



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	4
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ.....	5
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	5
ΒΗΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	6
ΒΗΜΑ 1.....	6
ΒΗΜΑ 2.....	7
ΒΗΜΑ 3.....	8
ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ.....	11
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	12
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΔΕΙΚΤΗΣ DAS28 – ΤΚΕ.....	12
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΚΑΤΗΓΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ.....	12
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΛΗΡΟΥΣ ΥΦΕΣΗΣ ΚΑΤΑ ACR/EULAR.....	13
Πίνακας 5: ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ (bDMARDs).....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ JAK.....	16
ΣΧΗΜΑ 1: ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΡΑ.....	17
ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	18

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για τα Ρευματολογικά Νοσήματα.

ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, (Συντονιστής) Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.), Διευθυντής Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής και Υπεύθυνος Μονάδας Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας, Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ».

ΚΑΡΟΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Ρευματολόγος, Πρόεδρος Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας και Επαγγελματικής Ένωσης Ρευματολόγων Ελλάδος (ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ).

ΣΦΗΚΑΚΗΣ ΠΕΤΡΟΣ, Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής και Μονάδας Ρευματολογίας, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

ΜΠΟΥΜΠΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Δ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».

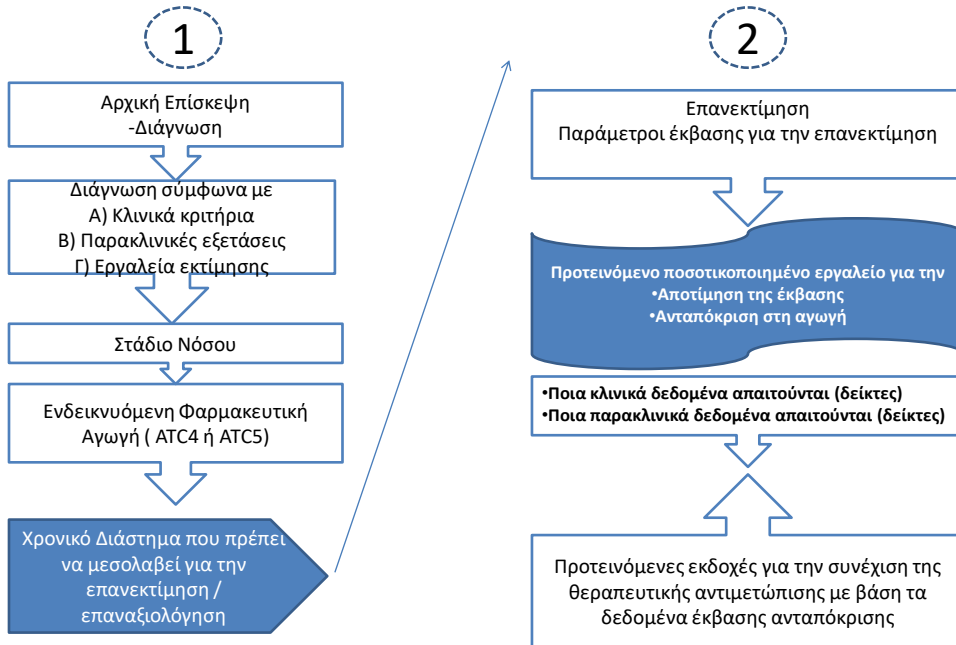
ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ
ΤΣΑΠΑΡΙΚΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ

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

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

Γ. Σε αντένδειξη χορήγησης ή δυσανεξίας/τοξικότητας της MTX και 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 γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζολόνη ή ανάλογο της σε δόση ≤ 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. 1^ο Βιολογικό DMARD (bDMARD)

Αναστολείς Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων (Anti-Tumor Necrosis Factor - Anti-TNFs) (αλφαβητικά)

Adalimumab

Certolizumab Pegol

Etanercept

Golimumab

Infliximab

ή

Αναστολείς T-λεμφοκυττάρων

Abatacept

ή

Αναστολείς ιντερλευκίνης-6 (IL-6)

Tocilizumab

ή

Αναστολείς IL-1

Anakinra

ή

Αναστολείς B λεμφοκυττάρων (αντι-CD20)

Rituximab, μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:

- Δεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή

- Απομυελινωτικής νόσου ή

- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. 1^ο Αναστολέα Janus Kinase (JAK)

Baricitinib
Filgotinib
Tofacitinib
Upadacitinib

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

B. Παρουσίας ≥ 1 δυσμενών προγνωστικών παραγόντων

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

A. 1^{ος} Βιολογικός DMARD (bDMARD)

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

ή

Αναστολείς T-λεμφοκυττάρων

Abatacept

ή

Αναστολείς IL-6

Tocilizumab

ή

Αναστολείς IL-1

Anakinra

ή

Αναστολείς B λεμφοκυττάρων (αντι-CD20)

