



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ
ΧΡΟΝΙΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΩΝ**

**ΧΡΗΣΤΟΣ Γ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Παπαδόπουλου Χρήστου: 9-2-2006

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 580^α/2-5-2006

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας

Μέλη

Αλαμάνος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην επιδημιολογία

Βούλγαρη Παρασκευή, Λέκτορας Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 6-10-2006

«Οι βιολογικοί παράγοντες ως θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών αρθροπαθειών»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 818^α/7-7-2017

1. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Αλαμάνος Ιωάννης, τ. Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Πατρών
4. Λιάμης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Τσιάρα Σταυρούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Χριστοδούλου Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Γαϊτάνης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 21-9-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



*στην ιερή μνήμη του πατέρα μου Γεωργίου,
στη μητέρα μου Ευγενία,
στη σύζυγό μου Κωνσταντίνα
και στην κόρη μου Ευγενία*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εστιάζει στη διερεύνηση της χρήσης των βιολογικών παραγόντων ως θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών αρθροπαθειών.

Η τεράστια σημασία των βιολογικών παραγόντων ως σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση αναδεικνύει ταυτόχρονα και την αξία της διερεύνησης ζητημάτων όπως η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια (τοξικότητα), ο χρόνος παραμονής (επιβίωση) και οι λόγοι ενδεχόμενης διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες. Απαντήσεις στα σημαίνοντα αυτά ζητήματα, έγινε προσπάθεια να αναζητηθούν με τη μελέτη ασθενών – για μια μεγάλη χρονική περίοδο 16 ετών – η οποία πραγματοποιήθηκε στη Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Παθολογίας/Ρευματολογίας κ. Αλέξανδρου Α. Δρόσου.

Η μελέτη διαρθρώνεται σε Γενικό και Ειδικό Μέρος. Στο Γενικό Μέρος, επιχειρείται βιβλιογραφική ανασκόπηση ζητημάτων σχετικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αντιδραστική αρθρίτιδα και εντεροπαθητική αρθρίτιδα). Συγκεκριμένα, περιγράφονται για κάθε νόσο ο ορισμός της, τα κριτήρια ταξινόμησης, η επιδημιολογία, η κλινική εικόνα και οι θεραπευτικές επιλογές, με έμφαση στους βιολογικούς παράγοντες, όπου γίνεται αναφορά στην αποτελεσματικότητά τους. Ακολούθως, στο Τμήμα Β του Γενικού Μέρους γίνεται παρουσίαση σχετικά με το μηχανισμό δράσης, τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις, τα κριτήρια χορήγησης και διακοπής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τόσο των αντι-TNFα, όσο και των υπολοίπων βιολογικών παραγόντων (rituximab, abatacept, anakinra, tocilizumab, ustekinumab).

Στο Ειδικό Μέρος, οριοθετείται ο σκοπός της μελέτης, προσδιορίζεται ο πληθυσμός και η μελετώμενη χρονική περίοδος, και αιτιολογούνται μεθοδολογικές επιλογές κατά το σχεδιασμό και την υλοποίησή της. Ακολούθως, με βάση τα ευρήματα, εξάγονται αποτελέσματα, που αφορούν τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια (τοξικότητα), το χρόνο παραμονής (επιβίωση) και τους λόγους διακοπής της θεραπείας, κατά τη χορήγηση των παραπάνω βιολογικών παραγόντων για κάθε μία από τις προαναφερθείσες νόσους. Στη συνέχεια, ακολουθεί συζήτηση των αποτελεσμάτων σε

συσχετισμό με τα πορίσματα της βιβλιογραφίας. Η μελέτη απολήγει σε συμπεράσματα που προκύπτουν, αφενός από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας και αφετέρου από τα ευρήματα της παρούσης διερεύνησης. Τέλος, για την πληρότητα της ανάπτυξης, παρατίθενται σε παράρτημα πρόσθετες λεπτομέρειες των ερευνητικών ευρημάτων, καθώς και το έντυπο βάσει του οποίου έγινε η καταγραφή των δεδομένων από τα αρχεία των ασθενών.

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής ήταν για μένα μια πραγματικά ενδιαφέρουσα και πολύτιμη εμπειρία. Μου δόθηκε η ευκαιρία να μελετήσω αναλυτικά και σε βάθος τη χρήση των νέων αυτών θεραπειών. Παράλληλα, όμως, ήταν και μία άσκηση υπομονής. Ο τεράστιος όγκος των δεδομένων που έπρεπε να αντληθούν από τους φακέλους των ασθενών, ως πρωτογενές προς επεξεργασία υλικό, αρκετές φορές με απογοήτευε. Τύχη αγαθή θέλησε, στήριγμα και αρωγός σε αυτή την προσπάθειά μου, να αποτελέσουν οι καθηγητές μου - μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.

Κατ' αρχήν, δεν υπάρχουν λόγια για να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα, καθηγητή κ. Αλέξανδρο Α. Δρόσο. Είναι αυτός που μού «έδωσε το ωραίο ταξίδι» όταν μου έκανε την τιμή της ανάθεσης του θέματος. Δίχως την παρότρυνση και την ενθάρρυνσή του δεν θα άρχιζα καν τη διδακτορική μου διατριβή. Ακολούθως, με συνόδευσαν, κατά την εκπόνησή της, το ανιδιοτελές ενδιαφέρον και η επισταμένη του καθοδήγηση. Τον ευχαριστώ επίσης, από καρδιάς, για όλες τις – πολλές και μεγάλες – ευκαιρίες που μου προσέφερε στη Ρευματολογική Κλινική.

Ομοίως, θερμές ευχαριστίες οφείλω στην Καθηγήτρια Ρευματολογίας και Παρασκευή Β. Βούλγαρη. Με την ακούραστη συμμετοχή της στην εκπόνηση της διατριβής μου, παρά το πολύ δύσκολο καθημερινό της πρόγραμμα, με καθοδηγούσε με την επιστημοσύνη της, με τον πλέον εύστοχο τρόπο, τόσο κατά το στάδιο συλλογής των δεδομένων όσο και κατά εκείνο της ανάλυσης και επεξεργασίας τους. Ήταν εκείνη που έβρισκε λύση σε κάθε «αδιέξοδο». Δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτού του ερευνητικού εγχειρήματος, χωρίς τις πολύτιμες συμβουλές της, την ουσιαστική βοήθεια και την ενθάρρυνσή της, ιδίως όταν οι δυσκολίες της έρευνας αλλά και η περίσπαση από τις ανάγκες του καθημερινού βιοπορισμού έδειχναν να δοκιμάζουν τον αρχικό ερευνητικό ενθουσιασμό.

«Last but not least», αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Επιδημιολογίας κ. Ιωάννη Αλαμάνο για την τιμή να συμμετάσχει στην Τριμελή

Συμβουλευτική Επιτροπή και ακολούθως για τις κρίσιμες και χρήσιμες υποδείξεις του, ιδίως αναφορικά με τη συλλογή και αξιολόγηση των στατιστικών δεδομένων, συμβολή που έδωσε ουσιαστική ώθηση στην εκπόνηση της διατριβής.

Πέραν των προαναφερθέντων, πρωτεύοντων συνοδοιπόρων, σε αυτό το «ταξίδι» είχα τη χαρά να τύχω της βοήθειας αρκετών άλλων συνεργατών και συναδέλφων, έτσι, που να δικαιώνεται ο ποιητής όταν θεωρεί ότι «τα λόγια μας είναι παιδιά πολλών ανθρώπων».

Ευχαριστίες οφείλω για την πρόθυμη και αμέριστη βοήθειά της, στην κα Νίκη Τσιφετάκη, νυν Διευθύντρια του Ρευματολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Γ. Χατζηκώστα» Ιωαννίνων, η οποία υπήρξε Επιμελήτριά μου στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, κατά το χρόνο της ειδικότητάς μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες σε δύο νέους συναδέλφους και φίλους, φοιτητές Ιατρικής και πολλά υποσχόμενους μελλοντικά ιατρούς, την κα Τατιανή Κ. Παππά και τον κ. Ηλία Κ. Γκαρτζονίκα. Η συμμετοχή τους στη συλλογή τού ιδιαίτερα μεγάλου όγκου των δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών, ήταν τεράστια και καθοριστική για την περάτωση της διατριβής.

Ευχαριστίες επίσης οφείλω στους συναδέλφους και φίλους, κα Θεοδώρα Ε. Μαρκατσέλη και κ. Μιχάλη Π. Μίγκο και σε όλους τους συνεργάτες του Ρευματολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για την, κατά καιρούς, συνεισφορά τους, όταν τους ζητήθηκε.

Η κα Ελένη Χόρτη, όχι μόνο επιμελήθηκε την άρτια διαμόρφωση του κειμένου, αλλά και με καθοδήγηση ουσιαστικά στη δημιουργία ορθής ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων. Επίσης, οι γραμματείς του Ρευματολογικού Τμήματος, κες Γιαννούτσου Αικατερίνη και Γέγιου Κυριακή, πρόθυμα μού προσέφεραν τη βοήθειά τους. Όλες τις παραπάνω, θερμά τις ευχαριστώ.

Ευχαριστίες επίσης, οφείλω στην κα Πολυξένη Σπύρου για την συνδρομή της στη συλλογή των αποτελεσμάτων των ανοσολογικών εξετάσεων.

Η παρούσα μελέτη οφείλει πολλά στον κ. Δημακόπουλο Γεώργιο, Στατιστικό MSc, για την πολύτιμη, υψηλού επιστημονικού επιπέδου, συνδρομή του στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Είναι αυτονόητο ότι, οι προηγηθείσες ευχαριστίες σε όλους τους παραπάνω, σε καμία περίπτωση δεν τους καθιστά συμμετόχους και σε τυχόν λάθη ή παραλείψεις της παρούσας, που βαρύνουν αποκλειστικά και μόνο τον συντάκτη αυτών των γραμμών.

Η μακρά και κοπιώδης πορεία εκπόνησης αυτής της διατριβής αναπόφευκτα εμφανίζεται να τέμνεται με τη σφαίρα του στενού οικογενειακού βίου.

Γι' αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγό μου Κωνσταντίνα Μπαλάφα για την υπομονή της, καθώς και τη βοήθεια και εμπύχωση που μου προσέφερε.

Τελειώνοντας, θέλω να ζητήσω συγγνώμη από την κόρη μου Ευγενία, για το χρόνο μου που δικαιούνταν και – ανεπιστρεπτί - της στέρησα. Την ευχαριστώ για την υπομονή και την «ωριμότητα» που επέδειξε.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή θεωρώ ότι εκπληρώνει το σκοπό της εκπόνησής της, εάν βοηθήσει – έστω και κατ' ελάχιστο – την καθ' ημέρα ιατρική πράξη στην αναζήτηση ενδεδειγμένων επιλογών κατά τη θεραπευτική προσέγγιση με βιολογικούς παράγοντες, των ασθενών με χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Γενικό Μέρος

ΤΜΗΜΑ Α. ΟΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

Εισαγωγή	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	
1.1 Ορισμός - εισαγωγή	3
1.2 Κριτήρια ταξινόμησης	3
1.3 Επιδημιολογία	4
1.4 Κλινική εικόνα	5
1.4.1 Αρθρικές εκδηλώσεις	6
- <i>Αυχένας</i>	6
- <i>Ώμοι</i>	7
- <i>Αγκώνες</i>	7
- <i>Άκρες χείρες</i>	8
- <i>Ισχία</i>	10
- <i>Γόνατα</i>	11
- <i>Άκροι πόδες και ποδοκνημικές</i>	11
1.4.2 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	11
- <i>Δερματικές εκδηλώσεις</i>	12
- <i>Οφθαλμικές εκδηλώσεις</i>	13
- <i>Εκδηλώσεις από τους πνεύμονες</i>	13
- <i>Καρδιακές εκδηλώσεις</i>	13
- <i>Νευρολογικές επιπλοκές</i>	13
1.5 Εργαστηριακά ευρήματα	13
1.5.1 Αιματολογικά	13
1.5.2 Αρθρικό υγρό	14
1.5.3 Ακτινολογική αξιολόγηση	14
1.6 Θεραπεία	17
1.6.1 Κορτικοστεροειδή	18
1.6.2 Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα	18
- <i>Μεθοτρεξάτη</i>	19
- <i>Λεφλουνομίδη</i>	19

