


ORFI - Országos Reumatológ... x
www.orfi.hu

 **ORFI**
ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI ÉS
FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET

FŐLDAL INTÉZETÜNKRŐL KULTÚRA OKTATÁS, KUTATÁS KAPCSOLAT

1023 Budapest,
Frankel Leó u. 25-29.

+36 1 438 8300

Betegellátás


- Szakambulancia
- Fekvőbeteg osztályok
- Diagnosztikus osztályok
- Fizioterápiás egység
- Intézeti Gyógyszertár
- Területi ellátás
- Térítéses ellátás

Betegjogok

Közérdekű információk


Hírek

Szolgáltatások



ORFI - Országos Reumatológiai és
Fizioterápiás Intézet

Üdvözöljük az ORFI-ban!

 **Főigazgatói köszöntő:**
Az ORFI vezetőjeként tisztelettel
és barátsággal köszöntöm a
honlapunkat látogató Olvasót.

Tovább >

Betegszolgálat

- Lelki gondozás
- Tárlatvezetés a Lukács Galériában
- Betegforum
- Szociális és mentálhigiénés szolgálat
- Betegklub

Tovább >

Mozgásszervi betegségekről

- Osteoporosis
- Köszvény
- Bechterew
- Reumatoid arthritis
- Fibromyalgia
- Scleroderma
- Gyermekkori reumás megbetegedések

Tovább >

www.orfi.hu

- A *reumatológia* a reumatológiai betegségek megelőzésének, pathomechanizmusának, diagnosztikájának, konzervatív kezelésének és rehabilitációjának a tudománya és gyakorlata
- A *reumatológiai betegségek* a mozgásszervek fájdalommal és/vagy funkciózavarral járó nem-traumás eredetű megbetegedései



A reumatológiai betegségek felosztása a kórfolyamat háttere alapján

- ❖ *Gyulladásos* eredetű kórképek
 - infektív
 - nem-infektív
 - autoimmun
 - seronegatív spondarthritisek
 - köszvény és más kristályarthropathiák
 - egyéb
- ❖ *Degeneratív* ízületi és gerincbetegségek,
- ❖ *Metabolikus* háttérű csontbetegségek
- ❖ *Lágyrészreumatizmus*
- ❖ Egyéb kórfolyamatok reumatológiai vonatkozásai
(pl. neurológiai, onkológiai, ortopédiai, belgyógyászati kórképek)

A rheumatoid arthritis pathogenezise, diagnosztikája és terápiája



Dr. Poór Gyula



**Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Semmelweis Egyetem Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport**

*Reumatológia graduális képzés
Budapest, 2014. november 27.*

Definíció



A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun pathomechanizmusú, krónikus, progresszív sokízületi gyulladás, mely az ízületek destrukciója miatt súlyos mozgáskorlátozottságot okoz és gyakran extraarticularis elváltozások kísérik.

A betegséget szerológiailag rheumatoid faktor és antifilaggrin pozitivitás jellemzi.

Epidemiológia, egyéni és társadalmi teher

- **Prevalencia:** A felnőtt népesség kb. 0,5%-a érintett (Magyarországon ~ 50 ezer fő)
- **Nő-férfi arány:** 2-3:1
- **Kezdet:** Leggyakrabban 30-50 év
- **Egyéni teher:** Az életminőség súlyos romlása. A várható élettartam megrövidülése tíz évvel.
- **Társadalmi teher:** Az Egyesült Államokban 30 milliárd \$ évente (a coronariabetegségek 80%-a, a daganatos betegségek 50%-a)

A rheumatoid arthritis elleni hatékony fellépés eszközei

- **Az etiopathogenezis minél mélyebb megismerése**
- **Korai fázisban történő diagnosztika (prognosztika)**
- **Időben elkezdett, erélyes és célzott gyógyszeres terápia, biológiai szerek alkalmazása**

A rheumatoid arthritis pathogenezisének három szakasza

A. Iniciális szakasz (etiológia)

- Genetikai fogékonyság
- Exogén vagy endogén antigének (pl. infektív ágensek)
- Egyéb faktorok (dohányzás, stressz, extrém kávé, stb.)

B. Centrális gyulladásoz szakasz

- Antigén prezentálás és felismerés
- Lymphocyta adhézió és migráció
- A celluláris és humorális immunválasz aktiválódása

C. Késői destruktív szakasz

Krónikus synoviális proliferatio, porc- és csontkárosodás

A shared epitópot kódoló HLA DRB1 genetikai szubtípusok szerepe az RA-ra való fogékonyságban

- **Shared (közös) vagy fogékonysági epitóp**

A HLA β lánc 3. hypervariabilitási régiójának 70-74 közötti aminosav szekvenciájában:

glutamin – leucin – arginin – alanin – alanin

Q K R A A

- **DRB1 szubtípusok**

*01: *0101, *0102

*04: *0401, *0404, * 0405, *0408

*10: *1001

Infektív antigének potenciális szerepe az RA elindításában

Vírusok

Exogén vagy endogén retrovírusok (pl. HIV)

Epstein – Barr vírus (EBV)

Egyéb (Hepatitis B és C, Humán herpesvírus 6, Parvovírus B19, etc)

Baktériumok

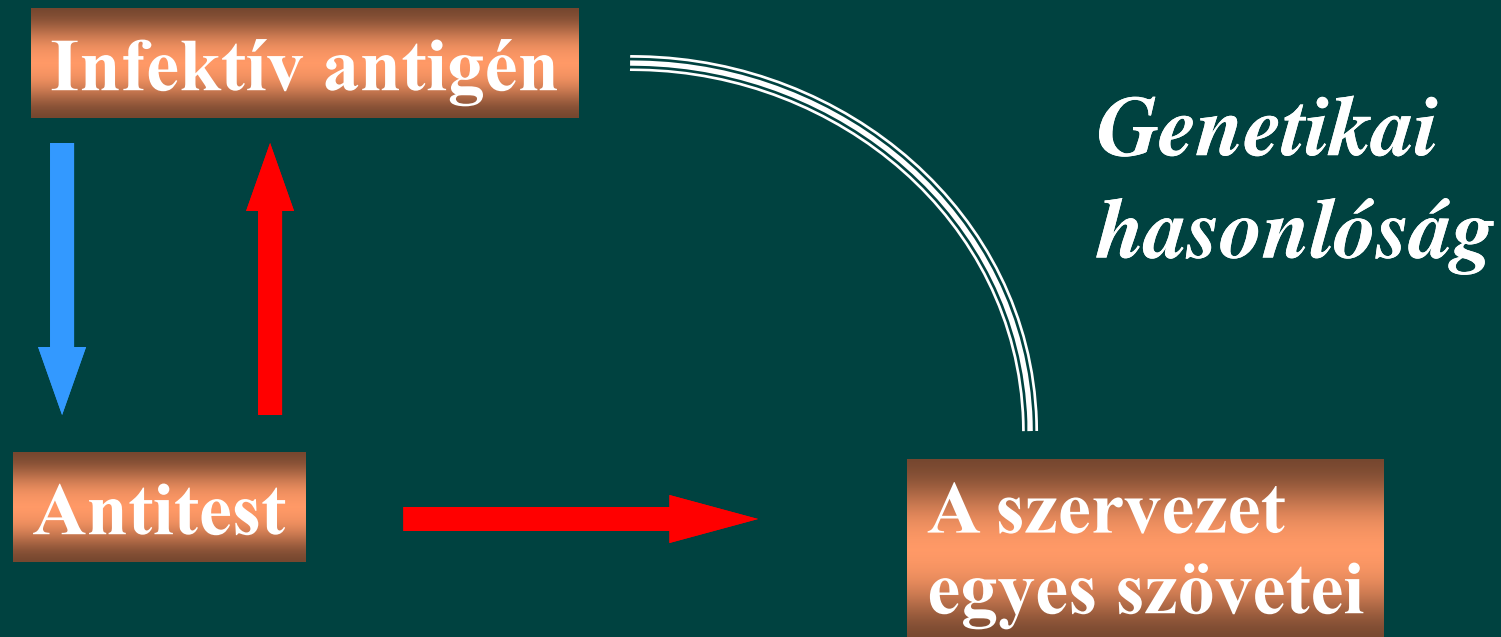
Mycobaktériumok (pl. tuberculosis)

