

## Sürgősségi reumatológia: az időablaktól a triázsig

Szekanecz Zoltán dr., Szamosi Szilvia dr., Kerekes György dr., Szűcs Gabriella dr.

Debreceni Egyetem, Debrecen

A késlekedés és a reumatológiai kórképek diagnózisának és terápiájának csúszása alapvetően meghatározza a betegség kimenetelét (túlélést), a funkcionális károsodás fokát és az életminőséget. Több országban szervezett betegirányítás, „reumatológiai triázs” működik annak érdekében, hogy a betegek alapbetegségük súlyossága szerint kerüljenek be az ellátórendszerbe. A szerzők osztrák példát mutatnak be. Önmagában létezik a „sürgősségi reumatológia” fogalma is. Ennek keretében röviden bemutatják az ilyen ellátást igénylő kórállapotokat először szervrendszerek, majd az alapbetegség szerint csoportosítva. Végeredményben mind az ellátórendszer átalakítása, mind a sürgősségi reumatológiában gondolkodás fontos ahhoz, hogy a sürgősségi eseteket kiemeljük és korán, gyorsan felismerjük, kezeljük.

**KULCSSZAVAK:** késlekedés, reumatológiai triázs, sürgősségi reumatológia, szervi károsodás

### Bevezetés

Ha a közvéleményt megkérdezzük az egyes orvosi diszciplínákról, biztosan a sebészetet, intenzív terápiát sorolják elsőként a nagy figyelmet és gyors cselekvést igénylő szakmák közé. A reumatológia hagyományosan a korrall járó ízületi kopás vagy csonttritkulás szinonímájaként került be a köztudatba [1]. Mindez teljesen megváltozott az elmúlt egy-két évtizedben, és a gyulladós reumatológiai kórképek (mint pl. a köszvény, reumatoid arthritis [RA], spondyloarthritis [SpA]) mellé a reumatológia tárgykörébe kerültek a szisztémás autoimmun betegségek is. Egyértelművé vált, hogy az arthritisben és szisztémás autoimmun kórképekben szenvedők nem várhatnak hónapokat a szakorvosi vizsgálatig. A korai felismerés és kezelés jelentik mindezen kórképekben az egyetlen esélyt a „közel-gyógyulásra”, de legalább is a remisszió, tartós panaszmentesség elérésére. A célirányos („treat-to-target”) kezelés RA-ben [2, 3], SpA-ekben [4], szisztémás lupus erythematosusban (SLE) [5] is fő vezérlőelvűvé vált. Emellett pedig felsorakoztak a valóban azonnali ellátást igénylő sürgős esetek (pl. cauda equina-szindróma, osteoporotikus törések, scleroderma renalis krízis). Ezért a reumatológia ma már nem tartható olyan szakmának, ahol „a beteg nyugodtan várhat”. Éppen az a legnehezebb, hogy a nagyszámú, tényleg korrall járó népbetegségben szenvedő paciens közül kiemeljük

**EMERGENCY RHEUMATOLOGY: FROM WINDOW OF OPPORTUNITY TO TRIAGE**

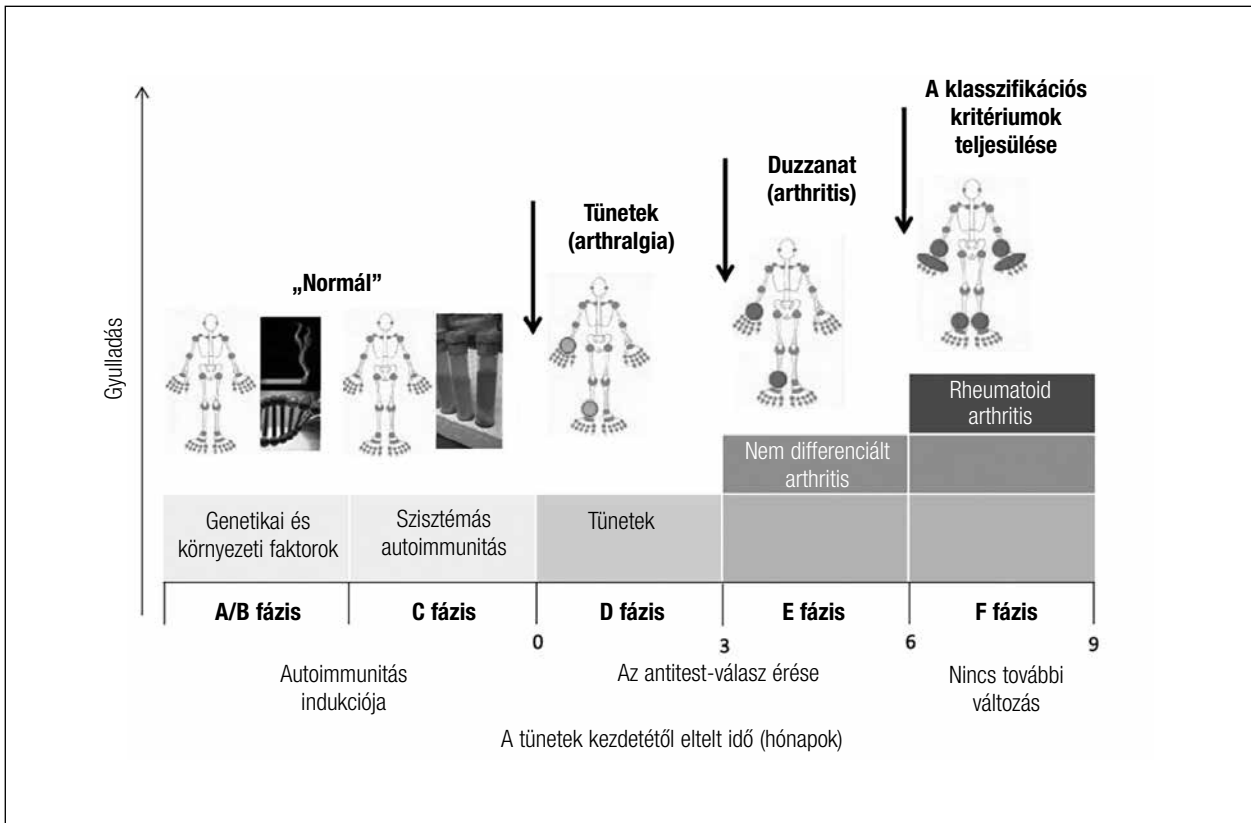
Delay in the diagnosis and treatment of rheumatic diseases determines disease outcome (survival), the degree of functional impairment and quality of life. Structured patient management routes, “rheumatology triage” has been introduced in some countries in order to drive patients into the healthcare system based on the severity of their condition. The authors present an Austrian example. Emergency situations in rheumatology also exist. They classify the most important disease states according to organ system involvement and then according to the underlying disease itself. In conclusion, the transition of the healthcare system and our thinking about emergency rheumatology are needed in order to selectively and abruptly diagnose and manage emergency cases.

