

# A szisztémás sclerosis modern terápiája

SZŰCS Gabriella

A szisztémás sclerosis krónikus szisztémás autoimmun betegség, amelynek patogenezisében három tényező szerepel: kiterjedt fibrosis a bőrben és a belső szervekben, a kiserek nem gyulladásos, obliteratív vasculopathiája és kóros immunológiai aktiváció specifikus autoantitest-képződéssel. A betegség kezelésében valódi betegségmódosító terápia (disease-modifying drug) nem áll rendelkezésünkre. A szisztémás sclerosis kezelésében cél a patogenezisben szereplő három tényező befolyásolása. A vascularis terápia alkalmazza a Raynaud-jelenség, a kritikus ujjischaemia és a belső szervek érszövődményeinek (például sclerodermában fellépő renalis krízis, pulmonalis hypertonia) kezelése során használt, elsősorban vasodilatator hatású gyógyszereket. Immunszuppresszív kezelést alkalmazunk pulmonalis fibrosis, alveolitis és gyors progressziójú bőrtünetek esetében. Az antifibroticus terápiára vonatkozó eredmények egyelőre kétségesek, igazán hatékony gyógyszer nem áll rendelkezésünkre. A betegség alapfolyamatában részt vevő tényezők befolyásolása mellett szükséges az egyes szervi tünetek kezelése, amelynek hatékonyságához szoros multidiszciplináris együttműködésre van szükség a szervi érintettségnek megfelelően. Végül a beteg sikeres kezeléséhez és vezetéséhez mindenképpen indokolt a beteg megfelelő felvilágosítása, képzése.

**szisztémás sclerosis, vascularis kezelés, immunszuppresszív kezelés, fibrosisgátlás, szervspecifikus kezelés, multidiszciplináris együttműködés**

## UP-TO-DATE MANAGEMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Systemic sclerosis is a chronic autoimmune disease characterized by three major features: widespread fibrosis in the skin and internal organs, a non-inflammatory small vessel obliterative vasculopathy and immunological activation with disease-specific autoantibodies. It is necessary to take a systematic approach to the diagnosis and evaluation of each case in order to provide appropriate treatment. Disease-modifying approaches can be classified according to the underlying pathogenic process. Thus vascular therapies include agents used for Raynaud's phenomenon, critical digital ischaemia and organ-based vascular complications such as scleroderma renal crisis and pulmonary hypertension. Immunosuppressive drugs are used in lung involvement or rapid skin progression. The results of different anti-fibrotic therapies are controversial. Finally in managing organ-based manifestations and complications a multidisciplinary approach to the therapy is useful with patient education as an integral component of successful management.

**systemic sclerosis, vascular therapy, immunosuppressive therapy, inhibition of fibrosis, organ-based therapy, multidisciplinary cooperation**

dr. SZŰCS Gabriella (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Reumatológia Tanszék/  
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute for Internal Medicine,  
3rd Department of Internal Medicine, Rheumatology Division;  
H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: szucs.gabriella@med.unideb.hu

Érkezett: 2009. január 23.

Elfogadva: 2009. március 17.

**A** szisztémás sclerosis (SSc) kötőszöveti proliferációval, fibrosissal jellemezhető szisztémás autoimmun kórkép. Elsősorban nőknél jelentkezik, általában 45–65 éves kor között.

Az SSc patogeneziséét három tényező jellemzi párhuzamosan: 1. A microvasculatura és a mikrocirkuláció abnormalitásai endotheldiszfunkcióval, a kiserek foko-

zott vasoconstrictiv hajlamával, érocclusiókkal. 2. Immunpatológiai változások. 3. A kollagén és az extracelluláris mátrix kifejezett akkumulációja a bőrben és a belső szervekben.

Az SSc klasszifikációja (1) alapján két fő csoport különíthető el. *Diffúz cutan szisztémás sclerosisban* a Raynaud-szindróma kialakulását követően egy éven

belül megjelennek a belső szervek manifesztációk, amelyek súlyosabbak is a limitált kórformában észleltekhez képest. A limitált cutan SSc-ben a Raynaud-fenomén évekkel megelőzi az egyéb tünetek kialakulását, és csak ritkán figyelhető meg súlyos tüdő-, szív- vagy vesebetegség, viszont gyakrabban alakul ki pulmonalis hypertonia. Ritka forma a *scleroderma sine scleroderma*, ahol sclerodermás bőrtünetek nélkül vannak jelen a belső szervek manifesztációk, vascularis eltérések és szerológiai paraméterek.

