

**Az Egészségügyi Minisztérium
szakmai protokollja
az ízületi gyulladások betegségmódosító terápiájáról**

Készítette: a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium

Bevezetés

A reumatológiai (mozgásszervi) kórképek között a gyulladásos ízületi megbetegedéseket arthritiseknek hívjuk. Az immunpathogenezisű arthritisek közé soroljuk a rheumatoid arthritist (RA), az ún. szeronegatív spondylarthropathiákat (SNSA), melyek között a spondylitis ankylopoeticát (SPA) és az arthritis psoriaticát (PsA) emeljük ki, valamint a gyermekkori arthritiseket, melyeket mai terminológiával összefoglalva juvenilis idiopathiás arthritiseknek (JIA) nevezzük (1-5).

Mindegyik betegségcsoport kezelése gyógyszeres és nem gyógyszeres (pl. fizioterápia, gyógytorna, diéta, stb.) terápiás eljárásokból, gondozásból, rehabilitációból áll. Már ezen protokoll elején leszögezhetjük, hogy a különböző arthritisek kezelésében általában hasonló elveket követünk, lényegében azonos gyógyszerpalettáról választunk.

A gyógyszeres kezelés alapvetően két ágra válik szét: a tüneti gyulladáscsökkentő gyógyszeres kezelésre (fájdalomcsillapítók, nem szteroid gyulladáscsökkentők szisztémás és/vagy lokális alkalmazása) és a kórkép kimenetelét alapvetően befolyásoló ún. „betegségmódosító” terápiájára (6, 7). Mint látni fogjuk, bizonyíték van arra, hogy a korábban tüneti kezelésnek tartott kortikoszteroid terápia megfelelően korán alkalmazva szintén „betegségmódosító” lehet. A reumatológiai fájdalomcsillapítás és a gyulladásgátló kezelés irányelveit külön szakmai protokoll foglalja össze.

Jelen protokoll a betegségmódosító kezelés irányelveit tartalmazza.

I. Alapvető megfontolások

1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása

Ezen protokoll a különböző arthritisek betegségmódosító kezelésében alkalmazott főbb gyógyszereket és terápiás stratégiákat tekinti át. Ezen témában azért van szükség külön protokollra, mert az alapellátás orvosai és szakorvosok együttesen alkalmazzák a betegségmódosító kezelést és szükség van az egyértelmű útmutatásra.

1.2. A protokoll célja

A családorvosok (kezelőorvosok), reumatológusok és más, arthritisek kezelésében részt vevő szakorvosok számára konkrét terápiás iránymutatás.

1.3. A protokoll célcsoportjai

A betegségmódosító terápia indikálása szinte kizárólag hozzáértő reumatológus által történik. A kezelés vezetésében, módosításában, a kockázatok felismerésében azonban az alapellátás orvosainak és más szakorvosoknak (pl. belgyógyász, immunológus) is tájékozottnak kell lennie.

2. Definíciók, rövidítések

A felnőttkori arthritisek közül a *rheumatoid arthritis (RA)* elsősorban a kisízületeket szimmetrikusan érintő, krónikus, gyulladásos, progresszív, destruktív kórkép (1). A *spondylitis ankylopoetica (SPA)* sacroileitisszel, spondylitisszel, esetleg a perifériás ízületek arthritisével járó, végső soron az ízületek ankylosisához, a gerinc elmerevedéséhez vezető betegség (3). Az *arthritis psoriatica (PsA)* psoriasisoz társuló, rendszerint rheumatoid faktor vagy RF szeronegativitással kísért arthritis, mely súlyosságában hasonló a RA-hez (4).

A *juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)* gyermekkorban (16 éves kor alatt) kezdődő ízületi gyulladások csoportja. Nevezéktana az elmúlt években jelentős változásokon ment keresztül: korábban juvenilis rheumatoid arthritisnek (JRA), majd juvenilis chronicus arthritisnek (JCA) nevezték, jelenleg pedig a JIA az elfogadott, de a két másik elnevezést is használják még. A JIA csoportba tartozik a juvenilis RA, a juvenilis spondylarthropathiák és egyes nem differenciált formák is (5, 8).

3. Az egyes betegségek leírása

A RA, földrajzi régióktól függően, a populáció mintegy 0,3-2%-át érinti. Hazánkban egy, a közelmúltban végzett felmérés alapján 14 és 65 éves kor között a prevalencia nők között 0,37%-nak, férfiak között 0,23%-nak bizonyult. A kiváltó tényezők között genetikai faktoroknak (HLA-DR1, HLA-DR4), autoimmun jelenségeknek (citrullinált fehérjék elleni

autoantitestek) és környezeti faktoroknak (dohányzás, diéta, egyes fertőzések) tulajdonítanak szerepet. A RA a várható élettartamot mintegy 3-7 évvel rövidíti meg. A női-férfi arány 3:1, leggyakrabban a negyedik-ötödik évtizedben jelentkezik. Döntően a kéz és láb kisízületei, a csuklók, térdek, bokák és a felső nyaki gerincszakasz ízületeinek gyulladását és tönkremenetelét okozza. Az ízületeken kívül érintett szervrendszerek az idegrendszer (alagút szindróma), tüdő (pneumonitis, fibrosis, rheumatoid tüdő), szív-érrendszer (atherosclerosis), csontok (osteoporosis) és a szem (sicca szindróma, episcleritis). Emellett nagyobb nyirokcsomók, máj, lép megnagyobbodás, anaemia, amyloidosis is kialakulhatnak. RA-ben (és a többi arthritisben) megnő a fertőzésveszély, felgyorsul az érleszesedés, ezáltal növekszik a szív-érrendszeri halálozás, és valószínűleg megnövekszik a szekunder daganatok (főleg lymphomák) rizikója is (1).

Az SPA prevalenciája 0,1-0,3%. Hazánkban a 15 év feletti férfiak között prevalenciáját 0,4%-nak, a nők között ezt 0,08%-nak találták. Az örökletesség mértéke 72%, főleg a HLA-B27 génnek van jelentősége. A betegség hétszer gyakrabban fordul elő férfiak között. A kezdet többnyire a 15-30 éves korra esik. Az esetek 70%-ában csak a gerinc és a tőízületek (sacroiliacalis ízületek, csípők) érintettek, 30%-ban a RA-hez hasonló perifériás forma áll fenn. A mozgásszervi tünetek közé a szimmetrikus sacroileitis és a csigolyák gyulladása (spondylitis) tartozik. Gerincérintettségén szimmetrikus sacroileitist és spondylitist értünk, perifériás formában a térdek, bokák, kézizületek érintettek. Az extraskeletális tünetek közül a szem (anterior uveitis), szív-érrendszer (aortitis, aorta insufficiencia, block), tüdő (felső lebeny fibrosis), vese (nephritis), amyloidosis emelhetők ki (3).

Bár a psoriasis a népesség 1-2%-át érinti, ezen belül 10%-ban (0,2-40%) jelentkezik PsA. A PsA átlagos prevalenciája 0,07%. A férfi-nő arány kb. 1:1, a betegség leggyakrabban 20-40 éves korban lép fel. A genetikai tényezők között a HLA-B38 és HLA-B39 perifériás arthritisszel, a HLA-DR4 a RA-hez hasonló szimmetrikus polyarthritisszel, a HLA-B27 spondylitisszel járhat együtt. A psoriasis mellett a mozgásszervi érintettségnek megfelelően több klinikai forma létezik (distalis ujjizületet érintő; szimmetrikus, RA-szerű; nagyízületeket érintő, oligoarticularis; mutiláló; spondylitises és vegyes formák). Gyakorisági sorrendben a csuklók, láb kisízületek, térdek, kéz kisízületek, könyökök és bokák érintettek. A mozgásszerveken kívül érintett lehet a szív (pericarditis, aorta insufficiencia, aneurysma, block), szem (conjunctivitis, episcleritis), máj, vese (nephritis), emellett amyloidosis, osteitis, myopathia alakulhat ki (4).

A JIA prevalenciája 1/1000-re tehető. A betegség extrém ritka 6 hónapos kor előtt, leggyakrabban 1-3 éves, illetve 8-12 éves korban jelentkezik. A fiú-lány arány a klinikai alcsoportoktól függ. A genetikai tényezők közül a HLA-DR5 a korai kezdetű, míg a HLA-B27 a késői kezdetű oligoarticularis formákra jellemző. A HLA-DR4 a szeropozitív, felnőttkori RA-hez hasonlító formában mutatható ki. A főbb klinikai formák közül a polyarticularis JIA-ban (35%) 5 vagy több ízületet érintő szimmetrikus polyarthritis (kisízületek, nyaki gerinc érintettsége) jelentkezik, az esetek egyharmadában rheumatoid faktor pozitivitással. A lány-fiú arány 3:1. Az oligoarticularis JIA (45%) általában az alsó végtagok nagyízületeit érintő, aszimmetrikus, rheumatoid faktor negatív oligoarthritis. Ebben a formában uveitis is jelentkezhet. A lány-fiú arány a korai formában 4:1, a későiben 1:2. A késői forma az SPA-hoz hasonlít, sacroileitisszel járhat. A szisztémás JIA (10%) lázzal, szisztémás tünetekkel (bőrkiütés, máj, lépmeagnagyobbodás) jár. A lány-fiú arány 1:1 (5, 8).

