



Ιοί ηπατίτιδας Β και C και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Περίληψη

Η εισαγωγή των σύγχρονων θεραπευτικών φαρμακευτικών μεθόδων για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), έχει αναδείξει την ανάγκη ελέγχου των ασθενών για την ύπαρξη τυχόν αφανών λοιμώξεων. Ειδικότερα, καθώς είναι γνωστή η ύπαρξη ασυμπτωματικής λοίμωξης από τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C, έχει γίνει αντιληπτή η ανάγκη ανίχνευσης τυχόν ασυμπτωματικής λοίμωξης από τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C σε ασθενείς με ΡΑ πριν από τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων. Οι ασθενείς με ασυμπτωματική λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση αντιικών φαρμάκων πριν ή ταυτόχρονα από τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων. Μετά τη θεραπεία με αντιικούς παράγοντες, η χορήγηση βιολογικών παραγόντων είναι ασφαλής στους ασθενείς με ασυμπτωματική λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Οι ασθενείς με ασυμπτωματική χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C μπορεί να λάβουν βιολογικούς παράγοντες με ασφάλεια, καθώς υπάρχουν στοιχεία ότι μπορεί να βελτιώσουν και την ηπατική βλάβη. Ασθενείς με ιαθείσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C θετικά αντισώματα έναντι του ιού και αρνητικό RNA του ιού μπορεί να εμφανίσουν αναζωπύρωση της λοίμωξης μετά χορήγηση βιολογικού παράγοντα.

Λέξεις ευρετηρίου

ρευματοειδής αρθρίτιδα, ιογενής ηπατίτιδα, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, βιολογικοί παράγοντες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εισαγωγή των σύγχρονων θεραπευτικών φαρμακευτικών μεθόδων για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), έχει δημιουργήσει νέους κινδύνους και έχει εισαγάγει νέες ανάγκες για έλεγχο των ασθενών με ΡΑ πριν τη χορήγηση των νέων αυτών φαρμάκων για προϋπάρχοντα ή συνυπάρχοντα λανθάνοντα λοιμώδη νοσήματα^{1,2}. Ειδικότερα, είναι γνωστό ότι στην Ελλάδα αλλά και σε άλλες χώρες της λεκάνης της Μεσογείου αλλά και της Ασίας, επιπολάζουν οι ιοί της ηπατίτιδας Β και της ηπατίτιδας C. Ο ιός της ηπατίτιδας Β και της ηπατίτιδας C μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση οξείας ηπατίτιδας στους ασθενείς, μπορεί όμως και να παραμένει μετά εμφανή ή αφανή λοίμωξη στον οργανισμό υπό τη μορφή ασυμπτωματικής λοίμωξης ή φορείας, υπάρχει σε περίπου 5% του συνολικού πληθυσμού στην Ελλάδα, ενώ ο ιός της ηπατίτιδας C σε περίπου 2%. Η ανάγκη χορήγησης των βιολογικών παραγόντων στη ΡΑ δημιουργεί αφενός με την ανάγκη της γνώσης α) των κινδύνων αναζωπύρωσης τυχόν αφανούς λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή της ηπατίτιδας C μετά από τη χορήγηση βιολογικού παράγοντα, β) του τρόπου ελέγχου των ασθενών που είναι υποψήφιοι για τη χορήγηση βιολογικού παράγοντα για την αντιμετώπιση της ΡΑ για την ανίχνευση τυχόν υπάρχουσας λανθάνουσας λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β ή της ηπατίτιδας C και γ) την ανάγκη θεραπείας τυχόν υπάρχουσας λανθάνουσας ή χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή της ηπατίτιδας C.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η ηπατίτιδα Β είναι λοιμώδης νόσος του ήπατος που προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας Β και προσβάλλει τον άνθρωπο³⁻⁷. Η νόσος έχει προκαλέσει επιδημίες σε μέρη της Ασίας και της Αφρικής και είναι ενδημική στην Κίνα. Περίπου 1/3 του πληθυσμού της γης έχει προσβλη-

θεί από τον ιό σε κάποιο χρονικό σημείο της ζωής του, συμπεριλαμβανομένων 350 εκατομμυρίων που είναι χρόνιοι φορείς του ιού.

Ο ιός μεταδίδεται με έκθεση σε μολυσμένο αίμα ή σωματικά υγρά όπως σπέρμα ή κολπικά υγρά, ενώ ιικό DNA έχει ανιχνευθεί στο σίελο, τα δάκρυα και τα ούρα χρόνιων φορέων. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι η εργασία σε χώρους παροχής ιατρικής περίθαλψης, οι μεταγγίσεις, η αιμοδιύλιση, ο βελονισμός, η διενέργεια tattoo, τα μακρινά ταξίδια και η παραμονή σε ίδρυμα. Ωστόσο, οι ιοί της ηπατίτιδας Β δεν είναι δυνατόν να μεταδοθούν με την επαφή με τα χέρια, τη χρήση κοινών σκευών εστίασης, τα φιλιά, το αγκάλιασμα, το βήχα, το πτέρνισμα ή το θηλασμό.

Η οξεία λοίμωξη προκαλεί φλεγμονή του ήπατος, εμέτους, ίκτερο και σπάνια θάνατο. Η χρόνια λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει κίρρωση και καρκίνο του ήπατος. Η νόσος προλαμβάνεται με τον εμβολιασμό. Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ένας ιός με κυκλικό DNA. Ο ιός αναπαράγεται μέσω RNA με τη συμβολή της αναστροφής μεταγραφάσης (reverse transcriptase). Η αναπαραγωγή του ιού λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, αλλά ο ιός διασπείρεται στο αίμα όπου ιικές πρωτεΐνες και αντισώματα έναντι αυτών ανιχνεύονται στους ανθρώπους που έχουν μολυνθεί. Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι 50 ως 100 φορές πιο μολυσματικός από τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV).

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Η ηπατίτιδα C είναι λοιμώδης νόσος που προσβάλλει κυρίως το ήπαρ και προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)⁸⁻¹⁶. Η λοίμωξη συχνά είναι ασυμπτωματική, αλλά η χρόνια λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος⁹, που γενικά γίνεται αντιληπτή μετά από πολλά χρόνια. Σε μερικές περιπτώσεις οι ασθενείς με κίρρωση θα εμφανίσουν ηπατική ανεπάρκεια, καρκίνο του ήπατος ή απειλητικούς για τη ζωή κίρρους του οισοφάγου ή και του στομάχου. Ο ιός HCV διασπείρεται κυρίως με επαφή με αίμα που σχετίζεται με χρήση ενδοφλεβίως χορηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών, με ανεπαρκώς αποστειρωμένα ιατρικά εργαλεία και με μεταγγίσεις αίματος. Υπολογίζεται ότι παγκοσμίως 130-170 εκατομμύρια άνθρωποι είναι μολυσμένοι με τον ιό της ηπατίτιδας C. Ο ιός της ηπατίτιδας C μολύνει μόνο τον άνθρωπο και το χιμπατζή.

Ο ιός της ηπατίτιδας C παραμένει στο ήπαρ σε περίπου 85% των ασθενών που μολύνονται. Η επιμένουσα λοίμωξη μπορεί να αντιμετωπιστεί φαρμακευτικά^{12,14-16}.

Η κύρια μορφή θεραπείας είναι ο συνδυασμός peginterferon με ribavirin είτε με προσθήκη boceprevir ή telaprevir σε μερικές περιπτώσεις¹². Συνολικά, 50-80% των ασθενών που λαμβάνουν τη φαρμακευτική αυτή θεραπεία ιώνται. Αυτοί που εμφανίζουν κίρρωση ή καρκίνο του ήπατος μπορεί να χρειασθούν μεταμόσχευση ήπατος. Η ηπατίτιδα C είναι η κύρια αιτία μεταμόσχευσης ήπατος, αν και ο ιός συνήθως υποτροπιάζει μετά τη μεταμόσχευση. Δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας C.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η RA είναι χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος αυτοάνοσης αιτιολογίας¹⁷⁻²². Είναι πολυσυστηματική νόσος που προσβάλλει όλα τα συστήματα οργάνων. Το κύριο όργανο που προσβάλλει η νόσος είναι οι αρθρώσεις που φέρουν ορογόνο υμένα. Η διεργασία της νόσου προκαλεί υπερπλασία των κυττάρων του ορογόνου υμένα, υπερβολική ποσότητα υγρού, φλεγμονώδη αντίδραση στον ορογόνο υμένα και τελικά την εμφάνιση του πόνου. Η νόσος οδηγεί συχνά σε καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και αγκύλωση των αρθρώσεων. Η RA προσβάλλει 0.5-1% του πληθυσμού. Η επίπτωσή της είναι περίπου 3/10.000/έτος. Οι γυναίκες προσβάλλονται 3 φορές συχνότερα από τους άνδρες. Η εισβολή της νόσου παρατηρείται συνηθέστερα μεταξύ των 40 και 50 ετών, αλλά μπορεί να προσβληθούν άνθρωποι οιασδήποτε ηλικίας.

Η RA είναι αυτοάνοση νόσος. Οι αιτίες της παραμένουν ακόμη άγνωστες. Στη νόσο παρατηρείται παθολογική αλληλεπίδραση μεταξύ των T και B κυττάρων, κατά την οποία αντιγόνα παρουσιάζονται από τα B κύτταρα στα T κύτταρα μέσω HLA-DR προκαλώντας τη βοήθεια των T κυττάρων και την επακόλουθη παραγωγή των ρευματοειδών παραγόντων και των αντισωμάτων έναντι κιτρυλλιωμένων πεπτιδίων²³⁻²⁷. Κατόπιν επάγεται φλεγμονή είτε μέσω παραγώγων των B κυττάρων είτε μέσω παραγώγων των T κυττάρων διεγείροντας την απελευθέρωση TNF-α και άλλων κυτταροκινών. Η διεργασία μπορεί να διευκολύνεται από την επίδραση του καπνίσματος στην κιτρυλλίωση αλλά η στοχαστική επιδημιολογία υποδεικνύει ότι το βήμα που καθορίζει το ρυθμό στη γένεση της νόσου σε προδιατεθειμένα άτομα μπορεί να είναι ενδογενής τυχαία διεργασία στην άνοση απόκριση καθεαυτή. Τέτοια ενδογενής στοχαστική διεργασία μπορεί να είναι ο ανασυνδυασμός και η μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα των T κυττάρων ή των ανοσοσφαιρινών.

Αμφότερα τα T και τα B κύτταρα είναι ουσιώδη για τη

νόσο. Ίσως οι παράγοντες που δίνουν το έναυσμα και προκαλούν τη διαιώνιση της φλεγμονής είναι τα ανοσοσυμπλέγματα, με αντισώματα που έχουν παραχθεί αλλού από πλασματοκύτταρα. Ο TNF-α κατέχει κυρίαρχη θέση²⁶, αλλά και άλλες κυτταροκίνες φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής στη ΡΑ. Ο αποκλεισμός του TNF-α δεν ωφελεί όλους τους ασθενείς ή όλα τα όργανα, καθώς η πνευμονική νόσος και τα οζίδια μπορεί να επιδεινώνονται. Ο αποκλεισμός της ιντερλευκίνης-1, της ιντερλευκίνης-15 και της ιντερλευκίνης-16 μπορεί να έχουν επωφέλη αποτελέσματα ενώ σημαντικός μπορεί να είναι και ο αποκλεισμός της ιντερλευκίνης-17. Τα σύγχρονα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα στοχεύουν αυτούς τους διαμεσολαβητές. Όταν η φλεγμονώδης αντίδραση εγκατασταθεί, ο ορογόνος υμένας παχύνεται, ο χόνδρος και το υποκείμενο οστό αρχίζουν να διαβρώνονται και εμφανίζεται η αρθρική καταστροφή.