- Κυκλοσπορίνη	19
- Υδροξυχλωροκίνη	20
- Σουλφασαλαζίνη	20
- Παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν νοσοτροποποιητικά φάρμακα	20
1.6.3 Βιολογικοί παράγοντες	20
- Αντι-TNFα	21
○ <i>Infliximab</i>	21
○ <i>Etanercept</i>	22
○ <i>Adalimumab</i>	22
○ <i>Golimumab</i>	22
○ <i>Certolizumab pegol</i>	23
- Άλλοι βιολογικοί παράγοντες εκτός των αντι-TNFα	24
○ <i>Anakinra</i>	24
○ <i>Rituximab</i>	25
○ <i>Abatacept</i>	26
○ <i>Tocilizumab</i>	26
1.7 Εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΡΘΟΡΗΤΙΚΕΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΕΣ	
2.1 Ορισμός - εισαγωγή	33
2.2 Κριτήρια ταξινόμησης ΣπΑ	33
2.3 Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	35
2.3.1 Επιδημιολογία	35
2.3.2 Κλινική εικόνα	36
- Αρχικά συμπτώματα της νόσου	36
- Ενθεσίτιδα (ή ενθεσοπάθεια)	36
- Ιερολαγονίτιδα	37
- Υμενίτιδα	37
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	38
○ Οφθαλμικές βλάβες	38
○ Εντερίτιδα και κολίτιδα	38
○ Καρδιαγγειακή προσβολή	38
○ Πνευμονική προσβολή	38
2.3.3 Διάγνωση	38
2.3.4 Εργαστηριακά ευρήματα	40
- Αιματολογικά	40

- Ακτινολογικά	40
2.3.5 Θεραπεία	41
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	42
- Κορτικοειδή	42
- Κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα	42
- Αντι-TNFα παράγοντες	43
- Φυσιοθεραπεία και φυσική άσκηση	44
2.3.6 Εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία	44
2.4 Ψωριασική αρθρίτιδα	46
2.4.1 Επιδημιολογία	47
2.4.2 Κλινική εικόνα	48
- Δερματικές εκδηλώσεις (Ψωρίαση)	48
○ Κοινή ψωρίαση ή ψωρίαση κατά πλάκας	48
○ Σταγονοειδής ψωρίαση	48
○ Φαινόμενο Koebner	49
○ Ερυθροδερμική ψωρίαση	49
○ Φλυκταινώδης ψωρίαση	49
○ Προσβολή των ονύχων	49
- Αρθρικές εκδηλώσεις	50
○ Ασύμμετρη μονοαρθρίτιδα – ολιγοαρθρίτιδα	50
○ Συμμετρική πολυαρθρίτιδα	51
○ Ψωριασική σπονδυλίτιδα - ιερολαγονίτιδα	51
○ Αρθρίτιδα ακρωτηριαστική ή πυρωτική (<i>mutilans</i>)	52
○ Ενθεσίτιδα ή ενθεσοπάθεια	52
- Εξαρθρικές συστηματικές εκδηλώσεις	53
2.4.3. Εργαστηριακά ευρήματα	53
- Αιματολογικός έλεγχος	53
- Ακτινολογικά ευρήματα	53
○ Διαβρωτικές βλάβες με συνοδό παραγωγή νέου οστού	53
○ Απουσία περιαρθρικής οστεοπενίας	54
○ Παρασπονδυλική οστεοποίηση - Κατακόρυφα ασύμμετρα οστεόφυτα	54
○ Ασύμμετρη ιερολαγονίτιδα	54
○ Ευρήματα χρόνιας μορφής	54
2.4.4 Θεραπεία	55
- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα	55

- Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα	55
o Μεθοτρεξάτη	55
o Κυκλοσπορίνη	56
o Σουλφασαλαζίνη	56
o Λεφλουνομίδη	57
- Κορτικοστεροειδή	57
- Βιολογικοί παράγοντες	57
o Etanercept	58
o Infliximab	59
o Adalimumab	60
o Golimumab	61
o Certolizumab pegol	61
o Ustekinumab	62
2.4.5 Εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία	62
2.5 Αντιδραστική αρθρίτιδα	64
2.5.1 Επιδημιολογία	64
2.5.2 Κλινική εικόνα	65
- Αρθρικές εκδηλώσεις	65
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	66
- Κλινική πορεία και πρόγνωση	67
2.5.3 Εργαστηριακά ευρήματα	67
- Αιματολογικά	67
- Εξέταση αρθρικού υγρού	67
- Ακτινολογικά	68
2.5.4 Θεραπεία	68
2.6 Εντεροπαθητική αρθρίτιδα	69
2.6.1 Κλινική εικόνα	69
2.6.2 Εργαστηριακά ευρήματα	70
2.6.3 Θεραπεία	70
 ΤΜΗΜΑ Β. ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
Εισαγωγή	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ANTI-TNFα ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
1.1 Δομή - μηχανισμός δράσης	73
Infliximab	73

Etanercept	73
Adalimumab	73
Golimumab	73
Certolizumab	74
1.2 Κριτήρια έναρξης και διακοπής αντι-TNFα	74
Κριτήρια έναρξης και διακοπής αντι-TNFα στη PA	74
Κριτήρια έναρξης και διακοπής αντι-TNFα στην ΑΣ	75
Κριτήρια έναρξης και διακοπής αντι-TNFα στην ΨΑ	76
1.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις	77
Λοιμώξεις	77
- Φυματίωση	77
- Ευκαιριακές λοιμώξεις	79
- Σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις	79
- Ιογενείς ηπατίτιδες	80
○ Ιός της ηπατίτιδας Β (HBV)	80
○ Ιός της ηπατίτιδας C (HCV)	82
- Άλλες ιογενείς λοιμώξεις	82
○ HIV λοίμωξη	82
○ Έρπητας Ζωστήρας	83
- Μετεγχειρητικές λοιμώξεις	83
Νεοπλασίες	84
- Λεμφώματα	84
- Μη αιματολογικές κακοήθειες	84
Καρδιαγγειακά νοσήματα	85
Νευρολογικές παθήσεις	86
Εγκυμοσύνη - Θηλασμός	87
Αυτοαντισώματα - Αυτοάνοσα νοσήματα	88
Ανοσογονικότητα	88
Εμβολιασμοί	89
Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ANTI-TNF	
2.1. RITUXIMAB	93
2.1.1. Δομή και μηχανισμός δράσης	93
2.1.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση	93
2.1.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις	94

- Λοιμώξεις	94
- Καρδιολογικά νοσήματα	96
- Εγκυμοσύνη - Θηλασμός	96
- Ανοσογονικότητα	96
- Εμβολιασμοί	96
- Αντιδράσεις κατά την έγχυση	96
2.2. ABATACEPT	97
2.2.1. Δομή και μηχανισμός δράσης	97
2.2.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση	97
2.2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις	98
- Λοιμώξεις	98
- Νεοπλασίες	98
- Εγκυμοσύνη - Θηλασμός	99
- Ανοσογονικότητα	99
- Εμβολιασμοί	99
- Αντιδράσεις κατά την έγχυση	99
- Ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος	99
2.3. ANAKINRA	100
2.3.1. Δομή και μηχανισμός δράσης	100
2.3.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση	100
2.3.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις	101
- Λοιμώξεις	101
- Ουδετεροπενία	101
- Νεοπλασίες	101
- Εγκυμοσύνη - Θηλασμός	101
- Ανοσογονικότητα	102
- Εμβολιασμοί	102
- Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση	102
2.4. TOCILIZUMAB	102
2.4.1. Δομή και μηχανισμός δράσης	102
2.4.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση	103
2.4.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις	104
- Λοιμώξεις	104
- Αύξηση ηπατικών ενζύμων	104
- Ελάττωση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων	105

- Αύξηση λιπιδαιμικών παραμέτρων	105
- Νεοπλασίες	105
- Εγκυμοσύνη - Θηλασμός	105
- Ανοσογονικότητα	106
- Εμβολιασμοί	106
- Αντιδράσεις κατά την έγχυση	106
2.5. USTEKINUMAB	106
2.5.1. Δομή και μηχανισμός δράσης	106
2.5.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση	107
2.5.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις	107
- Λοιμώξεις	107
- Νεοπλασίες	108
- Σοβαρές δερματοπάθειες	108
- Εγκυμοσύνη - Θηλασμός	108
- Ανοσογονικότητα	109
- Εμβολιασμοί	109
- Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση	109

II. Ειδικό Μέρος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	113
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	
I. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	115
II. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	115
III. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	116
IV. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ/ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ	116
V. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	119
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	121
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	129

I. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Διακύμανση των τιμών στο χρόνο 129
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 140
- Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI 141

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΑΓΩΓΗ

- Διακύμανση των τιμών στο χρόνο 142
- Σύγκριση των τριών βιολογικών θεραπειών 145
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 152
- Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI 155
- Ανταπόκριση με βάση το ACR 20, 50 και 70 156

II. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Διακύμανση των τιμών στο χρόνο 159
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 169
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη PsARC 170
- Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI 171

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΑΓΩΓΗ

- Διακύμανση των τιμών στο χρόνο 172
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 175
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη PsARC 177
- Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI 179
- Ανταπόκριση με βάση το ACR 20, 50 και 70 180

III. ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Διακύμανση των τιμών στο χρόνο 183
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη BASDAI 188
- Ποσοστά ενεργότητας σύμφωνα με το δείκτη BASDAI 189

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΑΓΩΓΗ

- Διακύμανση των τιμών στο χρόνο 190
- Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη BASDAI 192
- Ποσοστά ενεργότητας σύμφωνα με το δείκτη BASDAI 194

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**I. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ**

- Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο του δείγματος 197
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα 199
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά αγωγή 202
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα και αγωγή 206
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα 206
 - Ψωριασική αρθρίτιδα 209
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα 212

II. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΜΕ ΑΣΘΕΝΟ-ΕΤΗ

- Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο του δείγματος 215
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα 217
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά αγωγή 217
- Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα και αγωγή 218
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα 218
 - Ψωριασική αρθρίτιδα 219
 - Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα 220

III. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ, ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΑΝΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
 221

IV. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΛΛΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ

- Χαρακτηριστικά εξανθήματα 259
- Θετικοποίηση αυτοαντισωμάτων 260

V. ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΑΝΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ, ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΝΟΣΩΝ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ 260

VI. ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ 262

VII. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ - ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

- Προδιαθεσικοί παράγοντες αλλεργικών αντιδράσεων 264
- Προδιαθεσικοί παράγοντες λοιμώξεων 268

VIII. ΛΟΓΟΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	270
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	277
I. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΝΟΣΗΜΑ	279
II. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ	280
III. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΜΙΑ ΠΑΘΗΣΗ ΞΕΧΩΡΙΣΤΑ	282
• Επιβίωση φαρμάκων στους ασθενείς με ΡΑ	284
• Επιβίωση φαρμάκων στους ασθενείς με ΨΑ	288
• Επιβίωση φαρμάκων στους ασθενείς με ΑΣ	290
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΛΟ ΝΟΣΗΜΑ Η ΑΛΛΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	293
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	301
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	311
I. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΣΧΕΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	
• ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ	311
• ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ	311
• ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΡΟ ΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	313
• ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	314
II. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ	320
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	325
SUMMARY	333
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	339
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	383

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ

AA	Αντιδραστική αρθρίτιδα
AMΣΣ	Αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης
αντι - CCP	anti - cyclic citrullinated peptide antibodies (Αντισώματα κατά του κυκλικού κιτρουλλινοποιημένου πεπτιδίου)
αντι - TNFα	Anti-Tumour Necrosis Factor-α antibodies (Αντισώματα έναντι του Παράγοντα Νέκρωσης των Όγκων α)
ΑΣ	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
ΒΣ	Βάρος σώματος
γGT	Gamma-glutamyl transferase (γ-γλουταμυλτρανσφεράση)
ΕΖ	Έρπης ζωστήρας
ΕΦ	Ενδοφλέβιος
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ΡΑ	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
ΡΠ	Ρευματοειδής παράγοντας
ΣΕΛ	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
ΣΠΑ	Σπονδυλαρθροπάθεια
ΣΣ	Σπονδυλική στήλη
ΣΣΖ	Σουλφασαλαζίνη
ΤΚΕ	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών
ΨΑ	Ψωριασική αρθρίτιδα
ACR	American College of Rheumatology (Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας)
ALT	Alanine aminotransferase (Αμινοτρανσφεράση αλανίνης)
ANA	Anti-nuclear antibodies (Αντιπυρηνικά αντισώματα)
anti-ds DNA	Anti-double-stranded DNA antibodies (Αντισώματα έναντι DNA διπλής έλικας)
anti-HBc	Hepatitis B core antibody

