



www.ere.gr

# Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24 Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2013 Τεύχος 2



ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ 013697 - ISSN 1105-6452

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 01-05/2003 ΚΕΜΠΡ.ΚΡ

ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΠΑΡΗΡΗΜΕΝΟ  
ΤΕΛΟΣ  
Τοχ. Γραφείο  
Κ.Ε.Μ.Π.  
ΚΕΡΚΟΝΕΡΟΥ  
Αριθμός Άδειας  
4654

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ • ΙΟΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ C ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ (2012) • ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ: ΟΤΑΝ Ο ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕ MTX/DMARDS ΔΕΝ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ • ΤΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΓΙΑ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ INFLIXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΓΚΥΛΩΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΒΑΡΙΑΣ ΜΟΡΦΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗ ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΠΥΩΔΗ ΙΔΡΩΤΑΔΕΝΙΤΙΔΑ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

## Hellenic rheumatology

GREEK RHEUMATOLOGICAL SOCIETY AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS





PRIX GALIEN GREECE 2013  
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ  
www.prixgalien.gr

**RoACTEMRA®**  
tocilizumab

# THE LANCET

Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy  
for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA):  
a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial

C. Gabay et al, on behalf of the ADACTA study investigators

www.thelancet.com Published online March 18, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)



**Roche (Hellas) A.E.**  
Αλαμάνος 4 & Δελφών,  
151 25 Μαρούσι, Αττική  
hellas.medinfo@roche.com  
800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)  
800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)  
210 61 66 100  
Η εταιρία Roche Hellas ΑΕ είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρατε  
ΟΑΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Για την Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις σελίδες 54-55









# Διεθνή Επιστημονικά Άρθρα

## Ρευματολογίας

Μπείτε στο [www.iatrikostypos.com](http://www.iatrikostypos.com)

στην ενότητα **εξειδικευμένα άρθρα** και αποκτήστε πρόσβαση στην αποδελτιοποίηση (**abstracts**) όλων των δημοσιεύσεων από διεθνή και έγκυρα περιοδικά.

- / Bone
- / Journal of Clinical Rheumatology
- / Osteoporosis International
- / The Journal of Rheumatology
- / Rheumatology (Oxford)

Username: **rheumaIT**

Password: **00000**

\* Χρησιμοποιήστε τους παραπάνω κωδικούς για άμεση και εύκολη πρόσβαση στα **abstracts** των άρθρων της Ρευματολογίας.



# ΟΡΟΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με 2 κύκλους  
το χρόνο<sup>1</sup>



MabThera - © 1/2013



[www.mabthera-ra.com](http://www.mabthera-ra.com)

**MABTHERA**<sup>®</sup>  
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στις σελίδες 58-60







Πίνακας 2. Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν MabThera

Κατηγορία Οργάνου-Συστήματος	Πολύ Συχνές	Συχνές	Μη Συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	Λοιμωξη ανώτερου αναπνευστικού σωλήνα, ουρολοίμωξη	Βρογχίτιδα, κοιλίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχοφυτία των ποδιών			PML, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		ουδετεροπενία <sup>1</sup>		Όψιμη ουδετεροπενία <sup>2</sup>	Αντιδραστική ομοιόζωση με οροσάια
<b>Καρδιακές Διαταραχές</b>				Στηθάγχη, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου	Κοιλιακό πτερυγισμό
<b>Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος</b>	<sup>3</sup> Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (υπερταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρεξία, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφάρυγγα, περιφερικό οίδημα, ερύθημα)		<sup>3</sup> Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (γενικευμένο οίδημα, βρογχόσπασμος, συριγμός, οίδημα του λάρυγγα, αγγειονευρωτικό οίδημα, γενικευμένος κνησμός, αναφυλαξία, αναφυλακτοειδής αντίδραση)		
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		υπερχοληστερολαιμία			
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	κεφαλαλγία	παραισθασία, ημικρανία, ζάλη, ισχιαλγία			
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		αλωπεκία			Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell), σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>5</sup>
<b>Ψυχιατρικές Διαταραχές</b>		κατάθλιψη, άγχος			
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		Δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλικωση του στόματος, άλλος άνω κοιλίας			
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος</b>		αρθραλγία / μυοσκελετικό άλγος, οστεοαρθρίτιδα, θυλακίτιδα.			
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	μειωμένα επίπεδα IgM <sup>4</sup>	μειωμένα επίπεδα IgG <sup>4</sup>			

<sup>1</sup> Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από εργαστηριακές τιμές που συλλέγονται στο πλαίσιο των συννησιμένων εργαστηριακών εξετάσεων στις κλινικές μελέτες. <sup>2</sup> Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας προέρχεται από δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. <sup>3</sup> Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση παρακάτω. Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα υπεραισιθσίας και/ή του μηχανισμού δράσης. <sup>4</sup> Περιλαμβάνει τις παρατηρήσεις που συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους παρακολούθησης του εργασιού. <sup>5</sup> Περιλαμβάνει τα θανατηφόρα περιστατικά

**Πολυπηλίο κύκλιση αγωγής:** Οι πολυπηλίο κύκλιση θεραπείας σχετίζονται με μία παρόμοια εικόνα ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη έγχυση. Το ποσοστό του συνόλου των ADRs μετά την πρώτη έγχυση στο MabThera ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στα συνέχεια. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στις αντιδράσεις έγχυσης (πιο συχνές στον πρώτο κύκλο θεραπείας), επιδείνωσε της PA και λοιμώξεις, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Οι πιο συχνές ADRs μετά τη χορήγηση MabThera σε κλινικές μελέτες ήταν οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs) (ανατρέξτε στον Πίνακα 2). Μεταξύ των 3189 ασθενών που έλαβαν MabThera, 1135 (36 %) εκδηλώσαν τουλάχιστον μια IRR με 733/3189 (23%) των ασθενών να εκδηλώνει τουλάχιστον μια IRR μετά την πρώτη έγχυση της αρχικής έγχυσης στο MabThera. Η επίπτωση των IRRs μειώνεται σε όλες τις επόμενες εγχύσεις. Σε κλινικές μελέτες λιγότερο από 1% (17/3189) των ασθενών παρουσίασαν μια σοβαρή IRR. Δεν παρατηρήθηκαν Βαθμού 4 κατά CTC IRRs ούτε και θάνατος εξαιτίας IRRs στις κλινικές δοκιμές. Το ποσοστό των Βαθμού 3 κατά CTC συμβαμάτων, καθώς και των IRRs που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας μειώθηκαν με τους κύκλους και ήταν συχνότερα μετά από τον 3<sup>ο</sup> κύκλο. Η χορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των IRRs (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με μορφή έκθεσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Λοιμώξεις:** Ο συνολικός ρυθμός εμφάνισης λοιμώξεων ήταν περίπου 94 ανά 100 ασθενείς-έτη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριες βαρύτητας και αφορούσαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και του ουροποιητικού. Η επίπτωση των λοιμώξεων, οι οποίες ήταν σοβαρές ή απαιτούσαν ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ήταν περίπου 4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων δεν παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά από πολυπηλίο κύκλιση MabThera. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης στα ομάδες του MabThera συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρα προέκυψαν πολυσυστημικής λευκοεμφαλοπάθειας (PML) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία αυτοάνοσων νόσων. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και άλλες εκτός ενδείξεων αυτοάνοσες νόσους, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και της Αγγειίτιδας. Σε ασθενείς με μ-Ηodgkίν λέμφωμα που λαμβάνουν rituximab σε συνδυασμό με κυταροστική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β (βλέπε λέμφωμα μ-Ηodgkίν). Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης πολύ σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς με PA που λαμβάνουν MabThera (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). **Καρδιαγγειακά:** Σοβαρά καρδιακά συμβατά αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν MabThera συγκριτικά με 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά των ασθενών με καρδιακά συμβατά (όλα ή σοβαρά) δεν αυξήθηκαν με τους πολυπηλίο κύκλους θεραπείας. **Ουδετεροπενία:** Περιστατικά ουδετεροπενίας παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με MabThera, η πλειοψηφία των οποίων ήταν παροδικά και ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα. Η ουδετεροπενία μπορεί να συμβεί αρκετούς μήνες μετά τη χορήγηση του MabThera (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο περιόδους των κλινικών μελετών, 0,94% (13/1382) των ασθενών που έλαβαν ριτουξιμάμπη και 0,27% (2/731) των ασθενών με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν σοβαρή ουδετεροπενία. Ουδετεροπενικά συμβατά, συμπεριλαμβανομένων αυτών με όψιμη, βαριά, εμμένουσα ουδετεροπενία, έχουν σπάνια αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μερικά από τα οποία είχαν σχετισθεί με θανατηφόρες λοιμώξεις. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση. **Εργαστηριακές αναμιαλίες:** Υπογαμμασφαιριναιμία (IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των συνολικών λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων μετά την ανάπτυξη της χαμηλής IgG ή IgM (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Έχει παρατηρηθεί μικρός αριθμός αυθόρμητων και βιβλιογραφικών περιστατικών υπογαμμασφαιριναιμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρών και να απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας εξάρτησης των Β κυττάρων σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι άγνωστες. **Εμπειρία από την Κοκκιμιάωση με πολυαγγειίτιδα και τη Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα:** Σε κλινική μελέτη με Κοκκιμιάωση με πολυαγγειίτιδα και Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, 99 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera (375 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και γλυκοκορτικοειδή. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον Πίνακα 3 ήταν όλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης ≥ 5% στην ομάδα του MabThera.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό ≥ 5% των ασθενών που έλαβαν MabThera, και σε μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα σύγκρισης, στη βασική κλινική μελέτη 6-μηνών

Οργανικό Σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ριτουξιμάμπη (n=99)
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Θρομβοπενία	7%
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Διάρροια	18%
Δυσπεψία	6%
Δυσκοιλιότητα	5%
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Περιφερικό οίδημα	16%
<b>Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος</b>	
Σύνδρομο απελευθερώσεως κυτταροκινών	5%
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Ουρολοίμωξη	7%
Βρογχίτιδα	5%
Έρπης ζωστήρας	5%
Ρινοφαρυγγίτιδα	5%
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	6%
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Υπερχοληλαιμία	5%
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού Συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Μυϊκοί σπασμοί	18%
Αρθραλγία	15%
Οστεραλγία	10%
Μυϊκή αδυναμία	5%

Οργανικό Σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ριτουξιμάμπη (n=99)
Μυοσκελετικός πόνος	5%
Πόνος στα άκρα	5%
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Ζάλη	10%
Τρόμος	10%
<b>Ψυχιατρικές Διαταραχές</b>	
Αϋπνία	14%
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Βήχας	12%
Δύσπνοια	11%
Επίσταξη	11%
Ρινική συμφόρηση	6%
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Ακμή	7%
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Υπέρταση	12%
Έξαψη	5%

**Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με επιβεβαιωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις: Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) στο πλαίσιο κλινικής μελέτης στην Κοκκιμιάωση με πολυαγγειίτιδα και την Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ορίστηκαν ως οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν εμφανίζεται εντός 24 ωρών από την έγχυση και θεωρείται σχετιζόμενο με την έγχυση στον πληθυσμό αραθείας από τους ερευνητές. Ενενήντα ενά ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MabThera και 12% παρουσίασαν τουλάχιστον μια IRR. Όλες οι IRRs ήταν Βαθμού 1 ή 2 CTC. Οι πιο συχνές IRRs περιλάμβαναν το σύνδρομο απελευθερώσεως κυτταροκινών, έξαψη, ερεθισμό του φάρυγγα, και τρόμο. Το MabThera χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή, τα οποία μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα αυτών των συμβάντων. **Λοιμώξεις:** Σε 99 ασθενείς με MabThera, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων ήταν περίπου 237 ανά 100 ασθενείς-έτη (95% ΔΕ 197 - 285) Τα συχνότερα παρατηρούμενα περιστατικά ήταν ταχυκαρδία (4%) και κοιλιακή μαρμαρυγή (3%) (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). **Επανεργοποίηση Ηπατίτιδας Β:** Ένας μικρός αριθμός περιστατικών επανενεργοποιήσεως της ηπατίτιδας Β, ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με Κοκκιμιάωση με πολυαγγειίτιδα και Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που ελάμβαναν MabThera μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Υπογαμμασφαιριναιμία:** Υπογαμμασφαιριναιμία (IgA, IgG ή IgM κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με Κοκκιμιάωση με πολυαγγειίτιδα και Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Στους 6 μήνες, στην ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφή, πολυκεντρική μελέτη μη κατετερωτάς, στην ομάδα του MabThera, 27%, 58% και 51% των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης στην αρχή της θεραπείας, είχαν χαμηλά επίπεδα IgA, IgG και IgM, αντίστοιχα σε σύγκριση με το 25%, 50% και 46% στην ομάδα της κυκλοσφαραμίδης. Δεν υπήρχε αυξημένο ποσοστό των συνολικών λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα IgA, IgG ή IgM. **Ουδετεροπενία:** Στην ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφή, πολυκεντρική μελέτη μη κατετερωτάς του MabThera σε Κοκκιμιάωση με πολυαγγειίτιδα και Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, το 24% των ασθενών στην ομάδα του MabThera (εξαιρείται η ομάδα) και το 23% των ασθενών στην ομάδα της κυκλοσφαραμίδης εμφάνισαν ουδετεροπενία CTC Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου. Η ουδετεροπενία δεν σχετίστηκε με μια παρατηρούμενη αύξηση σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera. Η επίδραση των πολυπηλίο κύκλων MabThera στην ανάπτυξη της ουδετεροπενίας σε ασθενείς με Κοκκιμιάωση με πολυαγγειίτιδα και Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) και σύνδρομο Stevens-Johnson, ορισμένα εκ των οποίων με θανατηφόρο έκβαση. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 22 Απριλίου 2013

Για το πλήρες κείμενο της Περιήγησης των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων, παρακαλούμε απευθυνθείτε στην: Roche (Hellas) Α.Ε., Αρφαμένων 4 & Δεληφάνη, 15125 Μαρούσι, Αττική

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα **Συμπληρώστε την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ENBREL απευθυνθείτε στην εταιρεία Pfizer

[www.enbrel.gr](http://www.enbrel.gr)



**Pfizer Hellas A.E.**  
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό  
Τηλ. 210 6785800

ENBR-23-MAJ0212

oneplus®





# Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24

Τεύχος 2

Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2013

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ**  
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ  
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΡΟΝΤΖΑΣ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ

ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΤΑΞΑΚΗ

ΤΑΜΙΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ

**ΒΟΗΘΟΣ Δ/ΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΑΝΤΩΝΙΑ ΕΛΕΖΟΓΛΟΥ

**ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Α. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Σ. ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΙΑΡΗ

Δ. ΓΟΥΛΕΣ Μ. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ

Ε. ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ Κ. ΤΕΜΠΟΣ

Α. ΔΡΟΣΟΣ Κ. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ

**ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ**  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ  
Μεσογείων 387, 153 43 Αθήνα  
Τ. & F. 210 6545243, E. mail@ere.gr,  
W. www.ere.gr

**OWNERSHIP**  
GREEK RHEUMATOLOGY SOCIETY  
AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF  
RHEUMATOLOGISTS  
387 Messogion Ave., 153 43 Athens, Greece  
T. & F. +30 210 6545243, E. mail@ere.gr,  
W. www.ere.gr

ΕΡΓΑΣΙΕΣ, ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ  
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
Ετήσιες Συνδρομές (συμπεριλαμβάνεται ΦΠΑ)  
Ιατροί 15 € ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ 30 €  
Φοιτητές 6 € ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΕΣ 30 €  
Εταιρείες 30 € ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ \$100

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ  
EDILYS A.E.E.



Αγ. Κωνσταντίνου 40, 151 24, Μαρούσι  
Τ. 210 6195994, F. 210 6195726,  
E. info@edilys.gr  
Art D. Εριφύλη Πουλοπούλου (MW)

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ - Contents

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines

64

### ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

66

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα στην Ελλάδα

Λάζαρος Ι. Σακκάς, Πρόδρομος Σιδηρόπουλος, Δημήτριος Μπούμπας

The use of biologicals for rheumatoid arthritis in Greece

Lazaros I. Sakkas, Prodromos Sidiropoulos, Dimitrios Boumpas

### ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

68

Ιοί ηπατίτιδας Β και C και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Παναγιώτης Αθανασίου

Hepatitis B and C virus and rheumatoid arthritis

P. Athanasiou

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

Πρόδρομος Ι. Σιδηρόπουλος

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

Παναγιώτης Γ. Βλαχογιαννόπουλος

Monotherapy with biological in rheumatoid arthritis:

When the combination with MTX/DMARDs is not an option

Panayiotis Vlachoyanopoulos

Τα πρότυπα φροντίδας για τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Δ.Κασίμος, Λ.Κουτσογεωργοπούλου, Θ.Γεωργά, Κ.Κουτσογιάννη, Η.Ψωμάς, Π. Σφηκάκης

Standards of care for people with rheumatoid arthritis

D Kassimos, L Koutsogeogoroulou, T Georga, K Koutsogianni, H Psomas, P Sfikakis

### ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

91

Θεραπεία με Infliximab σε Ασθενή με Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα και Βαριάς Μορφής Κυστική Ακμή και Πυώδη Ιδρωταδενίτιδα

Περιγραφή Περίπτωσης και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

Δανιά Β, Μπουρνιά Β, Ράλλης Ε, Ηλιόπουλος Α

Infliximab Treatment in a Patient with Ankylosing Spondylitis, Severe Acne Conglobata and Hidradenitis Suppurativa: Case Report and Review

of the Literature.

Dania V, Bournia V, Rallis E, Iliopoulos A

### ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights

96



**ILARIS<sup>®</sup>**  
(canakinumab)  
150 mg υποδόρια ένεση

## Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Στην Ελληνική Ρευματολογία δημοσιεύονται Άρθρα Σύνταξης, Σχολιασμένες Περιλήψεις Άρθρων της Διεθνούς Βιβλιογραφίας, Ερευνητικές Εργασίες, Ανασκοπήσεις, Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, Σεμινάρια, Συμπόσια, Διαλέξεις, Κλινοπαθολογικές Συζητήσεις, Γράμματα προς τη Σύνταξη, Επίκαιρα Θέματα και Γενικά Θέματα Ευρύτερου Ενδιαφέροντος για την Υγεία (π.χ. Φαρμακοοικονομικές Μελέτες, Μελέτες Εκτίμησης της Συσχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητα Ζωής). Οι ερευνητικές μελέτες που γίνονται σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του δημόσιου φορέα (π.χ. Νοσοκομεία Ε.Σ.Υ, Πανεπιστημιακά Ιδρύματα) στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται (π.χ. Ε.Ο.Φ). Επίσης αν αυτές χρηματοδοτούνται μερικώς ή εξε ολοκλήρου από δημόσια πηγή ή Ν.Π.Δ.Δ. ή επιστημονική ιατρική εταιρεία, θα πρέπει να αναφέρεται.

Κάθε άρθρο υποβάλλεται σε κρίση από δύο Συμβούλους Σύνταξης. Εάν υπάρχει διαφωνία, το δημοσίευσιμο ή όχι του άρθρου, αποφασίζεται από τη Συντακτική Επιτροπή. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευσή τους, μερική ή ολική, χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Το άρθρο που υποβάλλεται προς δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένο στη δημοτική με μονοτονικό σύστημα, να μην έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό, και αυτό να αναγράφεται στη συνοδευτική επιστολή του υπευθύνου της επικοινωνίας συγγραφέα. Στη συνοδευτική επιστολή, ο υπεύθυνος της επικοινωνίας συγγραφέας θα πρέπει να αναφέρει ότι η εργασία έχει εγκριθεί για δημοσίευση από όλους τους συγγραφείς. Οι συγγραφείς μπορεί να προμηθευτούν ανάτυπα αλλά επιβαρύνονται το κόστος.

Τα άρθρα προς δημοσίευση θα πρέπει να αποστέλλονται σε 2 αντίτυπα και σε ηλεκτρονική μορφή (κείμενο σε Microsoft Word και CD για αρχειοθέτηση) στη διεύθυνση:

Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, PhD

Διευθυντής Σύνταξης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ρευματολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Λάρισα 41 100

Και ηλεκτρονικά στο e-mail: lsakkas@med.uth.gr ή στο taniaelezoglou@gmail.com

Έκταση άρθρων:

Οι Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις, οι Ερευνητικές Εργασίες τις 4.000 λέξεις, τα Επίκαιρα Θέματα και οι Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις τις 1.500 λέξεις.

Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύσει εργασίες μεγαλύτερης έκτασης. Μετά την αποδοχή της εργασίας για δημοσίευση, οι συγγραφείς επιτρέπεται να κάνουν τυπογραφικές

διορθώσεις και όχι εκτεταμένες μεταβολές ή προσθήκες. Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση δεν επιστρέφονται.

Σύνταξη εργασίας:

Η Ελληνική Ρευματολογία ακολουθεί το διεθνές πρότυπο σύνταξης Ιατρικών εργασιών (σύστημα Vancouver) και τις οδηγίες της International Committee of Medical Journal Editors (Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals, Br Med J 1982;284: 1766-70). Τα άρθρα θα πρέπει να είναι γραμμένα σε διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων 21X30 εκ, σε μία όψη και με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα να αναγράφεται ο τίτλος, η περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχαριστίες, η αγγλική περίληψη, η βιβλιογραφία, οι πίνακες, οι εικόνες, και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται από τη σελίδα με τον τίτλο, στο άνω δεξιό μέρος της σελίδας.

### 1. Σελίδα με τον τίτλο:

Σε αυτή αναγράφονται:

- α) Ο τίτλος του άρθρου, σύντομος και περιεκτικός.
- β) το όνομα, το αρχικό του πατρικού ονόματος (αν είναι επιθυμητό), το επώνυμο και ο τίτλος του κάθε συγγραφέα.
- γ) το όνομα της κλινικής ή του εργαστηρίου, Ιδρύματος ή Νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία.
- δ) Το ονοματεπώνυμο, η ταχυδρομική διεύθυνση, το τηλέφωνο, fax, e-mail του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία.

