

Emberi Erőforrások Minisztériuma
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az
EULAR 2019-es ajánlása alapján

Típusa:

Azonosító:

Megjelenés dátuma:

Érvényesség időtartama:

Kiadja:

Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
002137

2024. május 15.

Emberi Erőforrások Minisztériuma

Megjelenés helye

Nyomtatott verzió:

Elektronikus elérhetőség:

Egészségügyi Közlöny

<https://kollegium.aeek.hu>

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	3
III. HATÓKÖR	3
IV. MEGHATÁROZÁSOK	4
1. Fogalmak.....	4
2. Rövidítések	4
3. Bizonyítékok szintje, ajánlások rangsorolása.....	5
V. BEVEZETÉS	6
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	6
2. Felhasználói célcsoport	8
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	8
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	8
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	15
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban.....	15
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	16
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	16
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE.....	16
IX. IRODALOM	17
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	21
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja.....	21
2. Irodalomkeresés, szelekció	21
Kulcsszavak: reumatoid arthritis, szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerek, 2019-es EULAR-ajánlás, hazai irányelv, célértéken alapuló kezelés.....	21
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	21
4. Ajánlások kialakításának módszere	21
5. Véleményezés módszere	22
6. Független szakértői véleményezés módszere.....	22
XI. MELLÉKLET	22
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	22

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. ReumatológiaTagozat

Prof. Dr. Poór Gyula, reumatológus, elnök, szerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. HáziiorvostanTagozat

Dr. Szabó János; háziiorvos, elnök, véleményező

2. Mozgásterápia, fizioterápia Tagozat

Zaletnyik Zita, gyógytornász, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok elnökei dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:

Ellátási folyamat szakasza(i):

Érintett ellátottak köre:

Érintett ellátók köre

Szakterület:

Ellátási forma:

Rheumatoid arthritis

Diagnosztika, terápia

a felnőtt lakosságban előforduló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek

1400 reumatológia,

6301 háziiorvosi ellátás,

1402 fizioterápia,

5700 fizioterápia-gyógytorna

J1 járóbeteg szakellátás, szakrendelés

J3 járóbeteg szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás

Progressziótípus szint:

II-III

Egyéb specifikáció:

Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Rheumatoid arthritis: Autoimmun patomechanizmusú krónikus progresszív sokizületi gyulladás, amely az ízületek destrukciója és deformitása révén a betegek fájdalmas mozgáskorlátozottságát, rokkantságát és életminőségük jelentős romlását idézi elő.

Betegségmódosító gyógyszerek: A betegség patogenezisét befolyásoló készítmények, melyek hatására a betegség progressziója mérséklődik, vagy leáll.

Biológiai gyógyszerek: Élő szervezetek által termelt, korszerű biotechnológiai eljárással előállított fehérjemolekulák, amelyek a szervezet működésébe nem kémiai, hanem biológiai úton, a kórfolyamat egy adott pontján, célzottan avatkoznak be.

T2T (Treat to target) elv: A terápiás stratégia egy adott célérték elérését tűzi ki.

Remisszió: Klinikailag gyulladásmentes állapot, melyet a 2,6 alatti Disease Activity Score₂₈ (DAS₂₈) érték fejez ki.

Tartós remisszió: Legalább hat hónapig fennálló klinikailag gyulladásmentes állapot (DAS₂₈<2,6).

Alacsony betegségaktivitás (Low Disease Activity): Klinikailag 3,2 alatti DAS₂₈ értékkel jellemzett állapot.

2. Rövidítések

RA: rheumatoid arthritis

EULAR: European League Against Rheumatism

MTX: methotrexat

DMARD: betegségmódosító gyógyszer

csDMARD: konvencionális szintetikus betegségmódosító gyógyszer

tsDMARD: célzott szintetikus betegségmódosító gyógyszer

bDMARD: biológiai betegségmódosító gyógyszer

boDMARD: biológiai originális betegségmódosító gyógyszer

bsDMARD: biológiai hasonló betegségmódosító gyógyszer, bioszimiler

JAK: Janus-kináz

EMA: European Medicines Agency

TNF- α : Tumor necrosis faktor- α

T2T: treat to target

LDA: low disease activity

OGYÉI: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezéstudományi Intézet

ACR: American College of Rheumatology

SDAI: Simplified Disease Activity Index

CDAI: Clinical Disease Activity Index

DAS 28: Disease Activity Score 28

SSZ: sulfasalazin

LEF: leflunomid

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

GK: glukokortikoidok

ACPA: anti-citrullinált protein-antitest

anti-CCP: anti-citrullinált ciklikus protein

SJC: swollen joint count (duzzadt ízületek száma)

TJC: tender joint count (nyomásérzékeny ízületek száma)

We: vörösvértest-süllyedés

CRP: C-reaktív protein

PGA: patient's global assessment of disease activity (VAS: 0-10) - beteg értékelése a betegségaktivitásról

PhysGA: physician's global assessment of disease activity (VAS: 0-10) - orvos értékelése a betegségaktivitásról

VAS: vizuális analóg skála

SJC: swollen joint count (duzzadt ízületek száma)

TJC: tender joint count (nyomásérzékeny ízületek száma)

We: vörösvértest-süllyedés

CRP: C-reaktív protein

PGA: patient's global assessment of disease activity (VAS: 0-10) – beteg értékelése a betegségaktivitásról

PhysGA: physician's global assessment of disease activity (VAS: 0-10) – orvos értékelése a betegségaktivitásról

3. Bizonyítékok szintje, ajánlások rangsorolása

A bizonyítékok besorolására használt rendszert a fejlesztőcsoport az AGREE II-n alapuló EULAR Standardised Operating Procedures szerint, és kizárólag a legfrissebb tudományos bizonyítékok alapján készítette el.

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

1. táblázat: A bizonyítékok szintjei, az ajánlás erősségének fokozatai, és az egyetértés foka az egyes átfogó elvek (A-E) és terápiás ajánláspontok (1-12) vonatkozásában

Átfogó elvek és ajánláspontok	A bizonyítékok szintjei	Ajánlás erősségének fokozatai	A szakértők egyetértése (0-10)*
A	nem elérhető	nem elérhető	9,7
B	nem elérhető	nem elérhető	9,8
C	nem elérhető	nem elérhető	9,9
D	nem elérhető	nem elérhető	9,9
E	nem elérhető	nem elérhető	9,4
1.	1.a.	A	9,8
2.	1.a.	A	9,7
3.	2.b.	B	9,3
4.	1.a.	A	9,4
5.	1.a.	A	9,0
6.	1.a.	A	8,9
7.	5.	D	8,4
8.	1.a.	A	9,3
9.	1.a.	A	8,9
10.	1.b. 5.	A D	8,9
11.	2.b.	B	9,2
12.	3.	C	9,0

*:0-10 skálán az átlag. 0: nem érték egyet, 10: teljes mértékben egyetérték

Az ajánlás erősségének fokozatai:

„A” szintű evidencia: Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok és metaanalízisek. Nagy mennyiségű adat áll rendelkezésre.

„B” szintű evidencia: Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok és metaanalízisek. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

„C” szintű evidencia: Nem randomizált klinikai vizsgálatok, obszervációs vizsgálatok.

„D” szintű evidencia: Tudományos testületek állásfoglalása.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A rheumatoid arthritis (RA) szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő kezelésének lehetőségei az utóbbi években gyorsan bővültek, ami új, nemzetközi és hazai ajánlások kiadását tette szükségessé. A jelen hazai irányelv a European League Against Rheumatism (EULAR) 2019-ben született és 2020-ban publikált ajánlása alapján készült, melyben a munkacsoport tagjaként a szerző is részt vett. Az anyag öt átfogó elvet és 12 ajánláspontot tartalmaz. Az átfogó elvek közül kiemelendő, hogy az RA-s betegnek joga van a leghatékonyabb ellátáshoz, melynek a reumatológus és a beteg közös döntésén kell alapulnia, és gazdasági szempontokat is figyelembe kell vennie. Új elemként került be az alapelvek közé, hogy a hosszú évekig tartó terápia és az RA heterogenitása miatt a betegnek különböző hatásmechanizmusú, egymást követően adandó számos gyógyszer hozzáférését kell biztosítani. Az egymást logikai egységben követő terápiás ajánláspontok a

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

terápiás célt, vagyis a remisszió vagy az alacsony betegségaktivitás elérését kitűző treat to target (T2T) koncepció alapulnak, ami az eredményes kezelés egyedüli útját jelenti. Az egyes ajánlások azt részletezik, hogy a különböző gyógyszerstratégiákkal több fázison keresztül hogyan lehet a leggyorsabban és leghatékonyabban a remissziót elérni, majd utána gyógyszeres csökkentéssel azt fenntartani. A klinikai indexek alapján definiált remisszió megcélzására hat hónap áll rendelkezésre, ezt megelőzően eredményes kezelés esetén már három hónap után jelentős javulásnak kell mutatkoznia, sikertelen kezelés a terápia módosítását vonja maga után. A kezelés I. fázisában konvencionális, szintetikus betegségmódosító készítményeket (csDMARD) adunk, közülük is elsősorban nagy dózisban methotrexátot (MTX), monoterápiaként esetleg kombinációban, szükség esetén, rövid távon glukokortikoidokkal kiegészítve. Amennyiben a terápiás célt így nem érjük el, a kezelés II. ütemét kell megkezdeni, ami rossz prognosztikai faktorok hiányában egy másik csDMARD stratégiát, azok jelenlétében biológiai (bDMARD) vagy az egyenrangúvá vált Janus-kináz (JAK)-gátló célzott szintetikus (tsDMARD) terápiát jelenti, MTX egyúttadásával. A II. fázis eredménytelensége után egy másik bDMARD vagy tsDMARD terápia indítása javasolt (III. fázis). Tartós remisszió esetén glukokortikoid-mentes betegeken mérlegelhető a biológiai terápia csökkentése (nem elhagyása!), dózisredukció vagy a kezelési intervallumok növelése formájában. A tartós remisszió később a csDMARD terápia csökkentésének lehetőségét is felveti. Az irányelvben megfogalmazott optimális stratégia mindennapi alkalmazása a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel a lehető legnagyobb hatékonyságot tudja biztosítani a hazai RA-s betegek kezelésékor.

A rheumatoid arthritis (RA) kezelési lehetőségei és elvei az elmúlt egy-két évtizedben alapvetően megváltoztak, a nemzetközi és a hazai gyakorlatban egyaránt. Korábban a rendelkezésre álló kevés, nem célzottan kifejlesztett, és nem túl hatékony készítmény alkalmazása döntően csak a tünetek csillapítására volt elegendő, a betegség progressziójának megállítására alig gondolhattunk. A gyógyszerek tünetektől függő, egymás utáni fokozatos használatát tükröző piramis elv csak az események követését tette lehetővé, a betegség időben történő korai kezelését egyáltalán nem [1, 2].

