

Rheumatoid arthritis



Prof. Dr. Poór Gyula
az MTA rendes tagja



Klinikai immunológia és allergológia II. Klinikum
2025.10.06.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Definíció



A **rheumatoid arthritis** (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, progresszív sokízületi gyulladás, mely az ízületek destrukciója miatt súlyos mozgáskorlátozottságot okoz és gyakran extraarticularis elváltozások kísérik (korábbi neve: PCP)

A betegséget szerológiailag reumatoid faktor és antifilaggrin pozitivitás jellemzi.

Epidemiológia, egyéni teher

- Prevalencia: A felnőtt népesség kb. 0,5%-a érintett (Magyarországon ~ 50 ezer fő)
- Nő-férfi arány: 2-3:1
- Kezdet: Leggyakrabban 30-50 év
- Egyéni teher: Az életminőség súlyos romlása, a várható élettartam megrövidülése tíz évvel.

A rheumatoid arthritis elleni hatékony fellépés eszközei

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

A rheumatoid arthritis patogenezisének három szakasza

A. Iniciális szakasz (etiológia)

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

B. Centrális gyulladásos szakasz

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

C. Késői destruktív szakasz

Krónikus synoviális proliferatio, porc- és csontkárosodás

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

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

A HLA β lánc 3. hypervariabilitási régiójának
70-74 közötti aminosav szekvenciájában:
glutamin – leucin – arginin – alanin – alanin

Q

K

R

A

A

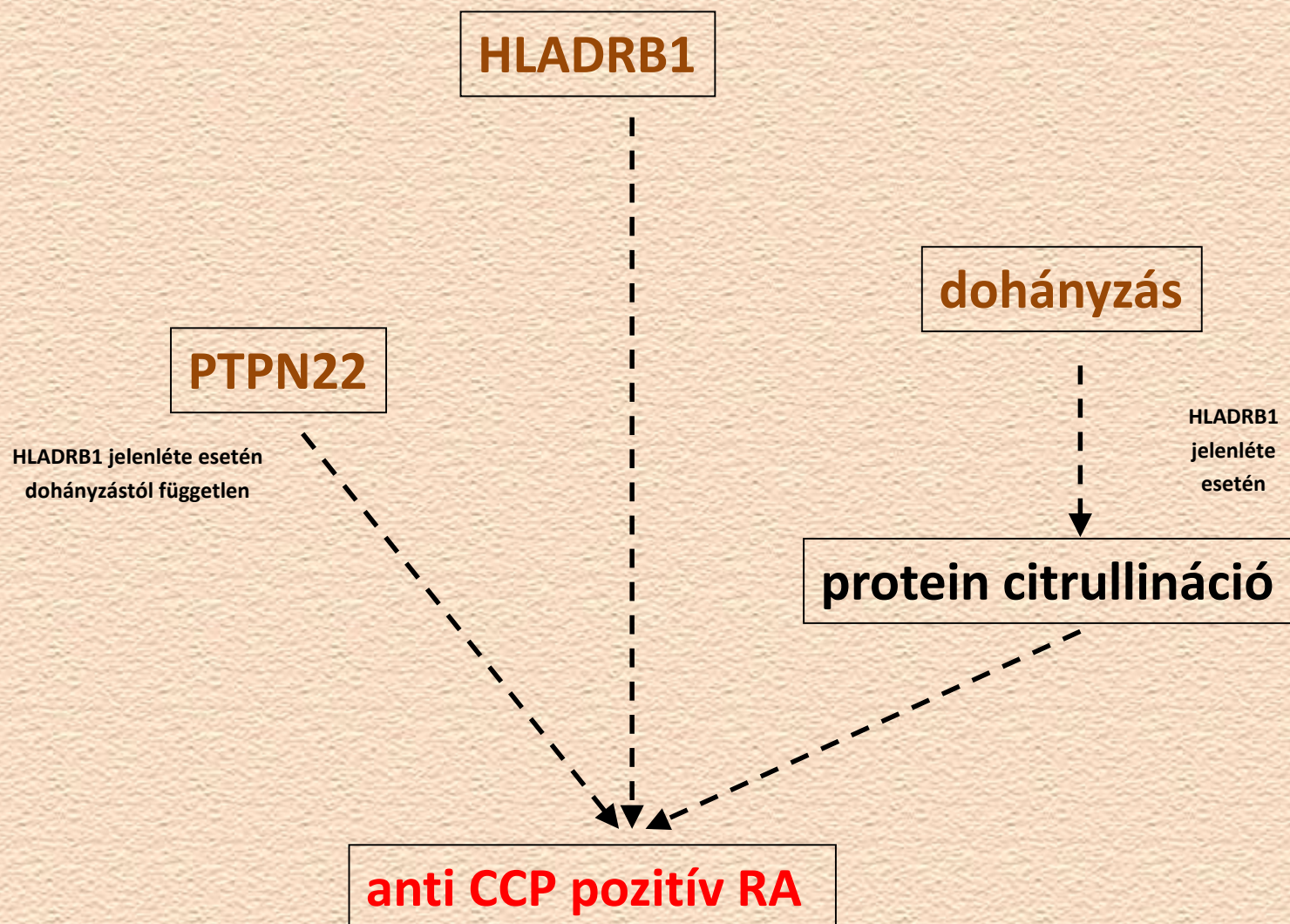
- **DRB1 szubtípusok**

*01: *0101, *0102

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

*10: *1001

HLADRB1, PTPN22 és a dohányzás RA-ban



Infektív antigének potenciális szerepe az RA elindításában

Vírusok

Exogén vagy endogén retrovírusok

Epstein – Barr vírus (EBV)

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

Baktériumok

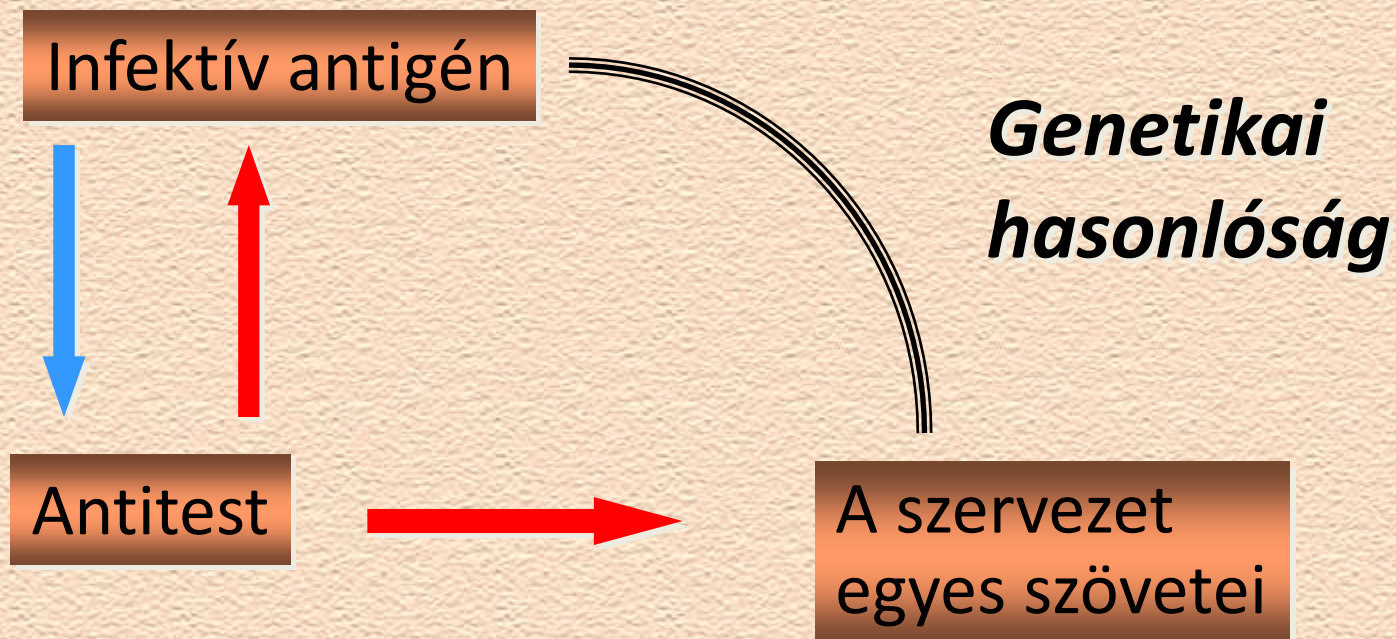
Mycobaktériumok (pl. tuberculosis)