4. Ellátási algoritmus

A reumatológiai betegségek, ezen belül különösképp az arthritisek ellátása három kompetenciaszint köré szerveződik. Eszerint az első szinten a megyei-kistérségi ellátást végző egységek (döntően városi kórházak és szakrendelők) szerepelnek. Második szinten a regionális ellátást végző centrumok (döntően megyei kórházak) vannak, míg az ORFI, Budai Irgalmasrendi Kórház, valamint a debreceni, szegedi és pécsi egyetem reumatológiai tanszékei országos ellátást végeznek.

A szakma a második és harmadik szinthez tartozó centrumokat ruházta fel az arthritises betegek ellátási jogával. Ezekben az intézményekben van meg az ilyen kórképek diagnosztikájához, megfelelő kezeléséhez és gondozásához elengedhetetlen személyi és tárgyi feltételek (szakorvosok, képzett és laboratóriumi módszerek).

A napi gyakorlatban az arthritises beteg általában először a családorvosnál jelentkezik. Javasolt a beteg továbbutalása reumatológushoz, aki az első klinikai vizsgálatot elvégzi, de a definitív ellátás optimálisan a második és harmadik szinten történjen. A diagnózis felállítása és az optimális kezelés elindítása után az időközi gondozás (klinikai ellenőrzés, laborkontrollok, stb.) történhet a területen (alapellátás illetve első reumatológiai kompetenciaszint), de az arthritis centrumoknak időnként (legalább 3-6 havonta) látniuk kell a beteget.

II. Diagnosztikai eljárások

Mivel ezen ajánlás a betegségmódosító terápiáról szól, csak röviden a diagnózisról. Arthritisek esetében a differenciáldiagnosztika elsődleges, így az arthritis típusától függetlenül javasolt elvégezni az alábbiakat:

1. Anamnézis

Az arthritis lokalizációjára (kis-, nagyízületek, gerinc), subcutan csomóra, psoriasisra, hasmenésre, megelőző fertőzésre, urogenitális tünetekre, szemtünetekre mindenképp rá kell kérdezni.

2. Fizikális vizsgálat

Általános mozgásszervi vizsgálatot kell végezni. Fontos az arthritis objektív definiálása, klinikai jeleinek dokumentálása.

3. Laboratóriumi vizsgálatok

- a gyulladás markerei (vértetszüllyedés, CRP) - ismételten (betegségaktivitás)
- rutin labor (vérkép, máj-, vesefunkció) - terápia monitorizálásra is
- szérum húgysav
- immunológia (reumatoid faktor, anti-CCP, ANA)
- genetika (HLA-B27)

4. Képalkotó vizsgálatok

- hagyományos röntgen (az arthritis jellege szerint: összehasonlító kéz- és lábfelvétel illetve betekintő sacroiliacalis felvétel, gerincfelvétel)
- ízületi ultrahang
- perifériás (kéz-csukló) MRI (indokolt esetben)
- ízületi scintigraphia (tájékoztató jellegű, nem diagnosztikus értékű)

5. Egyéb vizsgálatok

- mikrobiológiai vizsgálatok (synovia tenyésztés, haemocultura)
- konzultációk (szemész, gégész, fogász, bőrgyógyász, stb.)

6. Vizsgálati algoritmus

- az arthritis tényének felismerése (fájdalom mellett objektív gyulladásjeleknek is lenniük kell, lásd előbb)
- poly-oligo-monoarticularis jelleg eldöntése (ez már önmagában is esetleg pathognomikus lehet)
- az alap labor- és képalkotók elvégzése + speciális anamnesztikus alapok (psoriasis, uveitis, hasmenés, stb.)
- ezek alapján az arthritis típusának definiálása

III. Kezelés

1. Gyógyszeres kezelés

A tüneti kezeléssel és a biológiai terápiával külön protokoll foglalkozik. Itt csak a betegségmódosító terápiával foglalkozunk.

1.1. A gyógyszeres kezelés célja

Az utóbbi időben egyértelművé vált, hogy a korai, agresszív kezelés hosszú távon kedvezőbb kimenetelt jelent. Nem elégséges a tünetek enyhítése, hanem a terápia célja a tüneti remisszió mellett a progresszió, a radiológiai romlás lassítása, a funkció, életminőség javítása is (7, 9).

1.2 Gyógyszeres kezelési algoritmusok

Az algoritmus általánosságban mindegyik arthritis típusban alkalmazható, a speciális szempontok figyelembevételével

- az alapbetegség (psoriasis, gyulladásos bélbetegség) specifikus kezelése (megfelelő szakmai centrumban)
- tüneti kezelés (analgetikum, NSAID) (alapellátás + mindhárom szint)
(folyamat kezdetén max. 2-3 hónapig illetve később, fellángolás esetén rövid ideig)
- kezdeti szteroid kezelés (3 hó-2 évig, lásd alább) (mindhárom reumatológiai szint)
 - ilyenkor betegségmódosító hatása van
 - infekció, szepikus arthritis kizárása szükséges
- korai betegségmódosító terápia (mindhárom reumatológiai szint)
 - optimálisan a folyamat első 3 hónapján belül
 - ma a methotrexat (MTX) az első választandó szer (kivétel: ellenjavallat)
 - ritka (nagyon enyhe) esetben szulfaszalazinnal (SSZ) is indíthatunk
 - MTX ineffektivitás, intolerancia esetén SSZ, leflunomid (LEF)

- harmadik vonalban: cyclosporin A (CsA), chloroquin (CQ), azathioprin (AZA), nagyon ritkán arany, speciális esetben (vasculitis) cyclophosphamid (CPH)
- monoterápia ineffektivitása esetén kombináció (mindhárom reumatológiai szint)
- biológiai terápia (2. és 3. reumatológiai szint: biológiai terápiás centrumok)
- első vonalban valamelyik TNF gátló (infliximab, etanercept vagy adalimumab) (amennyiben MTX vagy LEF vagy kombináció megfelelő dózisban 3 hónapon át hatástalan volt, lásd az RFSZK Módszertani levelét)
- második vonalban másik TNF gátló („switch”) vagy rituximab
- speciális terápiák (amennyiben mindezek ellenére a kezelés hatástalan)
- autológ őssejttranszplantáció

1.3. Ajánlott gyógyszeres kezelés

1.3.1. Korai (nem differenciált) arthritis

A betegek jelentős része ebben a fázisban kerül ellátásra. Olyan elveket kell követnünk, ami független a későbbi, definitív diagnózistól (10).

- A kezelés célja a gyulladás gyors és tartós szuppressziója. Ha a gyulladás nem csökken, az ízületi károsodás elkerülhetetlen. Érzékeny ellenőrző módszerek gyakori alkalmazása szükséges a terápia követésére.

- Amennyiben kontraindikáció nincs (pl. infekció), javasolt a folyamat kezdetén kortikoszteroidot alkalmazni. (Ez, mint látni fogjuk, hosszabb távon a radiológiai progressziót csökkenti.) Probléma, hogy a korán, esetleg már az alapellátásban alkalmazott szteroidkezelés megnehezítheti a diagnózis felállítását.

- Szintén a folyamat kezdetétől, hatékony betegségmódosító kezelést javasolt indítani. Az eredményes kezelésre vonatkozó legtöbb bizonyíték MTX-tal és SSZ-nal van. Fogamzóképes nőknél a SSZ jó választás.

- A kombinációs kezelés eredményessége a terápia indításakor még nem egyértelmű, jelenleg vizsgálati stádiumban van. A felépítő (step-up) kezelés elfogadottabb

- Azon betegeknél, ahol az induló terápia nem eléggé hatásos, másik DMARD bevezetése, kombináció vagy biológiai terápia indítása szükséges (akár már 6 hónappal a betegség kezdete után)

- A korai fázis az első 3-6 hónapot illetve az erosiok megjelenése előtti időszakot jelenti. Törekedni kell minél előbb a definitív diagnózis felállítására, mert az egyes arthritis típusok kezelésében lehetnek speciális szempontok. (A korai arthritisre vonatkozó nemzetközi ajánlás főbb megállapításait a VII. fejezet tartalmazza.)

1.3.2. Rheumatoid arthritis

A betegség kezdetén minél hamarabb indokolt - a tüneti kezelés mellett - a betegségmódosító kezelés elindítása. Ma első-sorban a MTX-t, SSZ-t, LEF-t és CQ-t alkalmazzuk, így részletesebben ezeket tárgyaljuk.

A kortikoszteroidokat korábban tüneti szernek hittük és döntően az arthritis fellángolása esetén, a gyulladás gyors csökkentésére alkalmaztuk. Az elmúlt évtized vizsgálatai egyértelművé tették, hogy a folyamat kezdetén (3 hónap-2 év) alkalmazott kis dózisú (napi 5-7,5 mg) kortikoszteroid betegségmódosító hatású és alkalmazása után hosszabb távon kisebb mértékű ízületi károsodás jön létre (Ia szint; 11, 12). A folyamat elején intramuscularisan adott 60-80 mg depot kortikoszteroid hatására akár tüneti remisszió is létrejöhet (Ib szint; 13). Mindezek alapján a tünetek jelentkezése után minél hamarabb kortikoszteroid kezelés javasolt. (Ilyenkor más gyulladásgátlóra, fájdalomcsillapítóra esetleg alig van szükség.)