A koncepcionális váltás egyik elemét a korai és agresszív kezelés jelentőségének felismerése képezte. Helyére került a konvencionális szintetikus betegségmódosító szerek (conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs, csDMARDs) használata [3], közülük a betegség kezelésének kulcsmolekulájává vált [4], a korábbinál jóval magasabb dózisban alkalmazott methotrexát (MTX). Megjelentek a célzottan ható, minden korábbinál hatékonyabb nagy molekulájú biológiai készítmények (biological DMARDs, bDMARDs), melyekkel a tumor necrosis faktor- α -n (TNF- α) túlmenően ma már számos egyéb citokint vagy immunsejtet tudunk szelektíven gátolni [5]. Magyarországon a biológiai szerek okozta valódi áttörést 2006 óta tudjuk a napi gyakorlatban használni [6]. Az utóbbi időkben az RA terápiás palettája a biológiai originális (boDMARD) készítmények biológiai hasonló (bsDMARD, bioszimiler) változatainak megjelenésével, valamint a célzott szintetikus (targeted synthetic, tsDMARD) szignálgátló kis molekulák, vagyis a JAK (Janus-kináz)-gátlók európai regisztrációjával bővült [7]. A korai hatékony kezelést segítik az RA korai diagnosztikáját szolgáló újabb klasszifikációs kritériumok is [8].

A koncepcióváltás másik fontos összetevője a mérhető célok kitűzése és elérése volt, amit a mára széles körben elterjedt treat to target (T2T) stratégia fémjelvez [9]. A betegségaktivitás mérésére kidolgozott és validált kompozit klinikai indexek elvezettek a terápiás célként megjelölt remisszió, vagy alternatívaként legalább az alacsony betegségaktivitás (low disease activity, LDA) meghatározásáig (*Függelék*). Mai gondolkodásunk szerint fenntartott klinikai remisszió a betegség kontrollálásának legfontosabb eleme [10, 11], ami a tünetek mérséklésén túl a strukturális/radiológiai, a synoviális, a porc- és csontkárosodás megelőzését, a funkcionális rokkantság elkerülését, a munkaképesség és szociális részvétel megtartását, a komorbiditások csökkentését, tehát egy hosszútávú egészségfüggő életminőség biztosítását is lehetővé tudja tenni (*1. ábra*).

Az arthritisz gyógyszeres kezelésével foglalkozó utolsó hazai ajánlás 2017-ben látott napvilágot [12]. A jelen irányelv kizárólag az RA szintetikus és betegségmódosító szerekkel történő kezelését tárgyalja, ami nem jelenti azt, hogy az egyéb terápiás beavatkozások – mint a gyulladáscsökkentő szerek használata, a gyógytorna és a fizioterápia többi eszköze, a pszichológiai vezetés vagy az ortopéd- sebészeti beavatkozások – nem lennének nélkülözhetetlenek, de ezeket külön munkáknak kell részletezniük. A címben megjelölt feladat elvégzéséhez az EULAR ezirányú, nemrég publikált 2019-es ajánlását vettük alapul [13]. Az azt kidolgozó munkacsoport (task force) ismételten meghívott tagjaként jelen munka szerzője közvetlen alakítója volt az EULAR ajánlás megszövegezésének, ezért vállalkozhatott annak hazai adaptálására. Elmondható, hogy az ajánlás szigorú elvek (az AGREE II-ön alapuló EULAR Standardised Operating Procedures) szerint, és kizárólag a metaanalízisekből, a randomizált, kontrollált vizsgálatokból és a legjobb regiszter adatokból származó legfrissebb tudományos bizonyítékok alapján készült [14]. Ezt szolgálták a kidolgozáskor a szisztematikus irodalomkutatás evidence-based megállapításait bemutató bevezető előadások [15-16], az adott témákat feldolgozó break-out ülések, majd a plenáris üléseken folytatott minden részletre kiterjedő éles megbeszélések. A konszenzus elérése helyszíni nyílt szavazással történt, ami anonim, elektronikus szavazással nyert megerősítést. Az átfogó elvek megfogalmazása

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

után az egyes ajánlások megszövegezése, azok bizonyítottsági szintje (level of evidence), valamint a munkacsoporton belüli egyetértés (level of agreement) foka is rögzítésre és publikálásra került [17].

Az alábbiakban a korábbi négyről ötre bővült átfogó elvek, majd a 12 ajánlás részletes tárgyalására kerül sor, melyet a legfontosabb gyakorlati megállapítások, és azok hazai helyzettel való összevetésének megbeszélése követ. A korábbi EULAR és hazai irányelvekben történt változásokat külön jelezzük.

2. Felhasználói célcsoport

Általánosságban a rheumatoid arthritises betegeket ellátó egészségügyi szolgáltatók, akik a RA szűrésével, diagnosztizálásával, kezelésével és gondozásával foglalkoznak. Az irányelv különösen ajánlott a RA szintetikus betegségmódosító gyógyszereit rendelő valamennyi reumatológus szakorvosnak, illetve a biológiai szereket kizárólagosan felíró centrumhálózati szakorvosoknak. A centrumhálózat egyes intézményeinek és orvosainak akkreditálása a megadott személyi, tárgyi és munkahelyi feltételek teljesülése esetén történt.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés egy jelenleg érvényes szakmai irányelv felülvizsgálata.

Azonosító szám:	002056
Cím:	Egészségügyi szakmai irányelv – A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján
Érvényesség:	2018. 05. 22. – 2021. 05. 01.
Megjelenés adatai:	2018. Eük. 8.
Elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	Smolen J. et al.
Tudományos szervezet:	European League Against Rheumatism
Cím:	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update
Megjelenés adatai:	2017, 76, 960-944
Elérhetőség:	Ann Rheum Dis

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai hatályban lévő egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Az alábbiakban az öt átfogó elv, majd a 12 ajánlás részletes tárgyalására kerül sor, melyet a legfontosabb gyakorlati megállapítások, és azok hazai helyzettel való összevetésének megbeszélése követ.

Átfogó elvek

Az átfogó elvek (overarching principles) betegellátó munkánk és az egyes ajánlások alapjait képezik. Természetüket tekintve annyira egyetemesek és magától értetődőek, hogy igazukat nem is szükséges külön kutatásokkal bizonyítani.

A. Az RA-s beteg kezelésekor a leghatékonyabb ellátást kell megcélozni, melynek kiválasztása a beteg és a reumatológus közös döntésén alapul

A vezető helyre pozicionált változatlan átfogó elv az RA-ban szenvedő betegek legmagasabb szintű ellátáshoz (best care) való jogát rögzíti [18]. Ebben nem csak a leghatékonyabb gyógyszerekhez való hozzáférés tartozik bele, hanem az az elvárás is, hogy a kezelőorvos rendelkezzen a legfrissebb irányelvek ismeretével, esetünkben például az ebben az anyagban megfogalmazottakkal. A beteg és a reumatológus közös döntése (shared decision) kifejezés már jóval túlmutat a betegnek a betegségről, annak kockázatairól, lefolyásáról, a terápiás lehetőségekről és veszélyekről való információk átadásán, és azt rögzíti, hogy a beteget a cél (target) elérése érdekében egyenrangú partnerré kell tenni a kezelési terv kialakítása, annak megvalósítása és szükséges módosítása során mindvégig [19].

B. A terápiás döntések meghozatalakor a betegségaktivitást és egyéb betegségfüggő faktorokat, mint a strukturális károsodás progresszióját, a komorbiditásokat és a biztonsági szempontokat vesszük figyelembe

Ez a pont az előző folytatásaként a közös terápiás döntést és a leghatékonyabb terápia kiválasztását leginkább befolyásoló faktorokra, vagyis a betegségaktivitásra, a már kialakult mozgásszervi károsodás mértékére és a komorbiditásokra hívja fel a figyelmet. A biztonsági szempontok a betegség következtében fellépő, illetve annak kezelése során potenciálisan kialakuló veszélyek mérlegelését foglalják magukban [20].

C. Az RA-s beteg ellátása elsődlegesen a reumatológus szakorvos feladata

Ennek oka az, hogy a reumatológus rendelkezik a legtöbb ismerettel és gyakorlattal, a betegséggel illetve annak betegségmódosító és biológiai kezelésével kapcsolatban. Az „elsődlegesen” kifejezés azt jelenti, hogy a betegséggel összefüggő döntések és a felelősség a reumatológusé (a beteg mellett), ugyanakkor mellette az egészségügyi szakdolgozók, a háziorvosok és esetenként más területek szakorvosai is komoly segítségünkre vannak. Magyarországon a reumatológus betegvezetési dominanciája egyértelmű, szemben a világ számos országával, ahol az ezen szakorvosokkal való ellátottság ezt nem teszi lehetővé (változatlan átfogó elv).

D. Az RA heterogenitása miatt a betegek különböző hatásmechanizmusú, sokféle gyógyszer hozzáférését igénylik, ezek egymást követő terápiás alkalmazására egy életen keresztül szükség lehet.

Az RA jelenleg nem gyógyítható, élethosszig tartó krónikus megbetegedés, ahol a reális terápiás célunk a remisszió vagy az alacsony betegségaktivitás elérése. Ezt ma ötféle molekulacsoporttal érhetjük el, melyek a TNF- α -, az interleukin-6- (IL-6), a CD80/86, a CD20 és a JAK-gátlás (kinázgátlás) révén fejtik ki hatásukat. Mivel ma még nem rendelkezünk olyan prediktív markerekkel, melyek előre lehetővé tennék RA-ban az optimális gyógyszer kiválasztását, sok esetben szembesülünk primér vagy szekunder hatástalansággal, illetve allergiás vagy toxikus mellékhatásokkal. Gyakran kényszerülünk tehát gyógyszercserére (medical switch), mely új hatásmechanizmusú molekulák, vagy az adott osztályon belül egy másik készítmény alkalmazását teszi szükségessé [21].

E. Az RA magas egyéni, társadalmi és orvosi költségeket jelent, amit a reumatológus általi kezelésekor mérlegelni kell

Az RA a munkából való kiesés, a rokkantság és a korai nyugdíjazás miatt komoly indirekt költségvesztést jelent az egyénnek, a családnak és a társadalomnak. A krónikus betegség direkt orvosi költségei is extrém magasak, különösen akkor, ha komorbiditások állnak fenn, vagy ha a legmodernebb gyógyszer-molekulák élethosszig tartó adásával kell számolnunk. Ezen új innovatív szerek mérhető haszna a munkaképesség megtartása, a rokkantság elkerülése, a költséges ortopédiai beavatkozások kiváltása, valamint a komorbiditások és a társuló magasabb mortalitás csökkentése révén valósul meg. Az RA terápiájának költség-haszon elemzésekor meghatározó, hogy a drága biológiai és egyéb gyógyszereket milyen hatékonysággal és mennyi ideig adjuk a betegnek. Ugyanolyan hatékonyságú molekulák közül a

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

terápiás cél elérését a kevésbé költséges gyógyszerekkel kell először megkísérelni. Ezért a kezelés során törekednünk kell a remissziót jelentő célértékek minél nagyobb százalékban történő elérésére, illetve arra, hogy a tartós remissziót követően költségkímélet céljából próbáljuk meg ezen gyógyszerek dózisait csökkenteni, vagy a kezelési intervallumokat növelni.