E. Coli

Proteus

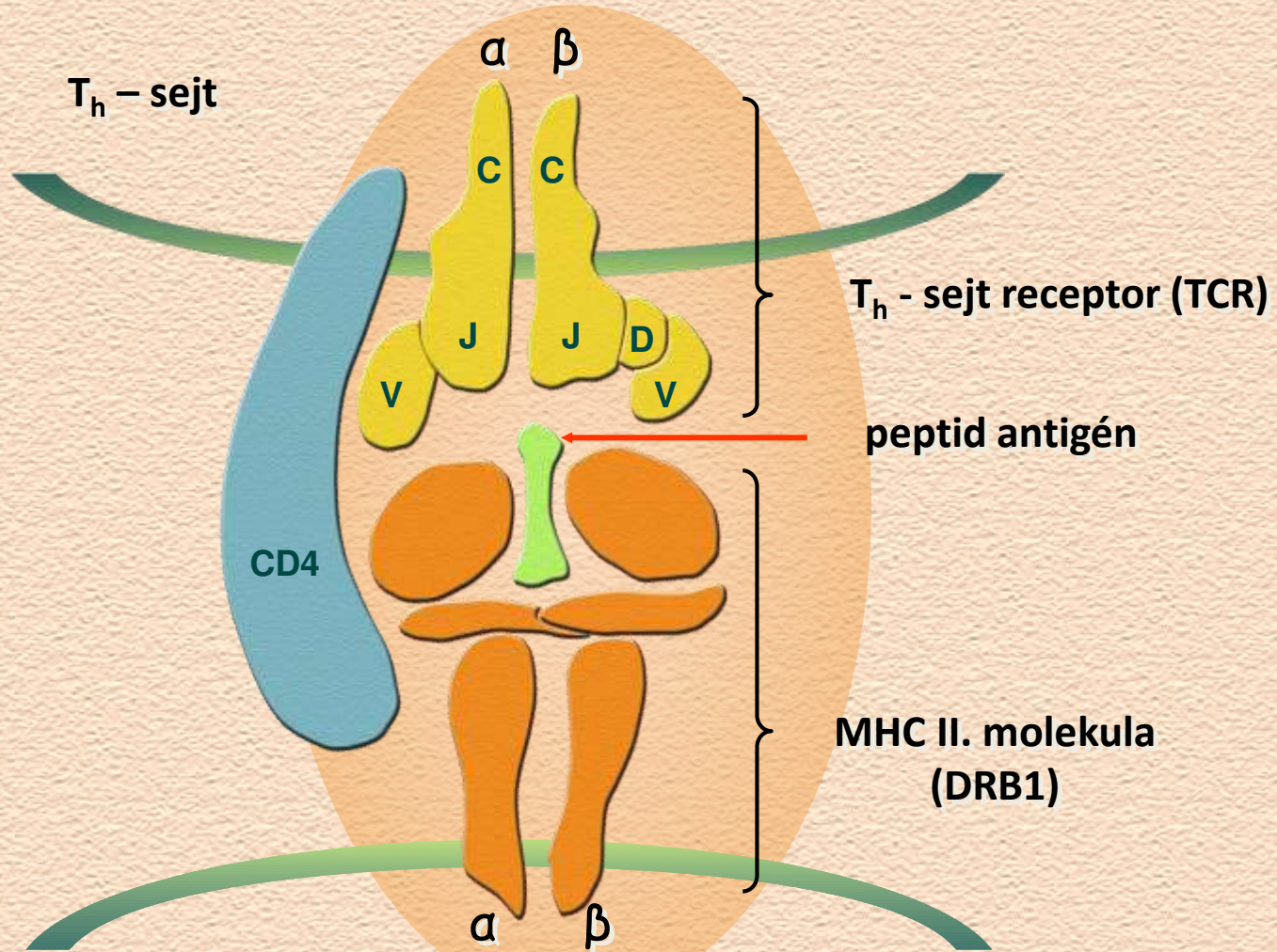
Chlamydia

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



A centrális gyulladásos szakasz történései RA-ban

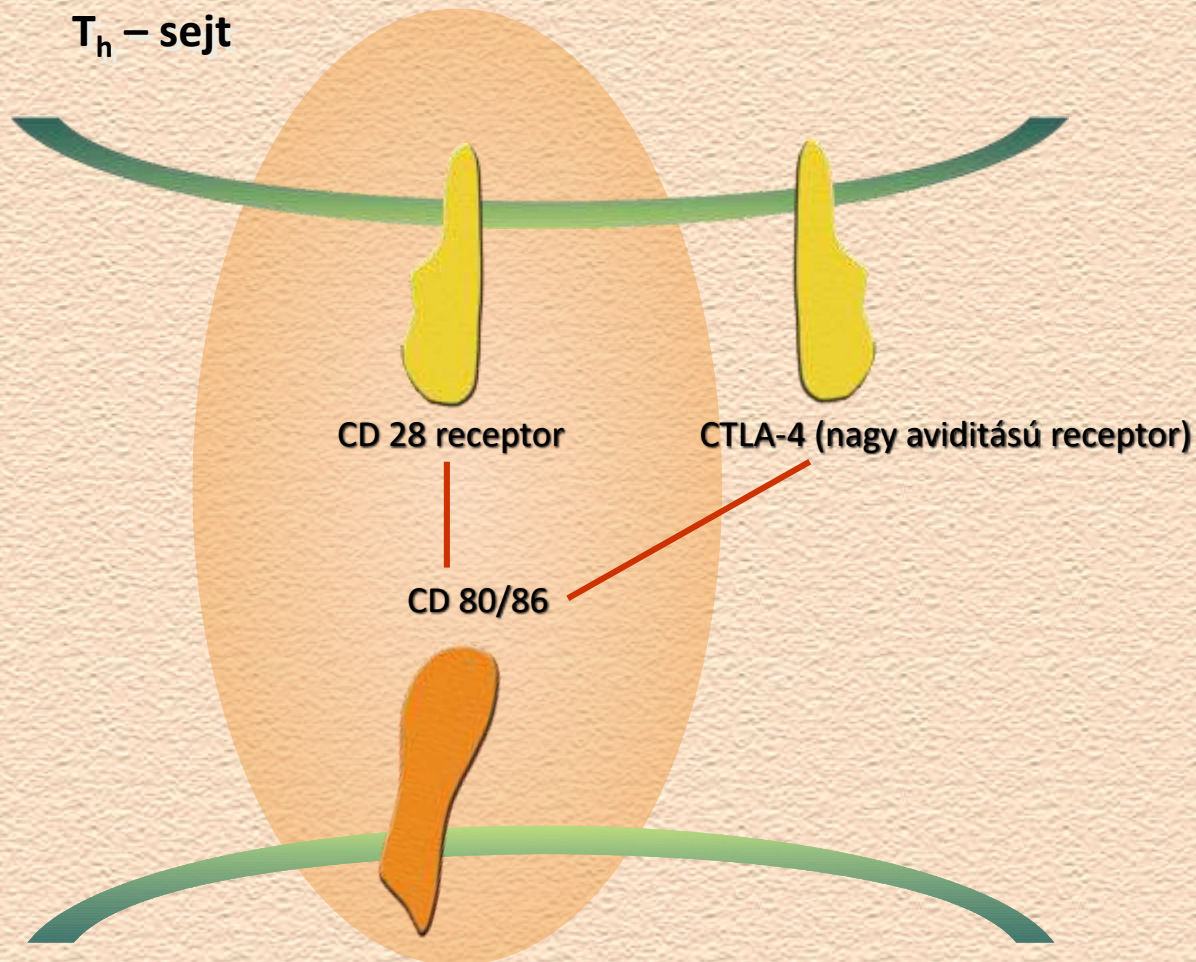
Az exogén antigén prezentálása és felismerése



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

A centrális gyulladásos szakasz történései RA-ban

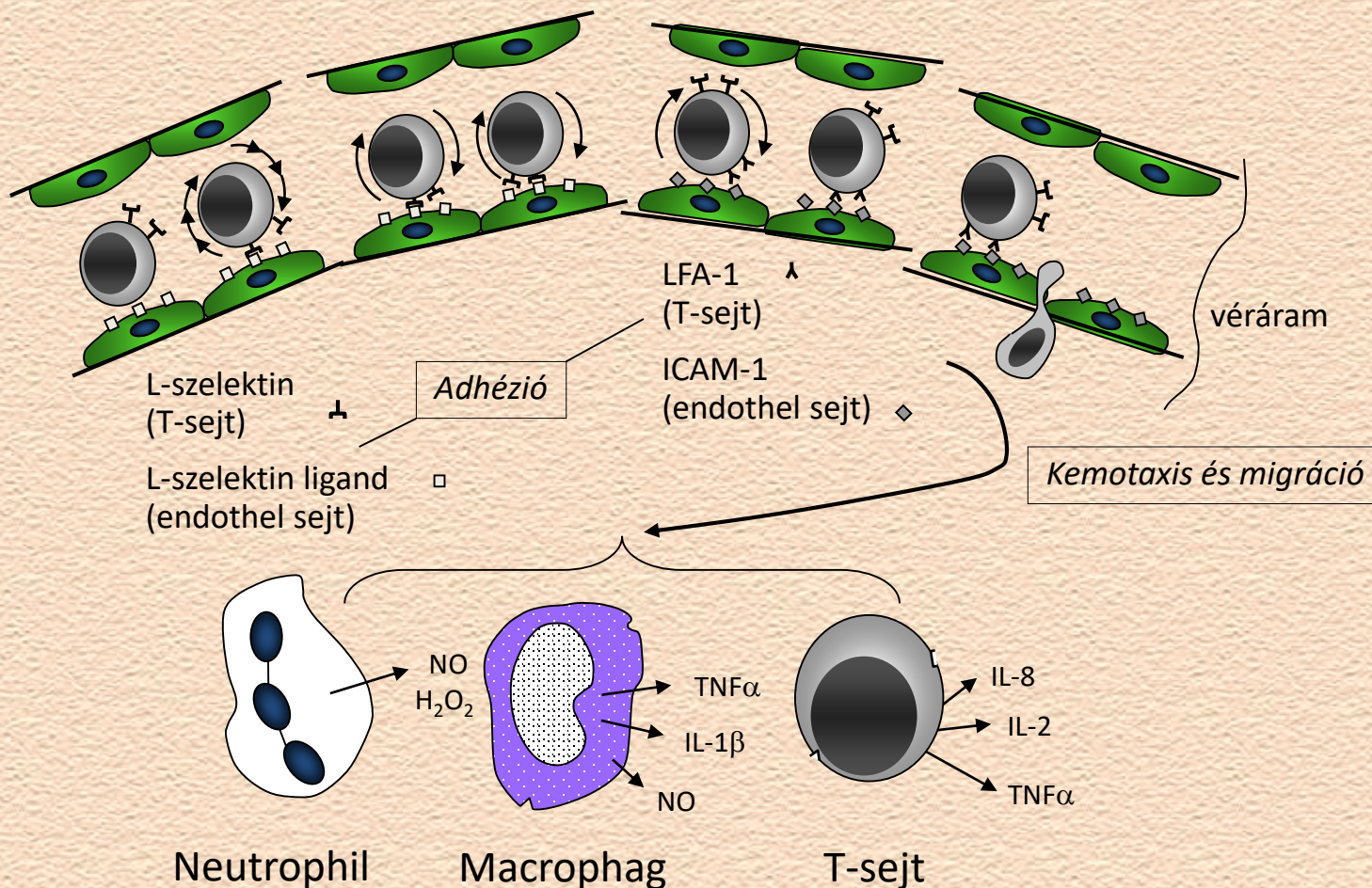
A T_h sejt teljes aktivációjához szükséges kostimuláció (második szignál) mechanizmusa