### 2. Περίληψη και Όροι Ευρετηρίου:

Η περίληψη στις πρωτότυπες εργασίες και ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στις υπόλοιπες εργασίες να μην υπερβαίνει τις 150 λέξεις. Στις Ερευνητικές Εργασίες, πρέπει να διαιρείται στα ακόλουθα τμήματα: Σκοπός, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπέρασμα. Στην ίδια σελίδα θα πρέπει να σημειώνονται 3-10 λέξεις κλειδιά (Όροι Ευρετηρίου) που διευκολύνουν την αναζήτηση βιβλιογραφίας. Οι λέξεις-κλειδιά πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

### 3. Κείμενο:

Οι Ερευνητικές Εργασίες περιλαμβάνουν τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η Εισαγωγή αναφέρει το λόγο για τον οποίο έγινε η εργασία, η μεθοδολογία περιλαμβάνει το πρωτόκολλο με βάση το οποίο έγινε η εργασία, τον τρόπο επιλογής υλικού ή ασθενών και τις τεχνικές που εφαρμόστηκαν. Εάν η μελέτη διενεργήθηκε σε ανθρώπους θα πρέπει να αναφέρεται ότι υπάρχει έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας (Τοπική ή Εθνική) του φορέα στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται. Οι φαρμακευτικές ουσίες που τυχόν χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη θα πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους (και όχι με



την εμπορική). Στις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις ακολουθείται η εξής σειρά: Εισαγωγή, Περιγραφή Περίπτωσης και Συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Ορίσετε τις συντηρήσεις την πρώτη φορά που χρησιμοποιούνται.

#### 4. Ευχαριστίες:

Να απευθύνονται μόνο σε άτομα, οργανισμούς, Ιδρύματα, κλπ που συνέβαλαν ουσιαστικά στην πραγματοποίηση της εργασίας.

#### 5. Αγγλική περίληψη:

Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και το κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία, στα Αγγλικά. Στις Ερευνητικές Εργασίες, η περίληψη πρέπει να διαιρείται σε Objective, Methods, Results, Conclusion. Η περίληψη στις Ερευνητικές Εργασίες και στις Ανασκοπήσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις, ενώ στις υπόλοιπες τις 150 λέξεις. Στο τέλος θα πρέπει να παρατίθενται 3-5 όροι ευρετηρίου στην Αγγλική (Key Words), σύμφωνα με το Index Medicus. Εργασίες που δε συνοδεύονται από Αγγλική περίληψη δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

#### 6. Βιβλιογραφικές παραπομπές:

Αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εκθέτες πριν την τελεία ή κόμμα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στις Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 100, ενώ στα Άρθρα Σύνταξης τις 6 και χρησιμοποιείται ο τύπος αναγραφής τους που ακολουθείται στο Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (N Engl J Med 1997;336:306). Αναφέρεται το επώνυμο και τα αρχικά του ονόματος όλων των συγγραφέων, όταν αυτοί είναι έως 6. Όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 6, αναγράφονται οι πρώτοι 6 και προστίθεται et al ή και συν. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού σε συντομία (όπως προτείνεται στο Index Medicus), το έτος έκδοσης του τεύχους, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του, π.χ. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.

Η χρησιμοποίηση περιλήψεων ως βιβλιογραφία γενικά θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν ωστόσο κρίνεται απολύτως απαραίτητη η παράθεσή της μετά τον τίτλο της εργασίας θα πρέπει να αναγράφεται [abstract]. Εάν το όνομα του συγγραφέα δεν αναφέρεται, αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου χωρίς τη λέξη anonymous.

Εργασίες συμπληρωμάτων (supplements) περιοδικών πρέπει να αναφέρουν τον αριθμό του συμπληρώματος μετά τον τόμο, π.χ. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl1):238.

Εάν η παραπομπή αφορά κεφάλαιο βιβλίου αναφέρονται στη σειρά το επώνυμο με τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος του κεφαλαίου, το έτος έκδοσης, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, ο εκδοτικός οίκος, το έτος έκδοσης, και οι σελίδες του κεφαλαίου,

π.χ. George DL. Arthritis with skin and nail changes. In: Klippel JH, Deppie PA, editors. *Practical Rheumatology*. London: Mosby;1995. P21-34

Εργασίες που δεν ακολουθούν τις οδηγίες αναγραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

#### 7. Πίνακες:

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι πρωτότυποι, τυπωμένοι σε διπλό διάστημα και να παρατίθεται ένας πίνακας σε κάθε σελίδα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, και έχουν σύντομη αλλά περιεκτική λεζάντα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

#### 8. Εικόνες (σχήματα φωτογραφίες):

Τα σχήματα θα πρέπει να είναι καλοφτιαγμένα με σιλική μελάνη ή ηλεκτρονικά ή ευκρινώς φωτογραφημένα. Οι φωτογραφίες θα πρέπει να είναι ηλεκτρονικές υψηλής ανάλυσης (τουλάχιστον 300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy). Στο πίσω μέρος του χαρτιού θα πρέπει να υπάρχει αυτοκόλλητη ετικέτα όπου σημειώνονται ο αριθμός της φωτογραφίας, το όνομα του πρώτου συγγραφέα και ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος της φωτογραφίας. Τα γράμματα και οι αριθμοί θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, ώστε όταν σμικρυνθούν να είναι ευανάγνωστα. Οι εικόνες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστό φάκελο και ανάμεσα σε δυο χαρτόνια. Οι τίτλοι των εικόνων με τον αριθμό τους θα πρέπει να αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Επεξηγήσεις σχετικές με την εικόνα μπορεί να αναφερθούν στον τίτλο της εικόνας (λεζάντα). Εάν χρησιμοποιηθεί φωτογραφία ασθενούς θα πρέπει το πρόσωπό του να μην είναι αναγνωρίσιμο, αλλιώς θα πρέπει να συνοδεύεται από την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας. Εάν μια φωτογραφία έχει δημοσιευτεί αλλού, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης, γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Εάν η φωτογραφία έχει παραχωρηθεί από άλλη πηγή, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης στο τέλος της λεζάντας ή και τυχόν ευχαριστίες. Οι έγχρωμες φωτογραφίες αποστέλλονται σε δύο αντίτυπα με τα έγχρωμα αρνητικά και θετικά τους ή σε ηλεκτρονική μορφή ως διαφάνεια του power point ή ως jpg. Το κόστος αναπαραγωγής και εκτύπωσης των έγχρωμων εικόνων επιβαρύνει τους συγγραφείς.

#### 9. Λεζάντες εικόνων:

Τυπώνονται σε ξεχωριστή σελίδα σε διπλό διάστημα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Εάν χρησιμοποιούνται γράμματα, βέλη ή αριθμοί στην εικόνα, θα πρέπει να επεξηγούνται στον τίτλο της εικόνας.

10. Η εργασία θα πρέπει να αποστέλλεται και σε CD σε αρχείο Microsoft Word με τις εικόνες σε ξεχωριστό αρχείο ως power point ή jpg.

## Η χρήση των βιολογικών παραγόντων για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα στην Ελλάδα

Στο παρόν τεύχος της Ελληνικής Ρευματολογίας παρουσιάζονται οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), και τις σπονδυλαρθρίτιδες. Οι οδηγίες αυτές διαμορφώθηκαν από το Αρχείο των βιολογικών θεραπειών με την έγκριση και την αιγίδα της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας το 2004 και επικαιροποιήθηκαν το 2009 και το 2012. Στις οδηγίες αυτές δηλώνεται ότι η έναρξη βιολογικού παράγοντα στη ΡΑ γίνεται μετά από αποτυχία τουλάχιστον 2 μη βιολογικών φαρμάκων ή και του συνδυασμού αυτών. Οι συστάσεις αυτές είναι σύμφωνες με τις οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης Ρευματολόγων και συμπληρώνουν τις οδηγίες του ΕΟΦ. Οι συστάσεις αυτές χρησιμεύουν σαν οδηγός καλής κλινικής πρακτικής. Έτσι, συμβάλλουν στην ορθή-σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια και ασφαλή χρήση των βιολογικών παραγόντων.

Αναφορικά με τη βαρύτητα της νόσου των ΡΑ ασθενών στην Ελλάδα στην έναρξη της θεραπείας με βιολογικό παράγοντα, υπάρχουν στοιχεία από το Αρχείο Βιολογικών θεραπειών και τη μελέτη HORA. Από το Αρχείο Βιολογικών θεραπειών (1.300 ασθενείς από 7 Πανεπιστημιακές και κλινικές του ΕΣΥ ανά την Ελλάδα) προκύπτει ότι οι ασθενείς με την έναρξη της βιολογικής θεραπείας:

- έχουν μέση διάρκεια νόσου 8 έτη
- έχουν αποτύχει σε πολλαπλά μη βιολογικά νοσοτροποποιητικά (μέσος όρος 2.4)
- έχουν υψηλή δραστηριότητα νόσου (DAS28=5.6)
- έχουν σημαντική έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας (HAQ=1.0).

Όπως προκύπτει και από τον παρατιθέμενο Πίνακα, οι ασθενείς με ΡΑ υπό βιολογική θεραπεία στην Ελλάδα είναι συγκρίσιμοι, από πλευράς ενεργότητας νόσου και βαρύτητας νόσου, με εκείνους άλλων χωρών (Πίνακας). Στη μελέτη HORA, που ανακοινώθηκε στο Πανελλήνιο Ρευματολογικό Συνέδριο στην Αθήνα, υπάρχουν επίσης στοιχεία για τη βαρύτητα των Ελλήνων ασθενών με ΡΑ που είναι σε βιολογική θεραπεία. Στην έναρξη της βιολογικής θεραπείας ο δείκτης HAQ ήταν 0.81. Η μελέτη HORA είναι μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη διαφόρων Πανεπιστημιακών κυρίως νοσοκομειακών κέντρων στην Ελλάδα με σκοπό τη φαρμακο-οικονομική ανάλυση του κόστους της ΡΑ στην Ελλάδα και όχι τη συχνότητα χρήσης των βιολογικών θεραπειών. Οι συμμετέχοντες ασθενείς στη μελέτη κλήθηκαν να συμπληρώσουν αρκετά ερωτηματολόγια που αφορούσαν τη λειτουργικότητά τους, επισκέψεις σε γιατρούς κλπ ανά τακτά χρονικά διαστήματα επί ένα έτος. Αυτό αποθάρρυνε, όπως είναι φυσικό, αρκετούς ασθενείς των εξωτερικών ιατρείων υπό θεραπεία με συνθετικά DMARDs να λάβουν μέρος στη μελέτη, και γι' αυτό η στρατολόγηση των ασθενών είχε αρκετή διάρκεια. Αυτοί που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν κατά 60% ασθενείς που λάμβαναν βιολογική θερα-

**πίνακας.** Τα συγκριτικά δεδομένα των ασθενών που ξεκινούν βιολογική θεραπεία σε χώρες της Ευρώπης και Β. Αμερικής

	ΕΛΛΑΔΑ	ΔΑΝΙΑ	ΟΛΛΑΝΔΙΑ	ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	ΗΠΑ	ΕΛΒΕΤΙΑ	ΙΤΑΛΙΑ
Ηλικία (ΜΟ <sup>1</sup> )	58	57	55.1	50.9	55	53	55
Διάρκεια νόσου (ΜΟ, έτη)	8	9	7.7	9.5	8.9	10	11
DAS28 <sup>2</sup>	5.6	5.4	5.3	5.5	4.5	4.27	5.4
HAQ <sup>3</sup>	1	1.37	1.3	1.3	0.5	1.3	1.3
Αριθμός προηγούμενων ανοσοτροποποιητικών <sup>4</sup>	2.4	3	3	-	0.7	-	-
MTX <sup>5</sup> συγχορήγηση <sup>6</sup>	70%	70%	-	79%	68%	74%	78%
Κορτιζόνη συγχορήγηση <sup>6</sup>	59%	40%	-	62%	35%	52%	30%

<sup>1</sup> ΜΟ: Μέσος όρος.