Rituximab, μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:
- Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή
- Απομυελινωτικής νόσου ή
- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. 1^{ος} Αναστολέας JAK (αλφαβητικά)

Baricitinib
Filgotinib
Tofacitinib
Upadacitinib

2. Επί αδυναμίας χορήγησης csDMARDs, χορηγείται μονοθεραπεία με:

A. 1^ο bDMARD

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

ή

Αναστολείς T-λεμφοκυττάρων

Abatacept

ή

Αναστολείς IL-6

Tocilizumab

ή

Αναστολείς IL-1

Anakinra

ή

Αναστολείς B λεμφοκυττάρων (αντι-CD20)

Rituximab, μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:
- Λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή
- Απομυελινωτικής νόσου ή
- Νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. 1^ο Αναστολέα JAK (αλφαβητικά)

Baricitinib
Filgotinib
Tofacitinib
Upadacitinib

ΒΗΜΑ 3

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

A. 1^ο bDMARD

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab
Certolizumab Pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

ή

Αναστολείς T-λεμφοκυττάρων

Abatacept

ή

Αναστολείς IL-6

Tocilizumab

ή

Αναστολείς IL-1

Anakinra

ή

Αναστολείς Β λεμφοκυττάρων (αντι-CD20)

Rituximab, μόνο σε ασθενείς με ιστορικό:

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

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. 1^{ος} αναστολέας JAK (αλφαβητικά)

Baricitinib

Filgotinib

Tofacitinib

Upadacitinib

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

A. 2^ο bDMARD

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab

Certolizumab Pegol

Etanercept

Golimumab

Infliximab

ή

Αναστολείς T-λεμφοκυττάρων

Abatacept

ή

Αναστολείς IL-6

Tocilizumab

ή

Αναστολείς IL-1

Anakinra

ή

Αναστολείς Β λεμφοκυττάρων (αντι-CD20)

Rituximab, μετά από αποτυχία anti-TNF

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. 1^ο Αναστολέα JAK (αλφαβητικά)

Baricitinib

Filgotinib

Tofacitinib

Upadacitinib

3. Επί: αποτυχίας 1^{ου} αναστολέα JAK, γίνεται αλλαγή σε:

A. 1^ο bDMARD

Anti-TNFs (αλφαβητικά)

Adalimumab

Certolizumab Pegol

Etanercept

Golimumab

Infliximab

ή

Αναστολείς T-λεμφοκυττάρων

Abatacept

ή

Αναστολείς IL-6

Tocilizumab

ή

Αναστολείς IL-1

Anakinra

ή

Αναστολείς B λεμφοκυττάρων (αντι-CD20)

Rituximab, μετά από αποτυχία anti-TNF

ή

Αντίστοιχο εγκεκριμένο βιομοειδές

ή

B. 2^ο αναστολέα JAK (αλφαβητικά)

Baricitinib

Filgotinib

Tofacitinib

Upadacitinib

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-IL-6: Tocilizumab) ή των αντίστοιχων εγκεκριμένων βιομοειδών και των αναστολέων JAK (Baricitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib). 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.
4. Σε **αποτυχία** του **βιολογικού φαρμάκου αναφοράς (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 csDMARD

Μπορεί να επιχειρηθεί:

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

B. Συνδυασμό csDMARD και bDMARD ή αναστολέα JAK

Μπορεί να επιχειρηθεί:

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

Γ. Μονοθεραπεία με bDMARD

Μπορεί να επιχειρηθεί:

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

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Δείκτης DAS28 – ΤΚΕ

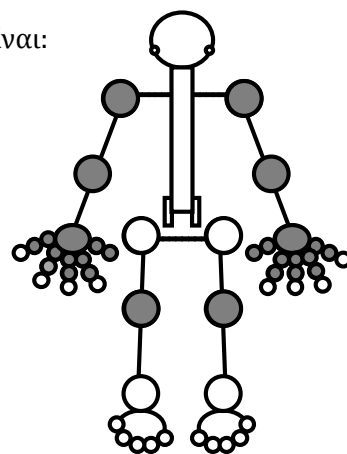
- Ο δείκτης **DAS28-ΤΚΕ (0-9.4)** είναι ένας καθιερωμένος και εύχρηστος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

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 πηχεοκαρπικές, οι 10 μετακάρπιο-φαλαγγικές, οι 10 εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές αρθρώσεις και τα 2 γόνατα



