

2021 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Ελένη Θωμαΐδη, Ρευματολόγος, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ»
Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας, Πόρος, 13-15/5/2022

2021 ACR RA GUIDELINES

- 44 συστάσεις
 - ▣ 7 ισχυρές
 - ▣ 37 υπό προϋποθέσεις
- Θεραπεία:
 - ▣ Με csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs
 - ▣ Με γλυκοκορτικοειδή
 - ▣ Σε συγκεκριμένες ομάδες υψηλού κινδύνου

Table 1. Guiding principles*

RA requires early evaluation, diagnosis, and management.

Treatment decisions should follow a shared decision-making process.

Treatment decisions should be reevaluated within a minimum of 3 months based on efficacy and tolerability of the DMARD(s) chosen.

Disease activity levels refer to those calculated using RA disease activity measures endorsed by the ACR (10).

Recommendations are intended for the general RA patient population and assume that patients do not have contraindications to the options under consideration.

Recommendations are limited to DMARDs approved by the US FDA for treatment of RA.

csDMARDs: hydroxychloroquine, sulfasalazine, methotrexate, leflunomide

bDMARDs: TNF inhibitors (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol), T cell costimulatory inhibitor (abatacept), IL-6 receptor inhibitors (tocilizumab, sarilumab), anti-CD20 antibody (rituximab)†

tsDMARDs: JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)

Triple therapy refers to hydroxychloroquine, sulfasalazine, and either methotrexate or leflunomide.

Serious infection refers to an infection requiring intravenous antibiotics or hospitalization.

Biosimilars are considered equivalent to FDA-approved originator bDMARDs.

Recommendations referring to bDMARDs exclude rituximab unless patients have had an inadequate response to TNF inhibitors (in order to be consistent with FDA approval) or have a history of lymphoproliferative disorder for which rituximab is an approved therapy.

Treat-to-target refers to a systematic approach involving frequent monitoring of disease activity using validated instruments and modification of treatment to minimize disease activity with the goal of reaching a predefined target (low disease activity or remission).

Target refers to low disease activity or remission.

Recommendations specify that patients be at target (low disease activity or remission) for at least 6 months prior to tapering.

Dose reduction refers to lowering the dose or increasing the dosing interval of a DMARD. Gradual discontinuation of a DMARD is defined as gradually lowering the dose of a DMARD and subsequently stopping it.

* RA = rheumatoid arthritis; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; ACR = American College of Rheumatology; FDA = Food and Drug Administration; csDMARDs = conventional DMARDs; bDMARDs = biologic DMARDs; TNF = tumor necrosis factor; IL-6 = interleukin-6; tsDMARDs = targeted synthetic DMARDs.

† Anakinra was not included due to infrequent use for patients with RA.

Βασικές αρχές

- Όχι διαχωρισμός σε **πρώιμη** και **όψιμη** PA ≠ 2015 guidelines
- Σημασία σε:
 - ▣ Επίκαιρη δραστηριότητα νόσου
 - ▣ Προηγούμενες θεραπείες
 - ▣ Συννοσηρότητες
- **Πρώιμη διάγνωση και θεραπεία**

Διαδικασία ανασκόπησης

Set of 81 PICO questions



22972 manuscripts identified by literature review

18333 titles+abstracts excluded



4038 full-text articles screened

1392 excluded



2646 articles considered for evidence report



133 manuscripts mapped to ≥ 1 PICO questions addressing pharmacological treatment