**KEY WORDS:** Delay, Rheumatology triage, Emergency rheumatology, Organ injury

a sürgős ellátást igénylőket. Ehhez át kell alakítanunk gondolkodásunkat, munkahelyünk rendjét, sőt az egész reumatológiai ellátórendszert. A sürgősségi orvostanban bevált triázs („előszűrés”) számos nyugati országban rákerült a reumatológia palettájára is. Ebben a talán helyenként filozofikus közleményben a „tű a szénakazalban” problematikáját, a korai felismerés és az ehhez igazodó ellátórendszer lehetőségeit elemezzük.

### Időablak versus késlekedés

A „window of opportunity” filozófiája mint diagnosztikus és terápiás lehetőség, már évtizedekkel ezelőtt bekerült a gyulladós ízületi betegségek ellátási rendjébe. Ezt a korai arthritis példáján, a közelmúltban, a Magyar Reumatológia hasábjain is tárgyaltuk [6]. Mindezt legjobban a RA példáján szemléltethetjük, de ugyanez vonatkozik a többi gyulladós autoimmun kórképre is. Röviden, ismeretesek a RA kialakulásának stációi (1. ábra), és egyértelmű, hogy a definitív RA kialakulása előtt, a klinikailag nagy eséllyel arthritisbe átalakuló arthralgia (clinically suspect arthralgia, CSA) (l. táblázat) és a nem differenciált arthritis fázisai azok, amikor még jó eséllyel, korán remissziót tudunk kialakítani [7–10]. A különböző korai arthritis-regiszterekben számos kezdeti biomarker közül az autoantitestek (ACPA és RF) konzekvensen összefüggtek a RA-be való



1. ábra. A rheumatoid arthritis kialakulása és természetes lefolyása ([42] nyomán)

átmenet esélyével. Emellett még képkalkotókkal lehet javítani a kimenetel jóslásának pontosságát [11]. A CSA fázisban különbséget észleltek az ACPA-pozitív versus -negatív betegek klinikai státusában. Az ACPA-negatív betegekben az arthralgia ritkábban érintette az alsó végtagokat. Az ACPA-pozitív CSA-betegekben gyakrabban és gyorsabban alakul ki arthritis [12]. A korai remisszióelérés pedig a nagy regiszterekben fokozta a tartós remisszió fennmaradásának esélyét [13]. A korai kombinált DMARD-kezelés javítja a tartós remisszió esélyét, míg a kortikoszteroid szükségessége, a DMARD-kezelés későbbi indítása, a női nem és a fokozott fájdalom rontja [13].

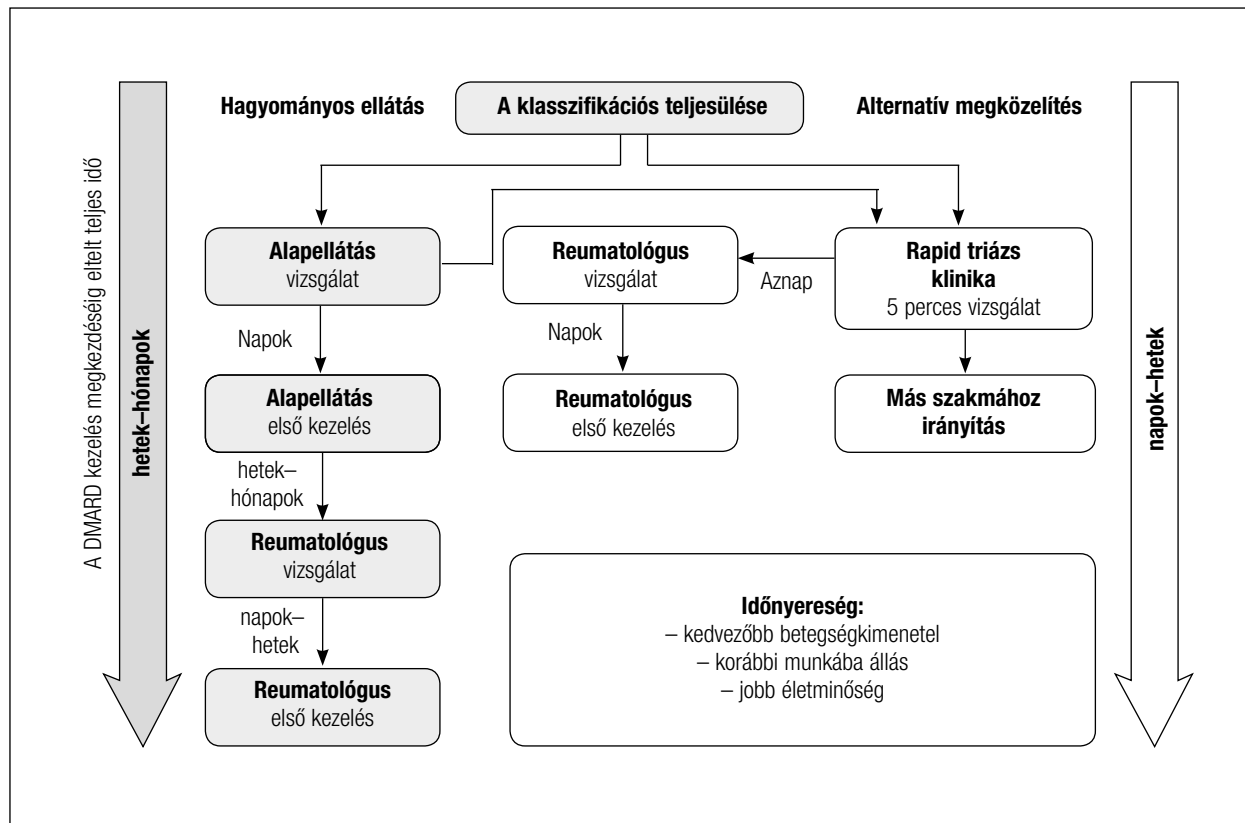
1. A tünetek fennállása <1 év.
2. Metacarpophalangealis (MCP) érintettség.
3. Reggeli ízületi merevség  $\geq 60$  perc.
4. Kora reggel a legsúlyosabb tünetek.
5. A családban RA előfordulása az elsőfokú rokonok között.
6. Az ökölképzés korlátozott.
7. Pozitív MCP összenyomási teszt.

