







FIGYELO^{IV}





 Új hatásmechanizmussal a reumatoid arthritis ellen – a kinázgátlás

 Biohasonló készítmények
– alapelvek, irányelvek, problémák

 A reumatoid arthritis röntgen- és MRI-diagnosztikája

 Új adatok a biológiai terápiás készítmények hatékonyságáról és biztonságosságáról és hosszú távú követési vizsgálatok juvenilis idiopathiás arthritisben

 Összefoglaló a 2012. novemberi ACR kongresszusról

 Gyulladásos betegségek biológiai terápiájának finanszírozási és szakmai vonatkozásai



Aktualitások a reumatológia és a dermatológia területéről



Gyulladásos betegségek biológiai terápiájának finanszírozási és szakmai vonatkozásai

Dr. Laki Judit

Országos Társadalombiztosítási Pénztár, Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály, Budapest

2011 első félévében az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) egyik országos ellenőrzése során a biológiai terápiás kezelésekkal kapcsolatos tevékenységeket vizsgálta rheumatoid arthritis (RA), spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica (APs), juvenilis idiopathiás arthritis (JIA), plakkos psoriasis, colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén. Azoknak a betegeknek az orvosi dokumentációjára terjedt ki az ellenőrzés, akik a biológiai terápiát 2009. augusztus 1. – 2010. december 31. között kezdték (tehát ekkor kaptak először biológiai terápiát). Összesen 2646 beteg orvosi dokumentációjának vizsgálata, majd a betegek vénykiváltásaival és laboratóriumi vizsgálataival kapcsolatos finanszírozási adatok elemzése történt. A részletes elemzés az OEP szakmai honlapján a „Szakmai ellenőrzések” menüpont alatt található.

Dohányzás

A dohányzás jelentős környezeti kockázati tényező rheumatoid arthritis kialakulásában, továbbá psoriasis esetén is valószínűsítik kockázati szerepét. Az orvosi dokumentációban a dohányzásról rendelkezésre álló információ az 1. táblázatban láthatókat mutatta rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetén.

Ezek az adatok azt mutatják, hogy a biológiai terápiában részesülő betegek közül a vizsgált három betegcsoportból a plakkos psoriasisos betegek között a legnagyobb az aktív dohányosok aránya, több mint a betegek 20%-a, az arthritis psoriaticás betegcsoportban a legkisebb az ak-

tív dohányosok aránya (a betegek 6,3%-a). A rheumatoid arthritises betegek dokumentációjában hiányzott a beteg dohányzásáról szóló adat a legnagyobb arányban (37,6%), ehhez nagyon hasonló arányban hiányzott az arthritis psoriaticás betegcsoportban, tehát a reumatológiai dokumentációk e tekintetben hasonlóak. A beteg dohányzásáról szóló adat a plakkos psoriasisos betegek (bőrgyógyászati) dokumentációjában hiányzik a legkisebb arányban, a betegek kevesebb mint 20%-ában.

Bizonyított, hogy a dohányzás psoriasisban és rheumatoid arthritisben fokozhatja a betegség súlyosságát, vagyis a gyulladásos aktivitást, gyorsíthatja a progressziót. Több munkacsoport is vizsgálta, hogy mérhető-e magasabb gyulladásos aktivitás dohányos rheumatoid arthritises betegek esetében, de ezt nem sikerült egyértelműen bizonyítani. Ez csak némileg ellentmondásos, hiszen a különböző szintetikus és biológiai betegségmódosító szerekkel a gyógyszeres kezelés folyamatosan követi a gyulladásos aktivitást, annak megfelelően módosul. Az egyik hároméves követéses vizsgálatban 896 dohányos és nem dohányos rheumatoid arthritises beteg esetében vizsgálták a szintetikus DMARD és a biológiai terápiás szerek használatát. Megállapították, hogy a dohányos betegek szignifikánsan több, nagyobb dózisu DMARD-kombinációt vagy biológiai terápiát igényeltek, mint a nem dohányzó betegek (1). Ilyen, vagyis több gyógyszer használata mellett a radiológiai progresszióban nem találtak különbséget dohányos és nem dohányos betegek között, azaz ugyanazt a terápiás hatást több gyógyszerrel sikerült elérni a dohányos betegek esetében.