Terápiás ajánláspontok

Ez a guideline megtartja a 2017-es EULAR és hazai ajánlások 12 pontját, de azokhoz képest egy érdemi (8. pont) és két kisebb (10. és 11. pont) változtatás került a szövegbe.

A megfogalmazott ajánlások logikai sorrendben követik egymást. Az RA biztos diagnózisának felállításából indulnak ki, és terápiás célkitűzésként a remisszió elérését jelölik meg. Az ehhez vezető úton részletezik a csDMARD stratégia, majd a szükségessé váló biológiai terápia legfontosabb lépéseit, míg az ajánlásokat ezen kezelések lehetségesé váló redukciója zárja. Az ajánlások nem foglalkoznak a kezelések biztonsági vetületével, és az esetlegesen felmerülő vakcináció kérdésével sem, ezek kapcsán az egyes gyógyszerek alkalmazási előíratainak figyelembe vételére, a gyógyszercégek ezirányú anyagaira, valamint publikált EULAR ajánlásokra és hazai összefoglalókra utalunk [12, 15, 22].

Az ajánlásokban csak olyan gyógyszer-molekulák szerepelnek, melyek hazánkban közfinanszírozottan forgalomban vannak, vagy a European Medicines Agency (EMA) és automatikusan az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezéstudományi Intézet (OGYÉI) által már regisztráltak. Kiemelendő a tsDMARD-ok közé sorolt JAK-gátló molekuláknak az utóbbi három évben történt térhódítása, és a biológiai készítményekkel azonos szintre emelése. A már forgalomban lévő, és a közeljövőben nagy számban várható anti-TNF biohasonló készítmények nincsenek külön nevesítve, azokat EMA regisztráció megléte esetén az anyag egységesen kezeli. A dolgozatban szereplő DMARD készítmények némenklátúra szerinti felsorolását az 2. táblázat tartalmazza.

Az RA szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő kezelésével foglalkozó, a korábbihoz képest részben módosított hazai irányelv az EULAR ezirányú legfrissebb, 2019-es ajánlásán alapul. A módosítást a korábbi gyógyszerekkel szerzett újabb tapasztalatok, valamint az újabb molekulák (kináz-gátlók, sarilumab, biohasonlók) regisztrációja és finanszírozása tette szükségessé. Az öt átfogó elvet és 12 pontot tartalmazó ajánlás szisztematikus friss irodalomkutató és kiterjedt munkabizottsági konszenzusokat követően a legújabb bizonyítékok alapján született meg, melyet a hazai betegellátási helyzettel összevetve adaptálunk.

Az átfogó elvek közül kiemelendő, hogy az RA-s betegnek joga van a leghatékonyabb ellátáshoz, melynek a reumatológus és a beteg közös döntésén kell alapulnia. Ennek során figyelembe kell venni a gazdasági szempontokat is, mégpedig a betegség okozta indirekt terheket, az orvosi kezelés direkt költségeit, illetve a terápia eredményessége révén elérhető költségmegtakarítást. Az egymást logikai egységben követő egyes ajánláspontok a terápiás célt és célértéket kitűző treat to target (T2T) koncepción alapulnak, mely az eredményes kezelés egyedüli útját jelenti. Az ajánlások azt írják le, hogy a különböző gyógyszerstratégiákkal, három fázison keresztül hogyan lehet a leggyorsabban és leghatékonyabban a terápiás célt, vagyis a remissziót elérni, majd utána gyógyszer-csökkentés mellett azt fenntartani.

Az első hat ajánlás a betegségmódosító gyógyszeres kezelés I. fázisával foglalkozik. A remisszió, illetve alternatívaként az alacsony betegségaktivitás elérésének kötelező megcélzása mellett a pontok a folyamat minél gyorsabb jellegét, és az idővesztés minimalizálását hangsúlyozzák. Ennek érdekében szükséges az RA diagnózisának felállításakor a korai kórismézést segítő 2010-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumokat használni, és a diagnózis felállítása után a DMARD terápiát haladéktalanul megkezdni. Ennek hatékonyságát vagy hatástalanságát szintén időkeretben kell vizsgálni, háromhavi terápiát követően értékelhető (legalább 50%-os) javulást kell bizonyítani, és a terápiás célt (remisszió vagy LDA) hat hónapon belül javasolt elérni. Amennyiben ennyi idő alatt ez nem sikerül, a terápia módosítása (illesztés, bevitel módja, gyógyszer-csere) szükséges. A remissziót továbbra is klinikai szempontok szerint definiáljuk, a képalkotó-alapú (UH, MRI) vagy az összetett biomarker-alapú megközelítés térnyerésének még nem jött el az ideje. A betegségaktivitás mérésére kifejlesztett és validált kompozit klinikai indexek közül a CDAI és az SDAI megbízhatóbbnak tűnik a nálunk szinte kizárólagosan használt DAS28-nál.

Az RA-s betegek betegségmódosító kezelésének hazai megkezdéséről általánosságban elmondható, hogy az időben késik, a kezdeti tünetektől a DMARD terápia indításáig eltelt idő hosszú, így korai terápiáról sajnos itthon csak ritkán beszélhetünk. Ennek okai között a beteg háziorvoshoz való késői eljutása, ott, és a nem centrum szakorvosok által indikált nem szteroid gyulladás-gátlók és kortikoszteroid készítmények önálló, elhúzódó alkalmazása, sok esetben a beteg gyógyszer-vizsgálatokba történő indokolatlan beválasztása, az arthritis/biológiai terápiás centrumba történő késői eljutás és a centrumok túlterheltsége egyaránt szerepet játszik. A korai diagnózist segítő új klasszifikációs kritériumok alkalmazása még mindig nem széleskörű, annak ellenére, hogy az anti-CCP vizsgálatok a centrumokon kívül is kezdenek elterjedni. Mindez együttesen vezet oda, hogy a

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

szintetikus és biológiai terápiával kezelt hazai RA-s betegek reissziójának aránya alacsony, és ha el is érjük a remissziót, az legtöbbször jóval hat hónapon túl történik, és a célt el nem érő esetekben a terápia módosítására/gyógyszeresére csak ritkán kerül sor (81).

A kezelés I. (csDMARD) fázisának hatékonyságát döntően a kulcsmolekulának tekintett MTX korrekt alkalmazása biztosíthatja. Ez vonatkozik a maximális dózisra (25-30 mg/hét), annak gyors elérésére, és a folsav pótlásra egyaránt. A hazai gyakorlat sajnos ettől elmarad, jóval alacsonyabb és lassan emelkedő dozírozást látunk, és a folsav pótlás sem történik meg minden betegnél [81]. Az MTX monoterápiát hatékonyságban nem haladja meg az egyéb csDMARD-okkal történő kombináció, azonban ez nálunk gyakori, mivel a biológiai kezelés előtt legalább két csDMARD alkalmazása szükséges [44]. Az MTX hatékonysága ugyanakkor a hozzáadott glukokortikoid terápiával jelentősen javítható. Itt ma már a kezelés rövid időtartamán (maximum három, kivételesen hat hónap) van a hangsúly, kezdetben szükség esetén magasabb dózisok is adhatóak, amit gyorsan csökkenteni kell 5-7,5 mg/nap alá. Bár a biológiai terápia elindításával a GK adagolás megszüntetendő, a hazai gyakorlatban néhány esetben indokoltan, több esetben indokolatlanul látjuk a két terápia folyamatos együttadását, annak minden konzekvenciájával együtt.

A kezelés II. fázisát az ajánlások 7-9. pontjában részletezett teendők képezik. Az elsőként adott csDMARD kezelés eredménytelensége után döntési helyzetbe kerülünk, melyben a rossz prognosztikai faktorok elemzése nyújt számunka segítséget. Amennyiben ezek nem állnak fenn, egy második DMARD terápiához nyúlunk, fennállásuk ugyanakkor már bDMARD vagy tsDMARD kezelés bevezetését jelenti.

Az összes forgalomban lévő originális biológiai molekulát (a csak másodvonalban alkalmazható rituximab kivételével) általánosságban egyenrangúnak tekintjük, természetesen a hatékonyság és a biztonság tekintetében az egyes betegek kezelésekor ezek eltérhetnek egymástól. A biológiai kezelés tekintetében naív betegek esetén az EMA által regisztrált biohasonló készítményekkel a terápia megkezdhető, de a biológiai szerek sokfélesége az RA különböző esetei miatt fenntartandó. A biológiai szerekkel már egyenrangúként kezelt JAK-gátló tsDMARD-okkal (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib) széleskörű nemzetközi és hazai tapasztalatok szerzésére lesz szükség, hogy használatuk felzárkózhasson a nálunk 2006 óta használt biológiai szerek mellé. Mind a bDMARD, mind a tsDMARD molekulák mellett a hatékonyság növelése és a mellékhatások csökkentése céljából csDMARD, többnyire alacsonyabb dózissal (7,5-10 mg/hét) MTX kezelés szükséges, amennyiben ez nem lehetséges, a monoterápiában is effektívebb tocilizumab vagy JAK-gátló kezelések előnyt élvezhetnek.

A bevezetett biológiai vagy JAK-gátló – terápia eredménytelensége a kezelés III. fázisát nyitja meg (10. pont). Ez egy másik biológiai szer, vagy JAK-gátlók alkalmazását jelentheti. Ebben a szakaszban is egyenrangúak a biológiai vagy a JAK-gátló gyógyszerek, egy TNF inhibitor eredménytelensége után a betegnek egy más hatásmechanizmusú biológiai vagy szignálgátló molekulát, vagy egy másik TNF-gátlót (de egy harmadikat már nem!) adhatunk. Fontos alapelv, hogy eredményes kezelés semmilyen nem orvosi indokkal (non medical switch) nem szakítható meg, vagy cserélhető fel [13], így a biohasonlók megjelenésével felmerülő erőltetett gyógyszerelváltások sem támogathatóak szakmailag. A jelenlegi hazai szabályozás nem tükrözi a treat to target koncepcióban megfogalmazott remissziós célkitűzést, mivel a biológiai terápia váltását e helyett a DAS28 érték 1,2 ponttal történő csökkenésének elmaradásához köti, három hónap után megengedően, hat hónap után kötelezően [44].