**I. táblázat A klinikailag gyaníthatóan arthritis irányú progressziót mutató arthralgia (clinically suspect arthralgia, CSA) definíciója [8, 10]**

Két éve újtották meg a korai arthritis felismerésére és kezelésére vonatkozó EULAR-ajánlásokat [7], és definiálták a CSA-t is (I. táblázat) [8, 10]. Kiderült azonban, hogy az elindult autoimmun-gyulladásos folyamat miatt megelőzésre, teljes gyógyulásra már ezekben a fázisokban is kis eséllyel van mód. Azzal is próbálkoznak, hogy különböző biológikumokkal szeropozitív CSA-betegekben lassítható, esetleg megelőzhető-e a definitív RA kialakulása [14, 15].

Ismeretes, hogy a CSA vagy korai arthritis esetén a betegek egyharmada az első évben kimeríti a RA kritériumait, és további 5% a következő évben. A RA kialakulásának előjelzői a vizsgálat idején több gyulladt ízület, a női nem, idősebb kor, antitest-pozitivitás, akutfázis-fehérjék emelkedett szintje, és a reggeli ízületi merevség [9, 10].

A gyors beküldés és korai diagnózis, kezelés egyelőre még távol áll a realitástól. Nemcsak nálunk, hanem gazdaságilag fejlettebb országokban is megfigyelhető, hogy az arthritisek és autoimmun kórképek felismerése hónapokat késik. A késlekedésnek is több oka van. Maga a beteg is késhehet orvoshoz (családorvoshoz) fordulással. Az alapellátás orvosa sokszor megkésve utalja a beteget szakorvoshoz. A reumatológus sem mindig időben kezdi el a kezelést. Végül, késés származhat abból, amikor a területi reumatológus a célzott terápiát igénylő beteget az ilyen terápia rendelkezésre jogosult centrumba utalja.



2. ábra. Alternatív betegutak előnyei: a reumatológiai triázs ([9] nyomán)

A késlekedés ezen „négy árnyalata” összességében valóban több hónappal kitolhatja a korai diagnosztikát és az optimális terápia elindítását [9, 16].

### Reumatológiai triázs

Egyértelműnek tűnik, hogy a nagy reumatológiai beteganyagból a sürgős diagnosztikát és kezelést ellátó esetek kiszűrése (triázs) speciális figyelmet igényel. Vitatható, hogy egy gyakran 50-60 beteget rutinszerűen ellátó szakrendelésen ki lehet-e szűrni az ilyen eseteket. Nem véletlen, hogy azokban az intézményekben megy jól az időablak kihasználása, ahol specializált korai arthritis ambulanciákat működtetnek. Az sem mindegy, ki nézi meg a beteget. Az ilyen „kurrens” betegségek felismerése nagy szakértelmet igényel.

Jó, követendő példa lehet a közeli Bécsben működő „rapid triázsklinika”, ahol valóban tapasztalt szakemberek néhány perces elővizsgálattal különítik el a sürgős ellátást igénylőket a többi betegtől. Egy lehetséges algoritmust szemléltet a 2. ábra. Ezt alapvetően az alapellátásban kell végezni, ott is mind orvos, mind szakdolgozó végezheti. Az algoritmus jól jelzi a hagyományos és az alternatív megközelítést. A jelen gyakorlatot mutató hagyományos ellátás szerint a családorvos napokat eltölt az első kezelés megindításáig. A rendszertől függően a reumatológushoz

történő előjegyzés hetekig, hónapokig tarthat. Ezt követően a reumatológiai diagnosztika és terápia megkezdése újabb napokat, heteket vehet igénybe. Összességében ezek a betegek több hónap után kapnak DMARD-kezelést. Az alternatív megközelítés a rapid triázs klinikákon alapul. Ide a mozgásszer- vi betegek (legalábbis Bécsben) várakozás nélkül bemehetnek, viszont egy betegre csak 5 perc jut. Ezalatt a tapasztalt szakember képes kiszűrni, hogy a beteg haladéktalan ellátást igényel (pl. arthritis, autoimmun beteg, egyéb sürgősségi állapotok). Ezeket a betegeket még aznap átírányítják reumatológiai szakrendelésre, ahol a kezelés napokon belül elkezdődik. Ugyancsak lehetőség van gyors differenciál- diagnosztikára, és szükség esetén a beteget más szakorvoshoz irányítani (2. ábra) [9, 16]. Egyértelmű, hogy az alternatív, triázs-szemléletű megközelítés mellett kedvezőbb betegségkimenetel, korábbi munkaképesség-visszanyerés és jobb életminőség érhető el (2. ábra) [9]. Ennek bevezetése előtt a betegek Ausztriában is több hónapot vártak a reumatológiai ellátásra. A fenti rapid klinika egyelőre Bécsben és Grazban működik [17].