No evidence for 41%(n=33) of PICO questions

Table 2. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) initiation*

Recommendations	Certainty of evidence	Based on the evidence report(s) of the following PICO(s)†	Evidence table(s), in Supp. App. 2
Initiation of treatment in DMARD-naive patients with moderate-to-high disease activity			
Methotrexate monotherapy is strongly recommended over:			
Hydroxychloroquine or sulfasalazine	Very low/low‡	PICO 2a.C1/C2	p. 14–5
bDMARD or tsDMARD monotherapy	Very low/moderate	PICO 5a.C1–4/C5§	p. 61–78
Combination of methotrexate plus a non-TNF inhibitor bDMARD or tsDMARD¶	Low/very low	PICO 6a.C2–4/C5§	p. 109, 117–28
Methotrexate monotherapy is conditionally recommended over:			
Leflunomide	Low	PICO 2a.C3	p. 18
Dual or triple csDMARD therapy¶	Moderate	PICO 4a.C1–C2	p. 46–9
Combination of methotrexate plus a TNF inhibitor¶	Low	PICO 6a.C1	p. 110
Initiation of a csDMARD without short-term (<3 months) glucocorticoids is conditionally recommended over initiation of a csDMARD with short-term glucocorticoids.	Very low	PICO 7a	p. 167
Initiation of a csDMARD without longer-term (≥3 months) glucocorticoids is strongly recommended over initiation of a csDMARD with longer-term glucocorticoids.	Moderate	PICO 8a	p. 170
Initiation of treatment in DMARD-naive patients with low disease activity			
Hydroxychloroquine is conditionally recommended over other csDMARDs.	Very low	PICO 1a.C1–4	p. 1–6
Sulfasalazine is conditionally recommended over methotrexate.	Very low	PICO 1a.C2	p. 2
Methotrexate is conditionally recommended over leflunomide.	Very low	PICO 1a.C3	p. 5
Initiation of treatment in csDMARD-treated, but methotrexate-naive, patients with moderate-to-high disease activity#			
Methotrexate monotherapy is conditionally recommended over the combination of methotrexate plus a bDMARD or tsDMARD.**	Moderate/very low	PICO 6b.C1–4/C5§	p. 136–56

* PICO = population, intervention, comparator, and outcomes; Supp. App. 2 = Supplementary Appendix 2, available on the *Arthritis Care & Research* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24596/abstract>; bDMARD = biologic DMARD; tsDMARD = targeted synthetic DMARD; TNF = tumor necrosis factor; csDMARD = conventional synthetic DMARD.

† The closest matching PICO questions to each recommendation are provided.

‡ The first certainty of evidence applies to the first listed option; the second certainty of evidence applies to the second listed option.

§ The original PICO included individual DMARDs as comparators. The recommendation considers bDMARDs as a group.

¶ The direction of the beneficial effect is in favor of the nonpreferred option.

Other recommendations for this patient population are the same as those for DMARD-naive patients.

** The direction of the beneficial effect is in favor of the nonpreferred option. The certainty of evidence is high for the combination of methotrexate plus a TNF inhibitor and moderate for other bDMARDs.

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει DMARD

- **Μονοθεραπεία με Μεθοτρεξάτη (MTX)**
 - ▣ Προτιμάται σαφώς από:
 - SZP/HCQ
 - Μονοθεραπεία bDMARD/tsDMARD
 - MTX+ non-TNFi bDMARD ή tsDMARD
 - ▣ Προτιμάται υπό προϋποθέσεις από:
 - Λεφλουνομίδη
 - Διπλή/τριπλή θεραπεία με csDMARD
 - MTX+TNFi

Γλυκοκορτικοειδή κατά την έναρξη csDMARDs

- Σύσταση εναντίον βραχύχρονης χρήσης (<3 μήνες)
 - ▣ Υπό προϋποθέσεις στη μικρότερη δυνατή δόση για το μικρότερο δυνατό διάστημα
- Ισχυρή σύσταση εναντίον μακρόχρονης χρήσης (≥ 3 μήνες)

Χαμηλή δραστηριότητα νόσου (LDA) κατά τη διάγνωση

- HCQ → Αντί για άλλα csDMARDs
- SZP → Αντί για MTX
- MTX
 - ▣ Αντί για Leflunomide
 - ▣ Σε ανώτερο άκρο LDA
 - ▣ Σε αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες

Ασθενείς που έχουν λάβει csDMARD εκτός MTX

- MTX αντί MTX + bDMARD/tsDMARD
 - ▣ Συνδυασμός μπορεί να προτιμάται για ταχύτερη επίτευξη βελτίωσης

