



## ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ  
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

**ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	5
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	6
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ.....	7
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	7
ΒΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	8
ΒΗΜΑ 1.....	8
ΒΗΜΑ 2.....	9
ΒΗΜΑ 3.....	10
ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ.....	12
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΔΕΙΚΤΗΣ DAS28 – ΤΚΕ.....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΚΑΤΗΓΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ.....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΛΗΡΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ ΚΑΤΑ ACR/EULAR.....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ (bDMARDs).....	15
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ JAK.....	16
ΣΧΗΜΑ 1: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΡΑ.....	17
ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	18

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**Βασιλόπουλος Δημήτριος (Συντονιστής).** Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Β' Παν. Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας και Επαγγελματικής Ένωσης Ρευματολόγων Ελλάδος (Ε.Ρ.Ε-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.)

**Ασλανίδης Σπύρος.** Ρευματολόγος, Δ/ντής ΕΣΥ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

**Νίκας Σπύρος,** Ρευματολόγος, Μέλος ΔΣ Ε.Ρ.Ε-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.

**Πατρίκος Δήμος,** Ρευματολόγος, Δ/ντής Ρευματολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιάς

**Σφηκάκης Πέτρος,** Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας και Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Δ/ντής Α' Παν. Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝ «Λαϊκό»

**ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ**

**Θηραίος Ελευθέριος.** Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

**Μήτρου Παναγιώτα,** MD,PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**Ποδηματάς Ιωάννης.** Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Κακούτη Φωτεινή**

**Λεγάντη Μαρία**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,  
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και  
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Οι φλεγμονώδεις αρθρίτιδες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) και οι σπονδυλαρθρίτιδες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΞΣΠΑ), είναι χρόνιες παθήσεις που προσβάλλουν περίπου το 1.5% του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα και συνοδεύονται από συχνή ανάπτυξη μόνιμων αναπηρίων και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Η εισαγωγή στην κλινική πράξη την τελευταία 20ετία καινοτόμων (βιολογικών και άλλων) θεραπειών έχει αλλάξει το θεραπευτικό τοπίο στην αντιμετώπιση αυτών των, μέχρι σήμερα θεωρούμενων, ανιάτων παθήσεων. Η χορήγηση τους έχει συνοδευτεί από σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών, αναστολή της εξέλιξης των μόνιμων βλαβών και μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των παθήσεων αυτών.

Η συνεχιζόμενη αύξηση του αριθμού των θεραπευτικών επιλογών για καθεμία από αυτές τις παθήσεις δημιούργησε διεθνώς την ανάγκη ανάπτυξης και εφαρμογής θεραπευτικών πρωτοκόλλων με βάση ισχυρά επιστημονικά δεδομένα από καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες καθώς και από δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής. Στα πλαίσια αυτά ήδη από το 2004, η Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία και Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος (Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.) δημοσιεύει επικαιροποιημένες συστάσεις για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και των σπονδυλαρθρίτιδων (2004, 2009, 2012). Οι τελευταίες συστάσεις (2012) αποτέλεσαν τη βάση των αντίστοιχων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για αυτές τις παθήσεις που έχουν ενσωματωθεί στο ηλεκτρονικό σύστημα συνταγογράφησης.

Η «Επιτροπή Παρακολούθησης και Επικαιροποίησης των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Ρευματολογικών Πρωτοκόλλων» της ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ ανέλαβε πρόσφατα, μετά από πρόσκληση του Υπουργείου Υγείας και απόφαση του ΔΣ της Εταιρείας, την επικαιροποίηση των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων για την ΡΑ, ΨΑ και ΑΞΣΠΑ. Τα επικαιροποιημένα αυτά πρωτόκολλα είναι πλήρως εναρμονισμένα με τις Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες και Συστάσεις και προσαρμοσμένα στην σύγχρονη Ελληνική πραγματικότητα.

