

Egészségügyi szakmai irányelv –

**A reumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az
EULAR 2016-os ajánlása alapján**

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002056
Megjelenés dátuma:	2018. 05. 22.
Érvényesség időtartama:	2018.05.22. – 2021.05.01.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye	Egészségügyi Közlöny
Nyomtatott verzió:	
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aek.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	4
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	13
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	13
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	14
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	14
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	14
IX. IRODALOM	15
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	19
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja	19
2. Irodalomkeresés, szelekció	19
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	19
4. Ajánlások kialakításának módszere	19
5. Véleményezés módszere	20
6. Független szakértői véleményezés módszere	20
XI. MELLÉKLET	20
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	20

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Reumatológia Tagozat

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

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Háziorvostan Tagozat

Dr. Szabó János; háziorvos, tagozatvezető, véleményező

2. Mozgásterápia, fizioterápia Tagozat

Horváth Mónika, gyógytornász, tagozatvezető, véleményező

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

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői 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:

Rheumatoid arthritis

Ellátási folyamat szakasza(i):

Diagnosztika, terápia

Érintett ellátottak köre:

a felnőtt lakosságban előforduló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek

Érintett ellátók köre

Szakterület:

1400 reumatológia,
6301 háziorvosi ellátás,
1402 fizioterápia,
5700 fizioterápia-gyógytorna

Egyéb specifikáció:

Nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

Rheumatoid arthritis: Autoimmun patomechanizmusú krónikus progresszív sokízületi 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

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

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

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 2016-os ajánlása alapján

I. táblázat: A bizonyítékok szintjei, az ajánlás fokozata, a szavazás eredménye és az egyetértés foka az egyes átfogó elvek (A-D) és terápiás ajánlásponatok (1-12) vonatkozásában

Átfogó elvek és ajánlásponatok	A bizonyítékok szintjei	Ajánlás fokozata	Szavazás eredménye (%)	A szakértők egyetértése (0-10)*
A	nem elérhető	nem elérhető	100	9,9
B	nem elérhető	nem elérhető	100	9,9
C	nem elérhető	nem elérhető	100	9,8
D	nem elérhető	nem elérhető	98	9,7
1.	1.a.	A	96	9,9
2.	1.a.	A	91	9,6
3.	2.b.	---	100	9,5
4.	1.a.	A	71	9,8
5.	1.a.	A	85	9,0
6.	1.a.	A	98	8,7
7.	5.	D	94	8,5
8.	1.b. 5	A D	96	9,0
9.	1.a 1.b.	A A	96	9,2
10.	1.a 5	A D	71	9,1
11.	2.b	B	86	9,0
12.	4	C	86	8,5

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

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) 2016-ban született, és

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

2017-ben publikált ajánlása alapján készült, melyben a munkacsoport tagjaként a szerző is részt vett. Az anyag négy átfogó elvet és 12 ajánlaspontot tartalmaz. Az átfogó elvek közül kiemelendő, hogy a RA-es betegek joga van a leghatékonyabb ellátáshoz, melynek a reumatológus és a beteg közös döntésén kell alapulnia, és gazdasági szempontokat is figyelembe kell vennie. Az egymást logikai egységben követő terápiás ajánlaspontok a terápiás célt, vagyis a remisszió vagy az alacsony betegségaktivitás elérését kitűző treat to target (T2T) koncepción 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 gyógyszer-csökkentéssel 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 methotrexatot (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 másik csDMARD stratégiát, azok jelenlétében biológiai (bDMARD) vagy Janus-kináz (JAK)-gátló célzott szintetikus (tsDMARD) terápiát jelent, MTX együtt adásával. A jelen gyakorlat szerint prioritást élvező biológiai gyógyszerek között a forgalomban lévő originátor molekulákat (a rituximab kivételével) egyenrangúként kezeljük. A biológiai naiv új beteg kezelése az EMA által regisztrált biohasonló molekulákkal is megkezdhető, de a betegség sokfélesége miatt a biológiai gyógyszerek diverzitását fenn kell tartani. A II. fázis eredménytelensége után másik bDMARD- vagy tsDMARD-terápia indítása javasolt (III. fázis). Tartós remisszió esetén glukokortikoid-mentes betegekben 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.

