

# **Reumatooid artritisz, SLE, szisztémás vaszkulitiszek új kezelési szempontjai**

**Kumánovics Gábor**

**PTE, KK, Reumatológiai és Immunológiai Klinika**

**Belgyógyászat - szinten tartó tanfolyam**

**2019.**

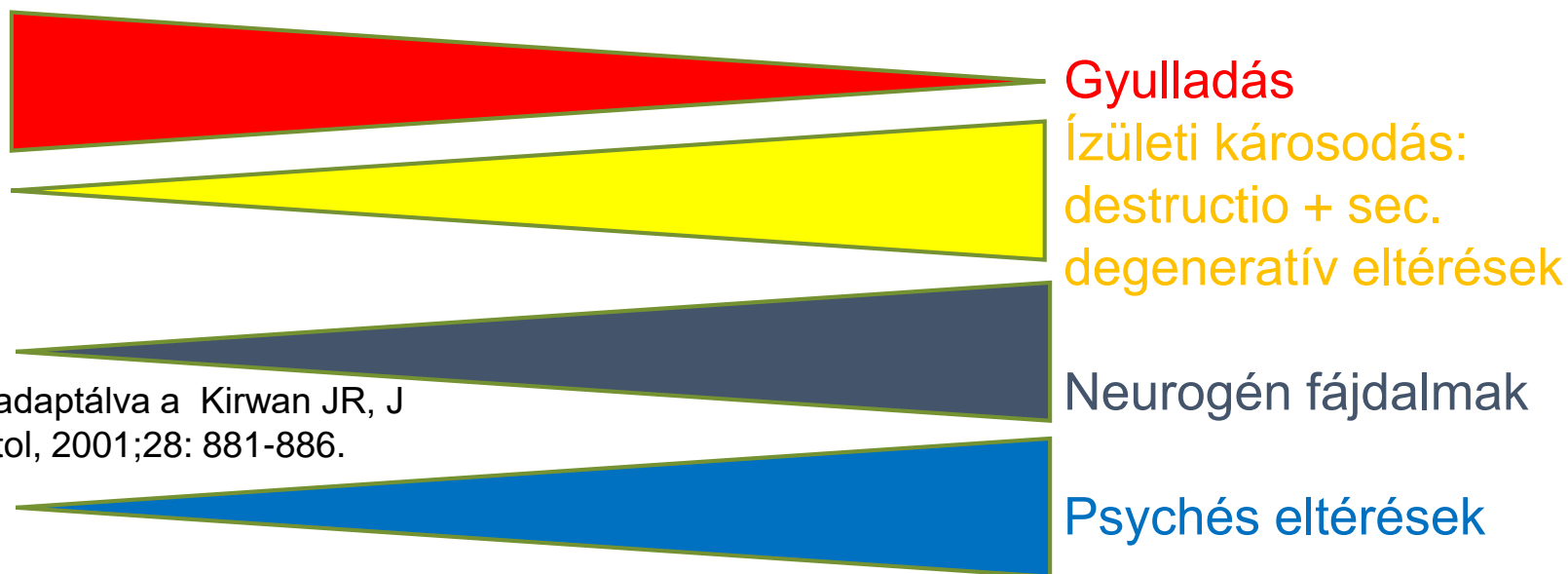
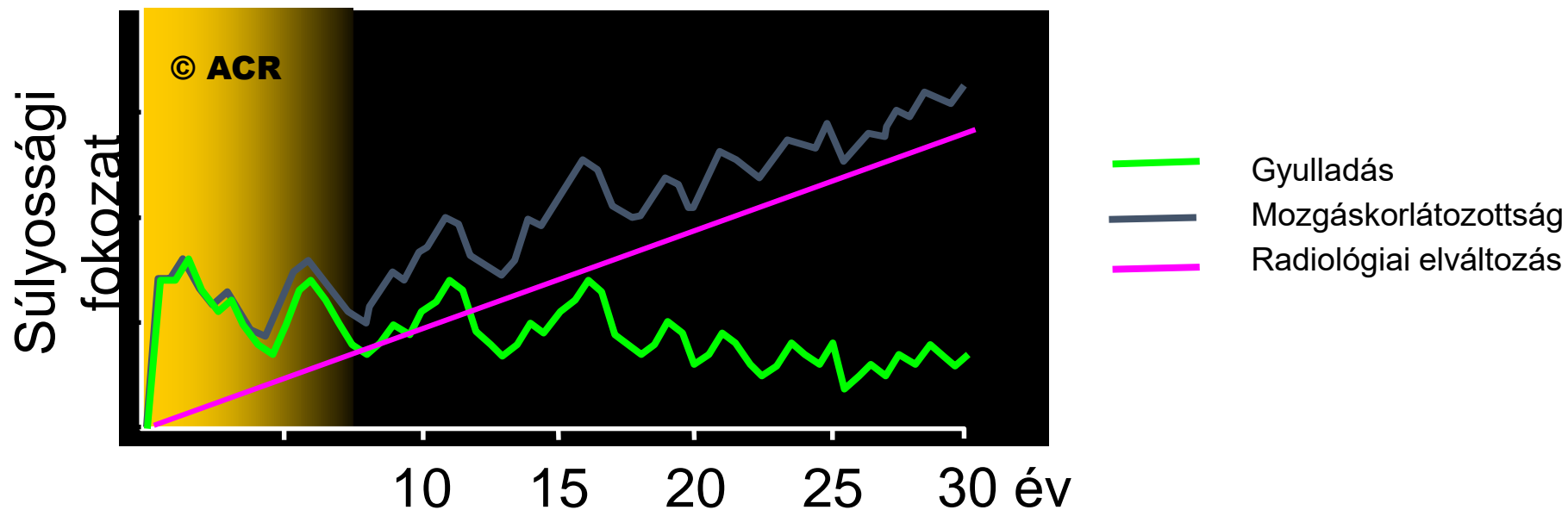
# **RA - definíció:**

- **Krónikus, szisztémás, autoimmun, gyulladásos típusú megbetegedés, amely első sorban az ízületeket érinti, proliferatív synovitisszel jár és gyakran az ízületi porc destrukciójához, az ízület ankylosisához vezet.**
- **Gyakorlatban:**
  - **Polyarthrititis hosszú reggeli ízületi merevséggel**
  - **Szimmetrikus**
  - **Kéz kisizületi dominancia**
  - **Magas We és CRP**
  - **Destruktív**

# Rheumatoid Arthritis - prognózis

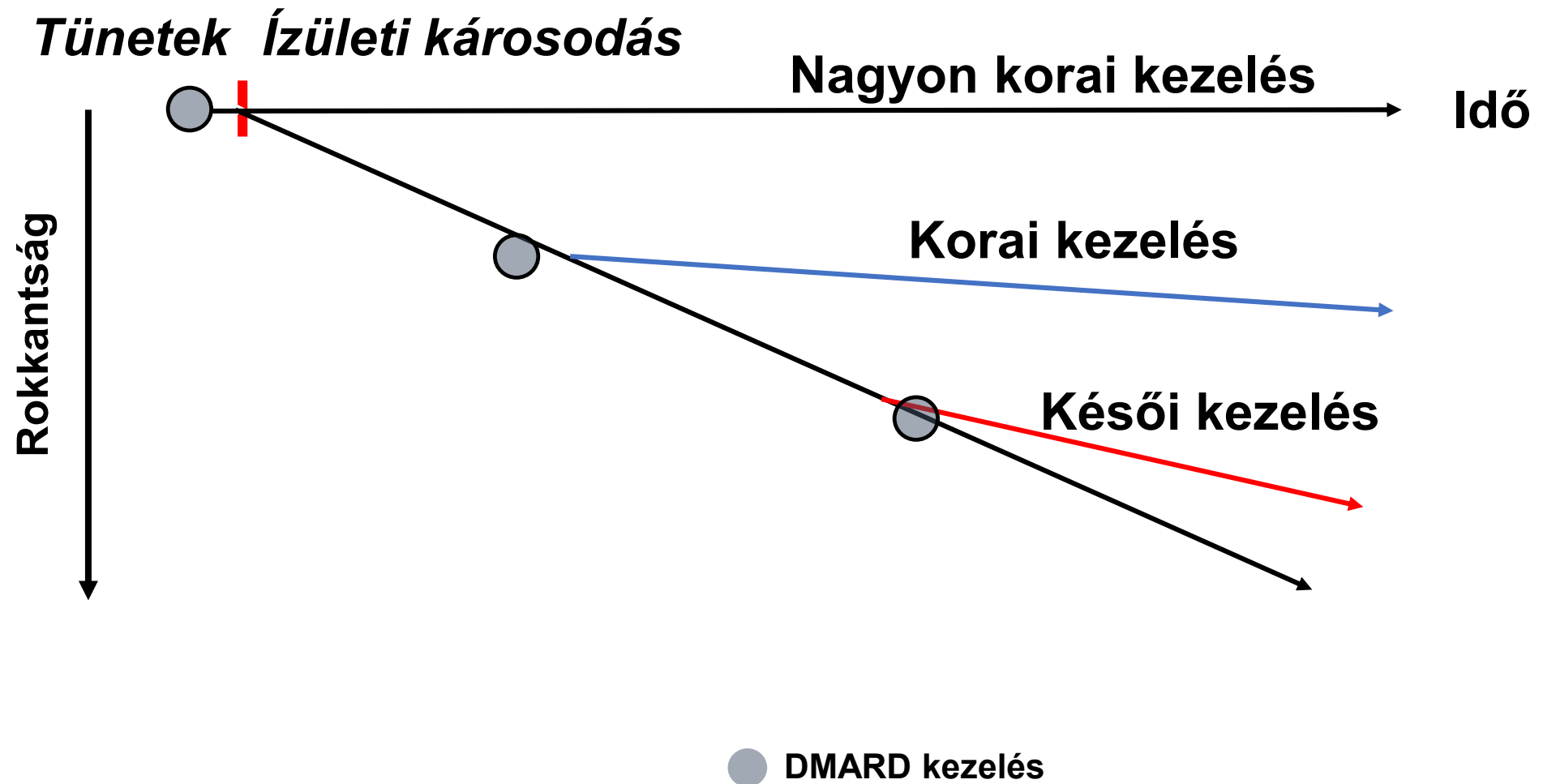
- női nem
- hirtelen kezdet, kezdeti nagy aktivitás
- tartósan nagy aktivitás
- korai magas titerű RF, CRP
- korán megjelenő eróziók
- **rossz terápiás válasz a kezdeti DMARD kezelésre**
- extraarticularis tünetek (neuropathia, vasculitis, scleritis, pericarditis, stb.)
- reumatoid csomók
- nyaki gerinc érintettség
- súlyos kísérő tünetek