Az ajánlások utolsó két pontja [11, 12] a kezelés utolsó fázisát jelenti, melynek lényege, hogy az elért és tartós remissziót hogyan tudjuk a gyógyszerek csökkentése mellett fenntartani. A kérdésnek a mellékhatások veszélyének potenciális fellépése mellett komoly gazdasági vonatkozásai vannak, ezért annak megkísérlése szakmailag egyértelműen indokolt. A biológiai/JAK-gátló terápia óvatos csökkentése dózisredukció, vagy a kezelési intervallumok növelése formájában reális, a kezelés elhagyása jelenleg nem. Az évekig tartó remisszió a csDMARD terápia redukciójának lehetőségét is felveti, teljes elhagyásról itt sem lehet szó.

Az irányelvben megfogalmazott stratégia célja az, hogy a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel a lehető legnagyobb hatékonyságot érjük el a hazai RA-s betegek kezelésekor. Természetesen ez csak úgy fejtheti ki hatását, hogy az RA-val foglalkozó kollégák az abban foglaltakat magukévá teszik, és munkájukat e szerint igyekeznek végezni. A jövőt illetően nemzetközileg és itthon is magasabb százalékban kell elérnünk a remissziót, mivel csak ez biztosítja a kórfolyamat progressziójának megakadályozását. Tudjuk, hogy az irányelvek egy ideális („best practice”), állapot utáni vágyakozást tükröznek, melyek megvalósulásához sok lokális feltétel teljesülése szükséges. Még optimális esetben is az RA-s betegek egy része (mintegy 30%-a) nehezen kezelhető, vagy a terápia refrakter kategóriába tartozik [82, 83]. Munkánk hatásfokának javításához az irányelvek követése mellett új gyógyszer-molekulák is szükségesek, hiszen az RA minden betegben másképp, más-más patomechanizmussal zajlik. Reméljük, hogy a terápiánk valamikor perszonalizálttá válhat, vagyis az a kérdés, hogy melyik betegben, a betegség mely stádiumában, melyik gyógyszert kellene adnunk, megválaszolható lesz. Ehhez a gyakorlati tapasztalatok regisztrált összegzése, valamint további sikeres alap- és klinikai kutatások szükségesek. A végső cél, hogy a betegséget, annak okának feltárásával egyszer ne csak kezelni, hanem gyógyítani is tudjuk.

Ajánlás1**A DMARD terápiát az RA diagnózisának felállítása után haladéktalanul meg kell kezdeni „A”**

Az első pont a minél korábbi DMARD kezelés szükségességét hangsúlyozza, mely a késői kezelésnél sokkal jobb hosszú távú eredményekhez vezet [23-25]. A diagnózis felállítása után csak tüneti (nem szteroid és kortikoszteroid) szerek használata nem elegendő, hanem az itt még nem specifikált DMARD terápia bevezetése kötelező. Mindez az RA korai diagnózisát feltételezi, melyhez az ezt az előzőnél jobban elősegítő 2010-es American College of Rheumatology (ACR)/EULAR klasszifikációs kritériumokat kell használni [8, 26]. A korai diagnózis természetesen biztos diagnózist is jelent egyúttal, és nem vonatkozik a nem differenciált arthritises esetekre, vagy a pre-RA-ra. A DMARD terápia megkezdése legtöbbször nem függ a betegség pillanatnyi aktivitásától.

Ajánlás2**A kezelésnek minden betegnél meg kell céloznia a tartós remisszió, vagy legalább az alacsony betegségaktivitás elérését „A”**

Ebben az ajánlásban az összes többi pontot meghatározó treat to target koncepció kerül rögzítésre, mely a szintetikus és biológiai DMARD terápiára egyaránt vonatkozik. Korábban nem kezelt, DMARD naiv új betegeknek célként a betegségkontrollt egyedül biztosító remissziót kell kitűzni, míg a régebben fennálló, vagy korábban már eredménytelenül kezelt esetekben alternatívaként az alacsony betegségaktivitás is elfogadható. A tartós remisszió fogalma alatt a legalább hat hónapja fennálló klinikailag gyulladásmentes állapotot értjük.

A DMARD terápia bevezetését követően annak hatékonysága esetén három hónapon belül jelentős (legalább 50%-os) javulást kell mérnünk, míg a remissziót hat hónapon belül kell elérnünk [27, 28]. Amennyiben ezek időben nem következnek be, vagy nem tudunk eljutni ezek közelébe, később már nagyon kicsi az esély a célértékek elérésére és a progresszió megfékezésére.

A remisszió, illetve az LDA mérésére az ízületszámot tartalmazó, összetett gyulladásos aktivitási klinikai indexek különböző vágáspontjait használjuk (ld. Függelék). A 2019-es EULAR terápiás ajánlás, a 2016-oshoz hasonlóan a remisszió definíciójára a 2011-es ACR/EULAR ajánlást fogadja el, mely lehet index-alapú vagy Boole-i dichotóm jellegű [10, 29]. Az indexek közül a Simplified Disease Activity Index (SDAI) az irányadó, amennyiben nincs lehetőség CRP meghatározására, akkor a Clinical Disease Activity Index (CDAI). A nálunk széles körben használt Disease Activity Score 28 (DAS28) nem szerepel a preferált paraméterek között, mert a DAS-t az akut fázis paraméterek (We, CRP) változása jelentős mértékben befolyásolja, különösen az ezekre erősen ható molekulák (pl. IL-6-gátlók, JAK inhibitorok) esetén [30-32]. A remisszió Boole-i definíciójában egyik vizsgált paraméter sem lehet 1-nél nagyobb. Az MRI-vel és ultrahanggal klinikai remisszió esetén is gyakran detektált szubklinikus synovitis ellenére a képalkotó-alapú remisszió bevezetése sem szakmailag, sem gazdaságilag nem indokolt, ahogy a remisszió összetett biomarker-alapú megközelítése sem [33-37].

Ajánlás3**Aktív betegség esetén gyakori monitorozás szükséges (1-3 havonta); amennyiben nincs jelentős javulás 3 hónapi kezelést követően, vagy ha a remissziós célt 6 hónapon belül nem érjük el, a terápia módosítására van szükség „A”**

Az ajánlás két része egymással szerves egységet alkot, és aktív betegség fennállására vonatkozik. A monitorozás a kompozit indexekkel mért magas, vagy ahhoz közeli aktivitású esetekben havonta, mérsékelt aktivitás esetén két-három havonta történjen, az ellenőrzés ritkítására csak a terápiás célok elérése után van lehetőség. Amennyiben három hónapon belül nincs 50%-os javulás, és hat hónapon belül nem érjük el a remissziót/LDA-t a terápiát módosítani szükséges [27, 28, 38]. Ez a megkezdett gyógyszerelés illesztését (pl. az MTX dózisának emelését, vagy az orális bevitel parenterálisra történő változtatását), a terápia egy-egy ízület lokális injekcióval történő kiegészítését, illetve ezek eredménytelensége esetén a gyógyszercserét foglalja magában. Amennyiben a megadott fél éves intervallumban a célt nem értük el, de ahhoz nagyon közel kerültünk, és reális esély kínálkozik a megvalósításra, egy-két hétig még várhatunk a gyógyszercserével.

Ajánlás4**Az MTX az első terápiás stratégia kötelező eleme „A”**

Szakirodalmi adatok, illetve az ezeken alapuló európai és tengerentúli ajánlás alapján egyaránt ma az MTX az RA kezelésének alapszereplője. Mindezt hatékonysága, relatív biztonságossága és alacsony költségei indokolják (4). Az adagolást gyorsan kell emelni, a szükséges 25-30 mg/hét (mintegy 0,3 mg/testsúly kg)

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

összdózisig, a bevitel lehet per os, vagy szubkután (hatékonyság tekintetében utóbbinak vannak előnyei), folsav szupplementáció kötelező. Legalább 8-12 hét szükséges a maximális hatás eléréséhez. Az MTX monoterápiával, glukokortikoid adása nélkül a betegek mintegy 25%-ában hat hónapon belül az LDA-nak megfelelő ACR 70-es válasz érhető el (39). Gyors emeléssel, 25 mg/hét dózissal az LDA elérése 40%-os is lehet (40). Egyes munkák az MTX komorbiditást és mortalitást csökkentő hatását is leírták [41]. Természetesen a potenciális mellékhatások miatt nem minden betegnél lehetséges ezen összdózis elérése. Ha az MTX monoterápiát, különösen kezdetben, előnyben is részesítjük, a kombinációs csDMARD terápiát nem vetjük el, annak ellenére, hogy az általában nem mutat szuperioritást a monoterápiával szemben és a mellékhatások számát is növelheti [42, 43]. A kombináció legtöbbször az MTX sulfasalazinnal (SSZ) vagy/és chloroquinnal/hydroxychloroquinnal való együttadását jelenti, az MTX leflunomiddal (LEF) nem kombinálható. A monoterápia kombinálttá bővítésének mikéntje a kezelőorvos döntésén alapul, finanszírozásilag egyes országokban (pl. Magyarország) a biológiai terápia előtt két csDMARD alkalmazása kötelező, ami kombinációban is megoldható [44].

Ajánlás5**MTX kontraindikáció vagy korai intolerancia esetén leflunomid vagy sulfasalazin legyen az első kezelési stratégiában „A”**

MTX kontraindikációk (pl. hepatikus, renális, vérképzőszervi) egyéb megoldásokat tesznek szükségessé, a gastrointestinális intolerancia parenterális bevitellel elkerülhető. A legjobb alternatívának a LEF bizonyul, napi 20 mg dózisban, a korábban alkalmazott telítődózis nélkül [45]. Hasonlóan jó megoldás lehet az SSZ (napi 3 g dózisig emelve), mely a LEF-fel szemben terhesség alatt is biztonságos [46]. Mindkét szer adható önállóan, vagy egymással kombinálva. Az antimaláriás szerek a gyenge radiológiai progressziógátlás miatt döntően kombinációban alkalmazhatóak, önállóan csak nagyon enyhe esetekben [47, 48]. A hydroxychloroquin ugyanakkor a glukóz- és lipidmetabolizmusra is kedvezően hat, és csökkentheti a kardiovaszkuláris kockázatot RA-ban [49, 50].