E. Coli

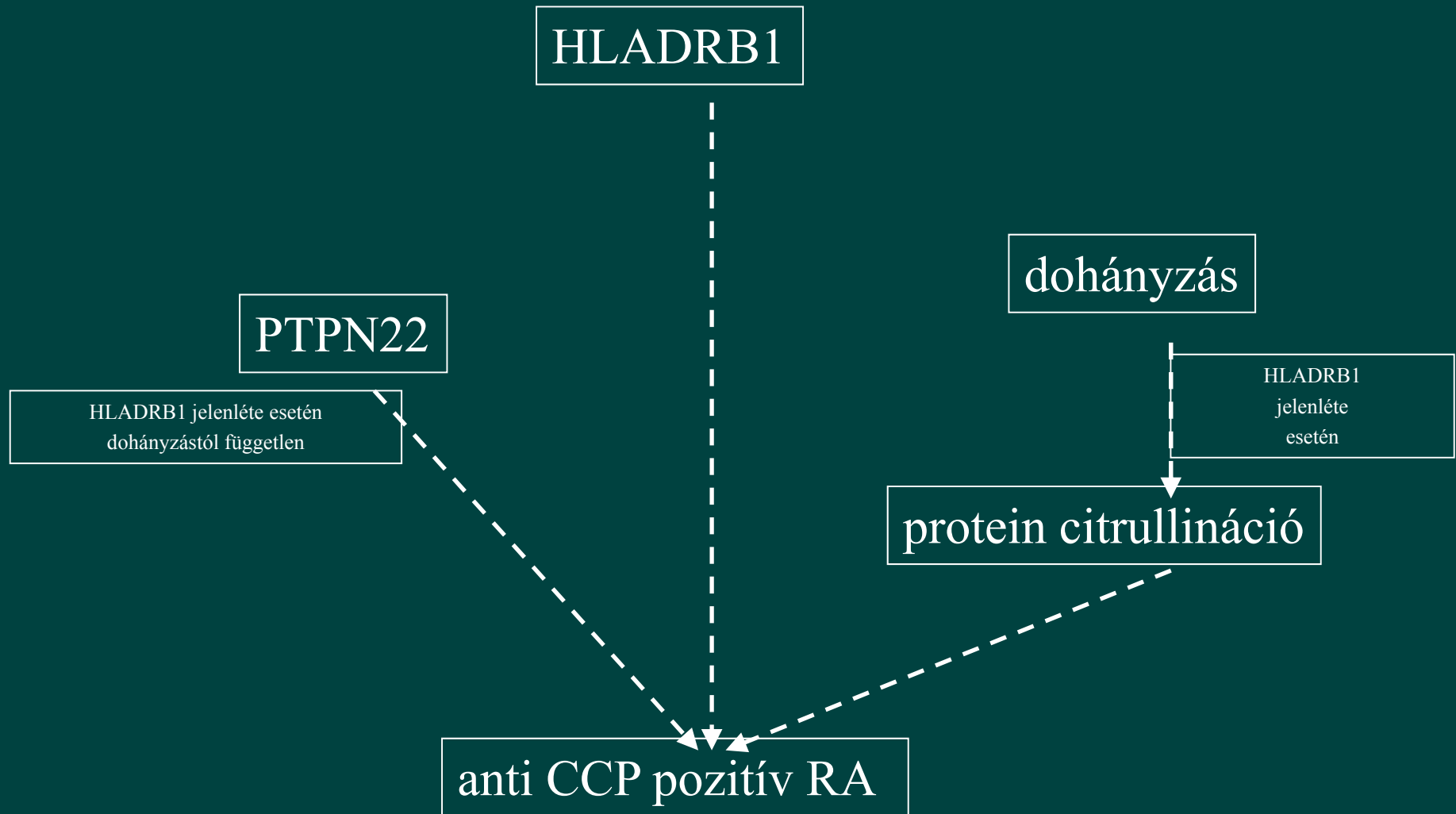
Proteus

Chlamydia

Az infektív antigének pathogenetikai szerepének feltételezett mechanizmusa RA-ban (molekuláris mimikri)

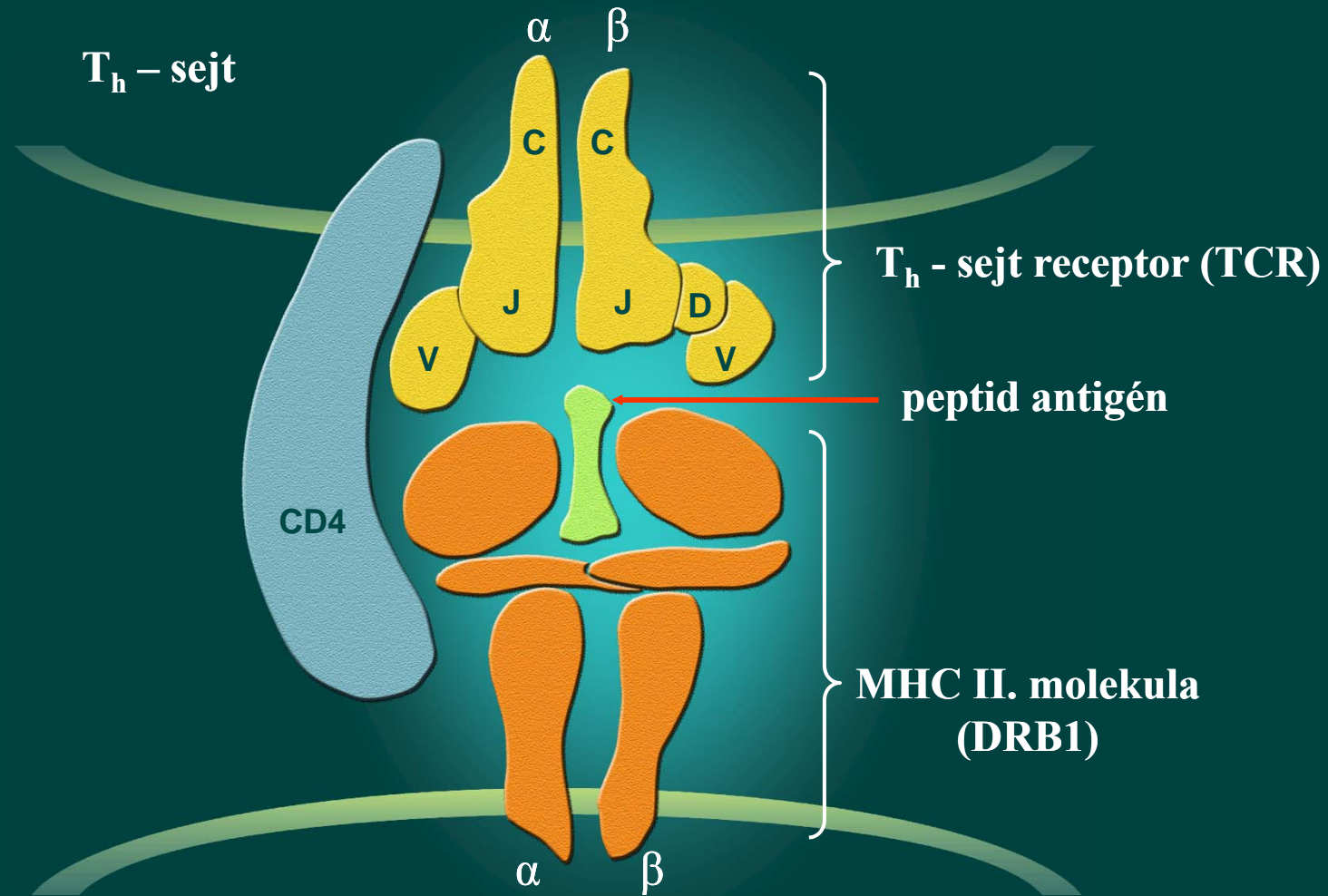


HLADRB1, PTPN22 és a dohányzás RA-ban



A centrális gyulladásos szakasz történései RA-ban

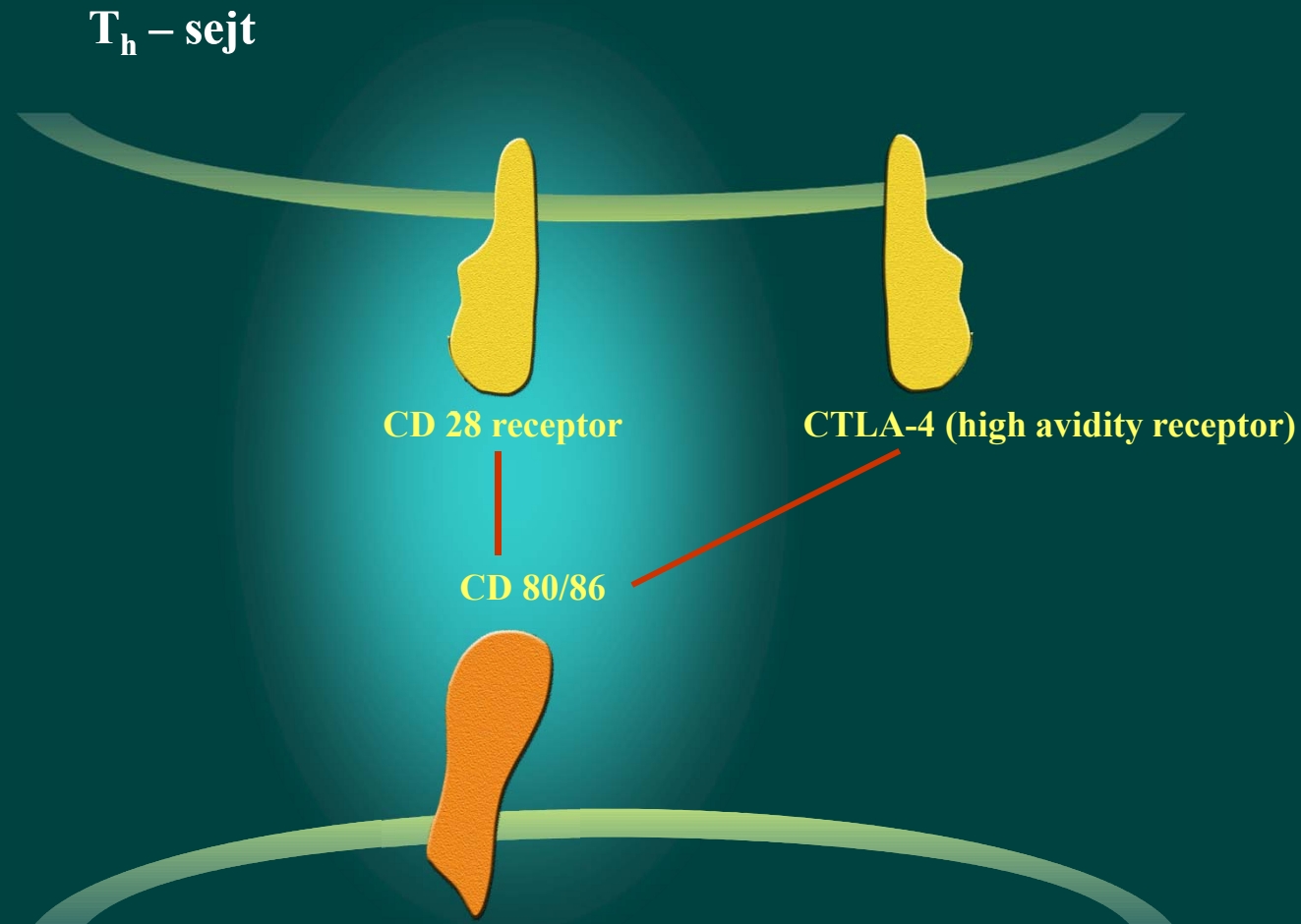
Az exogén antigén prezentálása és felismerése



Antigén prezentáló sejt (makrophag, monocyta, dendritikus sejt, synoviocyta-A, B-lymphocyta)

