztonát kezelése 18150 USD/QALY, discus hernia gyök körüli steroid infiltrációja 12668 USD/QALY, a szűk lumbalis csatorna dekompressziós műtéte 70000 USD/QALY. Az orvostudomány más területein például a vérnyomáscsökkentés költséghatékonysága 25000 USD/QALY, a hemodializisé 55000 USD/QALY, a szklerózis multiplex interferon kezelése 1 millió USD/QALY. Az elfogadható költséghatékonysági határt 20-80000 USD /QALY értékben határozzák meg, melynek középértéke 50000 USD/QALY. A biológiai terápiák alábbi költséghasznossági értékeit tehát ehhez célszerű viszonyítani.

Egy éves anti-TNF kezelés teljes költsége Svédországban 3440 E/QALY, két évesé 16100 E/QALY, míg az Egyesült Királyságban ezek az értékek 34800 és 48200 E/QALY – a nagy különbség az angliai költségszámítási módszerből adódik. Egy másik svéd elemzés szerint egy éves anti-TNF kezelés az EuroQoL5D érték 0,28 pontról 0,65 értékre javulása alapján 53000 E/QALY-nak adódott.

A HAQ javulása és a Markov-modell alapján egy éves anti-TNF kezelése a direkt költség számításával 2000-25000 USD/QALY között volt, a teljes költség alapján 38200 USD/QALY adódott. Ha a HAQ javulás mellett a radiológiai javulás hosszú távú jó prognosztikai hatását is felvetették a Markov-modellbe, 51000 USD direkt költség mellett 30500 USD/QALY szinten költséghatékony, 10200 USD teljes költség mellett a költséghatékonyság 9100 USD/QALY.

A BSR ajánlásai alapján végzett, a HAQ és az EuroQoL5D hat hónapos anti-TNF kezelés alatti változását modellező elemzés alapján a költséghatékonyság értékét 16330 GBP/QALY-nak találták. Az otthoni ápolás és a munkaképtelenség beszámítása tovább csökkenti az egy QALY költségét.

A különböző gyógyszerekkel végzett anti-TNF kezelések a HAQ javulásra alapozott egymás közötti összehasonlítása azt mutatta, hogy költséghatékonyságuk nem különbözik lényegesen. Az anti-TNF terápia és az IL-1 gátlás elemzése azt mutatta (ACR javulás és NNT alapján), hogy a TNF gátló kezelések azonos hatást gyakorlatilag azonos költséggel érnek el, míg az IL-1 gátlás esetén azonos hatás eléréséhez jóval több beteget kell kezelni és az egy javult esetre jutó költség többszöröse az anti-TNF kezelés költségének.

A folyamatban lévő, több indikációra vonatkozó újabb elemzések pontosítani fogják a hosszú távú költséghatékonysági értékelést.

Ezért a hazai betegség jellemzők és költségelemek figyelembevételével hazai egészséggazdasági elemzésekre van szükség.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

[1] American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the

management of rheumatoid arthritis – 2002 update. Arthritis Rheum. 48:328-346 (2002)
[2] Emery P. et al: WHO Collaboration Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology 40: 699-702 (2001)
[3] Furst DE. et al: Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNFα) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. Ann. Rheum. Dis. 64 Suppl. IV.: 2-14 (2005)
[4] Shanahan JC. et al: Upcoming biologic agents for the treatment of rheumatic diseases. Current Op. in Rheum. 15:226-236 (2003)
[5] Mohan AK. et al: Infectious complications of biologic treatments in rheumatoid arthritis. Current Op. in Rheum. 15: 179-184 (2003)
[6] Ziolkowska M., Maslinski W.: Laboratory changes on anti-tumour necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. Current Op. in Rheum. 15: 267-273 (2003)
[7] Remicade (infliximab) termékmonográfia. Schering-Plough Central East AG (2002)
[8] Culy RC., Keating GM.: Etanercept. An updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. Drugs 62: 2493-2537 (2002)
[9] Rau: J. Adalimumab (a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) in the treatment of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. Ann. Rheum. Dis. 61: Suppl. II.: 70-73 (2002)
[10] Dinarello CA.: The role of the Interleukin-1 receptor antagonist in blocking inflammation mediated by Interleukin-1. NEJM 348: 728-730 (2000)
[11] Cohen C. et al: Treatment of rheumatoid arthritis with Anakinra, a recombinant human Interleukin-1 receptor antagonist in combination with methotrexate Arthritis Rheum. 46: 614-624 (2002)
[12] Smolen JS. et al: Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. Ann. Rheum. Dis. 62: Suppl. I.: 64 (2003) (EULAR 2003 Abstract)
[13] Lahdenne P. et al: Infliximab or ethanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. Ann. Rheum. Dis. 62: 245-247 (2003)
[14] Lovell DJ. et al: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. NEJM 342: 763-769 (2000)
[15] Mease PJ: Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatric arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. Ann.Rheum.Dis 61: 298-304 (2002).
[16] Calin A. et al: A multicentre, placebo-controlled trial of Enbrel in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 62: Suppl. I.: 95 (2003) (EULAR 2003 Abstract)
[17] Antoni CE. et al: The infliximab multinational psoriatic arthritis trial (IMPACT): substantial efficacy on synovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. Ann. Rheum. Dis. 62: Suppl. I.: 90 (2003) (EULAR 2003 Abstract)
[18] Ory P. et al: Etanercept (Enbrel) inhibits radiological progression in patients with psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 62: Suppl. I.: 92 (2003) (EULAR Abstract 2003)
[19] Working Party of the British Society for Rheumatology: Guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis. www.rheumatology.org.uk (2002)
[20] National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of ethanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (2002)
[21] Royal College of Nursing: Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis (2002)
[22] Furst DE. et al: Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatiod arthritis in immunosuppressive trials of being treated with biological agents. Ann. Rheum. Dis. 61: Suppl. II.: 62-63 (2002)
[23] Braun J. et al: International ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 62: 817-24 (2003)
[24] Solomon DH., Avorn J.: Pharmacoepidemiology and rheumatic diseases 2001-2002. Current Op in Rheum 15: 122-126 (2003)
[25] Smolen JS et al: A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology 42: 244-257 (2003)
[26] Singh A. et al: How much improvement in functioning is considered important by patients with active, disease modifying anti-rheumatic drug refractory rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis.62: Suppl.I. 108 (2003) (EULAR 2003 Abstact)
[27] Bosworth A., Panayi GS., Williams B.: Rheumatoid arthritis: the painful truth. A consensus statement from the National Rheumatoid Arthritis Society July 2003
[28] Hodinka L. et al: Quality of life and burden of disease in rheumatoid arthritis. A survey of 127 patients in Hungary. Ann. Rheum. Dis.59: Suppl.I. 323 (EULAR 2003