Fontos alapelv, hogy eredményes kezelés semmilyen nem orvosi indokkal nem szakítható meg, a bevált gyógyszer sem biohasonló, sem más molekulával nem cserélhető fel. Az irányelvben megfogalmazott stratégia mindennapi alkalmazása a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel a lehető legnagyobb hatékonyságot tudja biztosítani a hazai RA-es betegek kezelésekor.

A rheumatoid arthritis 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 meggátolására alig gondolhattunk. A gyógyszerek tünetektől függő, egymás utáni fokozatos használatát tükröző piramiselv 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 methotrexat (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 időkből a RA terápiás palettája a biológiai originális (boDMARD) készítmények biológiai hasonló (bsDMARD, biosimilerek) változatainak megjelenésével, valamint a célzott szintetikus (targeted synthetic, tsDMARD) betegségmódosító kis molekulák, vagyis a JAK- (Janus-kináz-) gátlók európai regisztrációjával bővült [7]. A korai hatékony kezelést segítik a 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 fémjeléz [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 (XI. melléklet 1.5. pont). Mai gondolkodásunk szerint a 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 hosszú távú egészségfüggő életminőség biztosítását is lehetővé tudja tenni (1. ábra).

Az arthritisek gyógyszeres kezelésével foglalkozó utolsó hazai ajánlás 2015-ben látott napvilágot [12]. Jelen irányelv kizárólag a 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

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

EULAR ez irányú nemrég publikált 2016-os ajánlását vettük alapul [13], a főszerkesztő és a kiadó engedélyét megkérve. Az azt kidolgozó munkacsoport (task force) 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-n alapuló EULAR Standardised Operating Procedures) szerint, és kizárólag a legfrissebb tudományos bizonyítékok alapján készült [14]. Ezt szolgálták a kidolgozáskor a szisztematikus irodalomkutatás evidence-based megállapításait bemutató bevezető előadások [15-17], 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.

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:**

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma által kiadott, hivatalos hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

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

A vezető helyre pozicionált átfogó elv a RA-ben szenvedő betegek legmagasabb szintű ellátáshoz (best care) való jogát rögzíti [18]. Ebbe nemcsak 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

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

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.

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.

C. A RA-es 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.

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

A RA a munkából való kiesés, a rokkantság és a korai nyugdíjazás miatt komoly indirekt költségvesztést jelent az egyénnek, a családnak és a társadalomnak [19]. 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 [20], valamint a komorbiditások és a társuló magasabb mortalitás csökkentése révén valósul meg. A RA terápiájának költség-haszon elemzésekor meghatározó, hogy a drága biológiai és egyéb gyógyszereket milyen hatékonysággal és mennyi ideig adjuk a betegnek. 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 dózísát csökkenteni, vagy a kezelési intervallumokat növelni.

Terápiás ajánlaspontok

A megfogalmazott 12 ajánlás logikai sorrendben követi egymást. A 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 figyelembevételére, a gyógyszer-cégek ez irányú anyagaira, valamint publikált EULAR-ajánlásokra és hazai összefoglalókra utalunk [12, 15, 21,22].

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, de közfinanszírozás híján egyelőre csak egyedi méltányosság alapján rendelhetőek. Ez utóbbi csoportba tartoznak a tsDMARD-ok közé sorolt JAK-gátló molekulák. 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 némenklatúra szerinti felsorolását az II. táblázat tartalmazza.

Ajánlás 1**A DMARD-terápiát a 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

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

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-re. A DMARD-terápia megkezdése legtöbbször nem függ a betegség pillanatnyi aktivitásától.

Ajánlás 2

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 fogalmán 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 gyulladásmentes aktivitási klinikai indexek különböző vágáspontjait használjuk (ld. XI. melléklet 1.5. pont). A 2016-os EULAR terápiás ajánlás a remisszió definíciójára a 2011-es ACR/EULAR- ajánlást fogadja el, mely lehet index-alapú vagy Boole-i dichotom 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. interleukin [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 képalkotóalapú remisszió bevezetése sem szakmailag, sem gazdaságilag nem indokolt, ahogy a remisszió összetett biomarker-alapú megközelítése sem [33-37].