A centrális gyulladásos szakasz történései RA-ban

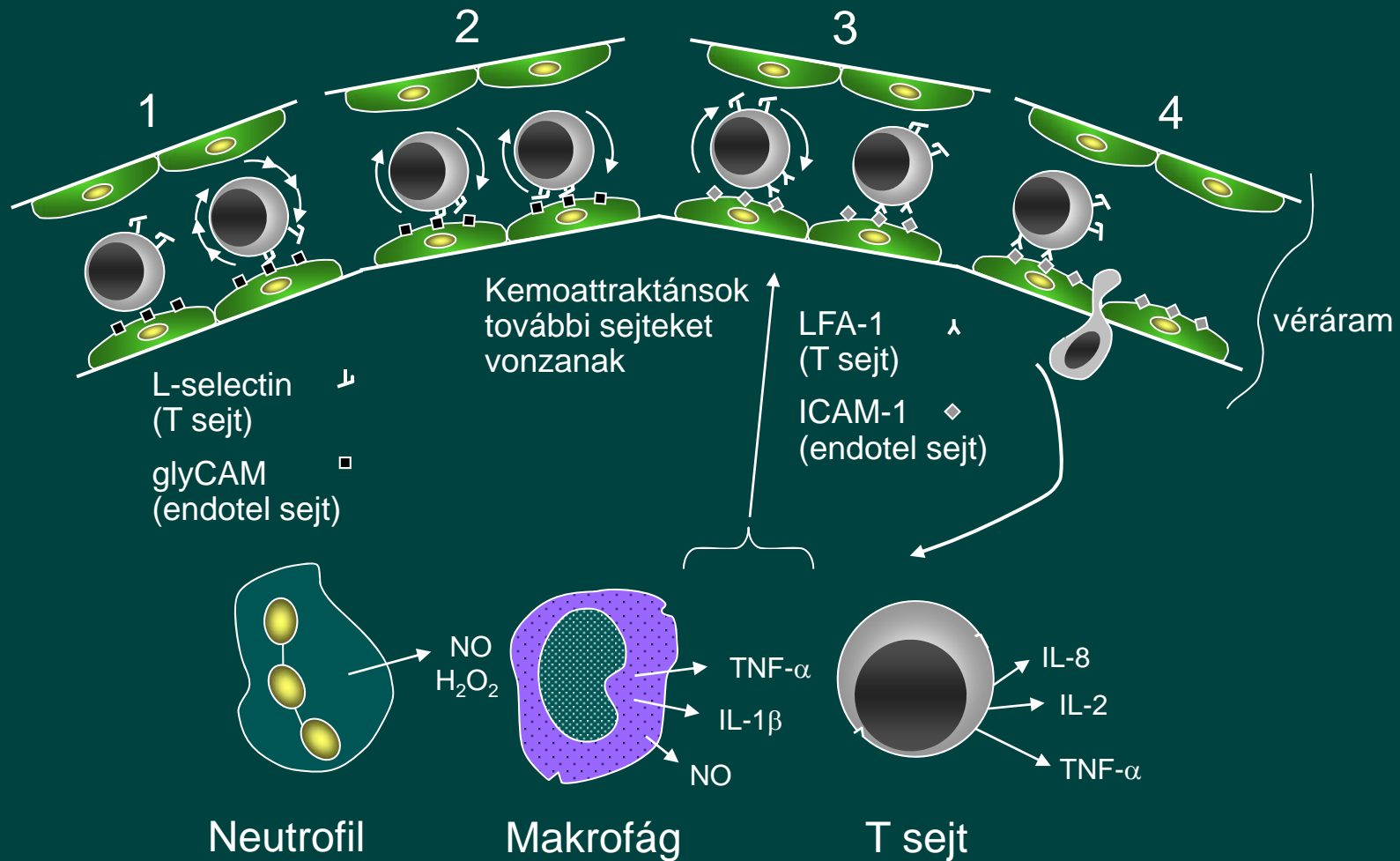
A T_h sejt teljes aktivációjához szükséges kostimuláció (második szignál) mechanizmusa



Antigén prezentáló sejt (makrophag, monocyta, dendritikus sejt, synoviocyt-A, B-lymphocytA)

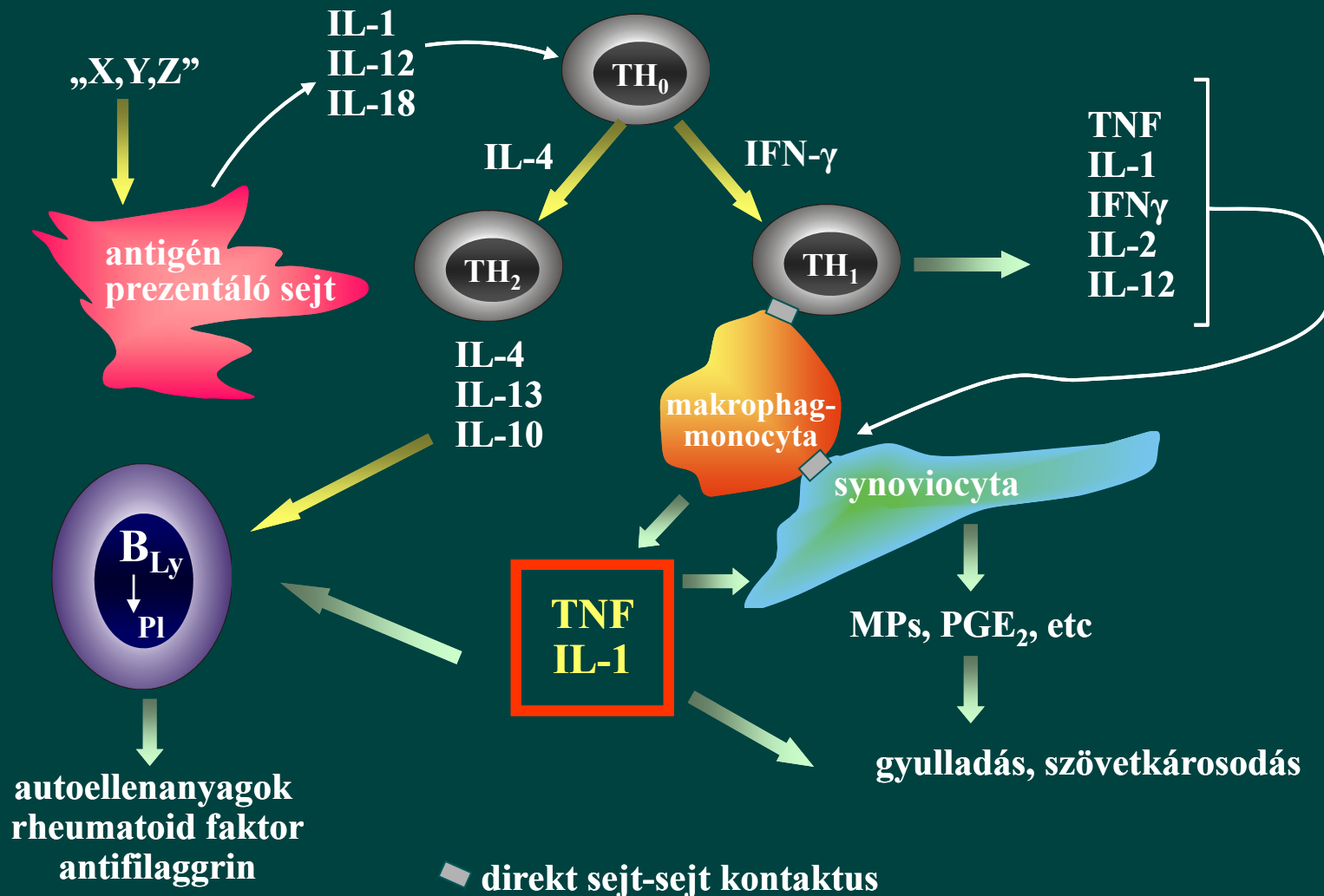
A centrális gyulladásos szakasz történései RA-ban

Lymphocya adhézió és migráció a postkapilláris venulákban (homing)

