

A. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ (Αγκυλοποιητική και άλλες Σπονδυλαρθρίτιδες)

Σύμφωνα με τα κριτήρια ASAS (Παράρτημα, Πίνακας 1)

Η Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα (ΑΣ) διακρίνεται σε νόσο με αξονική μόνον προσβολή και σε νόσο με συνυπάρχουσα περιφερική προσβολή ή/και ενθεσοπάθεια. Θεραπευτικός στόχος είναι η χαμηλή ενεργότητα της νόσου όπως εκτιμάται με αντικειμενικούς δείκτες ενεργότητας (BASDAI \leq 4), Παράρτημα, Πίνακας 2.

Η θεραπεία αρχίζει αμέσως μετά τη διάγνωση ΑΣ διάρκειας >3μήνες, ακτινολογικά επιβεβαιωμένης, με αξονική ή/και περιφερική προσβολή ή/και συμπτωματική ενθεσίτιδα.

Ειδικότερες οδηγίες:

1. Οι εγκεκριμένοι **βιολογικοί παράγοντες** για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ΑΣ¹ είναι οι αντι-TNF παράγοντες Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab και Infliximab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDs (κυρίως MTX, SSA) επί συνυπάρχουσας περιφερικής προσβολής.

Οι συνιστώμενες δόσεις είναι:

- Adalimumab: 40mg/2 εβδομάδες υποδορίως (ΥΔ).
- Certolizumab Pegol: χορήγηση 400 mg τις εβδομάδες 0,2,4 και ακολούθως 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (ΥΔ) ή 400 mg κάθε τέταρτη εβδομάδα (ΥΔ).
- Etanercept: 50mg/εβδομάδα ή 25mg 2 φορές/εβδομάδα (ΥΔ).
- Golimumab: 50mg άπαξ κάθε 28 ημέρες (ΥΔ). Σε ασθενείς με σωματικό βάρος >100 kg οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν επαρκή κλινική ανταπόκριση μετά από 3 ή 4 δόσεις, μπορεί να εξετάζεται η αύξηση της δόσης σε 100mg μία φορά το μήνα.
- Infliximab: 5mg/kg στις εβδομάδες 0, 2, 6 (φόρτιση) και ακολούθως κάθε 6 έως 8 εβδομάδες ενδοφλεβίως (ΕΦ). Εάν κάποιος ασθενής δεν ανταποκριθεί μετά από 2 δόσεις, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη θεραπεία με infliximab. Πιθανή κλιμάκωση δόσης επί απώλειας δραστηριότητας.

¹ BASDAI >4 (Παράρτημα, Πίνακας 2)

2. Ως κριτήρια ενεργότητας νόσου και θεραπευτική αστοχία σε ΜΣΑΦ/DMARDs/τοπικά ενέσιμα γλυκοκορτικοειδή, ικανά για την έναρξη αγωγής με αντί-TNF παράγοντες, προτείνονται (Παράρτημα, Πίνακας 3):

- Τιμή BASDAI>4 (κλίμακα 0-10)

ΚΑΙ

- Θεραπευτική αποτυχία σε ΜΣΑΦ/DMARDs/τοπικά ενέσιμα γλυκοκορτικοειδή, η οποία ορίζεται ως εξής:
 - I. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αποτύχει σε επαρκή θεραπευτική δοκιμή με \geq 2 ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:
 1. η θεραπεία \geq 1 μήνα συνολικά στις μέγιστες συνιστώμενες ή ανεκτές δόσεις, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη
 2. η θεραπεία <1 μήνα λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων.
 - II. Στους ασθενείς με **περιφερική αρθρίτιδα** θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία \geq 3 μηνών (εκτός δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων) με 1 από τα 2:
 1. Σουλφασαλαζίνη: 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση.
 2. Μεθοτρεξάτη: \geq 7,5 mg/εβδομάδα (προτιμώμενες δόσεις - στόχοι 15-25mg).

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

3. Η απάντηση στην αγωγή πρέπει να εκτιμάται μετά τις 12 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας οπότε και πρέπει να ποσοτικοποιείται το αποτέλεσμα με αντικειμενικούς δείκτες (BASDAI, κλίμακα VAS κ.λ.π.). Αναποτελεσματική εκτιμάται η απάντηση όταν η βελτίωση του BASDAI είναι $< 50\%$ ή < 2 μονάδων σε κλίμακα 0-10 (Παράρτημα, Πίνακας 4).