A krónikus, tartós gyulladás következménye a fokozott atherosclerosis, így a krónikus gyulladásos megbetegedésben szenvedők között gyakoribbak a cardio- és cerebrovasculáris betegségek (ahogyan például rheumatoid arthritisben a halál gyakori oka szívinfarktus). A dohányzás szintén fokozott atherosclerost okoz, tovább fokozza a cardio- és cerebrovasculáris szövődményeket – minden gyulladásos betegség esetén. Emellett rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában a betegség részeként tüdőelváltozás jelentkezhet, melyet szintén tovább ront a dohányzás.

1. táblázat. Információ a beteg dohányzásáról az orvosi dokumentációban

Dohányos e a beteg?	Rheumatoid arthritis betegszám	Arthritis psoriatica betegszám	Plakkos psoriasis betegszám
igen	101 (8,9%)	12 (6,3%)	72 (21,2%)
nem	607 (53,5%)	109 (57,4%)	205 (60,3%)
nincs adat	426 (37,6%)	69 (36,3%)	63 (18,5%)

2. táblázat. A diagnózist követően a biológiai terápia kezdetéig eltelt idő (években!) a biológiai terápiával kezelt felnőttkori betegségek esetén, továbbá a biológiai terápiát megelőző gyógyszeres kezelés az OEP-ellenőrzés és adattár-házi elemzés adatainak megfelelően

	Rheumatoid artnritis	Spondylitis ankylopoetica	Arthritis psoriatica	Plakkos psoriasis	Colitis ulcerosa	Felnőttkori Crohn-betegség
A diagnózist követően a biológiai terápia indításáig eltelt idő (évek)						
Vizsgált betegek száma	922	356	188	337	167	359
minimum	0	0	0	0	0	0
25% percentilis	2	1	1	7	3	3
medián	6	4	5	14	7	6
75% percentilis	12	13	12	24	13	11
maximum	55	47	49	60	33	41
átlag	8,5	8,6	8,8	16,3	8,9	7,9
SD	8,4	9,7	9,9	12,0	7,0	6,6
Biológiai terápiát megelőző gyógyszeres kezelés						
Gyógyszeres kezelés történt a dokumentáció alapján	831	357	-	321	162	355
Megfelelő gyógyszeres kezelés (DMARD/NSAID/immunszuppresszív) nem történt a vénykiváltás alapján	19,9%	21,3%	-	22,7%	22,2%	18,9%
Egyáltalán nem történt vénykiváltás (!)	2,6%	12,9%	-	22,7%	22,2%	18,9%

A diagnózist követően a biológiai terápia kezdetéig eltelt idő

A biológiai terápiás ellenőrzés adatait a 2. táblázat mutatja arra vonatkozóan, hogy egy-egy betegcsoportban mennyi idő telt el a diagnózistól a biológiai terápia kezdetéig.

Az adatok alapján a plakkos psoriasisos betegek esetében telik el a leghosszabb idő a diagnózist követően a biológiai terápia kezdetéig mind az átlag, a maximum, a medián, a 25 és 75 percentilis értékek és a nagy szórás alapján.

Ismert, hogy az erózió, progresszív sokizületi gyulladással járó kórképek (például rheumatoid arthritis) esetén a diagnózis felállítását (tünetek jelentkezését) követő időszakban adott hatásos kezelés gyakran döntő a betegség későbbi lefolyását illetően (*window of opportunity, az első 1-3 hónapban RA-ban*). Emiatt szükséges a korai (vagyis a megfelelő időben adott) „agresszív”, kellően hatásos kezelés. Mindegyik gyulladásozó betegségben, a krónikus gyulladás fokozott atherosclerosishoz, osteoporosishoz és egyes malignus hematológiai betegségek gyakoribb előfordulásához vezet. Nagyon lényeges, hogy a betegség kezdetén, amikor még nagyobb eséllyel uralható a gyulladás, megtörténik-e minden olyan szükséges, megfelelő dózisban alkalmazott gyógyszeres kezelés, mely a gyulladást eredményesen képes csökkenteni. Vonatkozik ez mind a biológiai terápiás készítmények használatát megelőzően alkalmazott DMARD/immunszuppresszív szerekre, mind a kellő időben elkezdett biológiai terápiára, így például

rheumatoid arthritisben az EULAR ajánlása szerint a gyógyszeres kezelést a diagnózis megszületésekor el kell kezdeni, a javasolt DMARD pedig – ha ellenjavallat nem áll fenn – a methotrexat (2).

Balanescu és Wiland nemzetközi adatok összehasonlításával arra a következtetésre jutottak, hogy különböző tényezők miatt kezelési eltolódás („gap”) figyelhető meg Közép- és Kelet-Európában a korai, mérsékelt RA kezelésében (3). Hangsúlyozzák a korai kezelés, a „treatment to target” és a betegdukáció szükségességét.