<i>anti - HCV</i>	(Αντίσωμα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας B) <i>Antibody to the hepatitis C virus</i> (Αντίσωμα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C)
<i>ASAS classification criteria</i>	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria</i> (Κριτήρια ταξινόμησης της διεθνούς Ομάδας Αξιολόγησης των Σπονδυλαρθροπαθειών)
<i>ASAS response criteria 20, 50, 70</i>	<i>ASsessment in Ankylosing Spondylitis response criteria 20, 50, 70</i> (Κριτήρια ανταπόκρισης για την Αξιολόγηση της Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας 20, 50, 70)
<i>AST</i>	<i>Aspartate aminotransferase</i> (Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση)
<i>BASDAI</i>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> (Δείκτης Ενεργότητας Νόσου για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα του Bath)
<i>BASFI</i>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> (Δείκτης Λειτουργικότητας για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα του Bath)
<i>BASMI</i>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> (Δείκτης Αξιολόγησης Μετρήσιμων παραμέτρων στη Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα του Bath [δείκτης αξιολόγησης κινητικότητας])
<i>CD</i>	<i>Cluster of differentiation</i> (Σύμπλεγμα [αντιγόνων] διαφοροποίησης)
<i>cm</i>	<i>Centimeter</i> (Εκατοστόμετρο)
<i>COX-2</i>	<i>Cyclooxygenase - 2</i> (Κυκλοοξυγενάση - 2)
<i>CRP</i>	<i>C - reactive protein</i> (C - αντιδρώσα πρωτεΐνη)
<i>CTLA 4</i>	<i>Cytotoxic T- lymphocyte antigen 4</i> (Κυτταροτοξικό T- λεμφοκυτταρικό αντιγόνο 4)
<i>CZP</i>	<i>Certolizumab pegol</i> (Πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη)
<i>DAS</i>	<i>Disease Activity Score</i> (Δείκτης Ενεργότητας Νόσου)
<i>dL</i>	<i>Deciliter</i> (Δεκατόλιτρο)
<i>DMARDs</i>	<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i> (Τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα)
<i>ELISA</i>	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (Δοκιμασία ενζυμοσύνδεσης ανοσοπροσρόφησης)
<i>EMA</i>	<i>European Medicines Agency</i> (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων)
<i>ESR</i>	<i>Erythrocyte sedimentation rate</i> (Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων)
<i>ESSG</i>	<i>European Spondyloarthritis Study Group</i> (Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης Σπονδυλαρθροπαθειών)
<i>EULAR</i>	<i>European League Against Rheumatism</i>

	(Ευρωπαϊκός Οργανισμός κατά του Ρευματισμού)
Fc	Fragment crystallizable region [of antibody] (Αποκρυσταλλώσιμο τμήμα [του αντισώματος])
FDA	Food and Drug Administration (Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων)
GH	General health (Γενική κατάσταση της υγείας)
h	Hour (Ωρα)
HAQ	Health Assessment Questionnaire (Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης της κατάστασης της Υγείας)
HAQ - DI	Health Assessment Questionnaire - Disability Index (Ερωτηματολόγιο Εκτίμησης της κατάστασης της Υγείας - Δείκτης Ανικανότητας)
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (Αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β)
HBV	Hepatitis B virus (Ιός της ηπατίτιδας Β)
HCV	Hepatitis C virus (Ιός της ηπατίτιδας C)
HDL	High-density lipoprotein (Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας)
HIV	Human immunodeficiency virus (Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)
HLA	Human leucocyte antigen (Αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων)
HRCT	High resolution computed tomography (Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία)
HSV	Herpes simplex virus (Ιός του απλού έρπητα)
HZV	Herpes zoster virus (Ιός του έρπητα ζωστήρα)
IgG	Immunoglobulin G (Ανοσοσφαιρίνη ισότυπου G)
IgM	Immunoglobulin M (Ανοσοσφαιρίνη ισότυπου M)
IGRAs	Interferon-Gamma Release Assay (Δοκιμασία Απελευθέρωσης Ιντερφερόνης-γ)
IL	Interleukin (Ιντερλευκίνη)
Kgr	Kilogram (Κιλό)
LDL	Low-density lipoprotein (Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας)
mg	Milligram (Χιλιοστόγραμμα)
mm	Millimeter (Χιλιοστόμετρο)

<i>mm/h</i>	<i>Millimeters per hour</i> (Χιλιοστόμετρα ανά ώρα)
<i>MRI</i>	<i>Magnetic resonance imaging</i> (Μαγνητική τομογραφία)
<i>M.Tb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης)
<i>mTSS</i>	<i>modified Total Sharp Score</i> (τροποποιημένη Συνολική Βαθμολόγηση κατά Sharp)
<i>MTX</i>	<i>Methotrexate</i> (Μεθοτρεξάτη)
<i>PASI</i>	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης)
<i>PML</i>	<i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> (Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια)
<i>PsARC</i>	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> (Κριτήρια Ανταπόκρισης για την Ψωριασική Αρθρίτιδα)
<i>SDAI</i>	<i>Simplified Disease Activity Index</i> (Απλοποιημένος Δείκτης Ενεργότητας Νόσου)
<i>SF-36</i> <i>health survey</i>	<i>Short form-36 health survey</i> (Σύντομη φόρμα ερωτηματολογίου-36 επισκόπησης υγείας [Ερωτηματολόγιο εκτίμησης ποιότητας ζωής του ασθενή])
<i>sw</i>	<i>Swollen [joints]</i> (Οιδηματώδεις [αρθρώσεις])
<i>t</i>	<i>Tender [joints]</i> (Ευαίσθητες [αρθρώσεις])
<i>VAS</i>	<i>Visual Analogue Scale</i> (Οπτική Αναλογική Κλίμακα)
<i>VAS pain</i>	<i>Visual Analogue Scale for pain</i> (Οπτική Αναλογική Κλίμακα για τον πόνο)
<i>WPS - RA</i>	<i>Rheumatoid Arthritis specific Work Productivity Survey</i> (Εκτίμηση της Παραγωγικότητας στην Εργασία σχετιζόμενη με τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα)

Γενικό Μέρος

ΤΜΗΜΑ Α

ΟΙ ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά μία γενική ταξινόμηση οι αρθροπάθειες διακρίνονται σε φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις.

Οι φλεγμονώδεις προσδιορίζονται από την παρουσία όλων ή μερικών από τα τέσσερα κύρια σημεία της φλεγμονής (πόνος, οίδημα, θερμότητα και ερυθρότητα), από την παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων (παρατεταμένη πρωινή δυσκαμψία, κόπωση, πυρετός, απώλεια βάρους κ.α.) και/ή από εργαστηριακές ενδείξεις φλεγμονής (αυξημένη ΤΚΕ και/ή CRP, θρομβοκυττάρωση, αναιμία χρόνιας νόσου). Χαρακτηρίζονται από φλεγμονή κυρίως του υμένα της άρθρωσης, της υμενικής κοιλότητας και των ενθέσεων. Οι φλεγμονώδεις αρθροπάθειες μπορεί να είναι λοιμώδους αιτιολογίας (π.χ. λοίμωξη από γονόκοκκο ή μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης), κρυσταλλογενείς (ουρική αρθρίτιδα, ψευδοουρική αρθρίτιδα), ανοσιακά διαμεσολαβούμενες (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα) και αυτοαντιδραστικές (π.χ. ρευματικός πυρετός).

Στις μη φλεγμονώδεις (εκφυλιστικές) αρθροπάθειες η βλάβη εντοπίζεται κυρίως στο χόνδρο των αρθρικών επιφανειών ή τους μηνίσκους με ή χωρίς αλλοιώσεις του υποχόνδριου οστού. Χαρακτηρίζονται από πόνο, χωρίς όμως οίδημα του υμένα ή θερμότητα, απουσία φλεγμονωδών ή συστηματικών εκδηλώσεων, ελάχιστη ή καθόλου πρωινή δυσκαμψία και φυσιολογικό αιματολογικό έλεγχο. Κύριος εκπρόσωπος των μη φλεγμονωδών αρθροπαθειών είναι η οστεοαρθρίτιδα.

Κατά άλλη διάκριση, οι αρθροπάθειες ορίζονται ως οξείες ή χρόνιες, ανάλογα με το εάν η συμπτωματολογία διαρκεί λιγότερο ή περισσότερο από 6 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες είναι:

- Η ρευματοειδής αρθρίτιδα και
- Οι οροαρνητικές αρθρίτιδες, που περιλαμβάνουν την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αντιδραστική αρθρίτιδα, την αρθρίτιδα τη σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και την αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος. Παρ' ότι περιλαμβάνει ποικιλία συστηματικών εκδηλώσεων, το χαρακτηριστικό της γνώρισμα είναι η επίμονη φλεγμονή του αρθρικού υμένα, που προκαλεί βλάβη των αρθρώσεων και λειτουργική ανικανότητα. Η λειτουργική ανικανότητα οφείλεται τόσο στις άμεσες συνέπειες της φλεγμονής – διόγκωση, άλγος, περιορισμός κινητικότητας – όσο και στις μακροχρόνιες συνέπειες – δομική βλάβη των αρθρώσεων (1). Εξωαρθρική νόσος, προσβάλλουσα διάφορα όργανα, εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΡΑ και είναι σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας.

1.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Το 2010 δημοσιεύθηκαν τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ (2). Τα κριτήρια της ΡΑ του 1987 περιελάμβαναν τυπικές ακτινογραφικές αλλοιώσεις, που δεν είναι πρώιμο εύρημα της νόσου. Ήταν δηλαδή κριτήρια για προχωρημένη ΡΑ και σκοπός τους ήταν να διαφοροδιαγνώσουν τη μακρόχρονη ΡΑ από άλλες αρθρίτιδες. Τα νέα κριτήρια δεν περιλαμβάνουν ακτινογραφικές αλλοιώσεις. Σκοπός των νέων κριτηρίων ταξινόμησης είναι να χρησιμοποιηθούν πρώιμα συμπτώματα και ευρήματα για να διαφοροδιαγνώσουν την πρώιμη ΡΑ από άλλες αρθρίτιδες. Με την όσο το δυνατόν πρώιμη διάγνωση της νόσου, θα γίνει και πιο έγκαιρη έναρξη αγωγής με νοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDs – disease modifying anti-rheumatic drugs) και, όπου υπάρχει ένδειξη, και με βιολογικούς παράγοντες. Αυτό έχει μεγάλη σημασία, αφού τα τελευταία χρόνια έγινε σαφές ότι με την πρώιμη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας βελτιώνεται η έκβαση της νόσου.

Τα νέα κριτήρια περιλαμβάνουν 4 θεματικά πεδία: προσβολή αρθρώσεων (Α), αυτοαντισώματα (Β), πρωτεΐνες οξείας φάσης (Γ), και διάρκεια συμπτωμάτων (Δ) (**Πίνακας 1**). Σε κάθε θεματικό πεδίο, αποδίδεται βαθμολογία με ειδική βαρύτητα. Έτσι, η προσβολή >10 αρθρώσεων (από τις οποίες μία τουλάχιστον μικρή άρθρωση) λαμβάνει τη μέγιστη βαθμολόγηση.

Στα αυτοαντισώματα περιλαμβάνονται ο ρευματοειδής παράγοντας (ΡΡ) και τα αντι-κιτρουλλιωμένης πρωτεΐνης αντισώματα (αντι-CCP – anticyclic citrullinated peptide antibodies), που έχουν την ίδια βαρύτητα. Για να είναι οριστική η διάγνωση της ΡΑ, πρέπει να υπάρχει βαθμολογία $\geq 6/10$ στα θεματικά πεδία Α-Δ.

Καταγραφή όλων των θεματικών πεδίων (Α-Δ) δεν χρειάζεται στην καθημερινή κλινική πράξη, όταν ο ασθενής συγκεντρώνει τη βαθμολογία 6, αλλά είναι αναγκαία σε κλινικές μελέτες. Όπως σημειώθηκε, τα κριτήρια έχουν θεσπισθεί για την πρώιμη διάγνωση της ΡΑ και δεν περιλαμβάνουν ακτινογραφικές αλλοιώσεις. Είναι προφανές ότι ένας ασθενής με τυπικές διαβρώσεις στην ακτινογραφία άκρων χειρών δεν μπορεί παρά να έχει ΡΑ και δεν χρειάζεται να υποβληθεί σε βαθμολόγηση (3).

