

Rheumatoid arthritis



Prof. Dr. Poór Gyula
az MTA rendes tagja



Klinikai immunológia és allergológia II. Klinikum
2026.09.30.



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Definíció



A **rheumatoid arthritis** (RA) ismeretlen eredetű, döntően 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/epigenetikai fogékonyság
- Exogén vagy endogén antigének (pl. infekzív ágensek)
- Egyéb faktorok (dohányzás, stressz, extrém kávé, stb.)

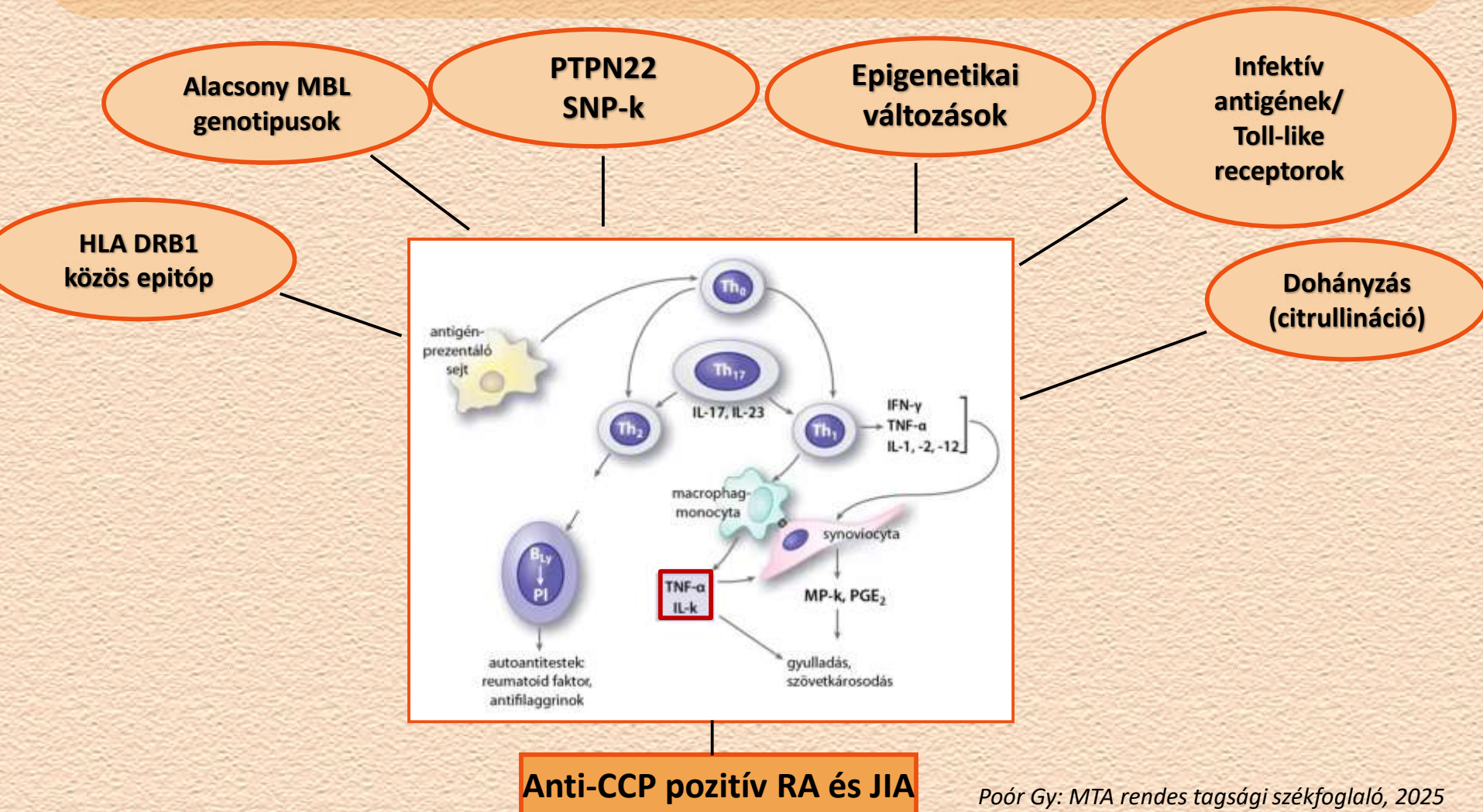
B. Centrális gyulladásos szakasz

- 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

Genetikai és környezeti tényezők kockázati szerepe az anti-CCP pozitív rheumatoid arthritis (RA) és juvenilis arthritis (JIA) kialakulásában



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

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

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

Q

K

R

A

A

- **DRB1 szubtípusok**

*01: *0101, *0102

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

*10: *1001

Infektív antigének potenciális szerepe az RA elindításában

Vírusok

Exogén vagy endogén retrovírusok

Epstein – Barr vírus (EBV)

SARS-COV2

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

Baktériumok

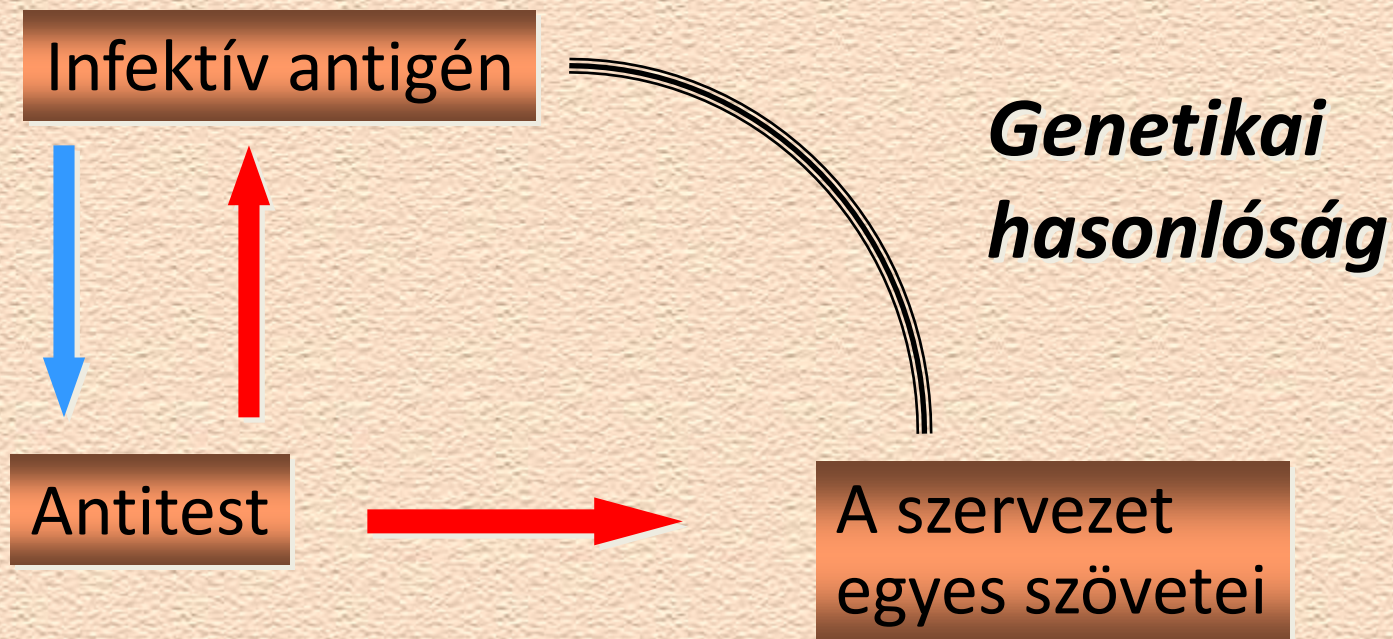
Mycobaktériumok (pl. tuberculosis)