Ajánlás 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. „---”

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. a MTX dózisének 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 féléves intervallumban a célt nem értük el, de ahhoz nagyon közel kerültünk, és reális esély kínálkozik a megvalósításra, egy-két hétig még várhatunk a gyógyszercserével.

Ajánlás 4

A MTX az első terápiás stratégia kötelező eleme. „A”

Szakirodalmi adatok, illetve az ezeken alapuló európai és tengerentúli ajánlás alapján egyaránt ma a MTX a RA kezelésének alapmolekulája. Mindezt hatékonysága, relatív biztonságossága és alacsony költségei indokolják [4]. Az adagolást gyorsan kell emelni, a szükséges 25-30 mg/hét 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. A 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 a MTX-komorbiditást és mortalitást csökkentő hatását is leírták [41]. Természetesen a potenciális mellékhatások miatt nem minden betegnél lehetséges ezen összdózis elérése. Ha a MTX- monoterápiát, különösen kezdetben, előnyben részesítjük is, a

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

kombinációs csDMARD-terápiát nem vetjük el, annak ellenére, hogy az általában nem mutat szuperioritást a monoterápiával szemben, és a mellékhatások számát is növelheti [17, 42, 43]. A kombináció legtöbbször a MTX sulfasalazinnal (SSZ) vagy/és chloroquinnal/hydroxychloroquinnal való együtt adását jelenti, a 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].

Ajánlás 5

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 gastrointestinalis 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 dózissal emelve), mely a LEF-fel szemben terheesség 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-ben [49, 50].

Ajánlás 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. „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 ahelyett, 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 a 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.

Ajánlás 7

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 útirányt 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), valamint a korai eróziók meglétét [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.

Ajánlás 8

Amennyiben az első csDMARD-stratégiával nem érjük el a terápiás célt, rossz prognosztikai faktorok megléte esetén bDMARD vagy tsDMARD hozzáadása javasolt; a jelenlegi gyakorlat szerint bDMARD-dal kezdünk. „A”, „D”

A konvencionális DMARD-ok eredménytelensége és rossz prognosztikai faktorok együttesen a leghatékonyabb terápia (bDMARD vagy tsDMARD) hozzáadását indokolják. A jelenlegi állásfoglalások a betegség kimenetele szempontjából nem rangsorolják a különböző vagy ugyanazon hatásmechanizmussal bíró biológiai

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

gyógyszereket, azokat egyenrangúnak tekintik [13, 15-17, 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 (melyet más IL-6-útvonalat gátló molekulák követnek majd a közeljövőben), és 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 indokoltá [60]. A nagy fehérjemolekulát 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 együtt adását sem szakmai, sem gazdasági szempontok jelenleg nem támasztják alá [13, 56]. További jövőbeli vizsgálatok szükségesek az indukciós biológiai terápia hasznának megítéléséről, amikor korán adott, majd abbahagyott biológiai gyógyszer hatását a csDMARD-ok folyamatos adásával kísérreljük meg fenntartani [61,62].

A tsDMARD-csoportba tartozó JAK-gátló baricitinib- és tofacitinib-molekulákat az EMA nemrég regisztrálta. Ezek a kis molekulájú, kémiai (nem biológiai) szerek per os alkalmazandóak. A JAK-gátlókat az EULAR 2016-os ajánlása a biológiai szerekkel egyenrangúként kezelte [13, 63], egyes további, megerősítésre váró vizsgálati eredmények szerint hatásuk azokét meg is haladhatja [64]. A jelenlegi európai gyakorlat szerint rossz prognosztikai faktorok és egy csDMARD-terápia kudarc esetén elsőként biológiai terápiát és nem JAK-gátlót adunk, amit a biológiai szerekkel szerzett évtizedes kedvező tapasztalatok és hosszú távú regiszteradatok támasztanak alá. A fenti ajánlás az EMA és ezáltal a hazai hatóságok által jelenleg regisztrált valamennyi érintett gyógyszerre vonatkozik, függetlenül attól, hogy a JAK-gátlók és egyes biohasonló készítmények hazai finanszírozása még nem történt meg.