<sup>2</sup> DAS28: δείκτης φλεγμονώδους ενεργότητας νόσου. Τιμή >5.1 ισοδυναμεί με υψηλή ενεργότητα.

<sup>3</sup> HAQ (Health assessment questionnaire): δείκτης λειτουργικότητας. Τιμή >1 ισοδυναμεί με σοβαρή έκπτωση λειτουργικής ικανότητας.

<sup>4</sup> Αριθμός ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (DMARDs) που είχαν χρησιμοποιηθεί πριν τη χρήση του βιολογικού

<sup>5</sup> MTX: μεθοτρεξάτη

<sup>6</sup> Ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν βιολογική θεραπεία σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο

πεία. Εδώ ίσως θα πρέπει να αναζητηθούν λόγοι για τους οποίους συμμετείχαν πιο πολλοί ασθενείς υπό βιολογική θεραπεία. Ίσως οι ασθενείς αυτοί είναι πιο συνεπείς στα ραντεβού τους στο νοσοκομείο για τη συνταγογράφηση και τη βεβαίωση για την αναγκαιότητα συνέχισης της βιολογικής θεραπείας, ή ασθενείς υπό ενδοφλέβια θεραπεία στο νοσοκομείο οπότε και έχουν τακτική επανεκτίμηση. Εσφαλμένα, για τους παραπάνω λόγους, το νούμερο 60% εκλήφθηκε από ορισμένους ότι αντιπροσωπεύει το ποσοστό των ασθενών με ΡΑ στην Ελλάδα που παίρνουν βιολογική θεραπεία και για τον επιπρόσθετο λόγο ότι η μελέτη HORA δεν σχεδιάστηκε γι' αυτό το σκοπό. Στην Πανεπιστημιακή Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, που συμμετείχε στη μελέτη HORA, το ποσοστό των ασθενών υπό βιολογική θεραπεία είναι 29.5% (αδημοσίευτα δεδομένα).

Σήμερα, με τις υπάρχουσες οικονομικές συνθήκες, είναι μια καλή ευκαιρία για τη δημιουργία μιας πλήρους Ελληνικής βάσης δεδομένων για τη ΡΑ. Τα στοιχεία μπορεί να αντληθούν από το ηλεκτρονικό σύστημα συνταγογράφησης. Επιπρόσθετα, όλοι οι γιατροί που συνταγογραφούν στη ΡΑ θα πρέπει να αποστέλλουν στοιχεία σε ένα κεντρικό Φορέα, όπως υποχρεούνται να κάνουν σε περίπτωση παρενεργειών φαρμάκων. Όμως, όπως σε κάθε περίπτωση οδηγίας ή νόμου, υπάρχει το θέμα της εφαρμογής που η Πολιτεία οφείλει να αντιμετωπίσει.

abstract

## The use of biologicals for rheumatoid arthritis in Greece

LAZAROS I. SAKKAS<sup>1</sup> / PRODROMOS SIDIROPOULOS<sup>2</sup> / DIMITRIOS BOUMPAS<sup>3</sup>

School of Medicine, <sup>1</sup>University of Thessaly, <sup>2</sup>University of Crete, <sup>3</sup>National and Kapodistrian University of Athens.



# 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 ευρητηρίου

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<sup>1,2</sup>. 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. Ο ιός της ηπατίτιδας Β 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 άνθρωπο<sup>3-7</sup>. 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)<sup>8-16</sup>. Η λοίμωξη συχνά είναι ασυμπτωματική, αλλά η χρόνια λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος<sup>9</sup>, 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 κηρούς του οισοφάγου ή και του στομάχου. Ο ιός HCV διασπείρεται κυρίως με επαφή με αίμα που σχετίζεται με χρήση ενδοφλεβίως χορηγουμένων 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<sup>12,14-16</sup>.

Η κύρια μορφή θεραπείας είναι ο συνδυασμός peginterferon με ribavirin είτε με προσθήκη boceprevir ή telaprevir σε μερικές περιπτώσεις<sup>12</sup>. 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 αιτιολογίας<sup>17-22</sup>. 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 βόηθεια των T κυττάρων και την επακόλουθη παραγωγή των ρευματοειδών παραγόντων και των αντισωμάτων έναντι κιτρυλλιωμένων πεπτιδίων<sup>23-27</sup>. 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 θέση<sup>26</sup>, 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 οστόν 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<sup>28,29</sup>. Συστάσεις του Αμερικανικού Ρευματολογικού Κολλεγίου(ACR) που εκδόθηκαν το 2008<sup>28</sup>, 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 έλεγχο<sup>29</sup>. 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 παράγοντες<sup>28</sup>.

Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΡΑ είναι τα κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις, τα τροποποιητικά της νόσου και οι βιολογικοί παράγοντες<sup>30-37</sup>. 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 tocilizumab<sup>38-46</sup>. 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<sup>1,2</sup>.

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<sup>1,2</sup>. 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<sup>2,47</sup>.

### 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 ασθενών<sup>48</sup>. 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 Β<sup>49</sup>. 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 αντική 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 θεραπεία<sup>50</sup>. 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 αντική θεραπεία με lamivudine. Σε αυτούς το ιικό φορτίο και τα επίπεδα των τρανσαμινασών ελαττώθηκαν. Μεταξύ των 8 ασθενών με HBsAg θετικό που δεν έλαβαν αντική 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 αντικής 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 αντική θεραπεία.

Οι Doubrawa et al (2012)<sup>51</sup> ανακοίνωσαν επίσης την περίπτωση ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα Β που έλαβε infliximab και ταυτόχρονα αντική 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 abatacept<sup>52</sup>. 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 επιτυχώς<sup>53</sup>. 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 αντικής θεραπείας<sup>54</sup>.

Σε πρόσφατη εργασία μελετήθηκε αναδρομικά η επίδραση της abatacept σε ασθενείς με ΡΑ και λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β<sup>55</sup>. Μεταξύ 8 ασθενών οι 4 που έλαβαν ταυτόχρονα abatacept και αντική θεραπεία δεν παρουσίασαν αναζωπύρωση της λοίμωξης και παρουσίασαν βελτίωση της ΡΑ, ενώ οι 4 που δεν έλαβαν αντική 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 Ιαπωνία<sup>56</sup>, 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 αντικής 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 αντικών φαρμάκων είναι απαραίτητη για την πρόληψη



της αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας<sup>57</sup>. 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 θεραπεία<sup>58</sup>. 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 θεραπεία<sup>59</sup>. 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 θεραπεία<sup>60</sup>. 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)<sup>61</sup> 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)<sup>62</sup> και Αθανασίου και συν (2009)<sup>63</sup> 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 DMARDs<sup>64</sup> 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 PA<sup>65</sup> και μετά χορήγηση μεθοτρεξάτης<sup>66</sup>.

## **B. 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<sup>67,68</sup>. Τα NSAIDs και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν. Η υδροξυχλωροκίνη 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, Fråand 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; 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- $\alpha$  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 $\alpha$  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. Αμερική<sup>1-5</sup>.

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)

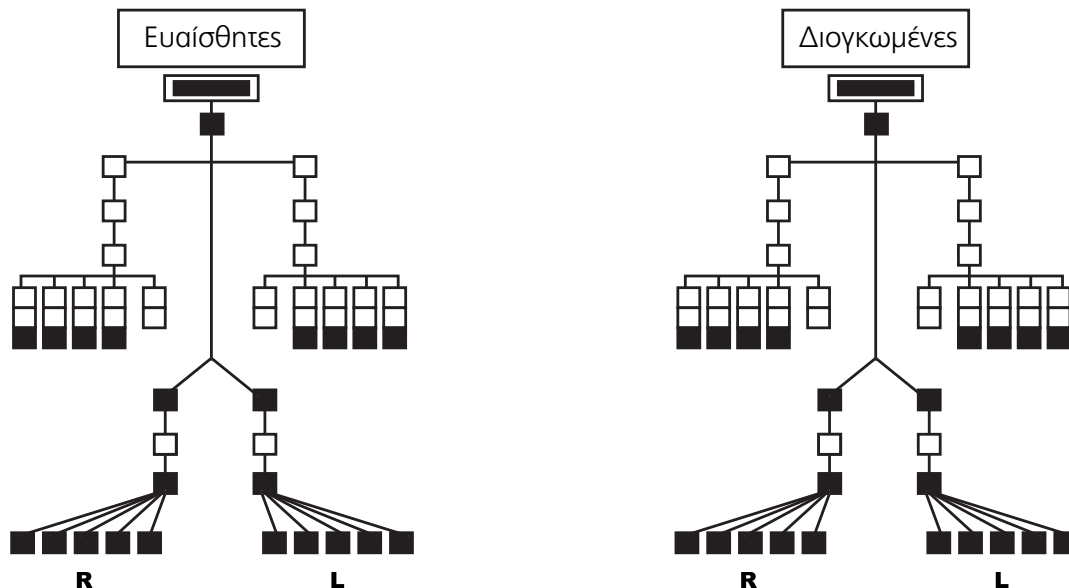
- Ο DAS28 είναι ένας καθιερωμένος και εύχρηστος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Υπολογίζεται από τις εξής 4 μεταβλητές:
  - αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων (28)
  - αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων (28)
  - ΤΚΕ
  - σφαιρική γνώμη του ασθενούς (κλίμακα 0-100)
- Οι 28 αρθρώσεις 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 παραγόντων<sup>6-13</sup>. 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 κλασικά 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 κλασικά 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\*\*

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

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

- \* 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-TNFα 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-TNFα παράγοντα. Ως κριτήριο έναρξης αγωγής με

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

15. Στις ακόλουθες περιπτώσεις με αντένδειξη χρήσης αντί-TNFα παράγοντα, το rituximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως 1η βιολογική θεραπεία (πριν τους αντί-TNFα παράγοντες):
  - Ιστορικό λεμφοϋπερπλαστικής νόσου
  - Ιστορικό νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου <5 έτη από τη διάγνωση
  - Απομυελινωτική 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

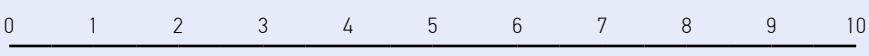
- II. έχουν αποτύχει στη θεραπεία με:
  - a. ≥2 κλασσικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών



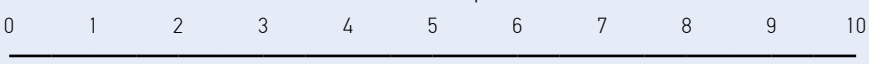
**πίνακας 4. Δείκτης ενεργότητας BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) .**

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

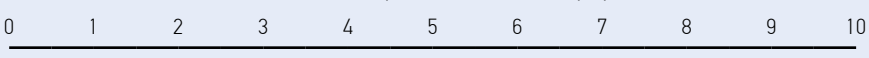
Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο κόπωσης / εξάντλησης;

Καθόλου  Πολύ σοβαρό

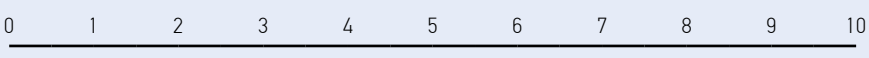
Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου στον αυχένα, ράχη ή στα ισχία;

Καθόλου  Πολύ σοβαρό

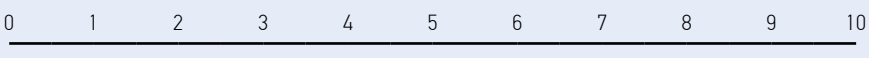
Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου-οιδήματος στις άλλες αρθρώσεις εκτός του αυχένα-ράχης-ισχιών;