Διαθέσιμος στην ιστοσελίδα:

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

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

ή

Δείκτης Ενεργότητας SDAI ≤ 3.3

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

Ορισμός 2

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

ή

Δείκτης Ενεργότητας CDAI ≤ 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)

A. Anti-TNFs

- **Adalimumab (ADA)** 40 mg υποδορίως (SC) κάθε 2 εβδομάδες

Σε ασθενείς που λαμβάνουν adalimumab ως μονοθεραπεία και εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στην παραπάνω δόση, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 40 mg SC κάθε εβδομάδα

- **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)** **Ενδοφλέβια μορφή**
3 mg/Kg ενδοφλεβίως (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)

Υποδόρια μορφή

120 mg SC τις εβδομάδες 0, 1, 2, 3 και 4 (φόρτιση) και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες

ή εναλλακτικά

φόρτιση με 3 mg/Kg IV τις εβδομάδες 0 και 2 και από την εβδομάδα 6 και μετά, χορήγηση 120 mg SC κάθε 2 εβδομάδες

B. Αναστολείς T-λεμφοκυττάρων

- **Abatacept (ABA)** **Ενδοφλέβια μορφή**
< 60 Kg: 500 mg, ≥60-≤100 Kg: 750 mg, > 100 Kg: 1000 mg IV
κάθε 4 εβδομάδες ή

Υποδόρια μορφή

125 mg SC κάθε εβδομάδα

Γ. Αναστολείς ιντερλευκίνης-1 (IL-1)

- Anakinra (ANA) 100 mg SC καθημερινά

Δ. Αναστολείς ιντερλευκίνης-6 (IL-6)

- Tocilizumab (TCZ) Ενδοφλέβια μορφή

8 mg/Kg (έως 800 mg) IV κάθε 4 εβδομάδες

Υποδόρια μορφή

162 mg SC κάθε εβδομάδα

Ε. Αναστολείς Β λεμφοκυττάρων (αντι-CD20)