# De nem csak a gyulladás a fontos!



Grafika: adaptálva a Kirwan JR, J  
Rheumatol, 2001;28: 881-886.

# Mikortól kezeljük?



# Kompozit indexek

- **Aktivitás:**
  - DAS-28
  - SDAI
- **Funkcionális állapot / Életminőség:**
  - HAQ

# DAS28, SDAI adatlap

## DAS28

- ☐ Érzékeny ízületek
- ☐ Duzzadt ízületek
- ☐ Beteg VAS(mm)
- ☐ Vvt süllyedés

## SDAI

- ☐ Érzékeny ízületek
- ☐ Duzzadt ízületek
- ☐ Beteg VAS(cm)
- ☐ CRP(mg/dl)
- ☐ Orvos VAS(cm)

DAS28, SDAI adatlap

Az orvos véleménye a betegségről

tünet-mentes  igen súlyos tünetek

Nyomásérzékeny ízületek Duzzadt ízületek

Száma:

vvt.süllyedés:    mm/ó

Száma:

C-reaktív protein:    mg/dl

A beteg véleménye a betegségről

tünet-mentes  igen súlyos tünetek

# HAQ

## Health Assessment Questionnaire

A funkcionális állapot mérésének egyik legelterjedtebb kérdőíve

### ☐ 8 kategória

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Öltözködés, testápolás | <input type="checkbox"/> Tisztálkodás   |
| <input type="checkbox"/> Felállás               | <input type="checkbox"/> Tárgyak elérése  |
| <input type="checkbox"/> Étkezés                | <input type="checkbox"/> Tárgyak megragadása  |
| <input type="checkbox"/> Járás                  | <input type="checkbox"/> Tevékenységek (bevásárlás, autóból ki-be szállás, házimunka) |

### ☐ 20 kérdés

### ☐ Válaszok értékelése 0-3

0 - nehézség nélkül, 1 - némi nehézséggel, 2 - komoly nehézséggel, 3 - nem képes rá

### ☐ 2-nek értékeljük ha segédeszközt használ

### ☐ HAQ értéke a nyolc kategória legrosszabb válaszainak az átlaga

### ☐ A HAQ értéke 0-3-ig terjedhet

### ☐ A HAQ érték változását úgy számoljuk ki, hogy a pozitív értékek jelentsék kisebb korlátozottságot



# Javasolt

- **Aktivitás mérésére**
  - **DAS28 és SDAI (3 havonta)**
  - **magas We és CRP függetlenül az aktivitási indexektől a betegség aktivitása mellett szól !!!**
- **Radiológiai destrukció mérésére (1-3 évente)**
- **Funkcionalitás mérésére**
  - **HAQ (6-12 havonta)**

# Általános szempontok

- A beteg kezelése során fontos a rendszeres ellenőrzés:
  - betegség aktivitás
  - súlyosság meghatározás (károsodás + aktivitás)
  - terápia hatásossága:
    - Célértékre történő kezelés (Treat to Target T2T):
    - Teljes remisszió (korai RA) vagy alacsony betegség aktivitás (késői RA)
  - Terápia mellékhatása
  - Komorbiditások

# DMARD kezelések

- **synthetic (sDMARD)**
  - **conventional synthetic - csDMARDs**
  - **targeted synthetic DMARDs - tsDMARDs**
- **biological (bDMARD)**
  - **original - boDMARDs**
  - **biosimilar DMARDs - bsDMARDs**

# Általános szempontok

- **Kezelési sorrend**
  - **Diagnóziskor DMARD - Mtx adása**
  - **Ha nem érjük el a célt, akkor kombinált kezelés:**
    - **(kémiai +) biológiai terápia**
  - **Ha nem érjük el a célt:**
    - **kémiai + másik bDMARD / tsDMARD terápia**
  - **Ha nem érjük el a célt**
    - **többszörös sDMARD kombináció + másik bDMARD**

# Hagyományos DMARD kezelés

- **Arany standard: metotrexát!!!**
- **MTX vagy LEF:**
  - első vonalbeli jó hatékonyságú szerek
  - terhesség előtt és alatt nem adhatóak
- **HQ, Q, SSZ:**
  - nem rossz a prognózis, alacsony a betegség aktivitás,
  - kombinációban
  - terhesség alatt
- **AZA:**
  - kényszerből - ha már egyéb kezelések elfogytak
  - terhesség alatt

# TNF $\alpha$ -gátló szerek

Infliximab (Remicade)	Monoclonalis chimerikus TNF- $\alpha$ human-rágcsáló antitest
Etanercept (Remicade)	Chimerikus solubilis TNF- $\alpha$ receptor (egér p75 fehérje + human FcIgG1)
Golimumab (Simponi)	Monoclonalis humanizált TNF- $\alpha$ antitest
Adalimumab (Humira)	Monoclonalis humanizált TNF- $\alpha$ antitest

# Új típusú biológiai kezelések

	Típus	Célmolekula	Mechanizmus	Alkalmazhatóság
Rituximab	Humán/egér kimerikus Mab	B lymphocytá CD20	B sejt depléción	NHML RA – TNF $\alpha$ gátlás hatástalansága
Abatacept	Rekombináns fúziós fehérje CTLA4 + human IgGFc	CD80/86	T sejt kostimuláció gátlás	RA – DMARD és TNF $\alpha$ gátlás elégtelensége esetén
Tocilizumab	Humanizált Mab	IL-6 receptor $\alpha$ lánc	T, B sejt, macrophag és osteoclast aktiváció gátlása	RA

# targeted synthetic DMARDs

- Janus-Kinase-gátlók
  - Gyógyszerek
    - tofacitinib (Xeljanz)
    - baricitinib (Olmiant)
  - Hatékonyság
    - $\approx$  TNFi, vagy jobb
  - Mellékhatások
    - LDL-koleszterin szint emelkedése
    - Felső légúti fertőzések
    - Hányinger
    - Teratogenitás?



# Komorbiditások

- **Felmérése**

- A beteg gondozásba vételekor
- Minden egyes kontroll során rákérdezni
- Évente vizsgálatra küldeni