Δεν υπάρχει γνωστή αιτιολογική θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά πολλές μορφές αντιμετώπισης μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα ή/και να τροποποιήσουν τη διεργασία της νόσου^{28,29}. Συστάσεις του Αμερικανικού Ρευματολογικού Κολλεγίου(ACR) που εκδόθηκαν το 2008²⁸, ακολούθησαν μια τάση για την εφαρμογή πρώιμης, επιθετικής θεραπείας στη ΡΑ. Ο σκοπός της θεραπείας είναι διπλός, η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η πρόληψη της αρθρικής καταστροφής και του τελικού αποτελέσματος, της αναπηρίας, που εμφανίζεται αν η νόσος αφεθεί χωρίς έλεγχο²⁹. Οι δύο αυτοί σκοποί μπορεί να μη συμπίπτουν πάντοτε. Τα αναλγητικά μπορεί να επιτυγχάνουν τον πρώτο σκοπό, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στο δεύτερο σκοπό. Για τον λόγο αυτό το ACR συνιστά να αντιμετωπίζεται η ΡΑ γενικά με τη χορήγηση τουλάχιστον ενός τροποποιητικού της νόσου φαρμάκου, στο οποίο προστίθενται άλλα φάρμακα ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου, την ενεργότητά της και προγνωστικούς παράγοντες²⁸.

Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΡΑ είναι τα κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις, τα τροποποιητικά της νόσου και οι βιολογικοί παράγοντες³⁰⁻³⁷. Ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων είναι χρήσιμος για τον έλεγχο της νόσου. Η χρήση των βιολογικών παραγόντων, έχει ανοίξει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες και φαίνεται ότι μπορεί να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της νόσου. Στους βιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι αντι-TNF-α παράγοντες infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, ο αναστολέας του υποδοχέα της ιντερ-

λευκίνης 1 anakinra, το rituximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 αντιγόνου στα Β λεμφοκύτταρα, ο αναστολέας της συνδιέγερσης των Τ λεμφοκυττάρων abatacept, και ο αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 tocilizumab³⁸⁻⁴⁶. Τα φάρμακα αυτά δεν είναι μόνο αποτελεσματικά στον έλεγχο των σημείων και συμπτωμάτων της ΡΑ σε πολλούς ασθενείς, αλλά έχει αποδειχθεί ότι καθυστερούν το ρυθμό των οστικών καταστροφών και βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές τους περιλαμβάνεται ο δυνητικός αυξημένος κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις, ο κίνδυνος αναζωπύρωσης λανθανουσών λοιμώξεων και ο κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασμάτων^{1,2}.

Οι βιολογικοί παράγοντες φαίνεται ότι είναι φάρμακα σχετικά ασφαλή, καθώς δεν φαίνεται να έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές των μέχρι σήμερα διαθέσιμων νοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν παράγοντες ή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να αναζωπυρώνουν βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις^{1,2}. Ειδικότερα, όσον αφορά την ηπατίτιδα η ύπαρξη φορέας του ιού της ηπατίτιδας ή η ύπαρξη λανθάνουσας χρόνιας ηπατίτιδας δημιουργεί το ερώτημα της ασφάλειας για τους ασθενείς με ΡΑ όσο αφορά τη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων.

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η χορήγηση των βιολογικών παραγόντων αποτέλεσε επανάσταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΡΑ. Οι ασθενείς περιέρχονται σε ύφεση και είναι πιθανό ότι θα αλλάξει και η φυσική πορεία της νόσου. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά είναι ισχυροί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Ανέκυψε λοιπόν το πρόβλημα της αναζωπύρωσης χρόνιων αφανών λοιμώξεων στους ασθενείς. Ειδικότερα, επειδή οι ιοί της ηπατίτιδας Β και C μπορεί να σχετίζονται με χρόνια σιωπηλή αφανή λοίμωξη ή χρόνια ηπατίτιδα και επειδή οι ιοί της ηπατίτιδας ενδημούν στις χώρες της Ασίας αλλά και επιπολάζουν στις χώρες της μεσογείου όπως η χώρα μας, τίθεται το πρόβλημα της αντιμετώπισης των ασθενών με αφανή λοίμωξη από τους ιούς της ηπατίτιδας ή χρόνια ιογενή ηπατίτιδα που χρειάζεται να λάβουν κάποιο βιολογικό παράγοντα για την αντιμετώπιση της ΡΑ^{2,47}.

Α. Ηπατίτιδα Β και βιολογικοί παράγοντες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια της χορήγησης αντι-TNF-α βιολογικού παράγοντα εκτιμήθηκε σε ασθενείς με ΡΑ ή σπονδυ-

λαρθροπάθεια και ταυτόχρονη χρόνια ηπατίτιδα Β ή C σε μελέτη φακέλων 480 ασθενών⁴⁸. Βρέθηκαν 6 περιπτώσεις με χρόνια ηπατίτιδα και ΡΑ ή σπονδυλαρθροπάθεια. Δύο ασθενείς είχαν ΡΑ και χρόνια ηπατίτιδα Β, ένας είχε σπονδυλαρθροπάθεια και χρόνια ηπατίτιδα Β και τρεις είχαν ΡΑ και χρόνια ηπατίτιδα C. Πέντε ασθενείς είχαν λάβει etanercept και ένας infliximab, δύο είχαν λάβει adalimumab μετά από ανεπιτυχή χορήγηση etanercept. Ασθενείς με ταυτόχρονη χρόνια ηπατίτιδα Β έλαβαν επίσης lamivudine. Σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των τρανσαμινασών ή του ιικού φορτίου. Φαίνεται ότι η χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας, μαζί με lamivudine, όταν υπάρχει ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, μπορεί να είναι ασφαλής.

Σε μεταανάλυση μελετήθηκε η επίδραση της θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και λανθάνουσα λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β⁴⁹. Συνολικά 468 ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που ήταν HBsAg αρνητικοί αλλά θετικοί για το αντι-HBc αντίσωμα καταγράφηκαν σε 9 μελέτες. Ενεργοποίηση της λανθάνουσας λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β μετά χορήγηση αντι-TNF βιολογικού παράγοντα παρατηρήθηκε σε 8 (1.7%) ασθενείς. Από τους ασθενείς 7 είχαν ΡΑ και 1 είχε ψωριασική αρθρίτιδα. Σε 7 ασθενείς είχε χορηγηθεί etanercept και σε 1 adalimumab. DNA του ιού HBV είχε ανιχνευθεί σε 7 από τους 8 ασθενείς. Από τους 8 ασθενείς 6 ασθενείς έλαβαν αντιική θεραπεία με lamivudine σε 2 περιπτώσεις και entecavir σε 4 και η έκβαση ήταν καλή σε όλες τις περιπτώσεις.

Σε εργασία μελετήθηκε η αναζωπύρωση της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας Β HBV σε 88 ασθενείς με ΡΑ που ελάμβαναν αντι-TNFα θεραπεία⁵⁰. Στο σύνολο των 88 ασθενών με ΡΑ 18 ήταν θετικοί για το HBsAg. Μεταξύ των ασθενών που ήταν HBsAg θετικοί και έλαβαν αντι-TNFα θεραπεία 10 έλαβαν αντιική θεραπεία με lamivudine. Σε αυτούς το ιικό φορτίο και τα επίπεδα των τρανσαμινασών ελαττώθηκαν. Μεταξύ των 8 ασθενών με HBsAg θετικό που δεν έλαβαν αντιική θεραπεία 5 (62.5%) εμφάνισαν αναζωπύρωση της λοίμωξης με τον ιό HBV καθώς το ιικό φορτίο αυξήθηκε μετά τη θεραπεία με αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες. Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση αντιικής θεραπείας ελάττωσε το ιικό φορτίο. Μεταξύ 12 ασθενών που ήταν αρνητικοί και για το HBsAg και για το HBsAb 4 είχαν ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και 1 εμφάνισε αναζωπύρωση της λοίμωξης από τον ιό HBV μετά τη χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας. Φαίνεται ότι σε ασθενείς

με λανθάνουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β η χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας, μπορεί να οδηγήσει σε αναζωπύρωση της λοίμωξης την οποία προλαμβάνει η αντιική θεραπεία.

Οι Doubrawa et al (2012)⁵¹ ανακοίνωσαν επίσης την περίπτωση ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα Β που έλαβε infliximab και ταυτόχρονα αντιική θεραπεία με lamivudine και tenofovir και δεν εμφάνισε αναζωπύρωση της λοίμωξης από τον ιό HBV. Έχει αναφερθεί η αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β μετά τη χορήγηση abatacept⁵². Έχει αναφερθεί η περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε αναζωπύρωση ηπατίτιδας Β μετά τη χορήγηση infliximab και θεραπεύτηκε με lamivudine, χορηγήθηκε δε κατόπιν tocilizumab μαζί με lamivudine χωρίς πρόβλημα και η ΡΑ αντιμετωπίστηκε επιτυχώς⁵³. Έχει αναφερθεί επίσης η περίπτωση ασθενούς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που εμφάνισε αναζωπύρωση ηπατίτιδας Β μετά τη χορήγηση βιολογικού παράγοντα, αλλά αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τη χορήγηση αντιικής θεραπείας⁵⁴.

Σε πρόσφατη εργασία μελετήθηκε αναδρομικά η επίδραση της abatacept σε ασθενείς με ΡΑ και λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β⁵⁵. Μεταξύ 8 ασθενών οι 4 που έλαβαν ταυτόχρονα abatacept και αντιική θεραπεία δεν παρουσίασαν αναζωπύρωση της λοίμωξης και παρουσίασαν βελτίωση της ΡΑ, ενώ οι 4 που δεν έλαβαν αντιική θεραπεία παρουσίασαν αναζωπύρωση της ηπατίτιδας Β ενώ η ενεργότητα της ΡΑ δεν βελτιώθηκε.

Σε μελέτη που αναφέρεται στο πρόβλημα της αναζωπύρωσης της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β μετά τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με ΡΑ από την Ιαπωνία⁵⁶, φαίνεται ότι ο χρόνος μεταξύ της χορήγησης της βιολογικής θεραπείας και της αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β είναι περισσότερο από 1 έτος, ότι στην αναζωπύρωση μπορεί να συμβάλει και η χορήγηση των συμβατικών DMARDs, ότι η χορήγηση αντιικής θεραπείας πριν ή ταυτόχρονα με το βιολογικό παράγοντα μπορεί να προλάβει την αναζωπύρωση και ότι μπορεί να είναι χρήσιμος ο εμβολιασμός των ασθενών έναντι της ηπατίτιδας Β πριν από τη χορήγηση του βιολογικού παράγοντα, αν και το θέμα του εμβολιασμού χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Σε οδηγίες που αναφέρονται σχετικά με το πρόβλημα αυτό από την Ιταλία, αναφέρεται ότι σε φορείς του HBsAg που πρόκειται να λάβουν αντι-TNF θεραπεία, είτε αντι-HBV θεραπεία είτε προφυλακτική χορήγηση αντιικών φαρμάκων είναι απαραίτητη για την πρόληψη

της αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας⁵⁷. Για ασθενείς που είναι αρνητικοί για το HBsAg και αντι-HBs, αλλά θετικοί για αντι-HBc χρειάζεται μόνο προσεκτική παρακολούθηση εφόσον λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες.

Σε αναδρομική μελέτη ανασκοπήθηκαν 49 περιπτώσεων ασθενών με PA και αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα φορέων HBsAg που έλαβαν αντι-TNFα θεραπεία⁵⁸. Από τους 49 ασθενείς 20 έλαβαν προφυλακτική αντιική θεραπεία μαζί με την αντι-TNFα θεραπεία, ενώ 29 αρχικά δεν έλαβαν αντιική θεραπεία αλλά αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τις απόψεις του θεράποντα και 2 εξ αυτών εμφάνισαν αναζωπύρωση της λοίμωξης από τον ιό HBV εντός έτους από τη χορήγηση της αντι-TNFα θεραπείας. Στην ομάδα που έλαβε αντιική θεραπεία 1 ασθενής εμφάνισε αναζωπύρωση της λοίμωξης από τον ιό HBV οφειλόμενη σε μετάλλαξη της DNA πολυμεράσης του ιού που προκλήθηκε από τη lamivudine.

Έτσι προκύπτει το ερώτημα του εμβολιασμού έναντι της ηπατίτιδας Β για ασθενείς με PA που λαμβάνουν βιολογική θεραπεία⁵⁹. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι η νόσος αλλά και η προηγούμενη ή και τρέχουσα θεραπεία συνοδεύεται από διαταραγμένη απόκριση στον εμβολιασμό λόγω του διαταραγμένου ανοσοποιητικού συστήματος.

Σε ανασκόπηση από την Πορτογαλία δίδονται οδηγίες για τον έλεγχο για ηπατίτιδα Β των ασθενών με PA που πρόκειται να λάβουν βιολογική θεραπεία⁶⁰. Σύμφωνα με την ανασκόπηση αυτή, ο έλεγχος και η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα που πρόκειται να χορηγηθεί και ανάλογα με το στάδιο της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, δηλαδή ανάλογα με το εάν ο ασθενής έχει χρόνια ηπατίτιδα Β, είναι ανενεργός φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β ή έχει λανθάνουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Οι συγγραφείς αυτοί προτείνουν έλεγχο όλων των ασθενών που πάσχουν από ρευματικά νοσήματα και πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία με ορολογικές δοκιμασίες για το HbsAg, αντι-HBsAb και αντι-HBcAb. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (HBsAg θετικοί, HBV DNA \geq 2000 IU/ml, αυξημένη τρανσαμινάση SGOT) θα πρέπει να αρχίσουν αντιική θεραπεία. Ανενεργοί φορείς (HbsAg θετικοί, HBV DNA < 2000 IU/ml, φυσιολογικές τρανσαμινάσες) που πρόκειται να λάβουν ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, θα πρέπει να λάβουν προφυλακτική αντιική θεραπεία για την πρόληψη αναζωπύρωσης της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Η προφυλακτική αυτή αντιική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει 2 ως 4 εβδομάδες πριν από τη χορήγηση

της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας και θα πρέπει να συνεχίζεται επί 6 ως 12 μήνες μετά τη διακοπή της. Προτείνεται η χρήση αρχικά entecavir ή tenofovir. Σε ανενεργούς φορείς που πρόκειται να λάβουν μη ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία και σε ασθενείς που είναι HbsAg αρνητικοί, αντι-HBcAb θετικοί συνιστάται παρακολούθηση με τη μέτρηση των τρανσαμινάσων και των επιπέδων HBV DNA ανά 6μηνο.

Οι Vassilopoulos et al (2010)⁶¹ μελέτησαν ασθενείς με ρευματικό νόσημα και λοίμωξη από τον HBV που έλαβαν αντι-TNF θεραπεία. Στους ασθενείς με ιαθείσα λοίμωξη από τον HBV δεν παρατηρήθηκε αναζωπύρωση της νόσου, οι τίτλοι των αντι-HBs αντισωμάτων ελαττώθηκαν στους εμβολιασμένους, ενώ 1 ασθενής που έλαβε lamivudine και etanercept εμφάνισε αναζωπύρωση της λοίμωξης λόγω εμφάνισης μεταλλαγμένου στελέχους του ιού HBV που ήταν ανθεκτικό στη lamivudine.

Οι Τρόντζας και συν (2009)⁶² και Αθανασίου και συν (2009)⁶³ μελέτησαν τον επιπολασμό της ηπατίτιδας Β και ηπατίτιδας C σε ασθενείς με PA στην Ελλάδα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι και η συμβατική θεραπεία με DMARDs⁶⁴ μπορεί να συνοδεύεται από την αναζωπύρωση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε ασθενεί με θετικό HbsAg και ασθενείς με αρνητικό HBsAg και θετικό αντι-HBc, ιδιαίτερα όταν αυτοί λαμβάνουν και κορτικοστεροειδή. Έχει επίσης αναφερθεί η αναζωπύρωση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β μετά τη χορήγηση μικρής δόσης κορτικοστεροειδών σε ασθενή με PA⁶⁵ και μετά χορήγηση μεθοτρεξάτης⁶⁶.

Β. Ηπατίτιδα C και βιολογικοί παράγοντες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η παρουσία λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C HCV σε ασθενή με PA περιορίζει κάπως με τις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της PA^{67,68}. Τα NSAIDs και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν. Η υδροξυκλωροκίνη και η σουλφασαλαζίνη μπορεί να χρησιμοποιηθούν όταν η ηπατική νόσος είναι ήπια. Η κυκλοσπορίνη είναι ασφαλής σε λοίμωξη με τον ιό HCV και μπορεί να έχει αντιική επίδραση. Οι αναστολείς του TNF μπορεί να ελαττώσουν την ηπατική βλάβη και θεωρούνται ασφαλείς εκτός από τις περιπτώσεις που η ηπατική νόσος είναι PCR αρνητική για τον ιό HCV. Η rituximab θεωρείται ασφαλής σε ασθενείς με PA και χρόνια HCV λοίμωξη, αλλά πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση της εφαρμογής πλάσμαφαίρεσης πριν από τη χορήγηση της rituximab για την αντιμετώπιση

της κρουσφαιριναίμιας σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους κρουσφαιρινών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σε ασθενείς με RA και χρόνια ασυμπτωματική λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β HBV χρειάζεται προσοχή πριν από τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων, επειδή τα φάρμακα αυτά επηρεάζουν την άνοση απόκριση και μπορεί να προκαλέσουν αναζωπύρωση της νόσου σε μερικές περιπτώσεις. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς με RA πριν από τη χορήγηση βιολογικού παράγοντα πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη ασυμπτωματικής λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Εάν είναι θετικοί μπορεί να χορηγηθεί βιολογικός παράγοντας αλλά είτε πριν είτε ταυτόχρονα πρέπει να εφαρμοστεί αντιική θεραπεία για τον HBV. Ο εμβολιασμός των ασθενών με RA που δεν έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας Β και πρόκειται να λάβουν βιολογική θεραπεία συζητείται, καθώς μπορεί μεν να είναι ωφέλιμος αλλά η ανταπόκριση των ασθενών με RA στον εμβολιασμό μπορεί να επηρεαστεί από τη διαταραχή του ανοσοποιητικού που παρατηρείται στη RA.

Σε ασθενείς με χρόνια ασυμπτωματική λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C HCV μπορεί να χορηγηθούν βιολογικοί παράγοντες με ασφάλεια, καθώς έχει αναφερθεί ότι μπορεί να βελτιώσουν και την ηπατική βλάβη. Ωστόσο, σε ασθενείς με ιαθείσα ηπατίτιδα C, που έχουν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι της ηπατίτιδας C και αρνητικό RNA του ιού HCV, μπορεί να παρατηρηθεί αναζωπύρωση της λοίμωξης από τον HCV και η χορήγηση του βιολογικού παράγοντα δεν θεωρείται ασφαλής.

abstract

Hepatitis B and C virus and rheumatoid arthritis

P. ATHANASIOU

Rheumatology Clinic,
General Hospital Thessaloniki "Agios Pavlos"

The introduction of modern pharmaceutical therapeutic methods in the management of rheumatoid arthritis (RA) has made apparent the need for screening patients for latent infections. Specifically, as the presence of

latent infection from hepatitis B and C viruses has become known, the need for screening RA patients before the administration of biological agents for latent asymptomatic infection from hepatitis B or C has become apparent. Patients with asymptomatic infection from hepatitis B virus should be managed by the administration of antiviral agents before or simultaneously with biological agents. The administration of biological agents is safe in patients with latent hepatitis B virus infection after antiviral therapy. In patients with latent chronic hepatitis C infection biological agents may be safely administered as there is evidence showing that they may improve liver disease. Patients with resolved hepatitis C virus infection, positive antibodies to hepatitis C virus and negative hepatitis C virus RNA may present with hepatitis C reactivation after the administration of biological agents.

Keywords

rheumatoid arthritis, viral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, biological agents

Βιβλιογραφία

1. Harboe E, Damås JK, Omdal R, Frøland SS, Sjørusen H. Risk of infection through use of selective immunomodulating drugs for rheumatoid arthritis. Tidsskr Nor Laegeforen 2012; 132:1867-71.
2. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, et al. Danish Society for Gastroenterology. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. Dan Med J 2012; 59:C4480.
3. Peppas D, Maini MK. Pathogenesis of hepatitis B virus infection and potential for new therapies. Br J Hosp Med (Lond) 2012;73:581-4.
4. Ishikawa T. Immunoregulation of hepatitis B virus infection--rationale and clinical application. Nagoya J Med Sci 2012;74:217-32.
5. Mulkay JP. Hepatitis B: screening and treatment. Rev Med Brux 2012; 33:215-22.
6. Grimm D, Heeg M, Thimme R. Hepatitis B virus: from immunobiology to immunotherapy. Clin Sci (Lond) 2013; 124:77-85.
7. Buti M, Homs M. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 6:413-21.
8. Sautto GA, Diotti RA, Clementi M. New therapeutic options for HCV infection in the monoclonal antibody era. New Microbiol 2012; 35:387-97.

9. Trifan A, Cojocariu C, Sfarti C, Singeap AM, Stanciu C. Non-invasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012; 116:135-8.
10. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joseph L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):558-66.
11. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:871401.
12. Katz LH, Goldvaser H, Gafter-Gvili A, Tur-Kaspa R. Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responder adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD008516.
13. Szabo SM, Bibby M, Yuan Y, Donato BM, Jiménez-Mendez R, Castañeda-Hernández G, et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Ann Hepatol* 2012;11:623-35.
14. Maghlaoui A. Challenges and issues in managing hepatitis C. *Nurs Times* 2012; 108: 18-20.
15. Hsu CS, Kao JH. Genomic variation-guided management in chronic hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6:497-506.
16. Grammatikos G, Vermehren J, Zeuzem S. Chronic hepatitis C: improved cure rates with new approved medications. *MMW Fortschr Med* 2012; O 154 Suppl 2:65-9; quiz 70.
17. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am. J. Med*. 2007, 120: 936-9.
18. Landré-Beauvais AJ. La goutte asthénique primitive (doctoral thesis). Paris. reproduced in Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine* 2001, 68: 130-43.
19. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis*. 2003, 62: 722-7.
20. Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science* 1988, 241: 1498-501.
21. Ferrell PB, Aitchison CT, Pearson GR, Tan EM. Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest*. 1981, 67: 681-7.
22. Alvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, de Miguel S, Jover JA, Rollin R, Loza E, et al. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1357-9.
23. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new?. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45: 379-85.
24. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007, 146:797-808.
25. Yang H, Rittner H, Weyand CM, Goronzy JJ. Aberrations in the primary T-cell receptor repertoire as a predisposition for synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Investig Med* 1999, 47: 236-245.
26. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF-alpha — a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1992, 31: 293-298.
27. Ospelt C, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Synovial activation in rheumatoid arthritis. *Front Biosci* 2004, 9: 2323-2334.
28. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyi J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 59: 762-84.
29. O'Dell J. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004, 350: 2591-602.
30. Hasler P. Biological therapies directed against cells in autoimmune disease. *Springer Semin Immunopathol* 2006, 27: 443-56.
31. Vital E, Emery P. Advances in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005, 72: 1002, 1004.
32. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002, 46: 2553-2563.
33. 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: 1094-1099.
34. Finckh A, Dehler S, Gabay C; SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 33-9.
35. Gerards AH, Landewé RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei Thé HS, Laan RF, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003, 62: 291-6.
36. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991, 30: 451-4.
37. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, Lems WF, Ifergan I, Scheper RJ, et al. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 2130-9.
38. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343: 1594-602.
39. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 1443-50.
40. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 35-45.
41. Thaler K, Chandiramani DV, Hansen RA, Gartlehner G. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. *Biologics* 2009, 3: 485-498.
42. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2010.
43. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Co-*

- chrane Database Syst Rev 2009, CD007277.
44. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijgens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 797-804.
 45. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 964-75.
 46. Nakashima Y, Kondo M, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2010, 20: 343-52.
 47. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51 Suppl 5:v38-47.
 48. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:1294-7.
 49. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 [Epub ahead of print]
 50. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011, 70:1719-25.
 51. Doubrawa E, Ricca RA, Malucelli TO, Pizzol VI, Barros DH, Paiva ES. Use of infliximab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:653-5.
 52. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J Hepatol* 2012; 56:1420-1.
 53. Tsuboi H, Tsujii A, Nampei A, Yoshihara H, Kawano K, Takeuchi E, et al. A patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab together with lamivudine prophylaxis after remission of infliximab-reactivated hepatitis B. *Mod Rheumatol* 2011, 21:701-5.
 54. Durmus O, Tekin L, Carli AB, Cakar E, Acar A, Ulcay A, et al. Hepatitis B virus reactivation in a Juvenile Rheumatoid arthritis patient under treatment and its successful management: a complicated case. *Rheumatol Int* 2011 [Epub ahead of print]
 55. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64:1265-8.
 56. Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Hepatol Res* 2012, 42:333-9.
 57. Viganà M, Degasperi E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12:193-207.
 58. Ryu HH, Lee EY, Shin K, Choi IA, Lee YJ, Yoo B, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF α agents: a retrospective analysis of 49 cases. *Clin Rheumatol* 2012; 31:931-6.
 59. Garrido López BC, Navarro Compain MV, Navarro Sarabia F. Vaccines and chemo-prophylaxis in rheumatoid arthritis: is a vaccine calendar necessary? *Reumatol Clin* 2011; 7:412-6.
 60. Nunes J, Marinho RT, Fonseca JE, Pereira da Silva JA, Velosa J. Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. *Orientations for clinical practice. Acta Reumatol Port* 2011, 36:110-8.
 61. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:1352-5.
 62. Τρόντζας Π, Καραμήτσιου Β, Αφαντενός Ν, Πισκοντάκη Ι, Τσιάκου Ε, Ρίζος Ι, et al. Ο επιπολασμός του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και το είδος της θεραπείας στους HbsAg (+) ασθενείς. *Ελληνική Ρευματολογία* 2009;(suppl):185.
 63. Αθανασίου Π, Λαγουδάκης Α, Λαμπρόπουλος Α, Ζέρβας Κ, Δελιτιτζάκη Δ, Κατσιανάκου Χ, et al. Ο επιπολασμός της ηπατίτιδας C σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και το είδος της αντιρρευματικής θεραπείας στους HCV(+) ασθενείς. *Ελληνική Ρευματολογία* 2009;(suppl): 181-182.
 64. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2012, 31:1169-75.
 65. Bae JH, Sohn JH, Lee HS, Park HS, Hyun YS, Kim TY, et al. A fatal case of hepatitis B virus (HBV) reactivation during long-term, very-low-dose steroid treatment in an inactive HBV carrier. *Clin Mol Hepatol* 2012, 18:225-8.
 66. Watanabe K, Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Nozaki A, Ishigat-subo Y. Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2012, 22:470-3.
 67. Joseph AM. Treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant chronic hepatitis C infection. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* 2012; 4:35-40.
 68. Giannitti C, Bellisai F, Ferri C, Galeazzi M. Treatment strategies for a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:579-87.

Επικαιροποίηση των συστάσεων της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλαρθρίτιδες (2012)

Περίληψη

Το Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών σε συνεργασία με την Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία (ΕΡΕ), αναγνωρίζοντας την ανάγκη ύπαρξης αρχών χρήσης των βιολογικών θεραπειών στην καθημερινή κλινική πράξη, δημοσίευσε τις συστάσεις για τη χρήση των θεραπειών αυτών το 2004. Οι αρχικές συστάσεις επικαιροποιήθηκαν το 2009. Δεδομένης της νέας γνώσης που δημιουργείται, κατά τη διάρκεια του πρόσφατου πανελληνίου Ρευματολογικού συνεδρίου έγινε η τελευταία επικαιροποίηση (Δεκέμβριος 2012).

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των φλεγμονωδών αρθρίτιδων από το 2009, σε ασθενείς με ενεργό νόσο παρά τη θεραπεία με μη βιολογικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDs). Το Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών λειτουργεί από το 2004, και μέχρι το 2011 έχει συλλέξει δεδομένα από 2200 περίπου ασθενείς (1297 με ρευματοειδή αρθρίτιδα). Συμμετέχουν 7 ρευματολογικές κλινικές (πανεπιστημιακές και του Ε.Σ.Υ.) από διαφορετικές περιοχές της Ελλάδας. Αναφορικά με τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), τα δεδομένα έναρξης από το Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών (άρθρο υπό δημοσίευση) δείχνουν ότι οι Έλληνες ασθενείς με RA που ξεκινούν θεραπεία με βιολογικό παράγοντα έχουν μακρά διάρκεια νόσου (Μ.Ο. 8 έτη) και έχουν αποτύχει σε πολλαπλά DMARDs (Μ.Ο. 2.4). Έχουν σημαντική ενεργότητα νόσου με Μ.Ο. δείκτη DAS28=5.6 (σοβαρή ενεργότητα: DAS28>5.1) και επίσης σημαντική έκπτωση λειτουργικής ικανότητας με Μ.Ο. δείκτη=HAQ 1 (σοβαρή έκπτωση λειτουργικότητας: HAQ>1), παρά την αγωγή με DMARDs και κορτικοειδή (57% των ασθενών). Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι οι Έλληνες ασθενείς με RA οι οποίοι λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες έχουν συγκρίσιμα χαρακτηριστικά νόσου (βαρύτητα και ενεργότητα) εκείνων από άλλες χώρες της Ευρώπης και τη Β. Αμερική¹⁻⁵.

Οι παρούσες συστάσεις αφορούν στους παρακάτω βιολογικούς παράγοντες:

1. Αναστολείς της δράσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών:
 - A. Anti-TNFα παράγοντες: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.
 - B. Ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-6 (tocilizumab).
 - Γ. Ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (anakinra).
2. Θεραπείες απαλοιφής Β-λεμφοκυττάρων (rituximab).
3. Αναστολέας της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων (abatacept).

Οι παρακάτω συστάσεις διαμορφώθηκαν σε ειδική ανοικτή συνεδρία των μελών της ΕΡΕ, μετά από συζήτηση-τροποποίηση επί των αρχικών προτάσεων. Διατυπώθηκαν 28 σημεία, ομα-

πίνακας 1. Δείκτης DAS28 (Disease Activity Score)

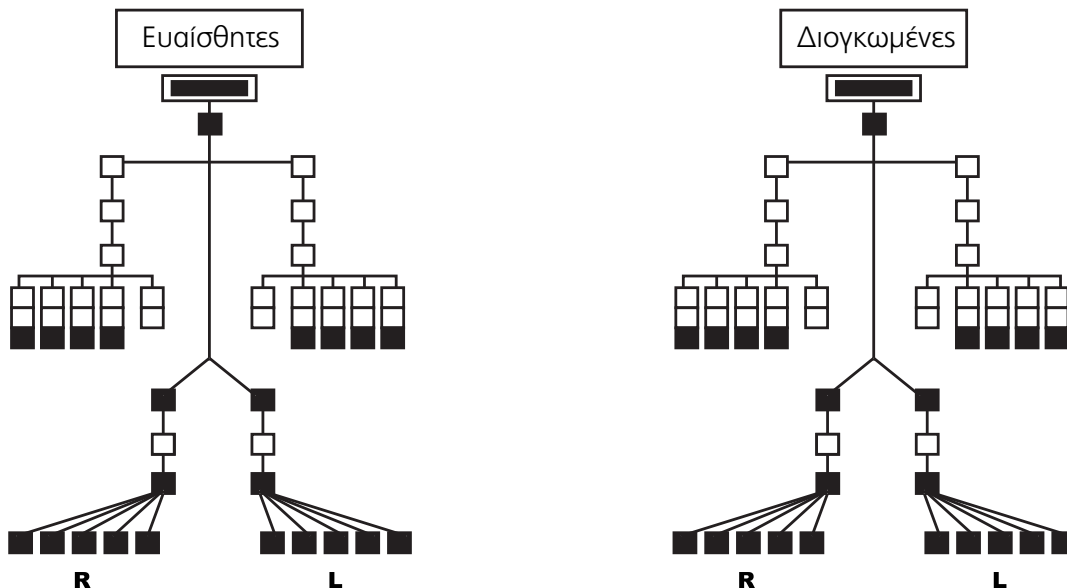
- Ο DAS28 είναι ένας καθιερωμένος και εύχρηστος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Υπολογίζεται από τις εξής 4 μεταβλητές:
 - αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων (28)
 - αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων (28)
 - ΤΚΕ
 - σφαιρική γνώμη του ασθενούς (κλίμακα 0-100)
- Οι 28 αρθρώσεις οι 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*:
 - >5.1: υψηλή ενεργότητα
 - >3.2 και ≤5.1: μέτρια ενεργότητα
 - ≤3.2: χαμηλή ενεργότητα
 - <2.6: ύφεση

* DAS28 >5.1: Όριο υψηλής ενεργότητας. Ενδεικτικά αντιστοιχεί σε:

- 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

 * DAS28 >3.2: Όριο μέτριας ενεργότητας. Ενδεικτικά Αντίστοιχεί σε:

- 3 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=10 και γνώμη ασθενούς=10.



δοποιημένα ανά νόσημα και ένα γενικό μέρος. Βασίζονται σε δεδομένα κλινικών μελετών, μελετών παρατήρησης, Αρχείων καταγραφής ασθενών, καθώς και σε συστάσεις (recommendations/ consensus) διαφόρων Αρχών για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων⁶⁻¹³. Αποσκοπούν στο να ορίσουν τα γενικά πλαίσια χρήσης των βιολογικών πα-

ραγόντων, ενσωματώνοντας τα δεδομένα κλινικών μελετών και τη γνώμη των ειδικών. Τελικός σκοπός είναι να περιοριστούν οι αδικαιολόγητες διαφορές στην κλινική πράξη, χωρίς να περιορίζεται η αυτονομία ούτε να υποκαθίσταται η κρίση του θεράποντος ιατρού, ο οποίος έχει και την τελική ευθύνη επιλογής.

Πίνακας 2. Όρια ενεργότητας νόσου που καθορίζουν την απόφαση για έναρξη αγωγής με βιολογικό παράγοντα ή την διακοπή της θεραπείας λόγω αστοχίας

- Όριο ενεργότητας ικανό για έναρξη θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες:
 - DAS28 >5.1 ή
 - DAS28 >3.2 ΚΑΙ παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (≥2)

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- Ρευματοειδής παράγοντας ή αντί-CCP
 - Διαβρώσεις σε άκρα χέρια ή πόδια σε απλή ακτινογραφία
 - HAQ>1
 - Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων
 - Εξωαρθρική νόσος
- Κριτήρια διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες λόγω ελλείψεως αποτελεσματικότητας.
 - Αδυναμία επίτευξης ύφεσης (DAS28<2.6) ή χαμηλής ενεργότητας νόσου (DAS28<3.2)

A.1. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (ΡΑ)