Az említett osztrák munkacsoporthoz tartozó Puchner és mtsai [16] 336 RA és korai arthritisben betegen próbálták ki a rapid klinika eredményességét. A betegek kétharmadát családorvos utalta be, míg egynegyedük önként jelentkezett. Néhány bete-

get ortopéd vagy más szakorvos utalt be. A betegek 38%-ában a tünetek 3 hónapon belül jelentkeztek. A betegeket kiinduláskor és 6 hónapos követés után vizsgálták. A kiindulási (blikk) diagnózis 6 hónap után a betegek 88%-ában megerősítést nyert. Ez 93% volt RA és 84% SpA esetében. Ezek alapján az osztrák szerzők a rapid arthritis klinika működését hasznosnak találták, mely jelentősen megkönnyíti a gyors diagnosztikát [16].

Fontos még megemlíteni, hogy a XXI. század technikai fejlődése megkönnyíti a reumatológiai triázis bevezetését. A papír-alapú beutalók és telefonos előjegyzések helyett az elektronikus levelezés és a közösségi médián keresztüli üzenetküldés megkönnyítheti az orvosok közti kommunikációt és a beutalást [16].

## Sürgősségi reumatológia

A fentiekben döntően az arthralgia – korai arthritis – RA vonalon mutattuk be a korai felismerés fontosságát, a késlekedés dimenzióit és a triázis lehetséges előnyeit. De, a már fennálló gyulladásos ízületi betegségek és szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek mellett, meg kell emlékeznünk az egyéb sürgősségi állapotokról, ahol a fenti triázis, illetve a sürgősségi betegellátó osztályok (SBO) bevonása válhat szükségessé. Ilyenkor a reumatológiai konzílium nem várhat [18–21]. A legfontosabb állapotokat, néhány példával illusztrálva, a II. táblázatban mutatjuk be.

### *Kifejezett gyulladásos aktivitás*

Ha már kialakult az arthritis, akkor is törekednünk kell, a fentiek szerint, a mihamarabbi remisszióra vagy alacsony betegségaktivitásra [2–4, 7, 9]. Láttuk, hogy a tartós gyulladásos aktivitás rontja a betegség kimenetelét, és mint később tárgyaljuk, fokozza a társbetegségek kialakulásának esélyét [3, 22]. A gyulladásos aktivitás, főleg, ha a területen nem jól kezelhető, szintén haladéktalan beutalást igényel. Az ilyen beteg nem kaphat többhetes előjegyzést, és specializált (korai) arthritis ambulancián kezelendő [7, 13]. Ez vonatkozik a köszvényes rohamra és a többi kristályarthritis akut szakára is [23, 24].

Úgy általában az akut arthritis is jelenthet sürgősségi tényezőt. Kifejezett heveny arthritist okozhat többek között a reumás lázhoz társuló arthritis, virális (HIV, hepatitis-B és -C) vagy bakteriális arthritisek. Természetesen elsősorban azért a gyakoribb arthritisekre (RA, SpA, köszvény) kell koncentrálnunk [19].

Külön szólni kell az egyik legsúlyosabb sürgősségi klinikai formáról, a makrofág-aktivációs szindrómáról (MAS) más néven hemofagocitózis limfocitocitózisról (HLH). Ez az esetek 70%-ában halálos, és 30%-ban csak postmortem kerül felismerésre. Ez a súlyos autoinflammatorikus betegség súlyos, akut májelégtelenséggel, konzumpciós koagulopatiával,

encephalopatiával jár, mely a csontvelői makrofágok fokozott működése és hemofagocitózis következtében alakul ki [20, 25].

A cytokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome, CRS) különböző célzott és immunterápiák következtében, ritkán alakul ki, de fatális is lehet. Korábban egy-egy klinikai vizsgálat esetében lehetett hallani arról, hogy egy célzott terápia nem várt módon immunregulációs zavart okozott, amely nagymértékű cytokinfelszabadulással, lázzal, általános tünetekkel járt, és ez akár shockig fejlődhetett. Újabban a CAR-T-sejt-kezelés kapcsán figyeltek meg súlyos CRS-t [26]. A CRS-nek gyakran részjelensége a súlyos neurológiai tünetcsoportként megjelenő immun effektorsejt-asszociált neurotoxicitás-szindróma (ICANS) [26]. A CRS apropóját az jelenti, hogy az IL-6-receptorgátlást törzskönyvezték a CRS kezelésére [27].

### *A reumatológiai kórképek extraarticularis manifestációi és társbetegségei*

Az extraarticularis manifestációk és társbetegségek sokszor nehezen különíthetők el egymástól. A „szisztémás RA” önmagában is rosszabb prognózist jelent a csak arthritisszel jelentkező kórképhez képest, ezért minden extraarticularis érintettségre figyelni kell (II. táblázat). A szisztémás jellegű RA kezelése is komplexebb, problematikusabb lehet (bár pl. a biologikumok többsége az extraarticularis tünetekre is hat), ezért a betegség szisztémássá válása esetén is indokolt a beteget haladéktalanul a centrumba utalni [1, 3, 9].

