

A rheumatoid arthritis terápiájának története

History of the treatment of rheumatoid arthritis

dr. Németh Dóra

Semmelweis Egyetem, Molekuláris Orvostudományok Tudományági Doktori Iskola

Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék

nemeth.dori12@gmail.com

Initially submitted Febr.17, 2022; accepted for publication March 5, 2022

Abstract

In this article, we review the main highlights of the management of rheumatoid arthritis (RA). Studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, and biological agents were evaluated and summarized. There is an emphasis on drug therapy as it has developed and evolved from empirical relief of symptoms with salicylates to targeted intervention in the immunoinflammatory process. If one accepts the thesis that both the acute and chronic consequences of RA are due to persistent misdirected and inadequately controlled inflammation that causes tissue destruction and loss of function, then prolonged complete control of the abnormal inflammatory process is the fundamental first step in the management of all patients with RA. The management of persistent or recurrent inflammation continues to be a challenge. Further studies are needed to develop more targeted therapies in order to stop the progression of the disease.

kulcsszavak

rheumatoid arthritis, terápia, nem szteroid gyulladáscsökkentők, glükokortikoidok, betegségmódosító reumaellenes szerek, biológiai szerek

keywords

rheumatoid arthritis, treatment, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, disease modifying antirheumatic drugs, biological agents

Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) az egyik leggyakrabban diagnosztizált szisztémás gyulladással járó ízületi megbetegedés. Leggyakrabban a nők, dohányosok körében fordul elő, gyakori a családi halmozódás. Az RA-t szisztémás gyulladás, tartós synovitis és autoantitestek jelenléte jellemzi. Az RA leggyakrabban a kisízületeket érinti és az ízületi felszínnek károsodásához vezethet.¹ Gyulladásos ízületi betegségben szenvedő pácienseknél a rheumatoid faktor vagy az anti-citrullinált fehérje antitest jelenléte, illetve az emelkedett C-reaktív fehérje szint vagy az eritrocita ülepedési sebesség a rheumatoid arthritis diagnózisára utalhat. A rheumatoid arthritis korai diagnózisa lehetővé teszi a minél korábbi és hatékony betegségmódosító antireumatikus szerekkel történő kezelést. Az RA terápiája során gyakran alkalmaznak gyógyszerkombinációkat. Az első vonalbeli gyógyszer a rheumatoid arthritis kezelése során jellemzően a

¹ Bernstein et al., „Changing Incidence of Orthopedic Surgery in Rheumatic Disease: Contributing Factors.” (2013) 365.

metotrexát (MTX). A biológiai ágensek, mint például a tumor nekrozis faktor inhibitorok, általában másodvonalbeli szereknek számítanak, vagy kettős terápiához is hozzáadhatók. A kezelés céljai közé tartozik az ízületi fájdalom és duzzanat minimalizálása, a radiológiai károsodások és látható deformitások megelőzése, valamint a munkaképesség fenntartása. A kezelés részeként rendszeresen végeznek ortopédiai beavatkozást az RA okozta mozgásszervi deformitások következtében.^{2 3}

Nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID)

Az NSAID-ok csökkentik a kialakult gyulladás tüneteit, de önmagukban nem szüntetik meg a gyulladás kiváltó okát. Fájdalomra, duzzanatra, bőrpírra és funkcióvesztésre gyakorolt hatásuk azonnal a vérbe való felszívódásuk után kezdődik és néhány héten belül teljesen kifejtik hatásukat. E típusú gyógyszerek nincsenek hatással a betegség alapfolyamatának lefolyására és nem védenek a szöveti, illetve az ízületi károsodásoktól; így az ízületek károsodása továbbra is fennáll a gyógyszeres terápia mellett.

Nem sokkal azután, hogy 1838-ban izolálták a szalicilsavat keserű glikozidból, a szalicinből, a szalicilsav hatékony fájdalomcsillapító és lázcsillapító szernek bizonyult az „akut és krónikus reuma” kezelésében. Az acetilszalicilsavat először Charles Gerhardt (1816-1856) francia kémikus állította elő 1853-ban, de akkoriban még nem használták terápiás célra. A nátrium-szalicilátot 1860 körül vezették be annak érdekében, hogy csökkentsék a szalicilsavval összefüggő diszpepsiát. Az aszpirint 1899-ben Felix Hoffmann (1868-1946) és Heinrich Dreser (1860-1924) fejlesztette ki, amikor alacsonyabb toxicitású szalicilát készítmény után kutattak.^{4 5}

A nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer kifejezést először a fenilbutazonra használták, amelyet 1949-ben vezettek be a klinikai gyakorlatba. Az antipirint, a fenilbutazon elődjét 1884-ben alkalmazták először, de a szalicilátok népszerűbbé válásával használata megszűnt. 1965-től az indometacin alkalmazása is része lett a klinikai gyakorlatnak. A standard NSAID-okat, például az ibuprofent, fenoprofent, ketoprofent, flurbiprofent, naproxint, diklofenakot, tolmetint és a piroxicamot nagyszámú vegyi anyag szűrésével választották ki a gyulladás in vivo modellezése során. Különböző hipotéziseket állítottak fel az NSAID hatásainak magyarázatára. Megfelelő körülmények között az NSAID-ról kimutatták, hogy gátolja az oxidatív foszforilációt, megakadályozza a lizoszómális enzimek felszabadulását, gátolja a komplement aktivációt és antagonizálja a kininek képződését vagy aktivitását.⁶ 1971-ben Vane arról számolt be, hogy az aszpirin és a rokon vegyületei szelektíven gátolják a prosztaglandinok szintézisét⁷ és azt állította, hogy az NSAID fő toxikus és terápiás hatásai annak tudhatók be, hogy a ciklooxygenáz enzim gátlásával képesek a

² Wasserman AM. „Diagnosis and management of rheumatoid arthritis.” (2011) 1245-52.

³ Girdler SJ et al., „Altering the natural history of rheumatoid arthritis: The role of immunotherapy and biologics in orthopaedic care.” (2020) 17-21.

⁴ Rodnan GP et al., „The early history of antirheumatic drugs.” (1970) 145-65.

⁵ Gross M, Greenberg L. The salicylates. New Haven: Hillhouse Press; (1948)

⁶ Clements PJ et al., „Nonsteroidal antirheumatic drugs.” (1997) 707-40.

⁷ Vane JR. „Inhibition of prostaglandin synthesis as the mechanism of action for aspirin-like drugs.” (1971) 232.

prostaglandinok szintézisét csökkenteni. 1990-ben Masferrer és munkatársai⁸ leírták, hogy a ciklooxygenáz-1 (COX-1) számos szövetben konstitutívan jelen van és felelős a homeosztatikussá és citoprotektív prosztanoidok fiziológiás termeléséért a gyomornyálkahártyában, az endotéliumban, a vérlemezkékben és a vesében.

A toxicitás az NSAID-ok egyik fő problémája és az 1800-as évek óta az új gyógyszerek fejlesztését a toxicitásuk csökkentésére irányuló kísérletek vezérik. Az aszpirin és a szalicilátok (és az acetaminofen) túladagolása akár végzetes is lehet.⁶

Kortikoszteroidok

1930-ban mutatták be az első klinikai bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy az állati mellékvesekéregszövet kivonata képes javítani az emberi mellékvese-elégtelenséget. 1940-re megértették, hogy két kategória létezik a kortikoszteroidokon belül: azok, amelyek nátrium- és folyadékretenciót okoznak, és azok, amelyek ellensúlyozzák a sokkot és a gyulladást. Szerkezetileg kritikus volt az oxigén csoport jelenléte vagy hiánya a C11-nél a szteroidvázon. 1948-ban az első rheumatoid arthritisben szenvedő beteget kortizonnal kezelték, majd nem sokkal ezután más reumatológiai betegek kortizont vagy a natív kortizontermelés serkentésére ACTH-t kaptak. A kortizon és hidrokortizon orális és intraartikuláris adagolása 1950-51-ben kezdődött. 1952-re a kortizon félszintetikus előállítására irányuló kutatások sikeresnek bizonyultak. 1954 és 1958 között hat szintetikus szteroidot vezettek be szisztémás gyulladáscsökkentő terápiaként. 1960-ra leírták a krónikus kortikoszteroid adagolás összes toxikus hatását, valamint a gyógyszerek visszavonására vonatkozó protokollokat. Az alacsonyabb kortikoszteroid dózisok alkalmazásának lehetővé tétele érdekében az 1950-es évek végén megkezdődött a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek kísérő alkalmazása, elsőként a fenilbutazont alkalmazták kombinációban. Az 1970-es években a MTX és más anti-metabolitok bevezetése tovább korlátozta a kortikoszteroidok adagolását és indikációit a reumás betegségekből.⁹

Betegséget módosító reumaellenes szerek (DMARDs)

Az RA-s betegeknél alkalmazott DMARD terápia bevezetésének meghatározó pontjait az 1. táblázat mutatja be.