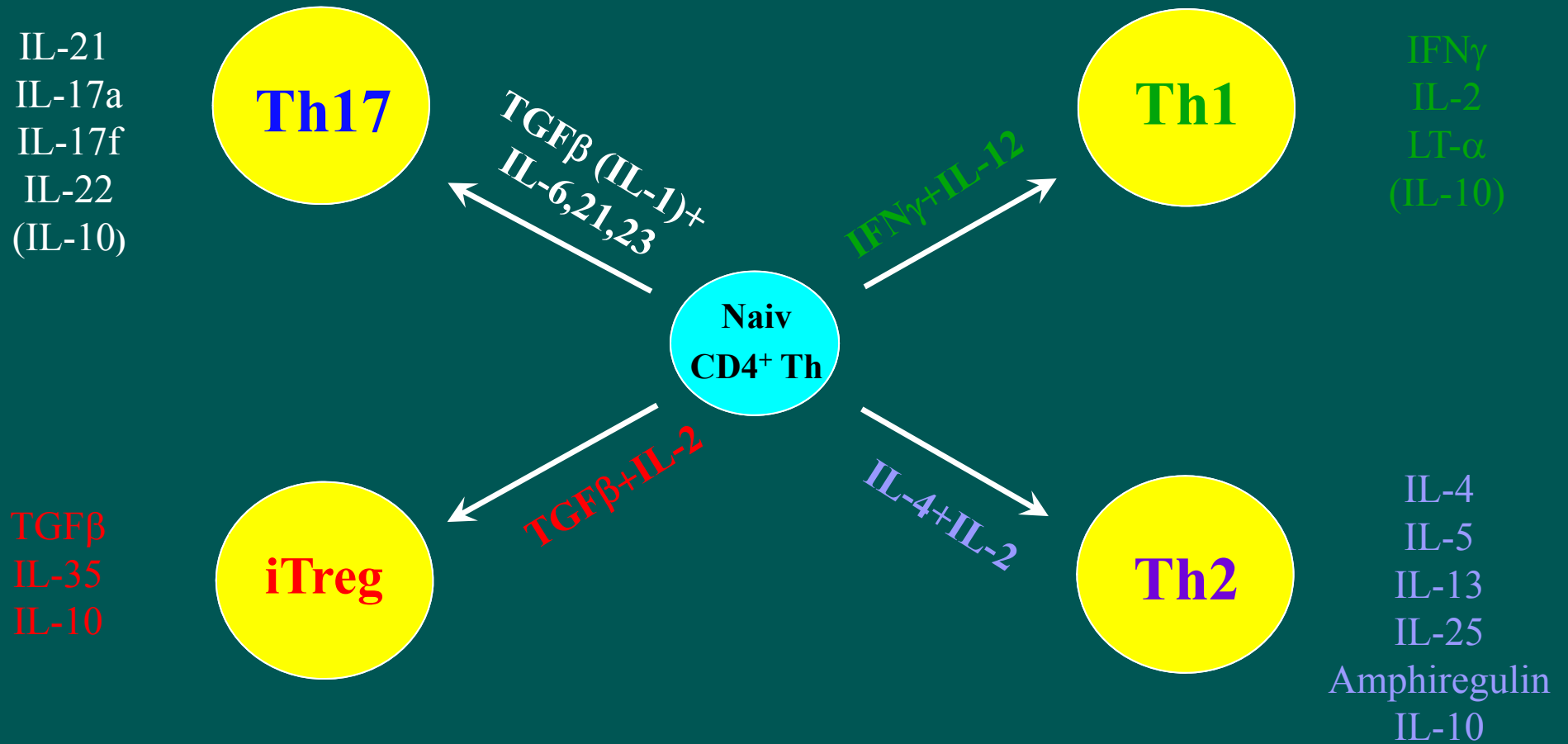


A centrális gyulladós szakasz történései RA-ban a synoviális membránon

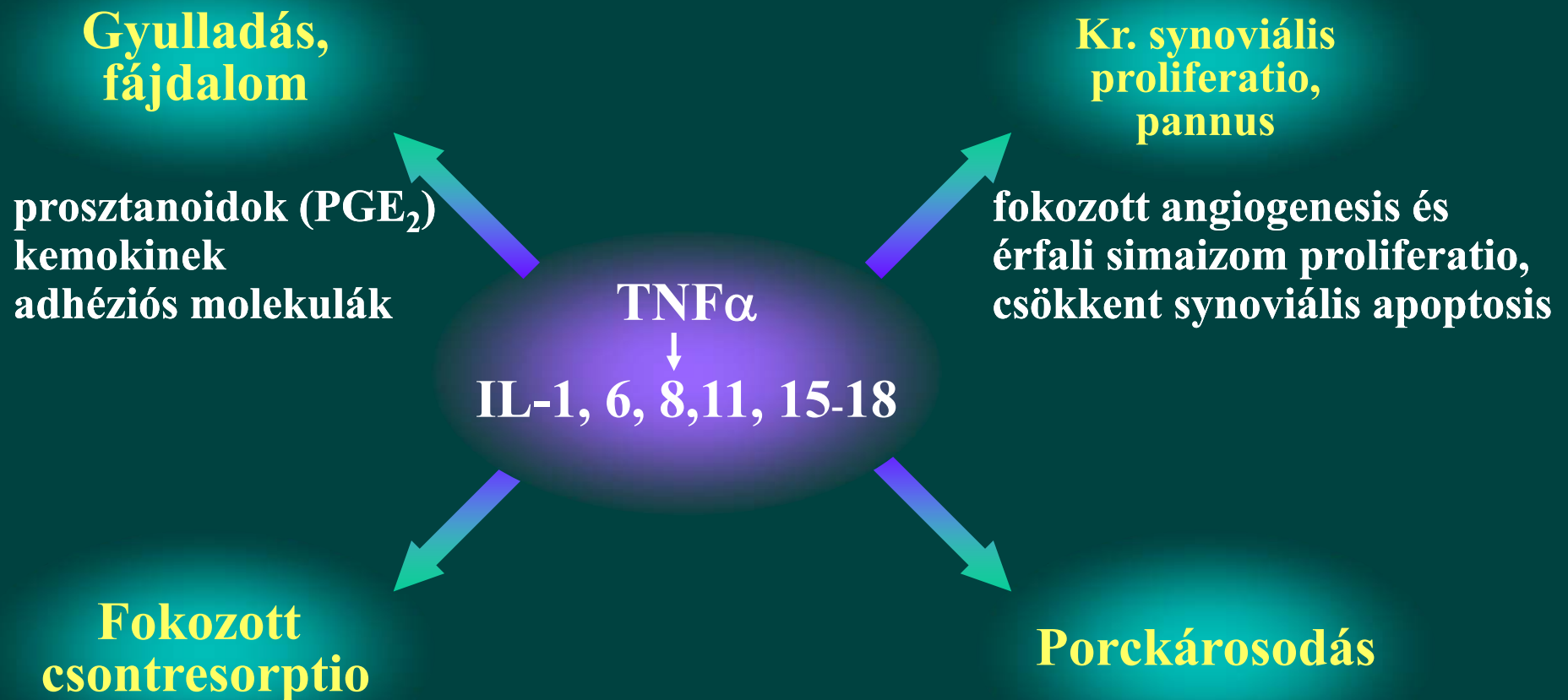
Az aktivált Th-sejtek szerepe a celluláris (Th₁) és humorális (Th₂) immunválasz elindításában



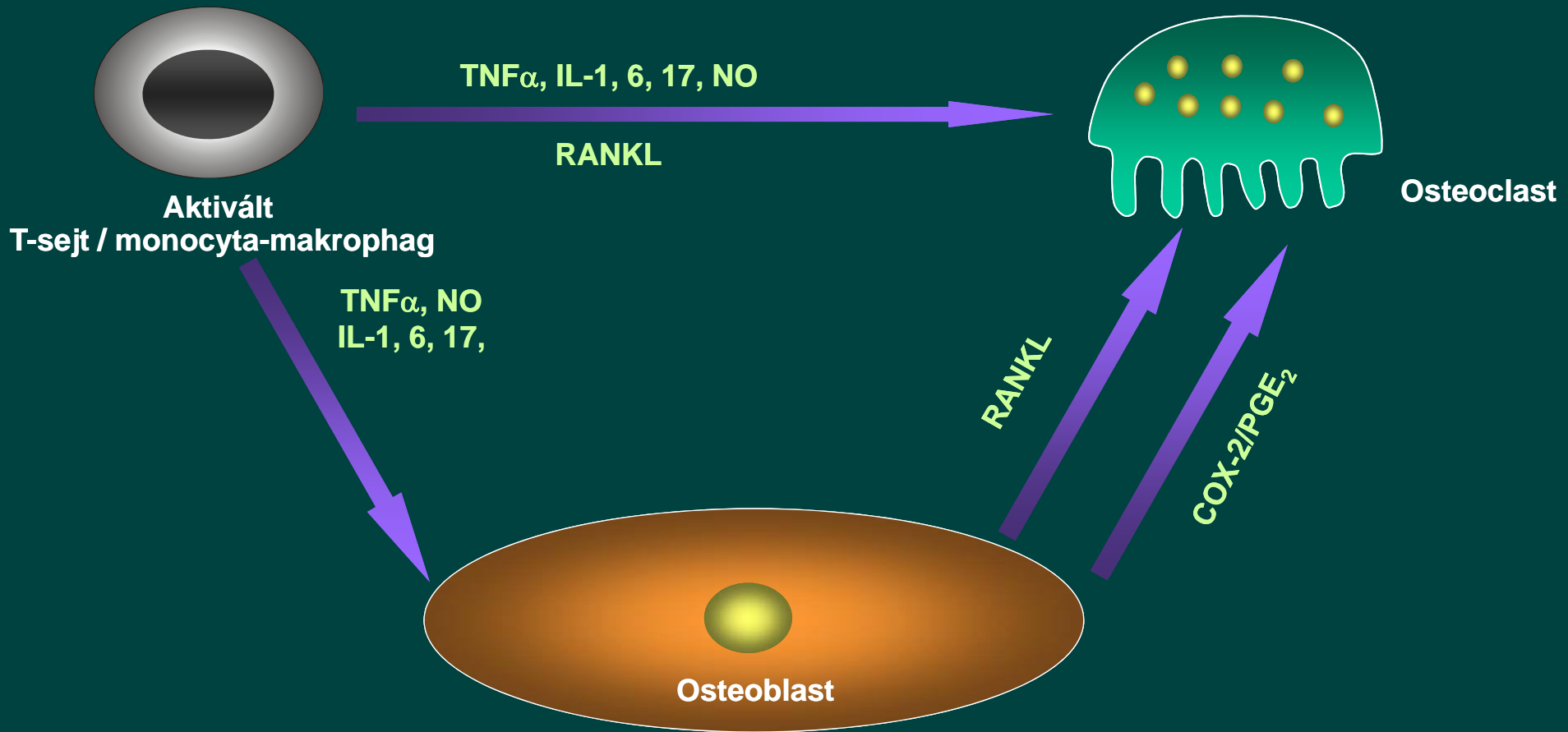
CD4⁺ Th-sejtek szerepe és citokin szabályozás RA-ban