Elsősorban a korai kortikoszteroid kezeléssel kapcsolatban bizonyított annak betegségmódosító hatása, de a betegség folyamán is szükség lehet kortikoszteroid kezelésre. Röviden, átmeneti, áthidaló terápiaként („bridge therapy”) alkalmazzuk, ha a bevezetett betegségmódosító kezelés még nem fejtette ki a hatását, vagy a bázisterápia váltása során az új szer még nem hat (Ib szint; 14). Akár 3-5 éve fennálló aktív folyamat esetén, ha már erosiok vannak, a kortikoszteroid beépítésével a további ízületi károsodás lassítható. Ha azonban erosiok ennyi idő alatt sem alakultak ki, igen kicsi a valószínűsége, hogy később megjelenjenek, és ezért a tartós szteroidkezelés ilyenkor már nem indokolt. Az alkalmazott dózis a lehető legkisebb, még hatásos adag legyen. Fiziológias szempontok szerint a reggeli egyszeri bevétel ajánlott, mert ilyenkor a legmagasabb az endogén kortizol termelés. A betegek azonban sokszor ragaszkodnak az esti bevételhez is, mert ilyenkor a másnap reggeli panaszok csökkennek. Napi 2,5-7,5 mg prednisolon ekvivalens dózis mellett a mellékhatások előfordulása relatíve ritka. A megfelelő terápiás hatás elérése után a dózist csökkenteni kell, majd a szteroid elhagyása ajánlott. Kortikoszteroid lökéskészítést („pulsus kezelés”) a gyulladásos tünetek heveny fellobbanása („flare”) esetén alkalmazzuk. A rövid tartamú lökéskészítést 30 mg/nap prednisolon ekvivalens dózissal kezdjük, majd fokozatosan csökkentjük a szer lehetőleg teljes elhagyásáig. A gyakori, ismételt lökéskészítéseket kerülni kell, mert a beteg könnyen CS dependenssé válik. Végül egy, vagy néhány ízület aktivitási tünete esetén a lokális alkalmazás választandó. Egy ízületbe azonban évente 3-4-nél több injekció adása a depot kortikoszteroidok porckárosító hatása miatt nem javasolt. A hatás-kockázat arány mérlegelése szempontjából a szisz-

témás, orális kezelés methylprednisolonnal vagy prednisolonnal, az intravénás kezelés methylprednisolonnal, az intramuscularis kezelés depot betamethasonnal és az intraarticularis triamcinolonnal (lehetőleg hexacetonid készítménnyel) történik (1, 7).

Bizonyított, hogy a kezdeti gyulladásgátló kezelés (kortikoszteroid, esetleg NSAID) mellett minél korábbi, agresszív betegségmódosító terápia szükséges (Ia szint; 1, 7, 9).

A **methotrexat (MTX)** hatékonyságát több randomizált, placebo kontrollált (RCT) klinikai vizsgálat igazolta (Ia szint; 15, 16). Több klinikai vizsgálat metaanalízise során megállapították, hogy valamennyi klinikai paraméter (reggeli ízületi merevség, fájdalmas és duzzadt ízületek száma javult (Ia szint; 15-18). Egy metaanalízis a MTX és a többi betegségmódosító szer relatív hatásosságát és toxicitását hasonlította össze. A MTX-et azonos hatásúnak találták az intramuscularis arannyal, SSZ-nal és AZA-nal. Összességében a legkedvezőbb hatékonyság-toxicitás arányú szernek találták (Ia szint; 17, 18). A compliance tekintetében a MTX kezelés folytatható a legtovább (Ia szint; 19). A MTX a radiológiai progressziót lassítja, de önmagában nem állítja meg (Ia szint; 20, 21). Hatását 3-4 hét után feje ki. Végeredményben a betegek mintegy 35%-a nem reagál kellően MTX-ra (Ia szint; 15-21). Alkalmazása során a kezdő dózis 7,5 mg /heti egy alkalommal, melyet hatástalanság esetén 4-8 hét múlva emelni kell. A heti maximális dózis 20-25 mg. Hatástalanság esetén kombinációs kezelés (lásd később), illetve heti legalább 20 mg MTX 3 hónapig tartó ineffektivitása esetén biológiai terápia adható. A MTX mellékhatásprofilja négy csoportra osztható: 1. azok a mellékhatások, melyek oxidált folsavval csökkenthetők (pl. stomatitis); 2. azok, amelyek redukált folsav (pl. folinsav) kezelést igényelnek (pl. mérsékelt és súlyos csontvelőszuppresszió); 3. azok, amelyek semmilyen folsav adására nem szűnnek meg (pl. klinikailag jelentős májbetegség, infekciók); 4. idioszinkráziás vagy allergiás reakciók, melyek a szer kihagyása után megszűnnek (pl. MTX pneumonitis) (III. szint; 22). Lényeges interakció van más antifolat szerekkel (pl. trimetoprim-sulphametoxazol) és NSAID-okkal. Terhességben alkalmazva teratogén hatású, a terhesség megszakadását, súlyos myelosuppressziót okozhat. Ezért tervezett terhesség előtt férfiak legalább három hónapig ki kell hagyni. Nőknek a szer kihagyása után 3 hónapot, de legalább egy ovulációs ciklust kell várni a tervezett fogamzás előtt (III szint; 23, 24). A MTX kezelés indításakor a máj- és vesefunkció, vérkép, mellkasröntgen vizsgálat végzendő el. A kezelés kezdetén kéthetente vérkép, májfunkció, szérum albumin ellenőrzés szükséges. Az első hat hónapban havonta, majd kéthavonta kell a vérkép, máj- és vesefunkció ellenőrzéseket elvégezni. A mellékhatások kivédésére napi 1 mg folsav kiegészítést javasolnak, ha ez hatástalan, folinsav adása javasolt a MTX adása után 8-12 órával, 5 mg/hét adagban (IV. szint; 25). Miután az orális MTX igen gyakran okoz főleg gastrointestinalis mellékhatásokat, elérhető subcutan injekció formájában is. A MTX subcutan adagolása csökkenti a nemkívánatos mellékhatások előfordulását és súlyosságát, ezért magasabb dózis is adható, mint orálisan. Ezért azokban az esetekben, amikor az orális MTX adagja gastrointestinalis mellékhatások miatt nem emelhető a hatékony terápiás szintre, (különösen 20 mg dózis felett) célszerű parenteralis MTX terápiára váltani. A biológiai szerek szintén hatékonyan kombinálhatók parenterális MTX-tal (IV szint; 26).

A **szulfaszalazin (SSZ)** metaanalízisekben, így a Cochrane adatbázis szerint, hatásosabbnak bizonyult, mint a CQ, viszont kevésbé hatásos, mint a MTX (Ia szint; 17, 18, 27). Korai arthritisben viszont a MTX-tal azonos hatékonyságúnak találták (Ib szint; 27). Hatása kb. 4-8 hét alatt alakul ki. A kezelés során csökken az ízületi duzzanat, nyomásérzékenység, a reggeli ízületi merevség és a fájdalom (Ia szint; 26, 28-31). A radiológiai progressziót szignifikánsan csökkentette (Ia szint; 26, 29-31). A leggyakoribb mellékhatások a hányinger, hányás, hasi fájdalom, fejfájás, láz, fényérzékenység (ritkán SLE-t provokálhat!). Ritkábbak a bőrkiütés, májfunkció romlás, leukopenia, haemolysis, methaemoglobinaemia. Nagyon ritka, súlyos mellékhatások lehetnek az aplastikus anaemia, agranulocytosis, fibrotizáló alveolitis, központi idegrendszeri mellékhatások (pl. asepticus meningitis), vesekárosodás (III. szint; 25). Újabban SSZ kezelés mellett is ajánlják a folsav szupplementációt, mivel ez megelőzhet bizonyos (pl. gastrointestinalis) mellékhatásokat (III. szint; 23, 25). Terhesség során a SSZ átjut a placentán és a magzatban közel anyai szérumkoncentrációt eredményez. A fejlődési rendellenességek száma azonban nem emelkedett a terhesség alatt illetve a fogamzás idején alkalmazott terápia során (III szint; 23, 24). A remisszió elérésére napi 2-3 g-os adag adása javasolt. A mellékhatások csökkentése végett ezt a dózist 0,5 g-ról heti emeléssel érjük el. A fenntartó adag 1,5-2 g/nap. Emellett az első 3 hónapban 2-4 hetente, majd háromhavonta vérkép, májfunkció ellenőrzés javasolt (IV. szint; 25).

A **leflunomid (LEF)** klinikai hatásosságát és biztonságosságát több RCT-ben és a Cochrane adatbázisban is értékelték (Ia szint; 32-34). E vizsgálatokban a gyulladásos aktivitási jellemzők értékelése során hatását fél-egy éves kezelés során hasonlónak találták, mint a MTX-et vagy SSZ-et (Ia szint; 32-34). Hatása gyorsan, 4 hét alatt kialakul és két éven túl is megmarad (Ia szint; 32-34). A LEF a MTX-hoz hasonló mértékben lassítja a radiológiai progressziót (Ia szint; 32, 35, 36). A monoterápia ineffektivitása esetén kombinációs kezelés (lásd később), illetve napi 20 mg LEF legalább 3 hónapig tartó ineffektivitása esetén biológiai terápia adható. A fő mellékhatások a hasmenés, hajhullás és fejfájás, ritkábban hypertonia. Enyhe májenzim emelkedést a kezelt betegek harmadában, számottevőt 7%-ban észleltek (Ib szint; 37). Terhességben kontraindikált az adása, és biztonságos fogamzásgátlás szükséges az alkalmazása során. A gyógyszeresedés alatt bekövetkező terhességet meg kell szakítani (III. szint; 61, 62). Nőknek 2 évvel a tervezett fogamzás előtt ki kell hagyni a szert. Gyermekválasztás vagy súlyos mellékhatások esetén cholestyramin adásával (3x8 g naponta 10 napon át) „kimosást” kell végezni (IV. szint; 38). A kezelést telítő dózissal kezdik: napi 100 mg 3 napon át, majd napi 20 mg a fenntartó adag, mely a tünetek remissziója esetén 10 mg/nap-ra csökkenthető. A kezelés elején kéthetente, majd az első hat hónapban havonta vérkép, májfunkció, vesefunkció ellenőrzés indokolt. Ezt követően a laborkontrollokat 1-2 havonta kell végezni. Súlyos hepatotoxicitás esetén is „kimosás” végezhető (IV. szint; 25).