Καθόλου  Πολύ σοβαρό

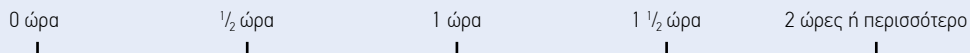
Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο δυσφορίας από περιοχές ευαίσθητες στο άγγιγμα ή στην πίεση;

Καθόλου  Πολύ σοβαρό

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

Καθόλου  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  $\geq 1$  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**  $\geq 2$  δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (βλέπε **Πίνακα 1** και **2**)

**ΚΑΙ**

- II. έχουν αποτύχει στη θεραπεία με:
  - a.  $\geq 2$  κλασικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών επί απουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων **ή**
  - b. σε  $\geq 1$  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 ASAS<sup>13</sup>, **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**)<sup>13</sup> 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  $\geq 2$  ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:
    - a. θεραπεία  $\geq 1$  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  $\geq 2$  μήνες
  3. Στους ασθενείς με συμπτωματική ενθεσίτιδα θα πρέπει να έχουν αποτύχει  $\geq 2$  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  $\geq 2$  ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:
    - a. θεραπεία  $\geq 1$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 5$ mm) ή/και δοκιμασίες απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ (IGRAs: QuantiFERON ή ELISPOT).
- Έλεγχος για λοίμωξη από τον ιο της ηπατίτιδας B (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"/>	
					<b>ΣΥΝΟΛΟ:</b> <input type="text"/>
					<b>HAQ:</b> <input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• Όρια Λειτουργικότητας βάσει του δείκτη HAQ: <b>1-0.25</b>=φυσιολογική, <b>0.25-0.5</b>=ήπια έκπτωση, <b>0.5-1</b>=μέτρια έκπτωση, <b>&gt;1</b>=σημαντική έκπτωση</li> <li>• Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: &gt;0.22</li> </ul>					

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 επισημαίνουν<sup>1</sup>.

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 μελέτες<sup>2</sup> 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 ενεργειών<sup>3</sup> ενώ αντίστοιχα ποσοστά διακοπής φαίνεται να εμφανίζονται και σε συνδυασμό TNF αναστολέα με Λεφλουνομίδη<sup>4</sup>. 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 δυσλειτουργία<sup>5</sup>.

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<sup>6,7,8,9,10</sup>.

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)<sup>11</sup> 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 μονοθεραπεία<sup>12</sup>. 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

- 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.
- 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
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.ΚΑΣΙΜΟΣ<sup>1</sup> / Λ.ΚΟΥΤΣΟΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ<sup>1</sup> / Θ.ΓΕΩΡΓΑ<sup>2</sup> / Κ.ΚΟΥΤΣΟΓΙΑΝΝΗ<sup>3</sup> / Η.ΨΩΜΑΣ<sup>4</sup> / Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ<sup>5</sup><sup>1</sup>Ρευματολόγος, 401 ΓΣΝΑ, Ελληνική Εταιρεία Αντιρευματικού Αγώνα (ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.), <sup>1</sup>Ρευματολόγος Γ.Ν. Λαϊκό, Ελληνική Εταιρεία Αντιρευματικού Αγώνα (ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α.), <sup>2</sup>Πρόεδρος Δωδεκανησιακού Συλλόγου Αυτοάνοσων Νοσημάτων Αρθρίτιδας και Λύκου «Θάλεια»,<sup>3</sup>Πρόεδρος Συλλόγου Ρευματοπαθών Κρήτης, <sup>4</sup>Πρόεδρος Συλλόγου Γονέων και Κηδεμόνων των Παιδιών με Χρόνιες Ρευματοπάθειες <sup>5</sup>Ρευματολόγος, 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»<sup>1</sup>.

### 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.<sup>2,3</sup>

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

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.<sup>4-6</sup>

#### 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.<sup>2,4,7,8</sup>

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.<sup>9,10</sup>

**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.<sup>11,12</sup> 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](http://www.keelpno.gr)

# Θεραπεία με Infliximab σε Ασθενή με Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα και Βαριάς Μορφής Κυστική Ακμή και Πυώδη Ιδρωταδενίτιδα

## Περιγραφή Περίπτωσης και Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

### Περίληψη

Οι αντι-TNF παράγοντες χρησιμοποιούνται την τελευταία δεκαετία με πολύ καλά αποτελέσματα, στην αντιμετώπιση της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας (ΑΣ). Βιβλιογραφικές αναφορές περιγράφουν, επίσης, μέτριο έως και καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα σε περιπτώσεις χρήσης των παραγόντων αυτών σε πάσχοντες από κυστική ακμή και πυώδη ιδρωταδενίτιδα. Παρουσιάζεται περίπτωση χορήγησης infliximab σε ασθενή με ΑΣ, ο οποίος επιπρόσθετα έπασχε από βαριάς μορφής πυώδη ιδρωταδενίτιδα και κυστική ακμή. Η χορήγηση του infliximab οδήγησε σε εντυπωσιακή κλινική βελτίωση της συμπτωματολογίας της ΑΣ και σε σημαντική, αθλή προσωρινή ύφεση της δερματικής νόσου.

### Λέξεις κλειδιά

αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, κυστική ακμή, πυώδης ιδρωταδενίτιδα, αναστολείς παράγοντα νέκρωσης όγκων, infliximab

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), είναι ένα μόριο κλειδίστηφλεγμονώδηαπάντηση, τόσογιατηφυσιολογική ανοσολογική απάντηση, όσο και για την παθοφυσιολογία πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων. Την τελευταία δεκαετία οι βιολογικοί παράγοντες που στρέφονται εναντίον του TNF-α (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας(ΑΣ), της νόσου Crohn και της νόσου Αδαμαντιάδη-Behcet<sup>1</sup>. Επιπρόσθετα, μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων και μικρές μη-τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει μέτρια έως πολύ καλά αποτελέσματα από τη χορήγηση αντι-TNF παραγόντων σε αρκετά δερματικά νοσήματα, όπως στο γαγγραινώδες πυόδερμα, στο σύνδρομο Sweet, στις δερματικές εκδηλώσεις της σαρκοειδωσης, στο πομφολυγώδες και το ουλωτικό πεμφιγοειδές, στη λιποειδική νεκροβίωση και το δακτυλιοειδές κοκκίωμα, στην πυώδη ιδρωταδενίτιδα και την κυστική ακμή, στη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή, στο σύνδρομο SAPHO, στην τοξική επιδερμική νεκρόλυση, στην πολυκεντρική δικτυοϊστοκυττάρωση, στο φυγόκεντρο δακτυλιοειδές ερύθημα και στην ερυθρά ιόνθειο πιτυρίαση<sup>2</sup>.

Στην παρούσα μελέτη, παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με συνύπαρξη ΑΣ και βαριάς μορφής πυώδους ιδρωταδενίτιδας (ΠΙ) και ανάστροφης (κυστικής) ακμής, ο οποίος παρουσίασε θεαματική βελτίωση μετά τη χορήγηση infliximab.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας, 26 ετών, καπνιστής, μέτρια παχύσαρκος (BMI=28,2) με ιστορικό ΑΣ από εξαιτίας, για την οποία ελάμβανε αγωγή με ΜΣΑΦ και σουλφασαλαζίνη σε δόση 2g ημερησίως, παρουσίασε προ διαιτίας επώδυνες



**εικόνα 1.** Δερματική βλάβη πυώδους ιδρωταδενίτιδας της δεξιάς μασχάλης πριν (A) και μετά (B) την χορήγηση δύο δόσεων infliximab.

φλυκταινώδεις βλάβες και αποστημάτια στη μασχαλαία και μηροβουβωνική περιοχή αμφοτερόπλευρα με τυπική εικόνα πυώδους ιδρωταδενίτιδας (**εικόνα 1A**), καθώς και κυστική ακμή στο πρόσωπο (**εικόνα 2A**) και στη ράχη (**εικόνα 2B**).

Ο ασθενής έλαβε αρχικά αγωγή με δοξουκυκλίνη για 6 μήνες με πτωχό έως μέτριο αποτέλεσμα, και στη συνέχεια με ισοτρετινοΐνη 40mg ημερησίως, χωρίς ωστόσο να εμφανίσει αξιόλογη κλινική ανταπόκριση. Παράλληλα υποβλήθηκε αρκετές φορές σε χειρουργικό καθαρισμό των κυστικών βλαβών, χωρίς βελτίωση. Εξαιτίας των δύσμορφων βλαβών του προσώπου, ο ασθενής παρέμεινε στο σπίτι του για διάστημα οκτώ μηνών περίπου. Στο διάστημα αυτό, παρουσίασε επιδείνωση της ραχιαλγίας και της οσφυαλγίας και επιδείνωση των δερματικών βλαβών της μασχαλαίας χώρας αμφοτερόπλευρα, με αποτέλεσμα να παραμείνει κλινήρης επί πολλές εβδομάδες.

Τον Ιούνιο του 2011, ο ασθενής μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο με έντονη αυχεναλγία, άλγος κορμού, ραχιαλγία, καθώς και έντονη οσφυαλγία με αδυναμία ορθοστάτησης. Στον ακτινολογικό έλεγχο της ΟΜΣΣ διαπιστώθηκαν οστεοπορωτικά κατάγματα στους Θ12, Ο1 και Ο2 σπονδύλους. Η 25-OH-Vit D3 του ορού ήταν 6,1 ng/ml, και οι δείκτες φλεγμονής αυξημένοι (ΤΚΕ=100mm, CRP= 54 mg/L).

Αρχικά αντιμετωπίστηκε με αντιφλεγμονώδη αναλγητική αγωγή (ετορικοξίμπη 90 mg ημερησίως), ασβέστιο (1000 mg) και υψηλή δόση χοληκαλσιφερόλης (4.400 IU ημερησίως) και στη συνέχεια με αλενδρονάτη (70 mg/εβδ). Για την εμμένουσα συμπτωματολογία της έξαρσης της ΑΣ αποφασίστηκε να τεθεί επιπλέον σε αγωγή με infliximab σε δόση 5 mg/kg βάρους

σώματος. Παράλληλα χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή με κλινδαμυκίνη για 20 μέρες προς αποφυγή επιδείνωσης των ενεργών σηπτικών βλαβών της πυώδους ιδρωταδενίτιδας.

Ο ασθενής παρουσίασε άμεση βελτίωση της κλινικής του εικόνας τρεις μέρες μετά την πρώτη έγχυση του infliximab, ενώ δεκαπέντε ημέρες μετά κατά τη δεύτερη ώση, παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση των δερματικών βλαβών τόσο της κυστικής ακμής όσο και της πυώδους ιδρωταδενίτιδας (**εικόνα 1B**). Οι δείκτες φλεγμονής υποχώρησαν (ΤΚΕ=33 mm, CRP=11 mg/L), και σε διάστημα ενός μηνός ( τρίτη ώση infliximab), ο ασθενής επανέκτησε πλήρη κοινωνική ζωή.

Ωστόσο, μετά πάροδο 6 μηνών υπό θεραπεία ο ασθενής παρουσίασε υποτροπή των δερματικών βλαβών, χωρίς όμως να επανέλθει στα προ της θεραπείας επίπεδα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πυώδης ιδρωταδενίτιδα είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης, υποτροπιάζουσα, δερματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει τους εξωκρινείς αδένες και είναι πολλές φορές ανθεκτική στην αγωγή<sup>3</sup>. Είναι συχνά κληρονομική με επίπτωση που φθάνει το 34% στους συγγενείς πρώτου βαθμού των πασχόντων<sup>4</sup>, χωρίς ακόμη να έχει ταυτοποιηθεί η υπεύθυνη γονιδιακή περιοχή ή κάποια HLA συσχέτιση.