E. Coli

Proteus

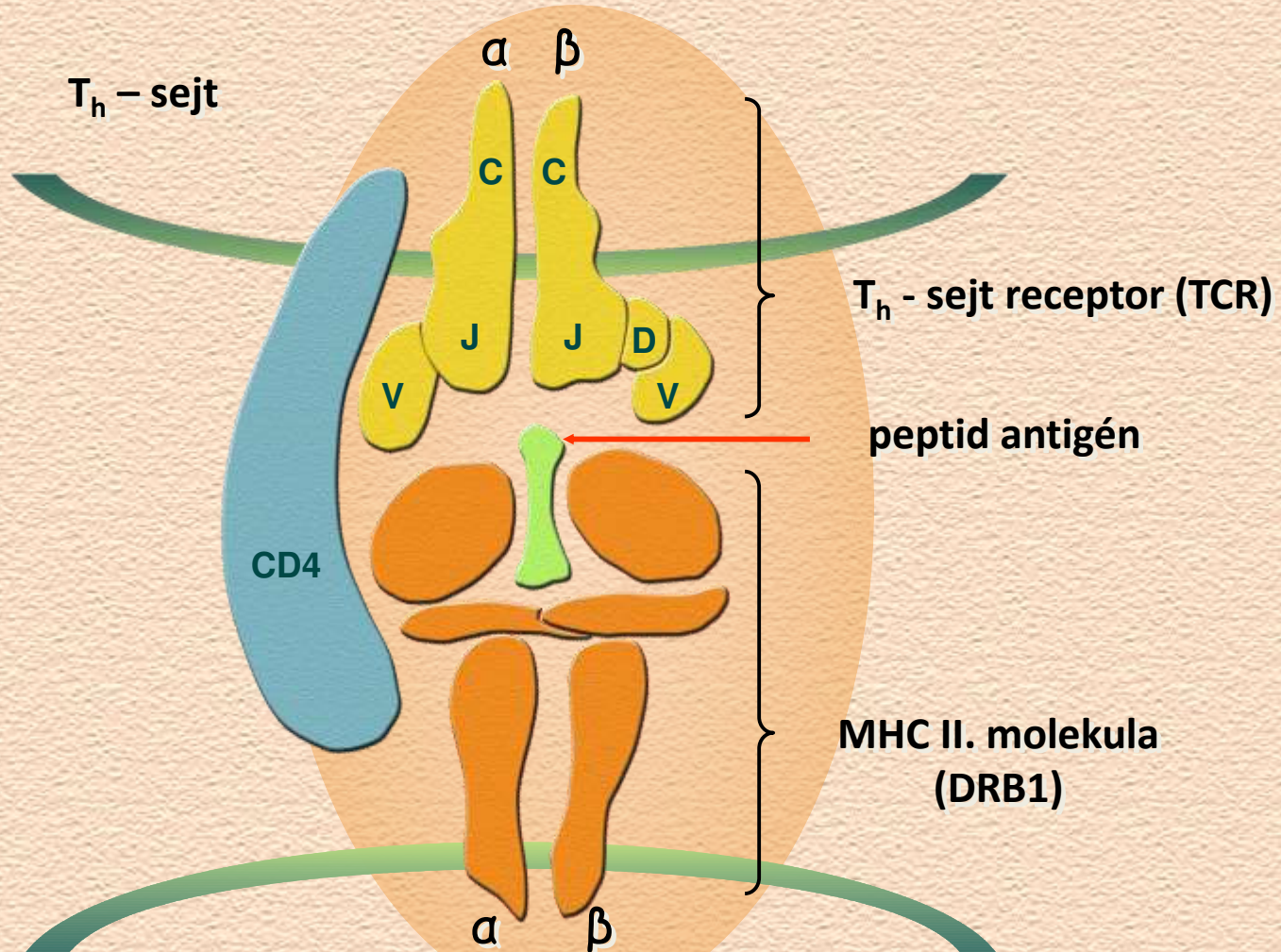
Chlamydia

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



A centrális gyulladásos szakasz történései RA-ban

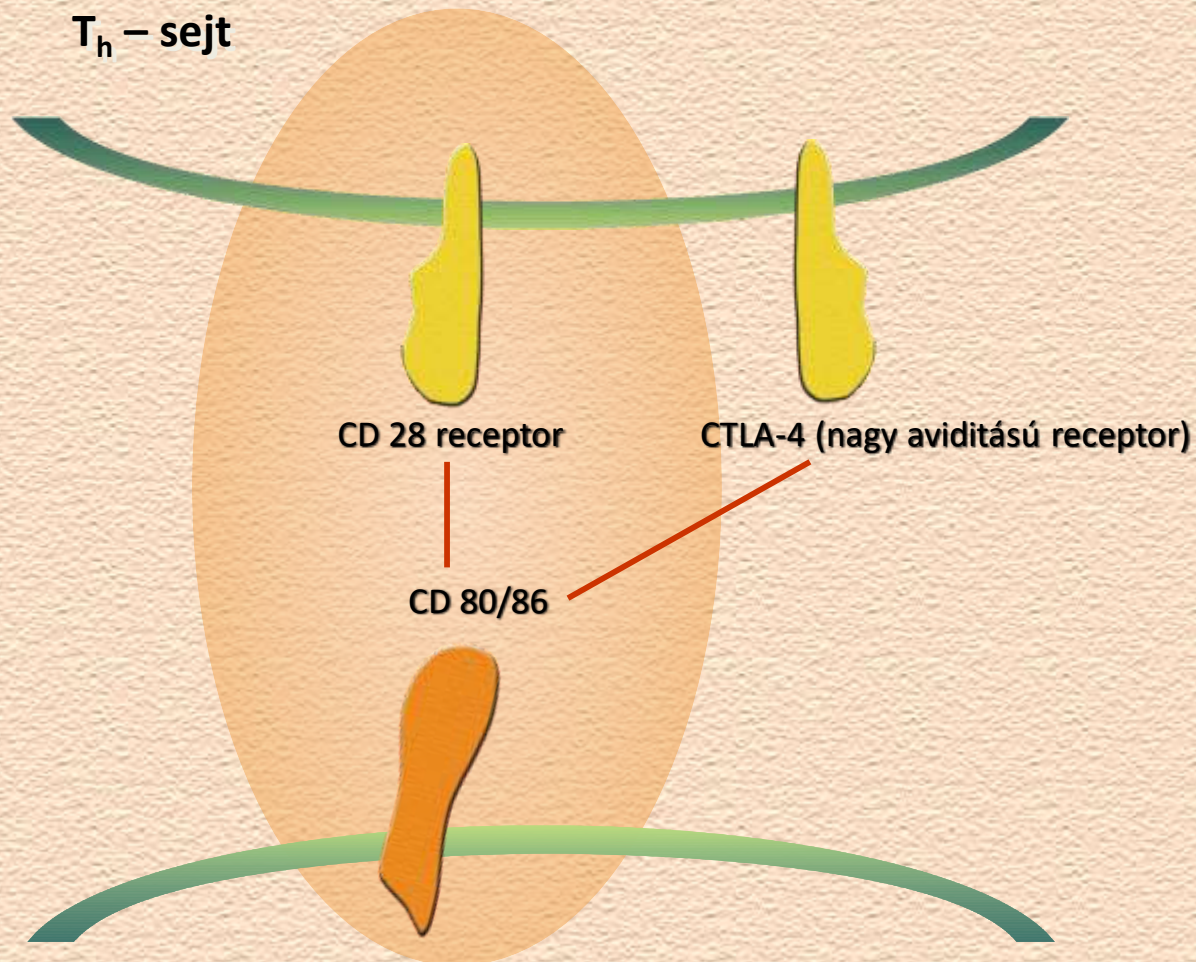
Az exogén antigén prezentálása és felismerése



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

A centrális gyulladásos szakasz történései RA-ban

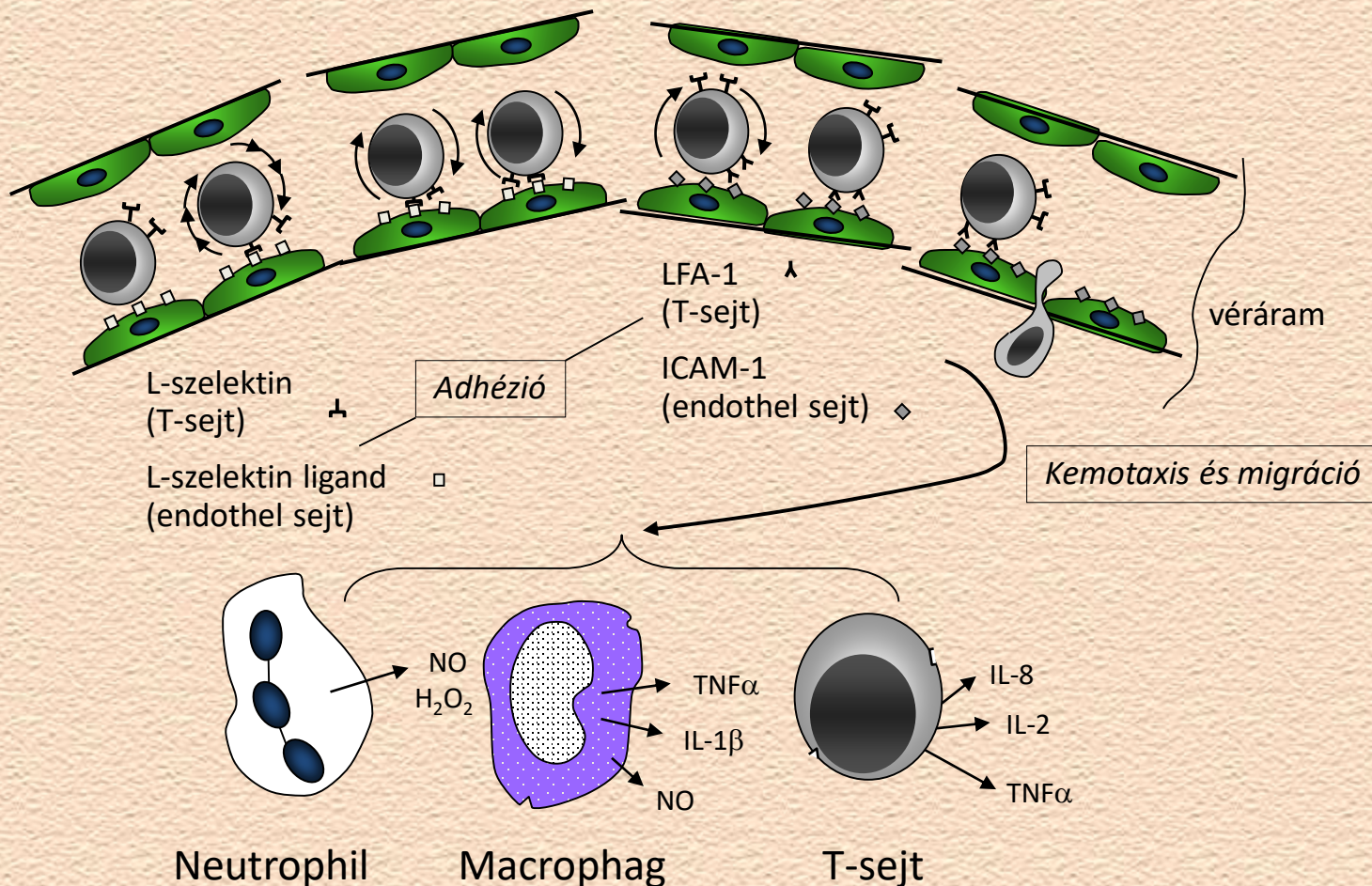
A T_h sejt teljes aktivációjához szükséges kostimuláció (második szignál) mechanizmusa