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

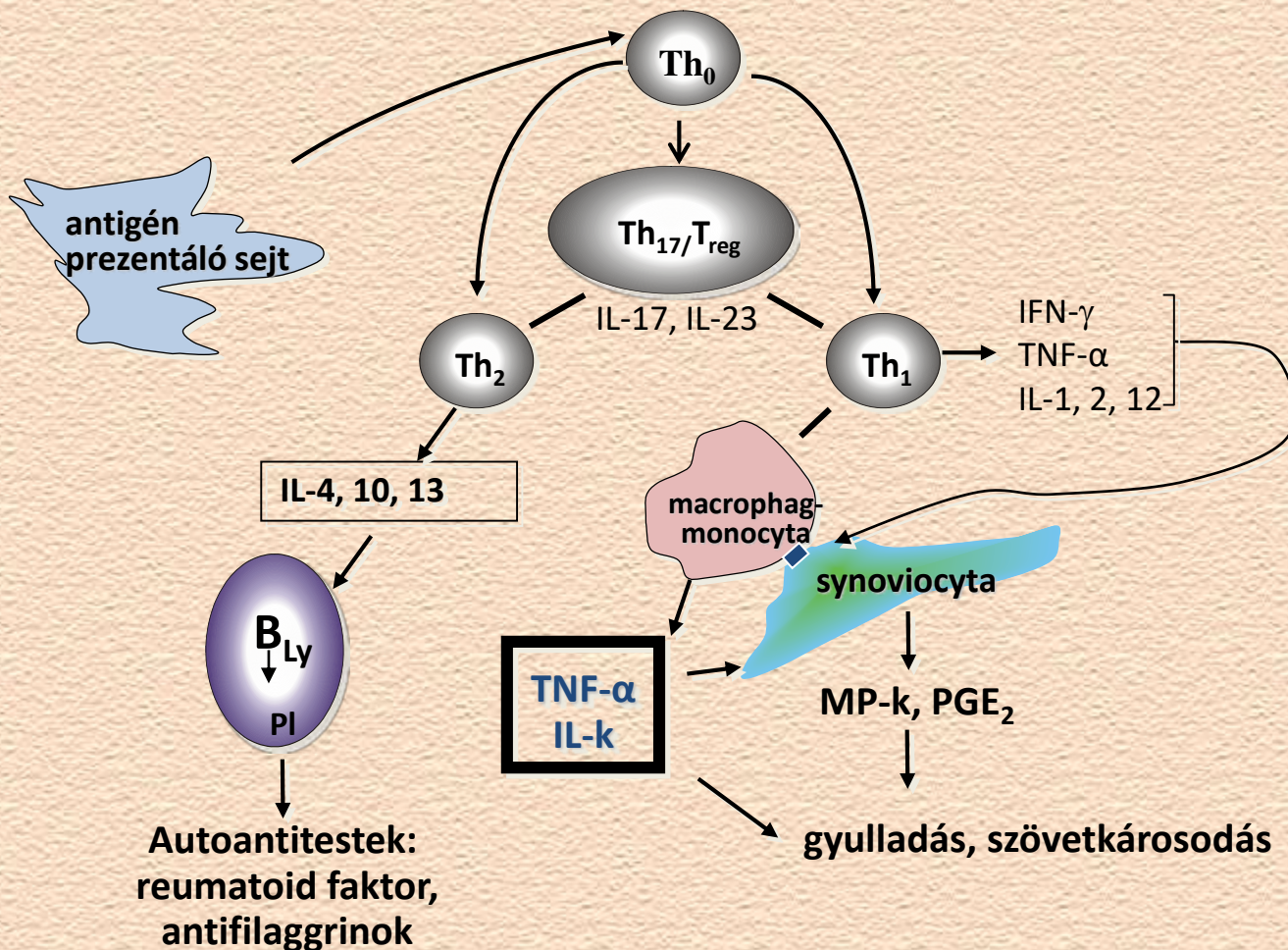
A centrális gyulladásos szakasz történései rheumatoid arthritisben

Lymphocyta adhézió, kemotaxis és migráció a postkapilláris venulákban (homing)

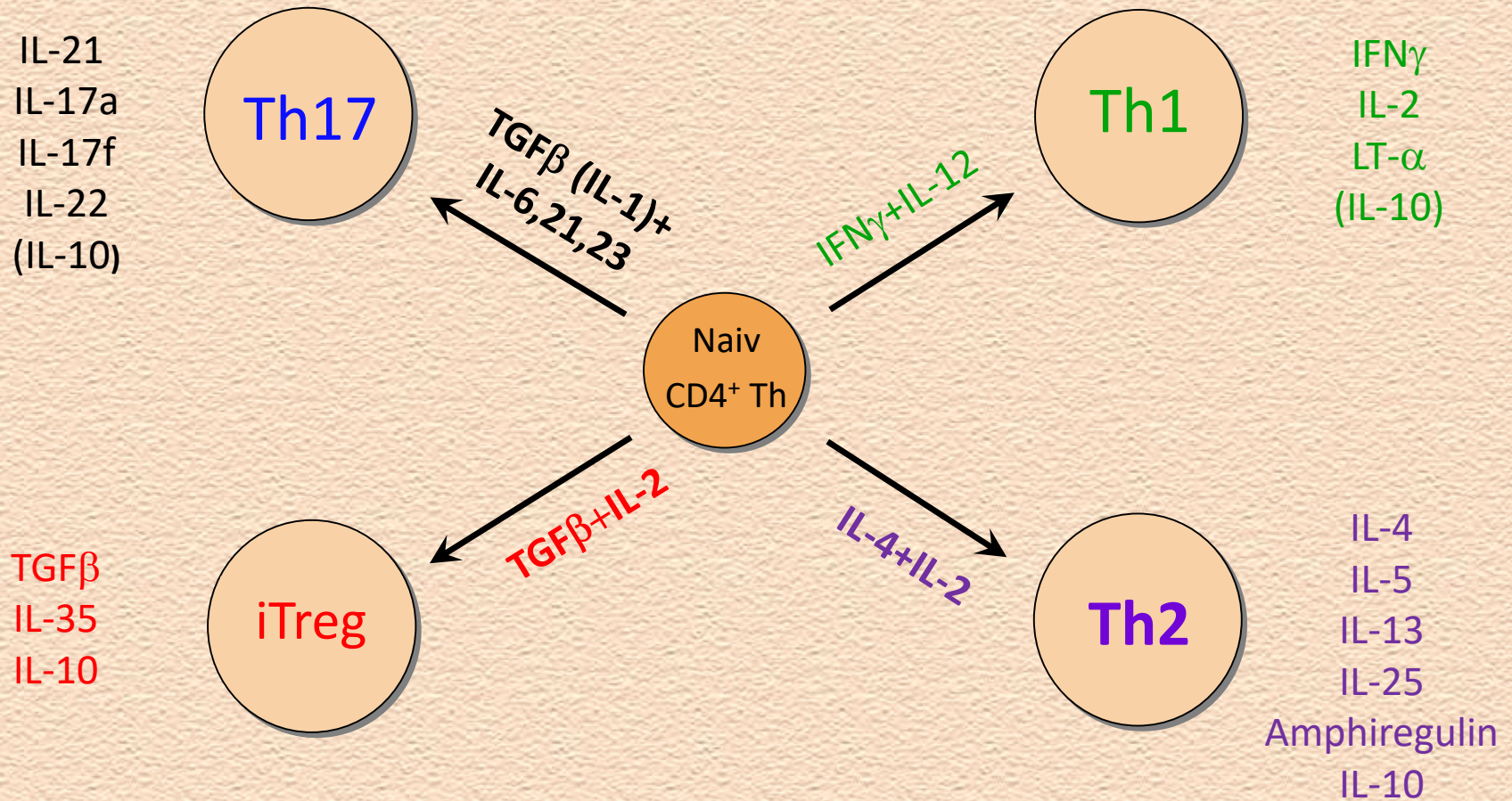


LFA-1 - Leukocyta funkcionális antigén, ICAM-1 - intercelluláris adhéziós molekula, NO - nitrogén monoxid, H_2O_2 -hidrogén peroxid
 TNF- tumor necrosis factor, IL- interleukin

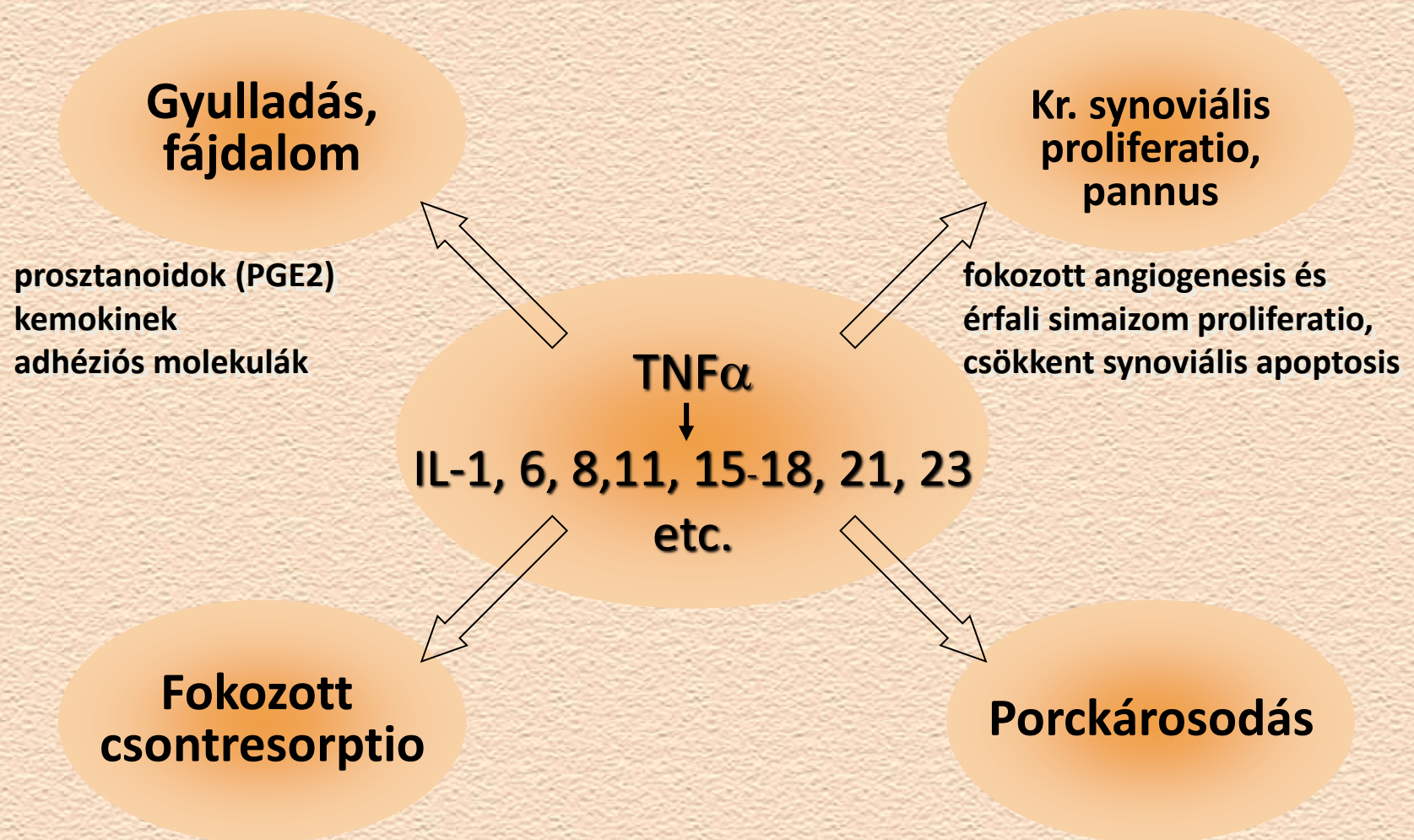
Az aktivált Th-sejtek szerepe az autoimmun folyamat (Th17), a celluláris (Th1) és humorális (Th2) immunválasz elindításában