A főbb és viszonylag sürgős ellátást igénylő (tehát pl. a rheumatoid csomó nem) extraarticularis manifestációk közé tartozik a rheumatoid vasculitis. Szokásos konzervatív kezelésre nehezen gyógyuló alsó végtagi purpura, lábszárfekély vagy seb esetén kell gondolnunk rá. A sebszéli biopszia segít. Általában agresszív kezelést igényel. Ismeretes az ujjakon, a körömágy körüli barnásfekete pettyek formájában jelentkező körömágy-vasculitis. A vasculitis szeropozitív, magas autoantitest- és immunkomplexszinttel járó RA-ben gyakoribb, és rossz prognózist jelent [28].

Az idegrendszeri szövődmények közé tartozik a kifejezett, akár gerincvelői bénulás veszélyével járó atlanto-axiális sublaxatio (AAS), valamint a kompressziós (alagút-) szindrómák, illetve a polyneuropathiák. Súlyos neuropathia a vasa nervorum vasculitise által előidézett mononeuritis multiplex: hirtelen egy-egy ideg (leggyakrabban a radialis és peroneus) ellátási területén fellépő szenzoros és motoros károsodás. Az atherosclerosis (lásd később) következtében a stroke incidenciája is gyakoribb. A központi idegrendszert érintő SLE és vasculitis, valamint az antifoszfolipid-szindróma külön figyelmet igényel, ezeket később is említjük [19, 20, 29, 30].

Hasonlóképp akár sürgősségi eset lehet a pszichiátriai szövődmények kialakulása. SLE-ban az alap-

| Szervrendszer        | Klinikai entitás  | Alapbetegség (példák)*  |
|----------------------|---|---|
| szisztémás gyulladás | akut arthritisek<br>ismeretlen eredetű láz (FUO)<br>makrofágaktivációs szindróma/HLH<br>cytokin-felszabadulási szindróma  | RA, SpA, köszvény, PMR<br><br>autoinflammatio<br>immunterápiák mellett  |
| bőr                  | rheumatoid vasculitis, fekélyek<br>végtagischaemia, fekélyek  | RA<br>SSc, MCTD   |
| szem                 | óriássejtes arteritis   | látásromlás, vakság   |
| idegrendszer         | atlantoaxialis subluxatio<br>polyneuropathiák, mononeuritis multiplex<br>központi idegrendszeri léziók<br>akut amaurosis<br>immuneffektor-sejt asszociált neurotoxicitás-szindróma (ICANS)                                  | RA, SpA<br>RA, más autoimmun kórképek<br>SLE, vasculitisek, APS<br>GCA<br>immunterápiák mellett   |
| pszichiátriai        | pszichózis<br>depresszió  | SLE, kortikoszteroid-kezelés<br>RA, SLE   |
| cardio-pulmonalis    | pleuritis, pericarditis<br>pneumonitis, ARDS, légzési elégtelenség<br>tüdő-vese-szindrómák<br>cardiovascularis, stroke (atherosclerosis)<br>digitalis ischaemia, fekély<br>thromboemboliák<br>PAH, jobbszívfél-elégtelenség | SLE, RA<br>SLE, SSc, MCTD, vasculitisek, myositisek, MTX, leflunomid<br>vasculitisek<br>minden gyulladásos-autoimmun kórkép<br>SSc, MCTD, vasculitis<br>SLE, APS<br>SSc, MCTD |
| gastrointestinalis   | perforatio, vérzés, infarktus<br>peritonitis<br>pancreatitis<br>májfunkciós zavar   | vasculitisek, NSAID terápia<br>SLE<br>Sjögren-szindróma<br>SLE, gyógyszer mellékhatás   |
| renalis              | nephritis, nephrosis-szindróma<br>scleroderma renalis krízis<br>tüdő-vese-szindrómák<br>veseelégtelenség  | SLE<br>SSc<br>vasculitisek<br>NSAID, biszofszonátok   |
| csont                | szekunder csontvesztés, törések   | minden gyulladásos kórkép   |
| daganatok            | szekunder malignitások  | minden gyulladásos kórkép   |
| fertőzések           | társuló fertőzések<br>önálló entitások  | minden immunszuppresszív állapotban<br>szeptikus arthritis, infekzív spondylitis  |
| hematológiai         | anemia, leukopenia, thrombocytopenia  | SLE, Felty-szindróma, gyógyszer-mellékhatás   |
| amyloidosis          | AA-amyloidosis  | minden krónikus gyulladásban  |

\*A főbb példákat említjük, más kórképekben is előfordulhat. A rövidítések magyarázatát lásd a szövegben.

## II. táblázat. A sürgősségi reumatológia példái [19-21]

betegség és a kortikoszteroid-kezelés következtében pszichózis alakulhat ki [30, 31]. RA-ben, SLE-ban de más autoimmun kórképekben is depresszió jelentkezhet, mely igen súlyos is lehet [21, 30–33].

A cardiopulmonalis tünetek is sürgősségi ellátást igényelhetnek. A tüdőmanifesztáció lehet általában száraz pleuritis vagy pneumonitis. Súlyosabb esetben ARDS és akut légzési elégtelenség is kialakulhat, pl. SLE-ban, szisztémás sclerosisban (SSc), szisztémás vasculitisekben, idiopathiás inflammatorikus myopathiákban (IIM, myositisek). A pneumonitist az

immunszuppresszív gyógyszerek (methotrexat [MTX], leflunomid) is okozhatják, ami differenciál-diagnosztikai és terápiás nehézséget jelent. Később külön szólnunk kell a vasculitisekről, melyek tüdő-vese-szindrómát okoznak. A pleuritis és pericarditis kifejezett folyadékgyülemmel járhat. Önmagában, vagy polyserositis részeként (peritonitisszel) SLE-ban, RA-ben jelentkezhet. Az akcelerált atherosclerosis következtében ischaemiás szívbetegség, infarktus alakulhat ki. Fibrosissal járó kórképeket a digitalis ischaemia és ulceratio súlyosbítja, mely adott eset-

ben szintén súlyos lehet. Gyulladásos kórképekben fokozódhat a thromboemboliás kórképek (artériás és vénás thrombosisok, pulmonalis embolia) rizikója is. A pulmonalis arteriás hypertonia (PAH) és a jobbszívfél-elégtelenség főleg a SSc és a kevert kötőszöveti betegség (MCTD), esetleg a RA komplikációja lehet [19–21].