Πίνακας 1. Νέα κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ

Α. Προσβολή άρθρωσης	
1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς συμμετοχή μεγάλων αρθρώσεων)	2
4-10 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς συμμετοχή μεγάλων αρθρώσεων)	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση)	5
Β. Αυτοαντισώματα	
Αρνητικός ΡΠ και αρνητικά αντι-CCP	0
Θετικός με χαμηλό τίτλο ΡΠ ή αντι-CCP	2
Θετικός με υψηλό τίτλο ΡΠ ή αντι-CCP	3
Γ. Πρωτεΐνες οξείας φάσης	
Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ΤΚΕ	0
Υψηλή CRP ή ΤΚΕ	1
Δ. Διάρκεια συμπτωμάτων	
<6 εβδομάδες	0
≥6 εβδομάδες	1
- Οριστική ΡΑ όταν υπάρχει βαθμολογία $\geq 6/10$ στα πεδία Α-Δ	
- Προσβολή άρθρωσης: διόγκωση (swelling) ή ευαισθησία στην πίεση (tenderness)	
- Μεγάλη άρθρωση: ώμος, αγκώνας, ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική άρθρωση	
- Μικρή άρθρωση: καρπός, μετακαρπιο-φαλαγγική (1-5), εγγύς μεσο-φαλαγγική(1-5), μεταταρσιο-φαλαγγική (2-5) άρθρωση. Εξαιρούνται η άπω μεσο-φαλαγγική (2-5), η 1η καρπο-μετακάρπιος, η 1η μεταταρσιο-φαλαγγική άρθρωση.	
- ΡΠ ή αντι-CCP θετικά σε χαμηλό τίτλο: $\leq 3x$ ανώτερο φυσιολογικό όριο	
- ΡΠ ή αντι-CCP θετικά σε υψηλό τίτλο: $>3x$ ανώτερο φυσιολογικό όριο	
- Όταν υπάρχει ποιοτικός προσδιορισμός του ΡΠ βαθμολογείται ως θετικός με χαμηλό τίτλο	

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΡΑ προσβάλλει περίπου το 0,5-1% του πληθυσμού (4). Η επίπτωσή της είναι περίπου 3 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα ανά έτος (5). 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 άτομα οποιασδήποτε ηλικίας. Σε μερικές ομάδες γηγενών Αμερικανών (Native Americans) έχει μεγαλύτερο επιπολασμό (5-6%), ενώ οι καταγόμενοι από την περιοχή της Καραϊβικής έχουν μικρό επιπολασμό της νόσου. Ο

επιπολασμός στους συγγενείς πρώτου βαθμού πάσχοντος είναι 2-3%. Σχετίζεται ισχυρά με το κληρονομούμενο αντιγόνο HLA-DR4 του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Έτσι, το οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου (6).

Η έκφραση και σοβαρότητα της νόσου φαίνεται να ποικίλει ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Στις Μεσογειακές χώρες δείχνει να είναι ηπιότερη, με λιγότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις και λιγότερες ακτινολογικές βλάβες. Σε αυτό φαίνεται να συντελούν παράγοντες γενετικοί, περιβαλλοντικοί (έκθεση στον ήλιο, υπεριώδης ακτινοβολία) και διαιτητικοί (ελαιόλαδο, κατανάλωση ψαριών, μεσογειακή δίαιτα) (7,8).

Υπάρχουν σχετικά περιορισμένα στοιχεία για την τάση της επίπτωσης και του επιπολασμού της ΡΑ στην πάροδο του χρόνου. Ορισμένες εργασίες από πληθυσμούς της Βόρειας Αμερικής, της Βόρειας Ευρώπης και της Ιαπωνίας δείχνουν μία τάση μείωσης μετά τη δεκαετία του '60 (4). Ωστόσο, αυτή η τάση μπορεί να σχετίζεται με θέματα μεθοδολογίας (διαφορές στην ταυτοποίηση των περιστατικών, τη διάγνωση, την πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, κ.α.) (9-12).

1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΡΑ ποικίλουν όχι μόνο μεταξύ των ασθενών, αλλά και στον ίδιο ασθενή κατά την πορεία της νόσου. Ο πλέον συνήθης τρόπος εμφάνισης είναι η βραδεία εκδήλωση των συμπτωμάτων σε μία περίοδο αρκετών εβδομάδων (13,14). Επίσης, μπορεί να εμφανισθεί ως εκρηκτική, οξεία πολυαρθρίτιδα, που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια μερικών ημερών. Η έναρξη της ΡΑ ως οξεία μονοαρθρίτιδα είναι αρκετά σπάνια (388).

Χαρακτηριστική είναι η πρωινή δυσκαμψία της νόσου. Σε αντίθεση με τη βραχεία περίοδο δυσκινησίας των αρθρώσεων (5-10 λεπτά), που παρατηρείται στην οστεοαρθρίτιδα, η πρωινή δυσκαμψία της ΡΑ είναι παρατεταμένη και διαρκεί συνήθως περισσότερο από δύο ώρες. Το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με την ακινησία που επισυμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Η διάγνωση της ΡΑ δεν μπορεί να γίνει με ασφάλεια, εάν δεν περάσουν αρκετές εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα χαρακτηριστικά στοιχεία της νόσου, όπως η συμμετρική αρθρική προσβολή και τα τυπικά ορολογικά ευρήματα, μπορεί να μην είναι εμφανή τις πρώτες εβδομάδες. Παράλληλα, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες υμενίτιδας, όπως η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και άλλες οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες (ΣΠΑ), ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η αρθρίτιδα η

σχετιζόμενη με παρβοϊούς ή με τον ιό της ηπατίτιδας Β κ.α. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις των παραπάνω νοσημάτων, βοηθούν καθοριστικά στη διαφορική διάγνωση.

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της ΡΑ διακρίνεται σε: **α) αρθρικές και β) εξωαρθρικές – συστηματικές** (15,16).

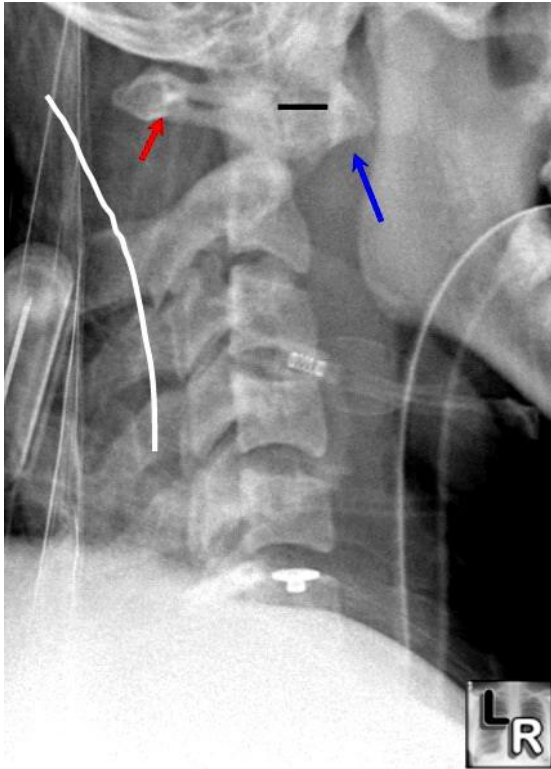
1.4.1 Αρθρικές εκδηλώσεις

Οι αρθρικές εκδηλώσεις ταξινομούνται σε προσβολή των άνω άκρων, των κάτω άκρων και της σπονδυλικής στήλης. Το βασικό κλινικο-ιστολογικό στοιχείο της νόσου είναι η φλεγμονώδης αρθρίτιδα (υμενίτιδα ή υμενοθυλακίτιδα), η οποία εκδηλώνεται με πόνο, ευαισθησία, θερμότητα, οίδημα, περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης, συλλογή υγρού και έκπτωση της μυϊκής ισχύος. Οφείλεται σε φλεγμονή του αρθρικού υμένα, η οποία με το χρόνο επεκτείνεται ενδοαρθρικά (διαβρώσεις χόνδρου και υποχονδρίου οστού) και περιαρθρικά (σύνδεσμοι, τένοντες). Στις περιπτώσεις αυτές η προσβεβλημένη άρθρωση καταστρέφεται, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται χαρακτηριστικές παραμορφώσεις.

Οι γενικές αρχές για το ρόλο της υμενίτιδας στην καταστροφή των αρθρώσεων ισχύουν για όλες τις αρθρώσεις. Ωστόσο, ορισμένες επιμέρους διαφορές χρειάζονται ιδιαίτερη αναφορά:

Αυχένας

Η προσβολή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης είναι συνήθης στη ΡΑ, σε αντίθεση με την η προσβολή της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας, που είναι εξαιρετικά σπάνια (17,18). Πρώιμες κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν η δυσκαμψία του αυχένα, που αφορά ολόκληρο το εύρος της κίνησης, ενώ μπορεί να εμφανισθεί και γενικευμένη απώλεια της κινητικότητας. Τενοντοελυτρίτιδα του εγκάρσιου συνδέσμου του Α1 σπονδύλου, ο οποίος σταθεροποιεί την οδοντοειδή απόφυση του Α2 σπονδύλου, μπορεί να προκαλέσει σημαντική αστάθεια στο επίπεδο των Α1-Α2 σπονδύλων (**Εικόνα 1**). Η διάγνωση του ατλαντοαξονικού υπεξαρθρήματος γίνεται με την Profil ακτινογραφία της ΑΜΣΣ σε όρθια αλλά και σε θέση πρόσθιας κάμψης του αυχένα και με την MRI (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 1.

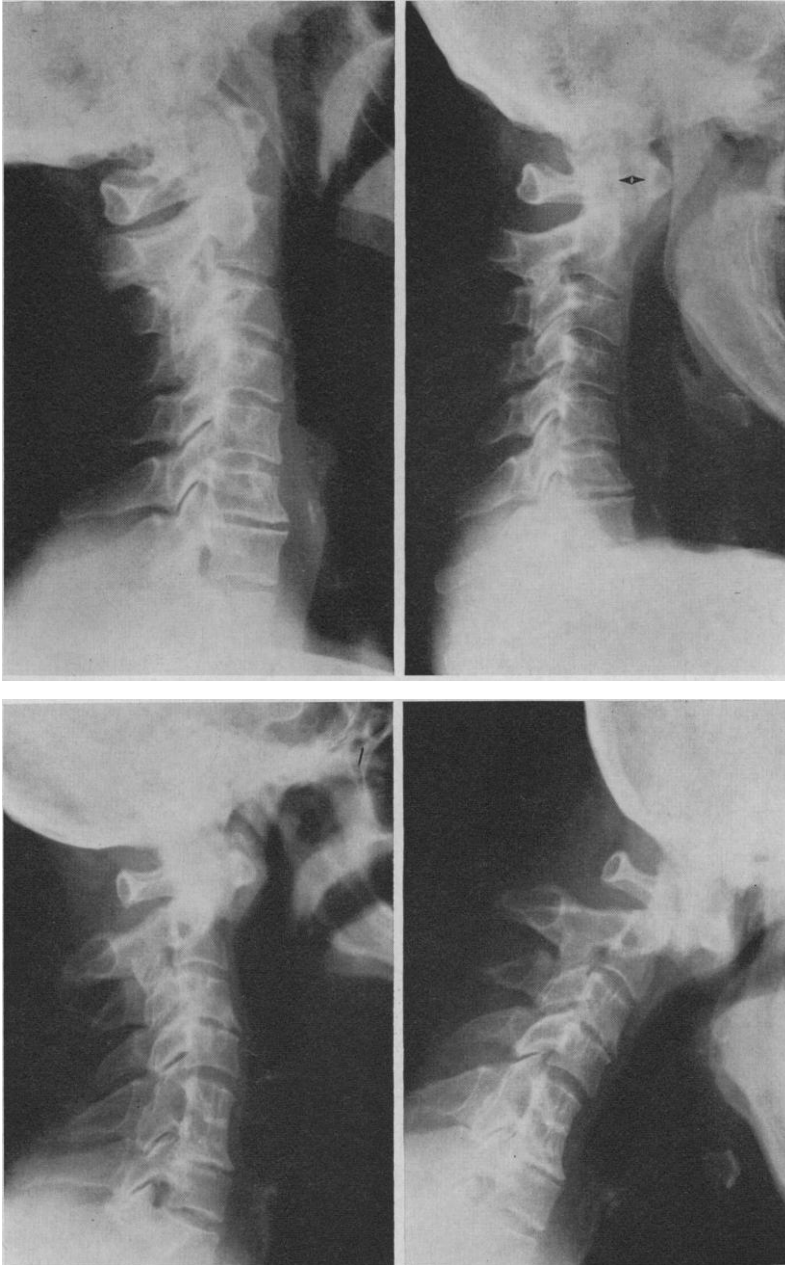
Ατλαντοαξονικό υπεξάρθρημα: είναι εμφανής η αύξηση της απόστασης μεταξύ της πρόσθιας επιφάνειας του οδόντος και της οπίσθιας επιφάνειας του πρόσθιου τόξου του άτλαντα (μπλε βέλος), που εδώ μετράται 14 mm (μαύρη γραμμή). Η απόσταση αυτή πρέπει να είναι φυσιολογικά στον ενήλικα λιγότερο από 3mm (<http://learningradiology.com>).

Ωμοι

Το κύριο αντικειμενικό εύρημα στην αρθρίτιδα του ώμου είναι ο πόνος και η απώλεια της κινητικότητας της άρθρωσης. Ο ασθενής, στον πόνο του ώμου, αντιδρά ασυναίσθητα με περιορισμό της κινητικότητας του ώμου. Ωστόσο, η κλινική εξέταση από μόνη της, είναι συχνά δύσκολο να διαγνώσει με ασφάλεια τη συλλογή υγρού και την υμενίτιδα, διότι η αρθρική κάψα βρίσκεται βαθιά κάτω από το μωστενόντιο πέταλο. Σήμερα, η υπερηχογραφία του μυοσκελετικού συστήματος βοηθάει σε μεγάλο βαθμό στην ανίχνευση παθολογίας στην άρθρωση και τα περιαρθρικά στοιχεία του ώμου.

Αγκώνες

Στον αγκώνα, επειδή η άρθρωση είναι επιφανειακή, η υμενίτιδα γίνεται εύκολα αντιληπτή από τη ψηλαφητική πληρότητα και την τοπική ευαισθησία στην πίεση. Η παγίδευση του ωλενίου νεύρου στην περιοχή, προκαλεί ωλένια νευροπάθεια. Σύγκλιση του αγκώνα μπορεί να εμφανιστεί νωρίς στην πορεία της ΡΑ.



Εικόνα 2.

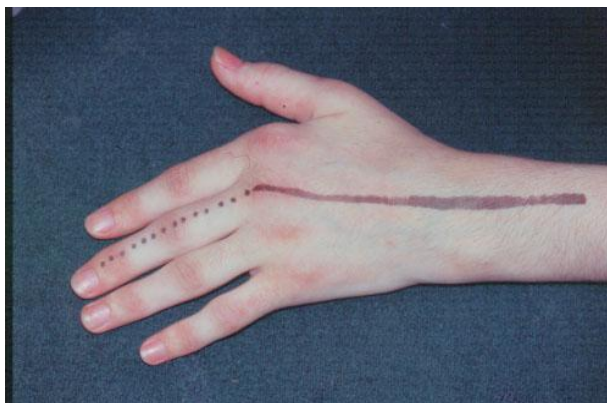
Ατλαντοαξονικό υπεξάρθρημα. Η πάνω αριστερή ακτινογραφία έχει ληφθεί σε όρθια θέση του αυχένα και η τοπογραφική σχέση του οδόντα με το πρόσθιο τόξο του άτλαντα είναι φυσιολογική. Σε πρόσθια κάμψη όμως (πάνω δεξιά ακτινογραφία) γίνεται εμφανές το υπεξάρθρημα. Στις κάτω ακτινογραφίες το υπεξάρθρημα είναι εμφανές και στην όρθια θέση, ενώ στην πρόσθια κάμψη επιδεινώνεται. (H.S.ROBINSON, M.D., Vancouver, B.C. Canad. Med. Ass. J.Mar. 5. 1966, vol. 94).

Άκρες χείρες

Οι καρποί, προσβάλλονται σε όλους τους ασθενείς με RA. Η αρθρίτιδα των μετακαρπιοφαλαγγικών και εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων είναι συχνή, ενώ η προσβολή των άπω μεσοφαλαγγικών είναι αρκετά σπάνια. Χαρακτηριστική είναι η ωλένια απόκλιση των μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων (Εικόνα 3). Στα δάκτυλα, είναι δυνατόν να αναπτυχθεί παραμόρφωση “δίκην λαιμού κύκνου” (Εικόνα 4) (υπερέκταση των εγγύς μεσοφαλαγγικών και κάμψη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων), καθώς και παραμόρφωση “δίκην κομβιοδόχης” (boutonniere), η οποία χαρακτηρίζεται αντίθετα από κάμψη των εγγύς μεσοφαλαγγικών και υπερέκταση των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (Εικόνα 5).

Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα από πίεση του μέσου νεύρου μπορεί να αναπτυχθεί πρώιμα στην πορεία της νόσου.

Τέλος, μπορεί να εμφανιστεί τενοντοελυτρίτιδα και σχηματισμός ρευματικών οζιδίων μέσα στα τενόντια έλυτρα, που εμποδίζουν την κάμψη των δακτύλων, ή ακόμη και ρήξεις τενόντων σε βαριά, χρόνια τενοντοελυτρίτιδα.



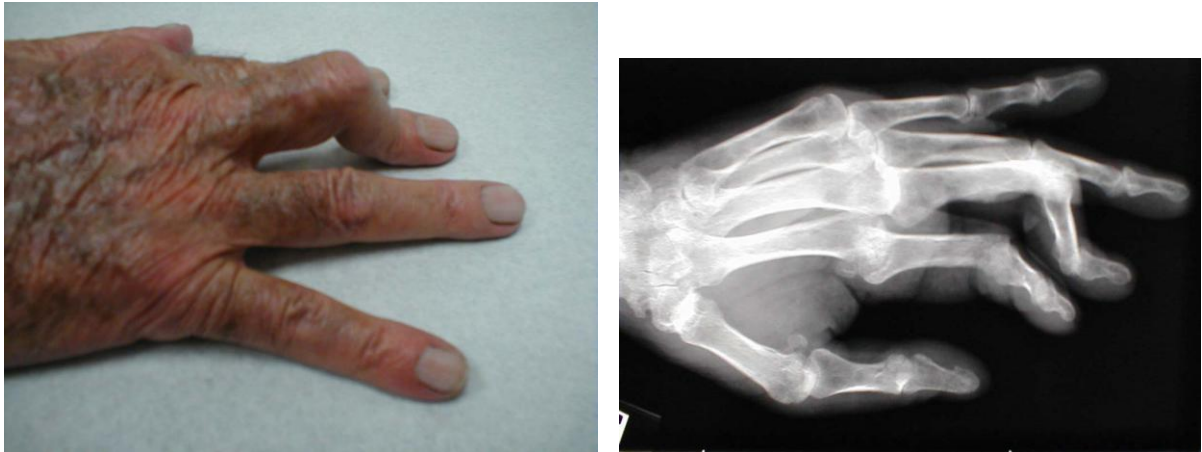
Εικόνα 3.

Ωλένια απόκλιση των δακτύλων στο επίπεδο των μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων. Δεξιά: η αντίστοιχη ακτινολογική εικόνα (<http://e-rheumatology.gr> και <http://medscape.com>).



Εικόνα 4.

Εικόνα “λαιμού κύκνου” στον μέσο και παράμεσο δάκτυλο σε ασθενή με ΡΑ. Δεξιά: η αντίστοιχη ακτινολογική εικόνα (<http://handtoelbow.com>).

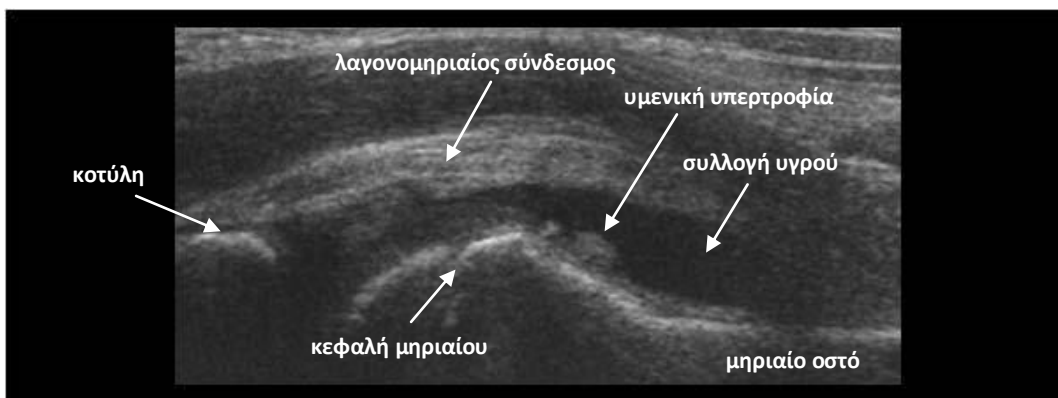


Εικόνα 5.

Παραμόρφωση μέσου δακτύλου “δικην κομβιοδόχης”. Δεξιά: η αντίστοιχη ακτινολογική εικόνα (*University of California, San Diego. <http://meded.ucsd.edu>*).

Ισχία

Τα ισχία προσβάλλονται συχνά στη ΡΑ. Όμως, επειδή η άρθρωση βρίσκεται βαθιά στην πύελο, η υμενίτιδα δεν διαπιστώνεται εύκολα με τη φυσική εξέταση. Συχνά, μάλιστα, η προσβολή της άρθρωσης αρχικά είναι ασυμπτωματική, ή μπορεί να παρατηρηθεί μικρός μόνον περιορισμός του εύρους κίνησης. Όταν ο πόνος εμφανισθεί, συνήθως εντοπίζεται στη βουβωνική χώρα ή το μηρό, αλλά μπορεί επίσης να γίνεται αισθητός στο γλουτό, χαμηλά στην οσφύ ή στην έσω επιφάνεια του γόνατος. Σήμερα, με την ευρεία χρήση της υπερηχογραφίας του μυοσκελετικού στην καθημερινή κλινική πράξη, η διάγνωση υμενίτιδας και συλλογής υγρού στα ισχία γίνεται πρώιμα και με ευκολία (**Εικόνα 6**).

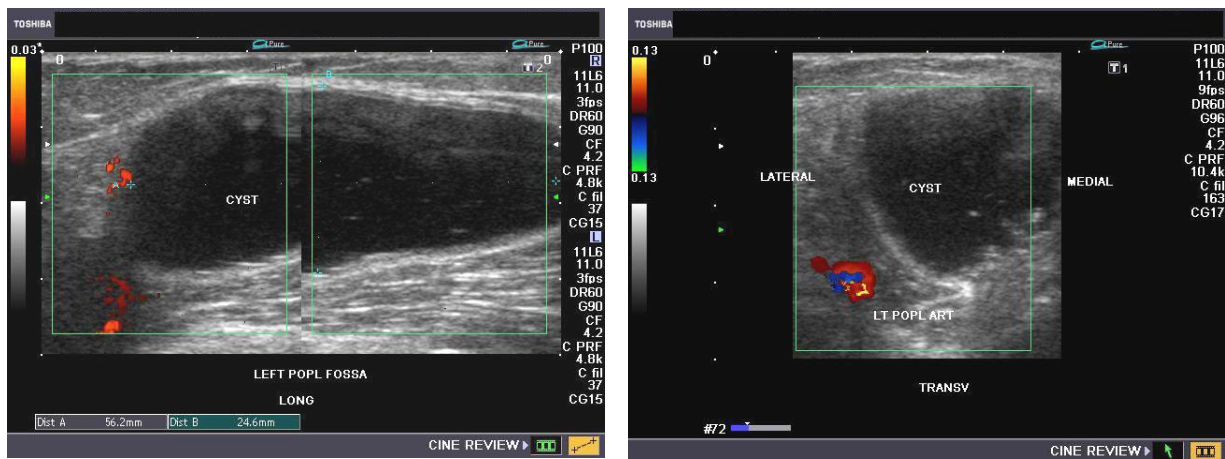


Εικόνα 6.

Υπερηχογράφημα ισχίου: συλλογή υγρού και ήπια υμενίτιδα σε ασθενή με ΡΑ (*<http://ultrasoundcases.info>*).