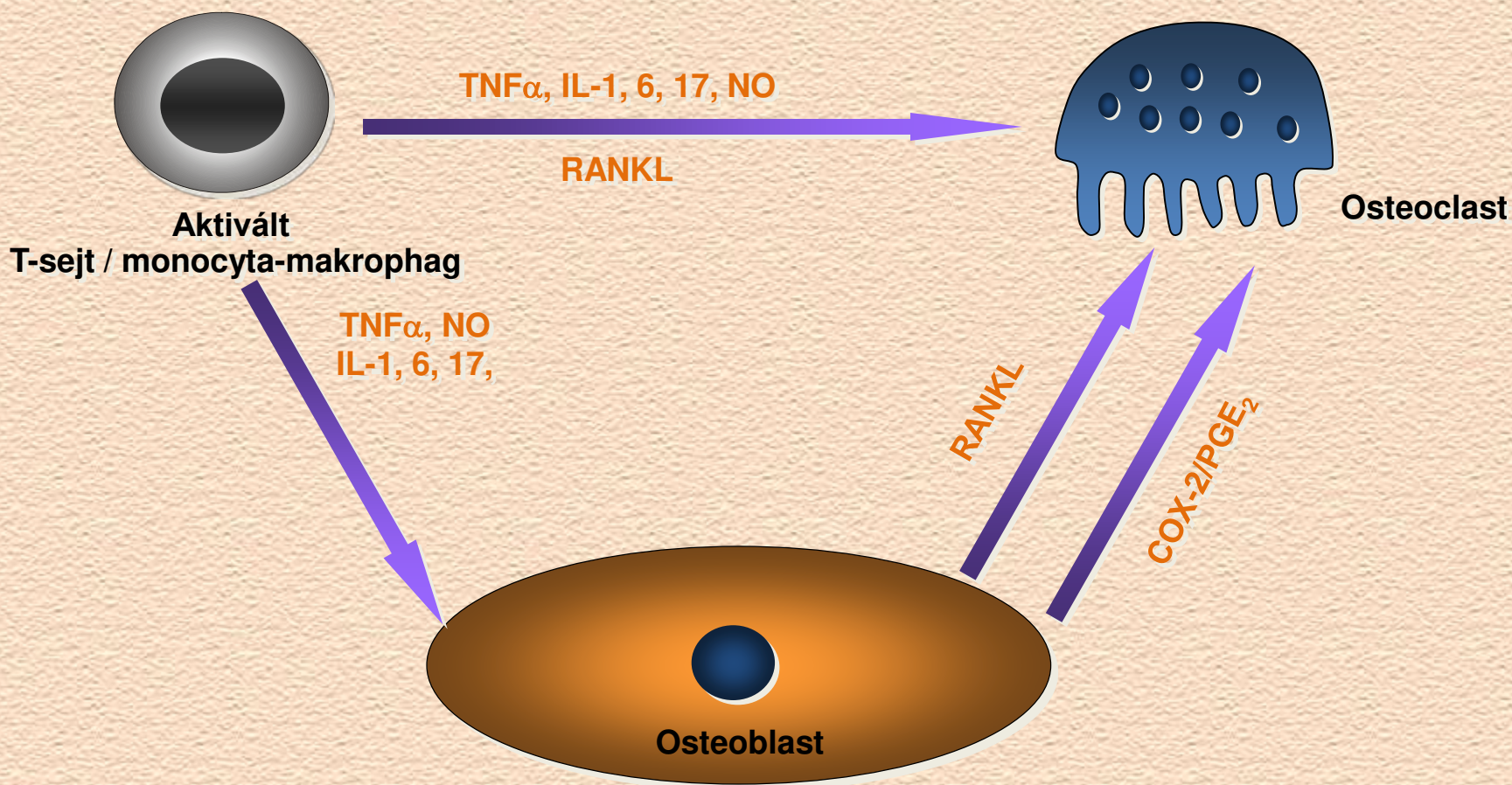
A CD4⁺ Th-sejtek szerepe és a citokin szabályozás RA-ban



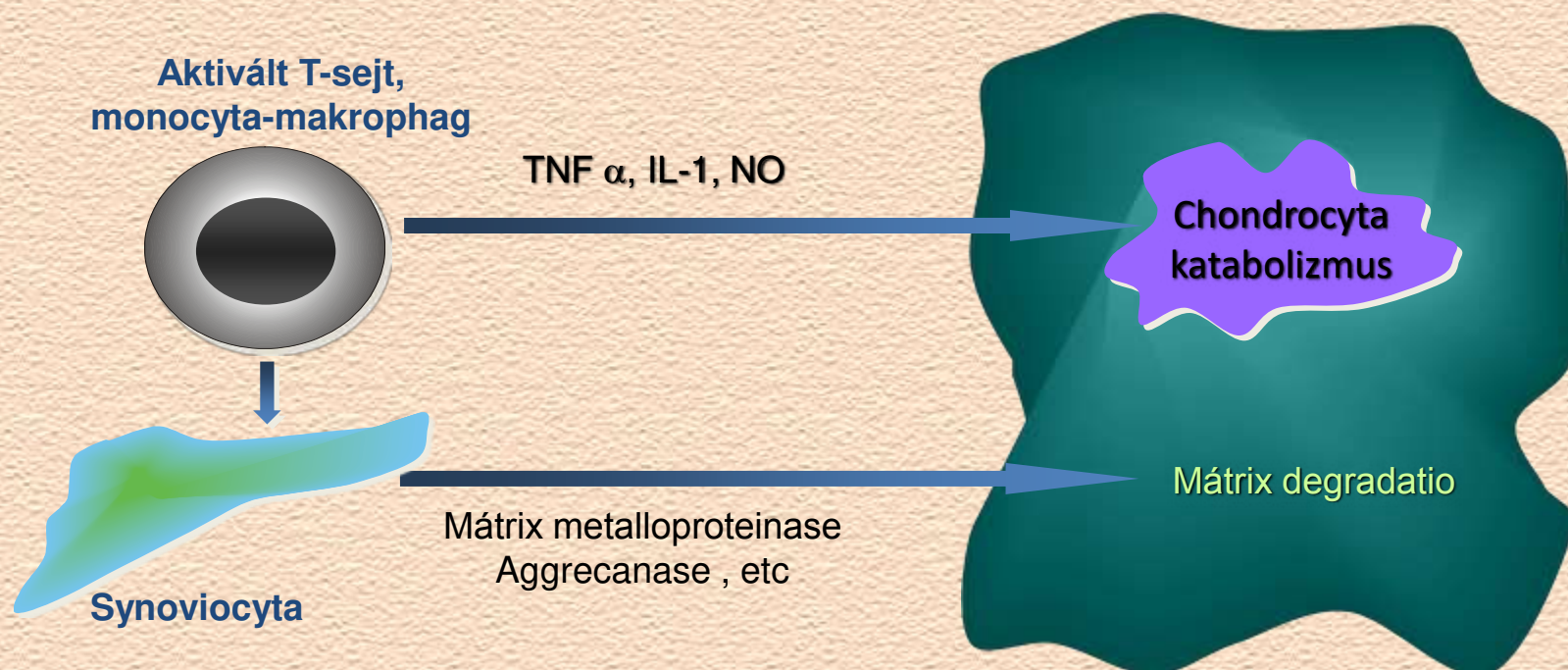
A $\text{TNF}\alpha$ központi szerepe a gyulladásban és a szövetkárosodásban RA-ban



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



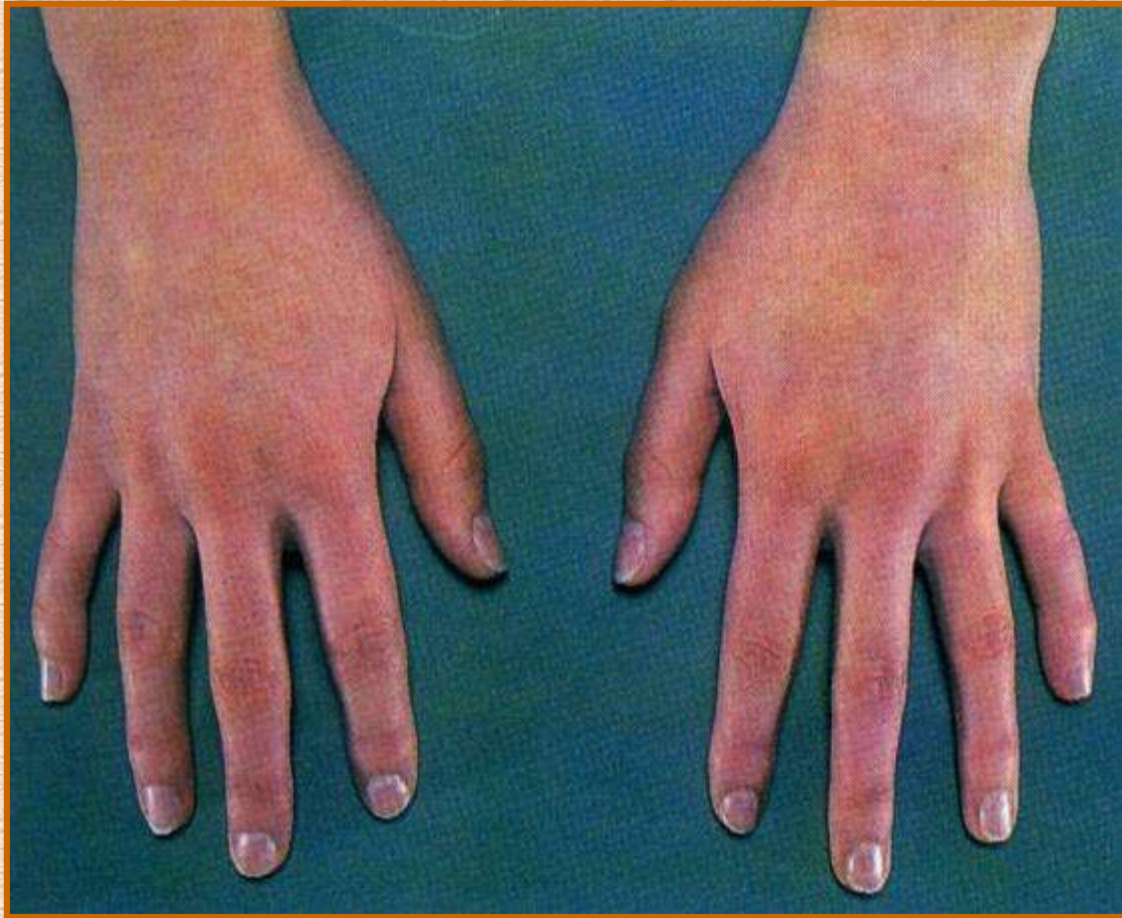
Az aktivált T-sejtek, monocyták-makrophagok és a synoviocyták porckárosító hatása RA-ban