A gastrointestinalis manifesztációk közül a bélinfarktus/ischaemia, a perforáció és vérzés jelenthet sürgősségi állapotot. Ezek a tünetek az alapbetegség (pl. vasculitisek: polyarteritis nodosa, Henoch-Schönlein-purpura, Churg-Strauss-szindróma [EGPA], Kawasaki-kór, Behçet-kór) vagy gyógyszeres kezelés (pl. nem szteroid gyulladásgátló [NSAID], lásd később) következtében is kialakulhatnak. Bélperforatio IIM-mel is társulhat. A peritonitis a polyserositis részjelensége lehet. Alapbetegség vagy bizonyos gyógyszerek miatt akut májelégtelenség vagy necrotizáló pancreatitis is kialakulhat [19, 21].

A vese sürgősségi állapotai közül többek között a lupus nephritis súlyos progresszióját, a scleroderma renalis krízist, a tüdő-vese-szindrómákat okozó ANCA-asszociált vasculitiseket és a Goodpasture-szindrómát, vagy a gyógyszerek (pl. NSAID, biszfoszfonátok) okozta veseelégtelenséget szükséges kiemelni. Természetesen a vesefunkciót rontó társbetegségek (hypertonia, diabetes) is ide tartoznak [19, 21].

A szemészeti tünetek közül a Sjögren-szindróma, valamint a fájdalommal járó, „vörös szem” képét mutató, általában enyhe episcleritis és scleritis gyakoribb, és önmagában nem igényel haladéktalan ellátást. Ezzel szemben a látást veszélyeztető ritka scleromalacia perforans sürgősségi eset. Gyakoriság szempontjából pedig kiemelendő és fontos a hirtelen látásromlás, látásvesztés háttérben álló óriássejtes arteritis (GCA) felvetése [20].

A hematológiai eltérések közül a súlyos leukopenia, anemia, thrombocytopenia beutalást igényel. A RA ritka, különleges formája a Felty-szindróma, mely eleve súlyosabb arthritishoz, magas RF- és ACPA-vérszinthez társulva fokozott fertőzési hajlamhoz vezető súlyos leukopenia (neutropenia), hepatosplenomegalia, vasculitis, lábszárfekély tünetegyüttese. Mint „szisztémás RA”, centrumban kezelendő, kolóniastimuláló faktor, splenectomia válhat szükségessé. A gyulladásos anemia kezelése is speciális, mivel itt relatív vashiány van telt vasraktárak mellett, ezért vaspótlás nem javasolt. A betegségaktivitás csökkentésével a leukopenia, anemia és thrombocytosis is rendeződni szokott. Az alapbetegség kezelésére használt DMARD indukálta cytopeniák kialakulhatnak fokozatosan, dóziszfüggő módon, vagy acutan idioszinkráziás reakció által, melyek felismeréséről, követéséről még alább részletesebben írunk [20, 21].

A tartósan fennálló, nem megfelelően kezelt szisztémás gyulladás esetén, az atherosclerosis mellett megnő a szisztémás csontvesztés és a szekunder tu-

morok rizikója. Az osteoporosis törésekkel járhat, ami feltétlenül sürgősségi ellátást igényel [34]. Általános tünetek és az egyes szervek daganatára utaló specifikus jelek esetén tumorkutatást kell végeznünk [35].

Az alapbetegségből, illetve az immunszuppresszív gyógyszeres kezelésből (lásd később) adódóan megnövekszik a fertőzések kockázata. A célzott/biológiai kezelés megkezdése előtt az ajánlásoknak megfelelően történik kötelező szűrővizsgálat (pl. tbc, hepatitis-B- és -C-szűrés), de a kezeléseket mellett természetesen számolni kell a magasabb rizikóval, amit az alapbetegség, az alkalmazott gyógyszer típusa mellett a beteg kora, általános állapota, társbetegségei is befolyásolnak. Különösen a légúti fertőzések és az opportunista infekciók (pl. Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, vírusok) gyakoriak [36, 37]. A súlyosabb infekciók hospitalizációt igényelnek. Külön ki kell emelnünk a szepikus arthritist, amely önmagában is sürgős beutalást és osztályos kezelést igényel. Ennek rizikóját az idősebb kor, tartósabban fennálló alapbetegség és a kortikoszteroid-kezelés fokozza. Az esetek 75%-ában *S. aureus* a kórokozó, de emellett Streptococcusok, Gram-negatív és anaerob baktériumok is kóroki tényezők lehetnek. SLE-ben ritkán Salmonella arthritist alakulhat ki [19, 20].

A hosszan tartó és nem megfelelően kezelt gyulladás generalizált szekunder-AA-amyloidosis kialakulásához vezethet. Ha elérhető, a szérum-amyloid-A (SAA) emelkedett szintje jelezheti ezt, bár az SAA egyszerű akutfázis-protein is. Klinikailag a veseamyloidosis vezet, 500 mg/nap feletti proteinúriával, később uremiával, a vesefunkciót monitorozni kell. Amyloid lerakódik a májban, lépben, gyomor-bélrendszer falában (malabsorptio!), ritkán a szívizomban. A túlélés maximum 8-10 év. A diagnózis felállításához biopszia (hasi zsírszövet, rectum, vese, gingiva), az amyloid kimutatása kongóvörös festéssel és polarizációs mikroszkóppal alapvető. A RA korai aktív kezelésével az amyloidosis rizikója csökken, biológiai terápia a lefolyást lassítja [38, 39].