Abstract)
[29] Gabriel SE. et al: Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis

compared with nonarthritis controls J Rheumatology 24: 43-48 (1997)
[30] Kobelt G. et al: Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. Arthritis Rheum 42: 347-356 (1999)
[31] Yelin W., Wanke LA.: An assessment of the annual and long-term direct costs of. rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 42: 1209-1218 (1999)
[32] Lajas C. et al: Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence based study. Arthritis Rheum (Arthritis Care Res) 49: 64-70 (2003)
[33] Gabriel SE. et al: Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. Ann. Rheum. Dis. 61: 370-372 (2002)
[34] Tella MN.et al: Cost-effectiveness, cost-utility and cost-benefit studies in rheumatology: a review of the literature 2001-2002. Current Op. in Rheum. 15: 127-131 (2003)
[35] Choi HK et al: A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 43: 2316-2327 (2000)
[36] Wong JB et al: Cost-effectiveness of 102 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 44: ACR Abstract Supplement 9:S311
[37] Kobelt G. et al: The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT Study. Rheumatology 42: 326-335 (2003)
[38] Kobelt G. et al: TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow-up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. Ann. Rheum. Dis. 63: 4-10 (2004)
[39] Tugwell P. et al: Adalimumab improves utility and quality-adjusted life days in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 62: 107 (2003) (EULAR 2003 Abstract)
[40] Bansback N. et al: A treshold cost-effectiveness comparison of infliximab and etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. (ACR Abstract 2002)
[41] Hochberg MC et al: A cost-minimization analysis based on a systematic review of randomized placebo-controlled trials of the addition of biologic agents to methotrexate in patients with active rheumatiod arthritis. (ACR Abstract 2002)
[42] Welsing PMJ et al: Modeling study into the cost-effectiveness over 5 year of treatment strategies including TNF blocking treatment and leflunomide treatment in the Netherlands. Ann. Rheum. Dis. 62: 108 (2003) (EULAR 2003 Abstract)
[43] Smolen J.: Az Európai Reumatológiai Szövetség (EULAR) elnökének levele Romano Prodi Úrhoz, az Európai Bizottság elnökéhez. 2003 Magyar Reumatológia, közlés alatt
[44] Brennan A. et al: Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. Rheumatology 43: 62-72 (2004)
[45] Sidiropoulos P. et al: Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustment are common but not always sufficient to assure sustained benefit. Ann. Rheum. Dis. 63: 144-148 (2004)
[46] Breedweld FC et al: Infliximab in active early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 63: 149-155 (2004)
[47] Gömör B. et al: A rheumatoid arthritis infliximab kezelésével szerzett első hazai tapasztalatok. Magyar Immunológia 2004 Közlés alatt
[48] Orbán I., Balogh Zsolt: Etanercept terápiával szerzett saját tapasztalataink gyermekkori arthritisekben. Magyar Reumatológia 44: 7-11 (2003)
[49] van Riel PLCM et al: EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. EULAR Publishing (2000)
[50] iannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A.: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 40: 1202-9. (1997)
[51] rbán I, Ruperto N, Balogh Z: The Hungarian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). Clin Exp Theumatol 19/4 (Suppl.23.): S-81 - S-85 (2001)
[52] an der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis.A proposal for the modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984:27: 361-368.
[53] arrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A: new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994: 21: 2268-2291
[54] alin A, Garrett S, Whitelock H: A new approach to defining functional disability in akylosing sondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol 1994: 21: 2281-2285.
[55] nderson JJ, Baron G, van der Hijde D, Felson DT, Dougados M: Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001: 44: 1876-1886.
[56] raun J. Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, van der Heijde D: International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003: 62: 817-824.

[57] aksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J, Russel AS: Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-α directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. J Rheumtol 2003: 30: 1356-1363.
[58] .Keat: BSR guideline for prescribing TNFα blockers in adults with ankylosing spondylitis. 2004: www.rheumatology org. uk.
[59] röll J, Dunky A, Ebner W, Erlacher L, Graninger W, Hermann J, Herold M, Leeb B, Rainer F, Smolen J, Stuby U: Konensusstatement der österreichischen
xpertenkomission zur Behandlung der ankylosierende Spondylitis. 2003. www.rheuma2000.at
[60] raun J, Braliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sorensen H, ZeidlerH, Sieper J: Persistent clinical response to the anti - TNF - alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. Rheumatology (Oxford) 2005: 44: 670-676.
[61] randt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Wchwebig A, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J: Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing sondylitis. Rheumatology (Oxford) 2005: 44: 342-348.
[62] yle s et al: Guideline for anti-TNF-α therapy in psoritic arthritis.
[63] urst DE et al: Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in innumosuppressive trials or being treated with biological agents Ann Rheum Dis 61: 62-63 (2002)
[64] ariette X, Salmon D and Group RATIO Ann Rheum Dis 62: 791 (2003)
[65] ditorial: British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing wisk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-α treatments Rheumatology 44: 1205-1206 (2005)

[66] Calabrese L.N., Zein N.N., Vassilopoulos D.: Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies.
Ann Rheum Dis 2006, 65, 983-989.

[67] Smolen J. et al: Consesnsus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 2006, epub doi: 10. 1136.

[68] Furst D.E. et al: Updated consesnsus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2006.
Ann Rheum Dis 2006, Supplement 3, 2-15.

A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.

VII. Melléklet

Az ízületi gyulladások biológiai terápiájának gyakorlati kivitelezése

Eljárásrend a biológiai kezelést végző kijelölt intézmények számára

Az arthritisek gyakorisága természetesen nem jelentheti a kezelésre szoruló betegek számát. Az Egyesült Államokban, ahol a kezelés anyagi korlátjai lényegesen alacsonyabbak, egy más clra válogatott 7346 fős adatbázis alapján /National Data Bank for Rheumatic diseases Arthritis Research Center Foundation, NDB/ a RA-s betegek 36 százaléka részesült valamelyik anti-TNF kezelésben (55 % kapott metotrexátot, 33 % szteroidot). A Brit Reumatológiai Társaság modellezte, hogy saját irányelvei alapján várhatóan hány beteg lesz alkalmas biológiai terápiára: ez a becslés százezer lakosra 40-50 RA-s betegnek, azaz a RA-s betegek mintegy 5 százalékának adódott.

Hazánkban ma elsősorban a kezelés biztonsági szempontjai indokolják a betegkiválasztás és a kezelést végző és irányító kijelölt intézmények szakmai feltételeinek szigorú betartását. Ezért a biológiai terápia gyakorlati kivitelezésének feltételeit és betegdokumentáció kötelező elemeit, a kérdésben állásfoglaló három Nagy-Britanniai szervezet, a Brit Reumatológiai Egyesült (BSR), a Királyi Ápolási Kollégium (RCN) és a Nemzeti Klinikai Minőségügyi Intézet (NICE) előírásainak a hazai viszonyokra való adaptálásával határozzuk meg.

1. Felnőtt betegek

1.1. A betegek felmérése és kezelése

1.1.1. A betegek kiválasztása

Annak érdekében, hogy a biológiai kezelésekhez a megfelelő betegeket válasszuk ki, minden beteg esetében értékelni kel a kezelés várható előnyeit és kockázatait. Az értékelés alapja a következő:

- teljesíti-e a beteg a RFSZK módszertani levelének követelményeit?
- biztosítható-e a szükséges adatgyűjtés az előírt regiszter számára?
- megfelelő-e a beteg fizikai és mentális egészsége? - ezt az értékelést, a kezelést javasló kezelőorvos kollégák segítségével kell végezni. (*ld. l. űrlap*)
- a szülőkorban levő fiatal nőknek meg kell erősíteniük, hogy hatékony fogamzásgátlást használnak.
- tájékozódni kell a beteg ismert allergiájáról.
- metotrexát párhuzamos felírása azokban az esetekben, ahol az alkalmazási előirat ezt jelzi. Az orvos más, betegség-módosító gyógyszert (DMARD) is előírhat.
- a kiválasztott betegek gyógyszere a megfelelő dózisban, a kijelölt intézményben elérhető, a tervezett kezelés anyagi fedezetének biztosítása megtörtént.
- biztosítható-e a beteg aktív részvétele a kezelésre vonatkozó döntések meghozatalának minden vetületében? Bizonyosodjanak meg arról, hogy a betegek teljes tájékoztatást kaptak kezelés esetleges kockázatairól és előnyeiről, valamint írásos tájékoztatást a gyógyszerekről (l. *2. és 3. űrlapot*) (terhes vagy szoptató anyák, illetve aktív szexuális életet élő fiatal nők, akik nem használnak megfelelő fogamzásgátlást, aktív infekció, tuberkulózis, fertőzött ízületi protézis, aktív rosszindulatú betegség, súlyos immunhiányos állapot).
- a beteg tisztában van azokkal a kritériumokkal, melyek alapján a kezelés eredményét értékelik, valamint azokkal az esetleges okokkal, melyek a kezelés leállítását eredményezhetik (rosszindulatú betegség, allergia, súlyos toxicitás, terhesség, súlyos fertőzés, hatástalanság).
- a szubkután ön-injekciózás esetében fel kell mérni, hogy a beteg képes-e önmaga injekciózására. Ez képzési tervet is magában kell foglaljon. (*ld. 4. űrlapot*)
- milyen a társadalmi támogatás és más befolyásoló környezeti tényezők szintje, amelyek befolyásolhatják a beteg együttműködését a kezelés lefolytatásában?