Korábbi gyógyszeres kezelés a biológiai terápia indikációjának részeként

Az ellenőrzés és elemzés 2. táblázatban szereplő adatai alapján a vizsgált betegcsoportokban a betegek körülbelül 20%-ában nem történt meg a biológiai terápiát megelőző gyógyszeres kezelés a vénykiváltási adatok szerint, miközben a kezelőorvos úgy tudta, a beteg a gyógyszert szedi, de az hatástalan.

Methotrexat rheumatoid arthritisben

A 928 ellenőrzött RA-s beteg közül 798 beteg esetében (86%-ban) történt methotrexatkészítmény kiváltása legalább egy alkalommal a biológiai terápiát megelőző időszakban, 12,2%-uk esetén történt parenterális (sub-

cutan) methotrexatkészítmény kiváltása. Ismert, hogy a parenteralis methotrexatnak jobb a biológiai hatásossága, bio-hozzáférhetősége a per os alkalmazotthoz képest (4–8). Hat hónapos, többcentrumos, randomizált, kettős vak, kontrollcsoportos, IV. fázisú, az orális és a subcutan methotrexat hatásosságát összehasonlító vizsgálat eredménye (9) a következőket mutatta:

- A methotrexat azonos dózisa szignifikánsan hatásosabb subcutan injekciós formában a per os formához viszonyítva.
- Methotrexat subcutan injekciós alkalmazása mellett nem volt tapasztalható több mellékhatás.
- Parenteralis methotrexatbevitel mellett gyorsabban fejlődött ki a klinikai hatás.

Ezek miatt érdemes a parenteralis methotrexat adása a per os alkalmazott hatástalansága esetén, még a biológiai terápiát megelőzően (6).

DMARD-kombináció RA-ban

A DMARD-kombináció vizsgálatára kidolgozott modell szerint az elemzés adatai azt mutatták, hogy 571, DMARD-kombinációt kapott beteg közül a betegek összesen 70%-ában vagy nem egy időben történt a DMARD-készítmények alkalmazása, vagy nem megfelelő dózisban, vagy nem megfelelő ideig (nem három hónapig). A modell természetéből adódóan nem pontos, csak közeli eredményt ad.

Methotrexat mellett alkalmazott folsav

A Cochrane-adatbázis alapján is hatásos a methotrexattal szedett folsav a methotrexat okozta leggyakoribb mellékhatások közül a gastrointestinalis mellékhatások kivédésében, csökkentésében (10). A parenteralis methotrexat mellékhatásai is csökkenthetők folsavval (11, 12).

RA-s betegek esetén a biológiai terápiát megelőző gyógyszeres kezelés részeként alkalmazott methotrexat mellett a betegek 36,7%-ában nem történt folsavat tartalmazó készítmény kiváltása (a dózist nem véve figyelembe). Feltételezhető, hogy a methotrexatot csak egyetlen alkalommal kiváltó betegek mellékhatás jelentkezése, kontraindikáció miatt nem váltották ki a továbbiakban a methotrexatot. Összesen 145 beteg váltotta ki a methotrexatot egyetlen alkalommal, közülük 88 beteg (60,7%-ban) nem váltott ki folsavat is tartalmazó készítményt.

A 121, methotrexatot kiváltó plakkos psoriasisos beteg közül 69 beteg (57%-ban) nem váltott ki a methotrexat mellett szükséges folsavat tartalmazó készítményt.

Készítményváltás

A nemzetközi szakértők bevonásával létrehozott „Treatment to Target Szakértői Csoport” (T2T Expert Committee) ajánlása, hogy a rheumatoid arthritis kezelésének elsődleges célja a klinikai remisszió elérése kell legyen. További,

„Ib” evidencián alapuló „A” szintű ajánlása, hogy a klinikai remisszió alternatívája lehet, különösen régóta fennálló betegség esetén, az alacsony betegségaktivitás. A kívánt cél eléréséig a gyógyszeres kezelést legalább háromhavonta célszerű az állapotnak megfelelően igazítani („Ib” evidencia, „A” szintű ajánlás) (13). Ezeket az elveket tartalmazza az európai szakmai szervezet, az EULAR (European League Against Rheumatism) ajánlása is (2).