⁸ Masferrer JL et al., „Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice.” (1990) 1375-9.

⁹ Benedek TG. „History of the development of corticosteroid therapy.” (2011) 5-12.

Introduced	Drug/Biological	Toxicity Frequency	Toxicity Severity	Drug Related Mortality	Efficacy (1+ to 4+)
1935	Gold salts Gold sodium thiomalate Aurothioglucose	Mucocutaneous Renal (proteinuria) Myelosuppression Pneumonitis Polyneuropathy Nitritoid reactions Ocular or cutaneous chrysiases	Mild to severe	Yes	2+
1951	Antimalarials	Retinopathy (rare) Maculopapular rash (3–5%) Myopathy/cardiomyopathy Neuropathy (rare)	Mild to moderate	None	1+ to 2+
1960s	D-penicillamine	Mucocutaneous Renal Bone marrow suppression Hepatitis Pneumonitis Autoimmune disorder	Mild to severe	Yes	2+
1970s	Sulfasalazine	Mucocutaneous Hematologic Pneumonitis Drug induced SLE	Mild to moderate	Rare	1+ to 2+
1970s	Azathioprine and Cyclophosphamide	Myelosuppression Gastrointestinal Hepatotoxicity Pneumonitis Rash Congenital deformities Malignancy Infections	Mild to severe	Uncommon	2+
1980s	Auranofin	Same as injectable but less frequent	Mild to severe	Rare	1+
1980s	Methotrexate	Stomatitis Hepatotoxicity Lung-fibrosis, pneumonitis Lung-pneumonitis Hematopoietic-cytopenia Abortifacient, teratogenic Infections-opportunistic (rare) CNS toxicity Alopecia, rash Neoplasia-?	Mild to severe	Uncommon	3+
1990s	Cyclosporine	Nephrotoxicity Hypertension Hirsutism	Mild to severe	Uncommon	2+
1998	Leflunomide	Diarrhea Rash Alopecia Elevated liver enzymes Teratogenic	Mild to severe	Rare	3+

1. táblázat Betegséget módosító reumaellenes szerek történelmi mérföldkövei¹⁰¹⁰ Moreland LW et al., „Management of rheumatoid arthritis: the historical context.” (2001) 1431-52.

Arany sók

1927-ben felvetődött egy hipotézis, amely szerint a reumás ízületi gyulladás a mikobaktériumok által okozott fertőzés megnyilvánulása lehet, amelyet akkoriban arannyal kezeltek. Az arany sókat ezután kezdték el alkalmazni RA kezelésére és jótékony hatásúnak bizonyultak.¹¹ Az RA kezelésében az aranyvegyületek hatékonyságáról először Jacques Forestier (1890-1978) számolt be, aki az általa arany sókkal kezelt 550 beteg több mint kétharmadánál észlelt jótékony hatást.¹¹ Sajnálatos módon az RA-ban szenvedő betegek nagy százalékánál vagy továbbra is fennállt az aktív betegség a heti 4-6 hónapos krizoterápia ellenére vagy miután kezdetben reagáltak az aranyterápiára, a betegség aktivitása a folyamatos kezelés ellenére is fokozódott.^{12 13} Az arany sók ma már nem részei az RA standard terápiájának.

Maláriaellenes szerek

A maláriaellenes vegyületeket először az 1890-es években használták a reumás betegségek kezelésére. A kinakrin jótékony hatásairól RA-ban szenvedő betegeknél először 1951-ben számoltak be.¹⁴

A maláriaellenes szerekkel végzett vizsgálatok az ízületi gyulladás mérséklődését mutatták ki klorokinnal^{15 16 17 18} vagy hidroxiklorokinnal^{18 19 20} kezelt RA-s betegeknél. Továbbá korai RA-ban szenvedő betegeknél is kimutatták az ízületi gyulladás és az ízületi merevség csökkenését.²¹ A maláriaellenes szerek hatásosnak bizonyultak a juvenilis rheumatoid arthritisben (JRA) szenvedő gyermekek ízületi gyulladásának csökkentésében is.²² Az 1950 és 1960 közötti időszakban az RA-s betegek maláriaellenes kezelésével kapcsolatos kezdeti hatékonyság és a jelentett toxicitás hiánya a napi adagok napi 10-15 mg/ttkg-ra történő emeléséhez vezetett. Később azonban leírták a klorokinnal és hidroxiklorokinnal kezelt betegeknél a retina különböző elváltozásait.^{23 24} A hidroxiklorokin szemtoxicitásáról először 1967-ben számoltak be.²³

¹¹ Forestier J. „Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts.” (1935) 837-40.