Στόχος των Θεραπευτικών αυτών Πρωτοκόλλων είναι η βασισμένη σε ενδείξεις, εναρμονισμένη, ορθή θεραπευτική στρατηγική αντιμετώπισης αυτών των παθήσεων με τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Η σωστή εφαρμογή τους αναμένεται να συμβάλλει στην περαιτέρω βελτίωση της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας στους Έλληνες ρευματοπαθείς με μείωση του κόστους και την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Βασιλόπουλος Δημήτριος**

Ρευματολόγος

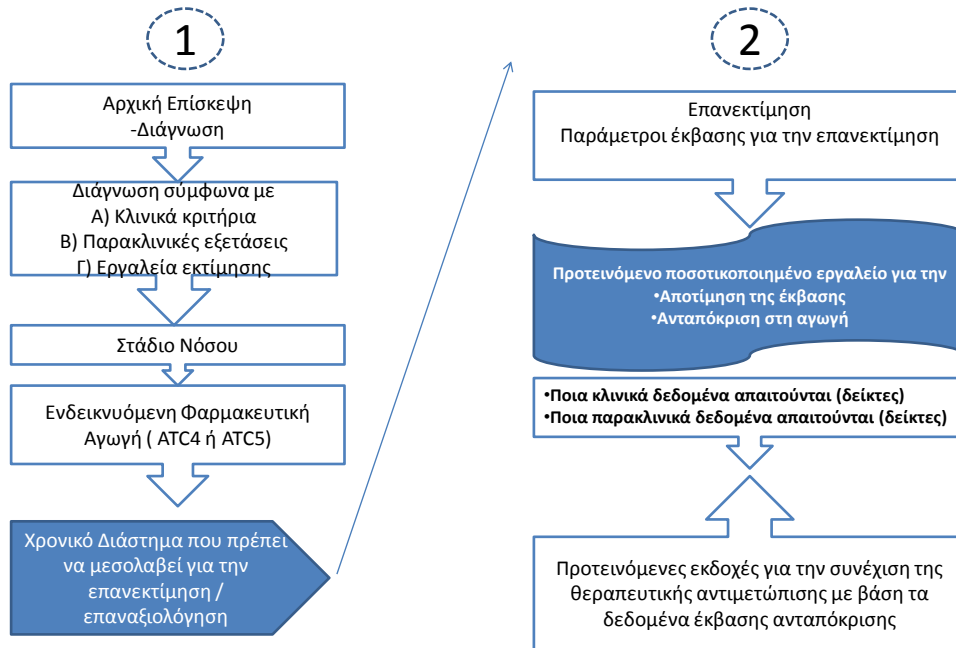
Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Αντιπρόεδρος Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.

Συντονιστής Ομάδας Εργασίας

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

## ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



## 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.

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

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 – TKE, (Παράρτημα, Πίνακας 1).
4. Στόχοι της θεραπευτικής αγωγής είναι η **ύφεση (DAS28-TKE < 2.6)** ή, αν αυτό δεν είναι εφικτό, η **χαμηλή ενεργότητα (DAS28-TKE < 3.2)** της νόσου.
5. 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).
6. Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής εκτιμάται **3-6 μήνες** μετά την έναρξη ή την τροποποίηση της.
7. **Κριτήριο αλλαγής ή διακοπής της θεραπείας** αποτελεί η αδυναμία επίτευξης χαμηλής ενεργότητας νόσου με παραμονή **DAS28-TKE > 3.2**.
8. 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<sup>η</sup> 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<sup>η</sup> επιλογή).

Γ. Σε αντένδειξη χορήγησης ή δυσανεξίας/τοξικότητας της MTX και λεφλουνομίδης, 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  $\leq 7.5$  mg/ημέρα) για μικρό χρονικό διάστημα (έως 6 μήνες).

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

#### A. Βιολογικά DMARDs (bDMARDs)

**Αναστολείς Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων (Anti-Tumor Necrosis Factor - 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. Αναστολέα Janus Kinase (JAK)\*

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

α. **Μονοθεραπεία με 2<sup>ο</sup> csDMARD** (MTX, LEF, SSZ, HCQ) ή

β. **Συνδυασμός csDMARDs**

**B. Παρουσίας  $\geq 1$  δυσμενών προγνωστικών παραγόντων**

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

**A. 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 βιομοιειδές**

ή

**B. Αναστολέας JAK\***

*Baricitinib*

*Tofacitinib*

ή

**Γ. Rituximab:** Μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:

- Δεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή

- Απομυελινωτικής νόσου ή

- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

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

**A. 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. Αναστολέα JAK\***  
*Baricitinib*  
*Tofacitinib*  
 ή

**Γ. Rituximab:** Μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:  
 - Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή  
 - Απομυελινωτικής νόσου ή  
 - Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