Table 3. Methotrexate administration*

Recommendations	Certainty of evidence	Based on the evidence report(s) of the following PICO(s)	Evidence table(s), in Supp. App. 2
Oral methotrexate is conditionally recommended over subcutaneous methotrexate for patients initiating methotrexate.	Moderate	PICO 9	p. 181
Initiation/titration of methotrexate to a weekly dose of at least 15 mg within 4 to 6 weeks is conditionally recommended over initiation/titration to a weekly dose of <15 mg.†	Moderate/ very low‡	PICO 10.C1-C3	p. 184-5
A split dose of oral methotrexate over 24 hours or subcutaneous injections, and/or an increased dose of folic/folinic acid, is conditionally recommended over switching to alternative DMARD(s) for patients not tolerating oral weekly methotrexate.	Very low	PICO 16 and PICO 15	p. 206-10
Switching to subcutaneous methotrexate is conditionally recommended over the addition of/switching to alternative DMARD(s) for patients taking oral methotrexate who are not at target.	Very low	PICO 18	p. 235

* PICO = population, intervention, comparator, and outcomes; Supp. App. 2 = Supplementary Appendix 2, available on the *Arthritis Care & Research* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24596/abstract>; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug.

† This recommendation refers only to the initial prescribing of methotrexate and is not meant to limit further dose escalation, which often provides additional efficacy.

‡ The first certainty of evidence applies to the first listed option; the second certainty of evidence applies to the second option.

Χορήγηση Μεθοτρεξάτης

- Έναρξη **PO** αντί για **SC** MTX
- Έναρξη/τιτλοποίηση σε εβδομαδιαία δόση **τουλάχιστον 15mg** μέσα σε 4-6 εβδομάδες
- Σε δυσανεξία σε **PO** MTX:
 - ▣ Διαίρεση δόσης μέσα σε 24h
 - ▣ Αλλαγή σε **SC**
 - ▣ Αύξηση φυλλικού/φυλλινικού οξέος
- Ανεπαρκής δράση **PO** MTX → Αλλαγή σε **SC**, πριν από προσθήκη/αλλαγή σε άλλο csDMARD

Table 4. Treatment modification*

Recommendations	Certainty of evidence	Based on the evidence report(s) of the following PICO(s)	Evidence table(s), in Supp. App. 2
A TTT approach is strongly recommended over usual care for patients who have not been previously treated with bDMARDs or tsDMARDs.	Low	PICO 12.a	p. 191
A TTT approach is conditionally recommended over usual care for patients who have had an inadequate response to bDMARDs or tsDMARDs.	Very low	PICO 12.b	p. 199
A minimal initial treatment goal of low disease activity is conditionally recommended over a goal of remission.	Low	PICO 13	p. 201
Addition of a bDMARD or tsDMARD is conditionally recommended over triple therapy for patients taking maximally tolerated doses of methotrexate who are not at target.	Very low	PICO 19.C2–C6†	p. 240–1
Switching to a bDMARD or tsDMARD of a different class is conditionally recommended over switching to a bDMARD or tsDMARD belonging to the same class for patients taking a bDMARD or tsDMARD who are not at target.	Very low	PICO 24–27†	p. 293–338
Addition of/switching to DMARDs is conditionally recommended over continuation of glucocorticoids for patients taking glucocorticoids to remain at target.	Very low	PICO 23	p. 292
Addition of/switching to DMARDs (with or without IA glucocorticoids) is conditionally recommended over the use of IA glucocorticoids alone for patients taking DMARDs who are not at target.	Very low	PICO 28.C1–C2	p. 339–40

* PICO = population, intervention, comparator, and outcomes; Supp. App. 2 = Supplementary Appendix 2, available on the *Arthritis Care & Research* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24596/abstract>; TTT = treat-to-target; bDMARDs = biologic disease-modifying antirheumatic drugs; tsDMARDs = targeted synthetic DMARDs; IA = intraarticular.

† The original PICO included individual DMARDs as comparators. The recommendation considers bDMARDs as a group.