Ajánlás6**Glukokortikoidok rövid távú adása, különböző dózisban és beviteli formában, a csDMARD terápia kezdetekor és váltásakor megfontolandó, de a klinikai állapottól függően gyorsan csökkentendő/elhagyandó „A”**

A glukokortikoidoknak (GK) a csDMARD készítményekhez addicionált hatékonysága egyértelmű [51]. Egyes vizsgálatok a csDMARD és GK együttadást rövid távon hasonlóan jó hatásúnak találták a csDMARD+bdMARD kombinációval [52, 53]. A GK-k hatékonyságát a csDMARD terápia kezdetén és annak váltásakor használjuk ki elsősorban (bridging therapy), amikor a betegségmódosító szer még nem éri el a maximális hatását, tehát a GK-kat nem a csDMARD terápia előtt, vagy helyett, hanem amellel kell adni. Ilyenkor a beteg állapotától függően a dózis magasabb is lehet, akár napi 30 mg per os adás, illetve egyszeri 120 mg im. injekció vagy 250 mg iv. pulzusterápiás dózis is megengedhető [42, 51, 53]. Fontos a rövid távú alkalmazás előírása, ami maximum három hónapot, kivételesen hat hónapot jelenthet. Ezt követően törekedni kell a teljes elhagyásra, vagy ha ez nem lehetséges az 5-7,5 mg/nap alatti tartós adásra, mivel az ismert kortikoszteroid mellékhatások mellett a kardiovaszkuláris kockázat is számottevően megnő. Intraartikuláris kortikoszteroid injekciókra a betegség lefolyása során bármikor szükségünk lehet, ha a szisztémásan hatékony terápia ellenére egy-egy ízületben reziduálisan tartós gyulladást észlelünk.

Ajánlás7**Amennyiben az első csDMARD stratégiával nem érjük el a terápiás célt, rossz prognosztikai faktorok hiányában másik csDMARD terápia adandó „D”**

Az első csDMARD terápia kudarca esetén a terápiás döntési láncolatban válaszúthoz érkezünk, az útírányt a rossz prognosztikai faktorok hiánya vagy megléte szabja meg. Ezekhez soroljuk a kompozit indexek alapján kiszámított magas betegségaktivitást (csDMARD terápia után már a közepes betegségaktivitást is), a magas akut fázis reakciót (We vagy CRP), a duzzadt ízületek magas számát, rheumatoid faktor és/vagy ACPA (anti-citrullinált protein antitest, más néven anti-citrullinált ciklikus protein, anti-CCP) pozitivitást (különösen magas titerben) a korai eróziók meglétét, valamint a legalább két csDMARD terápia eredménytelenségét [54, 55]. Rossz prognosztikai faktorok hiányában egy másik korábban felsorolt csDMARD terápiát kezdünk, tehát még nem adunk biológiai kezelést. E mögött elsősorban finanszírozási, nem pedig evidence-based szakmai okok állnak.

Ajánlás8**Amennyiben az első csDMARD stratégiával nem érjük el a terápiás célt, rossz prognosztikai faktorok megléte esetén bdMARD vagy tsDMARD hozzáadása szükséges „A”, „D”**

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

A konvencionális DMARD-ok eredménytelensége és rossz prognosztikai faktorok együttesen a leghatékonyabb terápia (bDMARD vagy tsDMARD) hozzáadását indokolják. A mostani ajánlás ezért erősebben fogalmaz, és ezen molekulák korábbi javaslata helyett a hozzáadás szükségességét mondja ki. A jelenlegi állásfoglalások a betegség kimenetele szempontjából nem rangsorolják a különböző vagy ugyanazon hatásmechanizmussal bíró biológiai gyógyszereket, azokat egyenrangúnak tekintik [13, 15, 16, 56]. Ez azonban csak általánosan és nagy átlagban igaz, individuálisan a mindenkiben másképp zajló alapbetegség és a különböző molekulák miatt az egyes gyógyszerek hatékonysága és mellékhatás profilja jelentősen különbözhet, ami széles gyógyszerválasztékot tesz szükségessé (példaként álljon itt, hogy terhességben a certolizumab pegol biztonságosnak tekintendő [57], ami sok más készítménnyel kapcsolatban nem nyert igazolást). Az ajánlás címében szereplő bDMARD megnevezés alatt valamennyi első vonalban adható originátor (boDMARD) és az összes regisztrált biohasonló (bsDMARD) készítményt értjük. Az originátorokhoz soroljuk a TNF- α -gátló adalimumabot, certolizumab pegolt, etanerceptet, golimumabot és infliximabot, az IL-6 receptor-gátló tocilizumabot és sarilumabot valamint a kostimulációt blokkoló abataceptet. A B-sejt gátló rituximab, bár originális készítmény, csak TNF- α kudarc után, másodvonalban adható, néhány speciális állapot (pl. lymphomák után, vagy demyelinizáló betegség) kivételével [58, 59]. Az egyes biooriginátor molekulához szerkezetileg, funkcionálisan és biztonságban nagy fokban hasonló bioszimiler készítmények piacon való megjelenését a lejárt szabadalmak teszik lehetővé, míg az elvárhatóan jóval alacsonyabb ár teheti indokolttá [60]. A nagy fehérje molekulát tartalmazó biológiai készítmények szubkután vagy intravénás formában adandóak. A biológiai kezelés bármelyik regisztrált és finanszírozott biooriginális vagy biohasonló molekulával megkezdhető, de a betegség sokfélesége miatt fenn kell tartani a biológiai gyógyszerek diverzitását.

A biológiai készítmények csDMARD-okat megelőző vagy azokkal az első választandó stratégiában történő együttadását sem szakmai, sem gazdasági szempontok jelenleg nem támasztják alá [13, 56]. További jövőbeli vizsgálatok szükségesek az indukciós biológiai terápia hasznának megítéléséről, amikor egy korán adott, majd abbahagyott biológiai gyógyszer hatását a csDMARD-ok folyamatos adásával kíséreljük meg fenntartani [61, 62].

A tsDMARD csoportba tartozó JAK-gátló molekulák közül a baricitinib és a tofacitinib finanszírozott hazánkban, a már regisztrált upadacitinib finanszírozása folyamatban van, míg a filgotinib esetén további fázis III. vizsgálati eredményekre várunk. Ezek a kis molekulájú, kémiai (nem biológiai) szerek per os alkalmazandóak. A JAK-gátlókat az EULAR 2019-es ajánlása már a biológiai szerekkel egyenrangúként kezeli, ami változás a korábbiakhoz képest [13]. A baricitinib és az upadacitinib MTX-szel kombinálva az adalimumabbal összehasonlítva superioritást mutatott [63, 64], míg a tofacitinib [65] és a filgotinib [66] nem bizonyult annál hatékonyabbnak. A mellékhatásként gyakrabban előforduló herpes zoster, vagy a vénás thromboemboliás események (VTE) vonatkozásában a három regisztrált JAK-gátló között érdemi különbség nem mutatható ki. A 65 év feletti betegek esetében az alkalmazási előirat szerint a magasabb fertőzési kockázat miatt tofacitinib alkalmazását csak akkor szabad megfontolni, ha nem áll rendelkezésre megfelelő alternatív kezelés.

Ajánlás9

A bDMARD és tsDMARD terápiát csDMARD-okkal együtt kell adni, csDMARD ellenjavallat/intolerancia esetén az IL-6-útvonal-gátlók és a tsDMARD molekulák némi előnyt élvezhetnek a többi bDMARD-dal szemben „A”

Általánosan igaz, hogy a csDMARD szerek a biológiai gyógyszerek effektivitását növelik, a kombináció eredményesebb, mint a bDMARD monoterápia. Az újabb eredmények emellett szólnak tocilizumab esetén is [67]. A tsDMARD-ok közül a baricitinib konvencionális DMARD-okkal való kombinációja, ha klinikailag nem is, de struktúráisan jobb eredményt adott [68]. A kombináció tehát ezen két szer esetén is kötelező. Az MTX-szel való kombinációt támasztja alá annak az antidrug-ellenanyagok képződésére, tehát az immunogenitás kivédésére gyakorolt hatása, ami több, különböző biológiai készítmény adása után különösen fontos [69, 70]. Az MTX dózisa itt jóval alacsonyabb, általában 7,5-10 mg/hét elegendő. Amennyiben MTX, LEF [71, 72] vagy más konvencionális szintetikus szer kontraindikáció, vagy intolerancia miatt egyáltalán nem adható, a monoterápiaként is jó eredményeket felmutató tocilizumab, sarilumab vagy a JAK-gátlók preferálandóak.

Ajánlás10

Amennyiben egy bDMARD vagy tsDMARD terápia eredménytelen, másik bDMARD vagy tsDMARD terápia megkezdése javasolt; egy TNF inhibitor kudarc után a beteg más hatásmechanizmusú molekulát vagy egy másik TNF-gátlót kaphat „A”, „D”

A jelen hazai gyakorlatot figyelembe véve leginkább valamelyik bDMARD molekula, elsősorban egy TNF inhibitor primer vagy szekunder hatástalanságából indulhatunk ki. Egy TNF-gátló eredménytelensége után egy más hatásmechanizmusú molekula adásával, vagy egy második TNF-gátlóval próbálkozhatunk, nagyjából

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

hasonló eséllyel [73-75]. Jelen ajánlás a címmondat második felében új sorrendet állapított meg, vagyis a más hatásmechanizmusú készítményeket preferálja a második TNF-gátló adásával szemben. A második TNF-gátló természetesen nem lehet az eredménytelen molekula biohasonló készítménye. Ha a második TNF inhibitor adása sem lesz eredményes, harmadik TNF-gátló semmiképp nem javasolható, biztosan más hatásmechanizmusú szer válik szükségessé. Ezek közé sorolható a biológiai szerek közül az IL-6-útvonalat blokkoló tocilizumab és sarilumab, az abatacept, és a másodvonalban már adható rituximab, valamint a JAK-gátló molekulák.

Amennyiben az elsőként adott készítmény JAK-gátló vagy nem TNF inhibitor biológiai szer, ezek eredménytelensége után természetesen adható TNF-gátló, annak ellenére, hogy erről a helyzetről nincs túl sok tapasztalatunk. Ahogy arról sem, hogy több interleukin-útvonal-gátló molekula megjelenésével a tocilizumab esetleges eredménytelensége esetén milyen hatékonysággal adható pl. sarilumab [76].

Azt sem látjuk még, hogy ha a jövőben nem biológiai szert, hanem egy JAK-gátlót építünk be elsőként a csDMARD mellé, a terápia eredménytelensége esetén milyen hatékonysággal és biztonsággal lesz alkalmazható bármelyik biológiai készítmény, vagy akár egy másik JAK-gátló. Ezeket a kérdéseket további célzott trialeknek és a regiszterekből származó tapasztalatoknak kell majd tisztázni.

Ez a pont az elsőként adott bDMARD vagy tsDMARD eredménytelensége utáni választási lehetőségeket elemzi. Ugyanakkor az fel sem merülhet senkiben, hogy tartósan eredményes és biztonságos terápiát bármilyen egyéb ok miatt lecseréljünk (non medical switch). Ez természetesen vonatkozik a biooriginátor készítmények biohasonló molekulákkal való felváltására is. Mivel a bsDMARD fehérjemolekulák az azonos aminosav szekvencia ellenére térbeli struktúrában és az oldalláncok összetételében (pl. glikoziláció) nem azonosak az originális készítménnyel, csak ahhoz hasonlóak, felcserélhetőségük szakmailag nem támogatható. Az erőltetett és végeláthatatlan switchek elsősorban az immunogenitás miatt a betegbiztonságot veszélyeztetnék. A biohasonló készítmények szerepe csak új, biológiai terápiás szempontból naív betegek kezelésére korlátozódhat.