1. Οι εγκεκριμένοι **αντί-TNFα** παράγοντες για τη θεραπεία της ΡΑ είναι το adalimumab, το certolizumab, το etanercept, το golimumab και το infliximab.
2. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι:
 - Adalimumab: 40mg/2 εβδομάδες υποδορίως (sc)
 - Certolizumab: χορήγηση 400 mg τις εβδομάδες 0,2,4 και ακολούθως 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα sc
 - Etanercept: 50mg/εβδομάδα ή 25mg 2 φορές/εβδομάδα sc
 - Golimumab: 50mg άπαξ μηνιαίως sc
 - Infliximab: 3mg/kg στις εβδομάδες 0, 2, 6 (φόρτιση) και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες ενδοφλεβίως (IV). 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, σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης.
3. Προτείνεται οι αντί-TNFα παράγοντες να συνδυάζονται με DMARDs. Περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για την MTX.
4. Οι αντί-TNFα παράγοντες συνιστώνται για τη θεραπεία της εγκατεστημένης **ρευματοειδούς αρθρίτιδας** σε ασθενείς οι οποίοι έχουν:
 - I. Ενεργό νόσο
 - a. DAS28>5.1 ή
 - b. DAS28>3.2 **ΚΑΙ** ≥ 2 δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (βλέπε **Πίνακα 1** και **2**)
 - II. έχουν αποτύχει στη θεραπεία με:
 - a. ≥2 κλασσικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων ή
 - b. σε ≥1 DMARD παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (βλ. **Πίνακα 2**).
5. Η μεθοτρεξάτη ή η λεφλουνομίδη θα πρέπει να έχει οπωσδήποτε χρησιμοποιηθεί, εκτός και αν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.
6. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή των DMARDs θεωρείται θεραπεία διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών στις παρακάτω δόσεις - στόχους:
 - Μεθοτρεξάτη:** ≥ 15 mg/ εβδομάδα, με δόση στόχο 20-25mg/w, εφόσον είναι ανεκτό
 - Λεφλουνομίδη:** 20 mg/ημέρα
 - Σουλφασαλαζίνη:** 3 g/ημέρα
 - Υδροξυχλωροκίνη:** 400 mg/ημέρα
 - Κυκλοσπορίνη:** 3 mg/kg/ημέρα
7. Ασθενείς με **πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα** (διάρκεια συμπτωμάτων < 12 μήνες) οι οποίοι θα ξεκινήσουν για πρώτη φορά αγωγή συνιστάται να λάβουν κλασσικά DMARDs (μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, κυκλοσπορίνη).
8. Σε ασθενείς με **πρώιμη ΡΑ** οι οποίοι έχουν:
 - I. υψηλή ενεργότητα νόσου (DAS28>5.1, ή >6 αρθρώσεις με οίδημα και >6 με ευαισθησία) **ΚΑΙ**
 - II. ≥ 2/5 επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες (βλ. **Πίνακα 2**)
 μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός μη βιολογικών DMARDs ή συνδυασμός αντι-TNFα παράγοντα με MTX.
9. Μεταξύ των αντί-TNFα παραγόντων υπάρχουν επιμέρους διαφορές στην αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και τρόπο χορήγησης που πρέπει να συνεκτιμώνται κατά την επιλογή της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα των αντί-TNFα παραγόντων είναι μεγαλύτερη του anakinra.
10. Ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με DMARDs ή/και βιολογικούς παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται με

πίνακας 3. Κριτήρια της ASAS για τη διάγνωση της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας (Ann Rheum Dis 2009;68:777–783)

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΤΑΤΑΞΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΤΗΣ ASAS (ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ >3 ΜΗΝΕΣ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ <45 ΕΤΗ)

- Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά*
- ΚΑΙ**
- ≥ 1 χαρακτηριστικό ΣπΑ**

- ** ≥ 1 στοιχεία ΣπΑ
- Φλεγμονώδη οσφυαλγία
 - Αρθρίτιδα
 - Ενθεσίτιδα (Αχίλλειος)
 - Ραγοειδίτιδα
 - Δακτυλίτιδα
 - Ψωρίαση
 - Ν. Crohn's/Ελκ. Κολίτιδα
 - Απάντηση στα ΜΣΑΦ
 - Οικογ. Ιστορικό ΣπΑ
 - HLA-B27
 - Αυξημένη CRP

- HLA-B27
- ΚΑΙ**
- ≥ 2 χαρακτηριστικά για ΣπΑ**

- * Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά:
- MRI: ενεργός (οξεία) φλεγμονή, ενδεικτική ιερολαγονίτιδας σχετιζόμενη με ΣπΑ
- ή
- Σίγουρη (definite) ιερολαγονίτιδα σύμφωνα με τα κατά «New York» τροποποιημένα κριτήρια

αντικειμενικούς δείκτες ενεργότητας της νόσου κάθε 1-3 μήνες κατά την έναρξη της θεραπείας και κάθε 3-6 μήνες μετά την επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου. Οι δείκτες που μπορεί να εφαρμοστούν είναι:

- DAS28, SDAI, CDAI, (προτεινόμενοι)
- RAPID3
- αριθμό διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων
- HAQ

11. Η αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων αναμένεται στις πρώτες 16-24 εβδομάδες αγωγής. Τότε πρέπει να ποσοτικοποιείται και να λαμβάνεται θεραπευτική απόφαση.
12. Στόχος της αγωγής με DMARDs ή/και βιολογικούς παράγοντες είναι η επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου (βλ. Πίνακα 2). Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνεται αυτός ο στόχος συνιστάται αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής (σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες)
13. Επί αποτυχίας του πρώτου αντί-TNFa παράγοντα, θεωρούνται αποδεκτές πρακτικές η αλλαγή σε 2ο αντί-TNF ή σε abatacept ή rituximab ή tocilizumab.

B. Rituximab

14. Το rituximab προτείνεται σε συνδυασμό με MTX, για τη θεραπεία της ΡΑ ανθεκτικής σε μεθοτρεξάτη και ≥ 1 αντί-TNFa παράγοντα. Ως κριτήριο έναρξης αγωγής με

rituximab προτείνεται το κριτήριο αστοχίας των αντί-TNFa παραγόντων (Πίνακας 2).

15. Στις ακόλουθες περιπτώσεις με αντένδειξη χρήσης αντί-TNFa παράγοντα, το rituximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως 1η βιολογική θεραπεία (πριν τους αντί-TNFa παράγοντες):
 - Ιστορικό λεμφοϋπερπλαστικής νόσου
 - Ιστορικό νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου <5 έτη από τη διάγνωση
 - Απομυελινωτικής νόσου, οπτικής νευρίτιδας
16. Ασθενείς με αστοχία στον 1ο κύκλο θεραπείας με rituximab (4-6 μήνες) δεν ωφελούνται από επανάληψη 2ου κύκλου αγωγής

Γ. Abatacept

17. Το abatacept προτείνεται σε συνδυασμό με MTX, για τη θεραπεία της **εγκατεστημένης ρευματοειδούς αρθρίτιδας** σε ασθενείς οι οποίοι έχουν:
 - I. Ενεργό νόσο
 - a. DAS28>5.1 ή
 - b. DAS28>3.2 **ΚΑΙ** ≥ 2 δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (βλέπε Πίνακα 1 και 2)

ΚΑΙ

- II. έχουν αποτύχει στη θεραπεία με:
 - a. ≥ 2 κλασσικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών

πίνακας 4. Δείκτης ενεργότητας BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) .

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΜΕ ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΜΕ ΜΙΑ ΚΑΘΕΤΗ ΓΡΑΜΜΗ ΤΗΝ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΑΣ ΣΕ ΚΑΘΕ ΕΡΩΤΗΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΑΣ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο κόπωσης / εξάντλησης;

Καθόλου 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου στον αυχένα, ράχη ή στα ισχία;

Καθόλου 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου-οιδήματος στις άλλες αρθρώσεις εκτός του αυχένα-ράχης-ισχίων;

Καθόλου 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο δυσφορίας από περιοχές ευαίσθητες στο άγγιγμα ή στην πίεση;

Καθόλου 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πρωινής δυσκαμψίας από την στιγμή που ξυπνήσατε.

Καθόλου 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Πολύ σοβαρό

Πόση ώρα διαρκεί η πρωινή δυσκαμψία από την στιγμή που ξυπνήσατε;

0 ώρα 1/2 ώρα 1 ώρα 1 1/2 ώρα 2 ώρες ή περισσότερο

επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων **ή**

b. σε ≥ 1 DMARD παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (βλ. **Πίνακα 2**).

Δ. Tocilizumab

18. Το tocilizumab προτείνεται σε συνδυασμό με MTX, για τη θεραπεία της **εγκτεστημένης ρευματοειδούς αρθρίτιδας** σε ασθενείς οι οποίοι έχουν:

- I. Ενεργό νόσο
 - a. DAS28 >5.1 **ή**
 - b. DAS28 >3.2 **ΚΑΙ** ≥ 2 δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (βλέπε **Πίνακα 1** και **2**)

ΚΑΙ

- II. έχουν αποτύχει στη θεραπεία με:
 - a. ≥ 2 κλασικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων **ή**
 - b. σε ≥ 1 DMARD παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (βλ. **Πίνακα 2**).

19. Το tocilizumab μπορεί να χορηγείται και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με αντένδειξη ή τοξικότητα σε μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομιδίη.

Ε. Anakinra

20. Η αποτελεσματικότητα του anakinra όπως φαίνεται από τις κλινικές μελέτες και την κλινική πρακτική είναι μικρότερη συγκριτικά με τους αντί-TNFα παράγοντες και δεν προτείνεται ως ο πρώτος βιολογικός παράγοντας για ασθενείς με ενεργό PA και αποτυχία DMARDs.

Α.2. ΑΞΟΝΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

(σύμφωνα με τα κριτήρια ASAS¹³, **Πίνακας 3**)

21. Το adalimumab, το etanercept, το infliximab και το golimumab έχουν εγκριθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα DMARDs (MTX, SSA) για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού Αξονικής Σπονδυλαρθρίτιδας (**Πίνακας 3, 4** και **5**).

22. Το adalimumab έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της σοβαρής (**Πίνακας 5**) «μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένης αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας*».

* Μη ακτινολογικά επιβεβαιωμένη Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (ΜΑΚΕΣΠΑ): κριτήρια Αξονικής ΣΠΑ της ASAS (**Πίνακας 3**)¹³ με φυσιολογική απλή ακτινογραφία ιερολαγονίων.

23. Ως κριτήρια ενεργότητας νόσου και θεραπευτική αστοχία σε ΜΣΑΦ/DMARDs ικανά για την έναρξη αγωγής με αντί-TNFα παράγοντες προτείνονται (**Πίνακας 5**):

πίνακας 5. Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα: Κριτήρια επιλογής ασθενών για έναρξη θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες

ΩΣ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΣΤΟΧΙΑ ΣΕ ΜΣΑΦ/DMARDs ΙΚΑΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-TNFA ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΤΕΙΝΟΝΤΑΙ:

- Τιμή BASDAI > 4 (κλίμακα 0-10) ΚΑΙ σύμφωνη γνώμη του ειδικού (συνήθως ρευματολόγου) ΚΑΙ
- Θεραπευτική αστοχία σε ΜΣΑΦ/DMARDs η οποία ορίζεται ως εξής:
 1. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αποτύχει σε επαρκή θεραπευτική δοκιμή με ≥ 2 ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:
 - a. θεραπεία ≥ 1 μήνα συνολικά στις μέγιστες συνιστώμενες η ανεκτές δόσεις, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη
 - b. θεραπεία < 1 μήνα λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων.
 2. Στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία με 1 από τα 2:
 - a. Σουλφασαλαζίνη: επί 4 μήνες σε δόση 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση, ή < 4 μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων.
 - b. Μεθοτρεξάτη: $\geq 7,5$ mg/εβδομάδα επί ≥ 2 μήνες
 3. Στους ασθενείς με συμπτωματική ενθεσίτιδα θα πρέπει να έχουν αποτύχει ≥ 2 τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών (εάν δεν αντενδείκνυται).

πίνακας 6. Κριτήρια διακοπής θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες σε ΑΣ λόγω ελλείψεως αποτελεσματικότητας.

- Η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας γίνεται 12-16 εβδομάδες μετά την έναρξη αγωγής.
- Ως αναποτελεσματική θεωρείται η θεραπεία όταν η βελτίωση του BASDAI είναι < 50% ή < 2 μονάδων σε κλίμακα 0-10.

πίνακας 7. Ψωριασική αρθρίτιδα: Κριτήρια ενεργότητας νόσου για έναρξη θεραπείας με Αντί-TNFα παράγοντες:

1. Σε ασθενείς με περιφερική προσβολή πρέπει να υπάρχουν > 3 διογκωμένες και > 3 ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοκιμή με DMARDs, όπως αυτή αναφέρεται στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
2. Επί παρουσίας ιερολαγονίτιδας ή σπονδυλίτιδας ή ενθεσίτιδας, ακολουθούνται οι οδηγίες της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.