Ajánlás 9

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 hatékonyságát növelik, a kombináció eredményesebb, mint a bDMARD-monoterápia. Az újabb eredmények emellett szólnak tocilizumab esetén is [65-67]. A tsDMARD-ok közül a baricitinib konvencionális DMARD-okkal való kombinációja, ha klinikailag nem is, de strukturálisan jobb eredményt adott [68]. A kombináció tehát ezen két szer esetén is kötelező. A MTX-tal 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]. A 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 vagy a JAK-gátlók preferálandóak.

Ajánlás 10

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

Az ajánlások 8. pontját és a jelen hazai gyakorlatot figyelembe véve valamelyik bDMARD-molekula, elsősorban egy TNF-inhibitor primer vagy szekunder hatástalanságából indulhatunk ki. Egy TNF-gátló eredménytelensége után második TNF-gátlóval vagy más hatásmechanizmusú molekulával próbálkozhatunk, nagyjából hasonló eséllyel [73-76]. A második TNF-gátló természetesen nem lehet az eredménytelen molekulával 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 a tocilizumab (és más IL-6-útvonal-blokkolók), az abatacept, és a másodvonalban már adható rituximab, valamint a JAK-gátló molekulák.

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

Amennyiben az elsőként adott biológiai készítmény nem TNF-inhibitor biológiai szer (tocilizumab vagy abatacept) volt, ezek eredménytelensége után természetesen adható TNF-gátló, annak ellenére, hogy erről a helyzetről nincs túl sok tapasztalatunk. Ahogy arról sem, hogy több interleukin-útvonalgátló molekula megjelenésével a jelenleg egyeduralgó toczilizumab esetleges eredménytelensége esetén adható-e másik IL-6 vagy IL-6R-gátló?

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 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. A 2016-os EULAR-ajánlás is leszögezi, hogy hatékony biológiai gyógyszert nem orvosi okok miatt nem szabad másira lecserélni (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 naiv betegek kezelésére korlátozódhat.

Ajánlás 11

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

Ez a nagyon fontos ajánlás azzal foglalkozik, hogy a sikeres biológiai terápia csökkentésének milyen feltételei vannak, és hogyan valósítható meg. A kérdés akkor jön szóba, ha a beteg az esetlegesen használt GK elhagyása után is tartós remisszióban van, tehát a kompozit 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 teljes elhagyása ma még nem igazán megvalósítható, mivel az esetek jelentős része a RA fellángolásához vezet, és bár a terápia újrakezdése sikeres lehet, de a kezeléssel elért korábbi jó állapot visszanyerése nem garantált [77-79]. 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 maradót háttérterápia miatt segítheti a bDMARD-leépítést, a bDMARD-monoterápia esetében ez jóval nehezebbnek tűnik. Hangsúlyozandó, hogy a bDMARD- csökkentés (mint a terápia többi része) kizárólag a beteggel mint partnerrel történő megbeszélés és közös döntés alapján, kellő megfontolással mehet csak végbe. A JAK-gátló szerek várható elterjedésével a jövőben ezen gyógyszerek csökkentésének lehetőségével is foglalkozni kell majd.

Ajánlás 12

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

A beteg tartós remissziója vagy az előző pontban részletezett biológiai terápia-csökkentés 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.

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)

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,

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

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 megbízást. 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 önszervező betegklubok foglalkozásai segítik. Ezek részben a rheumatoid arthritissről, 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

- I. táblázat: A bizonyítékok szintjei, az ajánlás fokozata, a szavazás eredménye és az egyetértés foka az egyes átfogó elvek (A-D) és terápiás ajánláspontok (1-12) vonatkozásában
- II. táblázat: Az irányelvben szereplő DMARD-készítmények némenklatúra szerinti felsorolása

