

**A reumatoid arthritis diagnosztikájának és kezelésének
finanszírozási protokollja
(eljárásrend)**



Országos Egészségbiztosítási Pénztár
Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály

Budapest, 2013. június 26.

1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése

Rheumatoid arthritis (C00-C97)

Fogalmak, rövidítések

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
BNO	Betegségek nemzetközi osztályozása
HBCS	Homogén betegcsoport
OENO	Orvosi eljárások nemzetközi osztályozása

2. Kórkép leírása

A reumatológiai megbetegedések súlyosság és gyakoriság alapján legjelentősebb csoportjának az **idült ízületi és gerinc-ízületi gyulladásokat tekintjük**. A továbbiakban az **idült sokízületi gyulladás (rheumatoid arthritis)** finanszírozási protokollját tárgyaljuk részletesen.

A **rheumatoid arthritis** krónikus, progresszív sokízületi gyulladással járó betegség. A betegség feltételezhetően autoimmun eredetű.

A **rheumatoid arthritis (RA) sújtotta betegek jelentős része állandó gyulladással járó fájdalomtól szenved**. A hagyományos betegségmódosító gyógyszerek a betegek jelentős részénél, főleg a hevesebb, súlyosabb eseteknél hatástalanok (non-responder, refrakter esetek). A **nagyobb aktivitás, a gyorsabb ízületi romlás és a funkcionális kiesés**, valamint az **életminőség alacsony szintje szorosan összefüggenek**. A rheumatoid arthritist nagyfokú gyulladás, következményes ízületi **destrukció** jellemzi. **Kulcs-citokinjei a tumor-nekrózis faktor-alfa (TNF)**, interleukin-1, interleukin-6 és a RANK-ligand (RANKL). **Központi szerepe miatt a legnagyobb terápiás hatás a TNF blokkolásától várható**.

A **biológiai terápia további célpontjai lehetnek a gyulladással járó válaszban szereplő sejtek** (T és B limfociták, antigén-prezentáló sejtek) felszíni markerei, amelyek

