

A. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ**(Εγκατεστημένη ΡΑ) – Συμπτώματα ≥ 12 μήνες**

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια συστηματική φλεγμονώδης νόσος, η οποία πρωτίστως εκδηλώνεται στον αρθρικό υμένα. Η σοβαρότητα της ΡΑ καλύπτει ένα ευρύ φάσμα, κυμαινόμενο από αυτοπεριοριζόμενη έως χρόνια εξελισσόμενη νόσο, προκαλώντας ποικίλου βαθμού αρθρική καταστροφή και κλινικά εμφανή εξωαρθρική προσβολή οργάνων. Ως εγκατεστημένη ΡΑ θεωρείται η νόσος που προκαλεί σημεία και συμπτώματα για διάστημα μεγαλύτερο από 12 μήνες (αλλιώς θεωρείται πρώιμη ΡΑ).

Στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου ($DAS28 \leq 3,2$) όσο το δυνατό νωρίτερα (3-6 μήνες). Εάν ο στόχος δεν επιτυγχάνεται, η θεραπεία πρέπει να τροποποιείται μετά από συχνή και στενή (αυστηρή) παρακολούθηση (τροποποίηση τρέχουσας θεραπείας ανά 1-3 μήνες).

Η καταστολή της ενεργότητας της νόσου απαιτεί δια βίου παρακολούθηση και φαρμακευτική αγωγή. Επιπρόσθετα, συνιστάται η κλινικο-εργαστηριακή παρακολούθηση και αντιμετώπιση ή προφύλαξη από επιπλοκές του νοσήματος, συννοσηρότητες, ανάπτυξη παραγόντων κινδύνου για νοσήματα φθοράς ή ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που λαμβάνονται.

Ειδικότερες οδηγίες:

1. Οι ασθενείς με εγκατεστημένη ΡΑ πρέπει να λαμβάνουν αμέσως μετά τη διάγνωση θεραπεία με συνθετικά τροποποιητικά φάρμακα (DMARDs) δηλαδή μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, κυκλοσπορίνη.

Γλυκοκορτικοειδή από του στόματος σε μικρές καθημερινές δόσεις (συνήθως μέχρι 7,5mg πρεδνιζολόνης ή άλλο ισοδύναμο) μπορούν να χορηγούνται στις εξάρσεις μαζί ή όχι με τα DMARDs.

2. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή των DMARDs θεωρείται η θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών στις παρακάτω δόσεις - στόχους:

- Μεθοτρεξάτη: ≥ 15 mg/εβδομάδα, με δόση στόχο 20-25mg/εβδομάδα (σε υψηλές δόσεις συνιστάται και η παρεντερική χορήγηση της)
- Λεφλουνομίδη: 20 mg/ημέρα
- Σουλφασαλαζίνη: 3 gr/ημέρα
- Υδροξυχλωροκίνη: 400 mg/ημέρα
- Κυκλοσπορίνη: 3 mg/kg/ημέρα

Η μεθοτρεξάτη ή η λεφλουνομίδη θα πρέπει οπωσδήποτε να χρησιμοποιούνται, εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

Οι συνδυασμοί των DMARDs θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επί αποτυχίας της μονοθεραπείας, εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

3. Η χορήγηση βιολογικών παραγόντων για τη θεραπεία της **εγκατεστημένης ΡΑ** συνιστάται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν:

- I. Ενεργό νόσο:
 1. $DAS28 > 5,1$ (Πίνακας 1)
 - Ή**
 2. $DAS28 > 3,2$ **ΚΑΙ** ≥ 2 δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (Πίνακες 1 και 2)

ΚΑΙ

- II. Έχουν αποτύχει στη θεραπεία ≥ 3 μηνών με:

1. ≥ 2 συνθετικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (Πίνακας 2).

Ή

2. ≥ 1 συνθετικά DMARDs παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (Πίνακας 2).

Ή

3. σε περίπτωση αποδεδειγμένης αντένδειξης ή δυσανεξίας ή τοξικότητας της θεραπείας με συνθετικά DMARDs

4. Οι εγκεκριμένοι **βιολογικοί παράγοντες** για τη θεραπεία της RA είναι το Abatacept, το Adalimumab, το Anakinra, το Certolizumab Pegol, το Etanercept, το Golimumab, το Infliximab, Tocilizumab και το Rituximab (επί αποτυχίας των προηγούμενων φαρμάκων πρώτης γραμμής).