## Klinikai tünetek

**Bőr és mozgásszervek:** A leggyakoribb kezdeti tünet a Raynaud-fenomén jelentkezése. Jellegzetes a sclerodactylia, a perioralis sclerosis és a szájnyílás kisebbedése. Diffúz cutan formában (dcSSc) a sclerodermás bőrtünet a végtagok proximális területét és a törzset is érinti (1. ábra), csak az acralis részek érintettsége esetén limitált cutan formáról van szó (lcSSc) (2. ábra). Egyéb bőrtünetként jelentkezhet hypo- és hyperpigmentatio, teleangiectasia, subcutan calcinosis, ujjbegyek, csillaghegek.

**Tüdő:** A pulmonalis fibrosis jelenléte gyakori, kialakulását rendszerint megelőzi a fibrotizáló alveolitis. A pulmonalis fibrosis elsősorban a tüdők basalis részét érinti, később diffúz fibrosis és lépesméztüdő jelentkezhet. A pulmonalis vascularis betegség pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kialakulását eredményezheti, ami az egyik fő mortalitási tényező sclerodermában.

**Szív:** Pericarditis, congestív szívelégtelenség, a myocardium fibrosisa miatt ingerképzeési és ingerületvezetési zavarok egyaránt előfordulhatnak.

**Vese:** A veseérintettség legsúlyosabb következménye az akcelerált hypertonia és rapid progresszív veseelégtelenség kialakulása: a scleroderma okozta renalis krízis, amelynek a hátterében a vesében zajló vasculopathia áll.

### 1. ÁBRA

*A kézujjak flexiós kontraktúrája és ujjflekélyek diffúz cutan szisztémás sclerosisban*



### 2. ÁBRA

*Perioralis sclerosis limitált cutan szisztémás sclerosisban*



**Gyomor-bél rendszer:** Gastrointestinalis érintettség a betegek 80-90%-ában észlelhető. Leggyakoribb az oesophagusdiszfunkció, dysphagiával, gastrooesophagealis reflux tüneteivel. A motilitászavar érintheti a gyomrot, a vékony- és vastagbeleket is, ami klinikailag hányinger, hányás, obstipatio, malnutritio formájában jelenik meg.

## Kezelés

A terápia három támadáspontja az immunmoduláció-immunszuppresszió, a vascularis ischaemia csökkentése és a fibrosis folyamatának lassítása. Az egyes betegek terápiás tervének felállításakor általában kombinált kezelési stratégiát alkalmazunk. Korai dcSSc-s beteg esetében jön szóba az immunszuppresszív kezelés, késői stádiumban inkább az antifibroticus kezelés. A vascularis terápia a betegség teljes tartama alatt indokolt.

### Immunmoduláció-immunszuppresszió

#### *Cyclophosphamid*

A cyclophosphamidkezelés javasolt pulmonalis fibrosis, fibrotizáló alveolitis esetén (2, 3), ahol ez az egyetlen igazoltan hatékony terápia. A kezelési forma lehet napi 1-2 mg/ttkg cyclophosphamid adása per os, vagy ciklikusan intravénás formában havonta 600-750 mg/m<sup>2</sup>, 6-12 hónapon keresztül. A kezelési forma megválasztása egyéni; a per os kezeléssel kapcsolatban több

mellékhatás figyelhető meg (például neutropenia), illetve a magasabb kumulatív dózis miatt a hosszabb távú mellékhatásokkal is jobban kell számolni (például szekunder tumorok). A cyclophosphamidkezelés időtartamára vonatkozóan nincsenek egyértelmű ajánlások, a kezelést individuálisan, a beteg szervi manifesztációjának a súlyosságához és a válaszkészségéhez kell adaptálni.

#### *Methotrexat*

Methotrexatkezelés olyan, korai diffúz bőrtünetekkel járó SSc esetén jön szóba, ahol az egyéb belső szervi manifesztációk alapján nincs szükség más immunosuppresszív terápiára (például cyclophosphamidra) (4, 5). Ugyancsak methotrexat javasolt, ha a szisztémás sclerosishoz átfedő (overlap) tünetként myositis, polyarthrit is társul, illetve ha a betegnek valódi szisztémás sclerosis-rheumatoid arthritis (RA) overlap szindrómája van. A methotrexat alkalmazott dózisa 10-20 mg/hét, a kezelés időtartama individuálisan meghatározott. A mellékhatások kivédésére folsavkiegészítés javasolt.