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

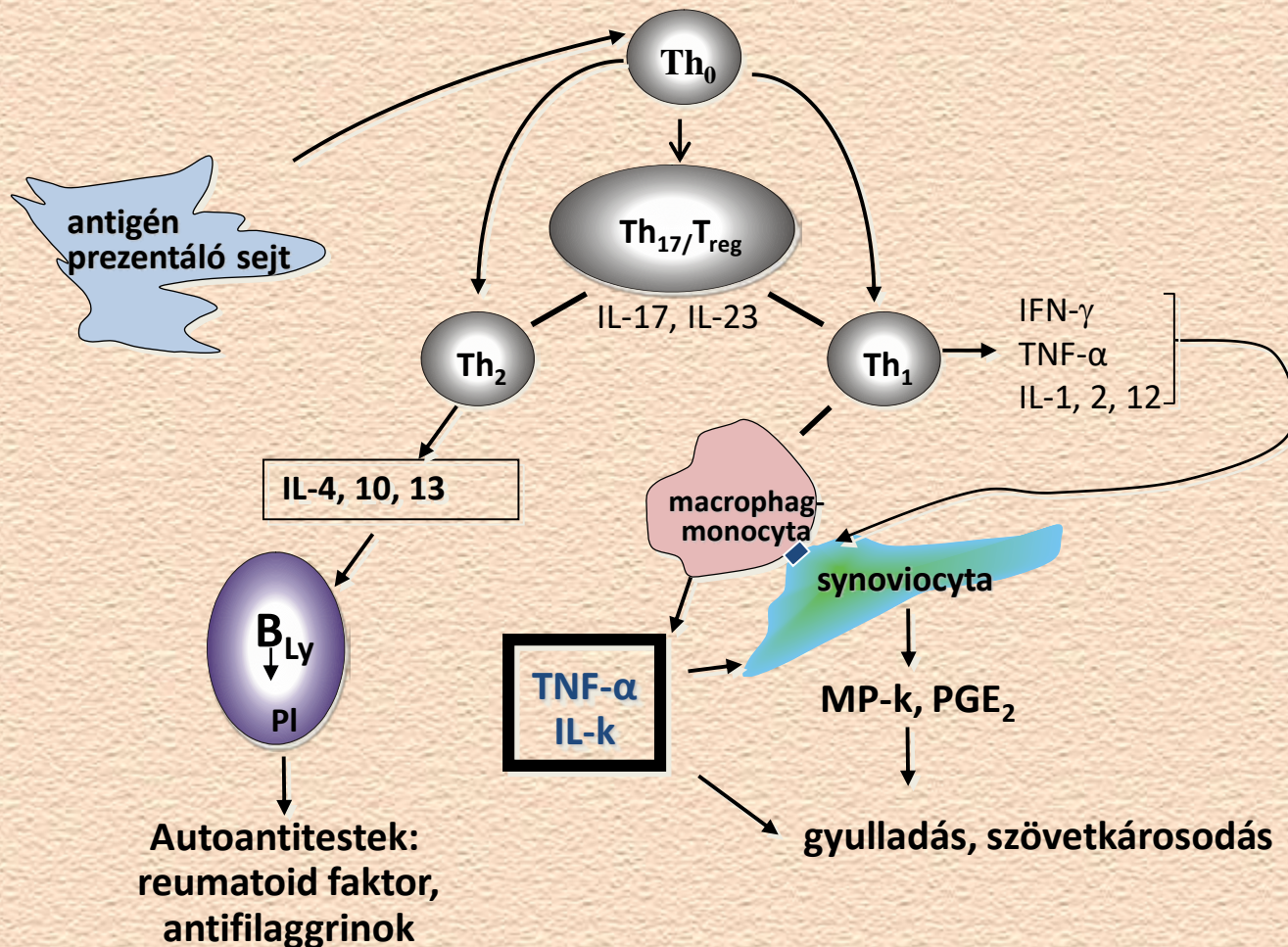
A centrális gyulladásos szakasz történései rheumatoid arthritisben

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

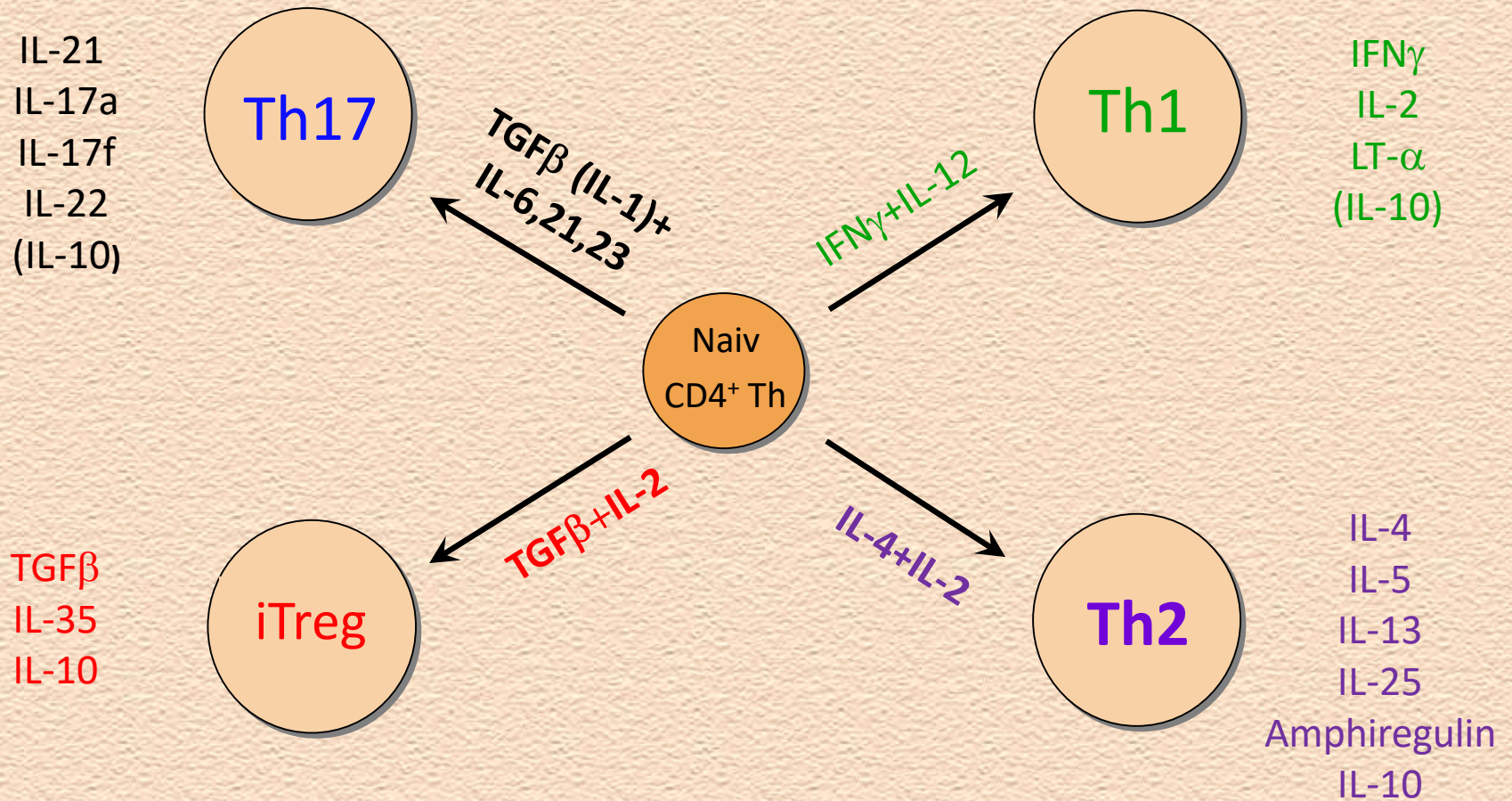


LFA-1 - Leukocyta funkcionális antigén, ICAM-1 - intercelluláris adhéziós molekula, NO - nitrogén monoxid, H₂O₂ -hidrogén peroxid
TNF- tumor necrosis factor, IL- interleukin

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



Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025:

FoxP3⁺ regulatory T cells play a pivotal role in the induction of peripheral immune tolerance.