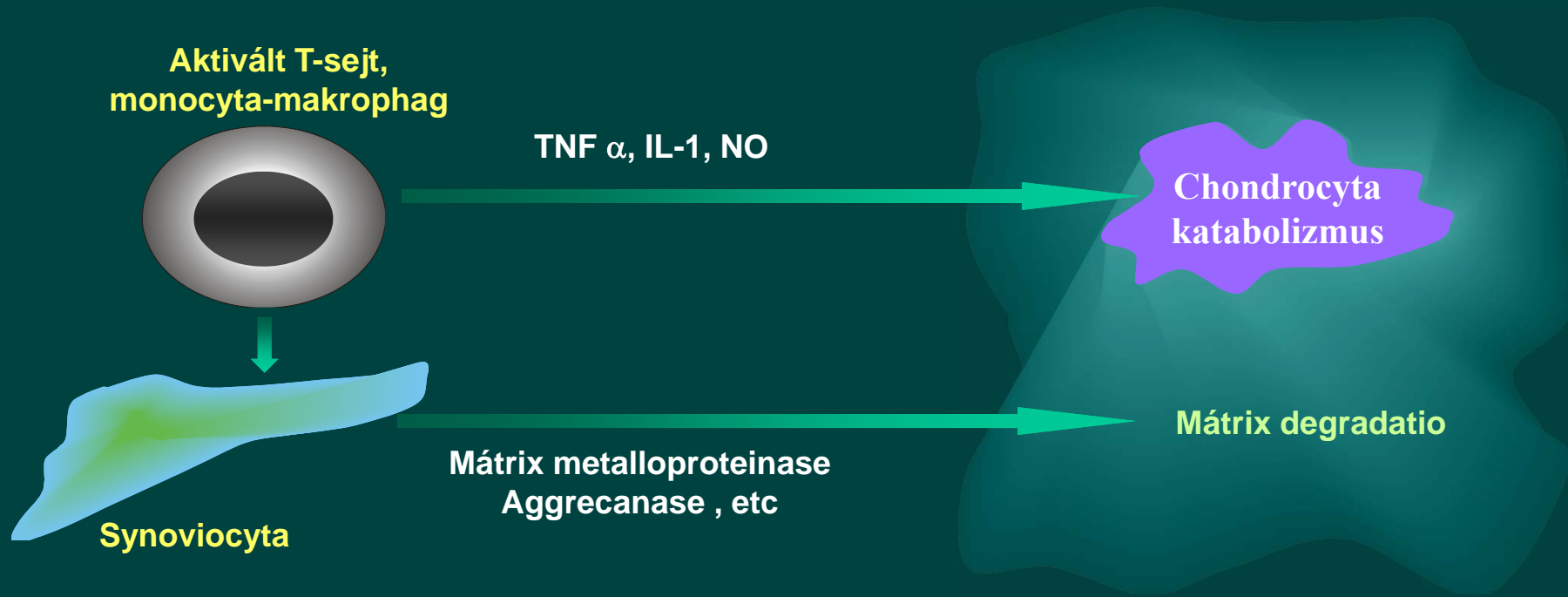
A TNF α központi szerepe a gyulladásban és a szövetkárosodásban RA-ban



Az aktivált T-sejtek és monocyták-makrophagok csontkárosító hatása RA-ban



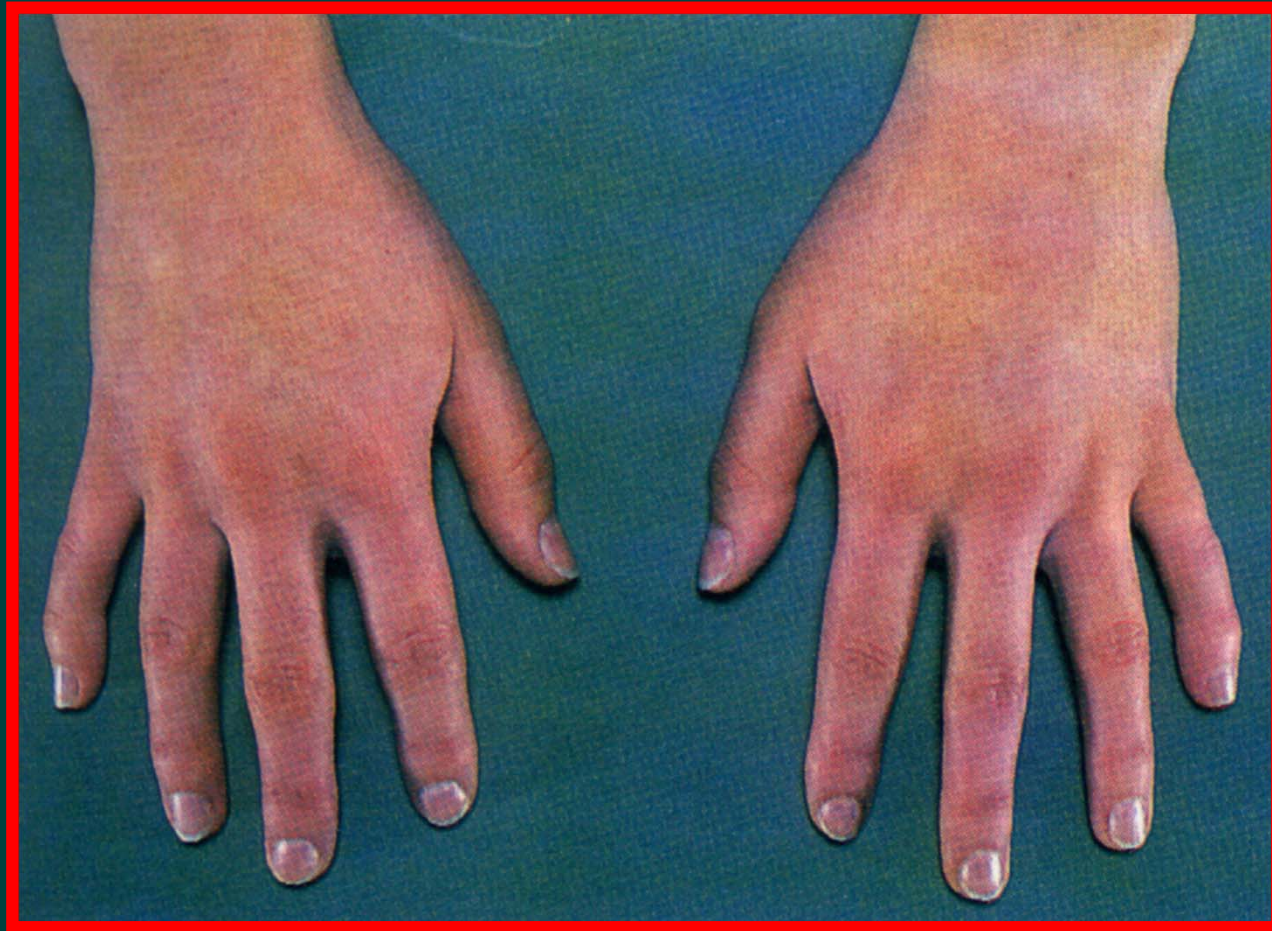
Az aktivált T-sejtek, monocyták-makrophagok és a synoviocyták porckárosító hatása RA-ban



A rheumatoid arthritis elleni hatékony fellépés eszközei

- Az etiopathogenezis minél mélyebb megismerése
- Korai fázisban történő diagnosztika (prognosztika)
- Időben elkezdett, erélyes és célzott gyógyszeres terápia, biológiai szerek alkalmazása

Szimmetrikus kéz kisízületi duzzanat kezdődő RA-ban



Hattyúnyak (II-IV.ujj) és gomblyuk (V.ujj) deformitás a kézen régóta fennálló RA-ban