Γόνατα

Η συλλογή υγρού και η υμενίτιδα της άρθρωσης του γόνατος εύκολα ανιχνεύονται κατά την κλινική εξέταση. Όταν το υγρό σχηματίσει οπίσθια κήλη της αρθρικής κάψας δημιουργείται στην ιγνυακή χώρα η λεγόμενη κύστη Baker, η οποία εύκολα μπορεί να εντοπιστεί με το υπερηχογράφημα (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 7.

Υπερηχογράφημα γόνατος: απεικόνιση κύστης Baker σε οπίσθια έσω επιμήκη τομή (αριστερά) και οπίσθια έσω εγκάρσια τομή (δεξιά) (<http://ultrasound-images.com>).

Άκροι πόδες και ποδοκνημικές

Σε φθίνουσα σειρά συχνότητας, η ΡΑ προσβάλλει χαρακτηριστικά τις μεταταρσιοφαλαγγικές, τις αστραγαλοσκαφοειδικές και τις ποδοκνημικές αρθρώσεις. Είναι δυνατόν να εμφανιστούν σημαντικά προβλήματα βάδισης, εάν αναπτυχθούν παραμορφώσεις των δακτύλων και υπεξαρθρήματα των κεφαλών των μεταταρσίων

1.4.2 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Η ΡΑ είναι συστηματική νόσος και πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, κακουχία και κόπωση. Εξωαρθρική προσβολή παρουσιάζεται κυρίως σε αρρώστους με θετικό ΡΠ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων, είναι η παρουσία ρευματικών οζιδίων, η σοβαρή αρθρική νόσος και πιθανώς το αλληλίο τάξης II HLA-DR1 *0401 του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (19).

Δερματικές εκδηλώσεις

Ρευματοειδή οζίδια αναπτύσσονται σε ποσοστό μέχρι 50% των ασθενών με ΡΑ. Όλοι οι ασθενείς με ρευματοειδή οζίδια έχουν θετικό το ΡΠ. Τα οζίδια σχηματίζονται υποδορίως στους ορογόνους θυλάκους και κατά μήκος των τενοντίων ελύτρων. Αν και έχουν περιγραφεί σχεδόν σε όλες τις περιοχές του σώματος και μπορεί να εμφανιστούν και στα σπλάχνα, τυπικά εντοπίζονται πάνω σε σημεία που υφίστανται τριβή, όπως οι εκτατικές επιφάνειες των αντιβραχίων, η περιοχή του ωλεκράνου, οι Αχίλλειοι τένοντες, η περιοχή των ισχίων, οι μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις και οι καμπτικές επιφάνειες των δακτύλων των χεριών. Τείνουν να αναπτύσσονται κατά σωρούς κατά τη διάρκεια των ενεργών φάσεων της νόσου (**Εικόνα 8**).



Εικόνα 8.

Ρευματοειδή οζίδια σε διάφορες θέσεις (<http://hopkinsarthritis.org>, <http://pathologyoutlines.com>, <http://micko27.hubpages.com>, <http://rawarrior.com>).

Διάφορες μορφές δερματικής αγγειίτιδας είναι δυνατόν να εκδηλωθούν σε ασθενείς με ΡΑ. Η περισσότερο συχνή είναι η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, με κλινική εμφάνιση ψηλαφητής πορφύρας.

Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Συχνή είναι η ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, ως εκδήλωση δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjogren. Επεισόδια επισκληρίτιδας είναι επίσης συχνά και συνήθως έχουν καλοήγη και αυτοπεριοριζόμενη πορεία, ενώ η σκληρίτιδα έχει πιο σοβαρή πρόγνωση.

Εκδηλώσεις από τους πνεύμονες

Τα συχνότερα ευρήματα είναι η διάμεση ίνωση, η οποία εντοπίζεται στις πνευμονικές βάσεις και τα μονήρη ή πολλαπλά οζίδια στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Όπως φάνηκε σε μελέτη 43 μη καπνιστών ασθενών με πρώιμη PA (διάρκεια νόσου <1 έτος), που ερευνήθηκαν με υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία (HRCT – high resolution computed tomography), διαταραχές των πνευμόνων όπως βρογχεκτασίες, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων κ.α. ήταν σημαντικά συχνότερες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (20).

Καρδιακές εκδηλώσεις

Ασυμπτωματική περικαρδίτιδα (ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα περικαρδιακής συλλογής) παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με PA, συνήθως κατά τη διάρκεια εξάρσεων της νόσου (21). Συμπτωματική περικαρδίτιδα, όμως, εκδηλούμενη με πόνο ή αλλαγές στην καρδιαγγειακή φυσιολογία, είναι σπάνια.

Νευρολογικές επιπλοκές

Οι νευρολογικές διαταραχές που μπορεί να εμφανιστούν στη PA, σχετίζονται συνήθως με μία από τις εξής τρεις καταστάσεις: αστάθεια της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, που μπορεί να προκαλέσει αυχενική μυελοπάθεια, περιφερική παγίδευση νεύρου (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, παγίδευση ωλενίου νεύρου στον αγκώνα, κ.α.) και αγγειίτιδα, η οποία προκαλεί πολλαπλή μονονευρίτιδα. Συχνά, η προσβολή του νευρικού συστήματος είναι ήπια, ώστε να είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ αρθρικών και νευρολογικών βλαβών (22).

1.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

1.5.1 Αιματολογικά

Παρατηρείται αναιμία ορθόχρωμη ορθοκυτταρική, που μπορεί όμως να είναι και υπόχρωμη, με χαμηλό συνήθως σίδηρο, φυσιολογική ή χαμηλή σιδηροδεσμευτική ικανότητα και υψηλή φερριτίνη. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη ΤΚΕ και/ή CRP, που

σχετίζονται με το βαθμό της αρθρικής φλεγμονής. Χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα στη ΡΑ είναι η θρομβοκυττάρωση.

Μπορεί να παρατηρείται θετικός ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ) σε ποσοστό 60 έως 80% των ασθενών. Ο ΡΠ είναι αντίσωμα – IgM και σπανιότερα IgG ή IgA – που στρέφεται κατά επιτόπων του Fc τμήματος της IgG ανοσοσφαιρίνης (389). Στη ΡΑ, η παρουσία του σχετίζεται ισχυρά με βαριά αρθρική νόσο και εξωαρθρικά συμπτώματα. Ωστόσο, το αντίσωμα αυτό δεν ανιχνεύεται μόνο στη ΡΑ αλλά και σε άλλες νόσους με χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι, μπορεί να ανιχνεύεται στο σύνδρομο Sjogren, στον ΣΕΛ και σε άλλα ρευματικά νοσήματα, σε ιογενείς λοιμώξεις όπως η ιογενής ηπατίτιδα (ειδικότερα η ηπατίτιδα C), η λοίμωξη από τον ιό Epstein Barr, η λοίμωξη από τον ιό Parvo και η γρίπη, αλλά και σε βακτηριακές λοιμώξεις όπως η ενδοκαρδίτιδα, η φυματίωση, η οστεομυελίτιδα και άλλες. Μπορεί, τέλος, να ανιχνεύεται σε ηπατική νόσο, σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, καθώς και στο γήρας.

Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) ανιχνεύονται σε ποσοστό 30% των ασθενών.

Αντι-CCP αντισώματα μπορεί να παρατηρούνται σε ποσοστό 80%. Η ανίχνευσή τους αποτέλεσε εξέλιξη στην εργαστηριακή διάγνωση και τεκμηρίωση της ΡΑ. Είναι αντισώματα έναντι μορίων κιτρουλλίνης και ανιχνεύονται με ανοσο-ενζυμική μέθοδο (ELISA). Έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη ΡΑ και σχετίζονται με σοβαρότερες μορφές της νόσου και βαρύτερες ακτινολογικές βλάβες (δείκτης κακής πρόγνωσης) (23). Από μία μετα-ανάλυση, φάνηκε ότι τα CCP αντισώματα είναι ειδικότερα από το ΡΠ για τη διάγνωση της ΡΑ και μπορούν να προβλέπουν καλύτερα την εμφάνιση διαβρωτικής νόσου (24). Παράγονται τοπικά στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις (25) και είναι συχνά θετικά νωρίς στην πορεία της ΡΑ, όταν η διάγνωση μπορεί να μην είναι ακόμη βέβαιη. Κατ' αντίθεση προς το ΡΠ, τα αντι-CCP δεν σχετίζονται με την ηπατίτιδα C.

1.5.2 Αρθρικό υγρό

Η εξέταση του αρθρικού υγρού δεν δείχνει παθολογικά ευρήματα. Μπορεί να υπάρχει λευκοκυττάρωση με αριθμό λευκών από 5.000-50.000/mm³, εκ των οποίων τα 2/3 είναι ουδετερόφιλα.

1.5.3 Ακτινολογική αξιολόγηση

Στα αρχικά στάδια της νόσου, η αξιολόγηση με απλή ακτινογραφία των προσβεβλημένων αρθρώσεων συνήθως δεν βοηθά στην τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Αποκαλύπτεται μόνον αυτό που είναι ήδη εμφανές από την κλινική εξέταση, δηλαδή το οίδημα των μαλακών μορίων και η παρουσία υγρού στην άρθρωση (390). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι αλλοιώσεις γίνονται περισσότερο έκδηλες. Η περιαρθρική οστεοπενία μπορεί να καταστεί εμφανής εντός εβδομάδων από την έναρξη της νόσου (**Εικόνα 9**). Η απώλεια αρθρικού χόνδρου και οι οστικές διαβρώσεις αναπτύσσονται μετά από μήνες συνεχούς δραστηριότητας της PA (**Εικόνα 10**). Η κύρια συμβολή της ακτινογραφίας συνίσταται στον καθορισμό της έκτασης των διαβρώσεων του οστού, που προκαλεί η νόσος, προκειμένου να εντοπίζονται οι ιδιαίτερα επιθετικές μορφές και να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Σήμερα, η μαγνητική τομογραφία (MRI) (**Εικόνα 11**) και το υπερηχογράφημα υψηλών συχνοτήτων (26) (**Εικόνα 12**) αναδεικνύουν πρώιμες αλλοιώσεις που δεν είναι εμφανείς στην απλή ακτινογραφία.

Σε μία μελέτη, 57 ασθενείς με πολύ πρώιμη (<6 μήνες), πρώιμη (<12 μήνες) και εγκατεστημένη (>12 μήνες) PA, αξιολογήθηκαν με MRI άκρας χειρός και καρπού, με τεχνική καταστολής του λίπους. Ευρήματα όπως οστικό οίδημα, υμενίτιδα και διαβρώσεις αποκαλύφθηκαν ακόμη και στην πολύ πρώιμη PA, καθιστώντας την τεχνική αυτή πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο. Η πρώιμη πιστοποίηση της διάγνωσης θα επιτρέψει την έγκαιρη έναρξη θεραπείας (27).



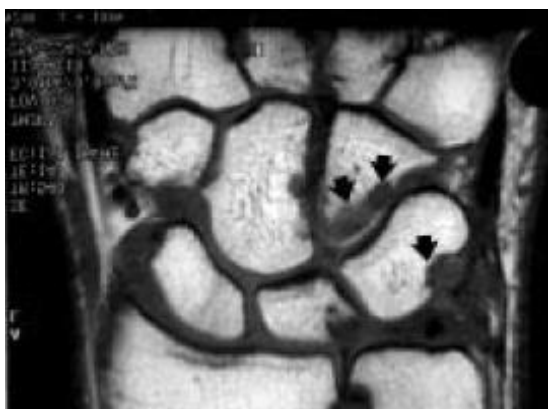
Εικόνα 9.
Περιαρθρική οστεοπόρωση σε PA (<http://ijms.in>).



Εικόνα 10.

Αριστερά: οστική διάβρωση
(<http://cdaarthritis.com>).

Κάτω: εξέλιξη διαβρωτικής αλλοίωσης στην κεφαλή μετακαρπίου οστού (Διδακτορική Διατριβή Θεοδώρας Ε. Μαγκατσέλη, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 2010).



Εικόνα 11.

MRI άκρας χειρός σε PA.

Αριστερά: σαφώς καθορισμένες διαβρώσεις σε αγκιστρωτό οστό και μονήρης διάβρωση σε πυραμοειδές οστό (μαύρα βέλη) (ακολουθία T1).

Δεξιά: διαβρώσεις σε άπω άκρο σκαφοειδούς οστού και σε γειτονικό όριο κεφαλωτού οστού (μεγάλα βέλη). Εκτεταμένο χαμηλό σήμα εντός του αγκιστρωτού και του μηνοειδούς οστού, συμβατό με οστικό οίδημα (μικρά βέλη) (ακολουθία T1) (McQueen FM, Benton N, Crabbe J et al. *Ann Rheum Dis* 2001;60:859–68).