Amennyiben a kijelölt intézmény orvosa szerint a beteg nem felel meg a RFSZK kezelési kritériumainak, de a kezelőorvos megítélése szerint ilyen kezelése indokolt, az ezt alátámasztó bizonyítékokat csatolni kell.

Amennyiben a kijelölt intézmény a beteget nem találja alkalmasnak a kezelés lefolytatására, illetve azt nem lehet elkezdeni a gyógyszer finanszírozásának hiánya miatt, támogatást és tájékoztatást kell adni számukra.

1.1.2. A betegek felmérése a kezelés előtt és közben

A kezelés megkezdése előtt, amennyiben erre mód van, a betegeknek lehetőséget kell biztosítani arra, hogy kiválasszák a gyógyszer típusának és alkalmazásának általuk kedvelt módját. Részletesen tájékoztatni kell őket biológiai terápiáról, és alá kell íratni velük a megfelelő beleegyezési nyilatkozatokat. A beteg nyilatkozatát,

melyben elismeri, hogy a kezeléshez szükséges tájékoztatást megkapta, jogszabályokban rögzített módon és ideig meg kell őrizni dokumentációjában.

Ki kell tölteni a RFSZK által előírt dokumentációt a betegről, és fel kell venni a kapcsolatot a kezelőorvossal, hogy segítsen ennek kitöltésében.

Mielőtt megkezdődne a beteg kezelése, majd kezelési szakaszban is, képzett szakszemélyzetnek kell a következőket vizsgálni, illetve figyelemmel kísérnie.

A betegség aktivitása

Rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica

- A DAS28 index összetevőit kétszer kell megmérni a kezelés megkezdése előtt (egy hónapos időközzel).
- A RFSZK ajánlása szerint három hónappal a kezelés megkezdése után ismételt betegség aktivitási értékelést kell végezni. Az infliximab-bal kezelt betegek esetén ez az értékelés az ellátás korai szakaszában akkor válhat esedékessé, amikor a két kezelés között már hosszabb szünet van (a harmadik és negyedik infúzió között), ezért a betegek a tünetek fellángolását észlelhetik. Éppen ezért ezekben az esetekben, az ebben a szakaszban mért DAS értelmezésével arra figyelemmel kell lennünk. A kezelés sikerességének megítélésére a 14. hét után is értékeljük a DAS-t. További DAS válhat szükségessé bizonyos körülmények fennállta esetén (pl. tünetek fellángolása esetén, fertőzés, sérülés vagy műtét után).
- A kezelésekben továbbra is részt vevő betegeknél három havonta esedékes a DAS28 rögzítése.

1.) A kezelés megkezdése előtt:
Spondylitis ankylopoetica

- A **BASDAI** index összetevőit kétszer kell megmérni a kezelés előtt, legalább egyhónapos időközzel.
- A biológiai terápia indításakor az **ASAS remissziós kritériumok** leméréshez rögzíteni szükséges:
    - A BASDAI index összetevőin kívül,
    - BASFI index összetevőit,
    - 0-100 mm-es vizuális analóg skálán a beteg véleményét állapotáról,
    - valamint a beteg által jelzett gerincfájdalom (megelőző 2 nap) mértékét.

2.) A kezelés 14. hetében (az ún. indukciós fázis után):

- A kezelés 14. hetében meg kell határozni a BASDAI index összetevőit. Amennyiben a kiindulási értékhez képest legalább 50 %-kal vagy 20 mm-rel nem javult az index átlaga, a biológiai terápia nem folytatható.
- A kezelés 14. hetében meg kell határozni, hogy a beteg elérte-e az ASAS 50 %-os javulás mértékét, illetve az ASAS remisszió (az ASAS 50 % meghatározásánál használt négy paraméter mindegyike 20 alatt van) kritérium esetleges elérését.

<u>Táblázat: az ASAS 50 %-os javulás</u>

- Legalább 50 %-os relatív javulás vagy 20 mm abszolút értékű javulás a 0-100 mm-es vizuális analóg skálán az alábbi négy vizsgált paraméter közül legalább háromban:
- A beteg véleménye állapotáról.
- A beteg által jelzett gerincfájdalom (az elmúlt két napra vonatkoztatva).
- Funkcionális állapot (A BASFI index átlaga).
- Gyulladás (A BASDAI index 5. és 6. kérdésére adott válasz átlaga).

Megjegyzés: amennyiben csak három paraméter javult, a negyedik paraméter nem rosszabbodhat 19 %-nál nagyobb relatív vagy 19 mm abszolút értékben.

3.) A kezelés folytatása során (az ún. fenntartó kezelés alatt):

- A kezelés további folytatása során **kéthavonta** rögzíteni kell a BASDAI indexet, amennyiben a paraméterek két egymást követő alkalommal sem érik el a 14. héten már elért 50 %-os javulást (ami a folytatás feltétele), akkor a kezelést hatástalanság miatt abba kell hagyni.
- Ugyancsak kéthavonta meg kell határozni az ASAS 50 %-os javulás illetve a remissziós kritériumok teljesítését.

Laboratóriumi vizsgálatok

Ezek célja az egyéb, a biológiai terápiákkal párhuzamosan felírt betegség-módosító gyógyszerek hatásvizsgálata. Mielőtt megkezdjük a terápiát, vizsgálni kell:

- teljes vérképet
- vizeletet
- elektrolitokat
- májfunkciós értékeket
- antinukleáris antitesteket (ANA)
- anti-DNS-t.

Fertőzés

A kiválasztás során meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg felelőssége teljes tudatában beszámol minden olyan klinikai jelről vagy tünetről, melyek fertőzés jelei lehetnek.

Tuberkulózis

Különleges figyelmet kell fordítani a tuberkulózis (tbc) kockázatára. A kezelés megkezdése előtt minden beteget tbc szűrésnek kell alávetnünk, mely az alábbiakból áll - *ld. 5. űrlapot a tuberkulózis szűréséről:*

- tüdőgyógyászati kórtörténet rögzítése
- bizonyosodjunk meg a BCG oltás hegének meglétéről
- bizonyosodjunk meg arról, hogy a betegnek nincsen tbc fertőzött kapcsolata és hogy nincs és nem volt a családtagok között tbc-s megbetegedés, tbc egyéb kockázati tényezői fennállnak-e
- Mantoux próba
- tüdőgyógyászati konzílium

A tbc. tekintetében veszélyeztetettek a következők:

- aktív tbc-s beteg közeli kontaktjai
- magas tbc prevalenciájú helyekről származó külföldiek
- zárt közösségben élők és dolgozók
- egészségügyi dolgozók
- egészségügyileg elhanyagolt populációk és gondozóik
- drog-fogyasztók
- tbc.-re hajlamosító tényezők hordozói (diabetes, alkohol, immunszupprimált állapot vagy betegség)
- elégtelenül kezelt, nem együttműködő tbc.-sek

A Mantoux próba kivitelezése:

- 1 ml PPD (5 TE) intradermális adása
- gyszer használatos tuberkulin fecskendővel és tűvel a beadás helyének megjelölésével
- 2 óra múlva (48-96 óra között) az induratum átmérőjének leolvasása (mm átlagos átmérő, „golyóstoll-célkereszt" módszer: golyóstollal 4 irányból közelíteni az induratumot, annak határáig)

A Mantoux próba értékelésének irányelvei

A turberkulin bőrteszt eredményeinek osztályozása az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság (American Thoracic Society) 2000. áprilisi legújabb állásfoglalása szerint a következő:

A ≥ 5 mm-es induráció pozitívnak tartandó a következő betegcsoportok esetében:

- HIV pozitív egyének.
- Tuberkulózis betegek friss és közeli kontaktjai.
- Korábban lezajlott és gyógyult tuberkulózis radiomorfológiai képének megfelelő heges elváltozásokat muttó mellkas röntgennel rendelkezők.
- Szervtranszplantált vagy egyéb immunszuprimált betegek (ide sorolandó minden ≥ 1 hónapon át ≥ 15 mg/nap prednisolon kezelt beteg is).