A svéd betegregiszter az 1999–2008-as időszakot érintő adatai azt mutatják, hogy rheumatoid arthritisben a biológiai terápiát elkezdő betegek az első évben általában 25–30%-ban nem folytatják a terápiát az elsőként elkezdett hatóanyaggal; nagy részükben (több mint 80%) készítményváltás történik, a betegek csak igen kis részében függesztik fel a biológiai terápiát (9). Ugyanez az arány spondylitis ankylopoeticában 17–24%, arthritis psoriaticában 20–30% volt a svéd regiszter adatai alapján (14).

Az EULAR-ajánlástól eltérő a brit szabályozás; a terápiás irányelveket országos szinten megfogalmazó NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) -ajánlás alapján a biológiai terápia folytatásának feltétele, ha terápiás válasz alakul ki a hatodik hónapig. Egy brit vizsgálatban arra hivatkoztak, hogy azoknak a betegeknek egy tekintélyes részében, akik nem érik el a NICE-válaszkritériumokat három hónap alatt és folytatják a biológiai terápiát, hat hónap alatt a NICE-kritériumoknak megfelelő válasz jelentkezik (15). Emiatt a szerzők a biológiai terápia három hónap helyett hat hónapig történő alkalmazása mellett érvelnek a készítményváltások szempontjából.

A biológiai terápia hatásosságának megítélése leg hamarabb a terápia indítását követő három hónap elteltével lehetséges, így hatástalanság miatt sem történhet váltás ennél rövidebb időn belül. Az ellenőrzés adatainak feldolgozása során viszont számos esetben észlelték, hogy magas betegségaktivitás mellett sem módosították a terápiát akkor, amikor az lehetséges lett volna (a szabályozás szerint). Ezekben az esetekben úgy folytatódott a (költséges) biológiai terápia az adott hatóanyaggal, hogy az nem fejtett ki megfelelő hatást a beteg állapotára (miközben lehetséges lett volna más alternatíva alkalmazása), de mellékhatást okozhatott. Az ellenőrzés adatait rheumatoid arthritis esetén a 3. táblázat mutatja.

A biológiai terápiás készítmények fehérjetermészetük miatt antitest képződését indukálhatják, melyek befolyásolhatják (gyengíthetik) az éppen folyó és esetleges jövőbeli biológiai terápia hatását, valamint a biológiai terápiák (jellemzően az anti-TNF-kezelések) mellékhatásaként különböző autoimmun kórképek (SLE, vasculitis) alakulhatnak ki. Jelenleg még nem mondható meg, hogy melyik beteg esetében milyen valószínűséggel képződnek antitestek, és az sem, hogy ezek mennyire befolyásolják a kezelés hatásosságát. Mind a szakmailag nem indokolható, szükségesnél gyakoribb készítményváltás esetén, mind akkor, amikor magas gyulladásos aktivitás esetén nem történik meg a szükséges készítményváltás, terápiamódosítás, a betegek veszélyeztetése valósulhat meg.

3. táblázat. Készítményváltások a reumatoid arthritises betegek ellenőrzött dokumentációja alapján rendelkezésre álló adatok szerint

Megye	Összes beteg betegszám	Készítményváltás 1. váltás	
		betegszám	összes beteg %-a
Bács-Kiskun	35	4	11,4%
Burgeny	74	17	23%
Borsod-Abaúj-Zemplén	46	8	17,4%
Békés	50	4	8%
Budapest, Pest	264	20	7,6%
Csongrád	68	9	13,2%
Fejér	56	7	12,5%
Győr-Ménfő-Sopron	21	2	9,5%
Hajdú-Bihar	142	51	35,9%
Heves	18	—	—
Jász-Nagykun-Szolnok	32	5	15,6%
Komárom-Esztergom	12	1	8,3%
Szabolcs-Szatmár-Bereg	20	1	5%
Vas	28	2	7,1%
Veszprém	42	6	14,3%
Zala	20	10	50%
Összesen	928	147	15,8%

Biológiai terápia melletti methotrexatkezelés

Az egyes biológiai terápiás készítmények EMA (European Medicines Agency, www.ema.europa.eu) alkalmazási előírataiban a következő szerepel: reumatoid arthritisen és arthritiss psoriaticában infliximab, RA-ban adalimumab, golimumab, rituximab, tocilizumab bizonyítottan csökkenti az ízületi károsodás progresszióját *methotrexattal együtt alkalmazva*.

Etanercept esetében bizonyított, hogy csökkenti az ízületi károsodás progresszióját methotrexattal együtt vagy a nélkül alkalmazva reumatoid arthritisen.

