

11. melléklet

A rheumatoid arthritis diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje

1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése

Rheumatoid arthritis (C00-C97)

2. A kórkép leírása

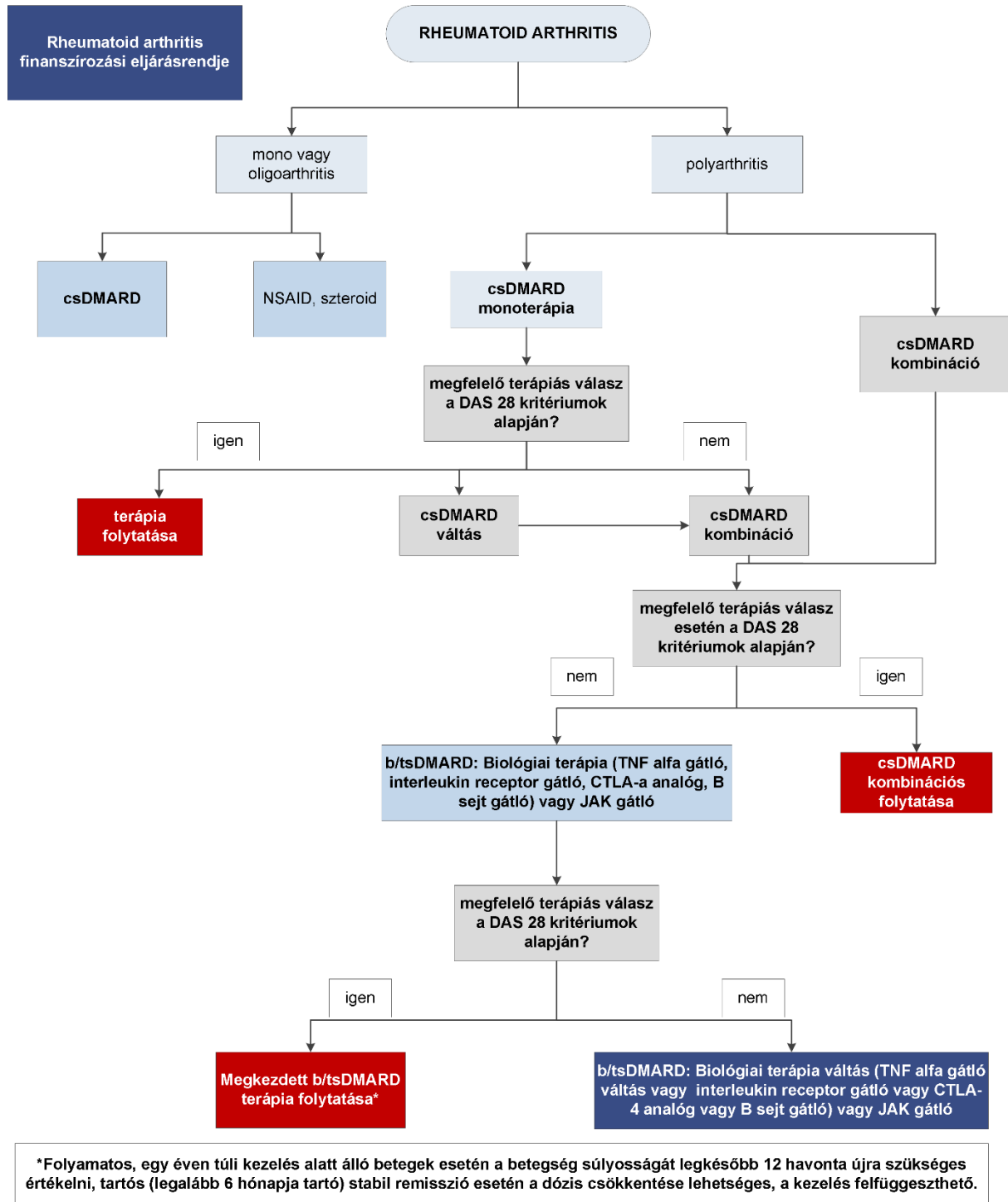
A rheumatoid arthritis (RA) krónikus, progresszív sokízületi gyulladással járó betegség. A betegség feltételezhetően autoimmun eredetű. Az RA sújtotta betegek jelentős része állandó gyulladással jár. A hagyományos betegségmódosító gyógyszerek a betegek jelentős részénél, főleg a hevesebb, súlyosabb eseteknél hatástalanok (non-responder, refrakter esetek). A magasabb gyulladási aktivitás, a korábbi ízületi károsodás és a funkcionális kiesés, valamint az életminőség csökkenése szorosan összefüggnek. Az RA-t nagyfokú gyulladás, következményes ízületi destrukció jellemzi. Kulcs-citokinjei a tumor-nekrózis faktor-alfa (TNF), interleukin-1, interleukin-6 és a RANK-ligand (RANKL). A biológiai terápia irányulhat a TNF- α , az IL-6, esetleg az IL-1 közvetlen gátlására, a citokinek szignalizációjának (Janus kináz, JAK) gátlására, valamint célpontjai lehetnek a gyulladási válaszban szereplő sejtek (T és B limfociták, antigén-prezentáló sejtek) felszíni markerei, amelyek blokkolása útján a T sejt aktiválódása (ko-stimuláció molekulái, CD28-CD80/CD86) meggátolható, illetve maga a sejt eliminálható (B sejt CD20-marker).