#### *Azathioprin*

Elsősorban pulmonalis manifesztáció, fibrosis vagy alveolitis esetén, a cyclophosphamidterápia utáni fenntartó kezelésként alkalmazható az azathioprin igazolt hatékonysággal (3, 6). Cyclophosphamid adásának kontraindikációjakor vagy annak mellékhatásai esetén első választandó terápiaként is szóba jön. Az alkalmazott dózis 1,5-2,5 mg/ttkg/nap per os, a terápia időtartama individuális.

#### *Kortikoszteroidok*

Kortikoszteroidokkal (prednisonon, methylprednisonon) végzett immunosuppresszív kezelésre a scleroderma bizonyos tüneteinek az esetében van szükség – például fibrotizáló alveolitis, polyarthrit is, pericarditis, társuló myositis. Ezekben az esetekben is csak kis dózisu, rövid ideig alkalmazott szteroidkezelés ajánlott, mivel nagyobb dózisu (>15 mg/nap prednison), hosszabb ideig alkalmazott kortikoszteroidkezelés scleroderma renális krízist provokálhat (7). Ezek alapján, amennyiben szteroidkezelést alkalmazunk scleroderma betegnél, mindenképpen javasolt a vérnyomás és a vesefunkció szoros monitorizálása.

#### *Egyéb immunosuppresszív-immunmoduláns kezelés*

Korai dcSSc esetében, ahol a betegség progressziójának kockázata kifejezetten magas és ennek alapján rossz a beteg életkilátása, haemopoeticus őssejtek autológ transzplantációja ajánlható szigorú kritériumok alapján (8). A kezelés eredményeként szignifikánsan javul a betegek bőrpontszáma, és lassul, illetve megáll a belső szervi manifesztációk progressziója. A kezelés az arra kijelölt centrumban történhet.

## Vascularis terápia

A kezelés célja a microvascularis eltérések okozta keringési zavar kezelése, a tünetek javítása. A vascularis terápia nem farmakológiai része a dohányzás abbahagyása, a hidegtől való óvakodás és védelem, a kezek melegen tartása.

#### *Kalciumcsatorna-blokkolók*

A kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása az első vonalbeli kezelés a Raynaud-jelenség tüneteinek javítására. A dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók hatékonysága igazolt, szignifikánsan csökkenti a raynaudos attackok számát és súlyosságát (9). Az adatok a nifedipin- (retard formula) és nicardipinterápiára vonatkoznak, de a gyakorlatban alkalmazhatók az egyéb dihidropiridinek is – például amlodipin, felodipin, lacidipin. A gyógyszerdózist lassan, a tolerálható legmagasabb dózisa-ra kell beállítani (például nifedipin retard 10-20 mg naponta kétszer-háromszor), és a hatékonyságot legalább háromhetes kezelés után szükséges lemérni. Abban az esetben, ha a beteg egyidejűleg tachycardia miatt is gyógyszeres kezelésre szorul, lehet választani frekvenciacsökkentő kalciumantagonistát is (diltiazem, verapamil retard).

#### *Angiotenzinkonvertáz-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók*

Az angiotenzinkonvertáz enzim (ACE) gátlói és az angiotenzin II-receptor-blokkolók (ARB) vasodilatator hatásuk révén javítják a perifériás keringést és csökkentik az ischaemiás tüneteket. Egyértelmű az ACE-inhibitorok kedvező hatása scleroderma okozta renális krízis esetén (10). A publikált adatok elsősorban captopril- és enalaprilterápiára vonatkoznak. A tolerálható legmagasabb dózist kell alkalmazni, szorosan követve a vesefunkciót. Természetesen az egyéb ACE-inhibitorok alkalmazása is megengedett. ARB-kezelésre vonatkozóan még nem áll rendelkezésre széles körű tapasztalat (11).

#### *Egyéb vasodilatatorok*

Az egyéb vasodilatatorok alkalmazásával kapcsolatban scleroderma-ban nem egyértelműek az eredmények, kevés, nem kontrollált adat áll rendelkezésre. Alfa-receptor-blokkolók alkalmazása (prazosin, doxazosin) szóba jön a Raynaud-szindróma kezelésében elsősorban akkor, ha a betegnek egyidejűleg hypertóniája is van, illetve a kalciumcsatorna-blokkoló kezelés mellékhatások miatt nem alkalmazható. Nitrogén-oxid-donorok (isosorbid mononitrát, glicerin-trinitrat), nitroglycerin alkalmazása ugyancsak megengedett a perifériás ischaemia

**A terápia három támadáspontja az immunmoduláció-immunosuppresszió, a vascularis ischaemia csökkentése és a fibrosis folyamatának lassítása.**

miás tünetek kezelésében per os vagy transzdermális tapasz formájában, de súlyos ujjfekélyek esetén infúziós pumpában, naponta hat-nyolc órán keresztül adagolva is, a beteg vérnyomásától függően. Egyes esetekben jó hatású lehet a naftidrofuryl alkalmazása is.