- **Befolyásolja**

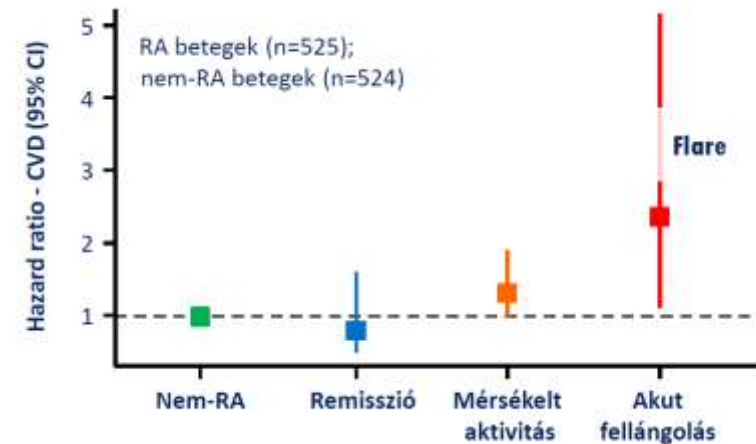
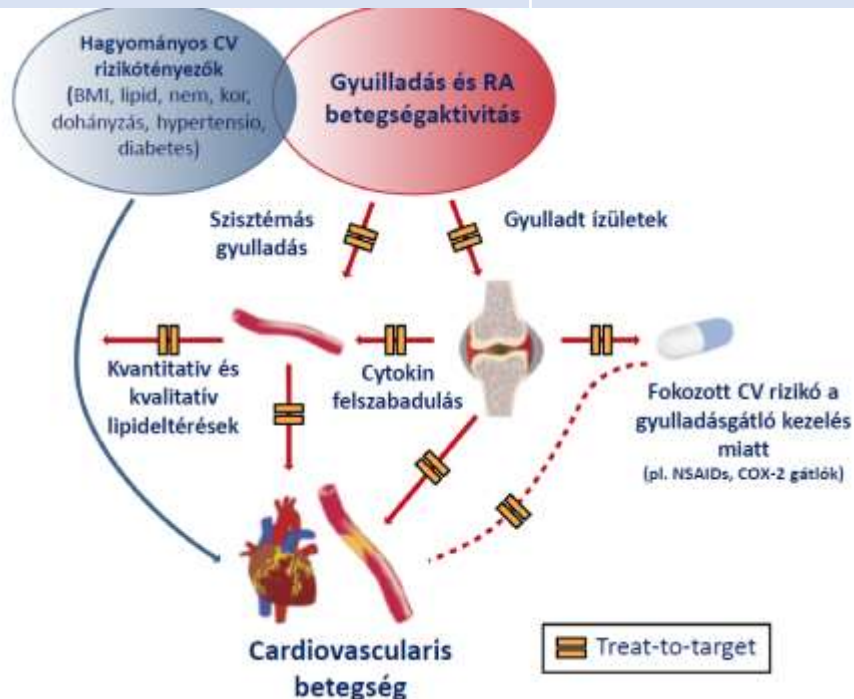
- csDMARDs választását
- bDMARDs választását
- DMARD változtatását
- Szteroid kezelést
- Egyéb szupportív kezelést

- **Differenciálás**

- Alapbetegség része
- Overlap autoimmunitás része
- Gyógyszeres kezelés szövődménye
- Ezekről független betegség

# Akcelerált atherosclerosis és CV betegség

Cardiovascularis morbiditás és mortalitás		
Betegség	CVD rizikó (RR vagy OR)	Cardiovascularis mortalitás (RR)
Rheumatoid Arthritis	1.5-2.0. (26,27)	1.5 (28)
Szisztémás Lupus Erythematosus	2.2-2.6 (29,30)	1.7 (31)
Psoriasis (súlyos)	1.5-7.1 (7,25)	1.1-1.6 (7,25)
Spondylitis Ankylopoetica	1.9 (32,33)	1.3-2.1 (5)
Gyulladásos bélbetegség	1.2-1.4 (6,34)	1.0 (34,35)



# Hazai CV ajánlás (az EULAR alapján)

2. TÁBLÁZAT: HAZAI AJÁNLÁS AZ ARTHRITISEKHEZ TÁRSULÓ CV BETEGSÉGEK FELISMERÉSÉRE, KEZELÉSÉRE ÉS GONDOZÁSÁRA (AZ EULAR AJÁNLÁS ADAPTÁCIÓJA) (2)

AJÁNLÁS	EVIDENCIA- SZINT	AZ AJÁNLÁS EREJE
<b>VEZÉRLŐELVEK</b>		
A KLINIKUSOKNAK TISZTÁBAN KELL LENNIÜK AZZAL, HOGY A RHEUMATOID ARTHRITIS, MÁS ARTHRITISEK (SPONDYLARTHRIKAI), KÖSZVÉNY, EGYES SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK FOKOZOTT CV RIZIKÓT HORDOZNAK. ALAPVETŐEN A GONDOZÓ REUMATOLÓGUS A FELELŐS A CV RIZIKÓ FELMÉRÉSÉÉRT ÉS KEZELÉSÉÉRT (DE TERMÉSZETESEN AZ ILLETÉKES SZAKORVOSSAL EGYÜTT).		
<b>KONKRÉT AJÁNLÁSOK</b>		
MIVEL A BETEGSÉGAKTIVITÁS (SZISZTÉMÁS GYULLADÁS) A FŐ RIZIKÓFAKTOR, ELSŐDLEGESEN A BETEGSÉGAKTIVITÁST SZÜKSÉGES KONTROLLÁLNI ÉS A GYULLADÁST MINIMALIZÁLNI.	IIb-III.	B
A CV RIZIKÓT MINDEN KRÓNIKUS AUTOIMMUN-GYULLADÁSOS BETEGNÉL RENDSZERESEN, DE LEGALÁBB ÖTÉVENTE EGYSZER FEL KELL MÉRNI. A CV RIZIKÓT ÚJRA FEL KELL MÉRNI, AMIKOR ALAPVETŐEN MÓDOSÍTJUK AZ ANTIREUMATIKUS GYÓGYSZERES KEZELÉST.	III-IV	C
A CV RIZIKÓ FELMÉRÉSÉT A HAZAI AJÁNLÁSOKNAK MEGFELELŐEN KELL VÉGEZNI. BÁRMELY RIZIKÓFELMÉRŐ MÓDSZER HASZNÁLHATÓ, ÁLTALÁN HAZÁNKBAN A SCORE-T RÉSZESÍTJÜK ELŐNYBEN.	III-IV.	C-D
A LIPIDEKET, ELSŐDLEGESEN AZ ÖSSZ-KOLESZTERINT (TC) ÉS A HDL-C-T KELL MEGHATÁROZNI A RIZIKÓFELMÉRÉS ÉRDEKÉBEN. AZ ISMERT „LIPID PARADOXON” MIATT A VÉRZSÍRSZINTEK LEMÉRÉSÉT AZ ALAPBETEGSÉG REMISSZIÓJA VAGY ALACSONY BETEGSÉGAKTIVITÁS IDEJÉN KELL ELVÉGEZNI. ERRE A CÉLRA A NEM ÉHOMI LIPIDSZINTEK IS ALKALMASAK.	III.	C

A CV RIZIKÓ MEGHATÁROZÁSA UTÁN ARTHRITISEK ESETÉBEN 1,5-ES SZORZÓT KELL ALKALMAZNI, KIVÉVE, HA OLYAN MÓDSZERT ALKALMAZUNK (PL QRISK2), AMELY ÖNMAGÁBAN IS TARTALMAZZA AZ RA-T.	III-IV.	C
A TŰNETMENTES ATEROSZKLEROTIKUS PLAKKOK ULTRAHANGOS SZŰRÉSE AJÁNLHATÓ A CV RIZIKÓFELMÉRÉS RÉSZÉKÉNT.	III-IV.	C-D
A BETEGET ÉLETMÓDI TANÁCSOKKAL KELL ELLÁTNI, MELYNEK ELEMEI A DOHÁNYZÁS ABBAHAGYÁSA, RENDSZERES TESTMOZGÁS/TORNA ÉS AZ EGÉSZSÉGES TÁPLÁLKOZÁS.	III.	C
A CV PREVENCIÓ A HAZAI AJÁNLÁSOKNAK MEGFELELŐEN TÖRTÉNIK ARTHRITISEKBEN IS. AZ ANTIHIPERTENZÍV SZEREKET ÉS STATINOKAT UGYANÚGY KELL ALKALMAZNI, MINT AZ ÁTLAGPOPULÁCIÓ KÖRÉBEN.	III-IV.	C-D
A NEM SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK (NSAID) ALKALMAZÁSA ÓVATOSÁGOT IGÉNYEL, KÜLÖNÖSEN SZÍV-ÉRRENDSZERI BETEGEKBN VAGY CV RIZIKÓFAKTOROK FENNÁLLÁSA ESETÉN.	IIa-III.	C
TARTÓS KORTIKOSZTEROID KEZELÉS SZÜKSÉGESSÉGE ESETÉN A DÓZIST A LEHETŐ LEGALACSONYABBAN KELL TARTANI ÉS REMISSZIÓ VAGY ALACSONY BETEGSÉGAKTIVITÁS ELÉRÉSE UTÁN CSÖKKENTENI. ISMÉTELTEN FEL KELL MÉRNI A KORTIKOSZTEROID KEZELÉS INDOKOLTSÁGÁT.	III-IV.	C



# Hazai CV ajánlás (az EULAR alapján)

2. TÁBLÁZAT: HAZAI AJÁNLÁS AZ ARTHRITISEKHEZ TÁRSULÓ CV BETEGSÉGEK FELISMERÉSÉRE, KEZELÉSÉRE ÉS GONDOZÁSÁRA (AZ EULAR AJÁNLÁS ADAPTÁCIÓJA) (2)