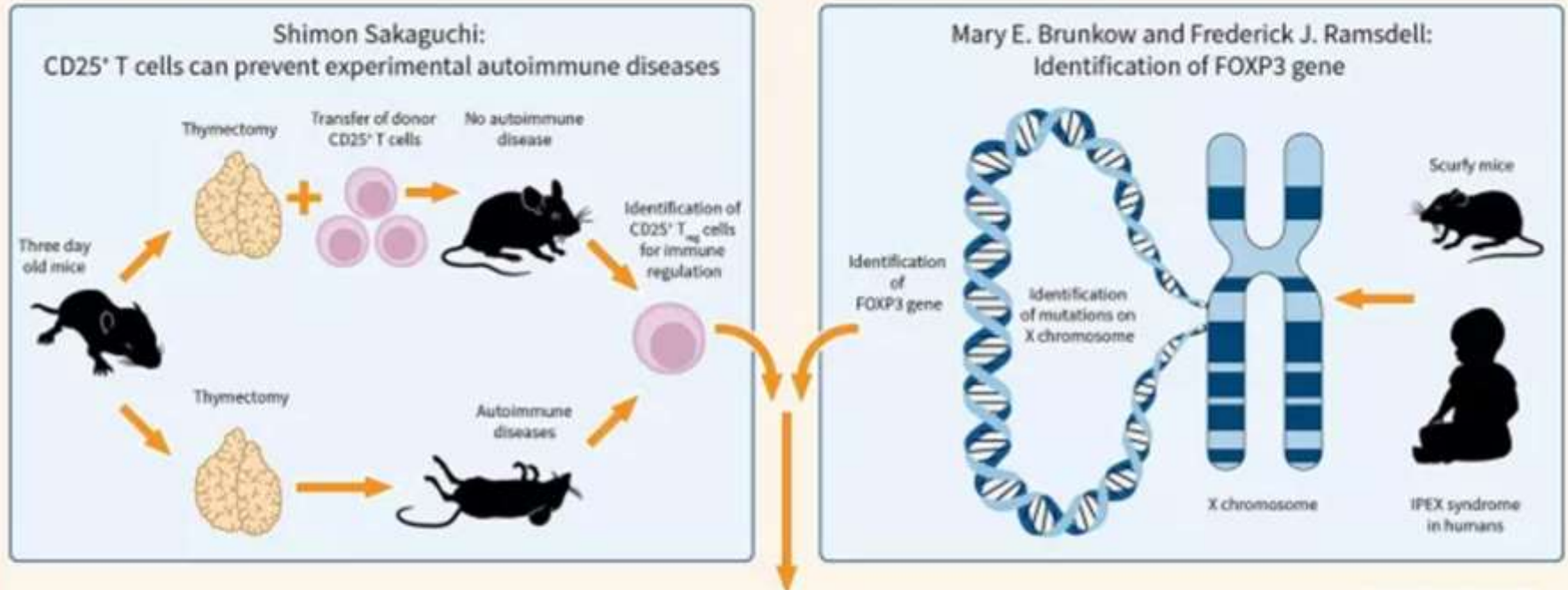
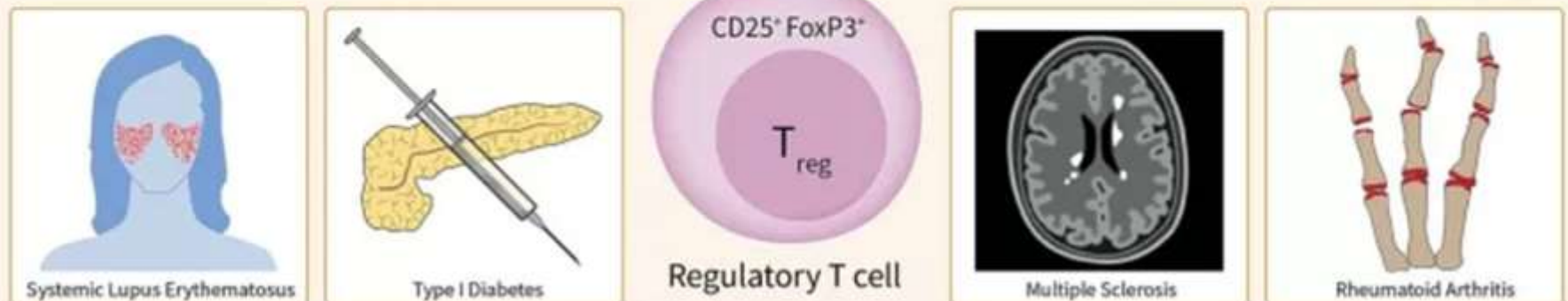
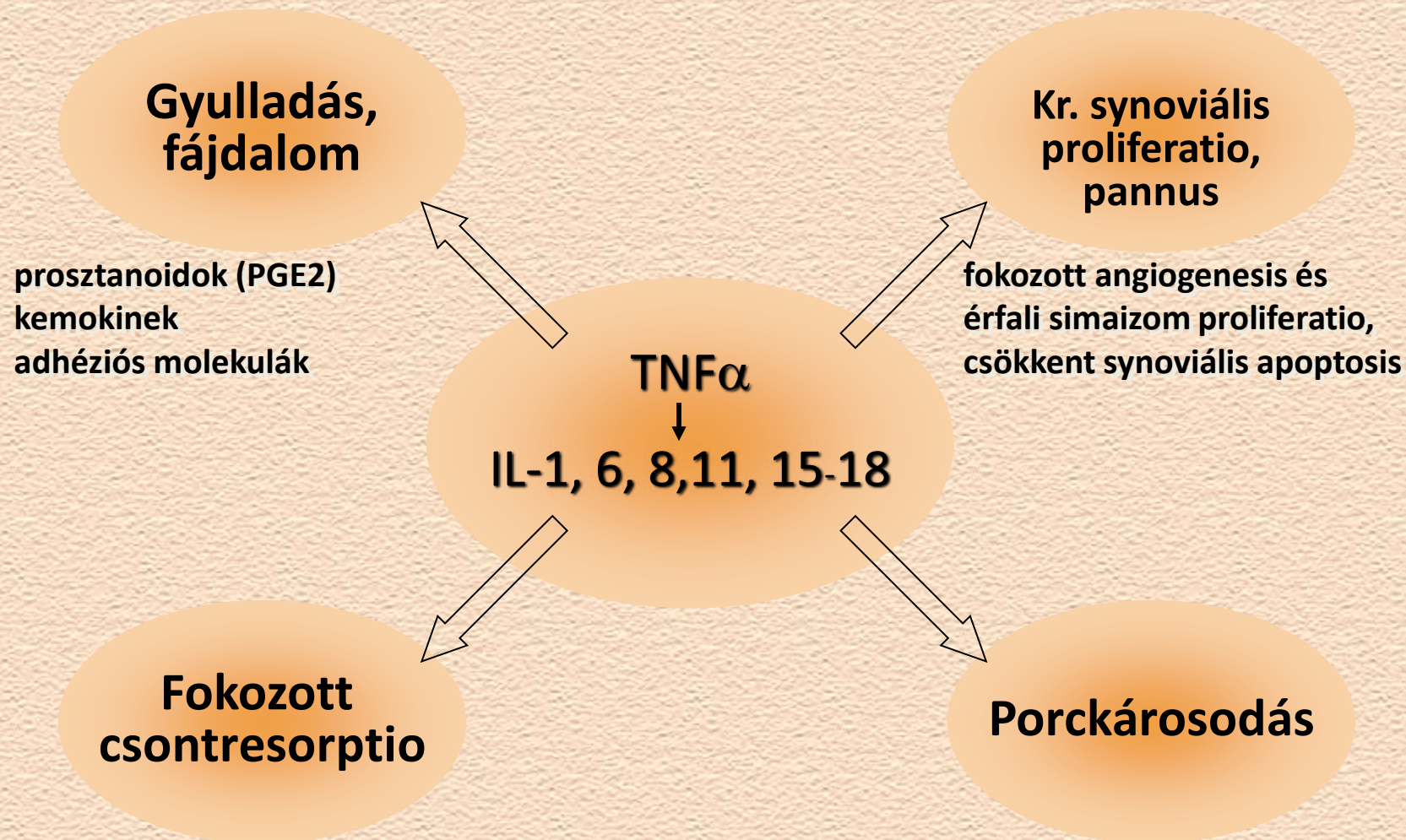