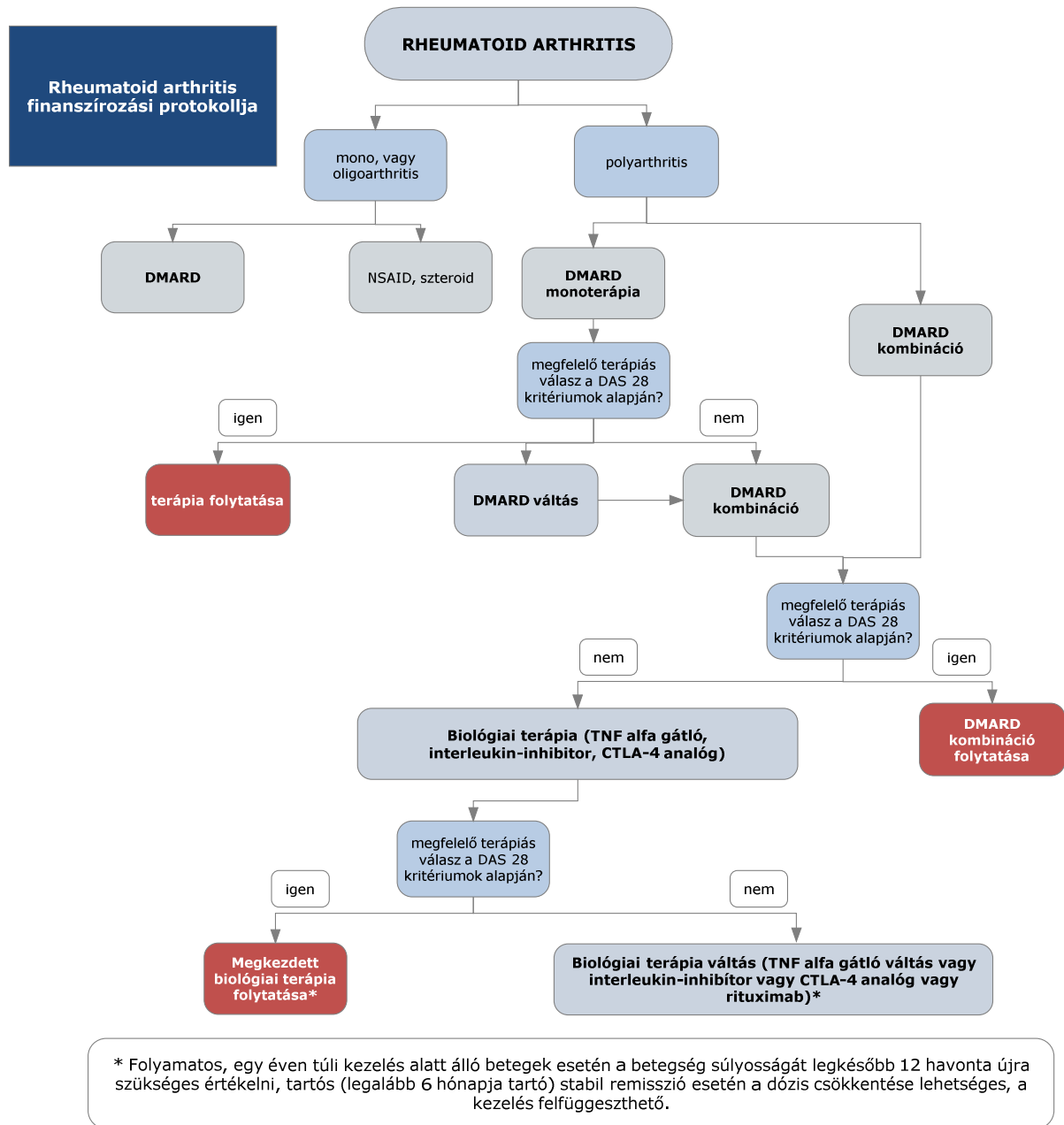
blokkolása útján a T sejt aktiválódása (ko-stimuláció molekulái, CD28-CD80/CD86) meggátolható illetve maga a sejt eliminálható (B sejt CD 20-marker).

A rheumatoid arthritis aktivitása

Az **anatómiai károsodás a gyulladás következménye**, a közvetlen cél ennek mérséklése. A gyulladás aktivitásának mérésére a napi gyakorlatban **az Amerikai Reumatológus Társaság által összeállított „core set” szerint vizsgáljuk a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számát**, az akut fázis proteinek termelődését jelző **CRP szintet** vagy **vörösvértest-süllyedést** (a CRP érzékenyebb, de drágább), **10 cm-es vizuális analóg skálán (VAS) mérve a fájdalom intenzitását** valamint a beteg és az orvos globális véleményét a betegség aktivitásáról. Ezen paraméterek egy részéből az Európai Reumaellenes Liga (**EULAR**) által kidolgozott képlet szerint egy összetett index, ún. **betegség aktivitási score (DAS) képezhető**.

A gyakorlatban a 28 ízület vizsgálatával nyert DAS 28-at alkalmazzuk. A DAS 28 esetében **3,2 alatt beszélünk mérsékelt, 3,2 és 5,1 között közepes és efelett kifejezett gyulladással** aktivitásról. A bázisterápiás gyógyszerek adagjának titrálásával vagy több gyógyszer kombinálásával lehetőség szerint a DAS 28-at 3,2 alá kell szorítanunk. Az optimális eredmény természetesen a teljes remisszió elérése lenne, ez a DAS 28 esetében 2,6 alatti értéket jelent. **A DAS szoros kontrolljával végzett, ez által irányított kezelés bizonyítottan eredményesebben mérsékli az anatómiai károsodás ütemét, mint a betegek hagyományos gondozása.**

4. Az ellátás igénybevételének finanszírozott szakmai rendje, finanszírozási algoritmus



Rheumatoid arthritis gyógyszeres kezelési algoritmus

Az algoritmus általánosságban mindegyik arthritis típusban alkalmazható, a speciális szempontok figyelembevételével.