#### *Prosztanoidok, prosztaciklinanalógok*

Szisztémás sclerosisban jelentkező súlyos Raynaud-szindróma, digitális fekélyek és III-IV. NYHA-stádiumú PAH esetén a prosztanoidok, prosztaciklinanalógok hatékony értágítók. Az intravénás (iv.) iloprost csökkenti a Raynaud-tünetek súlyosságát és gyakoriságát SSc-ben (12). Ezekben a vizsgálatokban az iloprost alkalmazott dózisa intravénásan 0,5–3 ng/ttkg/min három-öt egymást követő napon vagy per os naponta 2×50–150 µg volt. Összességében az orális készítmények hatása egyértelműen elmarad az intravénás alkalmazáshoz képest. Az iv. iloprost javítja a már meglévő ulcusok gyógyulási ütemét is (13). Az alprostadil szintén hatékony a Raynaud-jelenség kezelésében (14), és az ára kedvezőbb, mint az iloprosté. A költséghatékonyságot figyelembe véve a Raynaud-tünetek kezelésében az első választandó szer kalciumantagonista, és annak mellékhatásai vagy nem megfelelő hatékonysága esetén szükséges a prosztanoidkezelés. A prosztanoidterápiának a PAH kezelésében is alapvető szerepe van (l. később). A mellékhatásai lehetnek vascularisak, illetve gastrointestinalisak, ezek általában dózisfüggőek és a dózis csökkentésével megszűnnek.

#### *Foszfodiészteráz-gátlók*

Az SSc patogenezisében jellemző a vasodilatator hatású nitrogén-monoxid (NO) csökkent termelődése. Az NO lebontásában részt vevő foszfodiészteráz enzim (PDE) gátlása (sildenafil, tadalafil, vardenafil) ennek megfelelően hatékony terápia mind pulmonalis hipertensio, mind perifériás vascularis tünetek, súlyos Raynaud-szindróma és ujjfekélyek esetén (15, 16). SSc-hez társuló PAH esetén a retard hatású sildenafilkészítmény (Revatio) kijelölt intézmény szakorvosa által felírható, dózisa napi 3×20 mg. A kezelés során a májfunkció ellenőrzése szükséges.

#### *Endotelin-1-receptor-antagonisták*

Az endotelin-1 (ET-1) az egyik legpotensebb vasoconstrictor molekula, amelynek szintje SSc-ben emelkedett. Az ET-1 hatását az endotelinreceptorok gyógyszeres blokkolása révén gátolni lehet.

A bosentan (Tracleer) az endotelinreceptorok mindkét típusát (A és B) gátolja (dual antagonista), ennek révén javítja SSc-ben a PAH tüneteit, ezzel a túlélést (17). (Hagyományos terápia és sildenafilkezelés mellett sem javuló PAH eseteiben kijelölt intézmény szakorvosa a bosentant felírhatja.) Az alkalmazott dózis 2×62,5 mg négy hétig, majd tartósan 2×125 mg per os. Emellett igazolódott az újabb ujjfekélyek kialakulását megelőző hatása sclerodermában (18). Ebben az indi-

kációban a kalciumantagonisták és a prosztanoidok mögött harmadik vonalbeli kezelésként javasolható. Mellékhatásként a májtoxicitásra és teratogenitásra kell figyelni. A szelektív endotelinreceptor- (ET<sub>A</sub>-) blokkolók közül a sitaxsentan ugyancsak javítja a PAH tüneteit és a túlélést, az ambrisentan vonatkozásában jelenleg vannak folyamatban multicentrikus vizsgálatok.

#### *A vascularis tüneteket javító egyéb kezelések*

A vörösvértestek flexibilitását fokozó pentoxifyllin csökkenti a Raynaud-szindróma tüneteit. Erre vonatkozóan csak tapasztalati tények állnak rendelkezésre, kontrollált vizsgálati eredmény nem (19). A kezelés történhet per os napi 2-3×400 mg pentoxifyllin adásával vagy súlyosabb tünetek esetén naponta infúzió formájában (100–300 mg/500 ml – 1–3 ampulla/500 ml), öt-hét napig.