Ajánlás11

Ha a beteg tartós remisszióban van a glukokortikoidok elhagyása után, a bDMARD vagy tsDMARD terápia csökkentése megfontolandó, különösen akkor, ha az csDMARD-dal kombinált „B”

Ez a nagyon fontos ajánlás azzal foglalkozik, hogy a sikeres biológiai és új elemként a JAK-gátló terápia [77] csökkentésének milyen feltételei vannak, és az hogyan valósítható meg. A kérdés akkor jön szóba, ha a beteg az esetlegesen használt GK elhagyása után is tartós remisszióban van, tehát a kompozit vagy a Boole-i indexek által kitűzött célértéket legalább 9, de inkább 12 hónapja tartja. A csökkentés lehetőségei az óvatos dózisredukció, vagy a kezelési intervallumok növelése. A bDMARD-ok vagy tsDMARD-ok teljes elhagyása ma még nem igazán megvalósítható, mivel az esetek jelentős része az RA fellángolásához és ízületi destrukcióhoz vezethet, és bár a terápia újrakezdése sikeres lehet, de a kezeléssel elért korábbi jó állapot visszanyerése nem mindig garantált [78-79]. A terápia csökkentése elsősorban a korai esetekben próbálható meg, ott ahol a javulás nagyfokú volt, és a remisszió időtartama is elég hosszú [80]. A csDMARD-dal való kombináció, a maradó háttér terápia miatt segítheti a bDMARD/tsDMARD leépítést, monoterápia esetében ez jóval nehezebbnek tűnik. Hangsúlyozandó, hogy a terápiás csökkentés kizárólag a beteggel, mint partnerrel történő megbeszélés és közös döntés alapján, kellő megfontolással mehet csak végbe.

Ajánlás12

Ha a beteg tartós remisszióban van, a csDMARD terápia csökkentése megfontolandó „C”

A beteg tartós remissziója vagy az előző pontban részletezett biológiai/JAK-gátló terápia csökkentése utáni állapot, vagy a kizárólag csDMARD terápiával elért célérték hosszú távú megvalósulása lehet. Mindkét esetben felmerül a konvencionális DMARD terápia dózisának óvatos csökkentése, esetleg az intervallumok növelése, a beteggel megbeszélve. A terápiát teljesen nem merjük elhagyni, mivel a patogenetikai folyamat magára hagyása a betegség rosszabbodását eredményezheti.

Az átfogó irányelveket és az egyes ajánlásokat a 3. táblázatban foglaljuk össze, míg az ajánlások alapján vázolt terápiás döntési folyamatot a 2. ábra szemlélteti.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ**1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban****1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása**

A RA szintetikus betegségmódosító gyógyszereit reumatológus szakorvos, míg a biológiai szereket kizárólagosan a reumatológiai centrumhálózat szakorvosa rendeli.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

Az egyes centrumok akkreditálására kiírt pályázat személyi feltételek (szakorvosi képesítés és tapasztalat, szakdolgozói team), szakmai környezet (széles konziliáriusi háttér, helyben intenzív terápiás osztály) és tárgyi feltételek (nagy arthritises beteganyagot gondozó szakambulancia, 24 órás működésű fekvőbeteg osztály, speciális laboratóriumi és képalkotó diagnosztika) teljesülését írja elő. A követelményeknek országosan 21 hazai centrum felelt meg, és az egész rendszer irányítására Országos Felnőtt- és Gyermekreumatológiai Arthritis Központként az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet kapott megbízatást. A hálózatban több mint 150 reumatológus és más szakorvos dolgozik az adott egyetem vagy vezető hazai kórház reumatológiai osztálya és ambulanciája keretében.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az ellátottak egészségügyi tájékozottságát a gyógyszerek alkalmazási előíratain túlmenően a kezelőorvostól és a centrumhálózati nővérektől/asszisztensektől kapott információk, betegtájékoztató füzetek, rendszeres betegfórumok, arthritis világnapi rendezvények, és az önszorgító betegklubok foglalkozásai segítik. Ezek részben a rheumatoid arthritistről, részben annak legmodernebb kezelési elveiről szólnak. Az információk szolgáltatása a különböző szociális és kulturális háttérű betegek vonatkozásában személyre szabottan történik. Általánosságban elmondható, hogy ezen a területen a betegek informáltsága az egyéni elvárásoknak megfelel.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Az irányelv nem tartalmaz betegtájékoztató anyagot.

Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Az irányelv nem tartalmaz kérdőíveket, adatlapokat.

Táblázatok

1. táblázat: A bizonyítékok szintjei, az ajánlás erősségének fokozatai, és az egyetértés foka az egyes átfogó elvek (A-E) és terápiás ajánláspontok (1-12) vonatkozásában.

2. táblázat: Az irányelvben szereplő DMARD-készítmények nómenklatúra szerinti felsorolása.

3. táblázat A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító szerekkel történő kezelésének ajánlásai.

Algoritmosok

1. ábra: Terápiás célok rheumatoid arthritis kezelése esetén.
2. ábra: A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő kezelésének algoritmusai az EULAR 2019-es ajánlása alapján.

Egyéb dokumentumok

Gyulladásos aktivitási indexek rheumatoid arthritisben.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Az ajánlások megvalósulásának monitorozására alkalmas indikátor a DAS28 érték változása, melynek az alacsony betegségaktivitás ($\text{DAS28} < 3,2$), illetve optimális esetben a remisszió ($\text{DAS28} < 2,6$) szintjét el kell érnie.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv felülvizsgálata lehet tervezett vagy soron kívüli, annak mértékét a felmerülő változás jellege határozza meg. Az irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, de indokolt esetben ennél hamarabb.

A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejártá előtt fél évvel kezdődik el. A Reumatológia Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket.

Az aktuális irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

1. Wilske KR, Healey LA.: Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990, 17 (Suppl 25),4–7.
2. McCarty DJ.: Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol* 1990, 17,1117–1118.
3. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al.: Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014,73, 3–5.
4. Gaujoux-Viala, C, Rincheval N, Dougados M, et al. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 2054–2060.
5. Poór Gy.: Biológiai terápia a hazai reumatológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2017.
6. Poór Gy.: Tízéves az arthritisek biológiai terápiás ellátása Magyarországon. *Magy Reumatol* 2015,56,199-207.
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB.: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016,388,2023–2038.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, III, et al.: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010,69,1580–1588.
9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016,75,3–15.
10. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011,70,404–413.
11. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al.: Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013,72,64–71.
12. Poór Gy: A reumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján. *Magy Reumatol* 2017,58, 68-82.
13. Smolen S J., Landewé R., Bijlsma J. et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020 ,0, 1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655.
14. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al.: 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015,74,8–13.
15. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653. . Online ahead of print.
16. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1–15. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216656.

17. OCEBM Levels of Evidence Working Group. Oxford centre for evidence-based medicine. The Oxford 2011 Levels of Evidence, 2011.
18. Stoffer MA, Smolen JS, Woolf A, et al.: Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: the Eumusc.net project. *Ann Rheum Dis* 2014,73,902–905.
19. Taibanguay N, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, et al. Effect of patient education on medication adherence of patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Patient Prefer Adherence* 2019, 13, 119–129.
20. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol* 2019, 31, 285–292.
21. Frisell T, Askling J, Dehlin M. Comment on comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register: reply. *Rheumatology* 2019, 58, 1510–1511.
22. Zink A, Manger B, Kaufmann J, et al.: Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2014,73,1673–1676.
23. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, et al.: The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011,50,1106–1110.
24. van Aken J, Lard LR, le Cessie S, et al.: Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:274–279.
25. Moura CS, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al.: Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. *Arthritis Res Ther* 2015,17,197.
26. Radner H, Neogi T, Smolen JS, et al.: Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014,73,114–123.
27. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS.: Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis* 2016, 75, 1479–1485.
28. Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA, et al.: Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther* 2010,12,R97.
29. Aletaha D, Landewé R, Karonitsch T, et al.: Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008,67,1360–1364.
30. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al.: Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016, 374,1243–1252.
31. Smolen JS, Aletaha D.: Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum* 2011,63,43–52.
32. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, et al.: How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis* 2015,74,1132–1137.
33. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, et al.: Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015,67,929–939.
34. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al.: Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2016,75,1043–1050.
35. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, et al.: Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 2016,354, i4205.
36. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al.: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012,367,495–507.
37. Fleischmann R, Connolly SE, Maldonado MA, et al.: Brief report: estimating disease activity using multi-biomarker disease activity scores in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept or adalimumab. *Arthritis Rheumatol* 2016,68,2083–2089.
38. van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, et al.: Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients

- treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol* 2012,39,1326–1333.
39. Smolen JS, Aletaha D.: Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2015,11,276–289.
40. Emery P, Bingham CO III, Burmester GR, et al.: Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2017,76,96–104.
41. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al.: Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2013,65,334–342.
42. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al.: Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis* 2015,74,27–34.
43. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al.: Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016,353,i1777.
44. A 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről. http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/finanszirozasi_protokollok/hatalyos_finanszirozasi_protokollok.
45. Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G.: Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)* 2013,52,1132–1140.
46. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al.: The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016,75,795–810.
47. Katz SJ, Russell AS.: Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr Opin Rheumatol* 2011,23,278–281.
48. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, et al.: Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet* 1990,335,539.
49. Hage MP, Al-Badri MR, Azar ST.: A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014,5,77–85.
50. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al.: Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc* . 2016 Jan 4;5(1):e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867.
51. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al.: Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2014,73,1331–1339.
52. Lund Hetland M, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy and safety results of the NORD-STAR trial. *Arthritis Rheumatol* 2019, 71, 5237–40.
53. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al.: Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis.(the IDEA study). *Ann Rheum Dis* 2014,73,75–85.
54. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al.: A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009,48,1114–1121.
55. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al.: A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010,69,1333–1337.
56. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al.: 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016,68,1–25.