Εικόνα 12.

Υπερηχογράφημα άκρας χειρός σε ασθενή με PA: εικόνα υμενίτιδας (Andrew K. Brown *Nature Reviews Rheumatology* 5, 698-706 (December 2009) doi:10.1038/nrrheum.2009.227).

1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει γνωστή αιτιολογική θεραπεία για τη PA, αλλά πολλές μορφές αντιμετώπισης μπορούν να ανακουφίσουν από τα συμπτώματα και να τροποποιήσουν τη διεργασία της νόσου (6,28).

Σήμερα, είναι πλέον επιβεβαιωμένο ότι όσο νωρίτερα αρχίζει η θεραπεία τόσο περισσότερο αποτελεσματική είναι. Υπάρχει ένα σχετικά στενό χρονικό πλαίσιο από την έναρξη της νόσου μέσα στο οποίο μπορεί να ανακοπεί η εξέλιξή της, πριν γίνουν καταστροφές στα οστά. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη σημαντικών ακτινολογικών αλλοιώσεων κατά τα πρώτα 2 χρόνια της PA (29). Συνιστάται λοιπόν η έγκαιρη χορήγηση τουλάχιστον ενός τροποποιητικού της νόσου φαρμάκου (DMARD), στο οποίο προστίθενται άλλα φάρμακα (DMARD ή βιολογικός παράγοντας), ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου και τους προγνωστικούς παράγοντες*. Καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με DMARDs για διάστημα 4 μηνών μπορεί να έχει ως συνέπεια σημαντική ακτινολογική βλάβη, ενώ όταν η θεραπεία εφαρμόζεται άμεσα μπορεί να αναστείλει την ακτινολογική εξέλιξη της PA (30). Ασθενείς που παραπέμπονται σε ρευματολόγο πλέον του ενός έτους από την έναρξη των συμπτωμάτων, έχουν σε ποσοστό 73% κίνδυνο ανάπτυξης διαβρώσεων πριν την έναρξη θεραπείας. Ο στόχος λοιπόν πρέπει να είναι η έναρξη αγωγής εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων (31).

Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της PA είναι τα κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις, τα τροποποιητικά της νόσου και οι βιολογικοί παράγοντες.

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν επίσης η εργασιοθεραπεία και η φυσικοθεραπεία.

* Η EULAR έχει εκδόσει τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της PA το 2013 (επικαιροποίηση το 2016) (353), ενώ το ACR το 2015 (354).

1.6.1 Κορτικοστεροειδή

Ασκούν αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση μέσω αρκετών μηχανισμών. Χορηγούνται οξέως, χρονίως ή σε ώσεις, μέσω της από του στόματος, ενδομυϊκής, ενδοφλεβίου και ενδαρθρικής οδού για την αντιμετώπιση της ΡΑ (32). Δίδονται κυρίως σε συνδυασμό με DMARDs ή/και βιολογικούς παράγοντες.

Η ταχεία καταστολή της φλεγμονής που επιτυγχάνεται με την πρεδνιζολόνη την καθιέρωσε ως “γέφυρα” έως ότου να δράσουν τα βραδέως δρώντα DMARDs. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη διετούς διάρκειας, η προσθήκη 7,5 mg πρεδνιζολόνης σε DMARDs επιβράδυνε την ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση του Sharp score κατά 1,8 έναντι 3,5 στην ομάδα μόνο με DMARDs) και βοήθησε στην επίτευξη υψηλότερου ποσοστού ύφεσης (55,5% έναντι 32,8% αντίστοιχα) (33). Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια.

Οι παρενέργειες των κορτικοειδών είναι δόσοεξαρτώμενες και ορισμένες από αυτές, όπως η οστεονέκρωση, η μυοπάθεια, η ψύχωση και η παγκρεατίτιδα, πρακτικά δεν παρατηρούνται σε θεραπεία με χαμηλές δόσεις (<7,5 mg) (34). Αντίθετα, η απώλεια οστικής μάζας μπορεί να συμβεί ακόμη και με δόση 2,5 mg/ημέρα. Οι ασθενείς έχουν ελάττωση της ποιότητας των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, αλλά η παρενέργεια αυτή μπορεί να προληφθεί με αντι-οστεοπορωτική αγωγή με διφωσφονικά και ασβέστιο. Η προκαλούμενη από τα γλυκοκορτικοειδή υπεργλυκαιμία είναι επίσης δόσοεξαρτώμενη. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη, σε ασθενή υπό θεραπεία με κορτικοειδή, είναι η αυξημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η παχυσαρκία και ο προηγούμενος διαβήτης της κύησης. Τέλος, οι λοιμώξεις θεωρούνται σπάνιες σε αγωγή με χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης.

1.6.2 Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Ένα αποτελεσματικό DMARD θα πρέπει να προφυλάσσει από τις οστικές διαβρώσεις και τις αρθρικές βλάβες και να ελέγχει τα συμπτώματα της νόσου. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται η μεθοτρεξάτη, που θεωρείται θεραπεία πρώτης εκλογής, η λεφλουνομίδη, η κυκλοσπορίνη, η υδροξυχλωροκίνη και η σουλφασαλαζίνη, ενώ η χρήση της κυκλοφωσφαμίδης περιορίζεται στην αντιμετώπιση της συστηματικής αγγειίτιδας. Ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων νοσοτροποποιητικών φαρμάκων είναι χρήσιμος για τον έλεγχο της νόσου (35). Τα DMARDs προκαλούν ύφεση των συμπτωμάτων και καθυστερούν ή αναστέλλουν τελείως την πρόοδο της ΡΑ.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη θεωρείται το πιο σημαντικό και χρήσιμο DMARD, και λόγω αποτελεσματικότητας και λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών (36). Σε μία μελέτη, φάνηκε ότι το φάρμακο έχει το μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης σε ασθενείς με RA, σε σύγκριση με τα άλλα DMARDs, ενώ η κυκλοσπορίνη βρέθηκε στη δεύτερη θέση. Ο κύριος λόγος διακοπής της μεθοτρεξάτης ήταν η αναποτελεσματικότητα, ακολουθούμενη από τις ανεπιθύμητες ενέργειες (37). Προτιμάται από τους περισσότερους ρευματολόγους ως η πρώτη επιλογή. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι εμφανές συνήθως μετά από τέσσερις έως δέκα εβδομάδες. Αν δεν ελέγξει την αρθρίτιδα μόνη της – χορηγούμενη για ικανό χρονικό διάστημα και σε επαρκείς δόσεις – έχει καλά αποτελέσματα σε συνδυασμό με άλλα DMARDs και/ή με βιολογικούς παράγοντες.

Λεφλουνομίδη

Είναι ισοξαζολικό παράγωγο που αναστέλλει τη σύνθεση μίας πυριμιδίνης και δεν επιτρέπει σε ενεργοποιημένα κύτταρα να περάσουν από τη G1 στην S φάση της μίτωσης. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της RA μόνο του, ως εναλλακτική λύση σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη μεθοτρεξάτη, ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, άλλα DMARDs ή βιολογικούς παράγοντες, με πολύ καλά αποτελέσματα (38,39). Σε μία 12μηνιαία μελέτη, η λεφλουνομίδη έδειξε να επιβραδύνει το ρυθμό ακτινολογικής εξέλιξης των διαβρώσεων (40).

Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, το φάρμακο έδειξε ανταπόκριση στο ACR 20 παρόμοια με τη μεθοτρεξάτη και τη σουλφασαλαζίνη (41,42).

Κυκλοσπορίνη

Έχει ανοσοκατασταλτική δράση μέσω πολλαπλών μηχανισμών, ιδιαίτερα μέσω αναστολής πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών. Χρησιμοποιείται στη RA σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και βελτιώνει τη δράση της τελευταίας (43). Σε μία μελέτη, 103 ασθενείς με πρώιμη RA τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, για να λάβουν η 1^η ομάδα κυκλοσπορίνη Α και πρεδνιζόνη και η 2^η ομάδα μεθοτρεξάτη και πρεδνιζόνη. Μετά από 42 μήνες θεραπείας και οι δύο ομάδες είχαν σχεδόν εξίσου σημαντική καθυστέρηση της ακτινολογικής εξέλιξης. Φάνηκε επομένως ότι η κυκλοσπορίνη δύναται να καθυστερήσει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου και να αναστείλει την αρθρική βλάβη σε ασθενείς με πρώιμη RA (44). Όμως, το ενδεχόμενο πρόκλησης αρτηριακής υπέρτασης και νεφρικής ανεπάρκειας και η ανάγκη για

στενή παρακολούθηση έχουν περιορίσει την αποδοχή της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία της νόσου.

Υδροξυχλωροκίνη

Πρόκειται για ανθελονοσιακό φάρμακο. Είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση της πρώιμης RA με ήπια ενεργότητα, ειδικά όταν απουσιάζουν δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες (45,46).

Σουλφασαλαζίνη

Είναι φάρμακο με αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται στη RA σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με καλά αποτελέσματα (47). Έχει δειχθεί σε μελέτες τόσο η κλινική αποτελεσματικότητα της σουλφασαλαζίνης όσο και η ελάττωση των αρθρικών βλαβών (42).

Παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν νοσοτροποποιητικά φάρμακα

Σε κάθε ασθενή, πριν την έναρξη θεραπείας με DMARD, θα πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, δείκτες ηπατικής λειτουργίας (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση, γGT), κρεατινίνη, λευκώματα, αλβουμίνη, γενική ούρων και έλεγχος για ιογενείς ηπατίτιδες (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV). Η στενή παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν παρενέργειες είναι πρωταρχικής σημασίας (**Πίνακας 2**). Τέλος, στο συνδυασμό των DMARDs πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τυχόν αλληλεπίδραση των φαρμάκων.

1.6.3 Βιολογικοί παράγοντες*

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων, φαρμάκων που παράγονται με γενετική μηχανική, φαίνεται ότι μπορεί να τροποποιεί τη φυσική πορεία της νόσου, ανοίγοντας νέους θεραπευτικούς ορίζοντες (48). Στους βιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι αντι-TNFα (anti-tumor necrosis factor α) infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, ο αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1(IL-1) anakinra, το rituximab, ένα θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο στα Β λεμφοκύτταρα, ο αναστολέας της συνδιέγερσης των Τ λεμφοκυττάρων abatacept και ο αναστολέας της IL-6 tocilizumab. Τα φάρμακα αυτά δεν είναι μόνο αποτελεσματικά στον έλεγχο των σημείων και συμπτωμάτων της RA, αλλά έχει αποδειχθεί ότι καθυστερούν την εξέλιξη των οστικών καταστροφών και βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα.

* Τα κριτήρια έναρξης και διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες στη RA, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ο μηχανισμός δράσης τους αναφέρονται εκτενέστερα στο Τμήμα Β.