### Fibrosisgátlás

Az SSc tüneteinek progresszióját elsősorban a fokozott fibrosis okozza, amelynek gátlásával lassítható lenne a betegség progressziója. Kontrollált vizsgálatokban igazolt hatékonyságú gyógyszer nem áll rendelkezésre. A növényi alkaloida halofuginon experimentális modellekben hatékonyan látszik, humán adat kevés van. Hasonlóan kevés adatunk van rapamycin vonatkozásában, elsősorban a toxikus mellékhatások miatt óvatosság indokolt. Ígéretes lehet még a tirozinkináz-gátló imatinib mesylat (Glivec), ami csökkenti a fibrosist, a fibroblastok TGF-β által stimulált kollagén- és fibronectin-1-termelés gátlása révén (20). Jelenleg folyik a kipróbálása sclerodermában multicentrikus vizsgálat keretében.

### A szervi manifesztációk kezelése

Az SSc kezelésére vonatkozóan ebben az évben készült el az EULAR (European League Against Rheumatism)/EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research) ajánlása, amely az SSc kezelésére vonatkozó, evidenciaként alkalmazható irodalmi adatok teljes körű áttekintésén alapszik (21).

#### *Bőrtünetek, Raynaud-szindróma*

Amennyiben a betegnek korai stádiumban gyors progressziójú diffúz bőrtünetei vannak, a methotrexatkezelésnek van bizonyított hatékonysága az EULAR-EUSTAR ajánlás szerint. Egyes tanulmányokban a cyclophosphamid is javította a bőrtüneteket dcSS-ben. A hatékonyságára vonatkozó evidenciák összegyűjtése a jövőben várható. A Raynaud-szindróma és az ujjfekélyek kezelésében a dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók közül a nifedipin, a prosztanoidok közül az iv. iloprost csökkenti az ujjak ischaemiás atakjainak számát és súlyosságát (14). A kalciumcsatorna-blokkolók az első vonalbeli kezelés, az iv. iloprost a



súlyosabb állapotokban jön szóba. Az aktív digitális ulcusok kezelésében intravénás prosztanoid (elsősorban iloprost) ajánlott, ami javítja a fekélyek gyógyhajlamát. Az újabb ujjfekélyek megelőzésében bosen-tan javasolt, elsősorban dcSSc-ben többszörös digitális ulceratio mellett, kalciumantagonista és prosztanoid hatástalansága esetén. A gyógyszeres kezelés mellett szükséges a fekélyek lokális kezelése, felülfertőződé-s esetén antibiotikum adása. Nehéz terápiás probléma a subcutan calcinosis, amely lokális fájdalommal, mozgáskorlátozottsággal járhat. Egyes esetekben szóba jöhet sebészi kimetszés, de a tapasztalat szerint a tünetek általában kiújulnak.

### *Pulmonalis fibrosis*

A sclerodermaasszociált interstitialis tüdőbetegség kezelésében alveolitis esetén cyclophosphamid szükséges, mint egyedüli bizonyítottan hatékony terápia, amely kombinálható kis dózsisú szteroidkezeléssel. A cyclophosphamidkezelés dózisa és időtartama individuális, a beteg állapotától és a válaszkészségtől függ. A gyógyszeres kezelés mellett fontos a gyógytorna, légzőgyakorlatok végzése a pulmonalis kapacitás megőrzése érdekében.

### *Pulmonalis artériás hypertonia*

Szisztémás sclerosisban a halálos szövődmények legfontosabbja a PAH. Limitált cutan betegségben úgynevezett primer formában észlelhető, számottevő pulmonalis fibrosis nélkül, míg a diffúz cutan formában elsősorban szekunder PAH jelentkezik az előrehaladott pulmonalis fibrosis következtében. Alapvető cél a PAH korai felismerése, és ha a beteg klinikai tünetei alapján (fulladás, a terhelhetőség csökkenése) felmerül a kórkép, akkor javasolt a szűrővizsgálatok elvégzése (echokardiográfia, a szén-monoxid-diffúziós kapacitás vizsgálata stb.). A diagnózis igazolására jobbszívfél-katéterezés szükséges. A PAH diagnosztikájának és terápiájának algoritmus-a Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlása alapján történik. A kezelésben a hagyományos gyógyszerek – kalciumantagonista, diuretikum, digoxin, antikoaguláns kezelés –, továbbá oxigénterápia stb. szükségesek. Az EUSTAR ajánlás szerint SSc szövődményeként kialakult PAH-ban prosztaciklinanalógok (iv. iloprost és epoprostenol) (22), endotelin-1-receptor-antagonisták (bosentan, sitaxsentan) (23) és foszfodiészterázgátlók (sildenafil) (24) adása javasolt. Az alkalmazott terápia-k mellett szignifikáns mértékben javult a PAH-ban szenvedők funkcionális stádiuma és túlélése. A legutóbbi klinikai eredmények alapján a PAH tünetei SSc-s betegekben gyakran átfedőek a valódi ischaemiás coronariabetege-ség tüneteivel, így a betegek szűrése a PAH mellett coronariabetege-ség irányában is fontos (25).