57. Clowse M.E.B., Wolf D.C., Förger F et al: Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol* 2015,42,2270-2278.
58. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al.: Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011,70,909–920.
59. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al.: Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* 2016,388,239–247.
60. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al.: The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2016,75,974–982.
61. Detert J, Bastian H, Listing J, et al.: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2013,72,844–850.
62. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al.: Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* 2016,388,343–355.
63. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017,376,652–662.
64. Fleischmann R, Pangan AL, Song In-Ho, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019,71,1788–1800.
65. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (oral strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017,390,457–468.
66. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of filgotinib for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate:finch1 primary outcome results. *Ann Rheum Dis* 2019,78,77–78.
67. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al.: Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016,75,1081–1091.
68. Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting D, et al.: Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results [abstract]. *Arthritis Rheum* 2015, 67(Suppl 10).
69. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al.: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998,41,1552–1563.
70. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al.: Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015,74,1037–1044.
71. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al.: Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009,68,1856–1862.
72. De Stefano R, Frati E, Nargi F, et al.: Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol* 2010,29,517–524.
73. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al.: Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012,71,1303–1308.
74. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al.: Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016,388,2763–2774.
75. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al.: VARIAR study: assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in

- patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. *Reumatol Clin* 2016;12,319–322.
76. Verschueren P, Emery P, van Hoogstraten H, et al. THU0215 efficacy of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis with and without previous response to tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2018, 77, A327.
77. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2019, 78, 171–178.
78. Smolen JS, Pedersen R, Jones H, et al. Impact of flare on radiographic progression after etanercept continuation, tapering or withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2020;59,153–164.
79. Bouman CAM, den Broeder AA, van der Maas A, et al. What causes a small increase in radiographic progression in rheumatoid arthritis patients tapering TNF inhibitors? *RMD Open* 2017;3:e000327.
80. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al.: Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016;75,1428–1437.
81. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisa, 2019.
82. Roodenrys NMT, de Hair MJH, van der Goes MC, et al. Characteristics of difficult-to- treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis* 2018, 77, 1705–1709.
83. Bécède M, Alasti F, Gessl I, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49,211–217.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Reumatológia Tagozata kezdeményezte a témaválasztási javaslat dokumentum kitöltésével és továbbításával. Ezt követően az irányelvfejlesztői csoport kialakítása történt meg, valamint az összeférhetlenségi és egyetértési nyilatkozatok kitöltése. Az irányelv fejlesztés a vizsgálati és terápiás eljárási rendek kidolgozásának, szerkesztésének, valamint az ezeket érintő szakmai egyeztetések lefolytatásának egységes szabályairól szóló 18/2013. (III. 5.) EMMI rendeletben foglaltak alapján történt. Az irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

A munkafolyamatok során alkalmazott kötelező dokumentáció: Témaválasztási Javaslat, Tagozatok Nyilatkozata részvételi szintről és a delegáltakról, Irányelv-fejlesztő csoport összeállítása, Kapcsolattartó és helyettesének delegálása, Egyéni Összeférhetlenségi Nyilatkozatok és azok Összefoglalója, Csoportos Összeférhetlenségi Nyilatkozat, Módszertani értékelések, konzultációk: szűrő- és részletes értékelés, konzultációs feljegyzés(ek), Tagozatok elnökei által kiállított Nyilatkozatok a szakmai irányelvben foglaltakkal való egyetértésről.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerek, 2019-es EULAR-ajánlás, hazai irányelv, célteréken alapuló kezelés

Az irodalomkutatás (PubMed, PEDRO, Science Direct) alapján történt, az ajánlások összeállítása, melyet a nemzetközi szakértőcsoport Delphi módszerrel történő jóváhagyása követett. A vizsgálat a legfontosabb irodalmi hivatkozások vonatkozásában a 2019-ig terjedő időszakot ölelte fel.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

Az ajánlások mindegyikénél megadásra kerültek a bizonyítékok szintjei, az ajánlás fokozata, a szavazás eredménye és az egyetértés foka (ld. 1. táblázat).

4. Ajánlások kialakításának módszere

Elmondható, hogy az ajánlás szigorú elvek (az AGREE II-n alapuló EULAR Standardised Operating Procedures) szerint, és kizárólag a legfrissebb tudományos bizonyítékok alapján készült. Ezt szolgálták a

kidolgozáskor a szisztematikus irodalomkutatás evidence- based megállapításait bemutató bevezető előadások, az adott témákat feldolgozó break-out ülések, majd a plenáris üléseken folytatott minden részletre kiterjedő éles megbeszélések. A konszenzus elérése helyszíni nyílt szavazással történt, ami anonim, elektronikus szavazással nyert megerősítést. Az átfogó elvek megfogalmazása után az egyes ajánlások megszövegezése, azok bizonyítottsági szintje (level of evidence), valamint a munkacsoporton belüli egyetértés (level of agreement) foka is rögzítésre és publikálásra került.

5. Véleményezés módszere

Az irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, a kapcsolattartó megküldte a dokumentumot a fejlesztőcsoport véleményezői felkérését elfogadó tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. A beillesztésről, ill. módosításról szóló döntést a fejlesztők egyhangúlag hozták meg.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Az irányelv nem tartalmaz betegtájékoztató anyagot.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Az irányelv nem tartalmaz kérdőíveket, adatlapokat.

1.3. Táblázatok

1. táblázat: A bizonyítékok szintjei, az ajánlás erősségének fokozatai, és az egyetértés foka az egyes átfogó elvek (A-E) és terápiás ajánlaspontok (1-12) vonatkozásában

Átfogó elvek és ajánlaspontok	A bizonyítékok szintjei	Ajánlás erősségének fokozatai	A szakértők egyetértése (0-10)*
A	nem elérhető	nem elérhető	9,7
B	nem elérhető	nem elérhető	9,8
C	nem elérhető	nem elérhető	9,9
D	nem elérhető	nem elérhető	9,9
E	nem elérhető	nem elérhető	9,4
1.	1.a.	A	9,8
2.	1.a.	A	9,7
3.	2.b.	B	9,3
4.	1.a.	A	9,4
5.	1.a.	A	9,0
6.	1.a.	A	8,9
7.	5.	D	8,4
8.	1.a.	A	9,3

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

9.	1.a.	A	8,9
10.	1.b.	A	8,9
	5.	D	
11.	2.b.	B	9.2
12.	3.	C	9.0

*:0-10 skálán az átlag. 0: nem érték egyet, 10: teljes mértékben egyetértek.

Az ajánlás erősségének fokozatai:

„A” szintű evidencia: Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok és metaanalízisek. Nagy mennyiségű adat áll rendelkezésre.

„B” szintű evidencia: Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok és metaanalízisek. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

„C” szintű evidencia: Nem randomizált klinikai vizsgálatok, obszervációs vizsgálatok.

„D” szintű evidencia: Tudományos testületek állásfoglalása.

2. táblázat: Az irányelvben szereplő DMARD-készítmények némenklatúra szerinti felsorolása

OSZTÁLYOZÁS	KÉSZÍTMÉNYE
Szintetikus DMARD-ok (sDMARDs)	
• konvencionális szintetikus (csDMARDs)	methotrexát, leflunomid, sulfasalazin, hydroxychloroquin, chloroquin
• célzott szintetikus (tsDMARDs)	JAK-gátlók (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib)
Biológiai DMARD-ok (bDMARDs)	
• biológiai originális (boDMARDs)	TNF inhibitorok (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) Egyéb hatásmechanizmusú szerek (abatacept, rituximab, tocilizumab, sarilumab)
• biohasznosítók (bsDMARDs)	az EMA által regisztrált és a NEAK által finanszírozott készítmények

DMARD=Disease Modifying AntiRheumatic Drug

3. táblázat: A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító szerekkel történő kezelésének ajánlásai

Átfogó elvek

A. Az RA-s beteg kezelésekor a leghatékonyabb ellátást kell megcélozni, melynek kiválasztása a beteg és a reumatológus közös döntésén alapul
B. A terápiás döntések meghozatalakor a betegségaktivitást és egyéb betegségfüggő faktorokat, mint a strukturális károsodás progresszióját, a komorbiditásokat és a biztonsági szempontokat vesszük figyelembe
C. Az RA-s beteg ellátása elsődlegesen a reumatológus szakorvos feladata

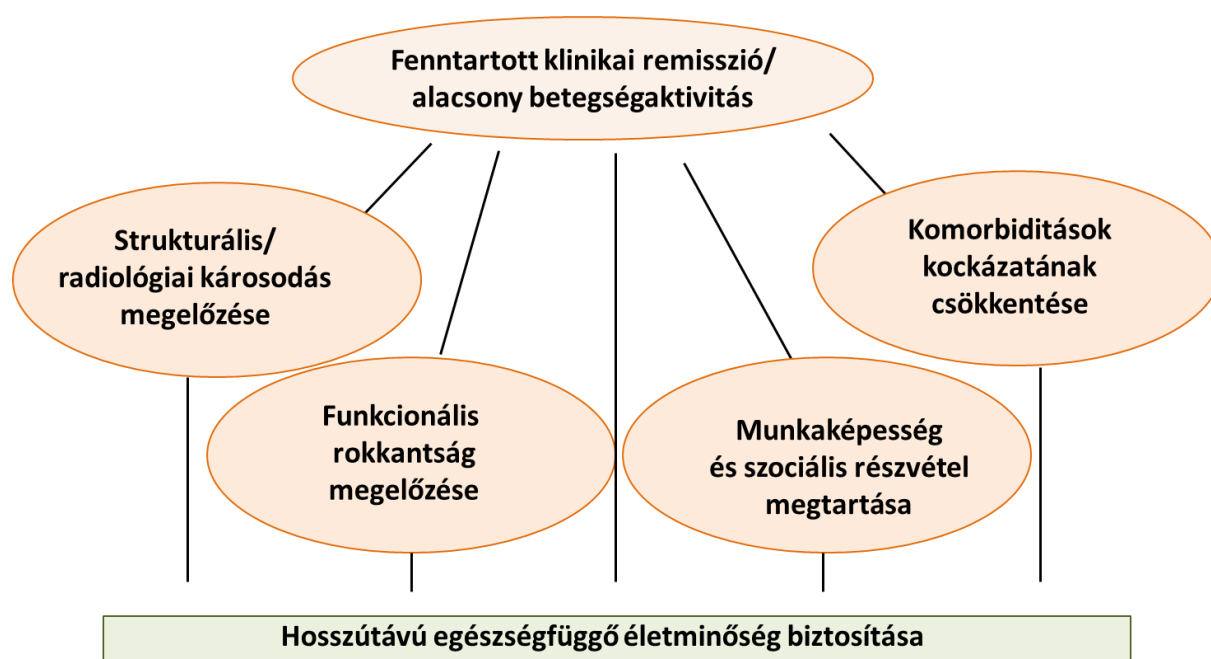
D. <i>Az RA heterogenitása miatt a betegek különböző hatásmechanizmusú, sokféle gyógyszer hozzáférését igénylik, ezek egymást követő terápiás alkalmazására egy életen keresztül szükség lehet</i>
E. Az RA magas egyéni, társadalmi és orvosi költségeket jelent, amit a reumatológus általi kezelésekor mérlegelni kell