¹² Sambrook TN et al., „Termination of treatment with gold sodium thiomalate in rheumatoid arthritis.” (1982) 932-4.

¹³ Richter JA et al., „Analysis of treatment terminations with gold and anti-malarial compounds in rheumatoid arthritis.” (1980) 153-9.

¹⁴ Wallace D. „Antimalarial agents and lupus.” (1994) 243-63.

¹⁵ Cohen A et al., „A controlled study of chloroquine as an antirheumatic agent.” (1958) 297-308.

¹⁶ Freedman A et al., „Chloroquine in rheumatoid arthritis: a double blindfold trial of treatment for one (1960) 243-50.

¹⁷ Popert A et al., „Chloroquine in rheumatoid arthritis.” (1961) 18-28.

¹⁸ Scull E. „Chloroquine and hydroxychloroquine therapy in rheumatoid arthritis.” (1962)

¹⁹ Hamilton E et al., „Hydroxychloroquine in treatment of rheumatoid arthritis.” (1962) 502-12.

²⁰ Mainland D et al., „Hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a six-month, double-blind trial.” (1962) 287-90.

²¹ HERA. „A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: The HERA study.” (1995) 156-68.

²² Laaksonen L et al. „Dosage of antimalarial drugs for children with juvenile RA.” (1974) 103-8.

²³ Shearer R et al., „Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine therapy.” (1967) 245-51.

²⁴ Reed H et al., „Delayed onset of chloroquine retinopathy.” (1967) 1408-11.

Számos immunmoduláló mechanizmus ismert a maláriaellenes gyógyszereket tekintve. Az egyik mechanizmus az, hogy a maláriaellenes szerek megzavarják a makrofágok „antigén bemutatását” a T-sejtek számára.²⁵ A maláriaellenes szerek továbbá gátolják a DNS-polimerázt²⁶ és a citokinek felszabadulását (interleukin 1 (IL-1), tumor nekrozis faktor (TNF), interferon- γ). Ebbe a gyógyszercsoportba tartozó hatóanyagok csak néhány hónap alatt fejtik ki hatásukat.

Citotoxikus gyógyszerek (azatioprin és ciklofoszfamid)

Bár általában az azatioprint citotoxikus gyógyszernek nevezik, azonban antiproliferatív, immunszabályozó és gyulladásgátló hatással is rendelkezik. Ezen utóbbi hatások fontos szerepet játszhatnak az RA kezelésében. A nitrogénmustár volt az első alkilezőszer, amelyet refrakter RA kezelésében alkalmaztak 1951-ben.²⁷ Azóta a ciklofoszfamid a reumás betegségek kezelésében használt fő alkilezőszer. Bár ezek a hatóanyagok hatékonyak mondhatók, azonban súlyos hosszú távú toxikus hatásokkal rendelkeznek, amelyek alkalmazhatóságukat korlátozzák.

Szulfaszalazin

A szulfaszalazint eredetileg kifejezetten az RA kezelésére fejlesztették ki. Az 1930-as évek végén Nana Svartz (1890-1986) olyan vegyületet tervezett, amely szalicilátot és szulfakomponenst is tartalmazott, majd 1942 elején beszámolt a salazopirin (szulfaszalazin) pozitív terápiás előnyeiről reumás polyarthrit és fekélyes vastagbélgyulladás esetén. 1949-ben publikáltak egy kísérletet, amelyben az aranyat, a szulfaszalazint és a placebót hasonlították össze, egyetlen csoportban sem számoltak be szignifikáns különbségekről.²⁸ Ennek a tanulmánynak az eredményeit széles körben elfogadták a következő 30 évben és ennek köszönhetően a szulfaszalazin RA-ban való hatékonyságának vizsgálata nem haladt előre. Később Brian McConkey (1922-2008) és munkatársai leírták a szulfaszalazin jótékony hatását RA-s betegek körében.^{29 30}

²⁵ Unanue E. „Antigen-presenting function of the macrophages.” (1984) 395-428.