### *Cardialis érintettség*

Cardialis érintettség a betegek jelentős részében előfordul különböző súlyosságban, és a pulmonalis eltéré-

sekkel együtt vezető halálok. A klinikai tünetként jelentkező ritmuszavarok, ingerületvezetési zavarok, szívelégtelenség, pericarditis kezelésében az egyéb betegségekben is alkalmazott megfelelő cardialis terápia szükséges.

### *Gastrointestinalis érintettség*

Leginkább az oesophagus diszmotilitása, gastrooesophagealis reflux észlelhető, de érintett lehet a teljes vékony- és vastagbél is. Bár specifikus randomizált, kontrollált tanulmány nem áll rendelkezésre, a gyakorlati tapasztalatok alapján a sclerodermás betegek protonpumpagátló (PPI) kezelése javítja a reflux tüneteit, megelőzi az oesophagus ulceratióját és strictura kialakulását. A vékony- és vastagbél hipomotilitása, pseudoobstrukciója, illetve dysphagia tünetei esetén prokinetikus gyógyszerek alkalmazása javasolt (domperidon, metoclopramid). Malabsorptiót okozó bakteriális túl-növekedésben hasznos az antibiotikum-kezelés (kinolonok vagy amoxicillin-klavulán-sav). Malnutritio fennállásakor orális tápszerek, vitaminpótlás vagy súlyos esetben parenteralis táplálás lehet indokolt.

### *Veseérintettség*

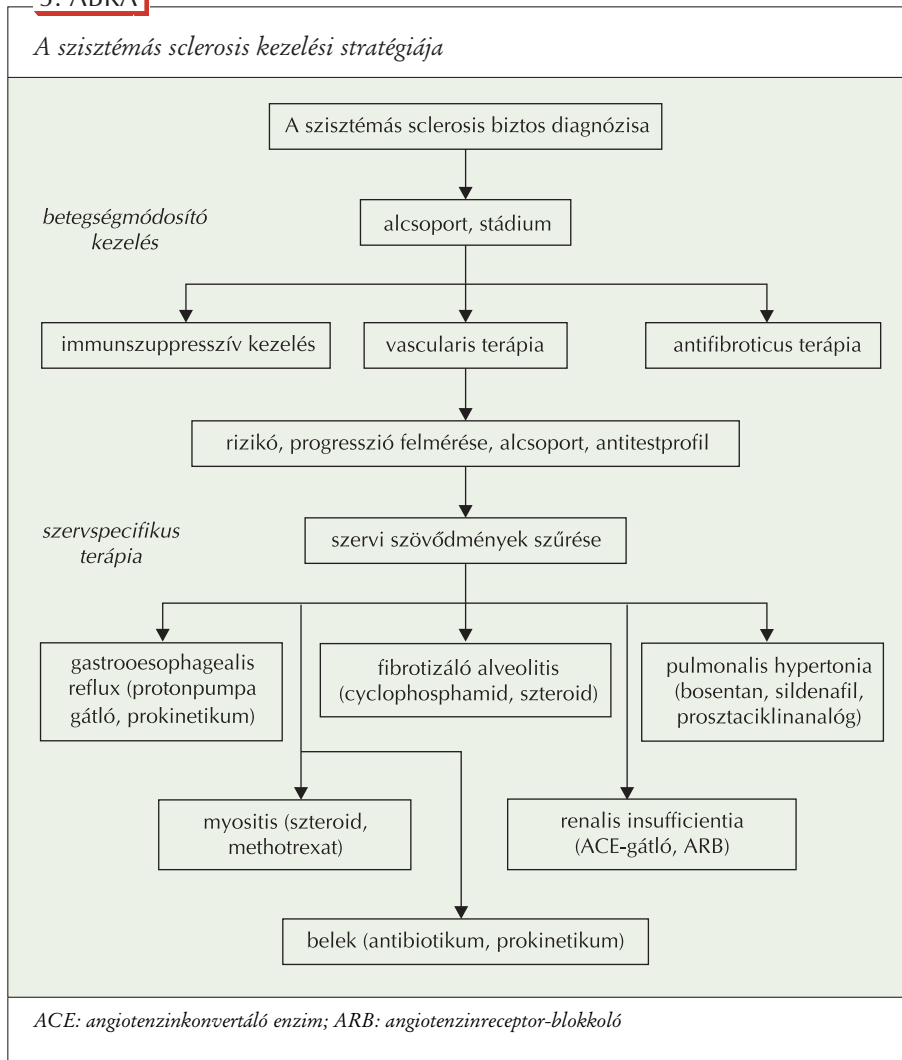
A legfontosabb ve-se-manifesztáció a scleroderma okozta renalis krízis (SRC), ami elsősorban a diffúz cutan formában, annak az első három évében alakul ki. Az EUSTAR-ajánlás retrospektív vizsgálata szerint az SSc-s beteg szteroidkezelésével összefügg az SRC kialakulásának nagyobb kockázata. Ezért a nagyobb dózsisú, hosszabb idejű szteroidkezelést kerülni kell. SRC első tünete lehet a hirtelen, újonnan jelentkező hypertonia, emiatt lényeges a szoros vérnyomásméret- és vese-funkció-ellenőrzés. Terápiaként megfelelő antitenzív terápia szükséges; elsődlegesen választandó szerek az ACE-gátlók (esetleg azok mellékhatása esetén ARB-k). Az igazolt hatékonyságú captopril és enalapril mellett javasolható a quinapril, szükség esetén az ACE-gátló kombinálása kalciumantagonistával. Intravénás prosztaciklin gyorsan javíthatja a vese mikrocirkulációját. Lehetőség szerint kerüljük az agresszív vérnyomáscsökkentők alkalmazását, mivel aktuálisan ronthatják a vese keringését. Szükség esetén hemodialízis, peritonealis dialízis is alkalmazható, szerencsés esetben csak átmenetileg. Az SRC még adekvát terápia mellett sem kedvező kimenetelű, a betegek körülbelül 30%-ában tartós veseelégtelenség alakul ki, és végleges dialízis-kezelés válik szükségessé.