- **tüneti kezelés** (analgetikum, NSAID) (alapellátás + mindhárom szint)
(folyamat kezdetén maximum 2-3 hónapig illetve később, fellángolás esetén rövid ideig)

- **kezdeti szteroid kezelés** (3 hótól-2 évig, lásd alább) (mindhárom reumatológiai szint)
- ilyenkor betegségmódosító hatása van
- infekció, szepikus arthritis kizárása szükséges

- **korai betegségmódosító terápia** (mindhárom reumatológiai szint)

– optimálisan a folyamat első 3 hónapján belül

DMARD kombináció

– a betegség aktivitásától függően a vonatkozó szakmai protokoll által javasolt DMARD kombináció

VAGY

DMARD monoterápia

- ma a methotrexat (MTX) az első választandó szer (kivétel: intolerancia)

- ritka (nagyon enyhe) esetben szulfaszalazinnal (SSZ) is alkalmazható

– MTX ineffektivitás, intolerancia esetén SSZ, leflunomid (LEF)

cyclosporin A (CsA), chloroquin (CQ), azathioprin (AZA),

– nagyon ritkán arany, speciális esetben (vasculitis) cyclophosphamid (CPH)

Biológiai terápia (2. és 3. reumatológiai szint: biológiai terápia alkalmazására kijelölt intézmények)

- *valamelyik TNF gátló (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) –vagy interleukin-inhibitor (tocilizumab) vagy*

-*CTLA-4 analóg (abatacept)*

3 hónapig alkalmazott teljes dózisú, vagy tolerálható dózisú DMARD kombinációs kezelés hatástalansága esetén **engedélyezett társadalombiztosítási támogatással**

Autológ őssejttranszplantáció (opcionálisan, nem rutinszerű)

Rheumatoid arthritis biológiai kezelése

Indukciós és fenntartó kezelés súlyos rheumatoid arthritis esetén

Újonnan diagnosztizált aktív rheumatoid arthritis esetén **elsőként választandó a DMARD monoterápia alkalmazása javasolt gyors dózisémeléssel a megfelelő klinikai hatás eléréséig, VAGY kombinációs terápia**, (beleértve a methorexatot és legalább egy másik DMARD készítményt és rövididejű kortikoszteroidot együttesen) a **tünetek megjelenésétől számítva** a lehető legrövidebb időn belül (<3 hónap).

Súlyos, aktív rheumatoid arthritis esetén az anti-TNF- α terápia (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) vagy interleukin-inhibitor terápia (tocilizumab) alkalmazható azon betegek számára, akiknél az alábbi kritériumok **együttesen teljesülnek**:

- 1 hónap eltéréssel legalább két alkalommal **DAS 28 aktivitási index 5,1-nél nagyobb**;
- **legalább 3 hónapig tartó DMARD kombinációban történő alkalmazás** (disease-modifying anti-rheumatic drugs) ellenére megfelelő terápiás válasz

nem volt elérhető (**DAS 28 aktivitási index 5,1-nél nagyobb**);

- **a methotrexat** (hacsak nem kontraindikált) alkalmazásra került a DMARD kombináció részeként;
- a megfelelő DMARD kombinációs terápia ideje minimum 3 hónap, ebből legalább 2 hónap standard dózisban, hacsak a dózisemelés toxicitás miatt nem kivitelezhető.

Az **indukciós anti-TNF- α terápiát követően legalább 3 havonta** szükséges a DAS 28 index értékelése.

Amennyiben **3 hónapos indukciós kezelést követően** a megfelelő **hatásossági kritériumok nem teljesülnek** (DAS 28 nem javult legalább 1,2 ponttal) **másik anti-TNF- α terápiára történő váltás (switch) vagy rituximab** kezelés megengedett.

Az anti-TNF- α terápia nem folytatható, amennyiben anti-TNF- α terápia ellenére **6 hónap** alatt megfelelő terápiás válasz nem volt elérhető (DAS 28 nem javult legalább 1,2 ponttal): **primer hatástalanság**.