A ≥10 mm-es induráció pozitívnak tartandó a következő betegcsoportok esetében:

- Magas tuberkulózis prevalenciájú országból nemrégiben (<5 éve) érkezettek.
- Kábítószer fogyasztók.

- Veszélyeztetett intézmények dolgozói és bentlakói (tuberkulózisban szenvedő betegek ellátásban résztvevő egészségügyi dolgozók, börtönök, szociális otthonok, elmegyógyintézetek, hajléktalan szállók stb.).
- Mycobacterológiai laboratóriumban dolgozók.
- Tuberkulózisra fokozottan hajlamosító megbetegedésekben szenvedők
- <4 éves gyerekek, valamint magas rizikó csoportba tartozó felnőttek közeli kontaktjainak tatható gyermekek, serdülők (Magyarországon a bőrteszt eredményét e csoport esetében a BCG vakcináció befolyásolhatja).

A hajlamosító tényezőkkel nem rendelkezők esetében a ≥15 mm-es induráció tekinthető pozitívnak.

Élő vakcinák

Ilyen vakcinák nem adhatók biológiai terápiával kezelt betegek számára. Hazánkban az immundeprimált betegeknek ajánlott influenza és pneumococcus védőoltások nem tartalmaznak élő kórokozót. Egyéb vakcinákról az OKI nyújt tájékoztatást (*ld. 1.2.17.*)

Szívműködés

A beteg klinikai kivizsgálása a szívműködés értékelését is magában kell foglalja (nehézlégzés, ödéma tüneteinek ellenõrzése, stb.). Amennyiben a beteg a szívelégtelenség tüneteit mutatja, kardiológiai konzílium szükséges.

Demyelinizációs betegség

Ellenõrizni kell, hogy nincs-e demyelinizációs betegség a kórtörténetben Amennyiben mégis van, beszéljük meg a helyzetet a kezelõorvossal.

Testúly

Azokat a betegeket, akik intravénás kezeléseket kapnak, meg kell mérni és a gyógyszerelésüket a testsúlyuknak megfelelõ mennyiségben kell megállapítani (*ld. gyógyszeradagolás, 1.1.5.*)

A biológiai kezelések szubkután alkalmazása esetén

A kijelölt intézményban vagy más ellátásban a szubkután adandó gyógyszert erre kiképzett szakdolgozónak kell beadnia.

A magát injekciózó betegnek erre kiképzést kell biztosítani, tisztában kell lennie saját felelõsségével, és alá kell írnia a szükséges beleegyezõ nyilatkozatokat (*ld. 4. űrlap).*

Műtétek

Ezidáig kevés tapasztalat van a biológiai terápia közvetlen pre- vagy posztoperatív alkalmazásáról, ezért műtött betegek lehetõleg ne kapjanak bilógiai terápiát közvetlenül a műtéti beavatkozás elõtt vagy után.

1.1.3. Intravénás vagy szubkután biológiai terápiák alkalmazása

Azok a szakemberek, akik biológiai terápiák intravénás vagy szubkután módon történõ alkalmazásában vesznek részt, a következõ feltételeknek kell, hogy megfeleljenek:

- speciális képzést kaptak a biológiai terápiák levezetésérõl és azok mellékhatásairól
- kompetensek a betegek felkészítésére és képzésére a szubkután injekciók önmaguk számára történõ beadása illetve a szükséges eszközök használata terén (*ld. 4.űrlap)*
- gyakorlottak az infúziók kezelése terén és oktatásban részesültek az infliximab használatára vonatkozóan
- rásos tájékoztatást kaptak van az anaphylaxis kezelésére és az infúziós reakciókra vonatkozóan az ellátási irányelvek szerint és számíthatnak a helyi betegellátás támogatására.

Amennyiben intravénás vagy szubkután terápia alkalmazására kerül sor:

- ez a kijelölt, reumatológiában képzett szakszemélyzet a helyszínen kell legyen és személyesen végezze a kezelést
- az infúzió/injekció elõkészítését alkalmazási elõíratnak megfelelõen, a meghatározott idõkereten belül el kell végezni.

A betegeket az infúzió/injekció bekötése elõtt újra teljes mértékben meg kell vizsgálni. A fent részletezett kivizsgáláshoz hasonlóan *(a betegek felmérése a kezelés elõtt és közben),* különösen ki kell térni a következõkre:

- meg kell tudni, hogy potenciálisan fertõzõ betegekkel kapcsolatban van-e (pl. bárány-himlõ, tbc). A betegnek meg kell erõsítenie azt, hogy nincs tudomása interkurrens infekcióról, és hogy nincsen légzési nehézsége vagy bármilyen légzési zavara
- a szülõképes korú nõknek meg kell erõsíteniük havi vérzésük utolsó napját és azt, hogy -hatékony fogamzásgátlási módszert alkalmaznak. A terápia kockázati tényezõit ismételten meg kell állapítsuk ha kiderül, hogy a beteg terhes.
- az infliximabbal kezelendõ betegek számára, amennyiben a kezelést megelõzõen infúziós reakciót mutattak, megfelelõ prophylaxist kell felírni, a helyi egészségügyi rendeleteknek megfelelõen vagy orvosi tanács alapján (*ld. 2. űrlap)*
- a beteg ismert allergiáit részletesen fel kell térképezni és át kell nézni ezeket a gyógyszert felíró orvossal. Fontos, hogy minden allergiás reakciót komolyan vegyünk.

1.1.4. A biológiai terápiában részesülõk nyomon követése

Hematológiai, kémiai és vizeletvizsgálat havonta kell történjenek. Ezeknek a vizsgálatoknak a biológiai szerrel párhuzamosan rendelt, betegség-módosító gyógyszerek nyomon követéséhez támasztott követelmnyeknek is meg kell felelniük. Nem követelmény, hogy a vérvizsgálat közvetlenül a kezelés megkezdése előtt történjék, bár ideális esetben a havonként esedékes vérvizsgálatokat úgy kell tervezzük, hogy azok a kezeléshez közel essenek.

- amennyiben a beteg kezelése utáni megfigyeléseink alapján helye lehet bármilyen abnormalitásnak, fertõzésnek vagy más reakciónak, illetve ha bármilyen kételyünk támad afelõl, hogy folytassuk-e a kezelést, egyeztessünk a kezelorvossal. Tekintettel arra, hogy minden kezelés protein származék, tisztában kell lenni azokkal a potenciális reakciókkal, melyeket a kezelés kiválthat.
- különösen figyelni kell a kiütésekre vagy a lupus szerű szindróma bármilyen tünetére. Ebben az esetben küldjünk vért anti-DNS vizsgálatra. Ha az eredmény pozitív, egyeztetni kell a kezelõorvossal.
- a beteggel tudatni kell a következõ kezelés idõpontját, valamint a következõ esedékes vér- és vizeletvizsgálat idejét.
- tájékoztatni kell a beteget arról, hogy kapcsolatba kell lépnie a kijelölt intézménymal, a kezelõ- és/vagy háziorvosával és a helyi reumatológus szakorvossal, amennyiben egészségi problémája van, illetve fertõzés bármely jelét észleli magán. A betegnek rendelkeznie kell a megfelelõ telefonszámokkal.
- tájékoztatni kell a beteget a kezelés értékelésének idõpontjairól, mlyek a biológiai terápiás kezelés harmadik befejezett hónapja, illetve a l4. heti infúzió után esedékesek.
- a beteg háziorvosát levélben kell tájékoztatni a kezelés részleteirõl.