Treat-to-target

- Μπορεί να είναι δυσκολότερο να επιτευχθεί σε ασθενείς με ανεπαρκή δράση ενός *bDMARD/tsDMARD*
 - ▣ Πιο περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές
 - ▣ Επίδραση πόνου/συννοσηροτήτων/μόνιμων βλαβών σε δείκτες δραστηριότητας νόσου
 - ▣ Προτίμηση
- **Χαμηλή δραστηριότητα νόσου** → Επαρκής αρχικός στόχος αντί ύφεσης
 - ▣ **Ύφεση** → Σε πρώιμη νόσο, με μικρότερη φαρμακολογική έκθεση

Τροποποίηση αγωγής με DMARDs

- Προσθήκη **bDMARD/tsDMARD** αντί για τριπλή θεραπεία
 - **ΝΑΙ ΜΕΝ** η τριπλή θεραπεία:
 - Ισάξια αποτελεσματικότητα μακροχρονίως
 - Χαμηλότερο κοινωνικό κόστος
 - Χαμηλότερος κίνδυνος ΑΕ σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών
 - **ΑΛΛΑ** ο συνδυασμός με **bDMARD/tsDMARD**
 - Ταχύτερη ανταπόκριση
 - Μακρότερη επιβίωση MTX+bDMARD/tsDMARD

Τροποποίηση αγωγής με DMARDs

- **Αλλαγή σε bDMARD/tsDMARD διαφορετικής τάξης, αντί ίδιας**
 - ▣ Καλύτερη επιβίωση φαρμάκου
 - ▣ Σημαντικότερη βελτίωση

- ▣ Προτίμηση

Χρήση γλυκοκορτικοειδών

- Για διατήρηση «στόχου» συνιστάται προσθήκη/αλλαγή DMARDs
 - ▣ *αντί για διατήρηση ΡΟ γλυκοκορτικοειδών*
 - ▣ *αντί για ενδοαρθρικές εγχύσεις γλυκοκορτικοειδών ΜΟΝΟ*

Table 5. Tapering disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)*

Recommendations	Certainty of evidence	Based on the evidence report(s) of the following PICO(s)	Evidence table(s), in Supp. App. 2
Continuation of all DMARDs at their current dose is conditionally recommended over a dose reduction of a DMARD.	Low	PICO 54.a	p. 381
Dose reduction is conditionally recommended over gradual discontinuation of a DMARD.	Low	PICO 52.C2 and PICO 53. C2	p. 351–5, p. 372–6
Gradual discontinuation is conditionally recommended over abrupt discontinuation of a DMARD.	Low	PICO 52.C1 and PICO 53.C1	p. 351, 372
Gradual discontinuation of sulfasalazine is conditionally recommended over gradual discontinuation of hydroxychloroquine for patients taking triple therapy who wish to discontinue a DMARD.	Very low	PICO 58	p. 400
Gradual discontinuation of methotrexate is conditionally recommended over gradual discontinuation of the bDMARD or tsDMARD for patients taking methotrexate plus a bDMARD or tsDMARD who wish to discontinue a DMARD.	Very low	PICO 59.C1	p. 401

* PICO = population, intervention, comparator, and outcomes; Supp. App. 2 = Supplementary Appendix 2, available on the *Arthritis Care & Research* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24596/abstract>; bDMARD = biologic DMARD; tsDMARD = targeted synthetic DMARD.

Μείωση δόσης/διακοπή DMARDs

- Διατήρηση **τουλάχιστον ενός DMARD** σε θεραπευτική δόση
- Παραμονή σε «στόχο» για **τουλάχιστον 6 μήνες**

Μείωση δόσης/διακοπή DMARDs

- **Συνέχιση** προτιμάται αντί μείωσης δόσης
- **Μείωση δόσης** προτιμάται αντί σταδιακής διακοπής
- **Σταδιακή διακοπή** προτιμάται αιφνίδιας
- **Σταδιακή διακοπή SZP** αντί HCQ σε τριπλή θεραπεία
- **Σταδιακή διακοπή MTX** αντί bDMARD/tsDMARD σε συνδυαστική θεραπεία