Οι συνιστώμενες δόσεις είναι:

- Abatacept: <60 Kg 500mg, ≥ 60 kg έως ≤ 100 kg 750 mg, >100 Kg 1.000 mg άπαξ κάθε 4 εβδομάδες (ΕΦ) ή 125mg /εβδομάδα (ΥΔ).
- Adalimumab: 40mg/2 εβδομάδες υποδορίως (ΥΔ).
- Anakinra: 100mg καθημερινά ΥΔ.
- Certolizumab Pegol: χορήγηση 400 mg τις εβδομάδες 0,2,4 και ακολούθως 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ΥΔ).
- Etanercept: 50mg/εβδομάδα ή 25mg 2 φορές/εβδομάδα (ΥΔ).
- Golimumab: 50mg άπαξ μηνιαίως (ΥΔ). Σε ασθενείς με σωματικό βάρος >100 kg οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν επαρκή κλινική ανταπόκριση μετά από 3 ή 4 δόσεις, μπορεί να εξετάζεται η αύξηση της δόσης σε 100mg μία φορά το μήνα.
- Infliximab: 3mg/kg στις εβδομάδες 0, 2, 6 (φόρτιση) και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες ενδοφλεβίως (ΕΦ). Μετά τη φόρτιση η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και 7,5 mg/kg (ανά 8 εβδομάδες) ή να ελαττωθεί το μεσοδιάστημα σε 4 εβδομάδες (στη δόση των 3mg) σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης.
- Tocilizumab: 8mg/Kg (και μέχρι 800mg max) άπαξ κάθε 4 εβδομάδες ΕΦ
- Rituximab: 1000mg ΕΦ ημέρες 0, 15 για τον 1^ο κύκλο και επανάληψη αντίστοιχων κύκλων κάθε 6 μήνες.

5. Σε ασθενείς με αντένδειξη, δυσανεξία ή τοξικότητα στα συνθετικά DMARDs (κυρίως στη μεθοτρεξάτη ή τη λεφλουνομίδα) ενδείκνυται η χορήγηση, ως μονοθεραπεία, των βιολογικών παραγόντων Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept και Tocilizumab (το οποίο διαθέτει περισσότερα δεδομένα).

6. Μεταξύ των βιολογικών παραγόντων υπάρχουν επιμέρους διαφορές στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και στον τρόπο χορήγησης που πρέπει να συνεκτιμώνται κατά την επιλογή της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα των αντί-TNF παραγόντων είναι μεγαλύτερη του Anakinra.

7. Ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με συνθετικά DMARDs ή/και βιολογικούς παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται με αντικειμενικούς δείκτες ενεργότητας της νόσου (π.χ. δείκτης DAS) κάθε 1-3 μήνες κατά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3-6 μήνες μετά την επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου.

8. Στόχος της αγωγής με DMARDs ή/και βιολογικούς παράγοντες είναι η επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου (Πίνακας 1). Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνεται αυτός ο στόχος συνιστάται αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής.

9. Η αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων αναμένεται στις πρώτες 16 εβδομάδες της αγωγής. Τότε πρέπει να ποσοτικοποιείται το αποτέλεσμα και να λαμβάνεται θεραπευτική απόφαση (Πίνακας 3).

10. Επί αποτυχίας του πρώτου αντί-TNF παράγοντα, θεωρούνται αποδεκτές πρακτικές η αλλαγή σε 2^ο αντί-TNF ή σε Abatacept ή Tocilizumab ή Rituximab.

11. Το Rituximab προτείνεται σε συνδυασμό με MTX, για τη θεραπεία της ΡΑ ανθεκτικής σε μεθοτρεξάτη και ≥ 1 αντί-TNF παράγοντα. Η δόση του Rituximab είναι 1000mg ΕΦ ημέρες 0, 15 για τον 1^ο κύκλο και επανάληψη αντίστοιχων κύκλων κάθε 6 μήνες. Ως κριτήριο έναρξης αγωγής με Rituximab προτείνεται το κριτήριο αστοχίας των αντί-TNFα παραγόντων (Πίνακας 1).

Στις ακόλουθες περιπτώσεις με αντένδειξη χρήσης αντί-TNF παράγοντα, το Rituximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως 1^η βιολογική θεραπεία (πριν από τους αντί-TNF παράγοντες):

- Ιστορικό λεμφοϋπερπλαστικής νόσου
- Ιστορικό νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου <5 έτη από τη διάγνωση
- Απομυελινωτικής νόσου, οπτικής νευρίτιδας

Ασθενείς με αστοχία στον 1^ο κύκλο θεραπείας με Rituximab (4-6 μήνες) δεν ωφελούνται από επανάληψη 2^{ου} κύκλου αγωγής

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Smolen J, Landewé R, Breedveld F, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* published online October 25, 2013, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
2. Σιδηρόπουλος Π. επικαιροποίηση των συστάσεων της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλαρθρίτιδες (2012). *Ελληνική Ρευματολογία* 2013;24(2):76-83.
3. Hetland M, Christensen I, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen I, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis and Rheumatism* 2010;62:22-54.
4. Canhao H, Rodrigues AM, Mourao AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(11):2020-6.
5. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;15;61(5):560-8.
6. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med* 2013;369(4):307-18.
7. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1274-9.
8. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094-9.

9. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1134-42.
10. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis* 2013;72 (Suppl 2):ii2-34.
11. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):625-39.
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-75.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ (ΠΙΝΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ)

Πίνακας 1. Ενεργότητα νόσου - Δείκτης DAS28 (Disease Activity Score)

<ul style="list-style-type: none">• Ο δείκτης DAS28 είναι ένας καθιερωμένος και εύχρηστος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας. Υπολογίζεται αυτόματα με την εισαγωγή των παρακάτω παραμέτρων:<ol style="list-style-type: none">1. αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων (0-28)2. αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων (0-28)3. ΤΚΕ (0-100 mm/hr) ή CRP (0-300 mg/dL)4. συνολική γνώμη του ασθενούς (κλίμακα 0-100)• Οι 28 αρθρώσεις οι οποίες εκτιμώνται για οίδημα και ευαισθησία είναι: οι 2 ώμοι, οι 2 αγκώνες, οι 2 καρποί, οι 10 μετακάρπιο-φαλαγγικές, οι 10 εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές και τα 2 γόνατα• Όρια ενεργότητας ρευματοειδούς αρθρίτιδας με βάση την τιμή του DAS28*:<ul style="list-style-type: none">○ >5,1: υψηλή ενεργότητα○ >3,2 και ≤5,1: μέτρια ενεργότητα○ ≤3,2: χαμηλή ενεργότητα○ <2,6: ύφεση
<p>* DAS28 >5,1: Όριο υψηλής ενεργότητας. Ενδεικτικά αντιστοιχεί σε:</p> <ul style="list-style-type: none">• 10 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=25 και γνώμη ασθενούς=25 ή• 6 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=40 και γνώμη ασθενούς=40
<p>* DAS28 >3,2: Όριο μέτριας ενεργότητας. Ενδεικτικά αντιστοιχεί σε:</p> <ul style="list-style-type: none">• 3 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=10 και γνώμη ασθενούς=10.

Πίνακας 2. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

<ul style="list-style-type: none">○ Ρευματοειδής παράγοντας ή αντί-CCP○ Διαβρώσεις σε άκρα χέρια ή πόδια σε απλή ακτινογραφία○ HAQ>1 (Πίνακας 4)○ Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων○ Εξωαρθρική νόσος

Πίνακας 3. Κριτήρια αλλαγής ή διακοπής της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες στην ΡΑ λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας

<ul style="list-style-type: none">• Αδυναμία επίτευξης ύφεσης (DAS28<2,6) ή χαμηλής ενεργότητας νόσου (DAS28<3,2)

Πίνακας 4. Δείκτης λειτουργικής ικανότητας (HAQ)

Σημειώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την συνήθη ικανότητά σας **ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**;

Μπορείτε να:	Χωρίς ΚΑΜΙΑ δυσκολία (0)	Με ΜΙΚΡΗ δυσκολία (1)	Με ΜΕΓΑΛΗ δυσκολία (2)	Ανίκανος να το κάνω (3)	ΒΑΘΜΟΣ ΔΥΣΚΟΛΙΑΣ
-Ντυθείτε μόνος/η, να δέσετε τα κορδόνια σας και να κουμπωθείτε;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Ξαπλώσετε και να σηκωθείτε από το κρεβάτι;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Σηκώσετε ένα γεμάτο φλιτζάνι στο στόμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Σκύψετε για να πάρετε ένα ρούχο από το πάτωμα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Ανοίξετε και να κλείσετε τις βρύσες;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Μπείτε και να βγείτε από το αυτοκίνητο;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ΣΥΝΟΛΟ:

HAQ:

- Βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία:

Εάν για παράδειγμα σύνολο=10 → HAQ=1,25, αν σύνολο 21 → HAQ= 2,63

1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63 14/1,75
15/1,88 16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0

- Όρια Λειτουργικότητας βάσει του δείκτη HAQ:

<0,25=φυσιολογική, 0,25-0,5=ήπια έκπτωση, 0,5-1=μέτρια έκπτωση, >1=σημαντική έκπτωση

- Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: >0,22