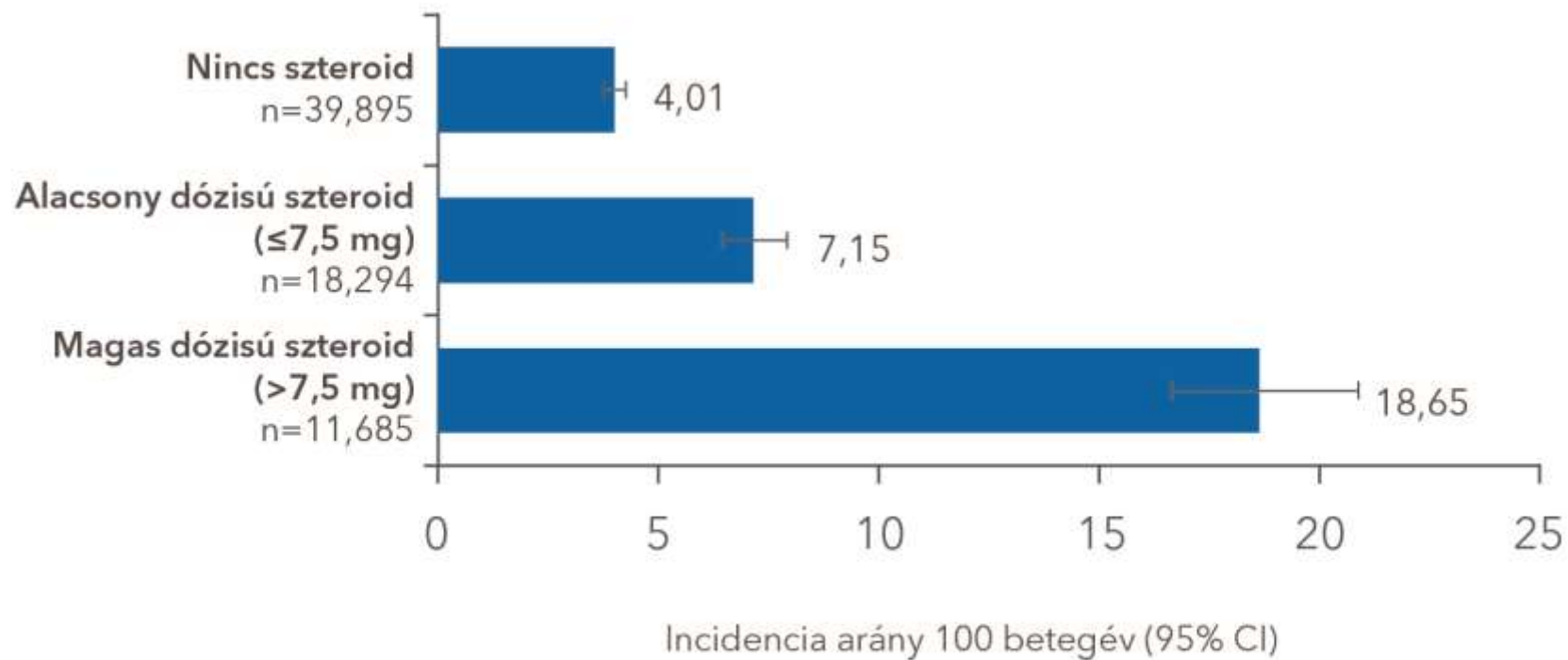
AJÁNLÁS	EVIDENCIA- SZINT	AZ AJÁNLÁS EREJE
<b>VEZÉRLŐELVEK</b>		
A KLINIKUSOKNAK TISZTÁBAN KELL LENNIÜK AZZAL, HOGY A RHEUMATOID ARTHRITIS, MÁS ARTHRITISEK (SPONDYLARTHRI- TISEK), KÖSZ- VÉNY, EGYES SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK FOKOZOTT CV RIZI- KÓT HORDOZNAK. ALAPVETŐEN A GONDOZÓ REUMATOLÓGUS A FELE- LŐS A CV RIZIKÓ FELMÉRÉSÉRT ÉS KEZELÉSÉRT (DE TERMÉSZETESEN AZ ILLETÉKES SZAKORVOSSAL EGYÜTT).		
<b>KONKRÉT AJÁNLÁSOK</b>		
MIVEL A BETEGSÉGAKTIVITÁS (SZISZTÉMÁS GYULLADÁS) A FŐ RIZIKÓFAK- TOR, ELSŐDLEGESEN <u>A BETEGSÉGAKTIVITÁST SZÜKSÉGES KONTROLLÁJNI ÉS A GYULLADÁST MINIMALIZÁJNI.</u>	IIb-III.	B
A CV RIZIKÓT MINDEN KRÓNIKUS AUTOIMMUN-GYULLADÁSOS BETEG- NÉL <u>RENDSZERESEN, DE LEGALÁBB ÖTÉVENTE EGYSZER FEL KELL MÉRNI. A CV RIZIKÓT ÚJRA FEL KELL MÉRNI, AMIKOR ALAPVETŐEN MÓDOSÍTJUK AZ ANTIREUMATIKUS GYÓGYSZERES KEZELÉST.</u>	III-IV	C
A CV RIZIKÓ FELMÉRÉSÉT A HAZAI AJÁNLÁSOKNAK MEGFELELŐEN KEL VÉGEZNI. BÁRMELY RIZIKÓFELMÉRŐ MÓDSZER HASZNÁLHATÓ, ÁLTALÁ- BAN HAZÁNKBAN A <u>SCORE-T</u> RÉSZESÍTJÜK ELŐNYBEN.	III-IV.	C-D
A LIPIDEKET, ELSŐDLEGESEN AZ ÖSSZ-KOLESZTERINT (TC) ÉS A HDL-C-T KELL MEGHATÁROZNI A RIZIKÓFELMÉRÉS ÉRDEKÉBEN. AZ ISMERT „LIPID PARADO- XON” MIATT A VÉRZSÍRSZINTEK LEMÉRÉSÉT AZ ALAPBETEGSÉG REMISSZIÓJA VAGY ALACSONY BETEGSÉGAKTIVITÁS IDEJÉN KELL ELVÉGEZNI. ERRE A CÉLRA A NEM ÉHOMI LIPIDSZINTEK IS ALKALMASAK.	III.	C

A CV RIZIKÓ MEGHATÁROZÁSA UTÁN <u>ARTHRITISEK ESETÉBEN 1,5-ES SZORZÓT KELL ALKALMAZNI, KIVÉVE, HA OLYAN MÓDSZERT ALKALMAZUNK (PL QRISK2), AMELY ÖNMAGÁBAN IS TARTALMAZZA AZ RA-T.</u>	III-IV.	C
A TÜNETMENTES ATEROSZKLEROTIKUS PLAKKOK ULTRAHANGOS SZŰRÉSE AJÁNLHATÓ A CV RIZIKÓFELMÉRÉS RÉSZÉKÉNT.	III-IV.	C-D
A BETEGET ÉLETMÓDI TANÁCSOKKAL KELL ELLÁTNI, MELYNEK ELEMEI A DOHÁNYZÁS ABBAHAGYÁSA, RENDSZERES TESTMOZGÁS/TORNA ÉS AZ EGÉSZSÉGES TÁPLÁLKOZÁS.	III.	C
A CV PREVENCIÓ A HAZAI AJÁNLÁSOKNAK MEGFELELŐEN TÖRTÉNIK ARTHRITISEKBEN IS. AZ ANTIHIPERTENZÍV SZEREKET ÉS STATINOKAT UGYANÚGY KELL ALKALMAZNI, MINT AZ ÁTLAGPOPULÁCIÓ KÖRÉBEN.	III-IV.	C-D
A NEM SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK ( <u>NSAID</u> ) ALKALMAZÁSA ÓVATOS- SÁGOT IGÉNYEL, KÜLÖNÖSEN <u>SZÍV-ÉRRENDSZERI BETEGEK BEN VAGY CV RIZIKÓFAKTOROK FENNÁLLÁSA ESETÉN.</u>	IIa-III.	C
TARTÓS KORTIKOSZTEROID KEZELÉS SZÜKSÉGESSÉGE ESETÉN A DÓZIST A LEHETŐ LEGALACSONYABBAN KELL TARTANI ÉS REMISSZIÓ VAGY ALA- CSONY BETEGSÉGAKTIVITÁS ELÉRÉSE UTÁN CSÖKKENTENI. ISMÉTELTEN FEL KELL MÉRNI A KORTIKOSZTEROID KEZELÉS INDOKOLTSÁGÁT.	III-IV.	C

# Komorbiditások TNF-i – EULAR

- **Súlyos infekciók - bDMARD vs. sDMARD**
  - **aHR: 1,1 -1,8**
  - **Nincs érdemi különbség a készítmények között**
- **TBC - bDMARD vs. sDMARD**
  - **aHR: 2,7 -12,5**
- **Herpes zoster nem nő (de JAKi és rituximab kezelés mellett igen)**
- **Malignómák**
  - **aránya általánosságban nem nő**
  - **Melanoma nő: aHR: 1,5**