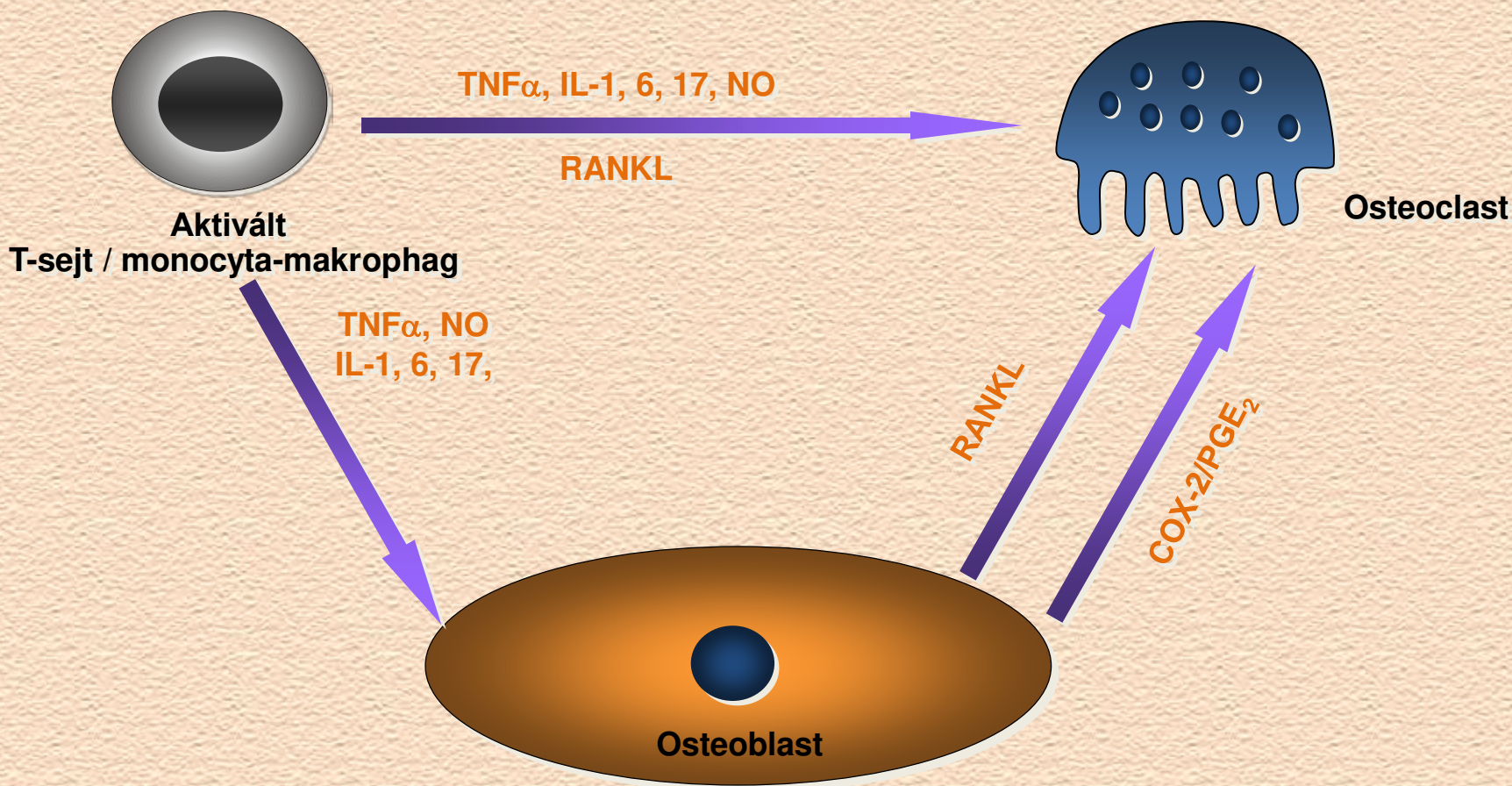
Illustration: Hegazy.de



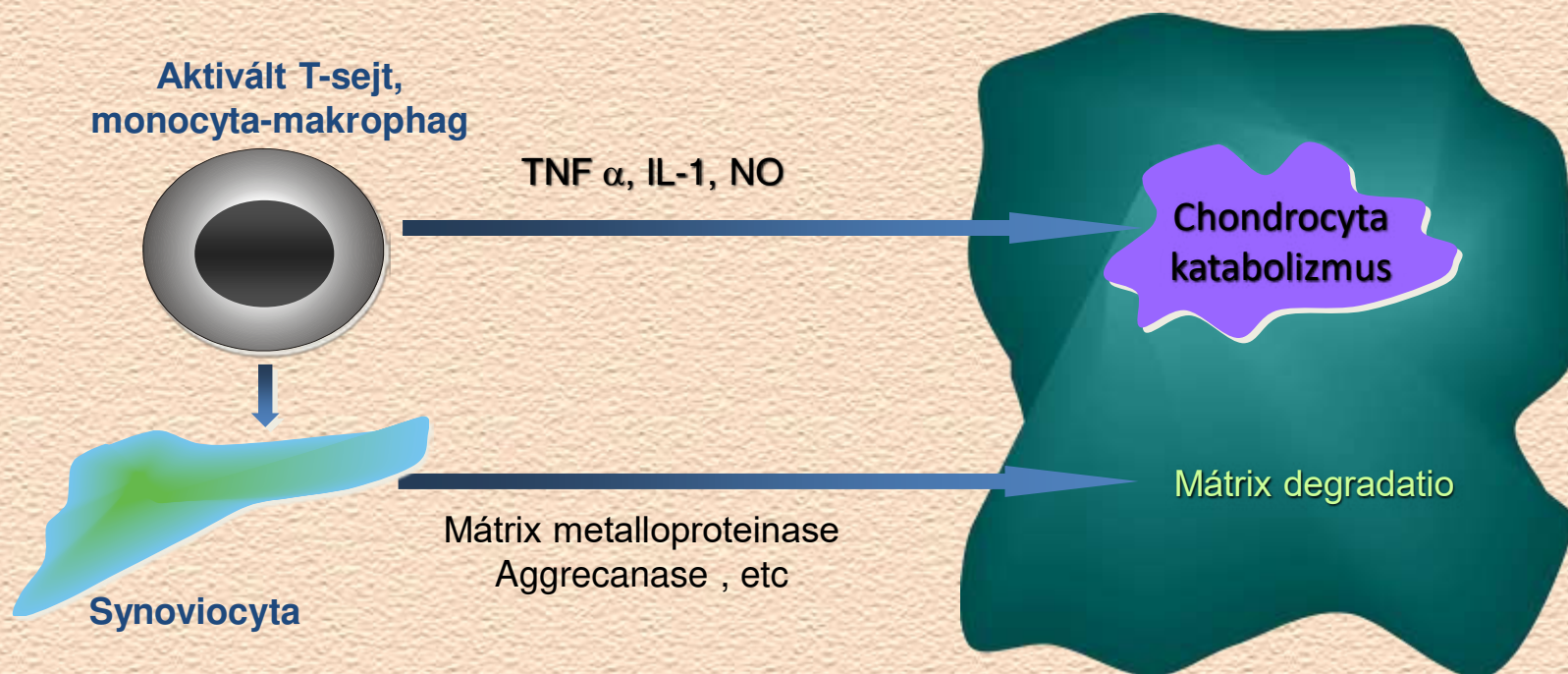
A $\text{TNF}\alpha$ központi szerepe a gyulladásban és a szövetkárosodásban RA-ban



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 kézelváltozások terminális képe



Rheumatoid vasculitis gangraenával a kézujjakon



Scleromalacia perforans herniation of RA-ban



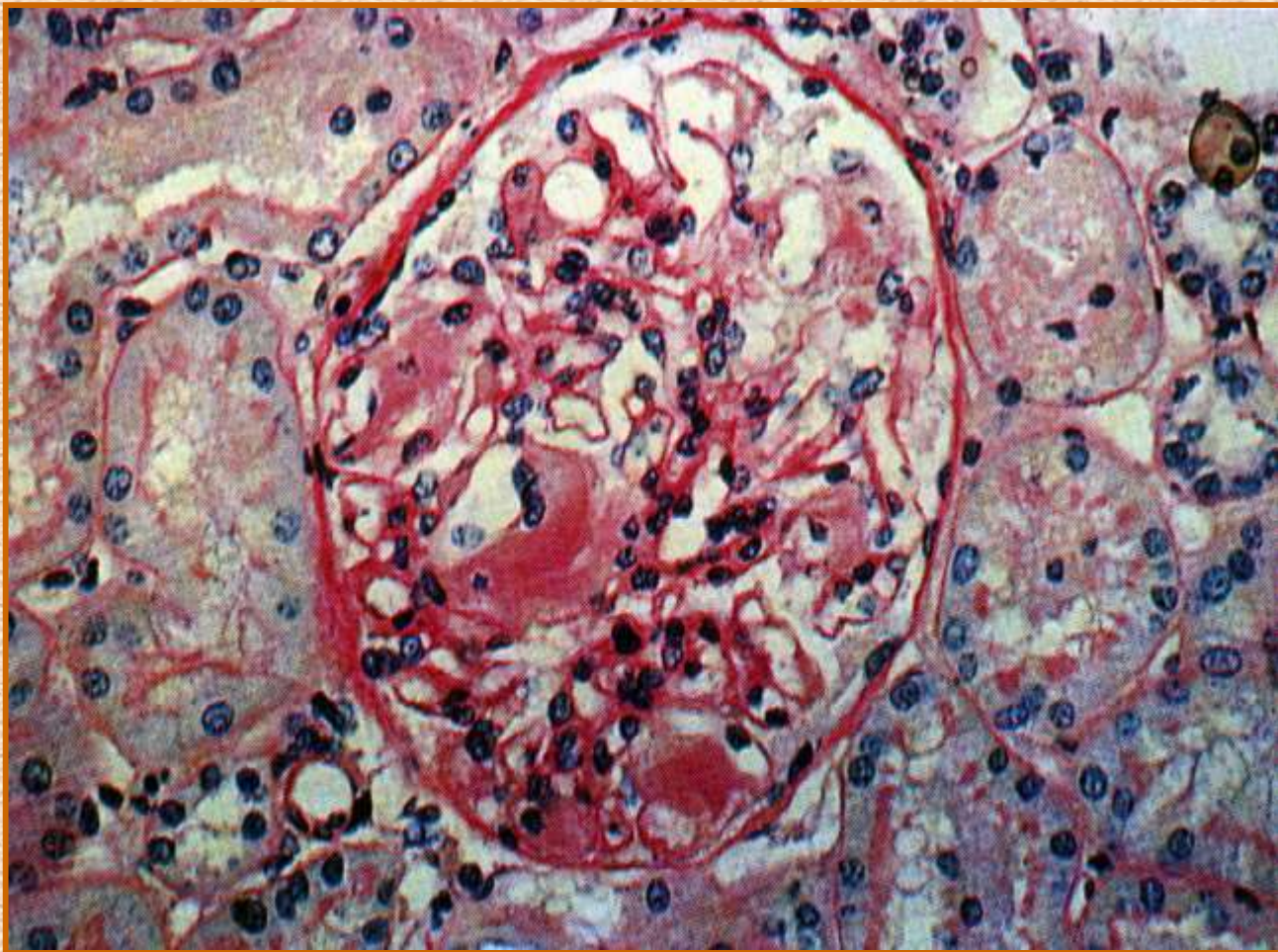
Reumatoid csomók és diffúz interstitialis fibrosis a tüdőben bilaterálisan