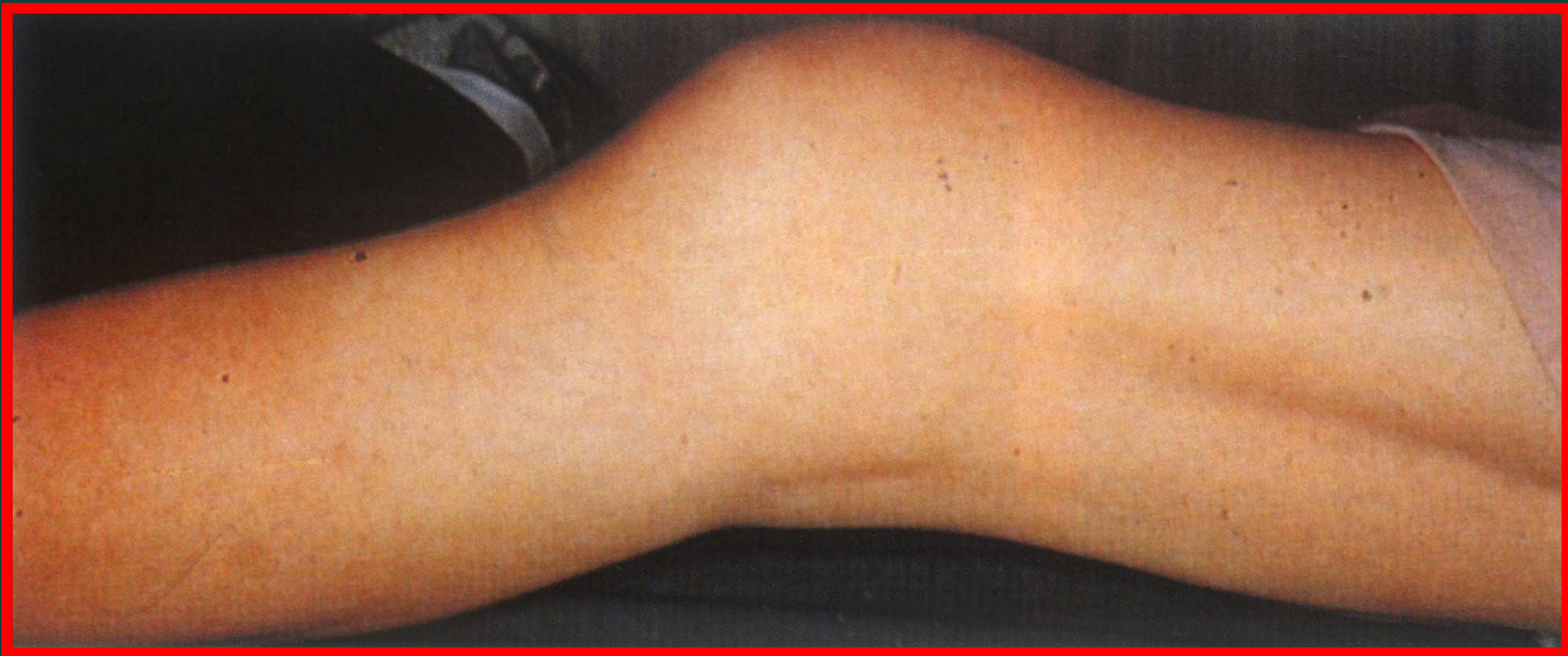
RA-s kézelváltozások terminális képe



Lábdeformitás előrehaladott RA-ban



Térdízületi synovitis kezdődő RA-ban



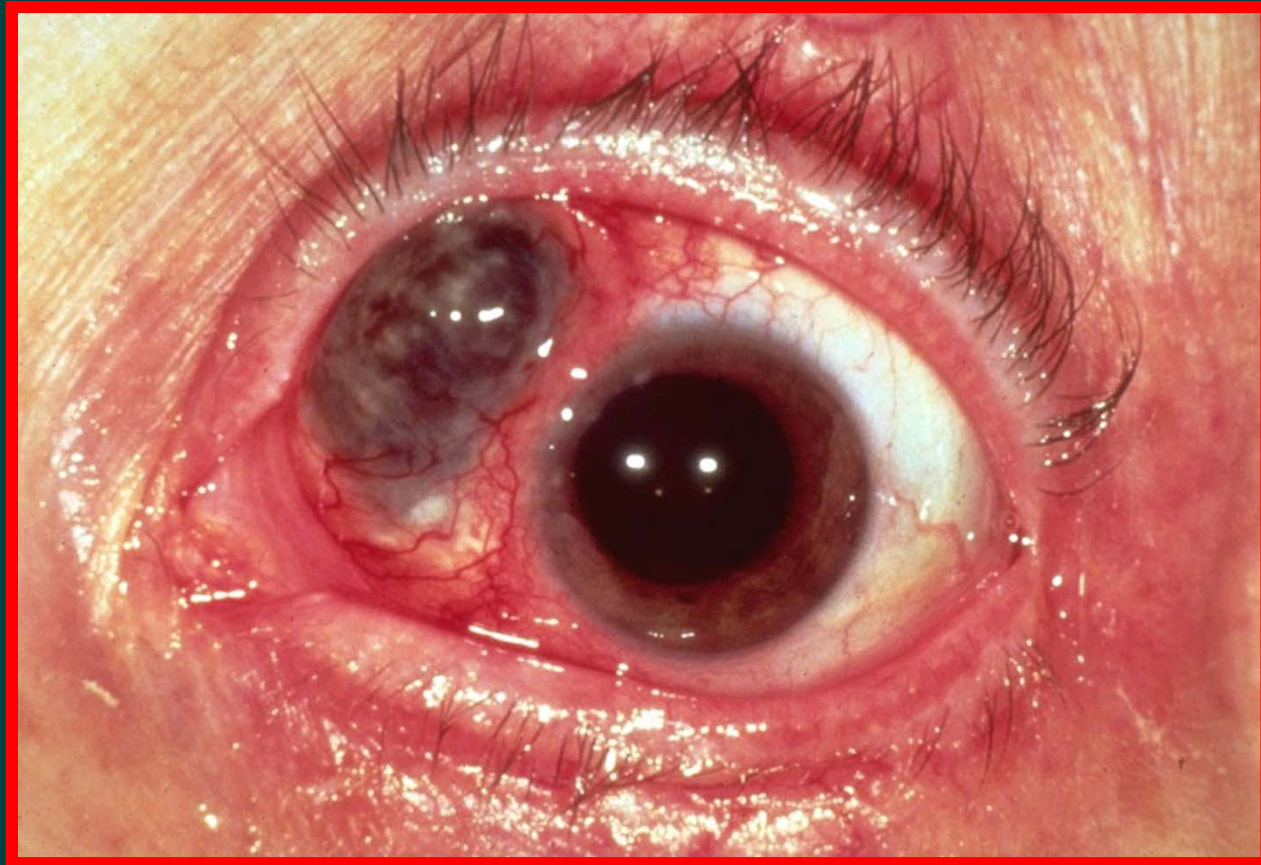
Könyökízületi contractura és rheumatoid (Meynet) csomó RA-ban



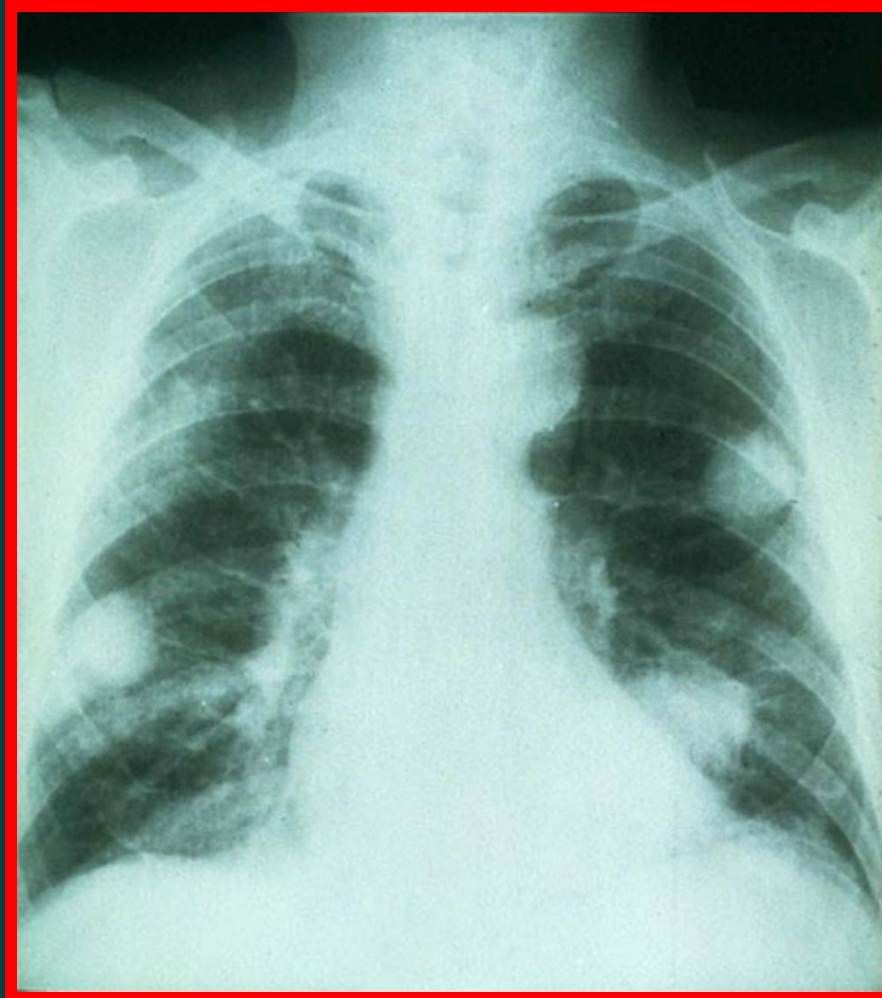
Rheumatoid vasculitis gangraenával a kézujjakon



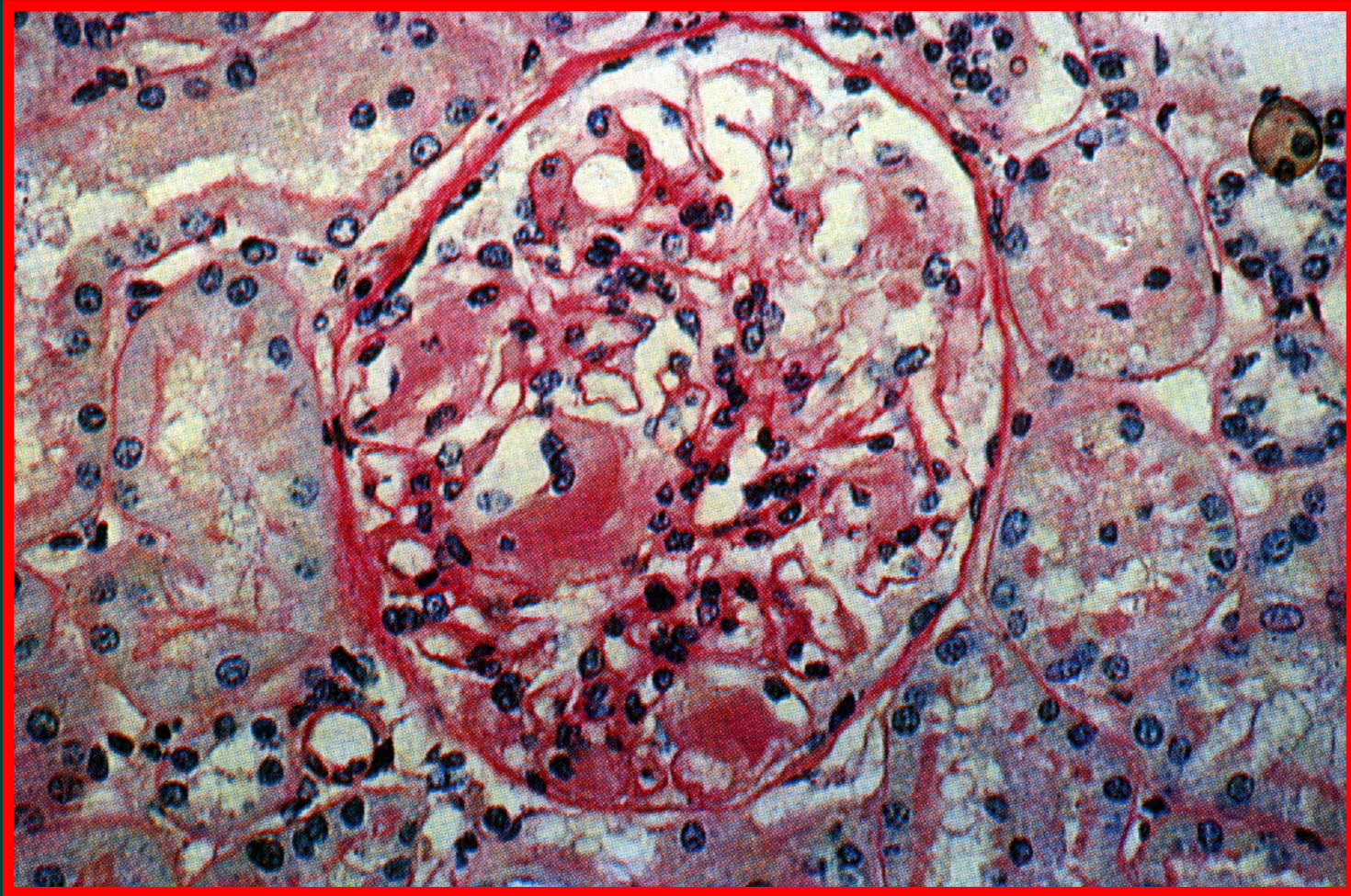
Scleromalacia perforans herniation RA-ban