# Komorbiditások - infekció

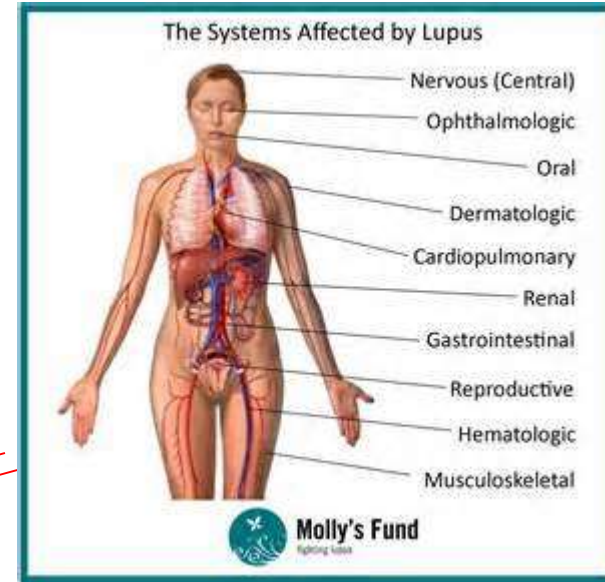


# Szisztémás lupus erythematosus

- Változatos tünetek, hullámzó lefolyás
- Bőrtünetek, nyálkahártya fekélyek
- Polyarthrititis
- Pleuritis, pericarditis
- Vese elváltozások
- Neuro-psychiatriai tünetek

Immuncomplexek

Autoantitestek



- Autoimmun haemolyticus anaemia, immun cytopeniák
- Anti-phospholipid antitestekkel összefüggő tünetek

Károsodás, késői szövődmények

Hosszú távú, a betegséggel/kezeléssel  
összefüggő tényezők

# SLE új klasszifikációs kritériumok

Kiindulási kritérium: **antinuclear antitest (ANA) pozitivitás**  $\geq 1:80$  titerben HEp-2 sejtkultúrán vagy ezzel egyenértékű vizsgálattal (most vagy korábban)

További kiegészítő kritériumok:

- Nem használhatók a kritériumok, ha **létezik az SLE-nél valószínűbb magyarázat**.
- Elegendő**, ha egy adott kritérium **egyszer** észlelhető volt.
- SLE kritériumok teljesülnek, ha észlelhető **legalább egy klinikai kritérium** és  **$\geq 10$  pont** teljesül.
- Minden domén esetében csak a **legmagasabb pontszám** számít be az összpontszámba.

Klinikai domén és kritériumok	Pontszám	Immunológiai domén és kritériumok	Pontszám
Konstitucinális		Antiphospholipid antitestek	
Láz	2	Anti-cardiolipin antitestek VAGY	
Hematológiai		Anti- $\beta$ 2GP1 antitestek VAGY	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulans	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteinek	
Autoimmun hemolysis	4	Alacsony C3 VAGY alacsony C4	3
Neuropsychiatriai		Alacsony C3 ÉS alacsony C4	4
Delirium	2	SLE-specifikus antitestek	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antitest VAGY	
Epilepsia	5	Anti-Smith antitest	6
Mucocutan			
Nem hegesedő alopecia	2		
Oralis fekélyek	2		
Subacut cutan VAGY discoid lupus	4		
Acut cutan lupus	6		
Serosát érintő			
Pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülem	5		
Acut pericarditis	6		
Musculoskeletalis			
Ízületi érintettség	6		
Renalis			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renalis biopsia: II. vagy V. osztályú lupus nephritis	8		
Renalis biopsia III. vagy IV. osztályú lupus nephritis	10		

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, **Czirják L**, Doria A, Graninger W, **Halda-Kiss B**, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, **Kumánovics G**, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus.. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1151-1159.



# Alcsoportok - kockázat becslés

- **Autoantitestek**
  - **Anti-Sm, SS-A, stb.**
- **Klinikai tünetek**
  - **Lupus nephritis, központi idegrendszeri tünetek**
  - **Tartós betegség aktivitás**
- **Kor**
  - **Teenager kori SLE**
  - **Időskori SLE**
- **Aktivitás – károsodás**
  - **Aktivitás károsodást szül!**
  - **Meglévő károsodás további károsodást szül!**

## 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

Antonis Fanouriakis,<sup>1</sup> Myrto Kostopoulou,<sup>2</sup> Alessia Alunno,<sup>3</sup> Martin Aringer,<sup>4</sup>  
Ingeborg Bajema,<sup>5</sup> John N Boletis,<sup>6</sup> Ricard Cervera,<sup>7</sup> Andrea Doria,<sup>8</sup>  
Caroline Gordon,<sup>9</sup> Marcello Govoni,<sup>10</sup> Frédéric Houssiau,<sup>11</sup> David Jayne,<sup>12</sup>  
Marios Kouloumas,<sup>13</sup> Annegret Kuhn,<sup>14</sup> Janni L Larsen,<sup>15</sup> Kirsten Lerstrøm,<sup>16</sup>  
Gabriella Moroni,<sup>17</sup> Marta Mosca,<sup>18</sup> Matthias Schneider,<sup>19</sup> Josef S Smolen,<sup>20</sup>  
Elisabet Svenungsson,<sup>21</sup> Vladimir Tesar,<sup>22</sup> Angela Tincani,<sup>23</sup> Anne Trolborg,<sup>24</sup>  
Ronald van Vollenhoven,<sup>25</sup> Jörg Wenzel,<sup>26</sup> George Bertsias,<sup>27</sup> Dimitrios T Boumpas<sup>1,28,29</sup>

# A kezelés alapjai

- Ált. állapot, komorbiditások, compliance felmérése
- Szervi érintettségek felmérése
  - A kezelést a legfontosabb szerv határozza meg (vese, KIR)
  - Aktivitás / károsodás felmérése
- Kezelés
  - Mindig adandó kezelések
    - tartós chloroquine-származék kezelés – relapszusgátlás
    - D3-vitamin
  - Remisszió indukció
    - Vese / KIR
      - Nagydózisú szteroid +
      - Cyclophosphamid / mycophenolat mofetil
    - Egyéb szervek
      - Kp-alacsony dózisú szteroid +
      - Mycophenolat mofetil / Azathioprin / Methotrexate
  - Remisszió fenntartó kezelés
    - Mycophenolat mofetil / Azathioprin / Methotrexate
    - Chloroquine-származék
- Anti-foszfolipid At poz. / sy. Kezelése
- Szupportív kezelés

# **SLE Disease Activity Index (SLEDAI)**

- **24 fontos változót azonosítottak**
- **A különböző szervi manifesztáció különböző súllyal szerepel**
  - **pl. 8 a KIR manifesztáció és a vasculitis**
  - **4 a veseérintettség és a musculosceletalis rendszer**
- **A maximum összpontszám: 105**
- **Ritka a >45 összpontszám**

# **Károsodási index - SLICC/ACR**

**(Systemic Lupus International Co-operating Clinics)**

- **12 szervi manifesztációt értékel**
- **Maximális érték: 48**
- **A károsodási index értéke időben csak emelkedhet**
- **A maximum érték variálódhat a rendszeren belül**
- **A károsodási jelek jelentős része a szteroid kezelésből adódik!**

# DORIS – a remisszió definíciója SLE-ben

- **SLEDAI = 0** (csak klinikai paraméterek)
- **PGA < 0,5**
- 1. terápia mellett
  - Kis adag corticosteroid
  - Immunszuppresszív szer
  - Biologikum
  - Antimaláriás szer
- 2. terápia nélkül
  - Csak antimaláriás

Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):554-561. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519. Epub 2016 Nov 16.

BMJ Full Text

## A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS).

van Vollenhoven R<sup>1,2</sup>, Vosskuyl A<sup>2</sup>, Bertsias G<sup>3</sup>, Aranow C<sup>4</sup>, Aringer M<sup>5</sup>, Arnaud L<sup>1</sup>, Askanase A<sup>6</sup>, Balázsová E<sup>7</sup>, Bonfa E<sup>8</sup>, Bootsma H<sup>9</sup>, Boumpas D<sup>10</sup>, Bruce I<sup>11</sup>, Cervera R<sup>12</sup>, Clarke A<sup>13</sup>, Coney C<sup>14</sup>, Costedoat-Chalumeau N<sup>15,16</sup>, Czirják L<sup>17,18</sup>, Derksen R<sup>19</sup>, Doria A<sup>20</sup>, Dörner T<sup>21</sup>, Fischer-Betz R<sup>22</sup>, Fritsch-Stork R<sup>19</sup>, Gordon C<sup>23</sup>, Graninger W<sup>24</sup>, Györi N<sup>1</sup>, Housheer F<sup>25</sup>, Isenberg D<sup>26</sup>, Jacobsen S<sup>27</sup>, Jayne D<sup>28</sup>, Kuhn A<sup>29</sup>, Le Guern V<sup>15,16</sup>, Lerström K<sup>30</sup>, Levy R<sup>31</sup>, Machado-Ribeiro F<sup>31</sup>, Mariette X<sup>32</sup>, Missaykeh J<sup>33</sup>, Morand E<sup>34</sup>, Mosca M<sup>35</sup>, Inanc M<sup>36</sup>, Navarra S<sup>37</sup>, Neumann J<sup>38</sup>, Olesinska M<sup>39</sup>, Petri M<sup>40</sup>, Rahman A<sup>26</sup>, Rekvig OP<sup>41</sup>, Rovinsky J<sup>42</sup>, Shoenfeld Y<sup>43</sup>, Smolen J<sup>44,45</sup>, Tincani A<sup>46</sup>, Urowitz M<sup>47</sup>, van Leeuw B<sup>30</sup>, Vasconcelos C<sup>48</sup>, Voss A<sup>49</sup>, Werth VP<sup>50,51</sup>, Zakharova H<sup>52</sup>, Zoma A<sup>53</sup>, Schneider M<sup>22</sup>, Ward M<sup>54</sup>.