Kardiovaszkuláris elváltozások RA-ban



Renális amyloidosis RA-ban



Juxtaarticularis osteopenia és kezdődő radiocarpalis erosio RA-ban



MR

A rheumatoid arthritis klasszifikációs 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

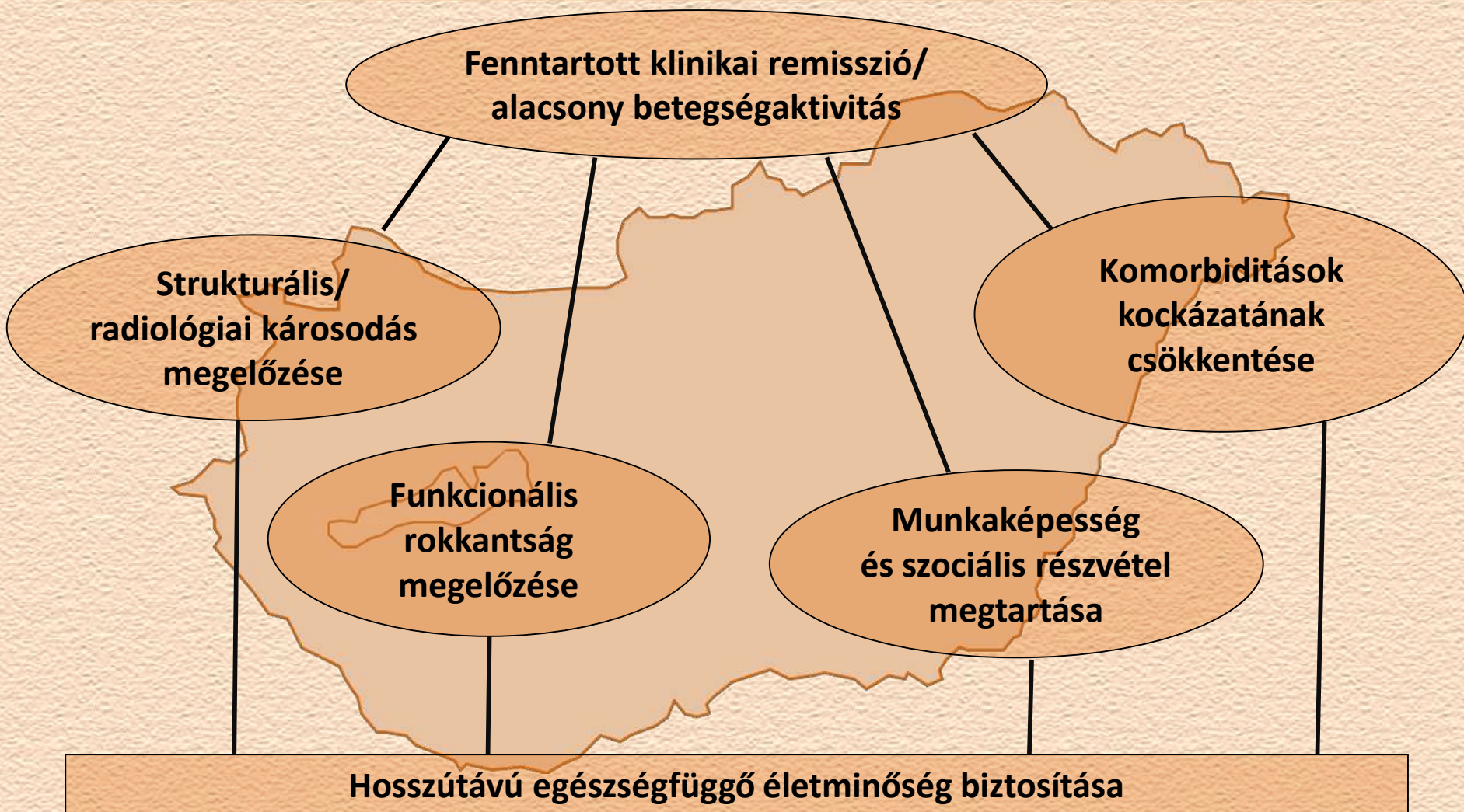
A rheumatoid arthritis elleni hatékony fellépés eszközei

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

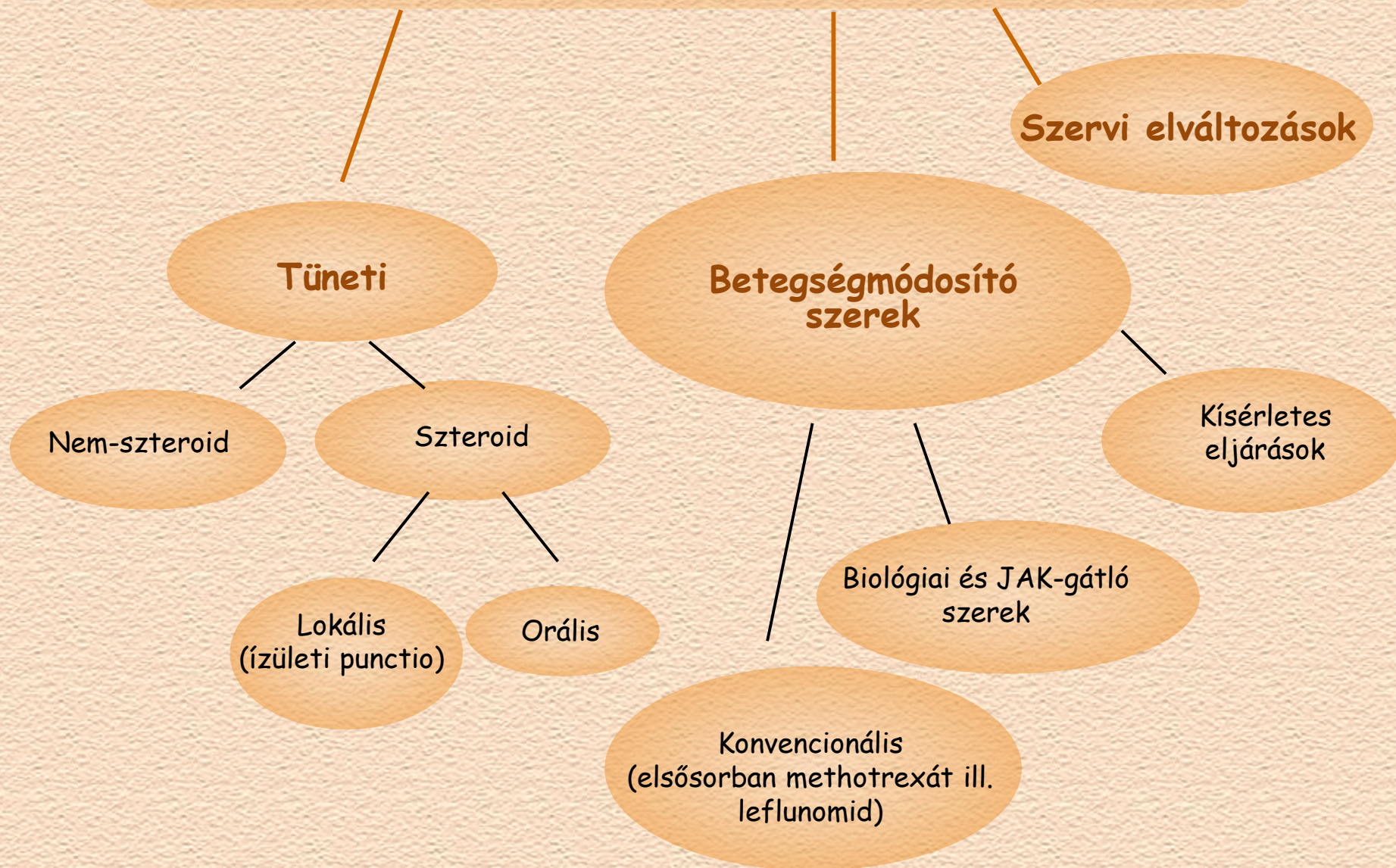
Általános terápiás megfontolások

- Igazolt rossz prognózis esetén korai agresszív bázisterápiás kezelés szükséges
- Célérték alapján történő kezelés (teljes remisszió: $\text{DAS28} < 2,6$; alacsony betegségaktivitás: $\text{DAS28} < 3,2$)
- 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