1.1.5. Gyógyszeradagolás

Ez az adagolás kifejezetten a felnõtt betegek kezelésére vonatkozik, a gyermek ellátás részleteirõl ld 2. pont: *Gyermekek és fiatalkorúak.*

A RA általánosan ajánlott gyógyszerelése a következõ:

Infliximab

3 mg/testsúlykilogrammonként, 0, 2, 6 majd 8 hetenkénti adagolásokkal. A kezelés hatását a 14. hét után lehet értékelni.
További infúziók 8 hetenként esedékesek, amennyiben a beteg folytatja a kezelést. Az infliximabot metotrexáttal együtt kell adni.

Az infliximab jelenleg hazánkban RA, AP és SPA kezelésére van regisztrálva.

Az infliximab intravénás infúziójának adagolási és beadási részleteit ld.. 1.1.6.pont

Etanercept

25 mg szubkután, hetenként kétszer. A kezelés hatását három hónap elteltével értékeljük.

Az etanercept a felnõtt és juvenilis RA-ban, AP-ben és SPA-ban szenvedõ betegek hazánkban regisztrált gyógyszere, 25 mg hetenként kétszer, szubkután injekció formájában.

Adalimumab

Az adalimumab hazánkban RA-ban és AP-ben regisztrálásra került. Az elõírt felnõtt adag 40 mg szubkután injekció formájában, minden második héten.

Anakinra

100 mg naponta szubkután injekció formájában. A kezelés hatékonyságát három hónap elteltével értékeljük. Hazánkban nincs regisztrálva.

A SPA ajánlott gyógyszerelése a következő:

Infliximab
5 mg/testsúly kilogram 0,2, 6. héten, majd 8 hetente. a kezelés hatásosságát a 14. heti infuzió előtt kell meghatározni. az infliximabot nem szükséges methotrexattal együtt adni.

Etanercept
25 mg szubkután, heti kétszer. A kezelés hatásosságát a 14. héten kell meghatározni. Az etanerceptet nem szükséges methotrexattal együtt adni.

Adalimumab
A szer SPA-ban nincs törzskönyvezve.

Anakinra
A szer SPA-ban nincs törzskönyvezve. Nyílt, 24 hetes vizsgálatban napi 100 mg-ot szubkután adtak 20 betegnek, akik közül 13-ban fejezték abe vizsgálatot. A kezelés végén ASAS 20 %-os javulást 5 betegnél értek el.
AP-ban az infliximab 5 mg/tskg adagban alkalmazandó. Az etanercept és adalimumab adagjai megegyeznek az RA-ban adottakkal.

1.1.6. Az infliximabot intravénás injekcióban kapó betegek gyógyszer adagolása és ellátása

- Az infliximab badása olyan körülmények között kell, hogy történjék, hogy biztosítottak legyenek a sürgõsségi antianafilaxiás ellátáshoz szükséges eszközök, úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus
- a betegnek a kezeést követõen két, majd késõbb 1órát még az osztályon kell maradnia, megfigyelés céljából
- az infúziónak minimum két óra alatt kell lefolynia, 1,2 mm-nél kiebb pórusméretű kis molekulájú fehérjéket kötõ steril szűrõn keresztül. Végsõ mennyisége 250 ml (gyógyszer + steril víz + fiziológiás só).
- az egyenletes cseppszámot biztosítani kell, ehhez infúziós-pumpa használata javasolt
- az infúzió lefolyása alatt 30 percenként gondosan meg kell vizsgálni a beteget. Testhõmérséklet, pulzus és vérnyomásmérés szükséges.
- Mellékhatások:
  Ha a bteg enyhe mellékhatásokról panaszkodik, az infúziót lassítani kell (*ld. 3. űrlap)*
  Ha a beteg közepes – erõs reakciót mutat, azonnal le kell állítani az infúziót, és errõl tájékoztatni kell a kezelést végzõ orvost. A beteg állapota a tüneti kezelést és/vagy a kezelés megszüntetését igényelheti. Sürgõsségi ellátás válhat szükségessé, ami anti-anafilaxiás kezelés alkalmazását is magában foglalhatja, melyet a szakszemélyzet a helyi egészségügyi rendelkezések alapján végezzen.
- ha az infúzió rendben lefolyt, el kell távolítani az adagoló berendezést és a következõ 2 órában 30 perces gyakorisággal folytatni kell a beteg megfigyelését, egészen addig, amíg a beteg megkapja a negyedik infúziót, ezután az infúziót követõ megfigyelés óránként egyszer is elegendõ.
- amennyiben minden megfigyelés jó eredménnyel zárul, a beteget haza lehet engedni, vagy vissza lehet küldeni a kórterembe. Ha a beteg jól érzi magát és a megfigyelés megnyugtató a kezelés elsõ három hónapja alatt, a beteget az infúzió után egy órával el lehet engedni.
- Minden beteget el kell látni emlékeztetõ kártyával, mely a gyógyszeadagolást dokumentálja. A kijelölt intézmény orvosával való kapcsolattartást biztosítani kell számukra, illetve ha ez nem lehetséges, tájékoztatni kell õket, hogyan jutnak sürgõsségi ellátáshoz. A betegnek meg kell adni a sürgõsség esetén hívható telefonszámokat, mint pl. az ügyeletes háziorvosi szolgálat száma vagy a helyi sürgõsségi osztály elérhetõségei.
- A betegség nyomon követése tekintetében *ld. 1.1.4.. pont: a biológiai kezelések nyomonkövetése.*

Figyelem: az infliximab teljes kiürülése a szervezetbõl közel hat hónapig tart, így az allergia vagy fertõzés jeleit ebben az idõszakban is folyamatosan ellenõrizni kell, még akkor is, ha a kezelést leállították.

1. 2. A biológiai terápia feltételei

A kezelésre feljogosított kijelölt intézmény felelõssége és feladata az, hogy ellátási egységükben a biztonságos és hatékony kezelések nyújtásához szükséges forrásokat biztosítsák. A megfelelõ személyi és tárgyi feltételek biztosítása után a leendõ kijelölt intézmény akkreditációjáról a RFSZK dönt, vagy - az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézettel egyeztetve – javaslatot tesz a megfelelõ hatóságnak (társadalombiztosítás, fõhatóság, ÁNTSZ), amennyiben ezt jogszabály elõírja. A biológiai terápia szakmai szabályait, a RFSZK szakmai protokolljának elõírásait azokban az esetekben is be kell tartani, ha a kezelés (a kijelölt intézmény feltételei és a felhasznált gyógyszer) forrásait nem a fenntartó és az egészségbiztosító finanszírozza.

1.2.1. Források biztosítása

A szolgáltatás biztonsága érdekében az alábbiakat kell meghatározniuk:

- a szolgáltatás nyújtásának gyakorlati adatai, pl. a várható infúziók száma, a megkezdett kezelések gyakorisága, illetve körülbelül hány alkalom szükséges a beteg szubkután ön-injekciózásának betanításához.
- a szakszemélyzet mennyi idejébe kerül a betegek felmérése, kezelése és nyomon követése.
- a szükséges képzés és továbbképzés igényei, illetve a beteg szubkután önkezelésének betanítási feladatai
- a szűrések, ideértve a patológiát, radiológiát, TBC szűrés feladatai
- felszerelések költségigénye, ideértve az infúziós pumpákat, az infúziós székeket vagy az infúzióhoz szükséges ágyigényt, valamint a betegek szubkután injekciós önkezelésének betanításához használt felszerelések költségei.
- a kezeléshez szükséges egészségügyi helyiségek valamint az újraélesztés hozzáférhetõségének biztosítása.
- speciális személyzeti igények, melyek lefedik a hatékony és biztonságos gyakorlat biztosításához szükséges speciális szakértelmet is.
- irodai és információs technológiai ellátottság, mint pl. a jó helyi adatgyűjtés, RFSZK adatgyűjtés feltételeinek biztosítása.