Algoritmusok

1. ábra: Terápiás célok rheumatoid arthritis kezelése esetén
2. ábra: A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő kezelésének algoritmusai az EULAR 2016-os 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 ($DAS28 < 3,2$), illetve optimális esetben a remisszió ($DAS28 < 2,6$) 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 lejáratá előtt fél évvel kezdődik el. A Reumatológia Tagozat vezetője 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, K. R., Healey, L. A.: Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990, 17, Suppl 25, 4-7.
2. McCarty, D. J.: Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol* 1990, 17, 1117-1118.
3. Smolen, J. S., van der Heijde, D., Machold, K. P., et al.: Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 3-5.
4. Visser, K., van der Heijde, D.: Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009, 68, 1094-1099.
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, J. S., Aletaha, D., McInnes, I. B.: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016, 388, 2023-2038.
8. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., IIIrd, 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, J. S., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., 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, D. T., Smolen, J. S., 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, R. M., 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. Hodinka, L., Bálint, P., Bender, T. és mtsai: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Magy Reumatol* 2015, 56, 4-24.
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: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017, 0, 1-18. doi: 10.1138/annrheum-dis-2016-210715.
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. Ramiro, S., Sepriano, A., Chatzidionysiou K, et al: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>
16. Nam, J. L., Takase-Minegishi, K., Ramiro, S., et al.: Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. 2017;0:1-6. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210713. 1.
17. Chatzidionysiou, K. SLR on csDMARDs to inform the EULAR RA management task force 2016. *Ann Rheum Dis* 2016. In press.
18. Stoffer, M. A., Smolen, J. S., 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. Schoels, M., Wong, J., Scott, D. L., et al.: Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 995-1003.
20. Feldman, D. E., Bernatsky, S., Houde, M., et al.: Early consultation with a rheumatologist for RA: does it

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

- re-duce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52, 452-459.
21. van Assen, S., Agmon-Levin, N., Elkayam, O., et al.: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011, 70, 414-422.
 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, B. A., 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, L. R., 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, C. S., Abrahamowicz, M., Beauchamp, M. E., 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, J. S., 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, J. S.: 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, L. G., Fransen, J., den Broeder, A. A., 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, M. C., Kremer, J., Zamani, O., et al.: Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2016, 374, 1243-1252.
 31. Smolen, J. S., 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, A. S., 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, V. K., Motamedi, K., Haavardsholm, E. A., 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, E. A., Aga, A. B., Olsen, I. C., 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, S. E., Maldonado, M. A., 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, E. C., Curtis, J. R., 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, J. S., Aletaha, D.: Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2015, 11, 276-289.
 40. Emery, P., Bingham, C. O. III, Burmester, G. R., et al.: Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naive 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, M. C., 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, G. S., 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, i 1777.
 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-naive 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, S. J., Russell, A. S.: Re-evaluation of anti-inflammatories in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr Opin Rheumatol* 2011, 23, 278-281.
 48. Van der Heijde, D. M., van Riel, P. L., Nuvér-Zwart, I. H., et al.: Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. *Lancet* 1990, 335, 539.
 49. Hage, M. P., Al-Badri, M. R., Azar, S. T.: 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, T. S., Wasko, M. C., Tang, X., et al.: Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc* 2016, 5, e002867.
 51. de Jong, P. H., Hazes, J. M., Han, H. K., 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. Goekoop-Ruiterman, Y. P., De Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., et al.: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 3381-3390.
 53. Nam, J. L., Villeneuve, E., Hensor, E. M., 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, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., 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, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L. 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, M. H., Smolen, J. S., 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

A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

- followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2013, 72, 844-850.
62. Bijlsma, J. W., Welsing, P. M., Woodworth, T. G., 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. van Vollenhoven, R. F., Fleischmann, R., Cohen, S., et al.: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012, 367, 508-519.
 64. Taylor, P. C., Keystone, E. C., van der Heijde, D., et al.: Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2015, 67, Suppl 10, L2.
 65. Burmester, G. R., Rigby, W. F., van Vollenhoven, R. F., et al.: Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016, 75, 1081-1091.
 66. Kaneko, Y., Atsumi, T., Tanaka, Y., et al.: Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SUR-PRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016, 75, 1917-1923.
 67. Dougados, M., Kissel, K., Conaghan, P. G., et al.: Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 803-809.
 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). <http://acrabstracts.org/abstract/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-p/> (accessed 4 Jan 2016).
 69. Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., 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, G. R., Kivitz, A. J., 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, J. S., 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, J. S., Burmester, G. R., 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. Manders, S. H., Kievit, W., Adang, E., et al.: Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2015, 17, 134.
 77. Emery, P., Hammoudeh, M., Fitzgerald, O., et al.: Assessing maintenance of remission with reduced dose

- etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis* 2013, 72, Suppl 3,399.
78. Smolen, J. S., Emery, P., Ferraccioli, G. F., et al.: Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015, 74, 843-850.
79. Tanaka, Y., Hirata, S., Saleem, B., et al.: Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31, Suppl 78, 522-527.
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, 2017.
82. Jørgensen, K. K., Olsen, I. C., Goll, L. G., et al.: Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017 May 11. pii: S0140-6736(17)30068-5. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.

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 delegáltokról, 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), Tagozatvezetői Nyilatkozatok a szakmai irányelvben foglaltakkal való egyetértésről.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerek, legfrissebb EULAR-ajánlás, hazai irányelv, célértéken 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 2016-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. I. 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

I. táblázat: A bizonyítékok szintjei, az ajánlás fokozata, a szavazás eredménye és az egyetértés foka az egyes átfogó elvek (A-D) és terápiás ajánlaspontok (1-12) vonatkozásában

Átfogó elvek és ajánlaspontok	A bizonyítékok szintjei	Ajánlás fokozata	Szavazás eredménye (%)	A szakértők egyetértése (0-10)*
A	nem elérhető	nem elérhető	100	9,9
B	nem elérhető	nem elérhető	100	9,9
C	nem elérhető	nem elérhető	100	9,8
D	nem elérhető	nem elérhető	98	9,7
1.	1.a.	A	96	9,9
2.	1.a.	A	91	9,6
3.	2.b.	---	100	9,5
4.	1.a.	A	71	9,8
5.	1.a.	A	85	9,0
6.	1.a.	A	98	8,7
7.	5.	D	94	8,5
8.	1.b. 5	A D	96	9,0
9.	1.a 1.b.	A A	96	9,2
10.	1.a 5	A D	71	9,1
11.	2.b	B	86	9,0
12.	4	C	86	8,5

*: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.

II. táblázat: Az irányelvben szereplő DMARD-készítmények nomenklatúra szerinti felsorolása

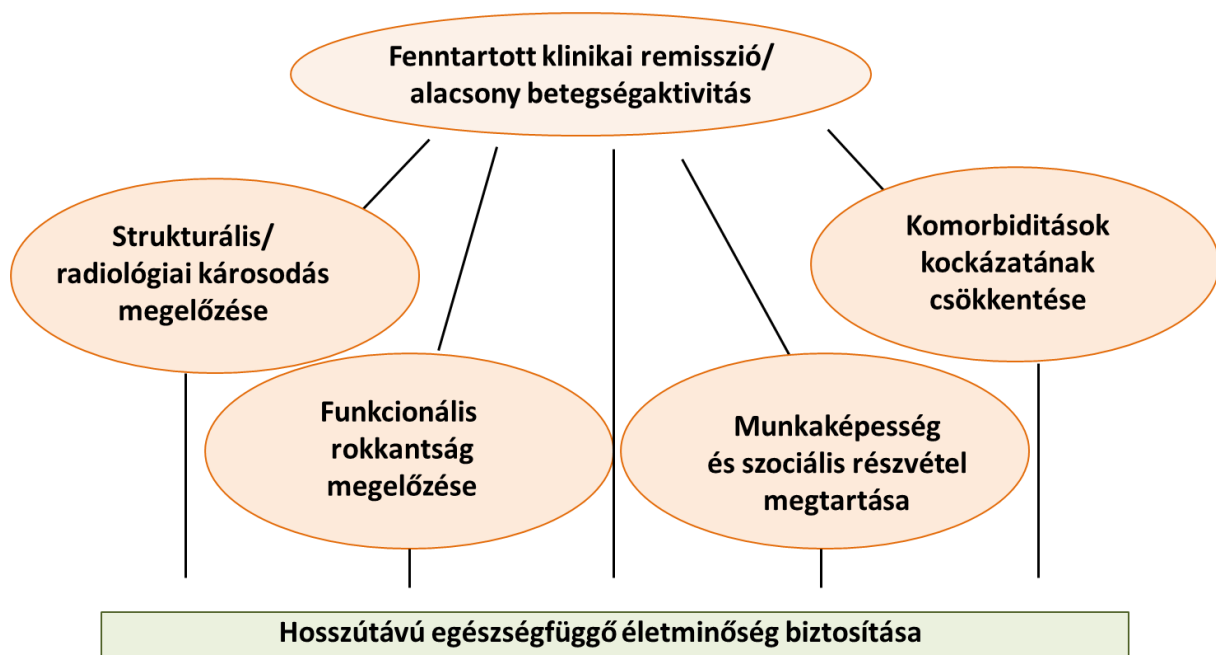
Osztályozás	Készítmények
Szintetikus DMARD-ok (sDMARDs)	