²⁶ Cohen S et al., „Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions by chloroquine.” (1991) 3150-4.

²⁷ Diaz CJ et al., „Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard.” (1951) 1418-9

²⁸ Sinclair RJG et al., „Salasopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis.” (1949) 226-31.

²⁹ McConkey B et al., „Salazopyrin in rheumatoid arthritis.” (1978) 438-41.

³⁰ McConkey B et al., „Sulphasalazine in rheumatoid arthritis.” (1980) 442-4.

Metotrexát (MTX)

A metotrexát (MTX) jelenleg a legnépszerűbb gyógyszer a reumatoid arthritis kezelésében világszerte. Az alacsony dózisu, heti MTX (10-25 mg/hét) monoterápiaként vagy más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva nagy hatékonyságú terápiának tekinthető a placebo-kontrollos vizsgálatok alapján. Az MTX története 1948-ig nyúlik vissza, amikor Sidney Farber (1903-1973) sikeresen alkalmazott egy anti-folatot (aminopterint) a gyermekkori leukémia terápiájaként.³¹ Ezzel megkezdődött az antimetabolitok alkalmazása a gyermekkori leukémia kezelésében. Aminopterint először 1951-ben adtak RA-ban, pikkelysömörben és psoriaticus ízületi gyulladásban szenvedő betegeknek. Az aminopterint kapó hét betegből hatnál az RA jeleinek és tüneteinek gyors javulása következett be, de a betegség aktivitása visszatért a gyógyszer abbahagyását követően. Megállapították, hogy a pikkelysömör megszűnt egy „reumatoid arthritisben és pikkelysömörben” szenvedő betegnél. Ez arra készítette a szerzőket, hogy kibővítsék vizsgálatukat hat, ízületi gyulladásban szenvedő beteg bevonásával, ami jó eredményeket hozott. A kezelést követő néhány héten belül javulást észleltek a bőr- és ízületi tünetekben; azonban mellékhatások jelentkeztek. Az aminopterint előállításának nehézségei miatt a vegyületet módosították; ez a módosított vegyület a metotrexát lett. 1962-ben Black és munkatársai pozitív eredményekről számoltak be MTX-tal kezelt RA-s és psoriaticus ízületi gyulladásban szenvedő betegek esetén.³² A következő 10 évben a bőrgyógyászok közössége részletesen tanulmányozta a MTX hatékonyságát pikkelysömörös betegeknél. Abban az időben, amikor az aminopterint pikkelysömörben és RA-ban próbálták ki, a kortikoszteroidoknak nagy szerepe volt az RA kezelésében. A reumatológus közösséget nem igazán érdekelte az MTX vizsgálata RA-ban, részben a kortikoszteroidok iránti lelkesedés miatt, ezen kívül aggodalmukat fejezték ki egy rákellenes gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban egy „jóindulatú betegség” esetén. 1972-ben Rex Hoffmeister (1928-2020), egy washingtoni reumatológus, 29 RA-ban szenvedő betegnél számolt be az intramuszkuláris heti 10-15 mg dózisu MTX pozitív hatásairól.³³ A 29 beteg közül 11-ben jelentős klinikai javulás, további 14 betegnél pedig mérsékelt javulás következett be a betegségaktivitásban. Ezeket a betegeket legfeljebb 25 hónapig kezelték. Amikor a dózist heti 10 mg alá csökkentették, vagy az MTX-kezelést abbahagyták, a betegek több mint 80%-ánál fellángolt az ízületi gyulladás. Hoffmeister megjegyezte, hogy a reumatológus közösség különösen ellenségesen fogadta a rákellenes gyógyszer alkalmazását az RA kezelésében. Hoffmeister továbbra is használta az MTX-et és 1983-ban publikálta tapasztalatait 78 beteg esetén, akiknek kezelését 15 évig követték nyomon.³⁴ A betegek 58 százaléka „kifejezett” javulást mutatott és 36%-uk teljes remisszióba került a MTX terápia hatására. A betegek mindössze 13%-ánál tapasztaltak nem megfelelő választ a terápiára, ezért a gyógyszer abbahagyása mellett döntöttek. Hoffmeister publikációja után több reumatológus is pozitív eredményekről számolt be a következő 5 évben. Robert Willkens (1927-2009)

³¹ Farber S et al., „Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterint).” (1948) 787–93.

³² Black RL et al., „Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double-blind study on 21 patients.” (1964) 743–7.