1.2.2. Kellõ szakértelem

A hatásköri kompetenciákat a *6. űrlap* tartalmazza.

A képzett szakszemélyzet feladatai az alábbiakban foglalhatóak össze:

- biztosítják, hogy a betegek megfelelõ felvilágosítást kaptak, ki lettek vizsgálva és kezelésüket nyomon követik
- lehetõséget biztosítanak a betegek számára, hogy kezelésüket megválaszthassák, és átláthassák a kezelések folyamatát
- gondoskodnak az orvosok és az egészségügyi szakdolgozók megfelelõ felügyeletérõl és képzéséről
- az alapellátás és szakellátás határait áthidalva megosztják kollégáikkal ismereteiket és tapasztalataikat annak érdekében, hogy az alapellátásban résztvevõk is tájékoztatást kapjanak az új terápiákról. Tudatosítják az új terápiákat a szakellátásban (pl. ortopédiában, háziorvosoknál)
- hatékony telefonos segítõhálózatot és sürgõsségi szolgáltatást biztosítanak a betegek számára
- elkészítik a gyakorlati kezelés dokumentációját, kidolgozzák a legjobb gyakorlat kereteit, ideértve azt is, hogy a betegeket tájékoztató irodalommal látják el
- figyelemmel kísérik a szolgáltatások nyújtásában bekövetkezõ változásokat, törekednek a bizonyíték-alapú orvoslás kialakítására, s a fejlõdõ betegellátással lépést tartó ellátás biztosítására
- támogatják a szakszemélyzet és saját maguk képzési igényeit azzal, hogy a kompetenciákat valamint a speciális képzési igényeket felmérik, és ismételten áttekintik, hogy a szolgáltatás igényeinek változásait követni tudják.

2. Gyermek és fiatalkorú arthritisesek biológiai terápiája

2.1. Bevezetés

A gyulladásos ízületi megbetegedésben szenvedõ gyermekek és fiatalkorúak kezelésében és ellátásában a biológiai terápiák alkalmazása olyan fejlõdõ terület, amely a gyermekreumatológus szakemberek, a

gyermereumatológiában dolgozó szakdolgozók, de elsõsorban az arthritises gyermekek és fiatalkorúak számára érdemi fordulatot hozhat a betegség kimenetelében.

A juvenilis krónikus arthritisben (JCA) szenvedõ gyermekek és fiatalkorúak száma jóval elmarad a RA-ban szenvedõ felnõtt betegek számától. A JCA viszonylag ritka betegség, gyakorisága közel egy ezrelék.

2.2. A gyermekek és fiatalkorúak speciális igényei

Az arthritises gyermekek és a 16 évnél nem idõsebb fiatalkorúak ellátását a betegség besorolására és kezelésére vonatkozó gyermekreumatológiai kritériumoknak megfelelõen kell lefolytatni.

A juvenilis arthritis nomenklatúrája és klasszifikációja a felnõttkori arthritisekéhez viszonyítva bonyolultabb. Ennek fõ oka az, hogy a gyermek arthritise a kezdetben még kevésbé differenciálható, mint a felnõtteké. A juvenilis krónikus arthritis (JCA) és az újabban juvenilis idiopáthiás arthritis (JIA) névvel illetett betegség lényegében azonos, de szélesebb betegségkört képvisel, mint a juvenilis rheumatoid arthritis (JRA). A betegség feloszlását az egymástól jól elkülöníthető altípusokat a késõbbiekben mutatjuk be. A továbbiakban a JCA rövidítést használjuk. Az útmutatást meghatározza, hogy JCA biológiai kezelésére jelenleg csak szubkután technika jön szóba.

2.3. A JCA kezelése biológiai terápia alkalmazásával

Jelenleg hazánkban az etanercept az egyetlen engedélyezett és javasolt biológiai terápia a 4-17 éves JCA betegek számára.
Kutatásokat folytatnak az infliximab és az adalimumab használatáról is a JCA kezelésében, így feltételezhetjük, hogy a jövõben az infliximab, az anakinra és az adalimumab is használhatóak lesznek majd a gyermekellátásban. Az RFSZK figyelemmel kíséri e terápiák fejlõdését és majd további irányelveket fogalmaz meg az új tudományos eredményeknek megfelelõen.

Jelenleg hazánkban az etanercept a juvenilis krónikus arthritis poliartikuláris típusának megfelelõ, metotrexát kezelés mellett is aktív eseteinek kezelésére van a hatályos alkalmazási elõirat szerint bejegyezve.

2.4. A betegek felmérése és kezelése

Jelenleg nemzetközi irányelvek még nem állnak rendelkezésre. A kezelendõ esetekhez adunk útmutatást a biológiai kezelésben részesült gyermekek és fiatalkorúak ellátásában jártasságot szerzett klinikusok gyakorlati tapasztalatai és beszámolói alapján.

2.4.1. Adatgyűjtés

A biológiai terápiában részesülõ betegek kezelése mellett a RFSZK számára történõ adatgyűjtésrõl is gondoskodnunk kell. Ez lehetõséget ad a betegek adatainak a felnõtt adatgyűjtéssel való összesítésére.

2.4.2. A biológiai terápiával kezelt gyermekek és fiatalkorúak ellátásához szükséges különleges szakértelem

A gyermekreumatológus szakorvosok, valamint a biológiai terápiák megvalósításában közreműködõ szakdolgozók az alábbi követelményeknek kell, hogy megfeleljenek:

- legyen különleges tapasztalatuk a biológiai szerek, valamint a kezelések mellékhatásai terén
- értsenek a gyermekek és fiatalkorúak képzéséhez, megszólításához, legyenek képesek felmérni a beteg fizikai és kognitív képességeinek határait
- legyenek kompetensek a szubkután injekciók beadásában, legyenek képesek a gyermekeket, fiatalokat, családjaikat és gondozóikat az eljárás technikáira kioktatni és az ehhez tanúsított hozzáértésüket felmérni. Az eljárási technikák megtanulásakor a gyermekeknek elegendõ idõt kell biztosítani arra, hogy a technikákat megismerhessék.

2.4.3. A betegek kiválasztása

Annak érdekében, hogy a biológiai kezelésben részesítendõ gyermekeket és a 16 éven aluli fiatalokat megfelelõen válasszuk ki, minden beteg esetében kockázat-elõny elemzést kell végezni. Ennek alapja:

1. a RFSZK kiválasztási kritériumainak való megfelelés

2. a megfelelõ adatgyűjtés biztosítása
3. az ön-injekciózás lehetõségei: a gyermek/fiatalkorú illetve szüleik dönthetnek úgy, hogy a megfelelõ oktatás után saját maguk végzik el a kezeléseket. Mielõtt az otthoni ellátás mellett döntünk, mérlegelnünk kell a család érzelmi és társadalmi támogatását és az otthoni körülményeket
4. részvétel a döntéshozatalban: a gyermeket, fiatalkorút, szüleiket és gondozóikat be kell vonnunk a kezelést érintõ döntések meghozatalába. Ezt úgy tudjuk elérni, hogy biztosítjuk a következõket:
   - olyan formában és szinten tájékoztatjuk õket, hogy azt megértsék
   - a felajánlott kezelés kockázatairól és elõnyeirõl is tájékoztattuk õket
   - a gyermek/fiatalkorú, illetve szülõk/gondozók számára az elsõ konzultáció után lehetõséget biztosítunk arra, hogy döntésüket a megfelelõ információ birtokában, azt megértve hozhassák meg
   - a gyermekek/fiatalkorúak a szüleikkel/gondozóikkal együtt támogatást, képzést és képzési tervet kell kapjanak a kezelés otthoni megvalósításához.