2.1. A rheumatoid arthritis aktivitása

Az anatómiai károsodás a gyulladás következménye, a közvetlen cél ennek mérséklése. A gyulladás aktivitásának mérésére a napi gyakorlatban az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) által összeállított „core set” szerint vizsgáljuk a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számát, az akut fázis proteinek termelődését jelző CRP-szintet vagy vörösvértest-süllyedést (a CRP érzékenyebb, de drágább), 10 cm-es VAS mérve a fájdalom intenzitását, valamint a beteg és az orvos globális véleményét a betegség aktivitásáról. Ezen paraméterek egy részéből egy összetett index, ún. betegség aktivitási score (DAS) képezhető.

A gyakorlatban a 28 ízület vizsgálatával nyert DAS 28-at alkalmazzuk. A DAS 28 esetében 3,2 alatt beszélünk mérsékelt, 3,2 és 5,1 között közepes és e felett magas gyulladási aktivitásról. A bázisterápiás gyógyszerek adagjának titrálásával vagy több gyógyszer kombinálásával lehetőség szerint a DAS 28-at 3,2 alá kell szorítanunk. Az optimális eredmény természetesen a teljes remisszió elérése lenne, ez a DAS 28 esetében 2,6 alatti értéket jelent. A DAS szoros kontrolljával végzett, ez által irányított kezelés bizonyítottan eredményesebben mérsékli az anatómiai károsodás ütemét, mint a betegek hagyományos gondozása.

3. Az ellátás igénybevételének finanszírozott szakmai rendje, finanszírozási algoritmus



4. A rheumatoid arthritis gyógyszeres kezelési algoritmus

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

4.1. Tüneti kezelés (analgetikum, NSAID) (alapellátás + mindhárom progresszivitási szint)

4.2. Kezdeti szteroid kezelés (6 hónapig adható, lásd alább) (mindhárom reumatológiai szint)

- 4.2.1. ilyenkor betegségmódosító hatása valószínű
- 4.2.2. infekció, szepikus arthritis kizárása szükséges

4.3. Korai betegségmódosító terápia (mindhárom reumatológiai szint) optimálisan a folyamat első 3 hónapján belül

4.3.1. csDMARD monoterápia

4.3.1.1. a methotrexat (MTX) az első választandó szer (kivétel: intolerancia, kontraindikációk)

4.3.1.2. ritka (mérsékelt aktivitás) vagy terhesség esetében: szulfaszalazin (SSZ), hydroxychloroquin (HCQ), chloroquin (CQ), Azathioprin (AZA) is alkalmazható