³³ Hoffmeister RT. „Methotrexate in rheumatoid arthritis.” (1972) 114.

³⁴ Hoffmeister RT. „Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience.” (1983) 69–73.

reumatológus 67 RA-val diagnosztizált beteget vizsgált.³⁵ Általános javulásról számolt be a betegek több mint 75%-ánál, akiknél heti 7,5-15 mg MTX-dózist alkalmaztak.

Az 1990-es évek elejére az MTX az RA terápia standardja lett. Megállapították, hogy az MTX klinikailag hatékony, csökkenti a radiológiai progresszió sebességét, javítja a funkcionális állapotot és meglehetősen jó tolerálhatósági profillal rendelkezik. A leggyakoribb mellékhatás a gasztrointesztinális intolerancia, például hányinger és ritkán szájgyulladás vagy hasmenés volt. Egyéb toxicitások közé tartozott a kezelés utáni fáradtság, fejfájás, szédülés és reumás csomók kialakulása. Ezen nemkívánatos események közül sok csökkenthető folsav vagy folinsav alkalmazásával.

A következő lépés az MTX kombinálása más szabványos jóváhagyott kezelésekkel. A terápiák kombinálásának koncepcióját a leukémia és limfóma sikeres onkológiai tapasztalatai alapján alakították ki. Számos MTX kombinációs vizsgálatot végeztek, amelyek közül a legsikeresebbek azok voltak, amelyek MTX-et ciklosporinnal³⁶, valamint MTX-t hidroxiklorokinnal és szulfasalazinnal kombináltak.³⁷ Ezekben a vizsgálatokban a kombinált terápia jobb volt, mint a monoterápia.

Leflunomid

A leflunomid egy mitokondriális enzim (dihidroorotát-dehidrogenáz) gátlása révén fejti ki terápiás hatását. Először 1998-ban engedélyezték RA kezelésére. Három kulcsfontosságú klinikai vizsgálatot végeztek 1999-ben. Az Egyesült Államokban és Kanadában végzett III. fázisú vizsgálatban 482, még MTX-et nem kapott, aktív RA-ban szenvedő felnőtt vett részt.³⁸ A betegek vagy leflunomidot (20 mg/nap) vagy MTX-et (7,0-15,0 mg/hét) vagy placebót kaptak 52 hétig. A leflunomid statisztikailag egyenértékű volt az MTX-szel az aktív RA jeleinek és tüneteinek enyhítésében.

Ciklosporin

Az immunmoduláló szerek közül a ciklosporint vizsgálták a legszélesebb körben. A ciklosporin különböző gombaellenes tulajdonságokkal rendelkezik, de elsősorban erős immunszuppresszív tulajdonságai miatt fejlesztették ki.³⁹ ⁴⁰ A ciklosporin komplexeket képez citoplazma-kötő fehérjékkel,

³⁵ Willkens RF et al., „Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases.” (1982) 314–21.

³⁶ Tugwell P et al., „Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis.” (1995) 137–41.

³⁷ O’Dell JR et al., „Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications.” (1996) 1287–91.

³⁸ Strand V et al., „Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo and methotrexate.” (1999) 2542-50.

³⁹ Sigal NH et al., „Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin. Pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction.” (1992) 519-60.

⁴⁰ Braun W et al., „Threedimensional structure and actions of immunosuppressants and their immunophilins.” (1995) 63-72.

úgynevezett immunofilinokkal, amelyek alapvetően fontosak az immunszuppresszív hatások kifejtésében. 1979-ben Herrmann és Mueller végzett először vizsgálatokat a ciklosporin hatékonyságáról RA-s betegek körében.⁴¹ A ciklosporin mellékhatásai közé tartozik a reverzibilis és irreverzibilis vesebetegség, a magas vérnyomás és a hirsutizmus.