A chloroquin (CQ) az utóbbi évtizedben monoterápiaként háttérbe szorult, de kombinációban ma is alkalmazzuk (Ia szint; 39-41). Monoterápiában enyhe tünetek esetén, korai, nem differenciált esetekben (pl. nem dönthető el, hogy RA vagy SLE áll-e fenn), esetleg arthritis és szisztémás autoimmun kórkép társulása esetén ajánlott. Hatása lassan, 3-6 hónap alatt alakul ki. Kisebbségi vizsgálatokban a MTX monoterápiánál gyengébbnek bizonyult, de SSZ-nal, CsA-val, AZA-nal azonos hatásúnak találták (Ib szint; 7, 41, 42). Ha tartósan alkalmazzuk, évek múltán a kimenetel rosszabb, mint a MTX esetén (42). A radiológiai progressziót monoterápiaként számottevően nem lassítja (IIb szint; 41, 42). Ami a mellékhatásokat illeti, a betegségmódosító szerek metaanalíziseinek értékelése alapján az antimaláriás szerek bizonyultak a legkevésbé toxicusnak (III. szint; 25). Leggyakoribb mellékhatásai a bőrkiütés, gyomorfájdalom, macula degeneráció, cornea elszíneződés, esetleg myopathia. A retinopathia kezdetben reversibilis, súlyos formában a látás elvesztését okozhatja. Ezért a kezelés kezdetén, 40 év feletti beteg esetén, havonta szemészeti ellenőrzés szükséges. A megkezdett terápia során fellépő terhesség miatt szükségtelen a kezelés felfüggesztése (III szint; 23, 24). Terápiás dózisa napi 500 mg 1-2 hétig, majd a fenntartó dózis 250 mg/nap. Vérték- és szemészeti ellenőrzés szükséges félévente (IV szint; 25).

A ma már ritkán alkalmazott betegségmódosító szerek közül arany sók klinikai hatékonyságát a gyulladásos tünetek, radiológiai progresszió vonatkozásában számos vizsgálat igazolta az elmúlt 50 évben (Ia szint; 43). A Cochrane adatbázis szerint rövid távú kezelésre alkalmas (Ia szint; 43). Sajnos a hatás/mellékhatás profilja nem kedvező. A MTX elterjedése után alkalmazása háttérbe szorult. Hatását csak 3-4 hónap után fejt ki. Alkalmazása terhesség alatt nem ajánlott (III. szint; 23, 24). Adagolása speciális, az első héten 10 mg, a második héten 20 mg kezdő dózis után heti 50 mg javasolt im., általában 1 g kumulatív összdózissal. Hatásosság esetén a ritkább (havonkénti), fenntartó adagra lehet áttérni. A betegek 30-40%-ában lépnek fel mellékhatások. Ezek egy része korán jelentkezik, fémesszájíz, az arthritis fellobbanása, vasomotor reakció, allergiás dermatitis. Később fellépő mellékhatás a granulocytopenia, anaemia, csontvelő depressio, albuminuria, nephroszis szindróma, mikroszkópos haematuria, tüdőfibrosis és, tartós nagy adag alkalmazása esetén, a chyriasis (IV. szint; 25).

A cyclosporin A-t (CsA) két multicentrikus vizsgálatban (utóbbiban MTX-ra nem reagáló betegekben) szignifikánsan hatásosabbnak találták a placebonál (Ia szint; 44-46). A Cochrane adatbázisban három RCT-t elemezve maximum egy évig való alkalmazását javasolják (Ia szint; 44). 3-5 mg/tskg dózisban egy év során a radiológiai progressziót is csökkentette (Ia szint; 45, 46). Hatása 4-6 hónap alatt alakul ki. Mellékhatásai közül a legfontosabb a nephrotoxicitása. Ez a veszély fokozódik, ha CsA-t és NSAID-t együtt kap a beteg. A kezelték negyedében hypertensio alakul ki. Ritkábban hepatotoxicitás, gingiva hyperplasia jelentkezik. Mellékhatás esetén a dózist csökkenteni kell, majd ki kell hagyni a gyógyszert (IV. szint; 25). Alkalmazása terhességben nem ajánlott (III. szint; 23, 24). RA-ben a kezelést 2,5 mg/tskg dózissal kell kezdeni, szükség esetén, ha mellékhatás nincs, 4-8 hét múlva emelni kell maximum 5 mg/tskg-ig (0,5 mg/tskg/nap emeléssel). Ha a maximális dózis mellett a terápia hatásos, akkor lehet csökkenteni az adagot, havonként, kéthavonként 0,5 mg/tskg-mal. Az első 3 hónapban kéthetente szükséges a szérum kreatinin, vérkép, vérnyomás ellenőrzése, ezt követően havonta. Ha a szérum kreatininszint emelkedése >50%, a kezelést fel kell függeszteni (IV. szint; 25).

Az azathioprint (AZA) három RCT-ban, így a Cochrane adatbázisban is hatásosnak találták (Ia szint; 47). Hatása azonban csak rövid távon volt kimutatható, nincs bizonyíték sem hosszabb távú hatásosságára, sem a radiológiai progresszióra gyakorolt hatására (Ia szint; 47). Összehasonlító vizsgálatokban az arannyal, CQ-nal találták azonos hatásúnak. MTX-tal összehasonlítva több vizsgálatban gyengébb hatásúnak bizonyult (III szint; 48-50). Radiológiai progresszióra kifejtett hatása több vizsgálat alapján nem egyértelműen bizonyított (Ia szint; 47). A mellékhatások közül a csontvelőszuppresszió, gastrointestinalis intolerancia és az infekció a legfontosabbak. Mellékhatás-rizikója meghaladja a hatékonyságát, ezért jelenleg a RA tartósabb kezelésére nem ajánlják (Ia szint; 47). Teratogén, terhességben nem adható (III. szint; 23, 24). Napi adagja 2x25-50 mg. A terápia kezdetén, majd kéthetente vérkép, máj- és vesefunkció ellenőrzés szükséges, majd 6-8 hetes kezelés után 1-3 havonta (IV. szint; 25).

A cyclophosphamid (CPH) kapcsolatos legtöbb klinikai adat még az 1960-70-es évekből származik, de később a CPH toxicitása és az újabb szerek (MTX, biologikumok) bevezetése miatt háttérbe szorult az alkalmazása. A Cochrane adatbázis metaanalízise alapján szignifikánsan csökkenti a betegség aktivitását (Ia szint; 51). Fontosabb mellékhatásai a csontvelődepresszió (neutropenia), oligospermia, ovarium dysfunkció, gastrointestinalis mellékhatások, haemorrhagias cystitis, hypogammaglobulinaemia, pulmonalis interstitialis fibrosis, szekunder tumorok gyakoribbá válása (onkogenitás). Emiatt hatáskockázat aránya rossz (Ia szint; 25, 51). Terhesség, szoptatás alatt nem alkalmazható (III szint; 23, 24). Általában 2 mg/tskg napi dózisban alkalmazzák, gyakoribb azonban az intravénás bolus kezelés 750-1000 mg dózisban havonta. Utóbbinál a mellékhatások ritkák. Bolus infúzió adása előtt teljes vérkép, vese-, és májfunkció ellenőrzés, vizelet vizsgálat, fennálló infekció kizárása szükséges. A kezelés során vérkép, vizeletvizsgálat, infekció kontroll indokolt (IV. szint; 25). A szert ma ritkán, elsősorban rheumatoid vasculitis kezelésére illetve autológ haemopoietikus őssejt transzplantáció előkezelésére alkalmazzák.

A betegségmódosító szer monoterápiában történő alkalmazása nem mindig hozza meg a kívánt terápiás hatást. Kombinációs kezelés, vagyis a bázisterápia váltása mellett újabb bázisszer hozzáadása reális alternatívát jelent (Ia szint; 40). Szinte valamennyi bázisterápiás szert kipróbáltak kombinált terápia formájában. Az első, nagy betegszámú RCT-k alapján (Ia szint) a valószínűleg hatásos kombinációkat a következőben jelölték meg: MTX + CsA, MTX + SSZ, MTX + CQ, MTX + SSZ + CQ, MTX + CQ + AZA, legújabban MTX + LEF (40, 52-54). Mint említettük monoterápiában a MTX és LEF, enyhe esetekben a SSZ a leghatékonyabb. A CQ, CsA, AZA ma elsősorban kombinációban alkalmazott (Ia szint; 40). A kombinált kezelést alapvetően négyféle stratégia szerint lehet végezni: 1. „Step-up” (felépítő) terápia. Ez a leggyakrabban alkalmazott eljárás, amikor az egyik szer hatástalansága esetén egy újabbat adnak hozzá. 2. „Step-down” (leépítő) terápia. Itt eleve kombinációval indítanak, majd hatásosság esetén az egyik szert elhagyják. 3. „Sawtooth” (fűrészfog) terápia. Ez az

egyres készítmények egymás utáni alkalmazását jelenti. 4. Párhuzamos kombinált kezelés. Eleve együtt alkalmaznak két vagy több bázisterápiás szert (Ia szint; 40, 55, 56).