4.3.1.3. MTX ineffektivitás, intolerancia esetén SSZ, Leflunomid (LEF)

4.3.1.4. speciális esetben (vasculitis) ciklofoszfamid (CPH), cyclosporin A (CsA)

vagy

4.3.2. konvencionális szintetikus betegségmódosító szer (csDMARD) kombináció

4.3.2.1. a betegség aktivitásától függő csDMARD kombináció

4.4. Biológiai terápia (2. és 3. reumatológiai szint: biológiai terápia alkalmazására kijelölt intézmények)

4.4.1. valamelyik TNF-gátló (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol)

4.4.2. interleukin gátlók (tocilizumab, sarilumab)

4.4.3. B sejt gátló (rituximab)

4.4.4. CTLA-4 analóg (abatacept)

4.4.5. 3 hónapig alkalmazott teljes dózisú vagy tolerálható dózisú DMARD kombinációs kezelés hatástalansága esetén engedélyezett társadalombiztosítási támogatással

4.5. Célzott szintetikus tsDMARD

4.5.1. JAK gátlók: baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib

5. A rheumatoid arthritis biológiai kezelése

5.1. A biológiai terápia során az alkalmazott gyógyszerkészítmények alkalmazási előírásában és az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú mellékletének vonatkozó indikációs pontjaiban foglaltakat egyaránt szükséges figyelembe venni.

5.2. Indukciós és fenntartó kezelés súlyos rheumatoid arthritis esetén

5.2.1. Újonnan diagnosztizált aktív RA esetén elsőként választandó a csDMARD monoterápia, alkalmazása javasolt gyors dóziszemeléssel a megfelelő klinikai hatás eléréséig, vagy kombinációs terápia (beleértve a MTX-t és legalább egy másik csDMARD készítményt és rövid idejű kortikoszteroidot együttesen) a **tünetek** megjelenésétől számítva a lehető legrövidebb időn belül (<3 hónap).

5.2.2. Súlyos, aktív RA esetén az anti-TNF- α terápia (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) interleukin gátlók (tocilizumab, sarilumab), CTLA-4 analóg (abatacept) vagy B sejt gátló (rituximab) vagy JAK gátló (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib,

filgotinib) terápia alkalmazható azon betegek számára, akiknél az alábbi kritériumok együttesen teljesülnek:

5.2.2.1. RA diagnózisa (az ACR/EULAR 2010-es klasszifikációs kritériumrendszere alapján):

5.2.2.1.1. Ízületi érintettség (0-5 pont aszerint, hogy kis- vagy közepes-nagyízület és hogy hány ízület érintett)

5.2.2.1.2. Immunszerológia (0-3 pont aszerint, hogy a rheumatoid faktor [RF] és/vagy az anti-citrullinált fehérje antitest [ACPA] negatív vagy pozitív és milyen koncentrációban)

5.2.2.1.3. Synovitis fennállási ideje (0 vagy 1 pont aszerint, hogy <6 hét vagy ≥ 6 hét)

5.2.2.1.4. Akut fázis fehérjék (0 vagy 1 pont aszerint, hogy a CRP/vvt süllyedés normális vagy magas)

Ha az összpontszám <6 , az nem valószínűsít RA-t, míg ha >8 , akkor RA valószínű.

5.2.2.2. 1 hónap eltéréssel legalább két alkalommal DAS 28 aktivitási index 5,1-nél nagyobb,

5.2.2.3. legalább 3 hónapig tartó csDMARD kombinációban történő alkalmazás ellenére megfelelő terápiás válasz nem volt elérhető (DAS 28 aktivitási index 5,1-nél nagyobb),

5.2.2.4. az MTX (hacsak nem kontraindikált) alkalmazásra került a DMARD kombináció részeként,

5.2.2.5. a megfelelő csDMARD kombinációs terápia ideje minimum 3 hónap, ebből legalább 2 hónap standard dózisban, hacsak a dózisemelés toxicitás miatt nem kivitelezhető.