Adalimumab RA-ban és JIA-ban, golimumab arthritiss psoriaticában, certolizumab RA-ban, infliximab APs-ban és tocilizumab szisztémás JIA-ban alkalmazható önállóan (monoterápiaként) vagy methotrexattal együtt. Az EMA honlapján ilyen esetekben megjegyzésként szerepel, hogy monoterápiaként akkor alkalmazható a biológiai készítmény, ha a methotrexat intolerancia miatt nem adható.

Összesen 744, reumatoid arthritises beteg adatát elemeztük, közülük a biológiai terápia indítását követő 365 napban 428 beteg (57,5%) váltott ki, 316 beteg (42,5%) *nem* váltott ki methotrexatkészítményt. A methotrexatot

kiváltó betegek között a biológiai készítményváltás átlaga 1,12 (SD± 0,352), míg ez a methotrexatot *ki nem* váltó betegek között 1,48 (SD±0,436).

A biológiai terápiás készítmények, fehérjetermészetűknél fogva antitest képződését indukálhatják, melyek csökkentik az éppen alkalmazott terápia hatását, de a későbbiekben alkalmazott biológiai készítmények hatását is negatívan befolyásolják. Egy 17 vizsgálatban szereplő 865 gyulladásgátló beteg (RA, SpA, psoriasis, IBD) adatait feldolgozó metaanalízis alapján az adalimumab és infliximab ellen termelődött antitestek a biológiai készítményre adott terápiás választ 68%-ra csökkentették. Mérsékelte, kivédte a terápiás válasz csökkenését, ha a biológiai készítményt methotrexattal együtt adták (16). Ez azt jelenti, hogy egy olyan „filléres” készítmény, mint a methotrexat együttes alkalmazásával érhető el a biológiai terápiák legjobb eredménye. Ezen túl, amennyiben hatásosabb lehet a biológiai terápia methotrexattal együtt adva, csökkenthető a készítményváltás esélye is.

Immunszerológiai vizsgálatok

Az immunszerológiai vizsgálatok költségesek, bizonyos esetekben (például fertőzések) keresztreakció miatt álpozitivitást eredményeznek, így fontos mérlegelni, mikor, milyen esetben mennyire releváns az alkalmazásuk. Általánosságban megállapítható, hogy olyan autoantitestet (at) érdemes vizsgálni, melyhez kapcsolódó tünet észlelhető a klinikai kép részeként (például aCCP at vagy ANA vizsgálata polyarthritiss esetén, aScl-70 at vizsgálata sclerodermára utaló tünet esetén, aSS-A és aSS-B at vizsgálata Sjögren-szindrómára utaló tünetek esetén, aJo-1 at vizsgálata polymyositis gyanúja esetén).

Az egyes gyulladásgátló betegségek biológiai terápiájának finanszírozási protokolljaiban még egységesítésre várnak a biológiai terápiát megelőzően végzendő antitest-vizsgálatok.

Az OEP-adatok alapján egy két éves időszakban az összes ellenőrzött 2646 beteg közül 2479 beteg esetében az autoantitest-vizsgálatok panelszerűen történtek, egy ilyen panelben átlagosan 11,8 autoantitest vizsgálatát végezték. Előfordult, hogy két év alatt egy betegnél 30 alkalommal végeztek ANA-kimutatást vagy 41 alkalommal a reuma-faktor kvantitatív meghatározását.

Az elemzés néhány tanulsága:

- Antifoszfolipid-szindróma igazolásához a kardiolipin-antitestek mellett lupus antikoaguláns teszt is szükséges. Lupus antikoaguláns szűrőteszt 94 beteg esetében történt, míg kardiolipin at-meghatározás 654 beteg esetében.
- A c-ANCA-pozitív vasculitis akkor igazolható, ha az ANCA elleni at mellett proteináz-3 (Pr3) elleni at is jelen van; p-ANCA-pozitív vasculitis akkor igazolható, ha az ANCA mellett mieloperoxidáz (MPO) elleni at is jelen van. Pr-3 at meghatározása 674, MPO at meghatározása 565, míg ANCA elleni antitest kimutatása csak 345 beteg esetében történt.

Az immunszerológiai vizsgálatok összesített, egészségbiztosítási alapot terhelő finanszírozási költsége 37,6 millió Ft volt. A biológiai terápia kezdetét megelőzően szükséges antitestvizsgálat (ANA és aDNS) költsége 2,9 millió Ft lett volna. A reumafaktor nem aktivitásmarker, (differenciál-) diagnosztikai jelentősége van, ráadásul az életkorral növekszik az előfordulása egészségesek körében is, folyamatos ellenőrzése indokolatlan, ahogyan az így generált többletkiadás is.