Biológiai terápiák

A hagyományos DMARD-okkal (Disease-modifying antirheumatic drug) biológiaiainak nevezett, fehérje természetű gyógyszerekkel lehetőségünk van az ízületi gyulladásban szerepet játszó sejtek specifikus eliminálására vagy működésük módosítására, a sejt-sejt kapcsolódások blokkolására, proinflammatorikus mediátorok hatásának közömbösítésére.⁴² Ha a betegség aktivitása a konvencionális DMARD terápia ellenére sem mutat változást, akkor a remisszió elérése érdekében a biológiai terápia megkezdhető. Az egyik fontos célpont a TNF (tumor nekrozis faktor)-alfa. Ez egy proinflammatorikus citokin, amelyet a makrofágok és egyéb sejtek termelnek. Számos hatással rendelkezik, amely hozzájárul a sokízületi gyulladás kialakulásához, többek között segíti más gyulladáskeltő citokinek, metalloproteinázok termelését, endothelialis adhéziós molekulák kifejezését stimulálja, továbbá aktiválja az osteoclastok működését.⁴³ A TNF-alfa gátlók alkalmazása szignifikánsan csökkentheti az ízületi gyulladás mértékét és a radiológiai károsodások kialakulását. Kutatások bebizonyították, hogy a methotrexat és egy TNF-alfa blokkoló kombinációban történő alkalmazása eredményesebb a betegség kezelésében, mint a hatóanyagok külön-külön történő használata.⁴⁴

Az anti-TNF gyógyszerek klinikai alkalmazását rheumatoid arthritisben Marc Feldmann és Ravinder N. Maini mutatta be, akik munkájukért 2003-ban elnyerték a Lasker-díjat.⁴⁵ Az etanercept, egy TNF inhibitor, volt az első biológiai szer, amelyet jóváhagytak RA kezelésére (1998. november). Az infliximabot, ami egy kiméra (egér/humán) anti-TNF monoklonális antitest (Mab), is engedélyezték RA kezelésére 1999-ben.

A biológiai terápiában használt többi hatóanyag számos módon részt vesz az RA kialakulásáért felelős molekuláris folyamatok megváltoztatásában. Ezen hatóanyagok célpontjai a proinflammatorikus citokinek lehetnek, ilyen citokin az interleukin 6 (tocilizumab). További lehetőség lehet a B-sejtek gátlása (rituximab) és a T-sejt kostimuláció gátlása (abatacept). Ezek a hatóanyagok is bizonyítottan segítenek kontrollálni az

⁴¹ Herrmann Bet al., „Die Therapie der chronischen polyarthritis mit Cyclosporin A, einen neuen immune-suppressivum.” (1979) 173-86.

⁴² Szekanez Zoltán, Nagy György (2019): Reumatológia 513.o.

⁴³ Brennan FM et al., „Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis.” (2008) 3537–45.

⁴⁴ Klareskog L et al., „Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial.” (2004) 675–81

⁴⁵ Feldmann M et al., „Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases.” (2003) 1245-50.

RA klinikai tüneteit, valamint elősegítik a betegség remissziójának elérését.⁴⁶ Ma is számos kutatás, fejlesztés folyik a megfelelő terápia célpontok meghatározására autoimmun ízületi megbetegedések esetén.

Irodalom

1. Bernstein, Elana J., and Lisa A. Mandl. 2013. Changing Incidence of Orthopedic Surgery in Rheumatic Disease: Contributing Factors. *Current Rheumatology Reports* 15: 365. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0365-8>
2. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011 Dec 1;84(11):1245-52.
3. Girdler SJ, Ye I, Tang R, Kirschner N. Altering the natural history of rheumatoid arthritis: The role of immunotherapy and biologics in orthopaedic care. *J Orthop*. 2019 Jul 1;17:17-21. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.06.030> Erratum in: *J Orthop*. 2020 Dec 15;24:291.
4. Rodnan GP, Benedek TG. The early history of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1970;13:145-65. <https://doi.org/10.1002/art.1780130207>
5. Gross M, Greenberg L. The salicylates. New Haven: Hillhouse Press; 1948.
6. Clements PJ, Paulus HE. Nonsteroidal antirheumatic drugs. In: Kelly W, et al, editors. *Textbook of rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Sanders;1997:707-40.
7. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as the mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231:232-5. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
8. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990;86:1375-9. <https://doi.org/10.1172/JCI114850>
9. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68):S-5-12.
10. Moreland LW, Russell AS, Paulus HE. Management of rheumatoid arthritis: the historical context. *J Rheumatol*. 2001 Jun;28(6):1431-52.
11. Forestier J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *J Lab Clin Med* 1935;20:837-40.
12. Sambrook TN, Browne CD, Champion GD, Day RO, Vallance JB, Warwick N. Termination of treatment with gold sodium thiomalate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982;9:932-4.
13. Richter JA, Runge LA, Pinals RS, Oates RP. Analysis of treatment terminations with gold and anti-malarial compounds in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1980;7:153-9.
14. Wallace D. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:243-63. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(21\)00233-7](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)00233-7)
15. Cohen A, Calkins E. A controlled study of chloroquine as an antirheumatic agent. *Arthritis Rheum* 1958;1:297-308. <https://doi.org/10.1002/art.1780010403>
16. Freedman A, Steinberg VL. Chloroquine in rheumatoid arthritis: a double blindfold trial of treatment for one year. *Ann Rheum Dis* 1960;19:243-50. <https://doi.org/10.1136/ard.19.3.243>
17. Popert A, Meijers K, Sharp J. Chloroquine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1961;20:18-28. <https://doi.org/10.1136/ard.20.1.18>