A felsorolt szervi manifesztációk és komorbiditások többsége a tartósan aktív alapbetegség, a szisztémás gyulladás következtében alakul ki. A fenti állapotok bármelyikére utaló gyanús jel (pl. fogyás, láz, mellkasi fájdalom, tumortünetek, vese- és májfunkció-romlás) esetén intézeti beutalás javasolt [9, 19, 21, 22].

#### Szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek

Ezen betegségek (SLE, SSc, IIM, MCTD, antifoszfolipid-szindróma (APS), szisztémás vasculitisek) klinikumára, felismerésére és kezelésére vonatkozó tanulmányi ismereteket most nem említjük. A sokszervi érintettségéből adódóan ezek a kórképek eleve speciális ellátást és társszakmák bevonását, III. progresszívitási szintnek megfelelő centrumban történő kezelést igényelnek. Mindegyik kórképnek lehetnek sürgősségi ellátást igénylő formái. Legismertebb a lupus nephritis, központi idegrendszeri lupus és vasculitis, neonatalis lupus, scleroderma renalis krízis, PAH,

pneumonitisek, katasztrófa antifoszfolipid-szindróma (CAPS), tüdő-vese-szindrómával járó szisztémás vasculitisek, stroke-kal, látásvesztéssel járó nagyérvasculitisek Emellett a korábban az arthritisek esetén leírt extraarticularis manifesztációk és társbetegségek ezen autoimmun kórképekben is megfigyelhetők [1, 18, 20, 21, 29].

Korábban az egyes szervrendszerek szerint csoportosítottuk a sürgősségi ellátást igénylő állapotokat. Most, a teljesség igénye nélkül, ismételjük át, melyik kórképben mire kell elsősorban figyelni. SLE-ban a pszichózis, görcsök, serositisek, pneumonitis vagy ARDS, akut nephritis, akut pancreatitis, hipertenzív krízis, és az infekciók/szepszis jelenthetnek sürgősségi ellátást igénylő állapotot. APS-ben az akut thromboemboliás manifesztációk (myocardialis és egyéb szervi infarktus, stroke, pulmonalis embolia, retinalis thrombosis, CAPS). SSc-ban és MCTD-ben a renalis krízis, végtag-ischaemia, PAH, jobbszívféltelenség a fontos. IIM-ben az akut légzési elégtelenség és a bélperforatio jelenthet sürgősségi állapotot más szervi manifesztációk mellett. Szisztémás vasculitisekben a tüdő-vese-szindrómák, az aorta és elsődleges ágainak elzáródása vagy dissekciója, akut látásvesztés, gyorsan progresszív glomerulonephritis és akut veseelégtelenség, akut légzési elégtelenség, pancreatitis, encephalopathia, thromboemboliás komplikációk és szervi, szöveti necrosisok dominálnak. Az infekciók mindegyik kórállapotban jelentkezhetnek, és külön kórképként is (széptikus arthritis, infekciózus spondylitis, pyogén myositis) [21].

#### *A reumatológiai terápia kockázatai*

A reumatológiai, főleg arthritisek és autoimmun betegségek kezelésének elindítása és felügyelete alapvetően a szakorvos, még inkább az arthritis/immunológiai centrum kompetenciája. A kezelőorvos (házi) feladata a reumatológiai gyógyszerek hatásának, mellékhatásainak követése, felismerése és az előírt vizsgálatok (laborvizsgálatok 1-3 havonta, mellkasröntgen fél-egyévente) végzése. A várható kockázatokat az alkalmazási előiratok és a szakmai módszertani ajánlások tartalmazzák. A hagyományos betegségmódosító szerek (pl. MTX, azathioprin, leflunomid, sulfasalazin) mellett havonta vérkép-, máj- és vesefunkciós vizsgálat, antimaláriás szerek mellett évente szemészeti kontroll is szükséges. Rutinszerűen (sajnos) nem végezzük, de a NSAID-ok mellett is időszakos vérkép-, vese- és májfunkció-ellenőrzés lenne kívánatos. Céltzott/biológiai szereknél a vérképtérérések mellett fél-évente mellkasröntgen szükséges, emellett infekciókra, allergiás, szekunder autoimmun-jelenségekre (pl. SLE-szerű kép) figyelni kell. Említettük a NSAID mellett jelentkező gastrointestinalis mellékhatásokat. Több reumatológiai gyógyszer okozhat máj- vagy veseelégtelenséget. Akut mellékhatások, infekciók esetén szakorvossal, biológiai terápia alkalmazásakor a centrummal konzultálni kell. A gyógyszeres kezelés mellett tehát jelentkezhetnek olyan klinikai mellékha-

tások és laboratóriumi eltérések, amelyek, különösen súlyos esetben, intézeti beutalást igényelnek [3, 9, 40]. A számos, nemritkán súlyos gyógyszer-mellékhatás ismertetése meghaladja e közlemény korlátait, ezeket a terápiás ajánlások és gyógyszer-alkalmazási előiratok tartalmazzák [1, 18, 40].

Természetesen meg kell említenünk, hogy, szerencsére ritkán, a nem gyógyszeres kezelési eljárások (pl. fizioterápia, balneoterápia) mellett is jelentkezhetnek sürgősségi ellátást igénylő komplikációk (pl. akut cardialis történések, stroke, súlyos infekciók) [41].

#### **Köszönetnyilvánítás**

A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program”, valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 támogatásával készült.