A rheumatoid arthritis elleni hatékony fellépés eszközei

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

Szimmetrikus kéz kisízületi duzzanat kezdődő RA-ban



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



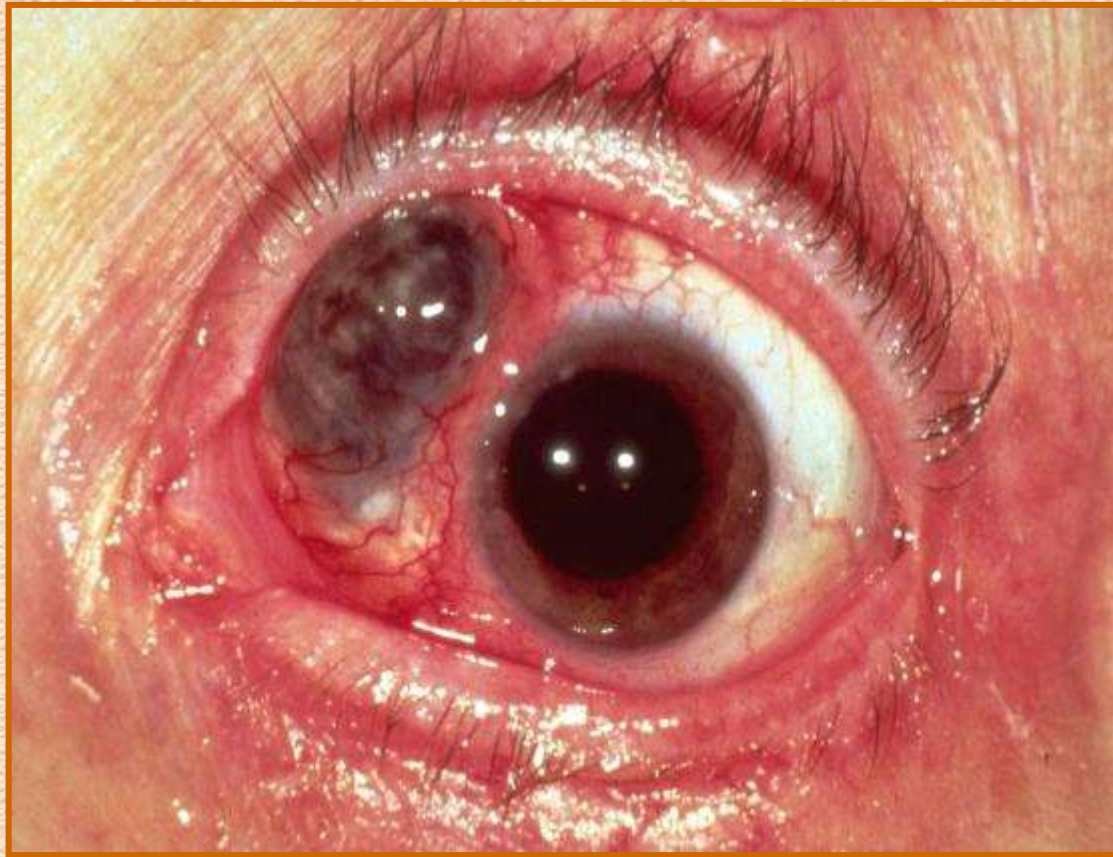
RA-s kézelvátalakítások terminális képe



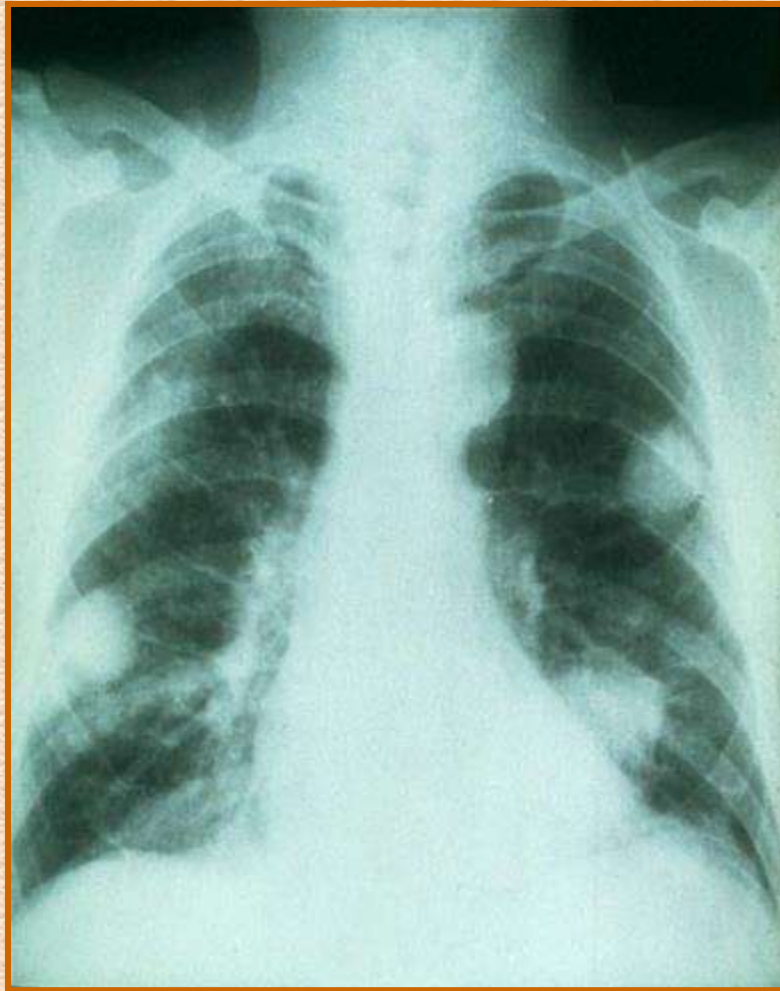
Rheumatoid vasculitis gangraenával a kézujjakon



Scleromalacia perforans herniation of RA-ban



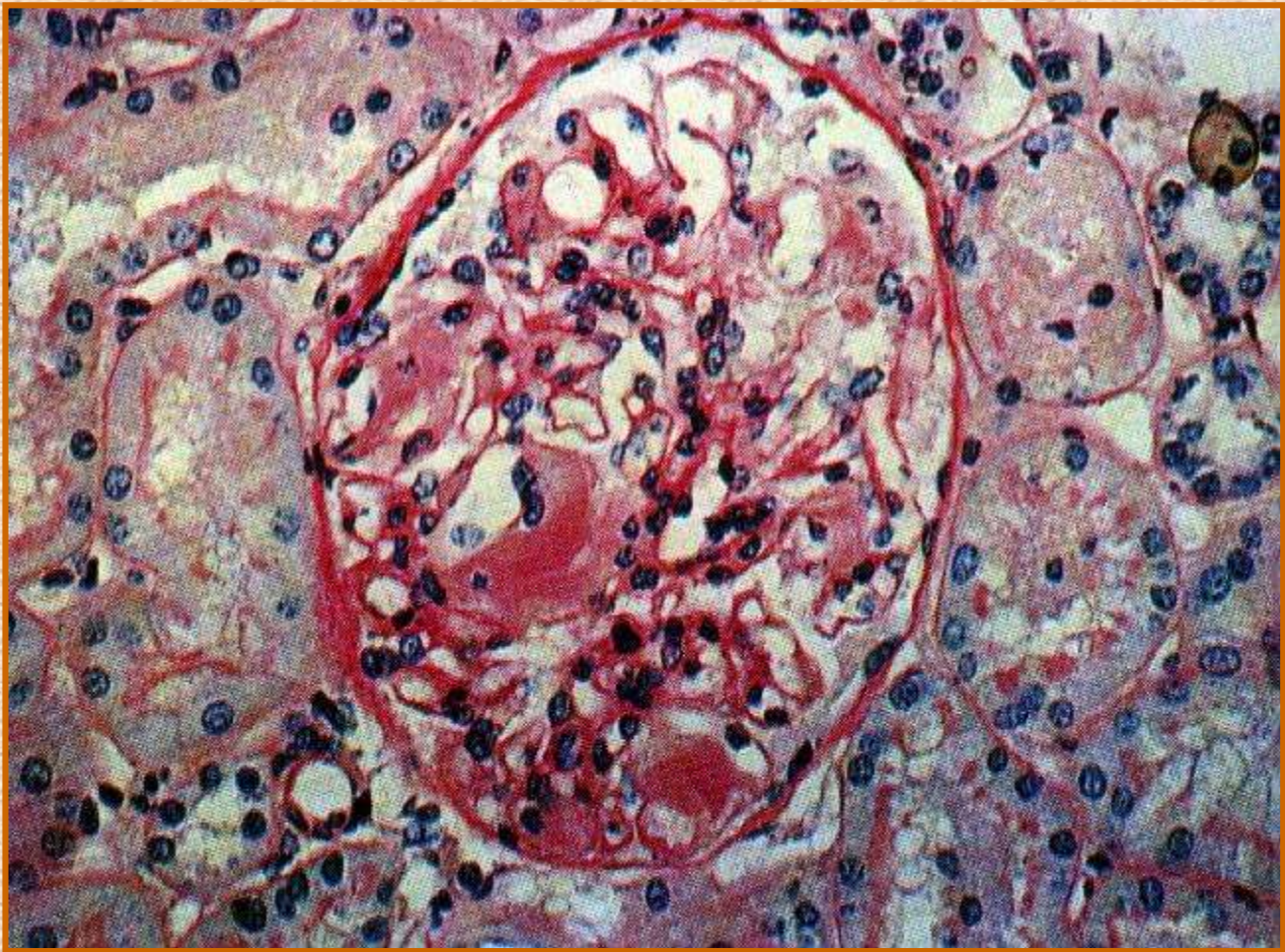
Reumatoid csomók és diffúz interstitialis fibrosis a tüdőben bilaterálisan