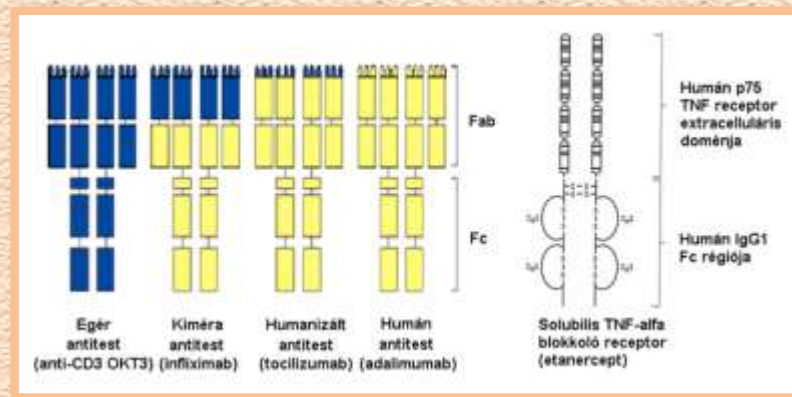


Konvencionális bázisterápiás szerek (csDMARD) RA-ban

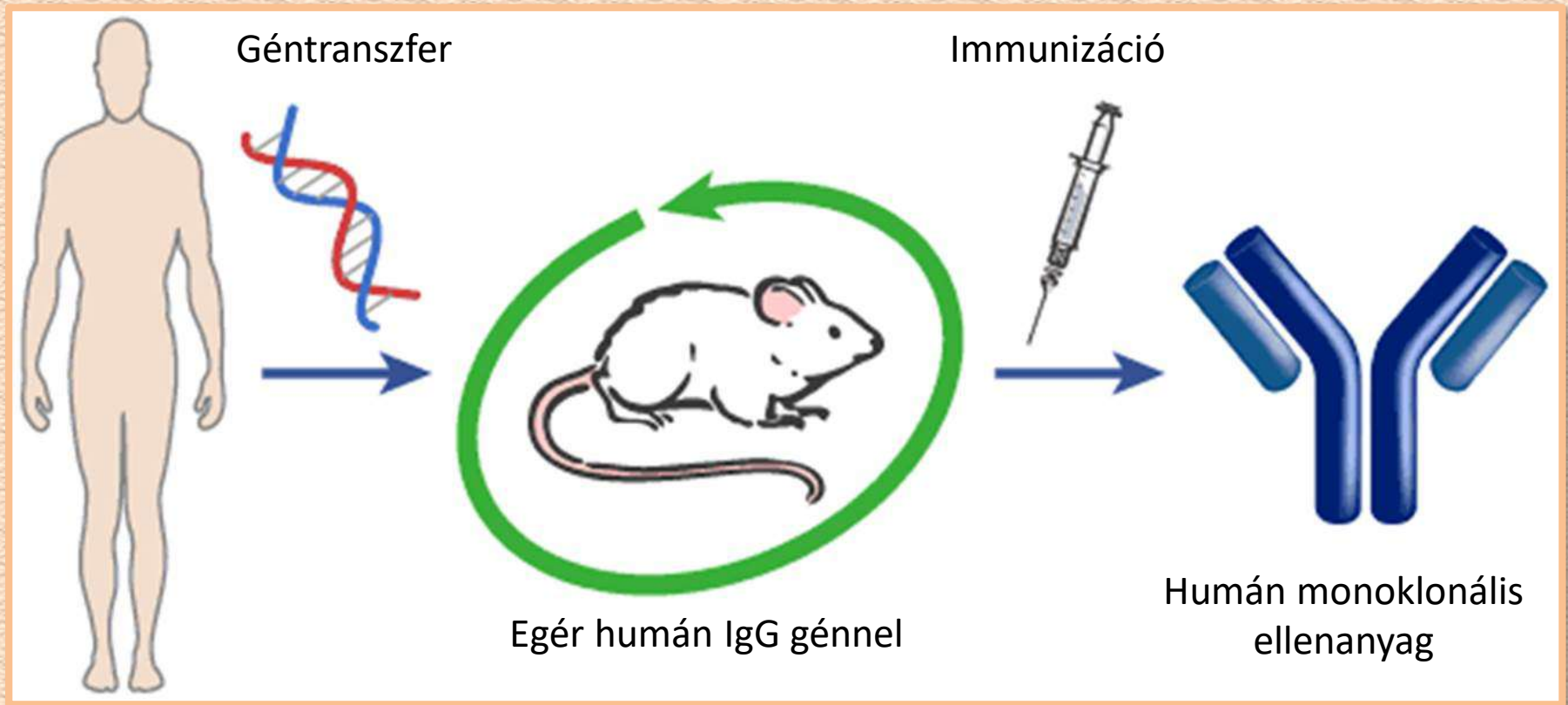
- A betegség progresszióját gátolják (betegségmódosító szerek, sDMARD)
- Összetett immunmoduláló hatásmechanizmus (pl. T-sejt, makrophag, citokin-termelés)
- Leghatékonyabb készítmények: Methotrexát (20-25 mg/hét p.os vagy sc), Leflunomid
- Egyéb készítmények: Sulfasalazin, Azathioprin, Chloroquin, Cyclosporin-A,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

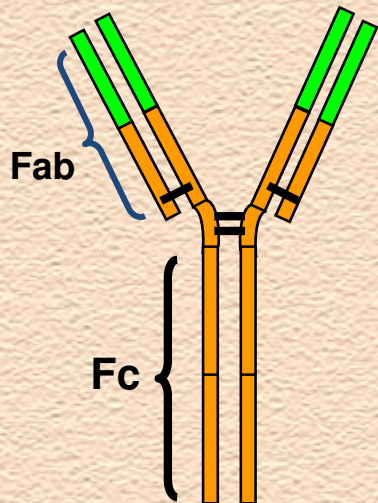


A transzgenikus technológia főbb lépései



A TNF- α -gátlók különböző típusai

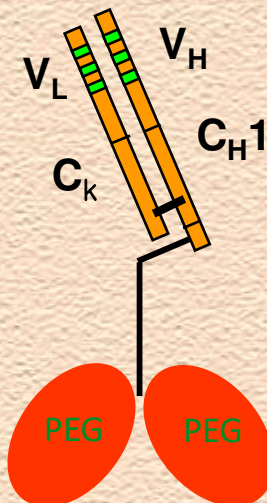
Kimerikus
monoklonális
ellenanyag



75%
Humán

Infliximab

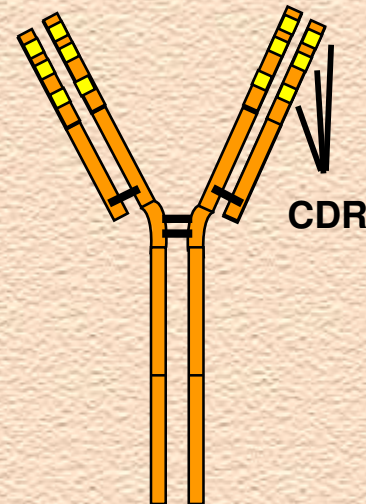
Pegylált humanizált
fragment



95%
Humán

Certolizumab
pegol

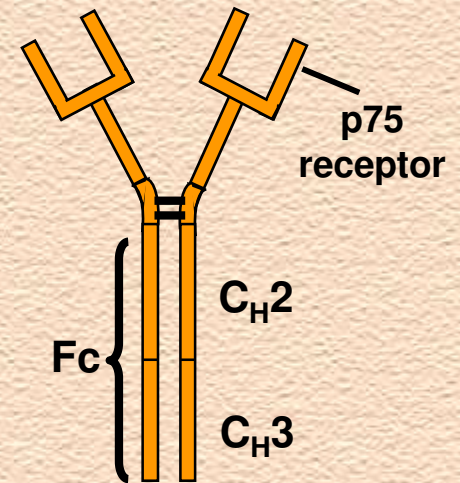
Humán ellenanyag



100%
Humán

Adalimumab
Golimumab

Humán rekombináns TNFR₂
receptor/Fc fúziós protein



100%
Humán

Etanercept

■ Egér
■ Humán

CDR = Complementarity-determining region
PEG = Polyethylene glycol

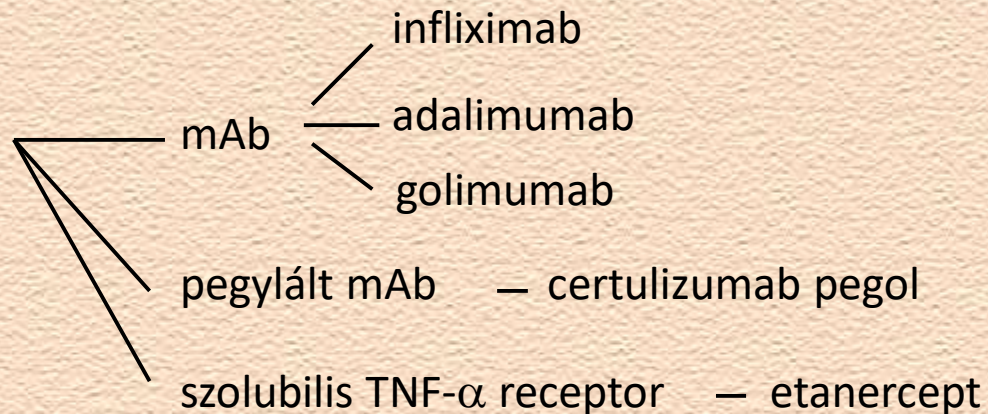
A biológiai molekulák (bDMARD-ok) nómenklatúrája

- **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)

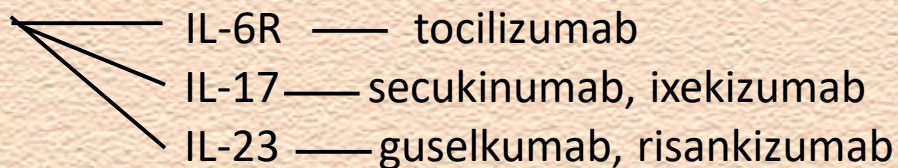
Az arthritisek kezelésében jelenleg használt biológikumok hatásának felosztása