#### **Irodalom**

- [1] Szekanecz, Z. (szerk.): Reumatológia, SpringMed Kiadó, Budapest. 2011.
- [2] Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016, 75, 1, 3–15.
- [3] Smolen, J. S., Landewe, R., Bijlsma, J., et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 6, 960–977.
- [4] Smolen, J. S., Schols, M., Braun, J., et al.: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018, 77, 1, 3–17.
- [5] van Vollenhoven, R. F., Mosca, M., Bertsias, G., et al.: Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 6, 958–967.
- [6] Szekanecz, Z., Soós, B., Surányi, P., Szűcs, G.: Korai arthritis. *Rheumatoid arthritis: még korábban...* *Magy Reumatol* 2017, 58, 83–94.
- [7] Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., et al.: 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 6, 948–959.
- [8] van Steenberghe, H. W., Aletaha, D., Beart-van de Voorde, L. J., et al.: EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 3, 491–496.
- [9] Smolen, J. S., Aletaha, D., Barton, A., et al.: Rheumatoid arthritis. *Nature reviews Disease primers* 2018, 4, 18001.
- [10] Burgers, L. E., Siljehult, F., Ten Brinck, R. M., et al.: Validation of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017, 56, 12, 2123–2128.
- [11] Boeters, D. M., Raza, K., van der Helm-van Mil, A. H. M.: Which patients presenting with arthralgia eventu-

- ally develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD open* 2017, 3, 2, e000479.
- [12] Burgers, L. E., van Steenberghe, H. W., Ten Brinck, R. M., Huizinga, T. W., van der Helm-van Mil, A. H.: Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: a longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 10, 1751–1754.
- [13] Kuriya, B., Xiong, J., Boire, G., et al.: Earlier time to remission predicts sustained clinical remission in early rheumatoid arthritis—results from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol* 2014, 41, 11, 2161–2166.
- [14] Gerlag, D. M., Norris, J. M., Tak, P. P.: Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55, 4, 607–614.
- [15] Gerlag, D. M., Safy, M., Majjer, K. I., et al.: Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis* 2019, 78, 2, 179–185.
- [16] Puchner, R., Janetschko, R., Kaiser, W., et al.: Efficacy and Outcome of Rapid Access Rheumatology Consultation: An Office-based Pilot Cohort Study. *J Rheumatol* 2016, 43, 6, 1130–1135.
- [17] Mandl, P.: Helyzetkép az osztrák reumatológiai ellátásról. *Magy Reumatol* 2017, 58, 236.
- [18] Szekanecz, Z.: Alarmírozó tünetek rheumatoid arthritisben, amikor a reumatológiai konzílium nem várható. *Magyar Orvos* 2012, 10, 6–10.
- [19] Kumar, A., Marwaha, V., Grover, R.: Emergencies in rheumatology. *J Indian Med Assoc* 2003, 101, 9, 520, 522, 524 passim.
- [20] Gutierrez-Gonzalez, L. A.: Rheumatologic emergencies. *Clin Rheumatol* 2015, 34, 12, 2011–2019.
- [21] Vymetal, J., Skacelova, M., Smrzova, A., et al.: Emergency situations in rheumatology with a focus on systemic autoimmune diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016, 160, 1, 20–29.
- [22] Dougados, M., Soubrier, M., Antunez, A., et al.: Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 1, 62–68.
- [23] Szekanecz, Z., Paragh, Gy., Poór, Gy.: Köszvény és más kristálybetegségek. *SpringMed Kiadó, Budapest* 2014.
- [24] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., et al.: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017, 76, 1, 29–42.
- [25] Emmenegger, U., Schaer, D. J., Larroche, C., Neftel, K. A.: Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005, 135, 21–22, 299–314.
- [26] Maude, S. L., Barrett, D., Teachey, D. T., Grupp, S. A.: Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J* 2014, 20, 2, 119–122.
- [27] Le, R. Q., Li, L., Yuan, W., et al.: FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist* 2018, 23, 8, 943–947.
- [28] Makol, A., Matteson, E. L., Warrington, K. J.: Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27, 1, 63–70.
- [29] Szűcs, G., Szekanecz, Z.: *Autoimmun betegségek. SpringMed Kiadó, Budapest. 2009.*
- [30] Bertias, G. K., Ioannidis, J. P., Aringer, M., et al.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 12, 2074–2082.
- [31] Sanna, G., Bertolaccini, M. L., Cuadrado, M. J., et al.: Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003, 30, 5, 985–992.
- [32] Joaquim, A. F., Appenzeller, S.: Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015, 14, 12, 1116–1122.
- [33] Olah, C., Kardos, Z., Andrejkovics, M., et al.: Assessment of cognitive function in female rheumatoid arthritis patients: associations with cerebrovascular pathology, depression and anxiety. *Rheumatol Int* 2019.
- [34] Szentpetery, A., Horvath, A., Gulyas, K.: Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun Rev* 2017, 16, 3, 313–320.
- [35] Szekanecz, Z., Szekanecz, E., Bako, G., Shoenfeld, Y.: Malignancies in autoimmune rheumatic diseases – a mini-review. *Gerontology* 2011, 57, 1, 3–10.
- [36] Rakoczi, E., Szekanecz, Z.: Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD open* 2017, 3, 2, e000484.
- [37] Orbach, H., Shoenfeld, Y.: Vaccination infection and autoimmunity: myth and reality VIAMR 2005-10-26-28, Beau-Rivage Palace Hotel, Lausanne, Switzerland. *Autoimmun Rev* 2007, 6, 5, 261–266.
- [38] Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Az emésztőrendszer szisztémás amyloidosisa. *Magyar Belorv Arch* 2017, 70, 117–126.
- [39] Perfetto, F., Moggi-Pignone, A., Livi, R., et al.: Systemic amyloidosis: a challenge for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 7, 417–429.
- [40] Szekanecz, Z.: *Reumatológiai gyógyszeres terápia. Medicina, Budapest. 2009.*
- [41] Bender, T., Geher, P., Balint, G.: Nonpharmacologic treatment of musculoskeletal disease. *Clin J Pain* 2001, 17, 3, 278.
- [42] Cope, A. P.: Emerging therapies for pre-RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017, 31, 1, 99–111.

Levelezés: Szekanecz Zoltán dr., Debreceni Egyetem, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyterdei krt 98., e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu