



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η **ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)** είναι η συχνότερη, χρόνια, αυτοάνοση φλεγμονώδης αρθρίτιδα στον Ελληνικό πληθυσμό που χωρίς έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία οδηγεί σε μόνιμες αρθρικές ή εξωαρθρικές βλάβες, αναπηρία, μειωμένη ποιότητα ζωής και επιβίωση των ασθενών.

Γενικές αρχές θεραπευτική αγωγής

1. Η θεραπεία της νόσου γίνεται πάντα από τον **ρευματολόγο** σε συνεργασία και με τη σύμφωνη γνώμη του καλά ενημερωμένου **ασθενούς**.
2. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται **άμεσα με τη διάγνωση της νόσου** για την καλύτερη αποτελεσματικότητα της αρχικής θεραπευτικής αγωγής και τη πρόληψη μόνιμων βλαβών.
3. Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας γίνεται με καθιερωμένους **δείκτες ενεργότητας της νόσου** όπως ο DAS (Disease Activity Score) 28 – ΤΚΕ, (Παράρτημα, Πίνακας 1).
1. Στόχοι της θεραπευτικής αγωγής είναι η **ύφεση (DAS28-ΤΚΕ < 2.6)** ή, αν αυτό δεν είναι εφικτό, η **χαμηλή ενεργότητα (DAS28-ΤΚΕ < 3.2)** της νόσου.
2. Για την επίτευξη των παραπάνω θεραπευτικών στόχων, απαιτείται η συχνή παρακολούθηση των ασθενών, κάθε **1-3 μήνες** (ασθενείς με μέτρια/υψηλή ενεργότητα νόσου) ή **3-6 μήνες** (ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα/ύφεση της νόσου).
3. Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής εκτιμάται **3-6 μήνες** μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της.
4. **Κριτήριο αλλαγής ή διακοπής της θεραπείας** αποτελεί η αδυναμία επίτευξης χαμηλής ενεργότητας νόσου με παραμονή **DAS28-ΤΚΕ > 3.2**.
5. Οι θεραπευτικές αποφάσεις λαμβάνονται πάντα με βάση την **ενεργότητα της νόσου**, τις **προτιμήσεις του ασθενούς**, την **παρουσία ή όχι μόνιμων αρθρικών βλαβών**, τη **συνύπαρξη άλλων παθήσεων** (συννοσηρότητες) και την **εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών** από τη χορηγούμενη αγωγή.

ΒΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΒΗΜΑ 1

1. Η **αρχική θεραπευτική αγωγή** περιλαμβάνει τη χορήγηση συμβατικών συνθετικών τροποποιητικών της νόσου αντιρρευματικών φαρμάκων (**csDMARDs**) ως **μονοθεραπεία**:

A. Η 1^η επιλογή είναι η χορήγηση **μεθοτρεξάτης (MTX)**, δόση: 15-25 mg/εβδομάδα pos ή υποδορίως) σε συνδυασμό με φυλλικό οξύ (5 mg/εβδομάδα pos).

B. Σε αντένδειξη χορήγησης ή δυσανεξίας/τοξικότητας της MTX, χορηγείται **λεφλουνομίδη (LEF)**, 20 mg/ημέρα pos, 2^η επιλογή).

Γ. Σε αντένδειξη χορήγησης ή δυσανεξίας/τοξικότητας της MTX και λεφλουνομιδης, μπορεί να χορηγηθεί **σουλφαζαλαζίνη (SSZ)**, έως 3 gm/ημέρα pos) ή **υδροξυχλωροκίνη (HCQ)**, 400 mg/ημέρα).

2. Στην αρχική αγωγή ή κατά την διάρκεια εξάρσεων της νόσου, μπορεί να προστεθούν **κορτικοστεροειδή** (πρεδνιζολόνη ή ανάλογο της σε δόση ≤ 7.5 mg/ημέρα) για μικρό χρονικό διάστημα (εως 6 μήνες).

3. Σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης ή πρώιμης δυσανεξίας/τοξικότητας στα παραπάνω csDMARDs, χορηγείται **μονοθεραπεία** με:

A. Βιολογικά DMARDs (bDMARDs)

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

ή

Μη anti-TNFs

Abatacept
Αναστολείς IL-6 (*Sarilumab** ή Tocilizumab)
Anakinra

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. Αναστολέας των JAK κινασών*

Baricitinib
Tofacitinib

ή

Γ. Rituximab: Μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:

- Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή
- Απομυελινωτικής νόσου ή
- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

ΒΗΜΑ 2

1. Επί: **αποτυχίας της μονοθεραπείας με csDMARDs** και:

A. Απουσίας όλων των δυσμενών προγνωστικών παραγόντων

(RF και αντι-CCP: -, DAS28: 3.2-5.1, απουσία διαβρώσεων αρθρώσεων άκρων χειρών ή ποδών σε απλές ακτινογραφίες), χορηγείται:

- α. **Μονοθεραπεία με 2^ο csDMARD** (MTX, LEF, SSZ, HCQ) ή
- β. **Συνδυασμός csDMARDs**