Table 6. Specific patient populations*

Recommendations	Certainty of evidence	Based on the evidence report(s) of the following PICO(s)	Evidence table(s), in Supp. App. 2
Subcutaneous nodules			
Methotrexate is conditionally recommended over alternative DMARDs for patients with subcutaneous nodules who have moderate-to-high disease activity.	Very low	PICO 64	p. 427
Switching to a non-methotrexate DMARD is conditionally recommended over continuation of methotrexate for patients taking methotrexate with progressive subcutaneous nodules.	Very low	PICO 65	p. 428
Pulmonary disease			
Methotrexate is conditionally recommended over alternative DMARDs for the treatment of inflammatory arthritis for patients with clinically diagnosed mild and stable airway or parenchymal lung disease who have moderate-to-high disease activity.	Very low	PICO 67	p. 430
Heart failure			
Addition of a non-TNF inhibitor bDMARD or tsDMARD is conditionally recommended over addition of a TNF inhibitor for patients with NYHA class III or IV heart failure and an inadequate response to csDMARDs.	Very low	PICO 70	p. 435
Switching to a non-TNF inhibitor bDMARD or tsDMARD is conditionally recommended over continuation of a TNF inhibitor for patients taking a TNF inhibitor who develop heart failure.	Very low	PICO 71	p. 436
Lymphoproliferative disorder			
Rituximab is conditionally recommended over other DMARDs for patients who have a previous lymphoproliferative disorder for which rituximab is an approved treatment and who have moderate-to-high disease activity.	Very low	PICO 75 and PICO 76	p. 446–7
Hepatitis B infection			
Prophylactic antiviral therapy is strongly recommended over frequent monitoring alone for patients initiating rituximab who are hepatitis B core antibody positive (regardless of hepatitis B surface antigen status).	Very low	PICO 82	p. 459
Prophylactic antiviral therapy is strongly recommended over frequent monitoring alone for patients initiating any bDMARD or tsDMARD who are hepatitis B core antibody positive and hepatitis B surface antigen positive.	Very low	PICO 83	p. 464
Frequent monitoring alone is conditionally recommended over prophylactic antiviral therapy for patients initiating a bDMARD other than rituximab or a tsDMARD who are hepatitis B core antibody positive and hepatitis B surface antigen negative.	Very low	PICO 84	p. 471
Nonalcoholic fatty liver disease			
Methotrexate is conditionally recommended over alternative DMARDs for DMARD-naïve patients with nonalcoholic fatty liver disease, normal liver enzymes and liver function tests, and no evidence of advanced liver fibrosis who have moderate-to-high disease activity.	Very low	PICO 87	p. 489
Persistent hypogammaglobulinemia without infection			
In the setting of persistent hypogammaglobulinemia without infection, continuation of rituximab therapy for patients at target is conditionally recommended over switching to a different bDMARD or tsDMARD.	Very low	PICO 66	p. 429
Previous serious infection			
Addition of csDMARDs is conditionally recommended over addition of a bDMARD or tsDMARD for patients with a serious infection within the previous 12 months who have moderate-to-high disease activity despite csDMARD monotherapy.	Very low	PICO 88	p. 490
Addition of/switching to DMARDs is conditionally recommended over initiation/ dose escalation of glucocorticoids for patients with a serious infection within the previous 12 months who have moderate-to-high disease activity.	Very low	PICO 90 and PICO 91	p. 496–7
Nontuberculous mycobacterial lung disease			
Use of the lowest possible dose of glucocorticoids (discontinuation if possible) is conditionally recommended over continuation of glucocorticoids for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease.	Very low	No relevant PICO	
Addition of csDMARDs is conditionally recommended over addition of a bDMARD or tsDMARD for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease who have moderate-to-high disease activity despite csDMARD monotherapy.	Very low	PICO 92	p. 498
Abatacept is conditionally recommended over other bDMARDs and tsDMARDs for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease who have moderate-to-high disease activity despite csDMARDs.	Very low	PICO 93	p. 499

* PICO = population, intervention, comparator, and outcomes; Supp. App. 2 = Supplementary Appendix 2, available on the *Arthritis Care & Research* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24596/abstract>; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; TNF = tumor necrosis factor; bDMARD = biologic DMARD; tsDMARD = targeted synthetic DMARD; NYHA = New York Heart Association; csDMARDs = conventional synthetic DMARDs.