### ΒΗΜΑ 3

1. Επί: αποτυχίας  $\geq 2$  ή συνδυασμού csDMARDs, χορηγείται:

**A. 1<sup>ο</sup> 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 JAK\***  
*Baricitinib*  
*Tofacitinib*  
 ή

**Γ. Rituximab:** Μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:  
 - Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή  
 - Απομυελινωτικής νόσου ή  
 - Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

2. Επί: αποτυχίας του 1<sup>ου</sup> bDMARD, γίνεται:

**A. Αλλαγή σε 2<sup>ο</sup> 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

**B. Αναστολέα JAK\***

*Baricitinib*  
*Tofacitinib*

3. Επί: αποτυχίας **αναστολέα JAK\***, 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. Σε ασθενείς με αντένδειξη, δυσανεξία ή τοξικότητα στα csDMARDs, ενδείκνυται η χορήγηση ως μονοθεραπεία των βιολογικών παραγόντων (anti-TNFs: Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, anti-IL6: Sarilumab, Tocilizumab) ή των αντίστοιχων εγκεκριμένων βιομοειδών και των αναστολέων JAK (Baricitinib, Tofacitinib). Περισσότερα δεδομένα αποτελεσματικότητας υπάρχουν για τους αναστολείς IL-6 και JAK.
3. Μεταξύ των bDMARDs, το Anakinra φαίνεται να υστερεί σε αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα υπόλοιπα bDMARDs (anti-TNFs και μη-anti-TNFs).
4. Σε αποτυχία του πρωτότυπου bDMARD δεν συνιστάται η αλλαγή στο αντίστοιχο βιομοειδές (και αντιστρόφως).
5. 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

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

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Πίνακας 1: Δείκτης DAS28 – ΤΚΕ

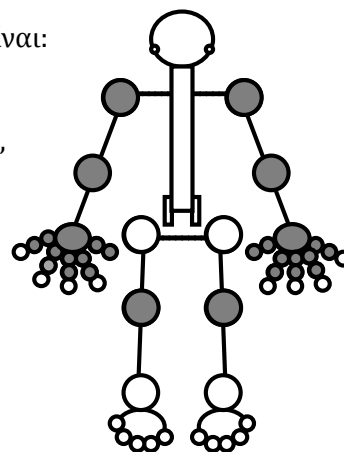
- Ο δείκτης **DAS28-ΤΚΕ (0-9.4)** είναι ένας καθιερωμένος και εύχρηστος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

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:



### Πίνακας 3: Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- Ρευματοειδής παράγοντας (RF) ή anti-CCP +
- Διαβρώσεις αρθρώσεων άκρων χειρών 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  $\leq 1$  (0-28) **και**
2. Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων  $\leq 1$  (0-28) **και**
3. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)  $\leq 1$  mg/dL **και**
4. Συνολική γνώμη του ασθενούς  $\leq 1$  (κλίμακα 0-10 cm)

ή

**Δείκτης Ενεργότητας SDAI  $\leq 3.3$**

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

#### Ορισμός 2

1. Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων  $\leq 1$  (0-28) **και**
2. Αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων  $\leq 1$  (0-28) **και**
3. Συνολική γνώμη του ασθενούς  $\leq 1$  (κλίμακα 0-10 cm)

ή

**Δείκτης Ενεργότητας CDAI  $\leq 2.8$**

**CDAI (Clinical Disease Activity Index)** = Αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων (0-28) + αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων (0-28) + συνολική γνώμη ασθενούς (κλίμακα 0-10 cm) + συνολική γνώμη ιατρού (κλίμακα 0-10 cm)

## 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 μήνα, 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<sup>ο</sup> κύκλο  
Επανάληψη κύκλων κάθε 6 μήνες

Τα αντίστοιχα εγκεκριμένα βιοομοειδή 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