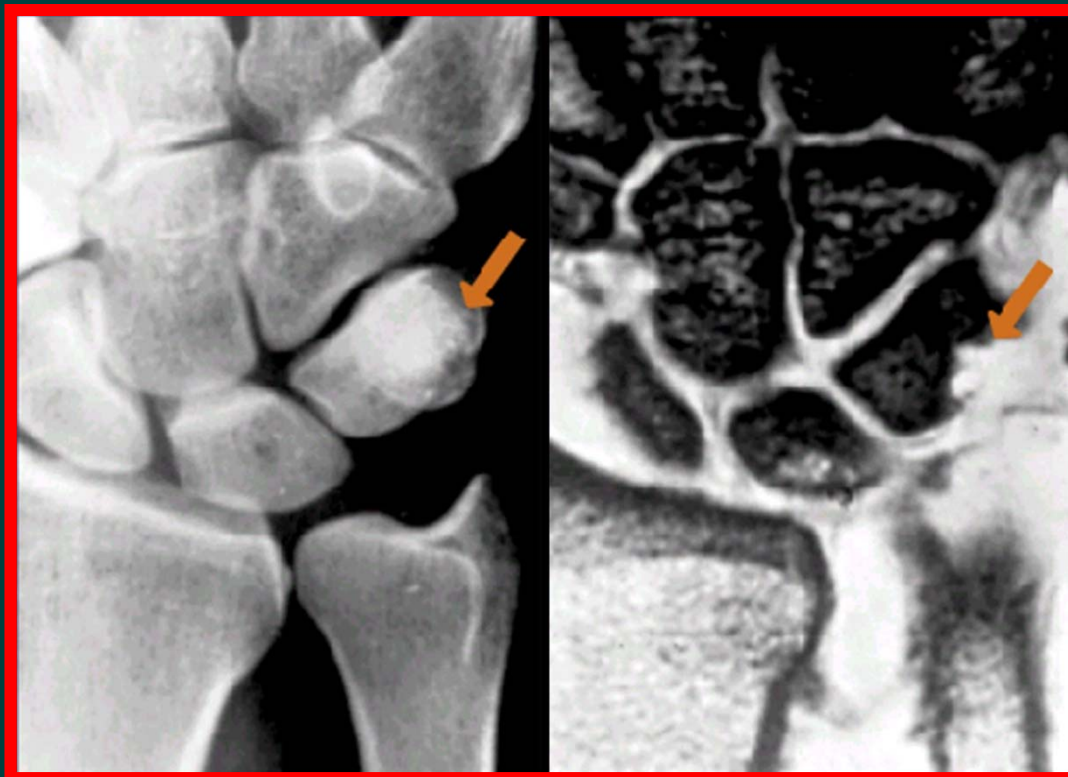
Rheumatoid csomók és diffúz interstitialis fibrosis a tüdőben bilaterálisan



Renális amyloidosis RA-ban



Juxtaarticularis osteopenia és kezdődő radiocarpalis erosio RA-ban



MR

A rheumatoid arthritis laboratóriumi diagnosztikája

Specifikus autoantitestek (szérum, synoviális folyadék)

- Rheumatoid faktor (IgG elleni IgM típusú antitest)
- Antifilaggrin (antiCCP / ACPA és antivimentin) antitestek
- Antinukleáris faktor (20-25%) és egyéb (pl. anticardiolipin, antimikrosomális ea-k)
- Immunkomplexek

Általános gyulladáshoz laborjelek

- Gyorsult vvt. süllyedés, emelkedett CRP, thrombocytosis, anaemia

A rheumatoid arthritis diagnosztikai kritériumai

(ACR 1987, módosítva 1998)

- 1. Reggeli ízületi merevség (> 1 óra)**
- 2. Három vagy több ízületi régió gyulladása**
- 3. A kéz ízületeinek gyulladása legalább egy régióban**
- 4. Szimmetrikus ízületi gyulladás**
- 5. Rheumatoid csomók**
- 6. Radiológiai elváltozások**
(erosiók, sávós decalcificatio a kézfelvételen)
- 7. Rheumatoid faktor jelenléte a szérumban**

Biztos dg.: legalább négy kritérium

A rheumatoid arthritis elleni hatékony fellépés eszközei

- Az etiopathogenezis minél mélyebb megismerése
- Korai fázisban történő diagnosztika (prognosztika)
- Időben elkezdett, erélyes és célzott gyógyszeres terápia, biológiai szerek alkalmazása

Általános terápiás megfontolások

- **A krónikus, hullámzó folyamatban a korrekt betegfelvilágosítás és betegvezetés meghatározó**
- **A gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezeléseket mindig a betegség aktuális állapotához igazítjuk**
- **Igazolt rossz prognózis (pl. HLA DR) esetén korai agresszív bázisterápiás kezelés szükséges**

Nem-gyógyszeres terápia RA-ban

Pszichés vezetés

Mozgásterápia
Ízületvédelem
Életmód

Radioizotóp
synoviorthesis

Ortopéd-sebészi kezelés

Korai
synovectomy

Lágyrész-
plastikák

Arthroplastikák

A rheumatoid arthritis gyógyszeres kezelése



Nem-szteroidok RA-ban

- **COX-2 enzim inhibitorok (prostaglandin szintézis)**
- **A gyulladáscsökkentés alapgyógyszerei**
- **Gyógyszerválasztásnál egyéni különbségek figyelembe vétele**
- **Egymással, szteroidokkal lehetőleg ne kombináljuk**
- **Elsősorban gastrointestinális (szelektív gátlók!)
hepatikus, renális és vérképzőrendszeri mellékhatások**

Kortikoszteroidok RA-ban

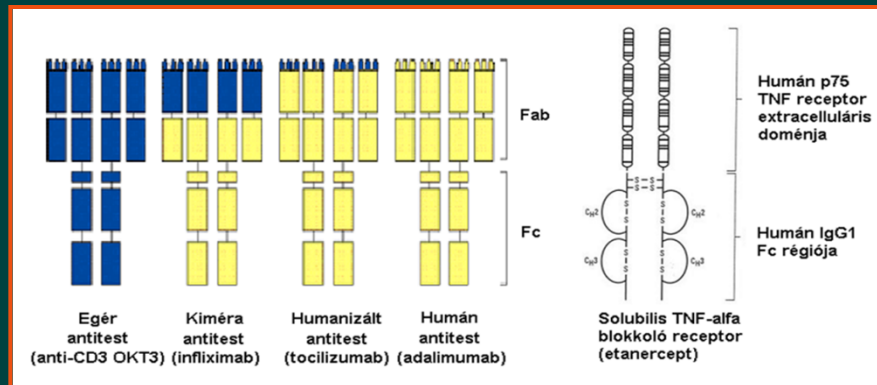
- **Összetett hatás (gyulladásos sejtszám, cytokin-termelés, arachidonsav-képződés)**
- **Lehetőleg lokálisan adjuk és ne szisztémásan**
- **Szisztémás adás csak exacerbatiók esetén, rövid ideig**
- **A kontinuális adásnál a dózis < 5-7,5 mg/nap**
- **Leggyakoribb mellékhatások: ulcus duodeni, hypertonia, diabetes mellitus, osteoporosis, fokozott infékcíóveszély, cataracta, myopathia, pszichés zavarok**

Konvencionális bázisterápiás szerek RA-ban

- **A betegség progresszióját gátolják
(betegségmódosító szerek, DMARDs)**
- **Összetett immunmoduláló hatásmechanizmus
(pl. T-sejt, makrophag, cytokin-termelés)**
- **Leghatékonyabb készítmények:
Methotrexát, Leflunomid**
- **Egyéb készítmények: Sulfasalazin, Azathioprin
Chloroquin, Cyclosporin-A, Cyclofoszfamid**

Biológiai terápia a reumatológiában

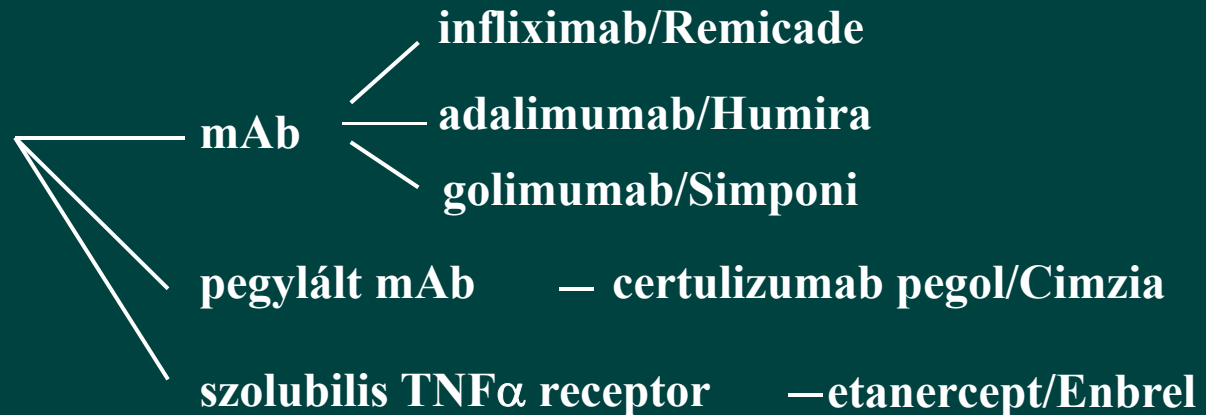
Élő szervezetek által termelt, biotechnológiai úton előállított fehérjemolekulák, melyek a szervezet működésébe a gyulladásos sejtermékek vagy aktivált sejtek immunológiai gátlása révén avatkoznak be