- Τιμή BASDAI > 4 (κλίμακα 0-10) ΚΑΙ σύμφωνη γνώμη του ειδικού (συνήθως ρευματολόγου)

ΚΑΙ

- Θεραπευτική αστοχία σε ΜΣΑΦ/DMARDs η οποία ορίζεται ως εξής:
 1. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αποτύχει σε επαρκή θεραπευτική δοκιμή με ≥ 2 ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:
 - a. θεραπεία ≥ 1 μήνα συνολικά στις μέγιστες συνιστώμενες η ανεκτές δόσεις, εκτός εάν υπάρχει

αντένδειξη

- b. θεραπεία < 1 μήνα λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων.

2. Στους ασθενείς με **περιφερική αρθρίτιδα** θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία με 1 από τα 2:

- a. Σουλφασαλαζίνη: επί 4 μήνες σε δόση 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση, ή < 4 μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων.

- b. Μεθοτρεξάτη: $\geq 7,5$ mg/εβδομάδα επί ≥ 2 μήνες

πίνακας 8. Κριτήρια διακοπής θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες σε ΨΑ λόγω ελλείψεως αποτελεσματικότητας.

1. Περιφερική αρθρίτιδα. Για την εκτίμηση της περιφερικής αρθρίτιδας προτείνεται ο δείκτης PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Ο δείκτης PsARC υπολογίζεται από τις εξής παραμέτρους:

1. γνώμη ασθενούς (0-5)
2. γνώμη ιατρού (0-5)
3. αριθμός των διογκωμένων αρθρώσεων
4. αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων

Κλινική απάντηση με βάση τον PsARC ορίζεται ως βελτίωση σε 2 από τις 4 εκτιμώμενες παραμέτρους (μια από τις οποίες πρέπει να είναι ο αριθμός των διογκωμένων ή ευαίσθητων αρθρώσεων) χωρίς επιδείνωση σε καμιά από αυτές. Στις παραμέτρους 1 και 2 βελτίωση είναι η ελάττωση κατά 1 και επιδείνωση η αύξηση κατά 1 σε κλίμακα (0-5). Στις παραμέτρους 3 & 4 βελτίωση είναι η μείωση κατά 30%.

2. Για τους ασθενείς με προεξάρχουσα αξονική προσβολή αναποτελεσματική εκτιμάται η απάντηση όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10.

3. Στους ασθενείς με **συμπτωματική ενθεσίτιδα** θα πρέπει να έχουν αποτύχει ≥ 2 τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών (εάν δεν αντενδείκνυνται).

24. Η απάντηση στην αγωγή πρέπει να εκτιμάται μετά τις 12 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας οπότε και πρέπει να ποσοτικοποιείται με αντικειμενικούς δείκτες (BASDAI, κλίμακα άλγους ή συνολικής κατάστασης κ.α.) (**Πίνακας 6**). Αναποτελεσματική εκτιμάται η απάντηση όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10.

A.3. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

25. Το adalimumab, το etanercept, το golimumab και το infliximab έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας.

26. Ως κριτήριο ενεργότητας της ψωριασικής αρθρίτιδας για έναρξη αγωγής με αντί-TNFa παράγοντες προτείνονται (**Πίνακας 7**):

- Σε ασθενείς με περιφερική προσβολή πρέπει να υπάρχουν >3 διογκωμένες και >3 ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοκιμή με DMARDs, όπως αυτή αναφέρεται στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Επί παρουσίας ιερολαγονίτιδας ή σπονδυλίτιδας ή ενθεσίτιδας, ακολουθούνται οι οδηγίες της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.

27. Τα κριτήρια διακοπής του βιολογικού παράγοντα λόγω αναποτελεσματικότητας βασίζονται στον δείκτη PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) και δίνονται στον **Πίνακα 8**.

Για τους ασθενείς με προεξάρχουσα αξονική προσβολή

αναποτελεσματική εκτιμάται η απάντηση όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10.

A.4. ΓΕΝΙΚΟ

28. Σε κάθε ασθενή πριν την έναρξη θεραπείας με βιολογικό παράγοντα πρέπει να γίνονται:

- **Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση** με:
 1. Λήψη ιστορικού,
 2. Απλή ακτινογραφία θώρακος
 3. Δερμοαντίδραση Mantoux (θετική ≥ 5 mm) ή/και δοκιμασίες απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ (IGRAs: QuantiFERON ή ELISPOT).
- **Έλεγχος για λοίμωξη από τον ιο της ηπατίτιδας Β** (HBsAg, antiHBs, antiHBc) και C (anti-HCV)
- **Εμβολιασμοί:** προ της έναρξης βιολογικού παράγοντα πρέπει να ολοκληρώνονται οι εμβολιασμοί για: ιό γρίπης, πνευμονιόκοκκο
- Ποσοτικός προσδιορισμός **ανοσοσφαιρινών** (Rituximab)

Βιβλιογραφία

1. 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(e241ae6e-e31e-f9af-5cb2-343d04204ee9):22-54.
2. Canhao H, Rodrigues AM, Mourao AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, et al. Comparative effectiveness and predictors of response

πίνακας 9. Δείκτης λειτουργικής ικανότητας (HAQ)

ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΚΑΛΥΤΕΡΑ ΤΗΝ ΣΥΝΗΘΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΣΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ:

Μπορείτε να:	Χωρίς ΚΑΜΙΑ δυσκολία (0)	Με ΜΙΚΡΗ δυσκολία (1)	Με ΜΕΓΑΛΗ δυσκολία (2)	ΑΝΙΚΑΝΟΣ να το κάνω (3)	Βαθμός δυσκολίας
- 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"/>	
- Περιπατήσετε 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:	
<ul style="list-style-type: none"> • Βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία: π.χ. αν 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: 1-0.25=φυσιολογική, 0.25-0.5=ήπια έκπτωση, 0.5-1=μέτρια έκπτωση, >1=σημαντική έκπτωση • Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: >0.22 					

to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Nov;51(11):2020-6.

- 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 May 15;61(5):560-8.
- 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 Sep;64(9):1274-9.
- 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 Jul;71(7):1134-42.
- 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 Apr;72 Suppl 2:ii2-34.
- 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 May;64(5):625-39.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujo-
- ux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):964-75.
- van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):905-8.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012 Jan;71(1):4-12.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum. 2012 Sep;64(9):2824-35.
- van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet. 2012 May 5;379(9827):1712-20.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):777-83.

Μονοθεραπεία με Βιολογικούς παράγοντες στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα: Όταν ο συνδυασμός με MTX/DMARDs δεν αποτελεί βέλτιστη επιλογή

Στην αντιμετώπιση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ) είναι κλασική πλέον γνώση ότι η MTX αποτελεί την θεραπευτική βάση ενώ οι βιολογικοί παράγοντες έχουν αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως σημαντική θεραπευτική επιλογή στις περιπτώσεις που η νόσος δεν ελέγχεται επαρκώς με τη MTX ή τα άλλα συνθετικά DMARDs. Σε κάθε περίπτωση, τελικός στόχος παραμένει η συνεχής προσπάθεια επίτευξης ύφεσης ή Χαμηλής Δραστηριότητας Νόσου (ΧΔΝ), όπως και οι σύγχρονες κατευθυντήριες συστάσεις επισημαίνουν¹.

Οι TNF αναστολείς ενίσχυσαν αυτήν την προσπάθεια κυρίως μέσα από την δράση τους στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης, επιτυγχάνουν δε το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα όταν συνδυάζονται με τη MTX, όπως έχει αποδειχθεί από πολλές κλινικές μελέτες² έως τώρα αλλά και έχει πλήρως υιοθετηθεί και στην κλινική πράξη.

Υπάρχουν όμως και ασθενείς στους οποίους η μονοθεραπεία με βιολογικό παράγοντα είναι η ενδεικνυόμενη θεραπευτική λύση. Ποιοί είναι αυτοί; Ασθενείς με ενεργό ΡΑ που χρήζουν θεραπείας με βιολογικό παράγοντα ή ήδη λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα με MTX, όμως η συνέχιση λήψης της MTX δεν είναι εφικτή ως αποτέλεσμα εμφάνισης δυσανεξίας ή αντενδείξεων ή ακόμα και λόγω φτωχής συμμόρφωσης. Σύμφωνα με αποτελέσματα ευρείας μετανάλυσης 110 μελετών, 35% των ασθενών διακόπτει τη MTX στα 5 έτη πριν ξεκινήσει βιολογικό παράγοντα λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών³ ενώ αντίστοιχα ποσοστά διακοπής φαίνεται να εμφανίζονται και σε συνδυασμό TNF αναστολέα με Λεφλουνομίδη⁴. Οι διεθνείς συστάσεις για τη χρήση της MTX στη ΡΑ έχουν επίσης αναδείξει τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως εμφάνιση ηπατικής νόσου ή παχυσαρκία, σακχαρώδους διαβήτη ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία⁵.

Διεθνώς, πολλά αρχεία βιολογικών παραγόντων όπως το Αμερικάνικο (CORRONA), αυτό του Ην. Βασιλείου (BSRBR), το Σουηδικό (ARTIS), το Γερμανικό (RABBIT), το Γαλλικό (AIR), εμφανίζουν ποσοστά χρήσης βιολογικών παραγόντων ως μονοθεραπεία άνω του 30%, δηλαδή 1 στους 3 ασθενείς που λαμβάνει βιολογικό παράγοντα, τον λαμβάνει ως μονοθεραπεία^{6,7,8,9,10}.

Στο Τμήμα Παθοφυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο πλαίσιο διεξαγωγής ευρείας αναδρομικής καταγραφής ασθενών με ΡΑ, επί 1.118 φακέλων ασθενών (875 γυναίκες και 243 άνδρες) καταγράφηκε ποσοστό 30,4% ασθενών να λαμβάνει βιολογικό παράγοντα (340 ασθενείς)¹¹ ενώ από τους ασθενείς σε βιολογικό παράγοντα,

το 23,5% των ασθενών αυτών ελάμβαναν το βιολογικό ως μονοθεραπεία (80 ασθενείς), δηλαδή ποσοστό που προσεγγίζει τις διεθνείς καταγραφές. Η διακοπή των DMARDs έγινε κυρίως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή αποτυχίας ενώ σε μικρότερο βαθμό λόγω επιθυμίας του ασθενούς ή λόγω ύφεσης της νόσου.

Η χρήση βιολογικού παράγοντα ως μονοθεραπεία στο πλαίσιο των σύγχρονων θεραπευτικών επιλογών, ενισχύεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης ADACTA, της μοναδικής συγκριτικής, διπλής τυφλής, τυχαιοποιημένης μελέτης σχεδιασμένης για την ανάδειξη υπεροχής μεταξύ δύο βιολογικών παραγόντων του Tocilizumab και του Adalimumab χορηγούμενων ως μονοθεραπεία¹². Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική υπεροχή του Tocilizumab στον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου (μέση μεταβολή του DAS 28) αλλά και στα ποσοστά ύφεσης και χαμηλής δραστηριότητας νόσου, όπου καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε όφελος του Tocilizumab. Η μελέτη ADACTA καθιερώνει για πρώτη φορά έναν βιολογικό παράγοντα ως την καλύτερη επιλογή για τους ασθενείς όπου ο συνδυασμός με MTX /DMARDs δεν αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή, ενώ παράλληλα αναδεικνύει τη βιολογική μονοθεραπεία ως evidence based θεραπευτική στρατηγική.

abstract

Monotherapy with biological in rheumatoid arthritis: when the combination with MTX/DMARDs is not an option

PANAYIOTIS VLACHOYANOPOULOS

Βιβλιογραφία

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G et al. for the T2T Expert Committee: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–637.
2. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor a and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology* 2007;46:1140–1147
3. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100–1104
4. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, von Hinueber U, tony HP, Dockhorn R et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor a inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856–1862.
5. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al.: Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086–1093.
6. Lee SJ, Chang H, Yazici Y, Greenberg JD, Kremer JM, Kavanaugh A. Utilization Trends of Tumor Necrosis Factor Inhibitors Among Patients with Rheumatoid Arthritis in a United States Observational Cohort Study. *J Rheumatol* 2009;36(8):1611-1617.
7. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, lund M, Symmons DP, Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583-589.
8. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, bertilsson L, Fertelius N et al. Time-depending increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-1344.
9. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low-results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66.
10. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries: *Rheumatology* 2011;50:222-229.
11. Lampropoulos C, et al Effectiveness and adverse reactions of long – term use of biologic agents in patients with Rheumatoid Arthritis : A retrospective study. Accepted as poster presentation in EULAR 2013, Madrid.
12. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013 Mar 18. pii: S0140-6736(13)60250.

Δ.ΚΑΣΙΜΟΣ¹ / Λ.ΚΟΥΤΣΟΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ¹ / Θ.ΓΕΩΡΓΑ² / Κ.ΚΟΥΤΣΟΓΙΑΝΝΗ³ / Η.ΨΩΜΑΣ⁴ / Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ⁵¹Ρευματολόγος, 401 ΓΣΝΑ, Ελληνική Εταιρεία Αντιρευματικού Αγώνα (ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.), ¹Ρευματολόγος Γ.Ν. Λαϊκό, Ελληνική Εταιρεία Αντιρευματικού Αγώνα (ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.), ²Πρόεδρος Δωδεκανησιακού Συλλόγου Αυτοάνοσων Νοσημάτων Αρθρίτιδας και Λύκου «Θάλεια»,³Πρόεδρος Συλλόγου Ρευματοπαθών Κρήτης, ⁴Πρόεδρος Συλλόγου Γονέων και Κηδεμόνων των Παιδιών με Χρόνιες Ρευματοπάθειες ⁵Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Πρόεδρος Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας και Επαγγελματικής Ένωσης Ρευματολόγων Ελλάδος (Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.)

Τα πρότυπα φροντίδας για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Περίληψη

Ο στόχος των προτύπων φροντίδας για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι να αναπτυχθούν, σε εθνικό επίπεδο, τα αποδεκτά μέτρα για την φροντίδα των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα, προκειμένου να αποκτήσουν καλύτερη ποιότητα περίθαλψης. Προτείνουν το ελάχιστο επίπεδο της φροντίδας για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα αφού ελήφθησαν υπόψη η βιβλιογραφία και εμπειρία. Προορίζονται να βοηθήσουν και να υποστηρίξουν το έργο των Ελλήνων ρευματολόγων προς όφελος των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λειτουργώντας ως μέρος της κλινικής διακυβέρνησης (Clinical governance) για κάθε ρευματολογικό τμήμα.

Λέξεις κλειδιά

Πρότυπα φροντίδας, ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το παρόν κείμενο προορίζεται να βοηθήσει και να υποστηρίξει το έργο των Ελλήνων ρευματολόγων προς όφελος των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Προτείνει το ελάχιστο επίπεδο της φροντίδας για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα αφού ελήφθησαν υπόψη η βιβλιογραφία και εμπειρία με σκοπούς:

1. Την έγκαιρη διάγνωση των ατόμων με ΡΑ.
2. Την ενδυνάμωση των ατόμων με ΡΑ ώστε να παραμένουν ενεργά μέλη της κοινωνίας.
3. Την ανάπτυξη αποτελεσματικής, αποδοτικής και τεκμηριωμένης κλινικής φροντίδας για τα άτομα με ΡΑ.

Τα πρότυπα φροντίδας των ατόμων με ΡΑ μπορεί να λειτουργήσουν:

1. ως η επίσημη καταγραφή των προτύπων περίθαλψης
2. ως μέρος της κλινικής διαδικασίας που μπορεί να ακολουθήσει οποιαδήποτε μονάδα ρευματολογίας του Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ), συμπεριλαμβανομένων ιατρών συμβεβλημένων με τον Ε.Ο.Π.Υ.Υ.

Τα πρότυπα φροντίδας των ατόμων με ΡΑ συζητήθηκαν κατά τη διάρκεια της 1ης Πανελλήνιας συνάντησης των συλλόγων για άτομα με αρθρίτιδα (12 Οκτωβρίου, Παγκόσμια ημέρα για την αρθρίτιδα) από επιτροπή στην οποία εκπροσωπούσαν οι οργανώσεις ασθενών της Ελληνικής Εταιρείας Αντιρευματικού Αγώνα (ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.), του Συλλόγου Ρευματοπαθών Κρήτης, του Συλλόγου Γονέων και Κηδεμόνων των Παιδιών με Χρόνιες Ρευματοπάθειες, του Δωδεκανησιακού Συλλόγου Αυτοάνοσων Νοσημάτων Αρθρίτιδας και Λύκου «Θάλεια», καθώς και η Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία και Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος (Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.).

Οι τίτλοι που χρησιμοποιούνται προέκυψαν μετά από συζητήσεις στο πλαίσιο της εν λόγω επιτροπής, ώστε να αντικατοπτρίζουν τα σημαντικά βήματα που αφορούν την παροχή φροντίδας για τα άτομα με ΡΑ.

ΣΤΟΧΟΣ

Ο στόχος είναι να αναπτυχθούν, σε εθνικό επίπεδο, τα αποδεκτά μέτρα για την φροντίδα των ατόμων με ΡΑ, προκειμένου να αποκτήσουν καλύτερη ποιότητα περίθαλψης στο πλαίσιο των διαθέσιμων πόρων σύμφωνα με τις συστάσεις του ευρωπαϊκού προγράμματος EUMUSC.net "Driving musculoskeletal health for Europe" και του Οργανισμού «Δεκαετία παθήσεων των οστών και των αρθρώσεων»¹.

Τα πρότυπα αφορούν τους ακόλουθους τομείς:

1. Μέτρα αποτελεσματικής, αποδοτικής και τεκμηριωμένης κλινικής φροντίδας για τα άτομα με ΡΑ.
2. Ειδικές κλινικές συνθήκες.
3. Οργάνωση των υπηρεσιών νοσοκομείων και ρευματολογικών μονάδων (κλινική-τμήμα).

1. Μέτρα αποτελεσματικής, αποδοτικής και τεκμηριωμένης κλινικής φροντίδας για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Πρότυπο 1: Η αναγνώριση των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η μονάδα ρευματολογίας θα πρέπει να δει-εξετάσει όλους τους ασθενείς με φλεγμονώδη αρθροπάθεια και με πιθανή διάγνωση ΡΑ εντός 8-12 εβδομάδων (δύο ή τριών μηνών) από την παραπομπή, την ημέρα αίτησης για εξέταση.^{2,3}

Παιδιά με φλεγμονώδη αρθροπάθεια πρέπει να εξετάζονται από παιδορευματολόγο σε διάστημα όχι μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων.⁴

Είναι απαραίτητο τα άτομα με πρώιμη ΡΑ να ελέγχονται για συνοσηρότητα, όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια, υπερλιπιδαιμία.

Πρότυπο 2: Η ενδυνάμωση των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Όλα τα άτομα με ΡΑ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν πλήρως στη διαχείριση της νόσου τους και να λάβουν ηγετικό ρόλο στη διεπιστημονική ομάδα. Αυτό πρέπει να περιλαμβάνει πρόσβαση σε προγράμματα αυτοδιαχείρισης με τη δημιουργία τοπικών ομάδων υποστήριξης που να παρέχουν τις κατάλληλες πληροφορίες για την διαχείριση της νόσου.

Η αυτοδιαχείριση πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι στόχος της δεν είναι μόνο ο έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου, μειώνοντας τον πόνο, την καταστροφή των αρθρώσεων και την αναπηρία της νόσου, αλλά και η

ψυχολογική, η κοινωνική επίπτωση της νόσου στην απασχόληση, στις εκπαιδευτικές ευκαιρίες, την οικογένεια, ώστε να παραμείνουν ενεργά μέλη της κοινωνίας.⁴⁻⁶

Πρότυπο 3: Η εξέταση των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα στο εξωτερικό ιατρείο

Για τα άτομα με ΡΑ, θα πρέπει να διατίθενται:

1. τριάντα λεπτά για την αρχική επισκεψή, εξέταση, αξιολόγηση,
2. δεκαπέντε λεπτά για τις μεταγενέστερες επισκέψεις.^{2,4,7,8}

Ο αριθμός των ασθενών την ημέρα πρέπει να μειώνεται κατά 25% σε περίπτωση που ειδικευόμενος ρευματολόγος στα πλαίσια της εκπαίδευσής του συμμετέχει στη λειτουργία του εξωτερικού ιατρείου.

Θα πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα όταν το άτομο με ΡΑ εξετάζεται από έναν ειδικευόμενο ρευματολόγο, εάν κρίνεται σκόπιμο, να συζητά τη «διαχείριση» του περιστατικού με τον ειδικό.

Πρότυπο 4: Η διεπιστημονική ομάδα

Όλα τα άτομα με ΡΑ θα πρέπει να έχουν πρόσβαση στη διεπιστημονική ομάδα ρευματολογίας.

Αυτή η ομάδα θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- ρευματολόγο
- παιδορευματολόγο
- παθολόγο
- παιδίατρο
- ορθοπαιδικό
- ειδικευόμενο ιατρό (ρευματολόγο και γενικό ιατρό)
- εξειδικευμένο/η νοσηλεύτη/τρια
- φυσίατρο ή φυσικοθεραπευτή
- ψυχολόγο
- εργοθεραπευτή
- διαιτολόγο
- φαρμακοποιό
- κοινωνικό λειτουργό.

Και άλλες ειδικότητες της ιατρικής εφόσον ζητηθεί από τον ρευματολόγο.

Όταν υπάρχει κλινική ένδειξη, η πρόσβαση σε ένα μέλος της διεπιστημονικής ομάδας πρέπει να είναι διαθέσιμη εντός 6 εβδομάδων από την παραπομπή.

Να δίνεται ενημερωτικό σημείωμα για τον ασθενή του παραπέμποντος ιατρού και αντίστροφα.

Πρότυπο 5: Η ετήσια ανασκόπηση-αξιολόγηση

Όλα τα άτομα με ΡΑ θα πρέπει να έχουν μια ετήσια εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου στην οποία

αξιολογούνται οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου, οι επιπτώσεις της νόσου στην ποιότητα ζωής, την απασχόληση, καθώς και το ποσοστό αναπηρίας (ιατρικός φάκελος του ασθενούς με ρευματική πάθηση).

Η ετήσια αξιολόγηση θα πρέπει να προσδιορίσει εκείνους τους παράγοντες που εάν συμβούν θα θέσουν το άτομο με ΡΑ σε κίνδυνο: π.χ. λοίμωξη, κάπνισμα, υπέρταση.

Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται μόνο από ειδικευμένο ρευματολόγο και ο ασθενής λαμβάνει αντίγραφο τού πορίσματος της εξέτασης.

Πρότυπο 6: Η συνταγογράφηση και η παρακολούθηση των θεραπειών που χρησιμοποιούνται για θεραπεία της ρευματοειδούς νόσου

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΡΑ αλλάζει με ταχείς ρυθμούς. Αναμένεται ότι με τη συνεχή έρευνα των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη διαχείριση της ΡΑ, η πορεία της νόσου θα αλλάξει ριζικά στο άμεσο μέλλον. Για να επιτευχθεί η βελτίωση της ποιότητας της ζωής, τα κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία πρέπει να είναι διαθέσιμα και να δείχνουν ότι η χρήση των βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο της νόσου είναι αποτελεσματική σε εκείνους από τους ασθενείς που έχουν προσδιοριστεί ότι έχουν επιθετική νόσο (αυξημένη ΤΚΕ, CRP, θετικό RF, anti-CCP, ακτινολογικές διαβρώσεις). Η συνταγογράφηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX II και των βιολογικών παραγόντων, θα πρέπει να ακολουθεί τα θεραπευτικά πρωτόκολλα του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) για την ΡΑ.