### Author information

#### Abstract

**OBJECTIVES:** Treat-to-target recommendations have identified 'remission' as a target in systemic lupus erythematosus (SLE), but recognise that there is no universally accepted definition for this. Therefore, we initiated a process to achieve consensus on potential definitions for remission in SLE.

**METHODS:** An international task force of 60 specialists and patient representatives participated in preparatory exercises, a face-to-face meeting and follow-up electronic voting. The level for agreement was set at 90%.

**RESULTS:** The task force agreed on eight key statements regarding remission in SLE and three principles to guide the further development of remission definitions: 1. Definitions of remission will be worded as follows: *remission in SLE is a durable state characterised by* ..... (reference to symptoms, signs, routine labs). 2. For defining remission, a validated index must be used, for example, clinical systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI)=0, British Isles lupus assessment group (BILAG) 2004 D/E only, clinical European consensus lupus outcome measure (ECLAM)=0; with routine laboratory assessments included, and supplemented with physician's global assessment. 3. Distinction is made between remission off and on therapy: *remission off therapy* requires the patient to be on no other treatment for SLE than maintenance antimalarials; and *remission on therapy* allows patients to be on stable maintenance antimalarials, low-dose corticosteroids (prednisone ≤5 mg/day), maintenance immunosuppressives and/or maintenance biologics. The task force also agreed that the most appropriate outcomes (dependent variables) for testing the prognostic value (construct validity) of potential remission definitions are: death, damage, flares and measures of health-related quality of life.

# Alacsony betegség aktivitás SLE-ben („LLDAS” – Lupus low disease activity state)

- **SLEDAI-2K  $\leq 4$**
- **Nincs major szervi  
manifesztáció**
- **Orvos megítélése az általános  
aktivitásról: **PGA  $\leq 1$**  (0-3)**
- **Prednisolon  $\leq 7,5$  mg/nap**
- **Nincs egyéb gyógyszer-toxicitás**

Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726. Epub 2015 Oct

BMJ Full Text

## Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS).

Franklyn K<sup>1</sup>, Lau CS<sup>2</sup>, Navarra SV<sup>3</sup>, Louthrenoo W<sup>4</sup>, Lateef A<sup>5</sup>, Hamijoyo I<sup>6</sup>, Wahono CS<sup>7</sup>, Chen SL<sup>8</sup>, Jin Q<sup>9</sup>, Morton S<sup>10</sup>, Hoi A<sup>1</sup>, Huq M<sup>11</sup>, Nikpour M<sup>11</sup>, Morand EF<sup>1</sup>, Asia-Pacific Lupus Collaboration.

### Author information

#### Abstract

**AIMS:** Treating to low disease activity is routine in rheumatoid arthritis, but no comparable goal has been defined for systemic lupus erythematosus (SLE). We sought to define and validate a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS).

**METHODS:** A consensus definition of LLDAS was generated using Delphi and nominal group techniques. Criterion validity was determined by measuring the ability of LLDAS attainment, in a single-centre SLE cohort, to predict non-accrual of irreversible organ damage, measured using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SDI).

**RESULTS:** Consensus methodology led to the following definition of LLDAS: (1) SLE Disease Activity Index (SLEDAI)-2K  $\leq 4$ , with no activity in major organ systems (renal, central nervous system (CNS), cardiopulmonary, vasculitis, fever) and no haemolytic anaemia or gastrointestinal activity; (2) no new lupus disease activity compared with the previous assessment; (3) a Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI physician global assessment (scale 0-3)  $\leq 1$ ; (4) a current prednisolone (or equivalent) dose  $\leq 7.5$  mg daily; and (5) well tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biological agents. Achievement of LLDAS was determined in 191 patients followed for a mean of 3.9 years. Patients who spent greater than 50% of their observed time in LLDAS had significantly reduced organ damage accrual compared with patients who spent less than 50% of their time in LLDAS ( $p=0.0007$ ) and were significantly less likely to have an increase in SDI of  $\geq 1$  (relative risk 0.47, 95% CI 0.28 to 0.79,  $p=0.005$ ).

**CONCLUSIONS:** A definition of LLDAS has been generated, and preliminary validation demonstrates its attainment to be associated with improved outcomes in SLE.

Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a licence) please go to <http://www.bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/>



# Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus

## Adjunct:

Sun protection  
Vaccinations  
Exercise  
No smoking  
Body weight  
Blood pressure  
Lipids  
Glucose

Antiplatelets  
anti-coagulants  
(in aPL- positive patients)

Mild\*

Moderate\*

Severe\*

1<sup>st</sup> line

Refractory

1<sup>st</sup> line

Refractory

1<sup>st</sup> line

Refractory

HCQ

GC PO/IM

GC PO/IV

MTX / AZA

BEL

CNI

MMF

CYC

RTX

Grade A

Grade B

Grade C

Grade D

## Target

**Remission**

SLEDAI = 0

HCQ

No GC

*or*

**Low disease activity**

SLEDAI ≤ 4

HCQ

Pre ≤ 7.5 mg/d

Immunosuppressives  
(in stable doses and  
well-tolerated)

**Mild:** constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤9% BSA/PLTs 50-100 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; SLEDAI≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation

**Moderate:** RA-like arthritis/ rash 9-18% BSA/cutaneous vasculitis ≤18% BSA; PLTs 20-50x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>/serositis; SLEDAI 7-12; ≥2 BILAG B manifestations

**Severe:** major organ threatening disease (nephritis, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets <20x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI>12; ≥1 BILAG A manifestations



# „Hagyományos” szerek a lupus kezelésében

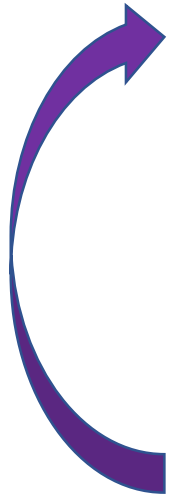
## Gyulladásos jelenségek

- **Corticosteroidok**
  - Ca, D vitamin pótlás
- **Delagil**
  - Tartósan, exacerbáció gátló, elhagyás: óvatosan
- **Cyclophosphamid**
  - Nephritis, kisebb adagú séma; B sejt ellenes hatás
- **Azathioprin**
  - Tartósan
- **Metotrexat, stb.**

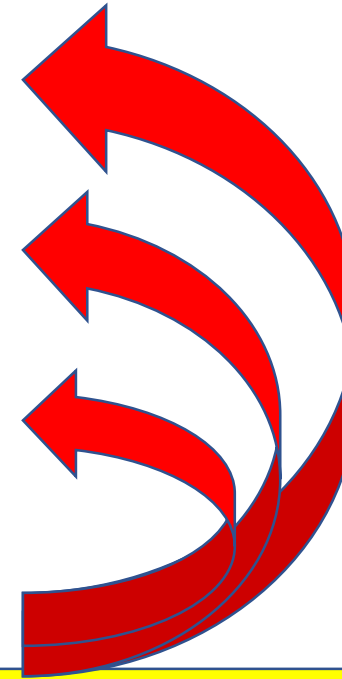
## Antiphospholipid szindróma

Szalicilát  
Anticoaguláns kezelés

- **Az autoimmun jelenségek gátlása**
- **A súlyos szervkárosodások (vese, központi idegrendszer)**
  - kialakulásának megakadályozása
  - időben történő kezelése
- **Megnyújtani az inaktív szakaszt**
- A tünetek befolyásolása
- Az élettartam meghosszabbítása
- Jobb életminőség biztosítása