2.5. A betegek részletes kivizsgálása

A gyermek vagy fiatalkorú teljes kivizsgálása és a megfelelõ adatok összegyűjtése mind a kezelés megkezdése elõtt, mind annak folyamán létfontosságú.

A vizsgálat terjedjen ki a következõkre:

Hematológia és biokémia (vizeletvizsgálat és elektrolitok is), a szakmai elõírásoknak megfelelõen. Ezeknek a vizsgálatoknak az etanercepttel párhuzamosan felírt, betegség-módosító gyógyszerek nyomon követéséhez támasztott követelményeknek is meg kell felelniük. Nem követelmény, hogy a vérvizsgálat közvetlenül a kezelés megkezdése elõtt történjen, bár ideális esetben a havonként esedékes vérvizsgálatokat úgy kell tervezzük, hogy azok a kezeléshez közel essenek.

Testmagasság és testsúly ellenõrzés a kezelés megkezdése elõtt, a gyógyszeradag testsúlykilogramm szerinti kiszámolása.

Tuberkulózis (tbc):
- Azokat a gyermekeket és fiatalokat, akiknek volt tbc-jük, ki kell zárni a biológiai kezelésbõl.
- Figyelni kell a tbc megjelenésére a biológiai terápia megvalósítása folyamán.
  Amennyiben a beteg az alábbiakban felsorolt magas kockázati tényezõk egyikének is megfelel, esetükrõl konzultálni kell a beteget kezelõ gyermekorvossal. A helyi gyermek légzõszervi pulmonológus szakorvos bevonása is szükségessé válhat a további kivizsgálásokhoz. Magas kockázati faktorok:
- Személyes vagy közeli családtag tbc megbetegedése
- Olyan területen élt vagy tartózkodott, ahol magas a tbc elõfordulási aránya.

Élõ kórokozókat tartalmazó vakcinák: élõ vakcinát sem a kezelés alatt, sem az azt követõ hat hónapon keresztül ne adjunk. (Tájékoztatás az OKI-tól és a gyermek-háziorvosi hálózattól kapható).

Beleegyezés: a gyermek/fiatalkorú, de szüleik és gondozóik is meg kell kapják a megfelelõ tájékoztatást, hogy fekészülhessenek és belekezdhessenek a terápiába. Alá kell írniuk a megfelelõ beleegyezési nyilatkozatot.

Pszichológiailag fel kell készíteni a kezelésre, s koruknak megfelelõ oktatást kell kapniuk, hogy tudják, mit várhatnak a kezeléstõl. Tudniuk kell arról – és az errõl való döntésekben részt is kell vegyenek, hogy hogyan, hol és ki adja majd a szubkután kezelést. A szülõket és gondozókat is megfelelõen fel kell készíteni, hogy gyermekeik szükségleteit képesek legyenek kielégíteni.

A biológiai terápiák otthon történõ szubkután beadásához szükséges képzés:
- képzési csomagra van szükség, mely segít a gyerekeknek/fiataloknak és szülõknek/gondozóknak a kezelés levezetésében vállalt feladataik megismerésében. A családnak az etanercept és a kezeléshez szükséges eszközök biztonságos kezelését, tárolását is meg kell tanulnia.

2.6. A szubkután terápia megkezdése elõtt és követése során

1. a gyermekreumatológus szakorvosnak vagy hatáskörrel felruházott szakdolgozónak az elsõ kezelés helyszínén elérhetõnek kell lennie, hogy a reumatológiai gyermek betegek ellátásában résztvevõket irányítsa.
2. az injekció elõkészítését a gyógyszer termékleírásának megfelelõen kell végezni, és az elõírt határidõn belül be is kell adni.

3. a kijelölt intézmény gyermekreumatológus szakorvosának a beteget elõzetesen ki kell vizsgálnia, és meg kell állapítsa, hogy a beteg a kezeésre alkalmas.
4. az elsõ kezelés elõtti vizsgálatok: az elsõ, valamint az azt követõ vizsgálatoknak az alábbiakat kell magukban foglalniuk:
   - a lehetséges fertõzésveszély (pl. bárányhimlõ, tbc) rutin szűrése. Amennyiben fertõzés gyanúja áll fenn, konzultálnunk kell a kezelõorvossal
   - a szülõ/gondozó, amennyiben releváns: a gyermek/kiskorú megerõsítették, hogy tisztában vannak az esetleges interkurrens fertõzésekkel
   - fiatal lány/szülõkorban lévõ nõbeteg esetén alaposan át kell beszélni azokat a lehetséges kockázatokat, melyeknek a magzat ki van téve, ha a terhesség az etanercept, illetve metotrexát kezelés alatt fennáll. Szükség esetén tájékoztatást kell adni a fogamzásgátlásról, az azonnal ható fogamzásgátló szerekrõl valamint arról, hogy mi a teendõ nem kívánt terhesség bekövetkezte esetén
   - a szülõkorban levõ fiatal nõknek meg kell erõsíteniük, hogy hatékony fogamzásgátlást használnak
   - van-e a gyermeknek/fiatalnak ismert allergiája. Fontos, hogy valamennyi allergiát komolyan vegyünk.
5. megismételt vizsgálatok: az elsõ adag beadása után a megfelelõen képzett és kompe tens szakorvos elvégzi a gyermeken/fiatalokon a rutin vizsgálatokat.

2.7. Gyógyszeradagolás

A gyermekek és fiatalkorúak esetén az etanercept adagja 0,4 mg per testsúlykilogramm, hetenként kétszer. A teljes adag nem haladhatja meg a hetenként kétszeri 25 mg-ot. Az egyes injekciók között 2-3 napnak el kell telnie.

2.8. A kezelések közötti megfigyelések

1. Ügyelni kell arra, hogy a család mind szóban, mind írásban tájékoztatást kapjon a rendelési idõ alatti és az azon kívüli elérhetõségekrõl. A kijelölt intézményon kívüli segítség a helyi szolgáltatóktól igénylendõ.
2. Ügyelni kell arra, hogy a gyermek/fiatalkorú és szüleik/gondozóik tisztában vannak a következõ kezelés idõpontjával, valamint azzal, hogy mikor kell újra laboratóriumi ellenõrzést végezni.
3. Ki kell tűzni egy idõpontot, amikor a kezelés kiértékelését elvégezhetjük. Ezt a kezelés elsõ három hónapja alatt havonta, majd három havonta indokolt megtenni, a kezelés megszüntetését követõ egy év alatt is. A kezelést otthon végzõ családok esetében is el kell végezni az értékelést.
4. - A gyermek vagy fiatalkorú gyermek háziorvosát folyamatosan tájékoztatni kell, célszerűen a biológiai terápia mibenlétérõl is.
5. Célszerűen „ellenõrzõ kártyát” kell adni a betegnek, leírva a kezelés mibenlétét és az ellenõrzést végzõ szolgáltatót, az ellenõrzés módját és az elérhetõségeket.

2.9. Speciális feladatok

- Biztosítani kell a beteg hozzáférését a kijelölt intézményokhoz, különösen a gyermek-háziorvosi szolgálat által nem lefedett területeken.
- A helyi gyermek-háziorvost és szakdolgozót a felnõtt ellátókhoz hasonlóan ki kell képezni a kezelésre.