Η ρευματολογική μονάδα για να είναι να αποτελεσματική, πρέπει να είναι σε θέση:

- 1) Να αξιολογεί όλους τους ασθενείς που μπορεί να θεωρηθούν κατάλληλοι για βιολογική θεραπεία, όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα του ΕΟΦ.
- 2) Να συμμετέχει στο εθνικό αρχείο των ασθενών που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες.
- 3) Να παρακολουθεί την πρόσβαση στη θεραπεία και την κλινική ανταπόκριση στους βιολογικούς παράγοντες.
- 4) Να καταγράψει τις παρενέργειες της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες καθώς και των κλασικών νοσοτροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs), που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΡΑ.

Πρότυπο 7: Η πρόληψη της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή

Όλα τα άτομα με ΡΑ ηλικίας 65 ετών και άνω που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για διάστημα μεγαλύτερο των 12 εβδομάδων, θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της οστικής πυκνότητας του αριστερού ισχίου με DEXA και να λαμβάνουν αντι-οστεοπορωτική αγωγή, σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο του ΕΟΦ.

Άτομα με ΡΑ κάτω των 65 ετών (περιλαμβάνει και τα παιδιά), χωρίς ιστορικό κατάγματος, θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και του αριστερού ισχίου με DEXA για εκτίμηση-αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος από οστεοπόρωση.

Εάν σε άτομα με ΡΑ κάτω των 65 ετών, υπάρχει ιστορικό κατάγματος, θα πρέπει να λαμβάνουν αντι-οστεοπορωτική αγωγή.^{9,10}

Πρότυπο 8: Ο προληπτικός εμβολιασμός για γρίπη και πνευμονιόκοκκο

Το αντιγριπικό εμβόλιο (η σύστασή του αλλάζει από χρόνο σε χρόνο) χορηγείται κάθε χρόνο το φθινόπωρο.^{11,12} Η ανοσία διαρκεί για περίπου 1 έτος. Δεν απαιτείται επανεμβολιασμός εντός της ίδιας εμβολιαστικής περιόδου.

Το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου μπορεί να γίνει οποιαδήποτε εποχή του χρόνου. Επανεμβολιασμός συνιστάται έπειτα από περίπου 5 χρόνια. Το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου και το αντιγριπικό μπορούν να γίνουν συγχρόνως, το καθένα σε άλλο βραχίονα.

Πρότυπο 9: Η διαχείριση του πόνου και του άγχους

Σε όλα τα άτομα με ΡΑ θα πρέπει να δοθεί η ευκαιρία να συζητούν τρόπους διαχείρισης του πόνου και του άγχους. Οι συμβουλές της ομάδας διαχείρισης του πόνου και του άγχους θα πρέπει να καταγράφονται και να είναι διαθέσιμες.

Τα άτομα με ΡΑ θα πρέπει να κατανοήσουν τα οφέλη και τις παρενέργειες φαρμάκων όπως των αναλγητικών, των αντιφλεγμονωδών, αντικαταθλιπτικών.

Θα πρέπει, επίσης, να γνωρίζουν για τις εναλλακτικές τεχνικές της αποτελεσματικής διαχείρισης του πόνου, συμπεριλαμβανομένης της διαδερματικής νευρικής διέγερσης (TENS) και των ψυχοθεραπευτικών προσεγγίσεων.

Πρότυπο 10: Η συνεργασία με ορθοπαιδικούς

Τα άτομα με ΡΑ θα πρέπει να συμβουλευούνται ορθοπαιδικό με κλινικό ενδιαφέρον στη ΡΑ, όταν

έχουν σημαντική απώλεια του εύρους της κίνησης των αρθρώσεων, με αποτέλεσμα να έχουν σημαντικό περιορισμό των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής.

Σημειώνεται ότι δεν υπάρχει για τους ασθενείς με ΡΑ εξειδικευμένο ορθοπαιδικό κέντρο και κέντρο αποκατάστασης στα πλαίσια του ΕΣΥ.

2. Ειδικές κλινικές συνθήκες

Πρότυπο 11: Η φροντίδα των νεαρών ατόμων με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα / ρευματοειδή αρθρίτιδα

Όλοι οι νέοι με ΡΑ θα πρέπει να έχουν ομαλή μετάβαση από την φροντίδα της παιδιατρικής μονάδας ρευματολογίας σε αυτή των ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένων και των ορθοπαιδικών που έχουν εμπειρία στη φροντίδα των εφήβων και νεαρών ενηλίκων.

Πρότυπο 12: Η τεκνοποίηση για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Σε όλες τις γυναίκες με ΡΑ που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να προσφέρονται επαρκείς και κατάλληλες συμβουλές από ρευματολόγο και γυναικολόγο και να παρακολουθούνται τακτικά από αυτούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Στους άνδρες με ΡΑ που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν θα πρέπει να προσφέρονται οδηγίες-ενημέρωση σχετικά με την τοξικότητα των φαρμάκων.

3. Οργάνωση των υπηρεσιών νοσοκομείων και ρευματολογικών μονάδων

Πρότυπο 13: Η συμμετοχή των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα και των φροντιστών τους στην αξιολόγηση ρευματολογικής μονάδας

Τα άτομα με ΡΑ και οι φροντιστές τους (χρήστες του συστήματος) που επισκέπτονται τη ρευματολογική μονάδα, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν ενεργά στην ανάπτυξη, παρακολούθηση και αξιολόγηση των υπηρεσιών της.

Πρότυπο 14: Η πρόσβαση στις εγκαταστάσεις

Τα άτομα με ΡΑ και με αναπηρία πρέπει να έχουν πρόσβαση στις εγκαταστάσεις της πρωτοβάθμιας περίθαλψης ή στις νοσοκομειακές υπηρεσίες. Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες ειδικά σχεδιασμένες εγκαταστάσεις, με πρόσβαση σε όλα τα τμήματα καθώς και μπάνιο, τουαλέτα.

Πρότυπο 15: Η διαχείριση των ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα στο νοσοκομείο

Για όλα τα άτομα με ΡΑ κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά τα συμπτώματα ή η αναπηρία που οφείλεται στη νόσο ή άλλες αιτίες. Εάν έχουν εισαχθεί με τη φροντίδα άλλου ειδικού, θα πρέπει να παραπέμπονται σε ρευματολόγο.

Ειδικές ρυθμίσεις μπορεί να είναι αναγκαίες για την εισαγωγή των νέων ατόμων με ΡΑ σε ρευματολογικές μονάδες ενηλίκων.

Εφαρμογή και χρησιμότητα

Τα πρότυπα φροντίδας για τα άτομα με ΡΑ προτάθηκαν από το ΔΣ της ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.

Τα πρότυπα αυτά έχουν εγκριθεί από τα Δ.Σ:

- Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία και Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος (Ε.ΡΕ.-ΕΠ.Ε.ΡΕ.)
- Ελληνική Εταιρεία Αντιρευματικού Αγώνα (ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.)
- Σύλλογο Ρευματοπαθών Κρήτης
- Σύλλογο Γονέων και Κηδεμόνων των Παιδιών με Χρόνιες Ρευματοπάθειες
- Δωδεκανησιακό Σύλλογο Αυτοάνοσων Νοσημάτων Αρθρίτιδας και Λύκου «Θάλεια»

Η επιτροπή, αποτελούμενη από τους ως άνω οργανισμούς, δεν ζήτησε και δεν ελαβε οποιαδήποτε εξωτερική χρηματοδότηση για το έργο αυτό.

Όλα τα υπογράφοντα μέρη έχουν δηλώσει ότι σε ό,τι τα αφορά, δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων. Το παρόν κείμενο αποτελεί τμήμα του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τις Ρευματικές και Μυοσκελετικές παθήσεις 2013-2016.

Επανεξέταση των προτύπων

Τα πρότυπα φροντίδας για τα άτομα με ΡΑ θα επανεξεταστούν το φθινόπωρο του 2014, προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι πιθανές μεταβολές για τη διαχείριση των περιστατικών με ΡΑ.

Προτεινόμενα θέματα ελέγχου

1. Ο χρόνος αναμονής για την πρώτη εξέταση των ατόμων με φλεγμονώδη αρθροπάθεια είναι 8-12 εβδομάδες.
2. Η χρήση των αντι-TNF σε ασθενείς με ΡΑ που πληρούν τις κατευθυντήριες οδηγίες του θεραπευτικού πρωτοκόλου του ΕΟΦ, η καταχώριση στο εθνικό αρχείο βιολογικών θεραπειών, καθώς και η παρακολούθηση της διαθεσιμότητας αυτών των φαρμάκων.

3. Η ετήσια εξέταση περιλαμβάνει τις εξής αναλύσεις:
- Κλασσικά DMARDs και HAQ/αξιολόγηση δραστηριότητας νόσου (DAS 28). Περιλαμβάνει και συνδυασμούς: π.χ. MTX και SASP, MTX και hydroxychloroquine, MTX και κυκλοσπορίνη.
 - Βιολογικός παράγοντας (τρέχον) και HAQ/αξιολόγηση δραστηριότητας νόσου (DAS 28).
 - ΜΣΑΦ/αναστολείς της COX IIs και ηλικία, γαστροπροστασία
 - Κορτικοστεροειδή και αντι-οστεοπορωτική αγωγή
 - Όλοι οι ασθενείς με PA και νέο κλινικό συμβάν
 - Όλες οι εξετάσεις των ασθενών με PA και εξετάσεις εύρεσης οζιδίων, πνευμονοπάθειας, αγγειίτιδας, συνδρόμου Sjogren κλπ.
 - Θεραπεία PA και φάρμακα για συνοδά νοσήματα
 - Όλοι οι ασθενείς με PA και εργασία

abstract

Standards of care for people with rheumatoid arthritis

D KASSIMOS / L KOUTSOGEORGIOPOULOU /
 T GEORGA / K KOUTSOGIANNI / H PSOMAS / P SFIKAKIS

The aim of the standards of care (SOC) for the people with rheumatoid arthritis (RA) is to develop at a national level the standards of care for people with RA in order to have a better quality of service. The SOC based on existing Clinical Practice Guidelines (CPGs) and expert consensus. The SOC is intended to help and support the rheumatology team by providing a statement of the minimum standard of care requirements for persons with rheumatoid arthritis. It can also act as the formal record of standards of care as part of the clinical governance process of any rheumatology unit.

Keywords

Standards of care, rheumatoid arthritis

Βιβλιογραφία

- Bone and Joint Decade. European action towards better musculoskeletal health 2011.
- T. Kennedy, C. McCabe, G. Struthers, H. Sinclair, K. Chakravaty, D. Bax et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44:553-556.
- Κ.Κουτσογιάννη, Π.Σιδηρόπουλος. Χαρτογράφηση του ταξιδιού των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στην Περιφέρεια της Κρήτης. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΣΔΥ. Αθήνα 2010.
- Arthritis and Musculoskeletal Alliance. Standards of Care for people with Inflammatory Arthritis. 1-23, 2004, London Arthritis and Musculoskeletal Alliance. (ARMA)
- B. Fautrel, T. Pham, L. Gossec, B. Combe, R. Flipo, P. Goupille et al. Role and modalities of information and education in the management of patients with rheumatoid arthritis: Development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint, Bone, Spine. Revue Du Rhumatisme* 2005; 72(2), 163-70.
- R. Luqmani, S. Hennell, C. Estrach, F Birrell, A. Bosworth, G. Davenport et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology*. 2006; 45(9), 1167-9.
- H.Lempp, D.L. Scott, G. H. Kingsley. Patients' views on the quality of health care for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45:1522-1528.
- Υπ. απόφαση Γ7α/557 Φ.Ε.Κ. 263/τεύχος Β/ 1965.
- R. Dore. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77: 529-536.
- C. Zhang, Z. Liu, G.L. Klein. Overview of pediatric bone problems and related osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12(3):174-182
- L. Koutsogeorgopoulou, C. Antoniadis, D. Vassilopoulos, D. Kassimos. Preventive influenza vaccination for patients with rheumatoid arthritis. A need for an international campaign. *Clin Rheumatol* 2009 Jan; 28(1):103-4.
- Συστάσεις Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ) www.keelpno.gr