Az egyes monoterápiás illetve kombinációs kezelési stratégiák összehasonlítása gyakorlati segítséget nyújtott. Számos RCT (COBRA, TICORA, FinRaCo) igazolta, hogy a rövid idejű, nagy dózisú kortikoszteroid + MTX + SSZ kezelés hatásosabb a SSZ monoterápiánál (Ia szint; 40, 52-54). A négy vizsgálati karból álló BeSt tanulmányban a MTX kezdeti kombinációja kortikoszteroiddal vagy biológiai terápiával hatékonyabbnak bizonyult, mint a szekvenciális („sawtooth”) vagy „step-up” kezelés (Ib szint; 57). A TICORA vizsgálatból az is kiderült, hogy a megfelelő gyógyszeres terápia mellett az intenzív, szoros ambuláns kontroll tovább fokozza a kezelés hatékonyságát (Ib szint; 54).

A betegségmódosító kezelés kudarca után következhet a biológiai terápia, melynek javallatait, az ide vonatkozó útmutatást a Kollégium módszertani ajánlása tartalmazza (58).

A kezelés hatékonyságának leérése és a terápiakövetés igen fontos. Mint az indikátorokról szóló VI. fejezetben részletezzük, a beteg vizsgálata, ellenőrzése során a gyulladásos aktivitás pontos mérése, a progresszió meghatározásához és a terápia hatékonyságának megítéléséhez szükséges. A betegség adott időpontban észlelhető aktivitása (=gyulladás foka) leginkább az Európai Reumaliga (EULAR) által bevezetett DAS28 betegségaktivitási skálával, vagy ennek egyszerűbb, rövidített formájával (SDAI) történhet. Emellett rögzíteni kell a beteg funkcionális kapacitását (Steinbrocker-féle stádiumbeosztás, HAQ kérdőív) és az életminőség javulását is (pl. EuroQol, RAQol, SF-36) (1, 7, 59).

1.2.2. Spondylitis ankylopoetica

Az SPA terápiája túlnyomórészt empirikus tapasztalatokon nyugszik, kevés az Ia-II szintű bizonyíték. A Cochrane adatbázis szerint a MTX placeboval szemben nem adott szignifikáns előnyt a fizikai funkció, fájdalom, gerincmobilitás, perifériás arthritis és a radiológiai károsodás tekintetében (Ia szint; 60). Ugyancsak Cochrane adatok alapján, összesen 11 vizsgálat metaanalízise során, SSZ kezelés hatására a reggeli ízületi és gerincmerevség, valamint a vörösvértestülyedés valamelyest javult, de a többi fent említett paraméter nem. Ezek alapján a SSZ esetleg a perifériás típusú, aktív, gyorsult vörösvértestülyedéssel járó SPA-ban javasolt (Ia szint; 61). A LEF SPA-ban nem regisztrált, a többi szerről pedig nincsenek egyértelmű bizonyítékok. Szisztémás kortikoszteroid kezelés SPA-ban értelmetlen, enthesitis illetve perifériás arthritis esetén lokális szteroid injekció szóba jöhet.

SPA-ban, különösen az axialis formában, egyedül a biológiai terápiától várható siker (58).

Összességében axialis SPA-ban biológiai terápia, perifériás típusban esetleg SSZ adható.

1.2.3. Arthritis psoriatica

Mivel az esetek egy részében a psoriasis és az ízületi tünetek együtt változhatnak, az alapbetegség, a psoriasis kezelése alapvető, elsősorban a bőrgyógyász feladata.

PsA-ban az altípustól (is) függ a kezelés. Csak empirikus adatok vannak, a Cochrane adatbázisban egy a PsA betegségmódosító kezelésére vonatkozó értékelés szerepel (Ia szint; 62). Valódi RCT csak a LEF-ra vonatkozóan van (Ib szint; 63). Ezért a sacroileitisszel járó, SPA-szerű formát az SPA, a perifériás formákat a RA említett útmutatásai alapján kell kezelni. Itt is a tüneti terápia (NSAID) illetve a korai kortikoszteroid kezelés javasolt. A szisztémás kortikoszteroid kezelés betegségmódosító hatása PsA-ban nem annyira egyértelmű, mint RA-ban és a szteroidkezelés abbahagyása után gyakran psoriasis fellángolás (rebound) jelentkezik. Emellett a RA-nél leírt szerek használata javasolt. Ma PsA-ban is a MTX az első választás, ebben a betegségben még a LEF, CsA és SSZ, ritkán CQ adható. Aranysókat már nem alkalmazunk. A Cochrane adatbázisban (Ia szint; 62) 13 RCT-t áttekintve az orális illetve parenteralis MTX, valamint a SSZ, AZA és aranykezelés metaanalízisét végezték el. Bár a globális betegségaktivitási pontszámot tekintve mindegyik szer valamelyest jobban teljesített a placebonál, szignifikáns hatást csak a parenteralis MTX és a SSZ esetében észleltek. A RA-ban alkalmazott protokoll szerinti LEF kezelés hatását PsA-ban egy nagy RCT igazolta (Ib szint; 63). PsA-ban egyébként is gyakori a májlaesio, ezért a bázisterápia gyakran nehézségbe ütközik. A klasszikus betegségmódosító terápia eredménytelensége esetén PsA-ban is biológiai terápia jön szóba (58).

1.2.4. Juvenilis idiopathiás arthritis

JIA-ban a gyógyszeres kezelést elsősorban az egyes kórformák jellegzetességei határozzák meg és nagyban hasonlít a felnőttkori szisztémás kórképek, RA és spondylarthropathiák kezelésére. A betegségmódosító szerek közül a Cochrane adatbázis (Ia szint; 64) egyedül a MTX-et találta hatékonyabbnak a placebonál az ízületi mozgás, duzzadt és fájdalmas ízületek száma tekintetében.

Szisztémás formában tüneti (NSAID) kezeléssel kezdünk. Amennyiben a láz és a szisztémás tünetek nem uralhatók, úgy szisztémás szteroid kezelés indokolt 1-2 mg/tskg/nap dózisban. A dózis a láz megszűntével fokozatosan csökkentendő. Ha tartósan nagy dózisú szteroid kezelésre lenne szükség, betegségmódosító terápiát, elsősorban MTX-t vagy AZA-t alkalmazunk. Az előzőekben felsoroltakra rezisztens esetekben még agresszív terápiai eljárások jönnek szóba (pl. CsA, CPH, pulzus szteroidkezelés). Ebben a formában a biológiai terápia kevésbé hatékony (IV. szint; 5, 8, 58).

Polyartikuláris formában is tüneti kezeléssel (NSAID) indulunk. A továbbra is aktív, progresszív eseteket a felnőttkori RA-hez hasonlóan (MTX, enyhe esetekben SSZ) kezeljük. Kis dózisú ($\leq 7,5$ mg/nap prednisonon ekvivalens) szisztémás

kortikoszteroid kezelés a betegségmódosító terápia kiegészítésére azon aktív esetekben jön szóba, ha a betegek funkcionális állapota alkalmazásuk révén jelentősen javítható (IV szint; 5, 8). MTX rezisztens esetekben biológiai terápia (etanercept) javasolt (Ia szint; 58).

Oligoartikuláris formában a tüneti (NSAID) kezelés általában elegendő. Egy-egy aktív ízületbe emellett intraartikulárisan adott depot kortikoszteroid injekció adható. Betegségmódosító kezelés (MTX vagy SSZ) csak az aktívabb, 3-4 ízületet érintő esetekben indokolt. Szisztémás kortikoszteroid kezelés az oligoartikuláris formában nem indokolt, kivéve azt az esetet, amikor a krónikus iritis lokális kezeléssel nem uralható (IV szint; 5, 8, 58).

1.3. Kiegészítő/alternatív gyógyszeres kezelés

Megfelelő bizonyítékkal szolgáló Ia-Ib-II szintű klinikai vizsgálat (metaanalízis vagy komolyabb RCT) nem áll rendelkezésre. A RA kapcsán jelent meg néhány, főleg vitaminokkal, nyomelemekkel kapcsolatos adat. Eszerint az arthritis tekintetében védő hatású lehet a fokozott D vitamin fogyasztás (RR: 0, 39) (III szint, 65). Vannak adatok antioxidánsok és nyom-elemek (β -cryptoxantin, cink, szelén, α -tocopherol) kedvező hatásáról is (III szint; 66).

2. Sebészeti jellegű ellátás

Egyértelmű, hogy az elmúlt egy-két évtized nagy áttörést jelentett a gyógyszeres terápia terén, így remélhetőleg egyre kevesebb RA-es beteg lesz mozgáskorlátozott vagy kerül tolszékre. Ha a gyógyszeres és fizioterápiás kezelések ellenére maradandó károsodások alakultak ki, ma is sebészi megoldásra van szükség. Az ortopéd-reumasebészeti beavatkozásoknak számos formája van (synovectomy, rekonstrukciós műtétek, protetizálás), ezek részleteinek ismertetése itt nem feladat (1).

3. Egyéb terápiák

Az arthritises beteg csak komplex szemlélettel kezelhető hatékonyan. A betegségmódosító és egyéb terápia csak egyik pillére ennek a folyamatnak. A gyógytorna, fizioterápia, ergonómia, rehabilitáció, pszichoterápia, felvilágosítás, szocioterápia nélkül a kezelés csak részben lehet eredményes. A beteg gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelése, gondozása szempontjából az együttműködésnek („compliance”) kiemelt jelentősége van. Ennek hiányában a kívánt terápiás eredmények nem érhetők el. Multidiszciplináris oktatásra van szükség, hogy a beteg sok szemszögből irányított, komplex kezelésben, gondozásban részesüljön. Az ezt végző „team” reumatológusból, ortopédsebészből, fizioterapeutából, pszichológusból és szociális munkásból álljon (IV. szint, 67).

IV. Rehabilitáció

Arthritisekben a rehabilitáció célja a fájdalom csökkentése, a mozgásteljesítmény, a funkciók és az életminőség javítása, a gyógyszeres szükséglet csökkentése. Kiemelten fontos az ízületvédelem. Meg kell különböztetnünk az acut, gyulladásos szakot (amikor először gyulladáscsökkentést kell alkalmazni) és a krónikus szakaszt. A rehabilitáció általános elveit, a kórházi rehabilitáció, a rehabilitációs team fontosságát, az ápolás irányelveit illetően utalunk a rehabilitációs protokollokra (III. szint; 68).

Röviden annyit, hogy az acut szak rehabilitációja általában a reumatológiai osztályon történik, az aktív, megfelelően agresszív gyógyszeres kezelés mellett (mindhárom említett ellátási szinten), a krónikus rehabilitációra viszont kimondottan a mozgásszervi (reumatológiai) rehabilitációs osztályok, intézmények alkalmasak.

Ennek megfelelően acut arthritis esetén elsődleges az ízületi folyadékgyülem leszívása, szisztémás és lokális szteroid, NSAID; az ízület nyugalomba helyezése, ízületvédelem, cryoterápia (hidegpackolás, cryoair, hidegvizes borogatás) és az óvatos passzív és/vagy vezetett aktív torna elkezdése. Krónikus szakban indulhat az aktívabb gyógytorna, elektroterápia, ultrahang, melegkezelések, balneoterápia. Nagyon fontos az ízületvédelem és a segédeszközök használata. A betegségmódosító gyógyszeres terápia végig párhuzamosan menjen. Nincs rá bizonyíték, hogy a betegségmódosító gyógyszerek kihasználása esetén a nem gyógyszeres kezelési eljárások önmagukban elegendőek lennének-e.

V. Gondozás

A gondozásnak optimálisan speciális arthritis szakambulanciákon kellene történnie. Ez az ellátás elsősorban az első és második ellátási szinteken érvényesülhet. Az arthritisekre több időt kell szánni, mint a „rutin” betegekre, ezért sem túl szerencsés egy vegyes, általános reumatológiai rendelésen gondozni ezeket. Hazánkban az első és második szint legtöbb intézményében valóban külön történik az arthritises (és autoimmun) betegek gondozása.

A gondozás gyakoriságát a folyamat jellege, lefolyása, a beteg állapota és az alkalmazott kezelés szabja meg. Ezért is fontos a korai prognosztika: eleve fulminánsan induló, nehezen beállítható, gyakori „flare”-ekkel jellemzett, gyorsan progrediáló arthritiseket akár havonta látnunk kell. A betegségmódosító gyógyszereket szedőknek, mint láttuk, 3-6 havonkénti kontroll elegendő lehet, ha közben a kötelező 1-2 havonkénti ellenőrzéseket, laborvizsgálatokat a családorvos vagy az első szint reumatológusa elvégzi.

Az egyes kontrollok idején a szubjektív megítélés mellett objektív indikátorokat is figyelni kell (lásd a VI. pontban). Bizonyított, hogy a „tünetvezérelt”, csak a beteg panaszain alapuló terápia nem elégséges. Ha az objektív markerek nem javulnak eléggé, vagy romlás következik be, a terápián módosítani kell. Szinte dogma, hogyha a beteg aktív és/vagy tüneti gyulladáscsökkentésre (NSAID, kortikoszteroidok) tartósan szorul, akkor a betegségmódosító kezelés elégtelen és ezen a terápián kell változtatni.

Ugyancsak fontos az évente végzett röntgenvizsgálat, mert objektíven csak a röntgenfelvételen lehet meghatározni az ízületi károsodás mértékét. Ugyancsak fontos a rendszeres gyógytorna, a félévente rendelhető, 10-15 kezelésből álló fizioterápiasorozat. Ezek rendeléséhez, a speciális gyógyszerek felírásához a kezelőorvosnak a beteget évente legalább 3-4 alkalommal látnia kell. A gondozás során tehát lehetőség van a beteggel való folyamatos kapcsolattartásra, a gyógyszerek felírására, a kezelés ellenőrzésére, a betegség folyamatának megítélésére. Optimálisan tehát a RA-es beteget a kezelőorvosnak 3-4 havonta, a betegség kezdetén, illetve újabb gyógyszer bevezetésekor akár 1-2 havonta látnia kell. Külföldi vizsgálatok kimutatták, hogy még az időszakos telefonos konzultáció is jobb a betegség követése szempontjából, mint a kapcsolat hónapokra, évekre történő megszakadása. Meg kell érteni, hogy már néhány hónap alatt is visszafordíthatatlan ízületi károsodások, mozgáskorlátozottság alakulhatnak ki.

Ami az arthritisek kimenetelét illeti, gyógyszermentes teljes remisszió vagy gyógyulás nem várható. Ennek megfelelően, kevés kivételtől eltekintve, a gyógyszeres kezelés élethosszig történik.

1. A kezelés eredményének indikátorai

A gyulladásos aktivitást, a morfológiai (anatómiai) károsodást és a funkciót követni kell a gondozás során. Így az aktivitás (DAS score) legalább 3 havonta, a funkció (HAQ index) évente, a radiológiai progresszió pedig az első 2 évben félévente, később pedig 1-2 évente felméréndő (lásd később).

1.1. A gyulladásos aktivitás mérése

Az anatómiai károsodás is a gyulladás következménye, így közvetlen célunk ennek mérséklése. A gyulladás igen komplex folyamat, melynek számos részletét még ma sem ismerjük, így aktivitásának mérése a napi gyakorlatban a klinikai és biokémiai következményeken keresztül történik. RA-ben, PsA-ban és JIA-ban az Amerikai Reumatológus Társaság által összeállított „core set” szerint vizsgáljuk a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számát, az akut fázis proteinek termelődését jelző CRP szintet vagy vörösvértest-süllyedést (a CRP érzékenyebb, de drágább), 10 cm-es vizuális analóg skálán (VAS) mérve a fájdalom intenzitását valamint a beteg és az orvos globális véleményét a betegség aktivitásáról. Ezen paraméterek egy részéből az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) által kidolgozott képlet szerint egy összetett index, ún. betegség aktivitási score (DAS) képezhető (69). Ma speciális kalkulátorokkal a számítás gyorsan elvégezhető. A gyakorlatban a 28 ízület vizsgálatával nyert DAS28-at alkalmazzuk. A DAS28 esetében 3,2 alatt beszélünk mérsékelt, 3,2 és 5,1 között közepes és efelett kifejezett gyulladásos aktivitásról. A bázisterápiás gyógyszerek adagjának titrálásával vagy több gyógyszer kombinálásával lehetőség szerint a DAS28-at 3,2 alá kell szorítanunk. Az optimális eredmény természetesen a teljes remisszió elérése lenne, ez a DAS28 esetében 2,6 alatti értéket jelent. A DAS szoros kontrolljával végzett, ez által irányított kezelés bizonyítottan eredményesebben mérsékli az anatómiai károsodás ütemét, mint a betegek hagyományos gondozása (54, 59).

Kidolgoztak egy, a névében is egyszerűbbnek jelzett - simple disease activity index (SDAI) - könnyebben számítható mutatót is, de ez ennek ellenére még kevésbé terjedt el a gyakorlatban (70). (SDAI = a nyomásérzékeny ízületek száma + a duzzadt ízületek száma + egyenként a beteg és orvosa 10 cm-es VAS skálán mért értékelése a betegség aktivitásáról + a mg/l-ben megadott CRP szint. 5-20 közötti SDAI érték mérsékelt, 21-40 közötti közepes, >40 súlyos aktivitást jelez.)

SPA-ban a Bath betegségaktivitási indexet (BASDAI) használjuk, melyben hat kérdésre válaszolva kell egy 10cm-es VAS skálán bejelölni az elmúlt héten észlelhető állapotot. Az átlagot mm-ben adjuk meg, 40 mm felett az alapbetegség aktív. A hatékony terápia hatására a kezdeti BASDAI-nak legalább 25%-kal csökkennie kell (59).

1.2. Az anatómiai károsodás mérése

Az anatómiai károsodás kvantitatív megítélésére perifériás arthritisekben a kézzől és lábról készült röntgenfelvételeken látható eróziók, ízületi résszűkület standardizált mérése szolgál, a destrukció mértéke így egy pontszámmal jellemezhető (Larsen illetve Sharp score) (59, 71). Az eredeti értékelést tudományos célokra, gyógyszeres kezelések eredményességének leméréseire dolgozták ki, de az egyszerűsített progressziót észlelve megfontolandó a kezelés módosítása, még ha az ízületi gyulladás inaktívnak is tűnik. A radiológiai progresszió egyes vizsgálatok szerint gyorsabb a betegség első éveiben, mások szerint viszont később is változatlan ütemben változatok is még mindig túl időigényesek ahhoz, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban könnyűszerrel alkalmazhatók legyenek. SPA-ban a sacroiliacalis ízület károsodásának lemérése alapján lehet a progressziót követni (59).

A csukló-kéz, a sacroiliacalis ízületek vagy a csigolyák zsírelnyomásos MRI vizsgálata a gyulladást és a destrukciót már igen korán jelzi. Ezek a módszerek azonban drágák, és bár több, a követést megkönnyítő kvantitatív „score”-t dolgoztak ki, standard használatuk a követésben egyelőre nem ajánlott.

A rutin reumatológiai gyakorlatban tehát elfogadható az is, ha a korábbi felvétellel összehasonlítjuk az újabban készültet, folytatódik (59).

1.3. A funkcionális állapot és az életminőség felmérése

RA-ben, PsA-ban és JIA-ban a funkcionális állapotot régebben a Steinbrocker-féle négy fokozatú beosztással jellemeztük. Újabban a változások finomabb követésére a betegek által az orvosi rendelésen is gyorsan kitölthető kérdőívek, így a hazánkban is validált Health Assessment Questionnaire (HAQ) vagy a ritkábban használt Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS) terjedtek el. A HAQ kérdőíven 8 kategóriában - öltözködés, felkelés, étkezés, közlekedés, tisztálkodás, nyúlás, fogás, feladatok ellátása - a mindennapi életben fontos tevékenységekre vonatkozó kérdések szerepelnek (59, 72). A válaszok súlyozottak: nehézség nélkül 0, némi nehézséggel 1, komoly nehézséggel 2 és képtelen 3. A funkcionális állapotot kezdetben inkább a gyulladás aktivitása, később a következményes anatómiai elváltozások befolyásolják. JIA-ban speciális, a gyerekek sajátosságait figyelembe vevő változat (CHAQ) áll rendelkezésre. Ennek megfelelően hosszú távon (évek-évtizedek alatt) a HAQ index fokozatosan romlik, rövid távú ingadozásai azonban ennél nagyobbak is lehetnek. SPA-ban a Bath funkcionális index (BASFI) terjedt el. Ebben tíz kérdés alapján, VAS skálák felhasználásával kell jellemezni az elmúlt hétre jellemző funkcionális állapotot. A más krónikus betegségben szenvedők életminőség-romlásával való összehasonlításra a nem betegség specifikus SF-36 kérdőív szolgál (59).

2. EULAR ajánlás a korai arthritis kezelésére

Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) 2007 elején jelentette meg ajánlását a korai arthritis kezelésére (73). Itt a hosszú anyag részleteire nem térünk ki, mivel az a legtöbb vonatkozásban megfelel jelen elveknek. Az ajánlást összeállító bizottság (ESCISIT munkabizottság) 12 pontban foglalta össze a legfontosabb teendőket:

1. Az arthritis az ízületek duzzanatát jelenti, melyhez fájdalom és ízületi merevség társul. A több mint egy ízület arthritisében szenvedő beteget mielőbb, optimális esetben a tünetek kezdetétől számított 6 héten belül lássa reumatológus.
2. A synovitis felismerése elsődlegesen klinikai vizsgálaton alapuljon. Kétes esetekben az ultrahang, power doppler és MRI alkalmazható.
3. A rheumatoid arthritistől eltérő egyéb betegségek elkülönítése figyelmes anamnéziszfelvételt és klinikai vizsgálatot igényel. Emellett feltétlenül fontos az alábbi laboratóriumi vizsgálatok elvégzése: teljes vérkép, vizeletvizsgálat, májfunkció, anti-nukleáris antitestek (ANA).
4. Emellett minden korai arthritisszel jelentkező beteg esetében meghatározandó: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma, véresejtszüllyedés vagy CRP, rheumatoid faktor, anti-CCP antitest és erosiok a röntgenfelvételen.
5. Azon betegeknél, akik esetében valószínű a tartós vagy erosív arthritis, minél előbb bázisterápia (DMARD) indítandó, még akkor is, ha még nem merítik ki egyetlen gyulladásos reumatológiai kórkép kritériumait sem.
6. Igen fontos a beteg felvilágosítása a betegség, annak kezelése és várható kimenetele tekintetében. Oktatási programok indítandók, melyek a fájdalomtűrésre, mozgáskorlátozottságra és a munkaképességre vonatkoznak.
7. Tünetekkel jelentkező betegekben a gastrointestinalis, renalis és cardiovascularis rizikó felmérése után NSAID kezelés alkalmazható.
8. A szisztémás kortikoszteroid kezelés a fájdalmat és ízületi duzzanatot csökkenti, így a DMARD kezelés mellé kiegészítésként alkalmazható, lehetőleg csak átmenetileg. Az intraarticularis szteroidinjekció a lokális gyulladás kezelésére alkalmazható.
9. A báziszerek közül a methotrexate legyen az első választás, különösen amennyiben tartós perzisztáló betegségre van kilátás.
10. A bázisterápia fő célja a remisszió elérése legyen. A betegségaktivitás és mellékhatások rendszeres monitorozása szükséges, és ez vezérelje a döntéseket illetve a terápiaváltást.
11. A nem gyógyszeres kezelési eljárások közül a gyógytorna, foglalkozásterápia (ergonómia) és hidroterápia kiegészítésként alkalmazható korai arthritisben is.
12. A betegségaktivitás monitorozása a gondozás során az alábbiakat javasolt meghatározni:
 - duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma, a beteg és orvos megítélése, véresejtszüllyedés és CRP: 1-3 havonta, amíg a remisszió bekövetkezik ;
 - a strukturális károsodás felmérése összehasonlító kéz és láb röntgenfelvételen: 6-12 havonta;
 - funkcionális felmérés (pl. HAQ) kiegészítésként.

Az EULAR ajánlás mellett a Szakmai Kollégiumunk felkérésére a közelmúltban Rojkovich B. foglalta össze az arthritisek betegségmódosító terápiájával kapcsolatos főbb tudnivalókat (74), melyek összecsengenek az ezen ajánlásban írottakkal.

3. A protokoll bevezetésének feltételei

3.1. Tárgyi feltételek

A reumatológia, így az arthritis kezelés minimumfeltételei törvényileg szabályozottak. Emellé az utóbbi időben a szakma kialakította a fent ismertetett háromszintű ellátási rendszert.

Az arthritisek optimális ellátására és gondozására elsősorban a második és harmadik kompetenciaszinthez tartozó intézményekben van lehetőség. A megfelelő kezeléshez és ellenőrzéshez az alábbiakra feltétlenül szükség van:

- speciális szakambulancia, reumatológiai vizsgálatra, lokális injekciózásra, infúzió
- adására (biológiai terápia) alkalmas helyiséggel
- számítógépes nyilvántartás
- laboratórium, egyes immunlaboratóriumi módszerekkel (Pl. anti-CCP, CRP)
- röntgenlabor (az ultrahang és MRI nem kötelező, de segít)

3.2. Személyi feltételek

Bár a gyógyszerfelírási rendelet értelmében a legtöbb betegségmódosító szert bármely reumatológus rendelheti, ajánlott, hogy az arthritises betegek kezelését és gondozását az ezekben járatos, ilyen betegekkel nagy számban találkozó szakember végezze. Optimális esetben a gondozás az említett arthritis központokban történjen.

Az időszakos ellenőrzések, laborvizsgálatok történhetnek az első szinten is, amennyiben az ott dolgozó kolléga ezt vállalja és erre felkészült.

3.3. Szakmai feltételek

A kezelés és gondozás optimálisan arthritis ambulancia szakprofilú rendeléseken történjen, mert ezek a kórképek speciális figyelmet igényelnek.

A jelenleg érvényes kötelező továbbképzési rendszer 5 évente kötelezi az orvosokat az ismeretek felfrissítésére. Ezért kívánatos, hogy az arthritises betegeket kezelő reumatológusok illetve az időközi gondozásban részt vevő kezelőorvosok évente vegyenek részt legalább egy, az újdonságokat ismertető továbbképzésen, kongresszuson (pl. az egyesület évi kongresszusán).

VI. Irodalomjegyzék

1. Szekanecz Z, Surányi P, Tamási L: Rheumatoid arthritis. Magánkiadás, 2007.
2. Gömör B. Szeronegativ spondarthritisek. In: Klinikai reumatológia (Gömör B., ed), Medicina, pp 513-514, 2005.
3. Gömör B. Spondylitis ankylopoetica. In: Klinikai reumatológia (Gömör B., ed), Medicina, pp 514-525, 2005.
4. Koó É. Arthritis psoriatica. Springer, 1996.
5. Balogh Zs.: A juvenilis krónikus arthritis (JCA) altípusainak jellemzői különös tekintettel a típusváltásra és prognózisra. Magyar Reumatológia 37, 12-19, 1996.
6. Gömör B. Fájdalomcsillapítás és gyulladáscsökkentés. In: Reumatológia (Gömör B, ed.), Medicina, Budapest, pp 61-67, 2001.
7. Rojkovich B.: A rheumatoid arthritis kezelése. In: Klinikai reumatológia (Gömör B., ed), Medicina, pp 345-357, 2005.
8. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.: International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 31:390-392, 2004.
9. O'Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? Arthritis Rheum. 46: 283, 2002.
10. Emery P, Breedveld FC, Dougados M. et al: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis. 61: 290-297, 2002.
11. Hickling P., Jakoby RK., Kirwan Jr. and the Arthritis Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. Br.J Rheumatol. 37: 930-936, 1998.
12. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. Arthritis Rheum 52: 3371-3380, 2005.
13. Quinn M.A., Conaghan P.G, Emery P.: The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? Rheumatology. 40: 1211-1220, 2001.
14. Harris ED Jr., Emkey RD., Nichols JE, et al: Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: A double blind study. J. Rheumatol. 10: 713-721, 1983.

15. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ, et al: Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2, Art. No. CD000957, 1998.
16. Alarcón GS: Methotrexate use in rheumatoid arthritis. A clinician's perspective. *Immunopharmacology* 47: 259-271, 2000.
17. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 33: 1449, 1990.
18. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: Use of short- term efficacy /toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.* 35: 1117-1125, 1992.
19. Maetzel A, Wong A, Strand V et al: Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology.* 39: 975-981, 2000.
20. Kremer JM, Lee JK: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 29: 822, 1986.
21. Weinblatt ME, Weissmann BN, Holdsworth DE et al: Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Eighth -four-month update. *Arthritis Rheum.* 35: 129, 1992.
22. Sandoval DM, Alarcon GS, Morgan SL: Adverse events in methotrexate -treated rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol.* 34 (suppl 2) 49-56, 1995.
23. Ostensen M, Ramsey-Goldman R: Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy drug safety. 19: 389-410, 1988.
24. Harris EN: Antirheumatic drugs in pregnancy. *Lupus.* 11: 683-689, 2002.
25. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39: 723, 1996.
26. Hoekstra J et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31:645-648, 2004.
27. Choy EH, Scott DL, Kingsley GH et al: Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs. diclofenac sodium. *Clin Exp. Rheumatol.* 20: 351-358, 2002.
28. Nuvér Zwart I, van Riel P, van de Putte L, et al: A double-blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. Evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis.* 48: 389, 1989.
29. Pullar T, Hunter JA, Capell HA: Effect of sulphasalazine on the radiological progression on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 46: 398-402, 1987.
30. Pinals RS, Kaplan SB, Lawson JG et al: Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 12: 1427-1434, 1986.
31. Van der Heijde, D, Riel P, Nuvér-Zwart E et al: Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 335-339, 1990.
32. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al: Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, Art. No. CD002047, 2002.
33. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al: Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double -blind, randomised, multicenter trial. *Lancet.* 353: 259-266, 1999.
34. Strand V, Cohen S, Schiff M et al: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med.* 159: 2542-2550, 1999.
35. Larsen A, Kvien TK, Schattenkirchner M. et al.: Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long - term treatment with leflunomide or sulphasalazine. *Scand J Rheumatol.* 30: 135-142, 2001.
36. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gómör B. et al: Comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 39: 655-665, 2000.
37. Dougados M, Emery P, Lemmel EM et al.: Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatology.* 30: 2572-2579, 2003.
38. van Riel PLCM, Smolen JS, Emery P et al: Leflunomide: A Manageable safety profile. *J Rheumatol.* 31: Suppl 71: 21-24, 2004.
39. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ et al: Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4, Art. No. CD000959, 2000.
40. Dale J, Alcorn N, Capell H et al: Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3: 450-458, 2007.
41. Freedman A: Chloroquine and rheumatoid arthritis :A short term controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 25: 251-256, 1956.
42. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA et al: Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow up on the Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis (HERA) study *J Rheumatol.* 27 :623-629, 2000.
43. Clark P, Tugwell P, Bennet K, et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4, Art. No. CD000520, 1997.
44. Wells G, Hagenauer D, Shea B et al. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2, Art. No. CD001083, 1998.
45. Pasero G, Priolo F, Marubini E et al: Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. *Arthritis Rheum.* 39: 1006, 1996.
46. An international consensus report: the use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 32 (suppl 1):1-3, 1993.

47. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E: Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4, Art. No. CD001461, 2000.
48. Berry H, Liyanage SP, Durance RA et al: Azathioprine and penicillamine in treatment of rheumatoid arthritis: a controlled trial. *Br Med J.* 1: 1052-1054, 1976.
49. Dwosh IL, Stein HB, Urowitz MB: Azathioprine in early rheumatoid arthritis: comparison with gold and chloroquine. *Arthritis Rheum.* 20: 685-692, 1997.
50. Hamdy H, Mc Kendry RJR, Mierins E et al: Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30: 361-368, 1987.
51. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea BJ et al: Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4, Art. No. CD001157, 2000.
52. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al: COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of brief intervention. *Arthritis Rheum.* 46: 347-356, 2002.
53. Mottönen T, Hannonen P, Leirisalo-repo M et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial FIN-RACO trial group. *Lancet.* 353: 1568-73, 1999.
54. Grigor C, Capell H, Stirling A et al: Effect of treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study) : a single-blind randomized controlled-trial. *Lancet.* 364: 263-269, 2002.
55. Wiske KR, Healey LA: Remodelling the pyramid : a concept whose time has come. *J Rheumatol.* 16: 565, 1989.
56. Fries JF: Re-evaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: The „sawtooth„ strategy. *J Rheumatol.* 17: 12-15, (suppl 22), 1990.
57. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum* 52: 3381-3390, 2005.
58. Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról. *Magyar Reumatológia* 2004; 45 (Suppl.): 3-48.
59. Tugwell P, Boers M: Conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials. Maastricht, Netherlands, April 29- May3. *J Rheumatol.* 20: 527-590, 1992.
60. Chen J, Liu C, Lin J: Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4, Art. No. CD004524, 2006.
61. Chen J, Liu C: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, Art. No. CD004800, 2005.
62. Jones G, Crotty M, Brooks P: Interventions for treating psoriatic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, Art. No. CD000212, 2003.
63. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D et al: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 50: 1939-1950, 2004.
64. Takken T, van der Net J, Helden PJM: Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4, Art. No. CD003129, 2001.
65. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR et al: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 50: 72-74, 2004.
66. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M et al: Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort *J Rheumatol* 32: 1249-1252, 2005.
67. Scholten C, Brodowicz T, Graninger W, et al. Persistent functional and social benefit 5 years after a multidisciplinary arthritis training program. *Arch Phys Med Rehabil.* 80: 1282-1287, 1999.
68. Nicholas JJ. Physical modalities in rheumatological rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 75: 994-1001, 1994.
69. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA et al: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organisation/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 39, 34-40, 1996.
70. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH. et al.: A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology.* 42, 244-257. 2003.
71. Larsen A: How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies? *J Rheumatol* 22, 1974-1975. 1995.
72. Rojkovich B, Poór Gy, Korda J. és mtsai: Az EULAR által rheumatoid arthritisben javasolt ízületi index reprodukálhatóságának multicentrikus vizsgálata. *Magy Reumatol* 38: 206-212, 1997.
73. Combe B, Landewe R, Lukas C et al.: EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 66: 34-45, 2007.
74. Rojkovich B.: Az ízületi gyulladások betegségmódosító gyógyszeres terápiája. *Orvostovábbképző Szemle* 2005 május különszám: 37-44, 2005.

2. Kapcsolódó internetes oldalak

www.reumatologia.hu (Magyar Reumatológusok Egyesülete)
www.eular.org (European League Against Rheumatism)
www.rheumatology.org (Amerikai Reuma Kollégium)
www.rheumatology.hu (DEOEC Reumatológiai Tanszék)
www.rheuma21st.com (újdonások)

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

Az egyes gyógyszerekkel kapcsolatos bizonyítékokhoz a Cochrane Collaboration adatbázist (www.cochrane.org/reviews) használtuk elsődlegesen. Emellett a Medline-ből (PubMed) kerestünk rá az ide vonatkozó klinikai vizsgálatokra, metaanalízisekre. Kulcsszavak: „arthritis”, „rheumatoid arthritis”, „psoriatic arthritis”, „ankylosing spondylitis”, „juvenile arthritis”, „DMARD”, „immunosuppression”, „metaanalysis”, „clinical trial”.

1.2. Nemzetközi irányelvek adaptálásának módszere

Néhány metaanalízis és „systematic review” állt rendelkezésre. Jelen ajánlás készítése előtt röviddel, 2007 elején jelent meg az Európai Reumaliga (EULAR) bizottságának ajánlása a korai arthritis kezelésére (ref. 73). Ez az ajánlás a legtöbb vonatkozásban megfelel jelen irányelveknek. A bizottság 12 tömör pontban foglalta össze a korai RA kezelésére és gondozására vonatkozó irányelveket. Ezeket az anyagban (VII. fejezet) röviden ismertettük.

1.3. Az érintett társszakmákkal való véleményezés

Az arthritisek betegségmódosító kezelése a reumatológus szakorvosok feladata. A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium figyelembe veszi a kiegészítő vagy módosító javaslatokat is a protokollt legalább két évente aktualizálja.

1.4. A bizonyítékok szintjei

Bizonyíték szint	Vizsgálat típusa
Ia	RCT metaanalízis vagy >1 azonos eredményű RCT
Ib	RCT
IIa	Kontrollált, de nem randomizált vizsgálat
IIb	Quasi-experimentalis vizsgálat
III	Nem experimentális, leíró, összehasonlító és esetkontrollos tanulmányok
IV	Tanácsadó testületi vélemények és/vagy hatósági vélemények

2. Az ajánlás alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány és a Spring Med Kiadó reumatológiai betegfelvilágosító kiadványsorozata.

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

- Egészségügyi Minisztérium
- Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium
- Magyar Reumatológusok Egyesülete
- A reumatológia egyetemi tanszékei.