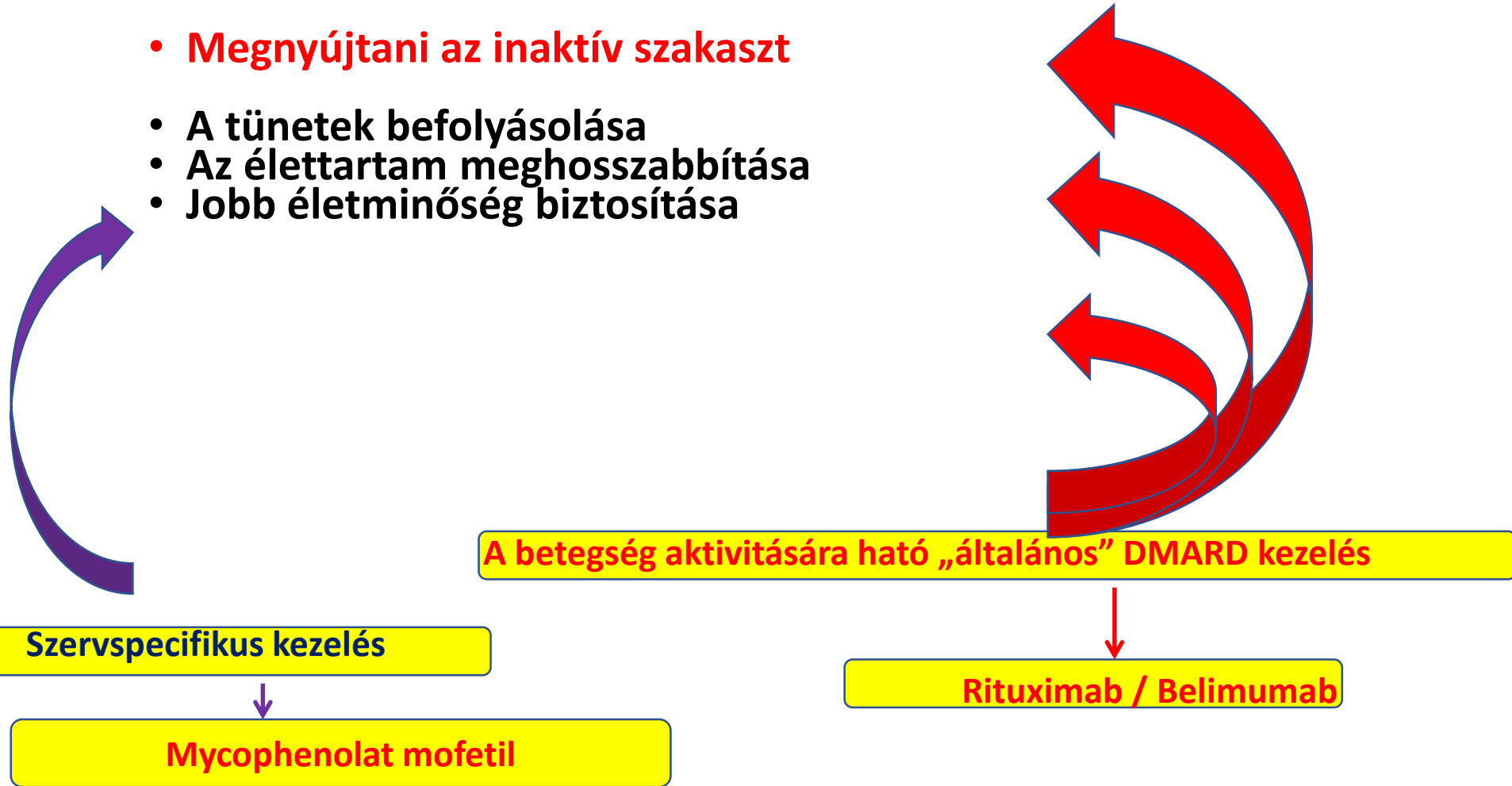


Szervspecifikus kezelés

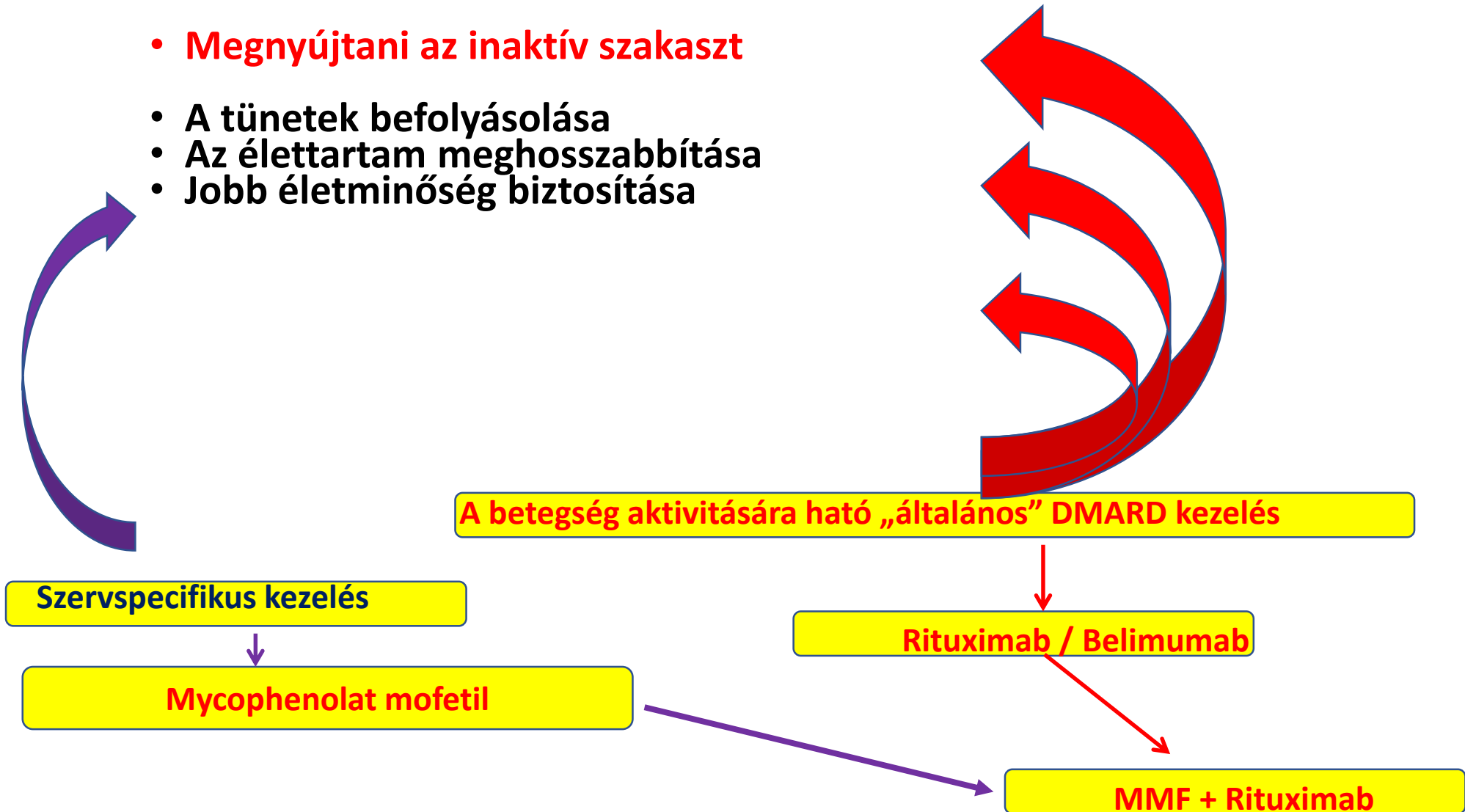


A betegség aktivitására ható „általános” DMARD kezelés

- Az autoimmun jelenségek gátlása
- A súlyos szervkárosodások (vese, központi idegrendszer)
  - kialakulásának megakadályozása
  - időben történő kezelése
- Megnyújtani az inaktív szakaszt
- A tünetek befolyásolása
- Az élettartam meghosszabbítása
- Jobb életminőség biztosítása

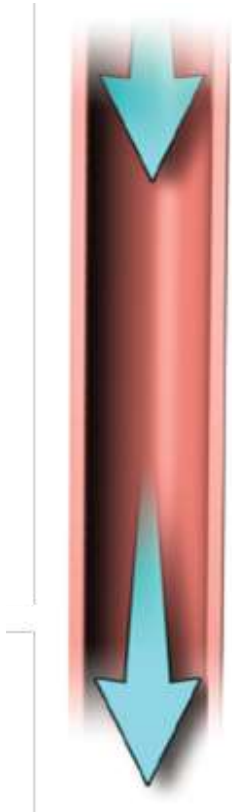


- Az autoimmun jelenségek gátlása
- A súlyos szervkárosodások (vese, központi idegrendszer)
  - kialakulásának megakadályozása
  - időben történő kezelése
- Megnyújtani az inaktív szakaszt
- A tünetek befolyásolása
- Az élettartam meghosszabbítása
- Jobb életminőség biztosítása



# Vasculitis: az erek falának gyulladásos infiltrációja

**Normal artéria**  
Normál  
véráramlás



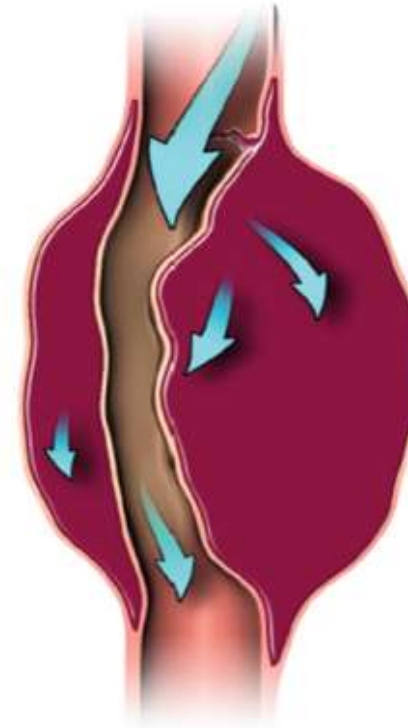
**Gyulladt artéria**  
Csökkent  
véráramlás