A reumafaktor vizsgálata nagyon szélsőséges képet mutat. Ezt a vizsgálatot házi orvos is rendelheti. OEP-adatok alapján 2010-ben a reumafaktor házi orvosok által indikált meghatározása 56,9 millió Ft-tal, IgG-, IgM- és IgA-meghatározása 9,6 millió Ft-tal terhelte az egészségbiztosítási alapot. Ez csak az ilyen vizsgálatok egy része, mivel a laboratóriumi vizsgálatok esetén nem kötelezően jelentendő, így utólag nem is azonosítható minden esetben a beküldő (indikáló) orvos.

Amennyiben a biológiai terápia kezdetét megelőzően vizsgált autoantitestek között valamelyik pozitív, úgy a beteg szoros megfigyelése javasolt, mert ilyenkor nagyobb eséllyel alakulhat ki autoimmun betegség a biológiai terápia szövődményeként. De az, hogy az autoantitest-vizsgálat pozitív eredményt ad, még nem jelenti, hogy a biológiai terápia (főleg anti-TNF-kezelés) miatt autoimmun betegség fog kialakulni. Mindemellett, ha nem pozitív eredményű az autoantitestek vizsgálata, még kialakulhat autoimmun betegség a biológiai terápia (anti-TNF-kezelés) miatt. Az ellenőrzés szerint, amennyiben a biológiai terápia kezdetét megelőzően vizsgált autoantitestek közül valamelyik pozitív, akkor ezeket az autoantitesteket rendszeresen, félévente újra vizsgálják. Nem várható, hogy autoantitest-pozitivitás esetén ez megszűnjön. Vannak országok, például Svédország, ahol ezeket a nálunk a finanszírozási protokollokban is szereplő antitest-vizsgálatokat nem végzik el biológiai terápia indítása előtt, mivel nem valamelyik autoantitest pozitivitása miatt szükséges a beteg rendszeres és alapos ellenőrzése, hanem azért, mert a biológiai terápiának szövődményei lehetnek, és az autoantitestek jelenlétét a klinikai képpel, tünetekkel együtt kell értékelni.

Egy 2003-ban végzett francia vizsgálatban több mint tízezer, anti-TNF-kezelésben részesült beteg közül az anti-TNF indukálta SLE incidenciája infliximab esetében 0,19%, etanercept esetében 0,18% volt [17]. Más eredmények alapján az anti-TNF indukálta lupus-like szindróma prevalenciája 0,5–1% [18], megint mások szerint ez rheumatoid arthritis esetén 0,1–0,6% és Crohn-betegek esetén 1,6% [19]. A Mayo Clinic retrospektív, 8 évet átfogó vizsgálatában összesen 14 beteg esetében igazolódott anti-TNF-kezelés miatt kialakult lupus-like szindróma az anti-TNF-kezelésben részesült összes beteg közül (20).

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond Mónok Gabriellának az adatbázisok előkészítésében és elemzésében nyújtott segítségért, továbbá minden munkatársnak, akik az ellenőrzést végezték.

Irodalom

- Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:849-54.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
- Balanescu A, Wiland P. Maximizing early treatment with biologics in patients with rheumatoid arthritis: the ultimate breakthrough in joints preservation. *Rheumatol Int* 2013.
- Lebbe C, Beyler C, Gerber NJ, Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:475-7.
- Balis FM, Mirro J, Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol* 1988;6:1882-6.
- Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1009-10.
- Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:91-4.
- Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MA, Huizinga TW, Kruijsen MW, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:423-6.
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Dernay W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
- Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients taking methotrexate for rheumatoid arthritis. *Chocrane Summaries* 2009.
- Hartman M, van Ede A, Severens JL, Laan RF, van de Putte L, van der Wilt GJ. Economic evaluation of folic acid supplementation during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:902-8.
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuijff A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-8.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
- Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, Geborek P, Sarne T, Baeklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:204-13.
- Pocock JM, Vasconcelos JC, Ostor AJ. Assessment of anti-TNF-alpha efficacy in rheumatoid arthritis: is 3 months sufficient? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1073-6.
- Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012.
- De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus: induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545-51.
- Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:202.
- Mongey AB, Hess EV. Drug insight: autoimmune effects of medications—what's new? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:136-44.
- Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84:979-84.