Υποδόρια οζίδια

- Έναρξη MTX
- Αλλαγή **MTX** σε **άλλο DMARD** σε επιδείνωση

Πνευμονική νόσος

- Έναρξη **MTX**
 - ▣ Σε ήπια/ασυμπτωματική νόσο αεραγωγών/παρεγχυματική νόσο
 - ▣ Τυχαίο εύρημα
- Και άλλα DMARDs σχετίζονται με πνευμονοπάθεια
 - ▣ Λεφλουνομίδη
 - ▣ Tocilizumab
 - ▣ Αναστολείς TNF α
 - ▣ Rituximab

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Προσθήκη **βιολογικού παράγοντα**, εκτός TNFi, ή **tsDMARD** σε ασθενείς με ΚΑ NYHA class III or IV
- **Αλλαγή TNF-i** σε άλλο βιολογικό παράγοντα ή **tsDMARD** σε ασθενείς που αναπτύσσουν ΚΑ

Λεμφοϋπερπλαστική νόσος

- **RTX** σε ασθενείς με διάγνωση για την οποία θα είχε ένδειξη
 - ▣ Δεν αναμένεται υποτροπή/επιδείνωση

Ηπατίτιδα Β

- Προφυλακτική αντιική αγωγή αντί για τακτικό έλεγχο ιικού φορτίου και ηπατικών ενζύμων σε:
 - Έναρξη RTX και θετικό anti-HBc (ανεξαρτήτως HbsAg)
 - Έναρξη οποιουδήποτε bDMARD ή tsDMARD με θετικό anti-HBc και HbsAg
- Τακτικός έλεγχος ιικού φορτίου και ηπατικών ενζύμων μπορεί να προτιμηθεί σε:
 - Έναρξη οποιουδήποτε bDMARD εκτός RTX ή tsDMARD με θετικό anti-HBc αλλά αρνητικό HbsAg

Μη αλκοολική στεατική ηπατοπάθεια (NAFLD)

- ΜΤΧ προτιμάται
 - ▣ Φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα,
 - ▣ Φυσιολογική ηπατική λειτουργία
 - ▣ Απουσία προχωρημένης ηπατικής ίνωσης
- ▣ Τακτικότερος εργαστηριακός έλεγχος (κάθε 4-8 εβδομάδες)

Εμμένουσα υπογαμμασφαιριναιμία χωρίς λοίμωξη

- RTX μπορεί να συνεχισθεί
 - Ασαφής κλινική σημασία υπογαμμασφαιριναιμίας
 - Προϋποθέσεις:
 - Ανοχή πιθανού κινδύνου
 - Βαθμός υπογαμμασφαιριναιμίας
 - Άλλοι παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη

Σοβαρή λοίμωξη

- Ανεπαρκής δράση μονοθεραπείας με csDMARD + Σοβαρή λοίμωξη τους τελευταίους 1 2 μήνες:
 - ▣ Προσθήκη άλλου csDMARD **αντί bDMARD ή tsDMARD**
 - ▣ Προσθήκη/αλλαγή DMARDs **αντί για έναρξη/αύξηση δόσης γλυκοκορτικοειδών**

Μη φυματιώδης μυκοβακτηριδιακή (NTM) πνευμονοπάθεια

- Χρήση χαμηλότερης δυνατής δόσης γλυκοκορτικοειδών
- Προσθήκη **csDMARDs** αντί για bDMARDs ή tsDMARDs σε ανεπαρκή δράση μονοθεραπείας csDMARD
- Προσθήκη **Abatacept** αντί άλλων bDMARDs ή tsDMARDs

Διαφορές από Θεματολογία 2015

- Χορήγηση Μεθοτρεξάτης
- Μεθοτρεξάτη σε υποδόρια οζίδια
- Πνευμονική νόσος
- NAFLD
- Rituximab σε υπογαμμασφαιριναιμία
- NTM πνευμονοπάθεια
- **Απουσία σύστασης** για ηπατίτιδα C
- **Απουσία σύστασης** για συμπαγείς κακοήθεις όγκους