⁴⁶ Singh J et al., „Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: A Cochrane systematic review and network meta-analysis (NMA).” (2016)

18. Scull E. Chloroquine and hydroxychloroquine therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1962;5:30. <https://doi.org/10.1002/art.1780050105>
19. Hamilton E, Scott J. Hydroxychloroquine in treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1962;5:502-12. <https://doi.org/10.1002/art.1780050507>
20. Mainland D, Sutcliffe MI. Hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a six-month, double-blind trial. *Bull Rheum Dis* 1962;13:287-90.
21. HERA. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: The HERA study. *Am J Med* 1995;98:156-68. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80399-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80399-4)
22. Laaksonen L, Koskiadhde V, Juva K. Dosage of antimalarial drugs for children with juvenile RA. *Scand J Rheumatol* 1974;3:103-8. <https://doi.org/10.3109/03009747409115809>
23. Shearer R, Dubois E. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol* 1967;65:245-51. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(67\)92518-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(67)92518-4)
24. Reed H, Karlinskyh W. Delayed onset of chloroquine retinopathy. *Can Med Assoc J* 1967;97:1408-11.
25. Unanue E. Antigen-presenting function of the macrophages. *Annu Rev Immunol* 1984;2:395-428. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.02.040184.002143>
26. Cohen S, Yielding K. Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions by chloroquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3150-4.
27. Diaz CJ, Garcia EL, Mechante T. Treatment of rheumatoid arthritis with nitrogen mustard. Preliminary report. *JAMA* 1951;147:1418-9 <https://doi.org/10.1001/jama.1951.03670320018008>
28. Sinclair RJG, Duthie JJR. Salasopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1949;8:226-31. <https://doi.org/10.1136/ard.8.3.226>
29. McConkey B, Amos RS, Butler EP, et al. Salazopyrin in rheumatoid arthritis. *Agents Actions* 1978;8:438-41. <https://doi.org/10.1007/BF01968673>
30. McConkey B, Amos RS, Durham S, et al. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1980;280:442-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6212.442>
31. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-93. <https://doi.org/10.1056/NEJM194806032382301>
32. Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ, et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. Double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-7. <https://doi.org/10.1001/jama.1964.03070100037007>
33. Hoffmeister RT. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1972;15(abstr):114.
34. Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983;75:69-73. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90477-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90477-1)
35. Willkens RF, Watson MA. Methotrexate: a perspective of its use in the treatment of rheumatic diseases. *J Lab Clin Med* 1982;100:314-21.
36. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41. <https://doi.org/10.1056/NEJM199507203330301>

37. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287–91. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605163342002>
38. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542>
39. Sigal NH, Dumont FG. Cyclosporin A, FK-506, and rapamycin. Pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. *Ann Rev Immunol* 1992;10:519-60. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.10.040192.002511>
40. Braun W, Kallen J, Mikol V, Walkinshau MD, Wuthrich K. Threedimensional structure and actions of immunosuppressants and their immunophilins. *FASEB J* 1995;9:63-72. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.1.7529736>
41. Herrmann B, Mueller W. Die Therapie der chronischen polyarthritis mit Cyclosporin A, einen neuen immune-suppressivum. *Akt Rheumatol* 1979;4:173-86.
42. Szekanez Zoltán, Nagy György (2019): *Reumatológia* 513.o. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest
43. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118(11):3537–45 <https://doi.org/10.1172/JCI36389>
44. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15640-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7)
45. Feldmann M, Maini RN. Lasker Clinical Medical Research Award. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Med*. 2003 Oct;9(10):1245-50. PMID: 14520364. <https://doi.org/10.1038/nm939>
46. Singh J, Hossain A, Ghogomu T, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: A Cochrane systematic review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane database Syst Rev* 2016;(11):CD012437 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012437>