- konvencionális szintetikus (csDMARDs)	methotrexat, leflunomid, sulfasalazin, hydroxychloroquin, chloroquin
- célzott szintetikus (tsDMARDs)	JAK-gátlók (baricitinib, tofacitinib)
Biológiai DMARD-ok (bDMARDs)	
- biológiai originális (boDMARDs)	TNF-inhibitorok (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) Egyéb hatásmechanizmusú szerek (abatacept, rituximab, tocilizumab)
- biohasznók (bsDMARDs)	az EMA által regisztrált készítmények

DMARD=Disease Modifying AntiRheumatic Drug

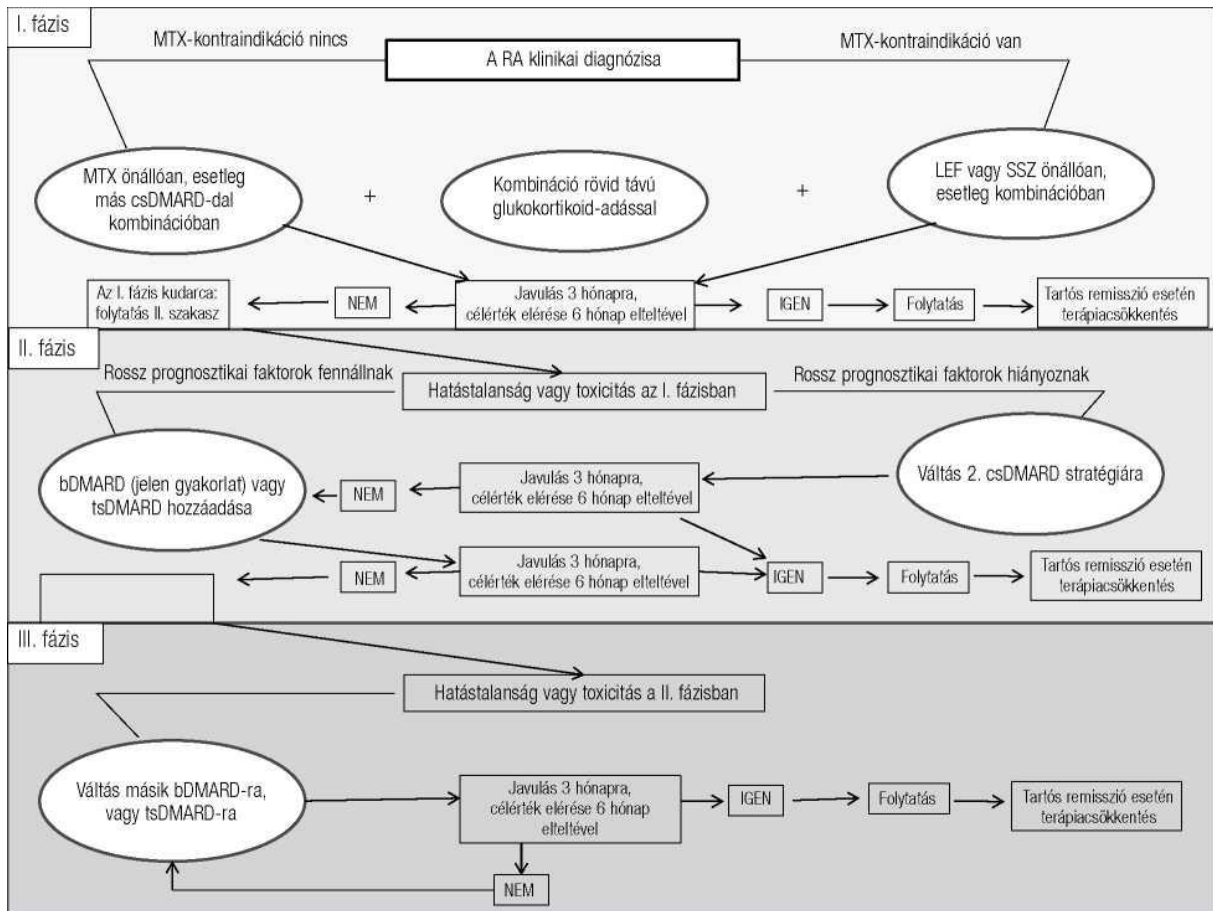
1.4. Algoritmusok

1. ábra: Terápiás célok reumatoid arthritis kezelése esetén