Anti-TNF- α kezelés során a terápiás válasz elvesztése után, vagy intolerancia esetén másik szerre való **váltás megengedett: szekunder hatástalanság**.

Az **interleukin-inhibitor terápiák** alkalmazásának feltételei megegyeznek az anti-TNF- α terápia alkalmazásának feltételeivel.

Rituximab terápia methotrexattal kombinálva azon súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek kezelésében javasolt, akiknél TNF- α **terápiára nem alakult ki megfelelő terápiás válasz, vagy intolerancia jelentkezett**.

Rituximab terápia methotrexattal kombinálva mindaddig folytatandó, amíg megfelelő terápiás válasz fennáll. A megfelelő válasz kritériuma a következő: A betegség aktivitási index (DAS 28) javulás legalább 1,2 a kiindulási értékhez képest. Fenntartó terápia legfeljebb 6 hónap múlva alkalmazható ismételten. **Rituximab terápia methotrexattal kombinálva történő indikálása, illetve alkalmazása** csak a szakavatott reumatológus szakorvos kompetenciájába tartozik.

Az **anti-TNF- α terápia és az interleukin-inhibitor terápiák dózisének emelése** a törzskönyvezett induló dózishoz képest **nem javasolt**.

Csak szakavatott és a terápia-alkalmazásban jártas reumatológiai szakorvosok kompetenciája az **anti-TNF- α** , az **interleukin-inhibitor** és a **rituximab** terápia indikálása és alkalmazása.

6. Szövődmények monitorozása, ellenőrzése anti-TNF- α gátló kezelés és az interleukin-inhibitor terápiák alkalmazása esetén

Opportunista infekciók

- **szisztémás fertőzésre utaló állapot gondos kivizsgálást igényel**
- **különös gondot kell fordítani a tuberculosis kizárására:**
 - **mellkas röntgen**
 - **a fizikális vizsgálat**
 - **kétes esetben pulmonológiai vagy egyéb társszakmai konzílium.** Ha fennáll a latens TBC veszélye, gátlószeres kezelés mellett adható az anti-TNF- α kezelés.
 - **A kezelés időtartama alatt félévente mellkas röntgen szükséges**

Krónikus vírushepatitis (HBV, HCV) sem jelent kontraindikációt, de különös

körültekintéssel, és az antivirális gátlószeres kezelés párhuzamos alkalmazásának indikálása miatt hepatológus szakember közreműködésével ajánlott.

Maligus betegségek

- **malignus és lymphoproliferatív betegség kialakulásának kockázata fokozott**
- Az egyébként igen ritkán előforduló, **hepatosplenicus T-sejt lymphoma** esetén az **anti-TNF-alfa készítményt azathioprinnel együttesen alkalmazták.**

Neurológiai eltérések

- **Nervus opticus neuritis**
- **Demyelinizációs kórképek**

Egyéb mellékhatások

- **Infúziós/injekciós helyi reakciókkal kell számolni,**
- **Autoantitestek főleg a kiméra infliximab esetén alakulnak ki (9-17%), de humán készítmény ellen is termelődik autoantitest (0.7-2.6%).**

7. A finanszírozás szakmai ellenőrzésének alapját képező ellenőrzési sarokpontok

Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)

1. Kompetencia szint: kijelölt intézmény, szakorvosi kompetencia ellenőrzése
2. Betegadatok (online TAJ ellenőrzés)
3. Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése

Szakmai ellenőrzési pontok

A diagnózis kritériumainak rögzítése (BNO: M06.9) 4 ACR kritérium együttes jelenléte az alábbiak közül:

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

A betegség aktivitásának meghatározása (aktivitási index DAS 28) és dokumentálásának ellenőrzése

1. súlyos:5,1 felett DAS 28 aktivitási index (módosított Disease Activity Score)
2. közepsúlyos:5,1 és 3,2 között a DAS 28 aktivitási index
3. enyhe:3,2 alatt a DAS 28 aktivitási index