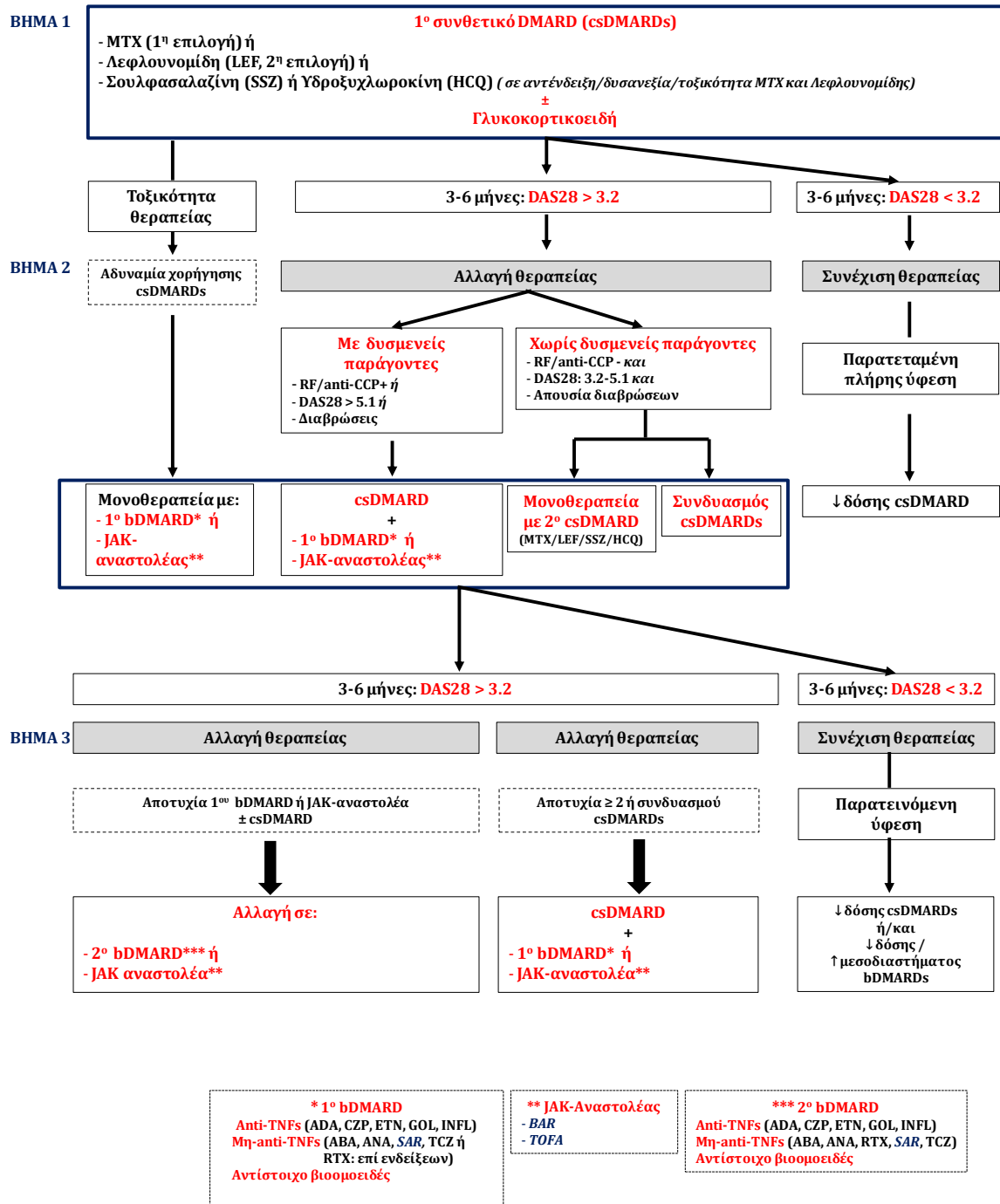
5 mg pos 1 φορά την ημέρα σε ειδικές ομάδες ασθενών:

- κάθαρση κρεατινίνης:  $<30$  ml/min
- ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία/Child-Pugh B
- ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (π.χ. κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη)

\* Φάρμακα εγκεκριμένα από τον EMA



Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση θεραπευτικού πρωτοκόλλου RA



## 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 σπονδυλαρθρίτιδες. *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.