Kardiovaszkuláris elváltozások RA-ban



Renális amyloidosis RA-ban



Juxtaarticularis osteopenia és kezdődő radiocarpalis erosio RA-ban



MR

A rheumatoid arthritis osztályozási kritériumai (ACR és EULAR 2010)

Célcsoportok

akinek legalább 1 ízületben klinikailag definitív synovitis van (duzzanat)
a synovitis nem magyarázható jobban semmilyen más kórállapottal

Klasszifikációs kritériumok

pont

A/ *Ízületi érintettség*

1 nagyízület	0
2-10 nagyízület	1
1-3 kisízület (nagyízületi érintettséggel vagy anélkül)	2
4-10 kisízület (nagyízületi érintettséggel vagy anélkül)	3
>10 ízület (nagyízületi érintettséggel vagy anélkül)	5

B/ *Szerológia (legalább 1 teszt kivitelezése szükséges)*

Negatív RF és negatív ACPA	0
Alacsonyan pozitív RF vagy ACPA	2
Magasan pozitív RF vagy ACPA	3

C/ *Akut-fázis reakciók*

Normális CRP és normális We	0
Kóros CRP vagy kóros We	1

D/ *A tünetek fennállásának tartama*

<6 hét	0
≥6 hét	1

Diagnózis: Ha a pontszám ≥6/10 az A-D doméneken összesen

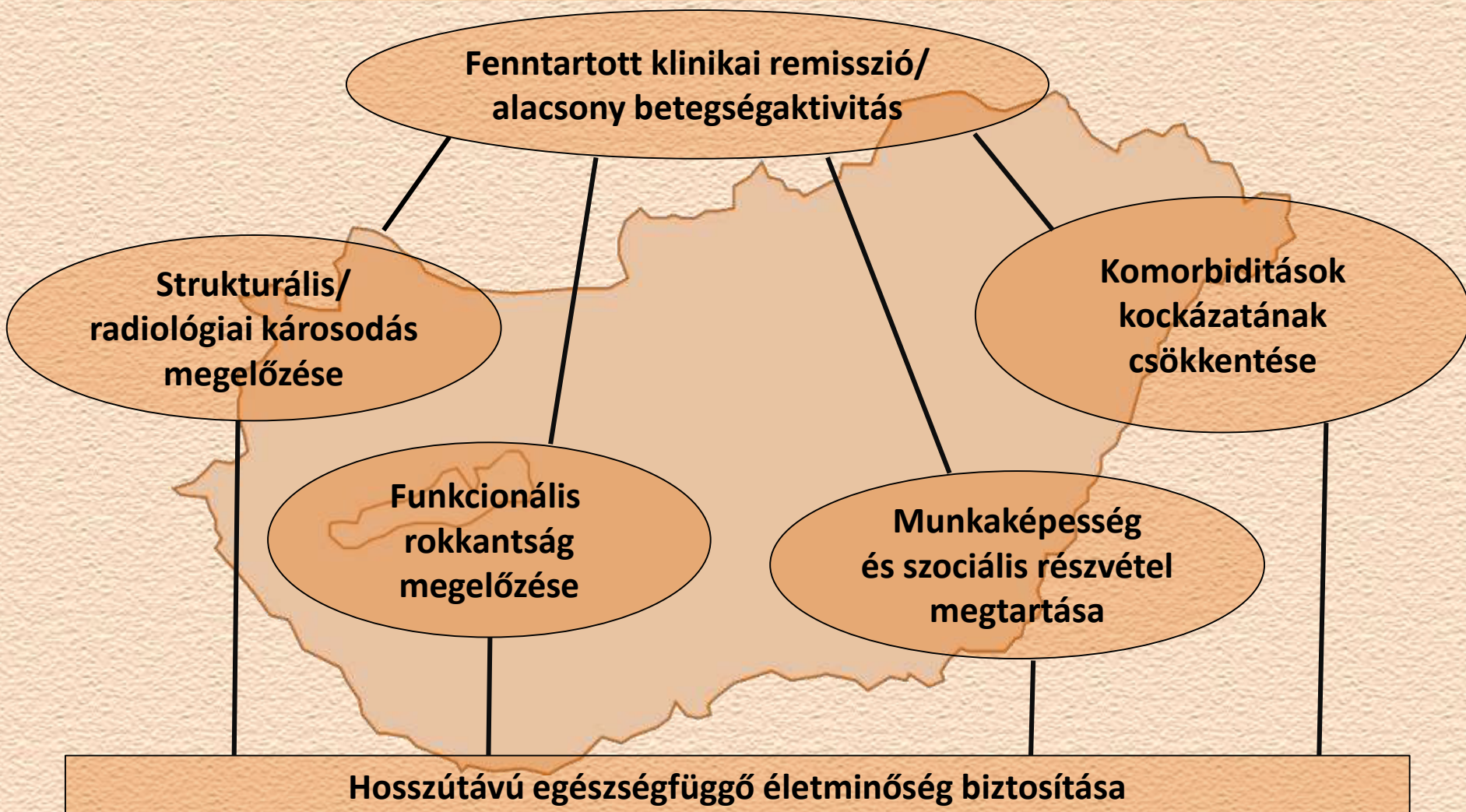
A rheumatoid arthritis elleni hatékony fellépés eszközei

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

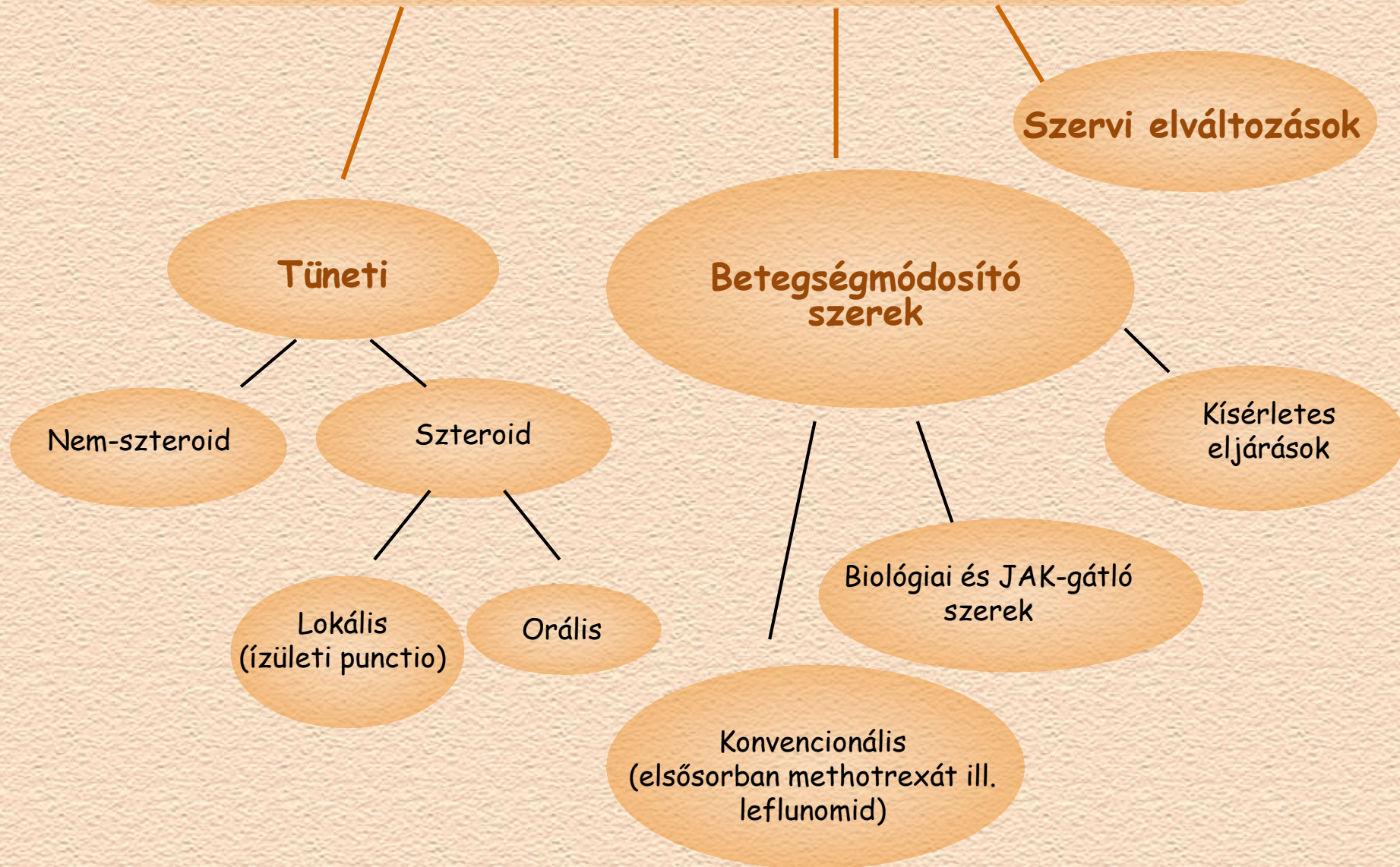
Általános terápiás megfontolások

- Igazolt rossz prognózis esetén korai agresszív bázisterápiás kezelés szükséges
- Célérték alapján történő kezelés (teljes remisszió: DAS28 < 2,6; alacsony betegségaktivitás: DAS28 < 3,2)
- Centrumszintű szakellátás
- A krónikus, hullámzó folyamatban a korrekt betegfelvilágosítás, betegvezetés és gyógytorna meghatározó

Az alacsony betegségaktivitás mint legfontosabb célérték elérése (treat to target) a rheumatoid arthritis centrumhálózati kezelésében