A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján

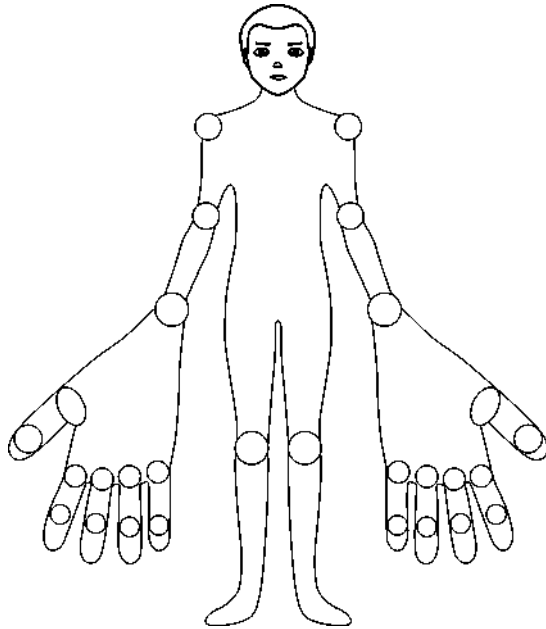
2. ábra: A rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő kezelésének algoritmus az EULAR 2016-os ajánlása alapján



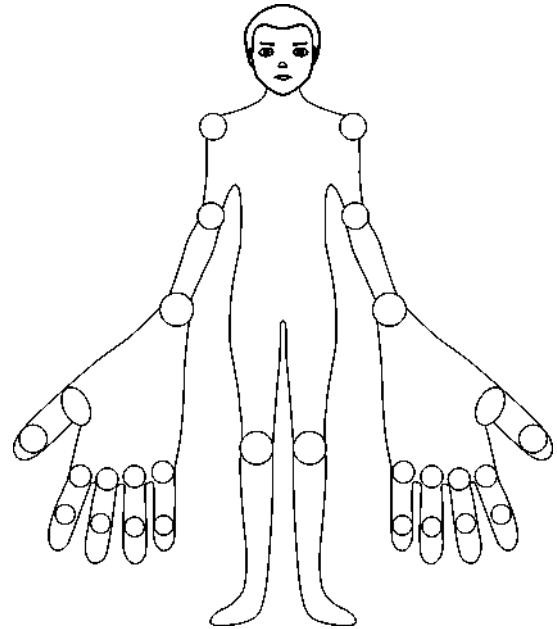
1.5. Egyéb dokumentumok

Gyulladásos aktivitási indexek reumatoid arthritiszben

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 |-----| 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) szerintBoole-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 $\text{CDAI} \leq 2,8$