2.10. A juvenilis krónikus arthritis (JCA) besorolása helyett az újabban juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) felosztását ismertetjük

1. Szisztémás forma: a krónikus arthritis szisztémás tünetekkel jár. Ilyenek: magasláz, hullámzó lázmenet, tranziens erythemás kiütések, lymphadenopathia és hepatosplenomegália, pericarditis
2. *Oligoartikuláris forma:* a betegség elsõ hat hónapja alatt kevesebb, mint 5 ízület érintett.
   Perzisztens: a megfigyelési idõszakban 4 vagy annál kevesebb az érintett ízületek száma.
   Kiterjedt: a megfigyelési idõszakban több mint 4 ízület érintett.
3. Polyartikuláris forma - Rheumatoid faktor pozitív -: a betegség elsõ hat hónapjában 5 vagy annál több az érintett ízületek száma, (általában kis ízületek szimmetrikusan).
4. Arthritis psoriatica: a krónikus arthritis általában aszimmetrikusan kis és nagy érintett ízületekkel és/vagy psoriázisal jár (elsőfokú rokon psoriázisa kórtörténetben, kolbászujj jelenség vagy körömérintettség).
5. Enthesitishez kapcsolódó arthritis: az enthesitishez (gyulladás az ín, a szalagok valamint a fasciák csonthoz tapadásánál), társult krónikus arthritis.A betegek jelentős részénél sacroileitis alakul ki, esetenként axiális skeletális involvációval, HLA B27 asszociációval. A psoriázis kizáró kritérium.
6. Besorolhatatlan: a krónikus arthritis bármely olyan formája, mely a fenti kategóriákba nem, vagy egyszerre kettőbe is illeszthetõ.

2.11. Alkalmassági kritériumok

- polyartikuláris forma (szeronegatív vagy rheumatoid faktor pozitív típus)
- 5 vagy több duzzadt ízület és
- 3 vagy több mozgáskorlátozott, fájdalmas, érzékeny ízület
- aktív betegség (We és/vagy CRP emelkedett)

A betegség aktivitásának mérését elfogadott módon kell végezni, objetívnek és állandónak kell lennie.

A kezelésre adott válasz értékelését az alábbi tényezõk alapján kell elvégezni(Giannini javulási kritériumok):

1. a duzzadt ízületek száma (66 ízület)
2. a mozgásbeszűküléssel jellemezhetõ ízületek száma =(71 ízület)
3. az orvos általános értékelése (VAS)
4. beteg vagy a szülõ általános értékelése (VAS)
5. CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)
6. vörösvérsejt-süllyedés (mm/1ó)

Az értékelést kétszer kell elvégezni a kezelés megkezdése előtt, egy hónapos szünettel, majd 3 havonta.

2.12. A standard terpia eredménytelensége

A betegeknek megfelelõ metotrexát kezelést kell elõzõleg kapniuk Az adekvát kezelést az alábbiakkal határozhatjuk meg:

- legalább három hónapon át tartó kezelés, metotrexat 15-20 mg/m^2 hét
- metotrexát intolerancia vagy toxicitás
- az aktív ízületek száma 5 vagy több és a mozgáskorlátozott vagy érzékeny ízületek száma 3 vagy több
- a betegséget csak tűrhetetlen mellékhatásokkal járó, magas dózisú kortikoszteroid készítménnyel lehet egyensúlyban tartani (>0,25mg / kg naponta), és ennek ellenére az elmúlt hat hónapban a fentiek szerint a betegég aktív volt.

2.13. Kizárási kritériumok

A legfontosabb kizárási kritériumok az alábbiak:

- terhes vagy szoptató anyák, illetve aktív szexuális életet élõ fiatal nõk, akik nem használnak megfelelõ fogamzásgátlást.
- aktív infekció
- meglévõ vagy elõzõ tuberkulózis
- fertõzött ízületi protézis
- rosszindulatú betegség vagy azt megelõzõ állapot
- immunhiányos állapot.
- közepes vagy súlyos szívelégtelenség
- demyelinizációs kórképek

2.14. A terápia megszakításának kritériumai

A következõ kedvezõtlen események bekövetkezte esetén a terápiát be kell fejezni:

- három hónapos kezelés ellenére a javulás mértke nem érte el a Giannini 30 % értéket
- rosszindulatú betegség
- súlyos toxicitás
- terhesség (a kezelés átmeneti meszüntetése lehetséges)
- súlyos fertõzés (a kezelés átmeneti megszüntetése lehetséges)

2.15. A kezelés idõtartama

Hat hónapos kezelés után a betegség kimenetelét újra kell értékelni és a vonatkozó irányelvek alapján kell mérlegelni a folytatást.

2.16. A gyermekek és fiatalkorú arthritiseseket kezelõ kijelölt intézmények

A szakorvosok tapasztaltak kell legyenek a metotrexát alkalmazásában, a jelen irányelvekben megadott dózisban. A Kijelölt intézményban olyan szakasszisztensnek is dolgoznia kell, aki be tudja tanítani a gyermekeket és szüleiket az injekciózás technikáira. A kijelölt intézménynak a JCA-ra adaptált adatokat kell gyűjtenie a RFSZK számára.

2.17. Varicella és vakcinációk

Valamennyi beteg esetén fel kell mérni a varicella elleni védettséget az immunszupresszív kezelés megkezdése elõtt (például etanercept, kortikoszteroid vagy metotrexát kezelés elõtt).
Azon gyermekek és fiatalkorúak esetén, akiknek nincs megfelelõ védettségük, ezt a vizsgálatot évente meg kell ismételni, egészen addig, amíg a gyermek/fiatalkorú bárányhimlõ fertõzéssel kapcsolatba nem kerül.

Gyermekeket/fiatalkorúakat és testvéreiket célszerű immunizálni még az immunszupresszív terápia megkezdése elõtt. Ez nem ad mindig teljes védettséget, és lehet, hogy meg kell majd ismételni. Három fontos kérdés van, melyet figyelembe kell vennünk, ha immunszupresszív kezelést kapó gyermekek és fiatalkorúak élõ vakcinát kapnak:

1. annak veszélye, hogy klinikailag idézzük elõ a betegséget
2. az immunrendszer reakciója megváltozik, ezért lehet, hogy az oltás kevésbé lesz hatékony
3. a kezelés megkezdésének idõzítését a gyógyszert felíró orvossal egyeztetni kell.

Varicella-Zooster Immuno Globulin (ZIG) adható a bárányhimlõ fertõzés veszélynek kitett szeronegatív betegnek, amennyiben a fertõzésnek kevesebb, mint 72 órája volt kitéve (az infekciót csökkentheti, ha a fertõzésveszélyt követõ 10 napon belül adjuk). Ez azonban csak átmeneti immunitást ad, mely krülbelül 4 hétig tart.

Acyclovir (szájon át vagy intravénásan) adható, ha a gyermeken/fiatalkorún a bárányhimlõ klinikai jeleit látjuk (RCPCH, 2002).

Valamennyi egyéb élõ vakcina kontraindikált. Az inaktivált polio vakcina (Salk) adandó az élõ poliovirus helyett.

Az Országos Közegészséügyi Intézet (OKI) irányelvei:

I. Immundeficiens/immunszuprimált betegek védõoltásai:
- Élõ mikrobát tartalmazó vakcinát NE (MMR, varicella, sárgaláz) (passzív védelem!)
- Elölt vakcinák: adhatók (DPT, IPV, influenza, hepatitis A, B, pneumococcus, meningococcus, kullancs encephalitis)
- Csökkent immunválasz (ellenanyagszint ellenõrizendõ!)
- Környezet oltása – közvetett védelem

II. Immundeficiens/immunszuprimált betegek környezetének (család, kórház) oltásai:
- OPV helyett IPV
- Fogékonyak varicella elleni oltása
- Influenza elleni oltás

III. TNF receptor blokkoló alkalmazása és a vakcinációk:
- A kezelés alatt élõ mikrobát tartalmazó vakcina nem adható (OPV, MMR, varicella, p.o tífusz, kolera)
- Más típusú oltóanyagra adott ellenanyagválasz gyengült lehet
- Fontos: a korszerinti oltások mellett az influenza, pneumococcus, N. meningitidis és hepatitis B elleni védelem.

3. A biológiai terápia végzésére jogszabályban kijelölt intézmények jogosultak.