Leginkább az oesophagus diszmotilitása, gastrooesophagealis reflux észlelhető.

Hosszabb ideig alkalmazott kortikoszteroidkezelés sclerodermában renalis krízist provokálhat.

3. ÁBRA

A szisztémás sclerosis kezelési stratégiája



Mozgásszervi tünetek

Sok SSc-ben szenvedő beteg jelez arthralgiát, jelentkezhetnek kéztőalagút-szindróma tünetei, tendinitis. A tünetek kezelésében a korábbiaknak megfelelően lehetőleg kerülnünk kell a szteroidterápiát. Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazhatók, de figyelembe kell vennünk az egyéb szervi tüneteket (refluxbetegség, veseérintettség stb.) a gyógyszer kiválasztásakor. Az NSAID-kezelés csak átmeneti legyen, rövid ideig tartson!

A kezelés hatásosságának a lemérése, gondozás

A betegség prognózisát és a kezelés eredményességét a bőrpontszám és a szervi tünetek egyes paramétereinek a változása alapján ítéljük meg. Összességében megfigyelhető, hogy a belső szervi tünetek súlyossága párhuzamosan változik a bőrtünetek kiterjedésével, így a bőrpontszám mérése (modifikált Rodnan skin score) megfelelő támpontot adhat. Diffúz formában az aktivitást jelezheti a gyorsult vörösvértest-süllyedés és a magas C-reaktív-protein-szint (egyéb okok kizárása mellett). A beteg követésére használható a SHAQ-index (scleroderma health assessment questionnaire). A sclerodermás beteg életkilátásai, életminősége az egyes szervi manifesztációktól, azok súlyosságától, a kezelés hatékonyságától függenek. Éppen ezért fontos a diagnózis mielőbbi felállítása, az egyes szervi manifesztációk felmérése és a megfelelő terápiás protokoll megtervezése. A szisztémás sclerosis kezelési stratégiáját mutatja a 3. ábra.

A betegek mortalitása nagyobb, mint az átlagpopulációé. Rosszabb prognózist jelent a diffúz forma. A leggyakoribb halálok a sclerodermás cardiopulmonalis betegség. (A korábbi években a vezető halálok a scleroderma okozta renalis krízis volt,

ami az ACE-gátló terápia alkalmazásával visszaszorult.) A túlélés javítható a betegség belső szervi tüneteinek minél korábbi felismerésével és korai kezelésével, aminek feltétele a rendszeres követés. Az egyes szervi manifesztációk felmérése évenként indokolt, illetve a panaszok változásakor aktuálisan. A szakorvosi gondozás, a háziorvossal és a társszaktárk képviselőivel való együttműködés mellett alapvető a beteg pszichés vezetése és képzése is, hiszen a betegség előnytelen küllemváltozással jár és jelentősen megváltoztatja a normális életvitelt.