A rheumatoid arthritis gyógyszeres kezelése

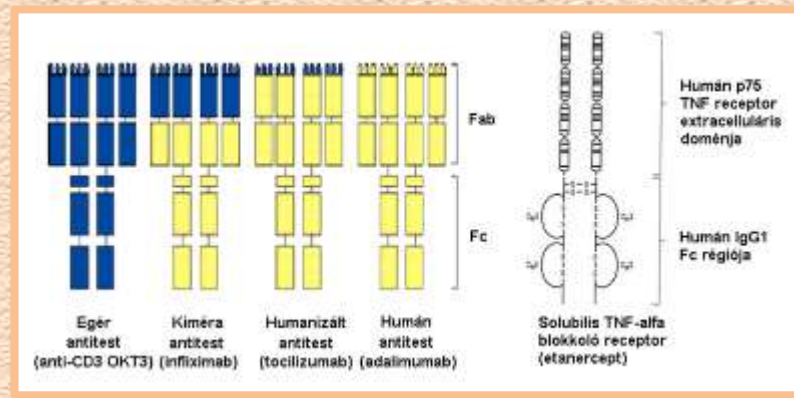


Konvencionális bázisterápiás szerek (csDMARD) RA-ban

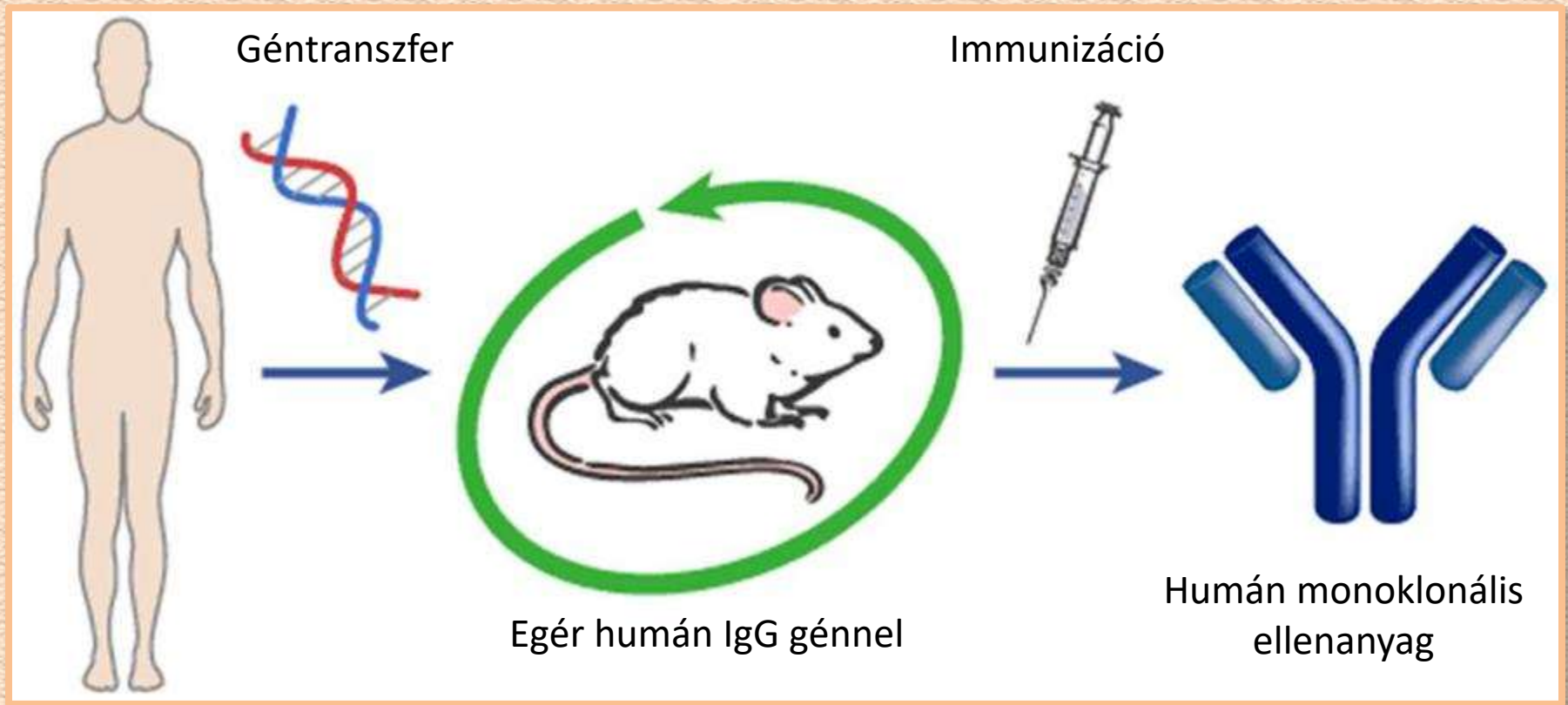
- A betegség progresszióját gátolják (betegségmódosító szerek, sDMARD)
- Összetett immunmoduláló hatásmechanizmus (pl. T-sejt, makrophag, citokin-termelés)
- Leghatékonyabb készítmények:
Methotrexát (20-25 mg/hét p.os vagy sc),
Leflunomid
- Egyéb készítmények: Sulfasalazin, Azathioprin
Chloroquin, Cyclosporin-A, Cyclofoszfamid

Biológiai terápia

Élő szervezetek által termelt, biotechnológiai úton előállított fehérjemolekulák, melyek a gyulladás egy meghatározott pontján a kóros sejtermékek (pl. citokinek) vagy az aktivált sejtek (pl. T- és B-limfociták) célzott immunológiai gátlása révén avatkoznak be

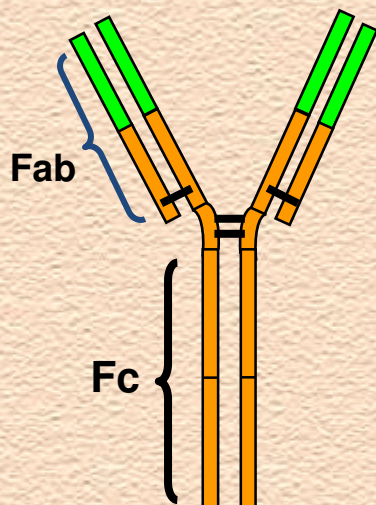


A transzgenikus technológia főbb lépései



A TNF- α -gátlók különböző típusai

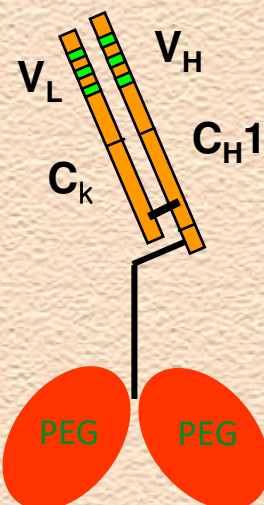
Kimerikus
monoklonális
ellenanyag



75%
Humán

Infliximab

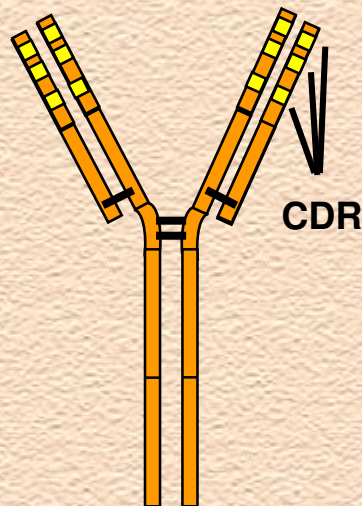
Pegylált humanizált
fragment



95%
Humán

Certolizumab
pegol

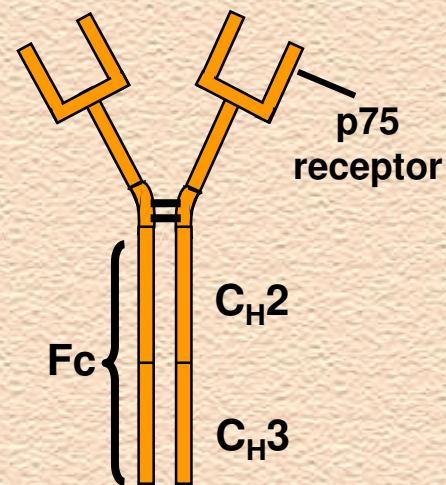
Humán ellenanyag



100%
Humán

Adalimumab
Golimumab

Humán rekombináns TNFR₂
receptor/Fc fúziós protein



100%
Humán

Etanercept

■ Egér
■ Humán

CDR = Complementarity-determining region
PEG = Polyethylene glycol

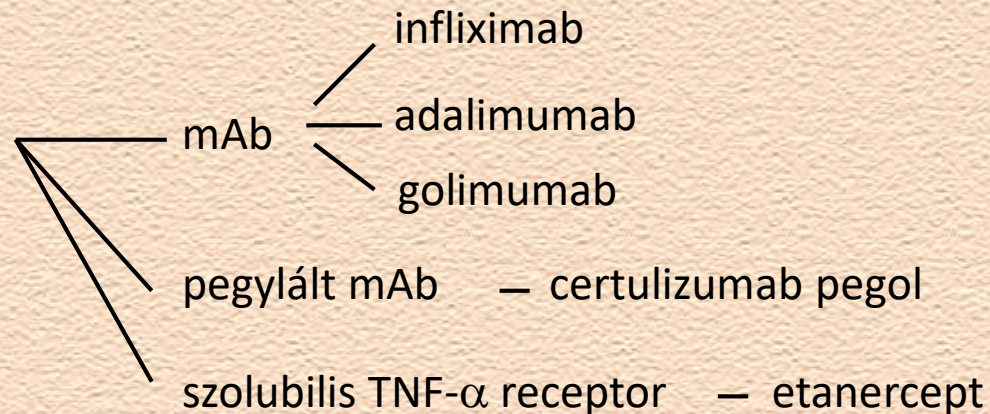
A biológiai molekulák (bDMARD-ok) nómenklatúrája

- **Előállítás szerint**
 - Eredeti (biooriginális, boDMARD)
 - Biológiaiilag hasonló (bioszimiler, bsDMARD)
- **Hatásmechanizmus szerint**
 - Monoklonális antitestek (mAb)
 - Kimérák („ximab”)
 - Humanizált („zumab”)
 - Teljesen humán („mumab”, „numab”, „umab”)
 - Fúziós proteinek („cept”-végződés)