Συνήθως εμφανίζεται μετά την εφηβεία με μέσο όρο ηλικίας έναρξης τα 23 χρόνια και με μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες και στους αфро-αμερικανούς<sup>4,5</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό είναι 0,3-4%, ενώ η παχυσαρκία και το κάπνισμα έχουν αποδειχθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες<sup>6,7</sup>.

Οι περιοχές που προσβάλλονται συχνότερα είναι η



**εικόνα 2.** Δερματική βλάβη κυστικής (ανάστροφης) ακμής του προσώπου (A) και της ράχης (B).

μυογεννητική στις γυναίκες και η ορθογεννητική στους άνδρες, ενώ η μασχαλαία χώρα προσβάλλεται εξίσου συχνά και στα δύο φύλα. Άλλες περιοχές προσβολής είναι το τριχωτό της κεφαλής, η θηλαία άλως του μαστού, η υπομαστική περιοχή, οι γλουτοί, οι μηροί, τα ζυγωματικά, η ράχη, και τα βλέφαρα<sup>4</sup>.

Η πυώδης ιδρωταδενίτιδα ξεκινά ως εντοπισμένο ερύθημα, με κνησμό και τοπική υπερεφίδρωση, και εξελίσσεται σε επώδυνα ερυθρά οζίδια, αποστήματα, συρίγγια και ουλοποίηση<sup>4</sup>. Παθοφυσιολογικά χαρακτηρίζεται από υπερκεράτωση του θυλακιδώδους επιθηλίου, που οδηγεί σε αποφρακτικό κεράτινο βύσμα και η απόφραξη αυτή σε ρήξη του θυλάκου. Αυτό παράγει οξεία φλεγμονώδη διήθηση του επιθηλίου, η οποία αν περιοριστεί προκαλεί κοκκιωματώδη αντίδραση και περιορισμένη νόσο<sup>4</sup>. Αν όμως δεν περιοριστεί και η φλεγμονή επεκταθεί πέριξ του θυλάκου, μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αποστήματος και σε καταστροφή των εξαρτημάτων των εξωκρινών αδένων<sup>8</sup>. Στην προσπάθεια περιορισμού της φλεγμονής, τα κύτταρα του θυλακιδώδους επιθηλίου πολλαπλασιάζονται με αποτέλεσμα το σχηματισμό συριγγίων που επιμολύνονται από βακτήρια -κυρίως *Staphylococcus aureus*- και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πλακώδους καρκινώματος<sup>7</sup>. Επίσης πολλαπλά συρίγγια μπορούν να επεκταθούν μέχρι την υποκείμενη περιτονία και τους μυς.

Η ιστολογική και η κλινική εικόνα της πυώδους

ιδρωταδενίτιδας (ΠΙ) παρουσιάζει σαφείς ομοιότητες με τις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn, με αποτέλεσμα να έχει πιθανολογηθεί κοινός παθογενετικός μηχανισμός για τις δύο παθήσεις, ενώ σε μία μελέτη έχει καταγραφεί επίπτωση της ΠΙ σε ασθενείς με νόσο Crohn που φθάνει το 17%<sup>7</sup>.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν σημαντική εμπλοκή ιντερλευκινών (IL) 12/23 και των Th17 βοηθητικών κυττάρων, καθώς και της IL-1β και του TNF-α, στην παθογένεια της νόσου, ενισχύοντας έτσι την άποψη ότι πρόκειται για αυτοάνοσο φλεγμονώδες νόσημα<sup>9,10</sup>.

Η συρρέουσα ή κυστική (acne conglobata) ή ανάστροφη ακμή (acne inversa), μπορεί να συσχετισθεί με την πυώδη ιδρωταδενίτιδα ως μέρος μιας τριάδας παθήσεων που απορρέουν από την απόφραξη του θυλάκου των τριχών (πυώδης ιδρωταδενίτιδα, ακμή, διαχωριστική κυτταρίτιδα του τριχωτού της κεφαλής)<sup>11</sup>. Το αρχικό γεγονός και για τις τρεις είναι η απόφραξη του θυλάκου που οδηγεί σε ρήξη του, κινητοποιώντας μια φλεγμονώδη απάντηση στην κερατίνη και στα βακτήρια που τον έχουν επιμολύνει και φλεγμονώδη διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα. Καθοριστικό ρόλο σε αυτήν την φλεγμονώδη απόκριση παίζει ο TNF-α παράγοντας. Ειδικά στην προ-φλεγμονώδη φάση της πυώδους ιδρωταδενίτιδας, η διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα συνοδεύεται από απελευθέρωση του TNF-α, ο οποίος μεσολαβεί για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό



των κερατινοκυττάρων<sup>4</sup>. Επιπλέον, ο TNF-α είναι εξαιρετικά σημαντικός για την ανάπτυξη και διατήρηση των κοκκιωμάτων, όπως έχει δείξει η κλινική εμπειρία από την αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης κατά τη θεραπεία με TNF-α αναστολείς. Στην πυώδη ιδρωταδενίτιδα, αν και δεν πρόκειται για σαφώς κοκκιωματώδη νόσο, ιστολογικά έχουν εντοπιστεί κοκκιώματα στο δέρμα γύρω από τις προσβληθείσες περιοχές<sup>7</sup>.

Στη θεραπεία της πυώδους ιδρωταδενίτιδας έχει χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός κλινδαμυκίνης και ριφαμπικίνης με βελτίωση των score βαρύτητας της νόσου κατά 50% σε σύγκριση με την αρχική τους τιμή<sup>7</sup>. Εξαιτίας της ανεπαρκούς απάντησης στα αντιβιοτικά, έχουν χρησιμοποιηθεί επιπλέον αρκετά θεραπευτικά σχήματα με διάφορα αποτελέσματα, όπως τοπικά αντισηπτικά και αντιβιοτικά, στεροειδή, ορμονοθεραπεία (αντι-ανδρογόνα σε γυναίκες), ρετινοειδή από το στόμα, laser, ακτινοβολία και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η χειρουργική παροχέτευση μπορεί να βοηθήσει, αν και ο εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών<sup>7,8</sup>.

Τα δεδομένα από τη χορήγηση αντί-TNF-α παραγόντων σε πυώδη ιδρωταδενίτιδα ή ανάστροφη ακμή προέρχονται από μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων και από μικρές κλινικές μελέτες<sup>6,11</sup>. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη συγκρίθηκαν 33 ασθενείς που έλαβαν infliximab έναντι 18 που έλαβαν placebo και διαπιστώθηκε μεγάλη υπεροχή του δραστικού έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας<sup>8</sup>. Αντίστοιχα, σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφέρεται ότι από 61 ασθενείς με πυώδη ιδρωταδενίτιδα που έλαβαν αγωγή με infliximab, οι 52 (85,3%) παρουσίασαν σημαντική βελτίωση<sup>12</sup>. Αντίθετα, σε μελέτη του 2008 με 10 ασθενείς με πυώδη ιδρωταδενίτιδα, η αρχικά διαπιστούμενη σε όλους βελτίωση διατηρήθηκε μόνο σε 3 από τους 10 στα 2 χρόνια παρακολούθησης τους<sup>13</sup>. Παρόμοια σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησης adalimumab σε ασθενείς με πυώδη ιδρωταδενίτιδα, η αρχική βελτίωση στην έκταση και στη βαρύτητα της νόσου που παρατηρήθηκε στις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας, δεν διατηρήθηκε μέχρι τις 12 εβδομάδες παρακολούθησης<sup>14</sup>. Τέλος, τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησης etanercept σε 20 ασθενείς με μέτρια έως βαριά πυώδη ιδρωταδενίτιδα, απέτυχε να δείξει αποτελεσματικότητα του φαρμάκου<sup>15</sup>.

Η οστεοπόρωση έχει αναγνωριστεί τα τελευταία έτη

ως συνήθης επιπλοκή της ΑΣ με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 18,7%-62% και μπορεί να επιφέρει επώδυνα σπονδυλικά κατάγματα<sup>16,17</sup>. Στον ασθενή μας προδιαθεσικοί παράγοντες που συνέργησαν για την εμφάνιση των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν η πολύμηνη ακινητοποίηση λόγω κλινοστατισμού και η έλλειψη βιταμίνης D. Ο παρατεταμένος κλινοστατισμός έχει αρνητική δράση στην ομοιοστασία των οστών, με δραματική αύξηση του ασβεστίου των ούρων και αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου<sup>18</sup>.

Συμπερασματικά, η έκβαση της περιγραφείσας περιπτώσεως δείχνει ότι το infliximab, εκτός της τεκμηριωμένης δράσης του στην ΑΣ μπορεί να επιδείξει θεαματικά αποτελέσματα στη θεραπεία δραματικών για την ποιότητα ζωής του ασθενούς δερματικών νοσημάτων, όπως η πυώδης ιδρωταδενίτιδα και η κυστική ακμή. Ωστόσο, η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία συχνή υποτροπή των δερματικών βλαβών μετά την αρχική θεαματική βελτίωση, όπως παρατηρήθηκε και στην περίπτωση του ασθενούς μας, δείχνει ότι απαιτούνται πιθανόν διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα στην αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών.

abstract

## Infliximab Treatment in a Patient with Ankylosing Spondylitis, Severe Acne Conglobata and Hidradenitis Suppurativa: Case Report and Review of the Literature.

DANIA V<sup>1</sup> / BOURNIA VK<sup>1</sup> / RALLIS E<sup>2</sup> / ILIOPOULOS A<sup>1</sup>  
Rheumatology<sup>1</sup> and Dermatology<sup>2</sup> Departments, Veterans Administration Hospital (NIMTS), Athens, Greece.

In the last decade, TNF-α inhibitors have been used in the treatment of ankylosing spondylitis, with great efficacy. Evidence in the literature suggests encouraging results

of anti-TNF- $\alpha$  treatment in acne conglobata and hidradenitis suppurativa. We present the case of a 26 year-old man with ankylosing spondylitis, severe acne conglobata and hidradenitis suppurativa that was treated with infliximab. His rheumatic disease improved dramatically. This was also true for his skin condition, although the improvement was only transient.

## Keywords

ankylosing spondylitis, hidradenitis suppurativa, acne conglobata, tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, infliximab.

## Βιβλιογραφία

1. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(1):61-70.
2. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):e55-79.
3. Karampetsou MP, Liossis SN, Sfikakis PP. TNF-alpha antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. *QJM*. 2010;103(12):917-28.
4. Shuja F, Chan CS, Rosen T. Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: an evidence-based review. *Dermatol Clin* 2010;28(3):511-21, 23-4; quiz 22-3
5. Gorovoy I, Berghoff A, Ferris L. Successful Treatment of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with Adalimumab. *Case Rep Dermatol* 2009;1(1):71-7.
6. Delage M, Samimi M, Atlan M, Machet L, Lorette G, Maruani A. Efficacy of infliximab for hidradenitis suppurativa: assessment of clinical and biological inflammatory markers. *Acta Derm Venereol* 2011;91(2):169-71.
7. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012;366(2):158-64.
8. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):205-17.
9. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(4):790-8.
10. van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *British Journal of Dermatology*. 2011;164(6):1292-8.
11. Shirakawa M, Uramoto K, Harada FA. Treatment of acne conglobata with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(2):344-6.
12. Brunasso AM, Massone C. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors: An update on infliximab. *Acta Derm Venereol* 2011;91(1):70-1.
13. Mekkes JR, Bos JD. Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2008;158(2):370-4.
14. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011;165(2):391-8.
15. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*. 2010;146(5):501-4.
16. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26(10):2205-9.
17. Hanson CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res* 1971;74:59-64.
18. Nishimura Y, Fukuoka H, Kiriya M, Suzuki Y, Oyama K, Ikawa S, et al. Bone turnover and calcium metabolism during 20 days bed rest in young healthy males and females. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994;616:27-35.

# Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial

SMOLEN JS, ET AL. LANCET 2013;381:918

## BACKGROUND

Clinical remission and low disease activity are essential treatment targets in patients with rheumatoid arthritis. Although moderately active rheumatoid arthritis is common, treatment effects in moderate disease have not been well studied. Additionally, optimum use of biologics needs further investigation, including the use of induction, maintenance, and withdrawal treatment strategies. The aim of the PRESERVE trial was to assess whether low disease activity would be sustained with reduced doses or withdrawal of etanercept in patients with moderately active disease.

## METHODS

In a randomised controlled trial, patients aged between 18 and 70 years with moderately active rheumatoid arthritis (disease activity score in 28 joints [DAS28]  $>322$  and  $\leq 521$ ) despite treatment with methotrexate were enrolled at 80 centres in Europe, Latin America, Asia, and Australia between March 6, 2008, and Sept 9, 2009. To be eligible, patients had to have been receiving 15–25 mg of methotrexate every week for at least 8 weeks. In an open-label period of 36 weeks, all patients were given 50 mg etanercept plus methotrexate every week. To be eligible for a subsequent double-blind period of 52 weeks, participants had to have achieved sustained low disease activity. These patients were randomly assigned (1:1:1) by an interactive voice-response system to one of three treatment groups: 50 mg etanercept plus methotrexate, 25 mg etanercept plus methotrexate, or placebo plus methotrexate. Patients were stratified in blocks of three by DAS28 response (low disease activity or remission) at

week 36. Patients, investigators, data analysts, and study staff were all masked to treatment allocation. The primary endpoint was the proportion of patients with low disease activity at week 88 in the groups given 50 mg etanercept or placebo in the double-blind period. A conditional primary endpoint was the proportion of patients receiving 25 mg etanercept who achieved low disease activity. Modified intention-to-treat populations were used for analyses. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00565409.

## FINDINGS

604 (72.4%) of 834 enrolled patients were eligible for the double-blind period, of whom 202 were assigned to 50 mg etanercept plus methotrexate, 202 to 25 mg etanercept plus methotrexate, and 200 to placebo plus methotrexate. At week 88, 166 (82.6%) of 201 patients who had received at least one dose of 50 mg etanercept and one or more DAS28 evaluations had low disease activity, compared with 84 (42.6%) of 197 who had received placebo (mean difference 40.2%, 95% CI 32.5%–49.2%;  $p < 0.0001$ ). Additionally, 159 (79.2%) of 201 patients given 25 mg etanercept had low disease activity at week 88 (mean difference from placebo 35.9%, 27.0%–44.8%;  $p < 0.0001$ ).

## INTERPRETATION

Conventional or reduced doses of etanercept with methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis more effectively maintain low disease activity than does methotrexate alone after withdrawal of etanercept.

# Outcome of Pregnancy in Italian Patients with Primary Sjogren Syndrome

PRIORI R, ET AL. J RHEUMATOL 2013, JUN 1

## OBJECTIVE

To investigate pregnancy and fetal outcomes in patients with primary Sjogren syndrome (pSS).

## METHODS

An obstetric history of 36 women with established diagnosis of pSS at pregnancy was obtained from a multicenter cohort of 1075 patients. In a subgroup case-control analysis, 12 deliveries in patients with pSS were compared with 96 control deliveries.

## RESULTS

Thirty-six women (31 with anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La antibodies) with an established diagnosis of pSS had 45 pregnancies with the delivery of 40 newborns. Two miscarriages, 2 fetal deaths, and 1 induced abortion were recorded. Mean age at the first pregnancy was 33.9 years; mean number of preg-

nancies was 1.25; 18/40 (45%) cesarean births were delivered; mean pregnancy length was 38.5 weeks (range 32-43), with 6 preterm deliveries. The mean Apgar score at 5 min was 8.9, mean birthweight was 2920 g (range 826-4060 g). Congenital heart block (CHB) occurred in 2/40 (5%) newborns. The reported rate of breastfeeding for at least 1 month was 60.5%. In 4/40 pregnancies (10%) a flare of disease activity was observed within a year from delivery. In the case-control subgroup analysis, 12 deliveries were compared with 96 controls and no significant differences were found.

## CONCLUSION

Patients with pSS can have successful pregnancies, which might be followed by a mild relapse. CHB was the only cause of death for offspring of mothers with pSS.

## Sustained Clinical Remission and Rate of Relapse After Tocilizumab Withdrawal in Patients with Rheumatoid Arthritis

AGUILAR-LOZANO L, ET AL. J RHEUMATOL 2013, JUN 1

### OBJECTIVE

Data on when to stop use of biological agents in rheumatoid arthritis (RA) are scant. We assessed the length of remission and the rate of clinical relapse in patients with RA who had to discontinue treatment with tocilizumab (TCZ) because of the ending of long-term (5 yrs) open-label clinical trials.

### METHODS

All patients at 2 participating centers in Mexico were in remission, defined as Disease Activity Score  $28 \leq 2.6$ , with no swollen joints at the time of the last TCZ infusion. Patients were followed thereafter every 8 weeks for 12 months or until relapse. Relapse was defined as the presence of  $\geq 1$  swollen joint. Doses of methotrexate and antiinflammatory drugs were not changed during the followup period.

### RESULTS

Forty-five patients were analyzed, 87% were women (mean age 52 yrs, mean disease duration 14 yrs). During the 12 months of followup, 44% of patients maintained remission. Relapses occurred in 56% of patients: 14 during the first 3 months after the last TCZ administration. Retreatment using other agents achieved low disease activity or remission.

### CONCLUSION

Longterm clinical remission is possible in a number of patients with RA after suspension of TCZ. This effect has also been reported with other biologic agents. Additional data are required to support recommendations for discontinuing a biological agent after achieving remission.



# Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial

MCINNES IB ET AL. LANCET 2013 JUN 12. PII: S0140-6736(13)60594-2. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.

## BACKGROUND

Many patients with psoriasis develop psoriatic arthritis, a chronic inflammatory disease that afflicts peripheral synovial, axial, and enthesal structures. The fully human monoclonal antibody ustekinumab is an efficacious treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. We did a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial to assess the safety and efficacy of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis.

## METHODS

In this phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial at 104 sites in Europe, North America, and Asia-Pacific, adults with active psoriatic arthritis ( $\geq 5$  tender and  $\geq 5$  swollen joints, C-reactive protein  $\geq 3.0$  mg/L) were randomly assigned (1:1:1, by dynamic central randomisation based on an algorithm implemented by an interactive voice-web response system) to 45 mg ustekinumab, 90 mg ustekinumab, or placebo at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter. At week 16, patients with less than 5% improvement in both tender and swollen joint counts entered masked early-escape and were given 45 mg ustekinumab (if in the placebo group) or 90 mg ustekinumab (if in the 45 mg group). At week 24, all

remaining patients in the placebo group received ustekinumab 45 mg, which they continued at week 28 and every 12 weeks thereafter. Our primary endpoint was 20% or greater improvement in American College of Rheumatology (ACR20) criteria at week 24. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01009086) and EudraCT (2009-012264-14).

## FINDINGS

Between Nov 30, 2009, and March 30, 2011, 615 patients were randomly assigned—206 to placebo, 205 to 45 mg ustekinumab, and 204 to 90 mg ustekinumab. More ustekinumab-treated (87 of 205 [42.4%] in the 45 mg group and 101 of 204 [49.5%] in the 90 mg group) than placebo-treated (47 of 206 [22.8%]) patients achieved ACR20 at week 24 ( $p < 0.0001$  for both comparisons); responses were maintained at week 52. At week 16, proportions of patients with adverse events were similar in the ustekinumab and placebo groups (171 of 409 [41.8%] vs 86 of 205 [42.0%]).

## INTERPRETATION

Ustekinumab significantly improved active psoriatic arthritis compared with placebo, and might offer an alternative therapeutic mechanism of action to approved biological treatments.

## Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study

TRIFIRO G ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72;694-700

### OBJECTIVE

To assess the epidemiology of gout and hyperuricaemia in the Italian general population during the years 2005–2009.

### METHODS

Using the Italian primary care database (Health Search/CSD Longitudinal Patient Database), the prevalence, incidence and recurrence rates of gout and/or hyperuricaemia (serum urate level >360 mmol/l (6 mg/dl)) in outpatients aged ≥18 years during the years 2005–2009 were estimated. Rates together with 95% CI were measured overall and stratified by age, gender and calendar year. The characteristics of patients with newly diagnosed gout and hyperuricaemia were investigated and compared with the general population.

### RESULTS

The prevalence of gout increased from 6.7 per 1000 inhabitants in 2005 to 9.1 per 1000 inhabitants in

2009. It increased with advancing age and was four-fold higher in men. A similar trend was observed for asymptomatic hyperuricaemia (85.4 per 1000 inhabitants in 2005 vs 119.3 per 1000 inhabitants in 2009). The incidence of gout remained stable during the observation years (0.93 per 1000 person years in 2005 vs 0.95 in 2009). Recurrent episode rate was 19.1% during the first year following the first gout attack and 31.6% during the following 5 years. Advanced age, increased levels of uric acid, nephrolithiasis and concomitant use of ciclosporin were the main predictors of recurrence of gout attacks.

### CONCLUSION

The prevalence of gout and hyperuricaemia increased in Italy from 2005 to 2009. A high recurrence rate for gout attack was observed during the first year following the first episode. Early management of hyperuricaemia in patients at higher risk of recurrent gout attack should be considered in primary care.

# Oral administration of GLPG0259, an inhibitor of MAPKAPK5, a new target for the treatment of rheumatoid arthritis: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

ANN RHEUM DIS 2013;72:741-4

## BACKGROUND

Mitogen-activated protein (MAP) kinases are key regulators of cytokine production, and are therefore potential targets for treatment of rheumatoid arthritis (RA).

## OBJECTIVE

This two-part phase II study investigated the efficacy and safety of a once-daily 50 mg GLPG0259 (an inhibitor of MAP kinase-activated protein kinase 5) dose vs placebo (part A). An interim analysis after part A would determine whether the dose-finding part (part B) would be performed.

## METHODS

In part A, eligible methotrexate (MTX)-refractory patients with RA were randomised to receive either a once-daily 50 mg dose of GLPG0259 or placebo, in addition to a stable dose of MTX, for 12 weeks. The primary efficacy end point was the percentage of patients achieving an American College of Rheumatology 20% improvement (ACR20) response after 12 weeks.

## RESULTS

The interim analysis showed no difference between the percentage of subjects achieving the primary efficacy variable of ACR20 or the secondary efficacy variables (ACR50, ACR70 and Disease Activity Score 28) at week 12 in the GLPG0259-treated (n=19) and placebo-treated (n=11) groups. Owing to lack of efficacy, the study was terminated, and part B was not initiated.