IRODALOM

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202-5.
2. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
3. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70.
4. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35:364-72.
5. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351-8.
6. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M, et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):613-6.

7. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Agard C, Cabane J, Guillemin L, for the Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie. Scleroderma renal crisis: presentation, outcome and risk factors based on a retrospective multicenter study of 50 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl):ACR 2006.
8. Van Laar JM, Farge D, Tyndall A. Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial: hope on the horizon for patients with severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1505.
9. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
10. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-7.
11. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-55.
12. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120:199-206.
13. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis (Review). *The Cochrane Library* 2007;1:1-16.
14. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scan J Rheumatol* 2004;33:253-6.
15. Fries R, Shariat K, von Wilmsowky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112(19):2980-5.
16. Hayakawa I, Shirasaki F, Hirano T, Oishi N, Hasegawa M, Sato S, et al. Successful treatment with sildenafil in systemic sclerosis patients with isolated pulmonary arterial hypertension: two case reports. *Rheumatol Int* 2006;26(3):270-3.
17. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1336-40.
18. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al, for the RAPIDS-1 Study Group. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
19. Garai I, Csiki Z, Szűcs G, Varga J, Galuska L. Visualizing the effect of pentoxifyllin infusion therapy on the circulation of the hand by Tc-99m DPTA scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2003;28(7):611-2.
20. Distler JH, Jünger A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):311-22.
21. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009. Jan 19. (Epub ahead of print)
22. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galí N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
23. Langleben D, Brock T, Dixon R, Barst R; STRIDE-1 study group. STRIDE 1: Effects of the Selective ETA Receptor Antagonist, Sitaxsentan Sodium, in a Patient Population with Pulmonary Arterial Hypertension that meets Traditional Inclusion Criteria of Previous Pulmonary Arterial Hypertension Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:S80-S84.
24. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
25. Komócsi A, Pintér T, Faludi R, Magyaró B, Bozó J, Kumánovics G, et al. Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan 21. (Epub ahead of print)



HÍR

## EURÓPAI SCLERODERMA NAP

2009. június 29-én több országban egyidejűleg került megrendezésre az első Európai Scleroderma Nap, amelyet a 2007-ben alakult FESCA (Federation of European Scleroderma Associations) kezdeményezett, szervezett és támogatott. A szövetség célja, hogy az emberek világszerte minél többet tudjanak meg a betegségről. Igyekszik előmozdítani, hogy a betegek ugyanúgy profitáljanak a kutatási és diagnosztikai lehetőségekből, ugyanúgy férjenek hozzá a kezeléshez és gondozáshoz, mint a kevésbé ritka betegségben szenvedők. Szorgalmazza a kutatást és az információ áramlását abban a reményben, hogy ez idővel lehetségessé teszi a jelenleg nem gyógyítható, de kézben tartható betegség korai diagnózisát.

A FESCA együttműködést kezdeményezett a nemzeti betegszervezetekkel, hogy egymás közt megosszák az ötleteket, projekteket és a munkát. A Magyarországon 2005-ben létrejött, pécsi székhelyű Országos Scleroderma Közhasznú Egyesület a FESCA aktív tagjaként csatlakozott az Európai Scleroderma Nap megrendezéséhez. Ez az egyesület fogja össze mindazokat, akik hazánkban ebben a ritka betegségben szenvednek, ellátja őket információval, életmódbeli tanácsokkal, klubtalálkozókat szervez, ismeretterjesztő füzeteket, DVD-ket készít, figyelemfelkeltő kampányokat folytat, képviseli a betegek érdekeit, és tevékenykedik az európai szervezetben. A sclerodermanap keretében megrendezték a Sclerodermával Élők Első Országos Konferenciáját Budapesten. Az eseményen prof. Dr. Czirják László, dr. Szűcs Gabriella, dr. Varjú Cecília, továbbá Garay Tóth Beáta, az egyesület elnöke és Szabó Béla alelnök tartottak előadást.

Az Országos Scleroderma Közhasznú Egyesület elérhetősége: 7632 Pécs, Aidinger J. u. 40. VIII/31. Telefon: 72/445-501; 30/637-7491 vagy 20/540-1048 vagy 70/326-5223.  
E-mail: scleroderma@freemail.hu. Weboldal: www.scleroderma.hu/