B. Παρουσίας ≥ 1 δυσμενών προγνωστικών παραγόντων

(RF ή αντι-CCP: +, DAS28 > 5.1, διαβρώσεις αρθρώσεων άκρων χειρών ή ποδών σε απλές ακτινογραφίες), μπορεί να προστεθεί στο csDMARD:

α. bDMARD

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

ή

Μη anti-TNFs

Abatacept
Αναστολείς IL-6 (*Sarilumab** ή Tocilizumab)
Anakinra

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. Αναστολέας των JAK κινασών*

Baricitinib
Tofacitinib

ή

Γ. Rituximab: Μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:

- Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή
- Απομυελινωτικής νόσου ή
- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

2. Επί **αδυναμίας χορήγησης csDMARDs**, χορηγείται **μονοθεραπεία** με:

α. bDMARD

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept

Golimumab

Infliximab

ή

Μη anti-TNFs

Abatacept

Αναστολείς IL-6 (*Sarilumab** ή Tocilizumab)

Anakinra

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. Αναστολέας των JAK κινασών*

Baricitinib

Tofacitinib

ή

Γ. Rituximab: Μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:

- Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή
- Απομυελινωτικής νόσου ή
- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

ΒΗΜΑ 3

1. Επί: **αποτυχίας ≥2 ή συνδυασμού csDMARDs**, χορηγείται:

α. 1^ο bDMARD

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

ή

Μη anti-TNFs

Abatacept
Αναστολείς IL-6 (*Sarilumab** ή Tocilizumab)
Anakinra

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. Αναστολέας των JAK κινασών*

Baricitinib
Tofacitinib

ή

Γ. Rituximab: Μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:

- Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή
- Απομυελινωτικής νόσου ή
- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

2. Επί: **αποτυχίας του 1^{ου} bDMARD**, γίνεται:

α. Αλλαγή σε 2^ο bDMARD:

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

ή

Μη anti-TNF

Abatacept
Αναστολείς IL-6 (*Sarilumab** ή Tocilizumab)
Anakinra
Rituximab (μετά από αποτυχία anti-TNF)

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

β. Αναστολέας των JAK κινασών*

Baricitinib

Tofacitinib

3. Επί: αποτυχίας **αναστολέα JAK κινασών***, χορηγείται:

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab

Certolizumab Pegol

Etanercept

Golimumab

Infliximab

ή

Μη anti-TNF

Abatacept

Αναστολείς IL-6 (*Sarilumab** ή Tocilizumab)

Anakinra

Rituximab (μετά από αποτυχία anti-TNF)

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

* Εγκεκριμένο από EMA

ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

1. Η δόση της **μεθοτρεξάτης** πρέπει να αυξάνεται σταδιακά έως τα 20-25 mg/εβδομάδα για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου. Σε δόσεις μεγαλύτερες των 15 mg, προτιμάται η υποδόρια χορήγηση του φαρμάκου.
2. Μεταξύ των bDMARDs, το Anakinra φαίνεται να υστερεί σε αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα υπόλοιπα bDMARDs (anti-TNFs και μη-anti-TNFs).
3. Σε αποτυχία του πρωτότυπου bDMARD δεν συνιστάται η αλλαγή στο αντίστοιχο βιομοειδές (και αντιστρόφως).
4. Σε ασθενείς με **παρατεταμένη πλήρη ύφεση** της νόσου (σύμφωνα με τους ορισμούς του ACR/EULAR, πίνακας 4) υπό αγωγή με:

A. Μονοθεραπεία με csDMARDs

Μπορεί να επιχειρηθεί:

- σταδιακή μείωση της δόσης του csDMARD και μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις διακοπή τους.

B. Συνδυασμό csDMARD και bDMARD

Μπορεί να επιχειρηθεί:

- σταδιακή μείωση της δόσης ή αύξησης του μεσοδιαστήματος χορήγησης του bDMARD ή
- σταδιακή μείωση της δόσης του csDMARD

Γ. Μονοθεραπεία με bDMARDs

Μπορεί να επιχειρηθεί:

- σταδιακή μείωση της δόσης ή αύξησης του μεσοδιαστήματος χορήγησης του bDMARD

5. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη διακοπή των bDMARDs στις παραπάνω κατηγορίες ασθενών.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Smolen JS, 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;76:960-77.
2. Kay J, Schoels MM, Dorner T et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis* 2017.
3. Combe B, Landewe R, Daien CI et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:948-59.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
6. Σιδηρόπουλος Π. Επικαιροποίηση των συστάσεων της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλοαρθρίτιδες. *Ελληνική Ρευματολογία* 2013;24:76-83.
7. Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-13.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1

Δείκτης DAS28 – ΤΚΕ

- Ο δείκτης **DAS28-ΤΚΕ (0-9.4)** είναι ένας καθιερωμένος και εύχρηστος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
Υπολογίζεται αυτόματα με την εισαγωγή των παρακάτω παραμέτρων:
 1. Αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων (0-28)
 2. Αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων (0-28)
 3. ΤΚΕ (0-100 mm/h)
 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

Διαθέσιμος στην ιστοσελίδα:

<https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>

Πίνακας 2

Κατηγοροποίηση ενεργότητας νόσου (με βάση τον δείκτη DAS28-ΤΚΕ)

Με βάση το δείκτη DAS28-ΤΚΕ, η νόσος κατηγοροποιείται ότι βρίσκεται σε:

	2.6	3.2	5.1
Ύφεση	Χαμηλή ενεργότητα νόσου	Μέτρια ενεργότητα νόσου	Υψηλή ενεργότητα νόσου

Πίνακας 3

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- Ρευματοειδής παράγοντας (RF) ή anti-CCP +
- Διαβρώσεις αρθρώσεων άκρων χεριών ή ποδών (απλές ακτινογραφίες)
- Υψηλή ενεργότητα νόσου (DAS28-TKE > 5.1)

Πίνακας 4

Ορισμός πλήρους ύφεσης κατά ACR/EULAR

Ορισμός 1

1. Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων ≤ 1 (0-28) **και**
2. Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων ≤ 1 (0-28) **και**
3. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (≤ 1 mg/dL) **και**
4. Συνολική γνώμη του ασθενούς ≤ 1 (κλίμακα 0-10)

ή

Ορισμός 2

Δείκτης Ενεργότητας SDAI ≤ 3.3

SDAI (Simplified Disease Activity Index) = Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων (0-28) + αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων (0-28) + CRP (mg/dL) + συνολική γνώμη ασθενούς (κλίμακα 0-10) + συνολική γνώμη ιατρού (κλίμακα 0-10)

Πίνακας 5

Συνιστώμενες δόσεις βιολογικών παραγόντων (bDMARDs)

- **Abatacept (ABA)** < 60 Kg: 500 mg, ≥60-≤100 Kg: 750 mg, > 100 Kg: 1000 mg ενδοφλεβίως (IV) κάθε 4 εβδομάδες ή 125 mg υποδορίως (SC) κάθε εβδομάδα
- **Adalimumab (ADA)** 40 mg SC κάθε 2 εβδομάδες
- **Anakinra (ANA)** 100 mg SC καθημερινά
- **Certolizumab Pegol (CZP)** 400 mg SC τις εβδομάδες 0, 2 και 4 (φόρτιση) και ακολούθως 200 mg SC κάθε 2 εβδομάδες ή σε καλή κλινική ανταπόκριση, μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά σε δόση 400 mg κάθε 4 εβδομάδες
- **Etanercept (ETN)** 50 mg SC κάθε εβδομάδα
- **Golimumab (GOL)** Σωματικό βάρος (ΣΒ) < 100 Kg: 50 mg SC κάθε μήνα
ΣΒ > 100 Kg: Ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν επαρκή κλινική ανταπόκριση μετά από 3 ή 4 δόσεις με 50 mg SC κάθε εβδομάδα, μπορεί να αυξήσουν τη δόση σε 100 mg μία φορά το μήνα.
- **Infliximab (INFL)** 3 mg/Kg IV τις εβδομάδες 0, 2 και 6 (φόρτιση) και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες. Σε ανεπαρκή ανταπόκριση μετά την αρχική φόρτιση, μπορεί είτε να αυξηθεί η δόση έως 7.5 mg/Kg (κάθε 8 εβδομάδες) ή να ελαττωθεί το μεσοδιάστημα σε 4 εβδομάδες (στη δόση των 3 mg/Kg)
- **Sarilumab (SAR)*** 200 mg SC κάθε 2 εβδομάδες ή 150 mg SC κάθε 2 εβδομάδες σε περιπτώσεις θρομβοπενίας, λευκοπενίας ή αύξησης ηπατικών ενζύμων
- **Tocilizumab (TCZ)** 8 mg/Kg (έως 800 mg) IV κάθε 4 εβδομάδες ή 162 mg SC κάθε εβδομάδα
- **Rituximab (RTX)** 1000 mg IV τις ημέρες 0 και 15 για το 1^ο κύκλο
Επανάληψη κύκλων κάθε 6 μήνες

Τα αντίστοιχα εγκεκριμένα βιομοειδή χορηγούνται με την ίδια δόση με το πρωτότυπο bDMARD.

* **Φάρμακα εγκεκριμένα από τον EMA**

Πίνακας 6

Συνιστώμενες δόσεις αναστολέων JAK

- **Baricitinib (BAR)*** 4 mg pos 1 φορά την ημέρα ή
2 mg pos 1 φορά την ημέρα, σε ειδικές ομάδες ασθενών:
 - ηλικία \geq 75 χρ
 - κάθαρση κρεατινίνης: 30-60 ml/min
 - κατά τη διάρκεια σταδιακής μείωσης της δόσης σε ασθενείς σε ύφεση

- **Tofacitinib (TOFA)*** 5 mg pos 2 φορές την ημέρα ή
5 mg pos 1 φορά την ημέρα σε ειδικές ομάδες ασθενών:
 - κάθαρση κρεατινίνης: <30 ml/min
 - ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία/Child-Pugh B
 - ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (π.χ. κετοконаζόλη, φλουκοναζόλη)

* Φάρμακα εγκεκριμένα από τον EMA