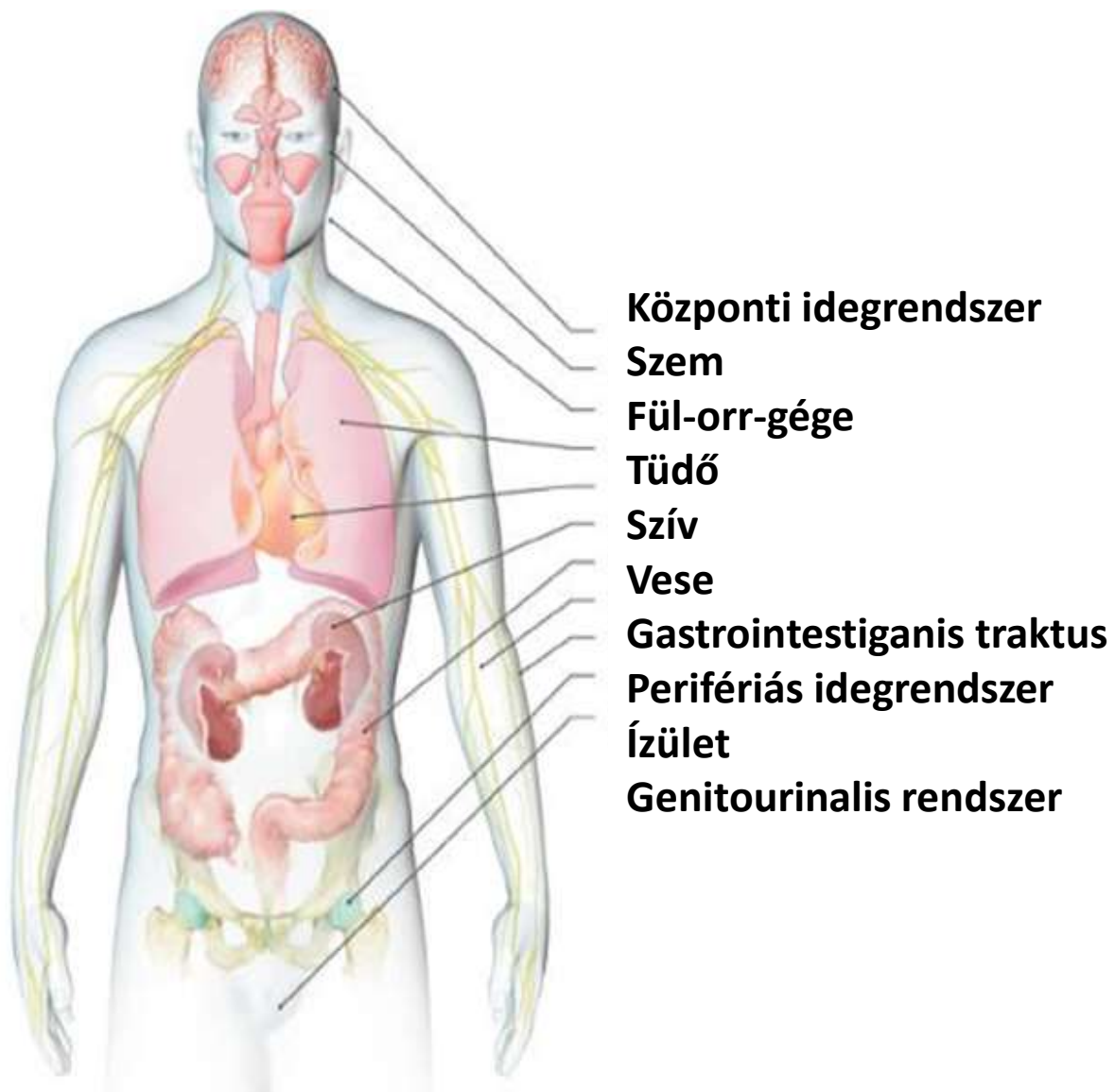
**Elzáródott  
artéria**  
Nincs  
véráramlás



**Aneurysma**



# Vasculitisek formái – az érintett szervek



- **Primer forma : a kiváltó ok nem ismert**
- **Szekunder forma:**
  - **infekcióhoz**
  - **vegyszer/gyógyszer expozícióhoz**
  - **tumorokhoz,**
  - **más autoimmun betegségekhez társul**
- **A gyulladás minden formában immunológiai mechanizmusok útján jön létre.**

# Vasculitisek

## Nagy erek vasculitisei

Óriássejtes arteritis  
(Arteritis temporalis)

Takayasu arteritis

## Közepes erek vasculitisei

Polyarteritis nodosa

Kawasaki betegség

Bechet kór

Buerger kór

## Kis erek vasculitisei

Cutan leukocytoclasticus vasculitis

Henoch Schönlein purpura

Cryoglobulinaemia

## ANCA asszociált vasculitisek

**Polyangitis granulomatosa  
(Wegener granulomatosis, GPA)**

Eosinophil granulomatosis polyangitissel  
(Churg Strauss)

Microscopikus  
polyangitis (MPA)

# Megválaszolandó kérdések

- **Mi a diagnózis?**
- **Melyik erek /kis, kp, nagy/ érintettek?**
- A folyamat **mely szervekben** okoz működészavart?
- **Aktív-e a folyamat?**
  - Általános tünet: láz, hőemelkedés észlelhető-e?
  - Van-e gyulladásos laboratóriumi eltérés (gyorsult Westergreen, emelkedett CRP)?
  - A complement szintek csökkentek-e?
- Van-e olyan **szervi manifesztáció**, ami megfelelő kezelés nélkül súlyos tüneteket okozhat?
- A kórlefolyás során várható-e a olyan új szervi manifesztáció jelentkezése, ami **rossz prognózist** okoz?
- Van-e esetleg vasculitist kiváltani képes valamilyen **szekunder betegség** (infekció, neoplasma, gyógyszer-vegyszerhatás) a háttérben?



- **Arteritis temporalis**
  - „Hagyományos”
    - **Corticosteroid**
      - **Gyorsan (nem várunk szövettanra!!)**
      - **Közepes adag (32mg MP, lassú csökkentés! – 6-12hó)**
    - **CYC / AZA / MTX**
  - **IL-6-gátlás (tocilizumab)**
- **Polymyalgia rheumatica**
  - **Alacsony dózisú szteroid kezelés (16mg MP)**
  - **Mint AT**
- **Takayasu arteritis**
  - **Corticosteroid (1mg/tskg, 6 hó-évek): remisszió - 60%**
    - **6-12hó)**
  - **CYC / AZA / MTX**
  - **TNFi**

# **EULAR ajánlás (2016)**

## **evidencia és ajánlás szintje GPA és MPA –ra vonatkozik**

❖ Szervi érintettséggel nem járó esetekben remisszió indukció:	evidencia:	ajánlás:
glukokortikoid + methotrexat	1B	B
glukokortikoid + mycofenolat mofetil	1B	B
❖ Szervi érintettség vagy relapsus esetén remisszió indukció:		
glukokortikoid + cyclophosphamid	1B	A
glukokortikoid + rituximab	1B	A
❖ Fenntartó kezelés legalább 2 évig:		
azathioprin	1B	A
methotrexat	1B	A
rituximab	1B	A
mycofenolat mofetil	1B	A
❖ Plazmaferézis:	1B	B
(súlyos vese érintettség, alveolaris vérzés, glomerulus basal membran elleni antitest)		

# ANCA-asszociált vasculitisek - Kezelési sémák

EUVAS szerinti betegség súlyosság	Bevezető kezelés	Fenntartó kezelés
<b>Lokalizált forma</b>	<b>MTX + szteroid</b>	<b>Alacsony dózisú szteroid + AZA vagy LEF vagy MTX (+ TMP-SMX GPA-ban )</b>
<b>Korai szisztémás forma</b>	<b>MTX or CYC + szteroid</b>	<b>Alacsony dózisú szteroid + AZA or MTX</b>
<b>Kiterjedt szisztémás forma</b>	<b>CYC vagy RTX + szteroid</b>	<b>Alacsony dózisú szteroid + AZA</b>
<b>Súlyos forma</b>	<b>CYC vagy RTX + szteroid + plasmacsere</b>	<b>Alacsony dózisú szteroid + AZA</b>

EULAR/EUVAS guideline

AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; RTX, rituximab; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

Hamour et al. 2010; Mukhtyar et al. 2009; Rasmussen et al. 1995; Gómez-Puerta et al. 2009

# Összefoglalás

- **Korai diagnózis – esély a károsodás megelőzésére**
- **Célérték vezérelt kezelés**
  - Milyen a beteg prognózisa?
  - Mit szeretnénk elérni?
  - Ehhez milyen gyógyszerrel (azok kombinációjával) van legjobb esélyünk eljutni?
  - Hogyan mérjük le a hatást?
  - Rendszeres felmérés – nem kellő válasz esetén gyors változtatás!
- **Komorbiditások keresése és felismerése**

# Köszönöm a figyelmet!