❖ Citokinek gátlása

- TNF- α - gátlók



- Interleukin - gátlók



❖ Sejtfelszínen ható molekulák

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

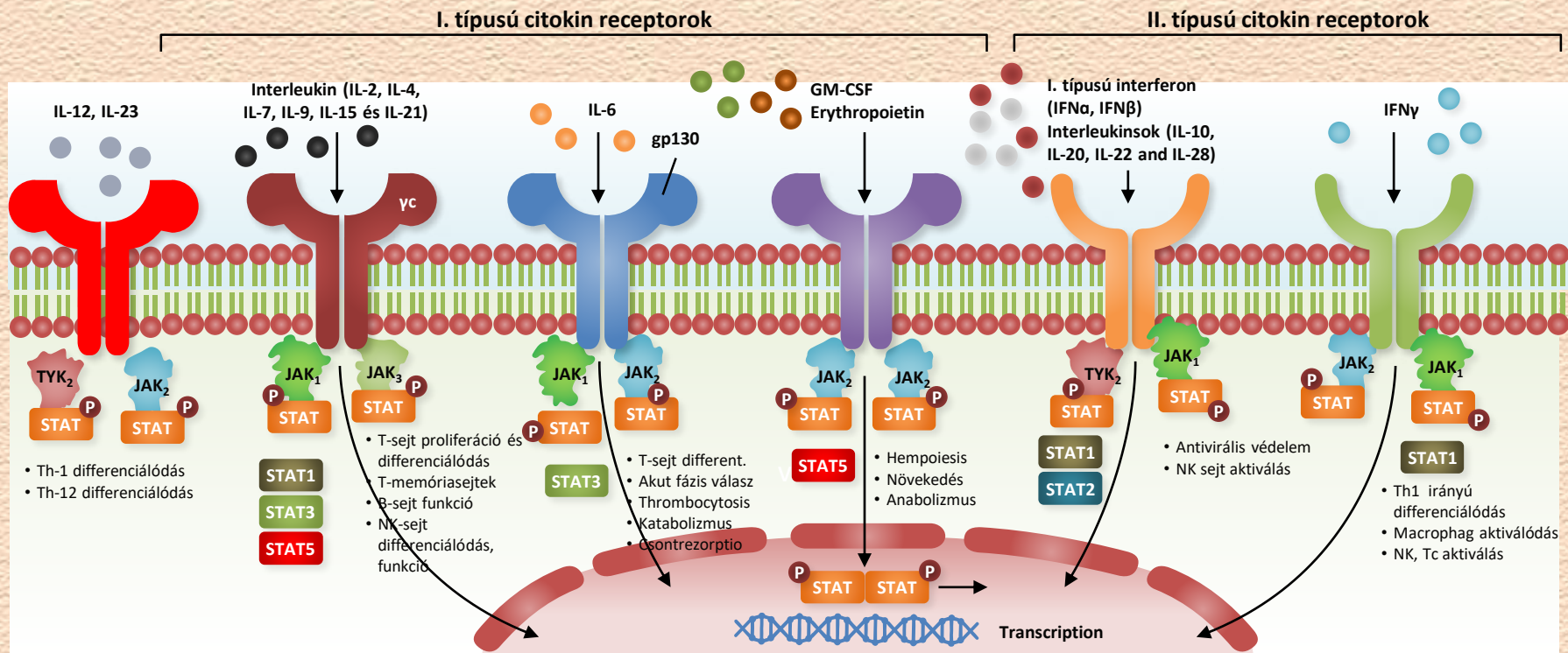
JAK-gátlók (Janus-kináz-gátlók, Jakinibek)

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



Janus

JAK-STAT jelátvitel – komplex sejten belüli szabályozás



JAK- gátló gyógyszerek RA-ban

Tofacitinib

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

Baricitinib

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

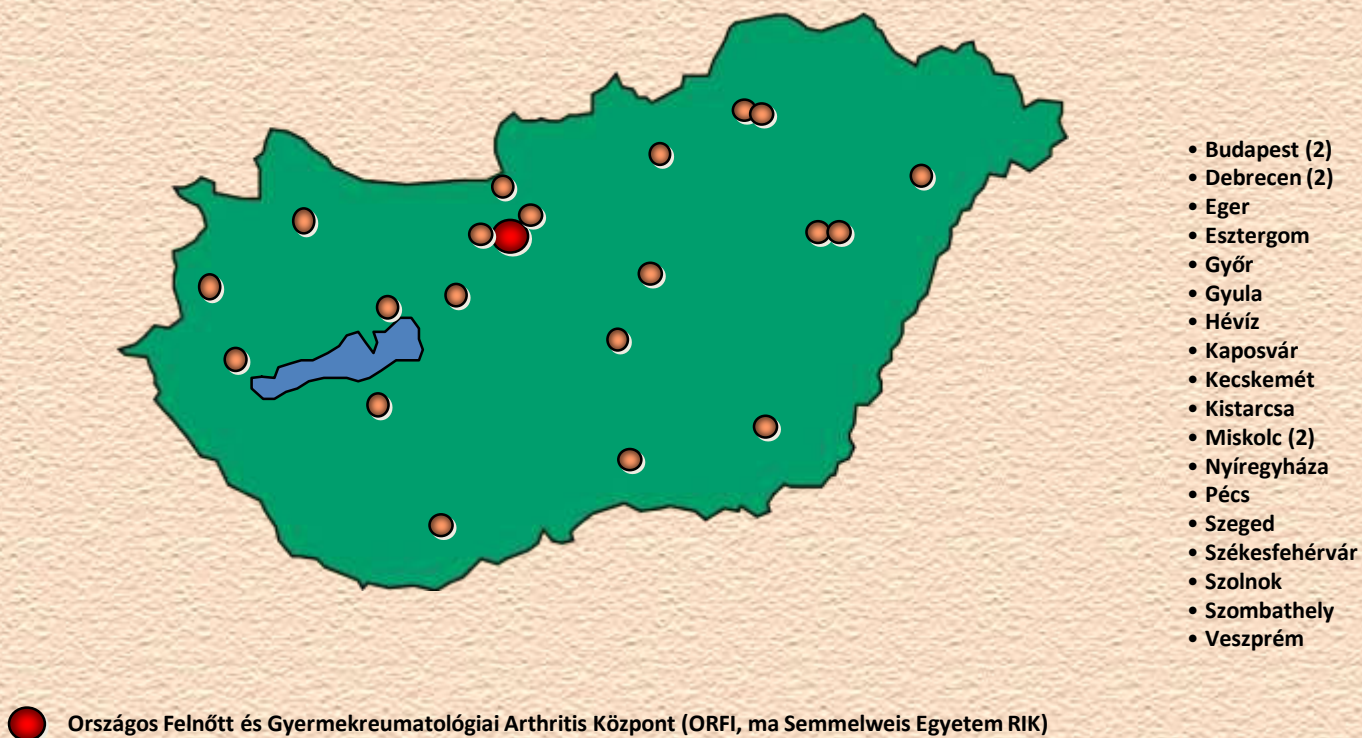
Upadacitinib

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

Filgotinib

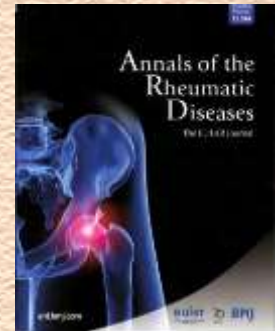
- GLPG0634; JAK1 specificitás
- Hazánkban nincs forgalomban

Arthritis centrumhálózat Magyarországon



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs 2025 update

Josef S. Smolen, Christopher J. Edwards, Victoria Konzett, Faidra Laskou, Daniel Aletaha, Roberto Caporali, Thomas Dörner, Kimme L. Hyrich, Elsa Mateus, Janet E. Pope, Jette Primdahl, Savia de Souza, Tanja Stamm, Tsutomu Takeuchi, Désirée van der Heijde, Patrick Verschueren, Kevin L. Winthrop, Jose Maria Alvaro-Gracia, Johan Askling, Joan Bathon, Maya H. Buch, Gerd R. Burmester, Catalin Codreanu, Philip G. Conaghan, Maurizio Cutolo, Bruno Fautrel, Joao Fonseca, Laure Gossec, Espen Haavardsholm, Merete Lund Hetland, Annamaria Iagnocco, Pierre-Antoine Juge, Zhanguo Li, Rikke Helene Moe, Peter Nash, Gyula Poór, Andrea Rubbert-Roth, Raquel dos Santos Sobrin, Hendrik Schulze-Koops, Russka Shumnalieva, Ladislav Senolt, Lucia Silva-Fernandez, Anja Strangfeld, Peter Taylor, Carl Turesson, Elsa van Duuren, Maarten de Wit, Ricardo Xavier, Andreas Kerschbaumer, Robert B. M. Landewe



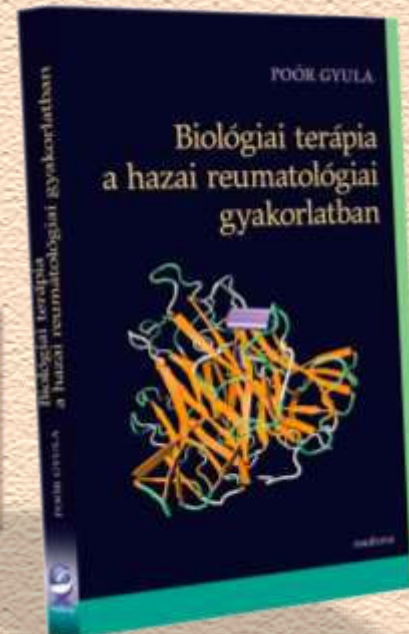
Szakmai irányelv

Professional guideline

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

Poór Gyula dr. *

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





Pierre Auguste Renoir