5.2.3. Az **indukciós anti-TNF- α terápiát követően legalább 3 havonta** szükséges a DAS 28 index értékelése.

5.2.3.1. Folyamatos, egy éven túli kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta újra szükséges értékelni, tartós (legalább 6 hónapja tartó) stabil remisszió esetén a dózis csökkentése lehetséges, a kezelés felfüggeszthető. A biológiai terápia leépítése a hagyományos csDMARD terápia folytatása mellett javasolt.

5.2.4. Amennyiben 3 hónapos indukciós kezelést követően a megfelelő hatásossági kritériumok nem teljesülnek (DAS 28 nem javult legalább 1,2 ponttal), másik anti-TNF- α terápiára történő váltás (switch), IL6-gátlók (tocilizumab, sarilumab), CTLA-4 analóg (abatacept), B sejt gátló (rituximab) kezelés megengedett. Switch-et követően, hatástalanság esetén további TNF- α gátló szerre nem érdemes váltani.

5.2.5. Az anti-TNF- α terápia nem folytatható, amennyiben anti-TNF- α terápia ellenére 3 hónap alatt megfelelő terápiás válasz nem volt elérhető (DAS 28 nem javult legalább 1,2 ponttal): primer hatástalanság.

5.2.6. Anti-TNF- α kezelés során a terápiás válasz elvesztése után vagy intolerancia esetén másik szerre való váltás megengedett: szekunder hatástalanság.

5.2.7. Az interleukin-6 receptor gátlók (tocilizumab, sarilumab), a CTLA-4 analóg (abatacept) és a rituximab terápiák alkalmazásának feltételei megegyeznek az anti-TNF- α terápia alkalmazásának feltételeivel.

5.2.8. Az RA kezelésében az **anti-TNF- α terápia és az interleukin-6 receptor gátló**

terápiák dózisének emelése csak az alkalmazási előírásokban foglaltak szerint javasolt.

5.2.9. A kijelölt centrumban, RA kezelésében jártas, megfelelő tapasztalattal rendelkező reumatológus szakorvos kompetenciája az **anti-TNF- α** , az **interleukin-6 receptor gátló**, **B sejt gátló (rituximab)**, és a **CTLA-4 analóg (abatacept)** terápia indikálása és alkalmazása.

5.3. Célzott szintetikus DMARD terápia (JAK gátlók)

5.3.1. Közepesen súlyos vagy súlyos aktív RA esetén azon betegeknél, akik esetében a 3 hónapig alkalmazott kombinációs DMARD (beleértve a MTX-ot, vagy hatástalanság és intolerancia esetén a LEF alkalmazást is) kezelés ellenére a DAS28 szerinti betegségaktivitás magas, illetve egyéb rossz prognosztikai faktorok állnak fenn.

5.3.2. A JAK gátlók alkalmazása a TNF-gátló terápiát követően kezdhető meg.

6. Szövődmények monitorozása, ellenőrzése

6.1. Opportunista infekciók

6.1.1. A szisztémás fertőzésre utaló állapot gondos infektológiai kivizsgálást igényel. A részleteket illetően utalunk a hazai szakmai ajánlásra.

6.2. Krónikus vírushepatitis (HBV, HCV) sem jelent kontraindikációt, de különös körültekintéssel és az antivirális gátlószerek kezelés párhuzamos alkalmazásának indikálása miatt hepatológus szakember közreműködésével ajánlott.

6.3. Malignus betegségek

6.3.1. Malignus és lymphoproliferatív betegség kialakulásának kockázata fokozott.

6.3.2. Egyes célzott terápiák mellett megnőhet a daganatképződés kockázata (JAK gátlók és abatacept).

6.3.3. Az EULAR pontos ajánlást jelentetett meg a célzott terápiák (b/tsDMARD) alkalmazásáról korábban daganatos betegeknél.

6.4. Neurológiai eltérések

6.4.1. Nervus opticus neuritis

6.4.2. Demyelinizációs kórképek

6.5. Kardiovaszkuláris állapot

6.5.1. NYHA III-IV. stádiumú kardiális elégtelenség esetén biológiai terápia nem indítható. TNF-gátló kezelés során a kardiális elégtelenség monitorozása szükséges.