A reumatológiában jelenleg használt biológiai szerek csoportosítása

❖ Citokin gátlók

• TNF α blokkolók



• IL-6 R blokkoló

———— tocilizumab/Roactemra

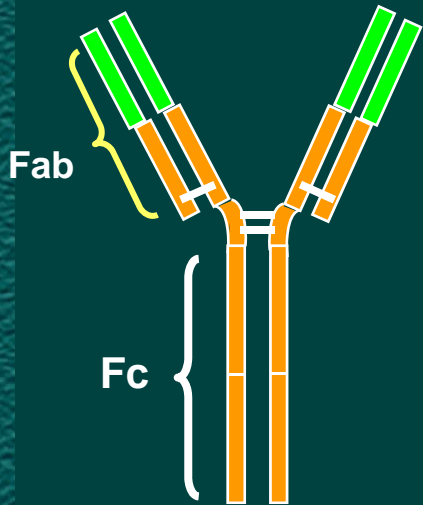
❖ A sejtfelszínen ható molekulák

• T-sejtek ————— abatacept/Orencia

• B-sejtek ————— rituximab/Mabthera

TNF- α gátlók

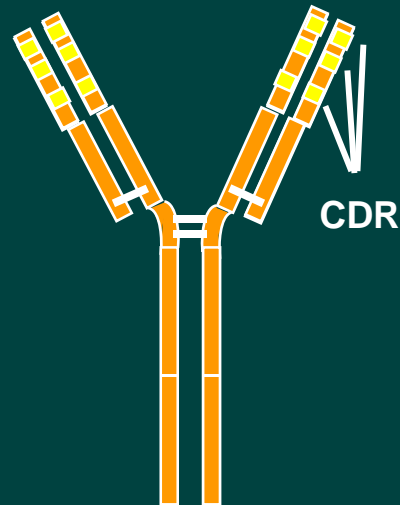
Kiméra monoklonális antitest



75%
Humán

Infliximab
Remicade®

Humán antitest

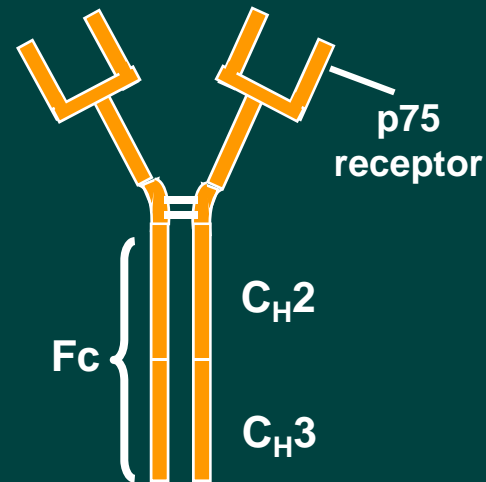


100%
Humán

Adalimumab
Humira®

Golimumab
Simponi®

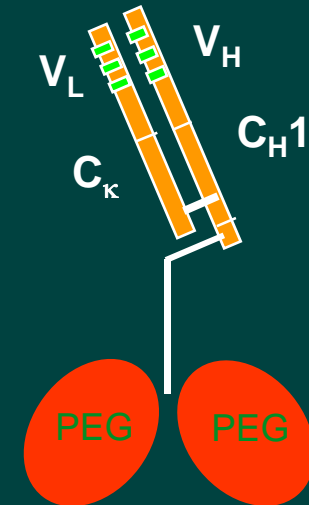
Humán rekombináns receptor / Fc fúziós protein



100%
Humán

Etanercept
Enbrel®

Pegylált humanizált Fab' fragmentum



95%
Humán

Certolizumab
pegol
Cimzia®

■ Egér
■ Humán

CDR = Complementarity-determining region
PEG = Polyethylene glycol

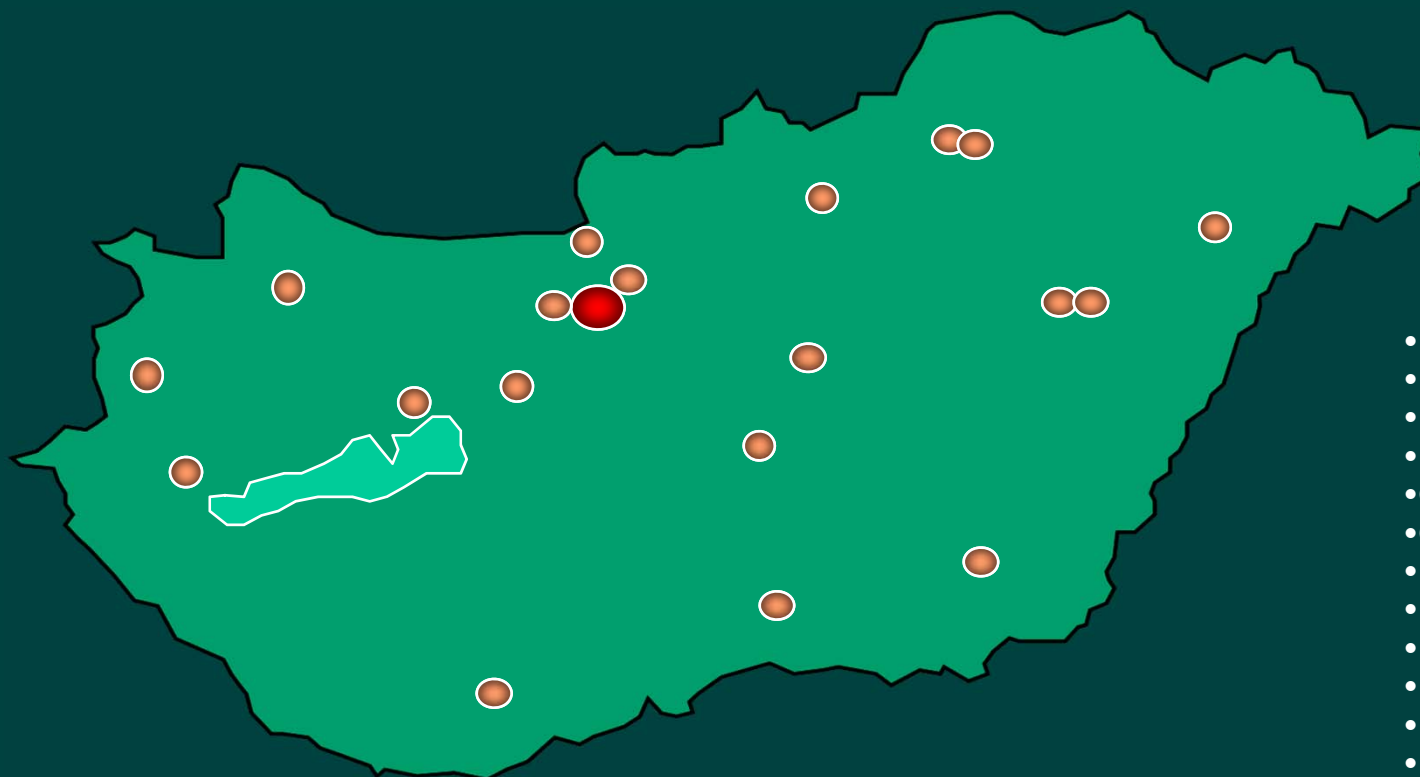
A Magyarországon forgalomban lévő TNF- α -gátlók legfontosabb jellemzői

	Etanercept (Enbrel)	Infliximab (Remicade)	Adalimumab (Humira)	Golimumab (Simponi)	Certulizumab pegol (Cimzia)
Szerkezet	szolúbilis TNF- α receptor+ IgG ₁ humán rekombináns fúziós protein	egér+humán kíméra anti-TNF- α monoklonális antitest	humán anti-TNF- α monoklonális antitest	humán IgG1 anti-TNF- α monoklonális antitest	humanizált anti-TNF- α monoklonális antitest pegilált Fab' része
Féléletidő	4,8 nap	9,5 nap	12-14 nap	12 nap	14 nap
Adagolás	25 mg heti kétszer vagy 50 mg heti egyszer sc. injekció	3-5 mg/ttkg iv. infúzió 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente	40 mg kéthetente egyszer sc. injekció	50 mg havonta egyszer sc. injekció	200 mg kéthetente egyszer (első három alkalommal 2x200 mg) sc. injekció
Indikáció	RA, SpA, arthritis psoriatica, psoriasis, JIA	RA, SpA, arthritis psoriatica, psoriasis, Crohn betegség, colitis ulcerosa	RA, SpA, arthritis psoriatica, psoriasis, JIA, Crohn betegség, colitis ulcerosa	RA, SpA, arthritis psoriatica, colitis ulcerosa	RA

A Magyarországon regisztrált fontosabb reumatológiai indikációjú, nem TNF- α -gátló biológiai terápiás szerek főbb jellemzői

	Canakinumab (Ilaris)	Tocilizumab (RoActemra)	Rituximab (Mabthera)	Abatacept (Orencia)	Belimumab (Benlysta)
Szerkezet	Humán IL-1 β -ellenes monoklonális antitest	IL-6 receptor elleni humanizált antitest	Egér+humán kiméra CD20 + B-sejt elleni monoklonális antitest	Rekombináns humán CTLA-4+IgG1 fúziós protein	Humán BAFF (BLys)-ellenes monoklonális antitest
Féléletidő	23-26 nap	14 nap	5-19 nap	13-17 nap	Kb. 19 nap
Adagolás	150 mg sc. nyolc-hetente	8-10 mg/ttkg infúzió kéthetente	2x1000 mg infúzió kéthetes intervallummal	8-12 mg/ttkg infúzió a 0. 2. 4. héten, majd négyhetente	10 mg/ttkg infúzió, eleinte kéthetente, majd a 4. dózistól négyhetente
Indikáció	Köszvény, CAPS	RA, JIA,	TNF- α -gátlóra refrakter RA	RA, JIA	Autoantitest pozitív, aktív SLE

Arthritis centrumhálózat Magyarországon



Országos Felnőtt és Gyermekreumatológiai Arthritis Központ (ORFI)

- Budapest (2)
- Debrecen (2)
- Eger
- Esztergom
- Győr
- Gyula
- Hévíz
- Kecskemét
- Kistarcsa
- Miskolc (2)
- Nyíregyháza
- Pécs
- Szeged
- Székesfehérvár
- Szolnok
- Szombathely
- Veszprém



Pierre Auguste Renoir



Pierre Auguste Renoir