Egyes ajánlaspontok

1. A DMARD terápiát az RA diagnózisának felállítása után haladéktalanul meg kell kezdeni
2. A kezelésnek minden betegnél meg kell céloznia a tartós remisszió, vagy legalább az alacsony betegségaktivitás elérését
3. Aktív betegség esetén gyakori monitorozás szükséges (1-3 havonta); amennyiben nincs jelentős javulás 3 hónapi kezelést követően, vagy ha a remissziós célt 6 hónapon belül nem érjük el, a terápia módosítására van szükség
4. Az MTX az első terápiás stratégia kötelező eleme
5. MTX kontraindikáció vagy korai intolerancia esetén leflunomid vagy sulfasalazin legyen az első kezelési stratégiában
6. Glukokortikoidok rövid távú adása, különböző dózisban és beviteli formában, a csDMARD terápia kezdetekor és váltásakor megfontolandó, de a klinikai állapottól függően gyorsan csökkentendő/elhagyandó
7. Amennyiben az első csDMARD stratégiával nem érjük el a terápiás célt, rossz prognosztikai faktorok hiányában másik csDMARD terápia adandó
8. <i>Amennyiben az első csDMARD stratégiával nem érjük el a terápiás célt, rossz prognosztikai faktorok megléte esetén bDMARD vagy tsDMARD hozzáadása szükséges</i>
9. <i>A bDMARD és tsDMARD terápiát csDMARD-okkal együtt kell adni, csDMARD ellenjavallat/intolerancia esetén az IL-6 útvonal gátlók és a tsDMARD molekulák némi előnyt élvezhetnek a többi bDMARD-dal szemben</i>
10. Amennyiben egy bDMARD vagy tsDMARD terápia eredménytelen, másik bDMARD vagy tsDMARD terápia megkezdése javasolt; egy TNF inhibitor kudarca után a beteg más hatásmechanizmusú molekulát vagy egy másik TNF-gátlót kaphat
11. Ha a beteg tartós remisszióban van a glukokortikoidok elhagyása után, a bDMARD vagy tsDMARD terápia csökkentése megfontolandó, különösen akkor, ha az csDMARD-dal kombinált
12. Ha a beteg tartós remisszióban van, a csDMARD terápia csökkentése megfontolandó

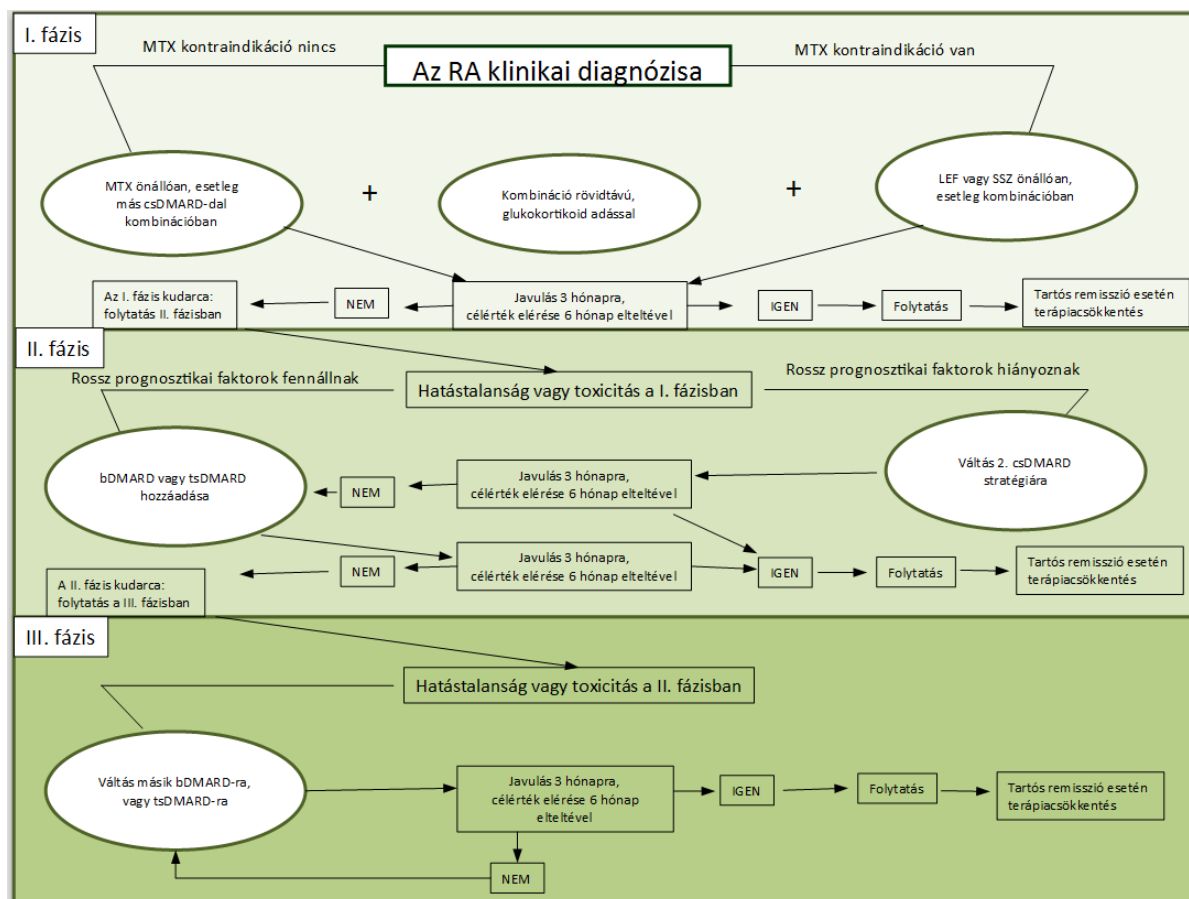
1.4. Algoritmusok

1. ábra: Terápiás célok rheumatoid arthritis kezelése esetén



A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2019-es ajánlása alapján

2. ábra: A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő kezelésének algoritmus az EULAR 2019-es ajánlása alapján

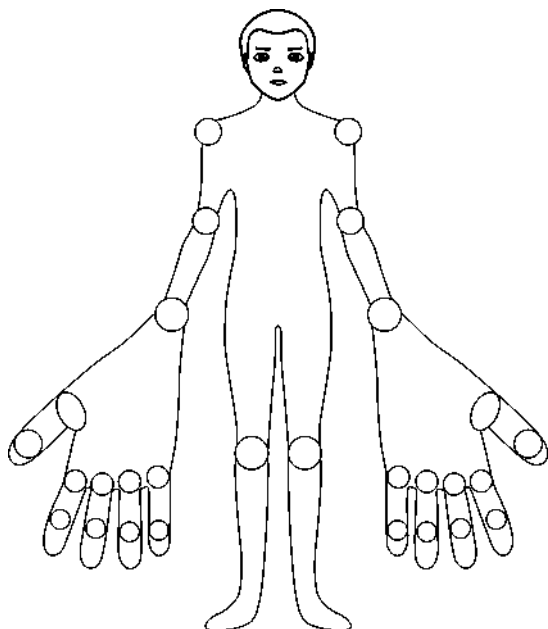


Rövidítések: RA=rheumatoid arthritis; csDMARD= konvencionális szintetikus betegségmódosító készítmény; bDMARD= biológiai betegségmódosító készítmény; tsDMARD= célzott szintetikus betegségmódosító készítmény (JAK inhibitor); MTX= methotrexát; LEF= leflunomid; SSZ= sulfasalazin

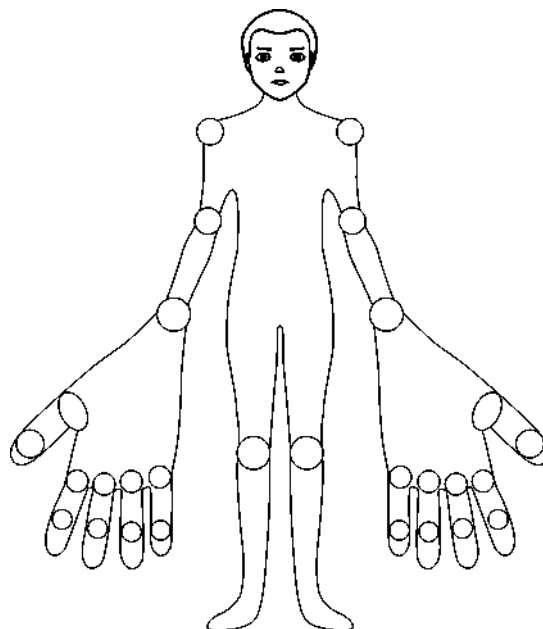
1.5. Egyéb dokumentumok

Gyulladásos aktivitási indexek reumatoid arthritisben

A. A Disease Activity Score (DAS28) egyes elemeinek számítása és vágáspontjai



Nyomásérzékeny ízületek (TJC)
száma:



Duzzadt ízületek (SJC)
száma:

We (mm/h):

A beteg véleménye a betegség aktivitásáról (PGA)

tünetmentes I ————— I igen súlyos tünetek
VAS 100 mm

DAS28 = SJC(28) + TJC(28) + We (helyette CRP is lehet) + PGA (a számítás DAS kalkulátorral történik)

Vágáspontok:

- Remisszió DAS28 < 2,6
- Alacsony betegségaktivitás DAS28 ≥ 2,6 and ≤ 3,2
- Mérsékelt betegségaktivitás DAS28 > 3,2 and < 5,1
- Magas betegségaktivitás DAS28 ≥ 5,1

B. Simplified Disease Activity Index (SDAI)

$$\text{SDAI} = \text{SJC}(28) + \text{TJC}(28) + \text{PGA} + \text{PhysGA} + \text{CRP (mg/dl)}$$

Vágáspontok:

- Remisszió $\text{SDAI} \leq 3.3$
- Alacsony betegségaktivitás $\text{SDAI} > 3.3 \text{ and } \leq 11$
- Mérsékelt betegségaktivitás $\text{SDAI} > 11 \text{ and } \leq 26$
- Magas betegségaktivitás $\text{SDAI} > 26$

C. Clinical Disease Activity Index (CDAI)

$$\text{CDAI} = \text{SJC}(28) + \text{TJC}(28) + \text{PGA} + \text{PhysGA}$$

Vágáspontok:

- Remisszió $\text{CDAI} \leq 2.8$
- Alacsony betegségaktivitás $\text{CDAI} > 2.8 \text{ and } \leq 10$
- Mérsékelt betegségaktivitás $\text{CDAI} > 10 \text{ and } \leq 22$
- Magas betegségaktivitás $\text{CDAI} > 22$

D. A RA remissziójának definíciója az ACR/EULAR (2011) szerint

Boole-i kritériumok: $\text{TJC}(28) \leq 1$ és $\text{SJC}(28) \leq 1$ és $\text{CRP} \leq 1 \text{ mg/dl}$ és $\text{PGA} \leq 1$ (0-10)

Index alapú kritériumok: $\text{SDAI} \leq 3,3$ vagy $\text{CDAI} \leq 2,8$