6.5.2. JAK gátló mellett a major kardiovaszkuláris események fokozott kockázatát figyelték meg.

6.6. Graviditás

6.6.1. A beteg figyelmét fel kell hívni a teratogén kockázatra és ezért az effektív antikoncepció szükségességére.

6.6.2. Terhességre és szoptatásra vonatkozóan az érvényes alkalmazási előíratok az irányadóak.

6.7. Egyéb mellékhatások

6.7.1. Infúziós/injekciós helyi reakciókkal kell számolni.

6.7.2. Autoantitestek főleg a kiméra infliximab esetén alakulnak ki (9-17%), de humán készítmény ellen is termelődik autoantitest (0,7-2,6%).

7. A finanszírozási szakmai ellenőrzés alapját képező ellenőrzési sarokpontok

7.1. Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)

7.1.1. Kompetencia szint: kijelölt intézmény, szakorvosi kompetencia ellenőrzése

7.1.2. Betegadatok (online TAJ ellenőrzés)

7.1.3. Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése

7.2. Szakmai ellenőrzési pontok

7.2.1. A diagnózis meglétének, a klasszifikációs kritériumoknak a rögzítése (BNO: M06.9)

7.2.2. 8 feletti összpontszám az alábbiak szerint:

7.2.2.1. Ízületi érintettség (0-5 pont)

7.2.2.2. Immunszerológia (0-3 pont)

7.2.2.3. Synovitis fennállási ideje (0-1 pont)

7.2.2.4. Akut fázis fehérjék (0-1 pont)

7.2.3. A betegség aktivitásának meghatározása (aktivitási index DAS 28) és dokumentálásának ellenőrzése

7.2.3.1. súlyos: 5,1 felett a DAS 28 aktivitási index

7.2.3.2. közepes: 5,1 és 3,2 között a DAS 28 aktivitási index

7.2.3.3. enyhe: 3,2 alatt a DAS 28 aktivitási index

7.2.4. A biológiai terápia kontraindikációinak kizárása és ellenőrzése

7.2.4.1. TBC kizárása (mellkas RTG)

7.2.4.2. Fertőzések kizárása

7.2.4.3. Aktuálisan fennálló malignus betegség kizárása

7.2.4.4. Demyelinizációs betegség, SLE kizárása anamnesztikus adatok, klinikum alapján

7.2.4.5. Kongesztív szívelégtelenség kizárása (NYHA III-IV.)

7.2.4.6. Súlyos szervi elégtelenség, mely az alkalmazási előirat szerint kontraindikációt képez

7.2.5. A kezelés monitorizálásának ellenőrzése (kontrollvizsgálat)

7.2.5.1. Indukciós kezelés alatt havonta, fenntartó kezelés alatt 3 havonta: labor (We, Fvs, CRP opcionális, GOT, GPT, GGT, eGFR, Na, K)

7.2.5.2. 3 havonta: aktivitási index (DAS 28)

7.2.5.3. 6 havonta: mellkas RTG (tüdőgyulladás, TBC kizárása céljából)

7.2.5.4. Tartós, 1 éven túli kezelés esetén a kezelés felfüggesztésének lehetőségét vizsgálták-e?

7.2.6. Megjegyzés

7.2.6.1. Elfogadott DMARD terápiai: MTX, LEF, SSZ.. A CsA, CQ, AZA speciális esetben (vasculitis) CPH alkalmazásakor a forgalomba hozatali engedély indikációit szükséges figyelembe venni

7.2.6.2. Elfogadott DMARD kombinációk: bármely szakmailag elfogadott DMARD kombináció alkalmazható

7.2.6.3. TNF alfa gátlók (az alkalmazott támogatási kategória figyelembevételével): adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol

7.2.6.4. Interleukin-6 receptor gátlók (az alkalmazott támogatási kategória figyelembevételével): tocilizumab, sarilumab

7.2.6.5. B sejt gátló: rituximab

7.2.6.6. CTLA-4 analóg: abatacept

7.2.6.7. Célzott szintetikus tsDMARD terápia (JAK gátlók): baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib (az alkalmazott támogatási kategória figyelembevételével).