Διαφορές συστάσεων σε σχέση με 2015

- Απουσία υποομάδων ανάλογα με διάρκεια νόσου (πρώιμη vs εγκατεστημένη)
- Αρχική χρήση **HCQ** ή **SZP** σε χαμηλή δραστηριότητα νόσου
- Μείωση δόσης σε **χαμηλή δραστηριότητα** ή ύφεση
- **Κατά της χρήσης γλυκοκορτικοειδών**
- Απουσία νέων συστάσεων για εμβολιασμούς, screening για TB πριν από βιολογικούς παράγοντες

Διαφορές από συστάσεις EULAR 2019

□ EULAR

- **Κακοί προγνωστικοί δείκτες** → Σημαντικός ρόλος σε τροποποίηση αγωγής
- **MTX** → Πρώτη επιλογή ανεξαρτήτως δραστηριότητας
 - Αντένδειξη → Λεφλουνομίδη/SZR, **όχι HCQ**
- **Βραχύχρονη αγωγή με γλυκοκορτικοειδή** σε έναρξη/αλλαγή csDMARDs
- Συνδυασμός bDMARD/tsDMARD με csDMARD → Αν δεν είναι εφικτός **αναστολέας IL6** ή **tsDMARD** σε **μονοθεραπεία**
- **Μείωση θεραπείας μόνο σε εμμένουσα ύφεση**

Διχασμός ιατρών και ασθενών

- Προτίμηση ασθενών για
 - Έναρξη αγωγής με συνδυασμό csDMARDs αντί για μονοθεραπεία με Μεθοτρεξάτη
 - Διακοπή αγωγής αντί για μείωση δόσης όταν εφικτό

Αναμονή νέων στοιχείων για συστάσεις

- Κίνδυνος μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κακοήθειας
- Θεραπεία με check-point inhibitors
- Συγκεκριμένα DMARDs σε ιστορικό σοβαρής λοίμωξης

Αδυναμίες

- Απουσία ορισμών επιπέδου δραστηριότητας
- Πολλές συστάσεις βασίζονται σε αβέβαια στοιχεία
 - Διαφορές μεταξύ ερευνητικών αντικειμένων και κλινικά σημαντικών ερωτήσεων PICO
 - Διαφορές μεταξύ πληθυσμών και θεραπευτικών συγκρίσεων

Table 7. Key clinical questions requiring further research*

Methotrexate administration

At what dose and route of administration should methotrexate be started?

Does switching to non-methotrexate DMARDs improve tolerability over increasing the dose of folic acid, or using folinic acid or using split dose or subcutaneous dosing, for RA patients with side effects when taking methotrexate?

TTT

What is the efficacy of TTT in different patient populations (early versus late, bDMARD- or tsDMARD-exposed, elderly-onset, comorbidities)?

What is the optimal target and method of assessment of disease activity for TTT in different populations?

Comparative effectiveness/safety

What is the comparative effectiveness/safety between bDMARDs and tsDMARDs?

What is the comparative effectiveness/safety between adding bDMARDs or tsDMARDs to methotrexate and switching to bDMARD or tsDMARD monotherapy?

What is the comparative effectiveness/safety between TTT by maximizing use of methotrexate (i.e., escalating dose via subcutaneous route) and adding/switching to bDMARD or tsDMARD monotherapy?

When, which, and how should DMARDs be tapered/discontinued?

Do clinical or biologic markers predict a differential response to DMARDs?

Comorbidities

What is the effectiveness/safety of alternative treatment strategies in RA patients with clinical lung disease or NAFLD?

Which DMARDs can be initiated or continued after receiving checkpoint inhibitor therapy?

Which DMARDs should be used in patients with solid malignancies, including skin cancer?

Is there a time frame before which DMARDs can be started/resumed in patients with concomitant solid malignancies?

* DMARDs = biologic disease-modifying antirheumatic drugs; RA = rheumatoid arthritis; TTT = treat-to-target; bDMARD = biologic DMARD; tsDMARD = targeted synthetic DMARD; NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!