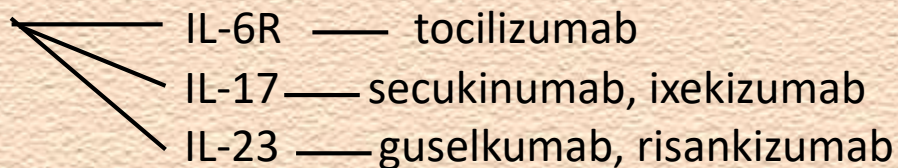
Az arthritisek kezelésében jelenleg használt biológikumok hatásának felosztása

❖ Citokinek gátlása

- TNF- α - gátlók



- Interleukin - gátlók



❖ Sejtfelszínen ható molekulák

- T-sejtek — abatacept
- B-sejtek — rituximab

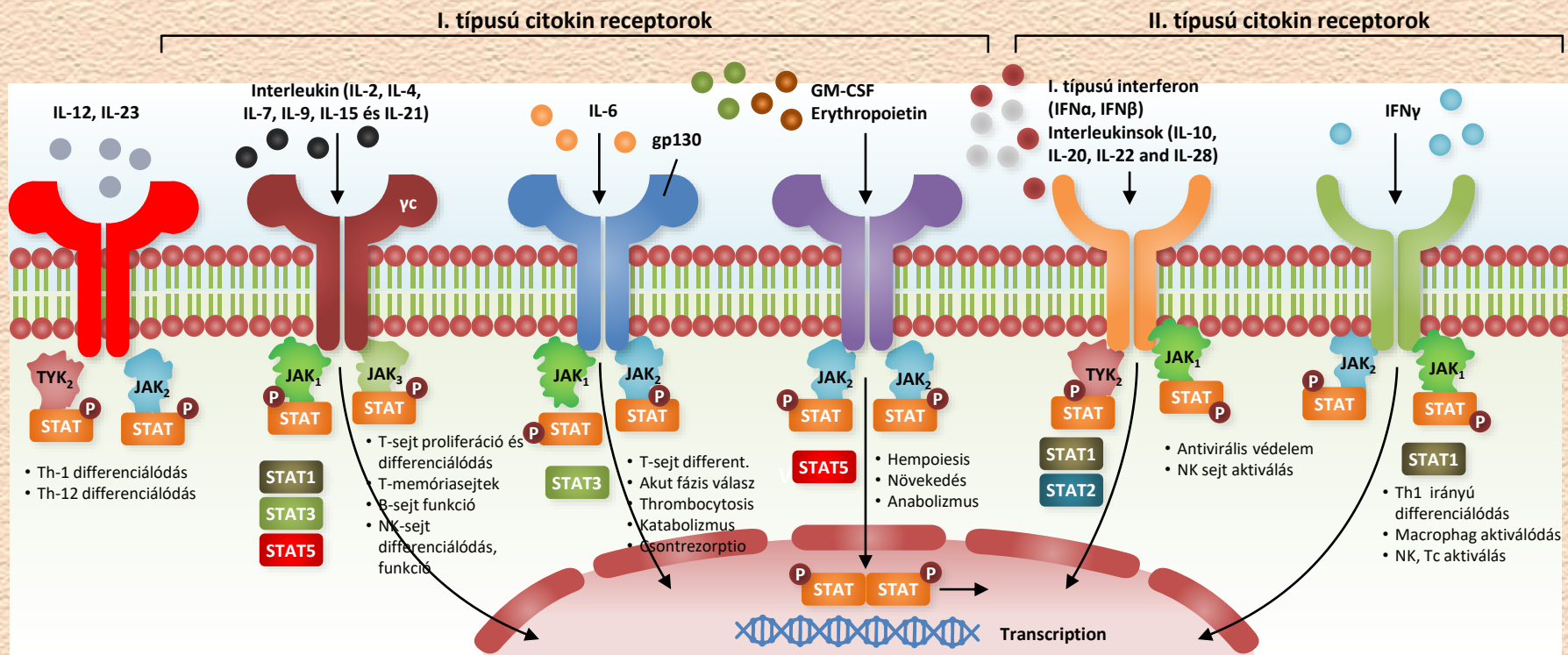
JAK-gátlók (Jakinibek)

- Kis molekula súlyú, kémiai hatású, nem fehérje molekulák (tsDMARD-ok)
- Napi per os adagolás
- A citokin receptorok és a sejtmag közötti JAK-STAT jelátviteli útvonalat és így a citokin hatást gátolják
- A család négy tagja: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2



Janus

JAK-STAT jelátvitel – komplex sejten belüli szabályozás



JAK- gátló gyógyszerek RA-ban

Tofacitinib (Xeljanz)

- JAK1 és JAK3 specificitás
- Napi 2x5 mg tabl
- Hazai finanszírozás

Baricitinib (Olmiant)

- JAK1 és JAK2 specificitás
- Napi 1x2 mg tabl
- Hazai finanszírozás

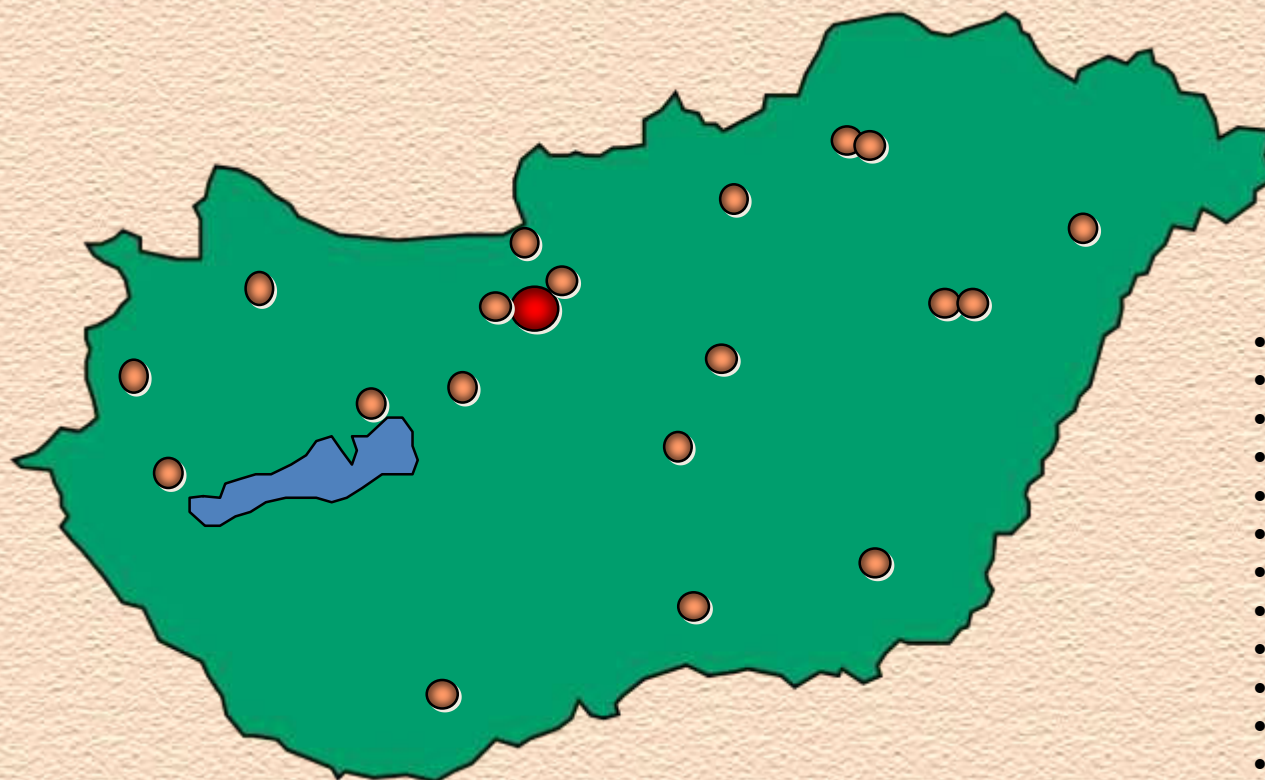
Upadacitinib (Rinvoq)

- JAK1 specificitás
- Napi 1x15 mg tabl
- Hazai finanszírozás

Filgotinib

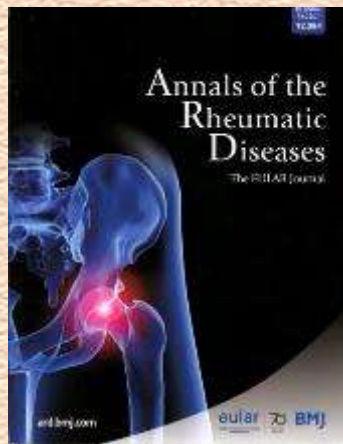
- GLPG0634; JAK1 specificitás
- Finanszírozás tárgyalás alatt

Arthritis centrumhálózat Magyarországon



Országos Felnőtt és Gyermekreumatológiai Arthritis Központ (ORFI)

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



Ann Rheum Dis:
first published as 10.1136/annrheumdis-2019-216655

EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH SYNTHETIC AND BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS: 2019 UPDATE

Josef S. Smolen, Robert Landewé, Johannes Bijlsma, Gerd Burmester, Katerina Chatzidionysiou, Maxime Dougados, Jackie Nam, Sofia Ramiro, Marieke Scholte, Ronald van Vollenhoven, Daniel Aletaha, Martin Aringer, Maarten Boers, Chris Buckley, Frank Buttgereit, Vivian Bykerk, Mario Cardiel, Maurizio Cutolo, Yvonne van Eijk-Hustings, Paul Emery, Axel Finckh, Cem Gabay, Juan Gomez-Reino, Laure Gossec, Jacques-Eric Gottenberg, Johanna M.W. Hazes, Tom Huizinga, Meghna Jani, Dmitry Karateev, Marios Koloumas, Tore Kvien, Zhanguo Li, Xavier Mariette, Iain McInnes, Edoardo Mysler, Peter Nash, Karel Pavelka, Gyula Poór, Christophe Richez, Piet van Riel, Andrea Rubbert-Roth, Kenneth Saag, Jose da Silva, Tanja Stamm, Tsutomu Takeuchi, René Westhovens, Maarten de Wit, Désirée van der Heijde

Magyar Reumatológia

A MAGYAR REUMATOLÓGUSOK EGYESÜLETÉNEK TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

2020 · 3

61. ÉVFOLYAM

Szakmai irányelv

Professional guideline

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

Póór Gyula dr. *

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Semmelweis Egyetem Reumatológiai Tanszéki Csoport, Budapest



Pierre Auguste Renoir