8. A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

8.1. A területre fordított közkiadások alakulása, monitorozása.

8.2. A finanszírozási algoritmus szerint kezelt betegek aránya.

9. A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok

9.1. Táblázat: Releváns BNO kódok

	A	B
1	BNO	BNO megnevezése
2	M0500	Felty-syndroma
3	M0510	Rheumatoid tüdőbetegség (J99.0*)
4	M0520	Rheumatoid érgyulladás
5	M0530	Rheumatoid arthritis más szervek és szervrendszerek érintettségével
6	M0580	Egyéb seropositív rheumatoid arthritis
7	M0590	Seropositív rheumatoid arthritis, k.m.n.
8	M0600	Seronegativ rheumatoid arthritis
9	M0610	Felnőttkori kezdetű Still-betegség
10	M0630	Rheumatoid csomó
11	M0640	Gyulladásos polyarthropathia
12	M0620	Rheumatoid bursitis
13	M0680	Egyéb, meghatározott rheumatoid arthritis
14	M0690	Rheumatoid arthritis, k.m.n.

9.2. Táblázat: Releváns ATC kódok

	A	B	C	D
	ATC kód	Hatóanyag	Kategória	Megjegyzés
1	A07EC01	sulfasalazin	DMARD	Betegségmódosító szerek
2	L01BA01	metotrexát	DMARD	Betegségmódosító szerek
3	L04AA13	leflunomid	DMARD	Betegségmódosító szerek
4	L04AD01	ciklosporin	DMARD	Betegségmódosító szerek
5	L04AX01	azathioprin	DMARD	Betegségmódosító szerek
6	P01BA01	hydroxychloroquin	DMARD	Betegségmódosító szerek
7	L04AB01	etanercept	TNF alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
8	L04AA24	abatacept	CTLA-4 analóg	Biológiai terápia eszközei
9	L04AA29	tofacitinib	JAK gátló	Betegségmódosító szerek
10	L04AA37	baricitinib	JAK gátló	Betegségmódosító szerek
11	L04AA44	upadacitinib	JAK gátló	Betegségmódosító szerek
12	L04AF04	filgotinib	JAK gátló	Betegségmódosító szerek
13	L04AB02	infliximab	TNF alfa gátló	Biológiai terápia eszközei

14	L04AB04	adalimumab	TNF alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
15	L04AB06	golimumab	TNF alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
16	L04AB05	certolizumab-pegol	TNF alfa gátló	Biológiai terápia eszközei
17	L04AC07	tocilizumab	IL-6 R gátló	Biológiai terápia eszközei
18	L04AC14	sarilumab	IL-6 R gátló	Biológiai terápia eszközei
19	L01XC02	rituximab	B sejt gátló	Biológiai terápia eszközei
20	M01A	NSAID	NSAID	Nem szteroid gyulladáscsökkentő
21	H02AB04	metilprednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
22	H02AB06	prednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
23	H02AB08	triamcinolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek

10. Fogalmak, rövidítések

ACR	American College of Rheumatology
ATC	Anatomical therapeutic chemical klasszifikáció
AZA	Azathioprin
BNO	Betegségek nemzetközi osztályozása
bDMARD	biológiai DMARD
CPH	Cyclophosphamid
CRP	C-reaktív protein
CsA	Ciklosporin A
csDMARD	konvencionális szintetikus DMARD
DAS	Disease activity score
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug
HCQ	Hydroxychloroquin
IL	Interleukin
JAK	Janus-kináz
LEF	Leflunomid
MTX	Methotrexat
NSAID	Non-steroid anti-inflammatory drug
RA	Rheumatoid arthritis
SSZ	Szulfaszalazin
TNF	Tumor nekrosis faktor
tsDMARD	célzott szintetikus DMARD
VAS	Vizuális analóg skála