## CONCLUSIONS

This innovative study design quickly provided conclusive results on the lack of efficacy of GLPG0259 in patients with RA.

## A novel disease-modifying osteoarthritis drug candidate targeting Runx1

ANN RHEUM DIS 2013;72:748-53

### OBJECTIVES

To identify a new disease-modifying osteoarthritis drug (DMOAD) candidate that can effectively repair cartilage by promoting chondrogenic differentiation and halt osteoarthritis (OA) progression by suppressing aberrant hypertrophy.

### METHODS

We screened 2500 natural and synthetic small compounds for chondrogenic agents via four steps using the Col2GFP-ATDC5 system and identified a small thienoindazole derivative compound, TD-198946, as a novel DMOAD candidate. We tested its efficacy as a DMOAD via intra-articular injections directly into the joint space in a surgically-induced mouse model of OA both at the onset (prevention model) and 4 weeks after (repair model) OA induction. The downstream molecules were screened by microarray analysis. We further investigated the mechanism of the drug action and its molecular target using in vitro and in vivo assays.

### RESULTS

TD-198946 strongly induced chondrogenic differentiation without promoting hypertrophy in cell and metatarsal organ cultures. When administered directly into the joint space, TD-198946 successfully prevented and repaired degeneration of the articular cartilage. TD-198946 exerted its effect through the regulation of Runx1 expression, which was down-regulated in both mouse and human OA cartilage compared with normal tissue.

### CONCLUSIONS

Our data suggest that TD-198946 is a novel class of DMOAD candidate, and that targeting Runx1 will provide a promising new approach in the development of disease-modifying drugs against OA.

# Simvastatin inhibits the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of IL-17 and TNF- $\alpha$ on endothelial cells

HOT A ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72:754-60

## OBJECTIVES

Statins are widely used for primary and secondary prevention of coronary atherosclerosis. Simvastatin, besides its lipid lowering properties, has various anti-inflammatory effects. The aim of this study was to assess whether simvastatin modulates the vascular effects of interleukin (IL)-17, an emerging actor in atherosclerosis.

## METHODS

The effect of simvastatin was assessed in human umbilical vein endothelial cells treated by IL-17 alone or combined with tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , with or without mevalonate, an inhibitor of simvastatin. Its effects on IL-17-induced cytokine or chemokine expression were assessed at the mRNA level using qRT-PCR or protein level by ELISA. Its effect on the IL-17-induced pro-thrombotic state and cell invasion was assessed using a lumi-aggregometer and a Matrigel assay, respectively.

## RESULTS

Simvastatin decreased IL-17-induced IL-6, IL-8, CX3CL-1, RANTES mRNA and CX3CL-1 and CCL20 production. Simvastatin restored the level of IL-33 mRNA which was decreased by IL-17. It reduced the expression of IL-17-induced pro-thrombotic genes such as tissue factor. Simvastatin restored the level of platelet aggregation to normal levels. Simvastatin enhanced the expression of CD39 and thrombomodulin mRNA initially reduced by IL-17 and TNF- $\alpha$  combination. Simvastatin suppressed IL-17-induced endothelial cells invasion. All these effects were reversed by the addition of mevalonate. Finally, simvastatin had an additive effect with infliximab to decrease the effect of the combination of IL-17 and TNF- $\alpha$  on IL-6 mRNA expression. Similar conclusion was obtained with rosuvastatin.

## CONCLUSIONS

Statins inhibit the pro-inflammatory, thrombotic and pro-aggregation effects of IL-17 on vessels. This provides a new understanding of the beneficial effects of statins in blood vessel inflammation.



## EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria

VAN DER HEIJDE D ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72:479-81

The aim of this report was to propose a definition for erosive disease in the context of inflammatory arthritis in light of the 2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) rheumatoid arthritis (RA) criteria for use in clinical practice and studies. A EULAR task force was formed including 16 rheumatologists and one rheumatology fellow. The process was both evidence based and consensus based, and included, between March 2010 and April 2012, analyses of data from two cohorts, two face-to-face meetings, one online voting and one teleconference. The Leiden Early Arthritis Cohort and the French ESPOIR cohort were used for the evidence-based part. The outcome measures, which were initiation of methotrexate therapy, or any disease-modifying antirheumatic drug therapy within the first year of disease and arthritis persistence over 5 years, were studied with the aim to give the best definition of erosive disease. A decision was made to select a definition with a high specificity and focus on patients who did not otherwise fulfil the 2010 ACR/EULAR RA criteria (<6 points). By a unanimous vote the following definition was selected: erosive disease for use in the 2010 ACR/EULAR RA classification criteria is defined when an erosion (defined as a cortical break) is seen in at least three separate joints at any of the following sites: the proximal interphalangeal, the metacarpophalangeal, the wrist (counted as one joint) and the metatarsophalangeal joints on radiographs of both hands and feet. A highly specific definition for erosive disease has thus been formulated.

# Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions

SMOLEN JS ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72:482-92

## BACKGROUND

Since approval of tocilizumab (TCZ) for treatment of rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic arthritis (JIA), interleukin 6 (IL-6) pathway inhibition was evaluated in trials of TCZ and other agents targeting the IL-6 receptor and ligand in various RA populations and other inflammatory diseases. This consensus document informs on interference with the IL-6 pathway based on evidence and expert opinion.

## METHODS

Preparation of this document involved international experts in RA treatment and RA patients. A systematic literature search was performed that focused on TCZ and other IL6-pathway inhibitors in RA and other diseases. Subsequently, incorporating available published evidence and expert opinion, the steering committee and a broader expert committee (both including RA patients) formulated the current consensus statement.

## RESULTS

The consensus statement covers use of TCZ as combination- or monotherapy in various RA populations and includes clinical, functional and structural aspects. The statement also addresses the second approved indication in Europe JIA and non-approved indications. Also early phase trials involving additional agents that target the IL-6 receptor or IL-6 were evaluated. Safety concerns, including haematological, hepatic and metabolic issues as well as infections, are addressed likewise.

## CONCLUSIONS

The consensus statement identifies points to consider when using TCZ, regarding indications, contraindications, screening, dose, comedication, response evaluation and safety. The document is aimed at supporting clinicians and informing patients, administrators and payers on opportunities and limitations of IL-6 pathway inhibition.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license

# Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease

BURMESTER GR ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72:715-24

## BACKGROUND

As long-term treatment with antitumour necrosis factor (TNF) drugs becomes accepted practice, the risk assessment requires an understanding of anti-TNF long-term safety. Registry safety data in rheumatoid arthritis (RA) are available, but these patients may not be monitored as closely as patients in a clinical trial. Cross-indication safety reviews of available anti-TNF agents are limited.

## OBJECTIVE

To analyse the long-term safety of adalimumab treatment.

## METHODS

This analysis included 23 458 patients exposed to adalimumab in 71 global clinical trials in RA, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis, psoriasis (Ps) and Crohn's disease (CD). Events per 100 patient-years were calculated using events reported after the first dose through 70 days after the last dose. Standardised incidence rates for malignancies were calculated using a National Cancer Institute database. Standardised death rates were calculated using WHO data.

## RESULTS

The most frequently reported serious adverse events across indications were infections with greatest incidence in RA and CD trials. Overall malignancy rates for adalimumab-treated patients were as expected for the general population; the incidence of lymphoma was increased in patients with RA, but within the range expected in RA without anti-TNF therapy; non-melanoma skin cancer incidence was raised in RA, Ps and CD. In all indications, death rates were lower than, or equivalent to, those expected in the general population.

## CONCLUSIONS

Analysis of adverse events of interest through nearly 12 years of adalimumab exposure in clinical trials across indications demonstrated individual differences in rates by disease populations, no new safety signals and a safety profile consistent with known information about the anti-TNF class.

# Second pregnancy outcomes for women with systemic lupus erythematosus

SHAND AW ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72:547-51

## BACKGROUND

Systemic lupus erythematosus (SLE) is associated with adverse pregnancy outcomes overall.

## OBJECTIVE

To examine the outcomes for women with SLE in a pregnancy subsequent to a first birth with an adverse outcome.

## METHODS

A population-based cohort study was carried out of 794 577 deliveries to 532 612 women giving birth in New South Wales, Australia from 2001 to 2009. Data were obtained from longitudinally linked birth records and hospital records.

## RESULTS

675 women had a diagnosis of SLE in the study period (prevalence 127 per 100 000 childbearing women). Of 177 women who had a first nulliparous birth and subsequent pregnancy, 10 (5.6%) had a perinatal death in the first pregnancy, and of these women, 9 (90%) had a baby discharged home alive in the second pregnancy. Of the 167 women whose first-birth infants survived, second pregnancy outcomes included: 18 (11%) admission for spontaneous abortion, 1 perinatal death (0.6%) and 148 (89%) infants discharged home. Two women had a thromboembolic event in their first pregnancy but had no thromboembolic event in the second. Two women had thromboembolic events in second pregnancies only.

## CONCLUSION

Women with SLE are at high risk of adverse pregnancy outcomes. However, those who have a perinatal death in their first pregnancy can expect a live birth for a subsequent pregnancy.

## Inhibition of H3K27 histone trimethylation activates fibroblasts and induces fibrosis

KRAMER M ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72:614-20

### OBJECTIVES

Epigenetic modifications such as DNA methylation and histone acetylation have been implicated in the pathogenesis of systemic sclerosis. However, histone methylation has not been investigated so far. We therefore aimed to evaluate the role of the trimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27me3) on fibroblast activation and fibrosis.

### METHODS

H3K27me3 was inhibited by 3-deazaneplanocin A (DZNep) in cultured fibroblasts and in two murine models of dermal fibrosis. Fibrosis was analysed by assessment of the dermal thickening, determination of the hydroxyproline content and by quantification of the numbers of myofibroblasts. The expression of fos-related antigen 2 (fra-2) was assessed by real-time PCR, western blot and immunohistochemistry and modulated by siRNA.

### RESULTS

Inhibition of H3K27me3 stimulated the release of collagen in cultured fibroblasts in a time and dose-dependent manner. Treatment with DZNep exacerbated fibrosis induced by bleomycin or by overexpression of a constitutively active transforming growth factor  $\beta$  receptor type I. Moreover, treatment with DZNep alone was sufficient to induce fibrosis. Inhibition of H3K27me3 induced the expression of the profibrotic transcription factor fra-2 in vitro and in vivo. Knock-down of fra-2 completely prevented the profibrotic effects of DZNep.

### CONCLUSIONS

These data demonstrate a novel role of H3 Lys27 histone methylation in fibrosis. In contrast to other epigenetic modifications such as DNA methylation and histone acetylation, H3 Lys27 histone methylation acts as a negative regulator of fibroblast activation in vitro and in vivo by repressing the expression of fra-2.



# Adenuric<sup>®</sup>

(febuxostat)



clifmon ADEN ADV 2/2013



**MENARINI HELLAS A.E.**

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 Αθήνα, ΤΗΛ.: 210-83.16.111-13, FAX: 210-83.17.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr

Το Adenuric<sup>®</sup> αποτελεί σήμα κατατεθέν της Teijin Limited, Τόκιο, Ιαπωνία



Μηνιαία   
**Simponi**<sup>®</sup>  
golimumab

**MSD ΑΦΒΕΕ**

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 989 7300,

ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης-Θέρμης, 570 01 Πυλαία, Τηλ.: 2310 863 634, Fax: 2310 863 687, [www.msd.gr](http://www.msd.gr), [www.msdhealthnews.gr](http://www.msdhealthnews.gr)