- Rituximab (RTX) 1000 mg IV τις ημέρες 0 και 15 για τον 1^ο κύκλο

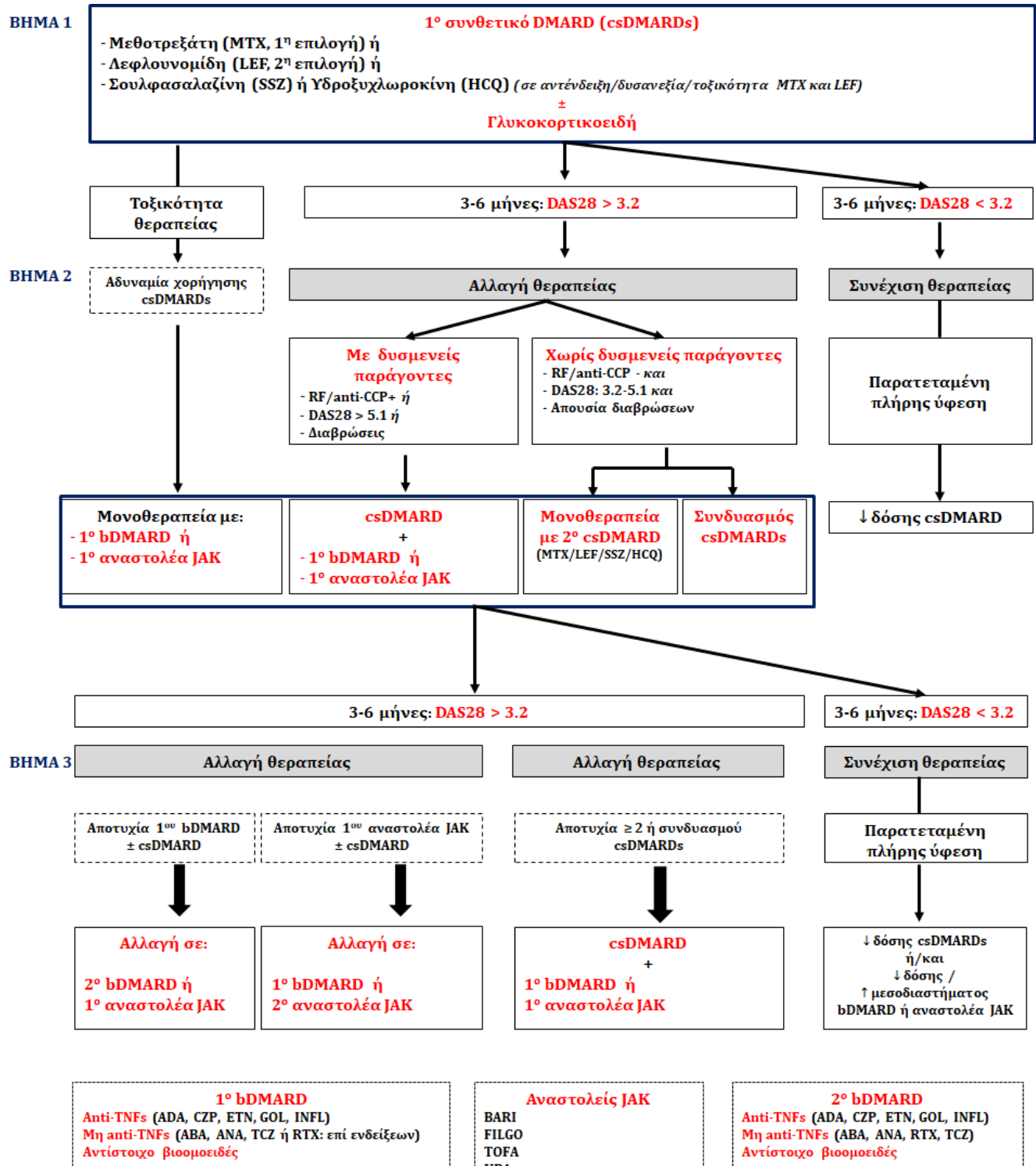
Επανάληψη κύκλων κάθε 6 μήνες

Τα αντίστοιχα εγκεκριμένα βιομοειδή χορηγούνται με την ίδια δόση με τα βιολογικά φάρμακα αναφοράς.

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:
- ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για φλεβικά θρομβο-εμβολικά επεισόδια (ΦΘΕ), μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACE) και κακοήθειες
Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 4 mg 1 φορά την ημέρα σε περίπτωση ανεπαρκούς ελέγχου της νόσου
- ασθενείς με ηλικία ≥ 65 χρ.
- ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης: 30-60 ml/min
- ασθενείς σε ύφεση κατά τη διάρκεια σταδιακής μείωσης της δόσης
- ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων
- ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του Μεταφορέα Οργανικών Ανιόντων 3 (Organic Anion Transporter 3, OAT3) με ισχυρή ανασταλτική δράση, όπως η προβενεσίδη»
- **Filgotinib (FILGO)** 200 mg pos 1 φορά την ημέρα
100 mg pos 1 φορά την ημέρα, σε ειδικές ομάδες ασθενών:
- ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για ΦΘΕ, MACE και κακοήθειες
Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 200 mg 1 φορά την ημέρα σε περίπτωση ανεπαρκούς ελέγχου της νόσου
- ασθενείς με ηλικία ≥ 65 χρ.
- ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης: 15-60 ml/min
- **Tofacitinib** 5 mg 2 φορές την ημέρα pos (TAB) ή
11 mg 1 φορά την ημέρα pos (PR. TAB)
5 mg pos 1 φορά την ημέρα σε ειδικές ομάδες ασθενών:
- κάθαρση κρεατινίνης: <30 ml/min
- ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία/Child-Pugh B
- ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (π.χ. κετοконаζόλη, φλουκοναζόλη)
- **Upadacitinib (UPA)** 15 mg pos 1 φορά την ημέρα

Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση θεραπευτικού πρωτοκόλλου RA



csDMARDs: Συμβατικά συνθετικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. RF: Ρευματοειδής παράγοντας, anti-CCP: Αντισώματα έναντι κυκλικών κιτρολινιοποιημένων πεπτιδίων, bDMARDs: Βιολογικά τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Anti-TNFs: Αναστολείς παράγοντα νέκρωσης όγκων, ADA: Adalimumab, CZP: Certolizumab pegol, ETN: Etanercept, GOL: Golimumab, INFL: Infliximab Μη anti-TNFs: ABA: Abatacept, ANA: Anakinra, TCZ: Tocilizumab, RTX: Rituximab Αναστολείς JAK: Αναστολείς Janus Kinase, BARI: Baricitinib, FILGO: Filgotinib, TOFA: Tofacitinib, UPA: Upadacitinib

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* 2018;77:165-174.
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.
8. Vassilopoulos D., Aslanidis S., Boumpas D. et al. Updated Greek Rheumatology Society Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Mediterr J Rheumatol* 2020;31(Supp 1):163-71
9. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-99.
10. Fraenkel L, Bathon JM, England BR et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1108-23.
11. Smolen JS, Landewe R, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3-18.