4. Επί αποτυχίας ενός αντί-TNF παράγοντα θεωρείται αποδεκτή πρακτική η αλλαγή σε 2^ο ή 3^ο αντί-TNF παράγοντα.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σιδηρόπουλος Π. Επικαιροποίηση των συστάσεων της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλαρθρίτιδες (2012). *Ελληνική Ρευματολογία* 2013;24(2):76-83.
2. 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;68(6):777-83.
3. 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 ;70(6):905-8.
4. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896–904.
5. Sieper, J. Developments in therapies for spondyloarthritis *Nat. Rev. Rheumatol* 2012; 8:280–7.
6. 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;68:1094–9.
7. 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;72 (Suppl 2):ii2-34.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ (ΠΙΝΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ)

Πίνακας 1. Κριτήρια (ASAS) για την ταξινόμηση της Αξονικής Σπονδυλαρθρίτιδας (ΑΣ)

Ασθενείς με οσφυαλγία ≥3 μήνες και ηλικία έναρξης <45 έτη	
• Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά*	• HLA-B27
ΚΑΙ	ΚΑΙ
• ≥1 Χαρακτηριστικά ΣΠΑ**	• ≥2 χαρακτηριστικά ΣΠΑ**
<p>**Χαρακτηριστικά Σπονδυλαρθρίτιδας (ΣΠΑ)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Φλεγμονώδης οσφυαλγία -Αρθρίτιδα -Ενθεσίτιδα (Αχίλλειος) -Ραγοειδίτιδα -Δακτυλίτιδα -Ψωρίαση -N. Crohn's/Ελκώδης κολίτιδα -Απάντηση στα ΜΣΑΦ -Οικογενειακό ιστορικό ΣΠΑ -HLA-B27 -Αυξημένη CRP 	<p>* Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά*</p> <ul style="list-style-type: none"> -MRI: ενεργός (οξεία) φλεγμονή, ενδεικτική ιερολαγονίτιδας σχετιζόμενης με ΣΠΑ Ή -Σίγουρη (definite) ακτινολογική ιερολαγονίτιδα σύμφωνα με τα κατά «New York» τροποποιημένα κριτήρια

Πίνακας 2. Δείκτης ενεργότητας BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

<ul style="list-style-type: none"> • Ο δείκτης BASDAI για την ενεργότητα της Αξονικής Σπονδυλαρθρίτιδας (ΑΣ) υπολογίζεται από την εισαγωγή των παρακάτω παραμέτρων: <p>Απαντήσεις του ασθενούς (για την τελευταία εβδομάδα):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Κόπωση-εξάντληση (0-10) 2. Συνολικός πόνος σε αυχένα, ράχη, ισχία (0-10) 3. Συνολικός πόνος-οίδημα σε άλλες αρθρώσεις (0-10) 4. Δυσφορία σε περιοχές ευαίσθητες στο άγγιγμα ή στην πίεση (0-10) 5. Συνολικά πρωινή δυσκαμψία (0-10) 6. Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας (0-10) καθόλου: 0 /μισή ώρα: 2,5 /μία ώρα: 5 /μιάμιση ώρα: 7,5 /≥δύο ώρες: 10 <ul style="list-style-type: none"> • Ενεργός ΑΣ θεωρείται όταν η τιμή BASDAI >4 • Αναποτελεσματική θεωρείται η θεραπεία της ΑΣ όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10

Πίνακας 3. Κριτήρια επιλογής ασθενών με ΑΣ για έναρξη θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες

Κριτήρια ενεργότητας νόσου και θεραπευτική αστοχία σε ΜΣΑΦ/DMARDs/τοπικά ενέσιμα γλυκοκορτικοειδή, ικανά για την έναρξη αγωγής με αντί-TNF παράγοντες, είναι:

- Τιμή BASDAI > 4 (κλίμακα 0-10)

ΚΑΙ

- Θεραπευτική αστοχία σε ΜΣΑΦ/DMARDs/ τοπικά ενέσιμα γλυκοκορτικοειδή, η οποία ορίζεται ως εξής:
 1. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν αποτύχει σε επαρκή θεραπευτική δοκιμή με ≥ 2 ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι:
 - I. η θεραπεία ≥ 1 μήνα συνολικά στις μέγιστες συνιστώμενες ή ανεκτές δόσεις, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη.
 - II. η θεραπεία < 1 μήνα λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων.
 2. Στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία ≥ 3 μηνών (εκτός δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων) με 1 από τα 2:
 1. Σουλφασαλαζίνη: 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση.
 2. Μεθοτρεξάτη: $\geq 7,5$ mg/εβδομάδα (προτιμώμενες δόσεις-στόχοι 15-25mg).
 3. Στους ασθενείς με συμπτωματική ενθεσίτιδα θα πρέπει να έχουν αποτύχει ≥ 2 τοπικές εγχύσεις γλυκοκορτικοειδών (εάν δεν αντενδείκνυται).

Πίνακας 4. Κριτήρια αλλαγής ή διακοπής της θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες στην ΑΣ λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας

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