A biológiai terápia kontraindikációinak kizárása és ellenőrzése

1. TBC kizárása (mellkas RTG)
2. Fertőzések kizárása
3. Demyelinizációs betegség, SLE kizárása anamnesztikus adatok, klinikum alapján
4. Terhesség kizárása
5. Labor (rutin, immun: (RF, anti-CCP, ANA)

A kezelés monitorizálásának ellenőrzése (kontrollvizsgálat)

1. Havonta: labor (We, Fvs, CRP opcionális, ASAT, ALAT, GGT, Karb, Kreat, Na, K)
2. 3 havonta: aktivitási index (DAS 28)
3. 6 havonta: mellkas RTG (tüdőgyulladás, TBC kizárása céljából)
4. Tartós 1 éven túli kezelés esetén a kezelés felfüggesztésének lehetőségét vizsgálták-e

Megjegyzés

Elfogadott DMARD terápiaiak: metothrexat (MTX), leflunomid (LEF), szulfaszalazin (SSZ), cyclosporin A (CsA), chloroquin (CQ), azathioprin (AZA), speciális esetben (vasculitis) cyclophosphamid (CPH) (törzskönyvi indikációkat szükséges figyelembe venni)

Elfogadott DMARD kombinációk: bármely szakmailag elfogadott DMARD kombináció alkalmazható

TNF alfa gátlók: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol

Interleukin-inhibitor: tocilizumab

8. A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

- A területre fordított közkiadások alakulása, monitorozása
- A finanszírozási algoritmus szerint kezelt betegek aránya.

9. A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok

1. Táblázat: Releváns BNO kódok

BNO	NÉV
M0500	Felty-syndroma

M0510	Rheumatoid tüdőbetegség (J99.0*)
M0520	Rheumatoid érgyulladás
M0530	Rheumatoid arthritis más szervek és szervrendszerek érintettségével
M0580	Egyéb seropositív rheumatoid arthritis
M0590	Seropositív rheumatoid arthritis, k.m.n.
M0600	Seronegatív rheumatoid arthritis
M0610	Felnőttkori kezdetű Still-betegség
M0620	Rheumatoid bursitis
M0630	Rheumatoid csomó
M0640	Gyulladásos polyarthropathia
M0680	Egyéb, meghatározott rheumatoid arthritis
M0690	Rheumatoid arthritis, k.m.n.

2. Táblázat: ATC kódok

ATC kód	Hatóanyag	Kategória	Megjegyzés 1
A07EC01	sulfasalazin	DMARD	Betegségmódosító szerek
L01BA01	metotrexát	DMARD	Betegségmódosító szerek
L04AA13	leflunomid	DMARD	Betegségmódosító szerek
L04AD01	ciklosporin	DMARD	Betegségmódosító szerek
L04AX01	azathioprin	DMARD	Betegségmódosító szerek
P01BA01	chloroquin	DMARD	Betegségmódosító szerek
L04AB01	etanercept	BRMD	Biológiai terápia eszközei
L04AA24	abatacept	CTLA-4 ANALÓG	Biológiai terápia eszközei
L04AB02	infliximab	BRMD	Biológiai terápia eszközei
L04AB04	adalimumab	BRMD	Biológiai terápia eszközei
L04AC07	tocilizumab	BRMD	Biológiai terápia eszközei
L01XC02	rituximab	BRMD	Biológiai terápia eszközei
L04AD05	certolizumab pegol	BRMD	Biológiai terápia eszközei
L04AD06	golimumab	BRMD	Biológiai terápia eszközei
M01A	NSAID	NSAID	Nem szteroid gyulladáscsökkentő
M02A	NSAID	NSAID	Nem szteroid gyulladáscsökkentő

N02BA	NSAID	NSAID	Nem szteroid gyulladáscsökkentő
H02AB01	betamethason	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
H02AB04	metilprednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
H02AB06	prednizolon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek
H02AB09	hidrokortizon	Szteroid	Szteroid gyógyszerek