Πίνακας 2. Παρενέργειες νοσοτροποποιητικών φαρμάκων

Φάρμακο	Παρενέργειες
Μεθοτρεξάτη (Methotrexate [®] , Emthexate [®] , Metoject [®]) 7,5-25 mg/εβδομάδα, σε μία ημέρα (2 δόσεις, ανά 12ωρο) (0,2 mg/ kgr/εβδομάδα)	Τερατογένεση, καταστολή μυελού των οστών, ηπατοτοξικότητα, στοματίτιδα, μεγαλοβλαστική αναιμία, εξάντληση, γαστρεντερικά ενοχλήματα, ίνωση ήπατος, πνευμονίτιδα, παροδική ολιγοσπερμία
Λεφλουνομίδη (Arava [®]) 10-20 mg/ημέρα	Τερατογένεση, ηπατοτοξικότητα (2-4%) μέχρι ηπατική νέκρωση (0,02-0,04%), υπέρταση, καταστολή μυελού των οστών, γαστρεντερικά ενοχλήματα, απώλεια βάρους
Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil [®]) 200-400 mg/ημέρα	Αμφιβληστροειδοπάθεια, υπέρχρωση δέρματος, γαστρεντερικά ενοχλήματα, κεφαλαλγία, αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με ανεπάρκεια της G6PD
Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine [®]) 2-3 g/ημέρα, σε 2-4 δόσεις	Γαστρεντερικά ενοχλήματα, ηπατίτιδα, εξάνθημα, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία (συχνότερη σε ασθενείς με ανεπάρκεια της G6PD), μείωση σπερματογένεσης, θετικοποίηση ANA
Κυκλοσπορίνη-A (Neoral Sandimmune [®]) 2,5-5 mg/kg/ημέρα, σε 2 δόσεις, ανά 12ωρο (Συνήθης δόση: 3 mg/kg/ημέρα)	Υπερτροφία ούλων, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, γαστρεντερικά ενοχλήματα, υπερκαλιαιμία, υπερτριχώση

Αντι-TNFα*Infliximab*

Είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Δεσμεύει σταθερά τόσο το διαλυτό όσο και το διαμεμβρανικό TNF και εξουδετερώνει τη δράση τους. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε εγχύσεις ανά 8 εβδομάδες, αφού πρώτα προηγηθούν 3 εγχύσεις φόρτισης στους χρόνους 0, 2 και 6 εβδομάδες. Η δοσολογία του φαρμάκου για τη PA είναι 3 mg/kg βάρους σώματος. Σε ανεπαρκή ανταπόκριση γίνεται αύξηση της δόσης σταδιακά κατά περίπου 1,5 mg/kg βάρους σώματος μέχρι μία μέγιστη δόση των 7,5 mg/kg βάρους σώματος κάθε 8 εβδομάδες ή εναλλακτικά ελάττωση του μεσοδιαστήματος χορήγησης έως τις 4 εβδομάδες. Χορηγείται μαζί με μεθοτρεξάτη με πολύ καλά αποτελέσματα στη θεραπεία της PA (6,49-53). Σε δυσανεξία στη μεθοτρεξάτη, το infliximab συγχορηγείται με άλλα DMARDs (λεφλουνομίδη, κυκλοσπορίνη) (54).

Etanercept

Είναι ένας πλήρως ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας του TNFα. Πρόκειται για προϊόν σύντηξης του ανασυνδυασμένου εξωκυττάριου τμήματος του ανθρώπινου υποδοχέα p75 του TNFα με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1. Δεσμεύει τον διαλυτό TNF αναστέλλοντας τη βιολογική δράση του. Χορηγείται υποδόρια σε δόση 50 mg ανά εβδομάδα. Δίδεται σε συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη ή και ως μονοθεραπεία, με μεγαλύτερη βέβαια αποτελεσματικότητα στην πρώτη περίπτωση (55-62).

Adalimumab

Είναι πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Χορηγούμενο σε ασθενείς με PA ασκεί θεραπευτική δράση (63) δεσμεύοντας με υψηλό βαθμό συγγένειας και ειδικότητας τον TNFα και εξουδετερώνοντας έτσι την αλληλεπίδραση και τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς p55 και p75. Χορηγείται υποδόρια σε δόση 40 mg ανά 2 εβδομάδες, είτε σε συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη είτε ως μονοθεραπεία (56,57,63-67). Σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση υπάρχει η δυνατότητα της μείωσης του μεσοδιαστήματος χορήγησης στη μία εβδομάδα.

Golimumab

Είναι σχετικά καινούριος βιολογικός παράγοντας. Πρόκειται για ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που σχηματίζει υψηλής συγγένειας σταθερά σύμπλοκα και με το διαλυτό και με το διαμεμβρανικό TNFα, παρεμποδίζοντας τη σύνδεση με τους υποδοχείς του και εξουδετερώνοντας έτσι τη δράση του. Χορηγείται υποδόρια σε δόση 50 mg μία φορά το μήνα.

Η αποτελεσματικότητά του στη PA αποδείχτηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (GO-FORWARD και GO-AFTER) σε πάνω από 900 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών με μέτρια προς σοβαρή ενεργό PA.

Η GO-FORWARD αξιολόγησε 444 ασθενείς με ενεργό PA που ταυτόχρονα ελάμβαναν μία σταθερή δόση μεθοτρεξάτης τουλάχιστον 15 mg/εβδομάδα και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με άλλον αντι-TNF παράγοντα. Η GO-AFTER αξιολόγησε 461 ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με έναν ή περισσότερους από τους αντι-TNF παράγοντες adalimumab, etanercept ή infliximab. Και στις δύο μελέτες η ανταπόκριση στο ACR 20, 50 και 70 και στο DAS28 ήταν στατιστικά

σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (GO-FORWARD: ACR 20 την 24^η εβδομάδα 60% έναντι 28% του εικονικού φαρμάκου. GO-AFTER: ACR 20 την 24^η εβδομάδα 34% έναντι 17% του εικονικού φαρμάκου). Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη φυσική λειτουργία και την ποιότητα ζωής δείχνοντας μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στο HAQ.

Μετέπειτα κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου (68-71).

Certolizumab pegol (CZP)

Είναι ένας νέος πεγκυλιωμένος αντι-TNF βιολογικός παράγοντας. Διαφέρει από τα άλλα αντι-TNFα μονοκλωνικά αντισώματα στο ότι αυτό δεν έχει το Fc τμήμα του αντισώματος. Το CZP χορηγήθηκε στις μελέτες RAPID 1 και RAPID 2 σε ασθενείς με ενεργό RA (μετά αποτυχία σε μεθοτρεξάτη) τις εβδομάδες 0, 2, 4 στα 400 mg και κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες στα 200 ή 400 mg, μαζί με MTX, έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo + μεθοτρεξάτη) για 52 και 24 εβδομάδες αντίστοιχα. Στη μελέτη FAST4WARD χορηγήθηκε σε μηνιαία δόση 400 mg ως μονοθεραπεία έναντι placebo για 24 εβδομάδες.

Σε όλες τις μελέτες η δράση του CZP (με ή χωρίς μεθοτρεξάτη) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη (ACR20/50/70) συγκριτικά με το placebo, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ 200 και 400 mg. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στο ACR20 την 24η εβδομάδα ήταν: RAPID1 58,8%, RAPID2 57,3%, FAST4WARD 45,5%.

Στις RAPID 1 και 2 το CZP ανέστειλε στατιστικά σημαντικά συγκριτικά με το placebo τις ακτινολογικές βλάβες σύμφωνα με το δείκτη mTSS (εβδομάδες 24 και 52 αντίστοιχα).

Επίσης, βελτίωσε στατιστικά σημαντικά σε σχέση με το placebo την ποιότητα ζωής των ασθενών (SF-36, HAQ-DI, Pain VAS), την παραγωγικότητα στην εργασία και την κοινωνική συμμετοχή (WPS-RA). Η δράση του φαρμάκου εμφανίσθηκε νωρίς από την 1η εβδομάδα.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του CZP ήταν ήπιες ή μέτριες. Η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων ήταν συγκρίσιμη με τις υπόλοιπες βιολογικές θεραπείες στη RA.

Επομένως, στις κλινικές μελέτες, το φάρμακο έχει δείξει ταχεία και σημαντική δράση ως προς τη βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου, αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης αλλά και βελτίωση των παραμέτρων της ποιότητας ζωής και της παραγωγικότητας στην εργασία. Η ταχεία ανταπόκριση (πριν τη 12η εβδομάδα) συσχετίζεται με καλύτερη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της νόσου. Η ασφάλεια του CZP είναι

συγκρίσιμη με τα άλλα βιολογικά φάρμακα, με συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια τις λοιμώξεις.

Χορηγείται υποδόρια σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με RA ανθεκτικούς στη θεραπεία με DMARDs (72).

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 400 mg (δύο ενέσεις των 200 mg) στις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενες από 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Το φάρμακο είναι καλά ανεκτό χωρίς τη συχνή πρόκληση πόνου ή αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης. Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας πλέον των 12 εβδομάδων σε περιπτώσεις μη κλινικής ανταπόκρισης.

Συμπερασματικά, οι αντι-TNFα παράγοντες, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, πετυχαίνουν κλινική ύφεση σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Επιπρόσθετα, αναστέλλουν την εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης των αρθρώσεων, ακόμα και στους ασθενείς που δεν είχαν σημαντικό κλινικό όφελος (73,74). Έτσι, στα 2 χρόνια θεραπείας της πρώιμης RA με αντι-TNFα και μεθοτρεξάτη, σχεδόν τα 2/3 των ασθενών έχουν αναστολή της ακτινολογικής βλάβης των αρθρώσεων.

Η θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντα, επί μη ανταπόκρισης των ασθενών μετά από 16 περίπου εβδομάδες (αποτυχία μείωσης του δείκτη DAS28 >1,2 και χωρίς χαμηλό πρόσφατο DAS28), θα πρέπει να διακόπτεται. Μικρές ανοιχτές μελέτες και μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης συμπεραίνουν ότι σε αποτυχία ενός αντι-TNFα παράγοντα μπορεί να χορηγηθεί άλλος αντι-TNFα με επιτυχία (75-77) ή άλλος βιολογικός παράγοντας εκτός των αντι-TNF (78).

Σε περίπτωση μερικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντι-TNFα είναι δυνατόν, είτε να αυξηθεί η δόση του παράγοντα (infliximab), είτε να μειωθεί το μεσοδιάστημα χορήγησής του (infliximab, adalimumab), ή να αυξηθεί η δόση της συγχορηγούμενης μεθοτρεξάτης ή άλλων DMARDs, ή να αντικατασταθεί το συγχορηγούμενο DMARD από κάποιο άλλο.

Άλλοι βιολογικοί παράγοντες εκτός των αντι-TNFα

Anakinra

Το anakinra είναι ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RA). Συνδέεται ισχυρά με τους υποδοχείς της IL-1 στα T-λεμφοκύτταρα, στα κύτταρα του αρθρικού υμένα και στα χονδροκύτταρα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του anakinra έχουν κριθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες (79-82) και μελέτες παρατήρησης (83,84). Ωστόσο, τα ποσοστά των ασθενών που πετυχαίνουν βελτίωση στα ACR50 (17%) και ACR70 (6%) είναι αρκετά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των ασθενών σε αγωγή με αντι-TNFα παράγοντες (85). Η μέση διατήρηση του φαρμάκου ήταν 209 ημέρες και στην αγωγή παρέμεναν στους 12 και 24 μήνες το 32% και 14% των αρχικών ασθενών, αντίστοιχα (84). Η διατήρηση ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τους αντι-TNFα παράγοντες ή με άλλα κλασικά DMARDs, όπως η μεθοτρεξάτη (διατήρηση στα 2 έτη: 60-85%). Η διακοπή του φαρμάκου οφειλόταν σε αναποτελεσματικότητα στο 78% και σε ανεπιθύμητες ενέργειες στο 22%. Το anakinra επιβραδύνει την εξέλιξη των ακτινολογικών βλαβών στη PA (82,86). Γενικά, όμως, έχει φανεί ότι η κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου είναι μικρότερη από εκείνη των αντι-TNFα παραγόντων.

Το anakinra αποτελεί θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ανθεκτική νόσο και αντενδείξεις στους παράγοντες έναντι του TNFα, καθώς χαρακτηρίζεται από ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας και η χρήση του δεν έχει συνδεθεί με αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης (87). Ωστόσο, σε μακροχρόνια χορήγηση, συνδέεται με αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν και κορτικοστεροειδή (88). Η δράση του σε πρώιμη PA δεν έχει δοκιμαστεί προς το παρόν, είναι όμως αποτελεσματικό στη νόσο Still των ενηλίκων (89). Σε περιπτώσεις αποτυχίας των αντι-TNFα παραγόντων, μερικές μελέτες έδειξαν πτωχή ανταπόκριση και στο anakinra (90,91), ενώ άλλες έδειξαν ικανοποιητική ανταπόκριση στο 20-30% των ασθενών από τον τρίτο μήνα θεραπείας (83,84,92). Το φάρμακο χορηγείται καθημερινά υποδόρια, με προγεμισμένη σύριγγα των 100 mg.

Rituximab

Είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού/ανθρώπου) έναντι του διαμεμβρανικού αντιγόνου CD20 των B λεμφοκυττάρων και προκαλεί ελάττωση των B κυττάρων στην περιφέρεια. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε σχήμα δύο εγχύσεων ανά 15 ημέρες και κατόπιν γίνεται επαναληπτική χορήγηση μετά 6μηνο. Δίδεται σε ασθενείς με ενεργό PA που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση αντι-TNFα παράγοντα (93). Έχει πολύ καλά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε οροθετικούς ασθενείς.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του στη θεραπεία της PA μελετήθηκαν σε τρεις κλινικές μελέτες (94-96). Σε διπλή τυφλή μελέτη φάσης IIb σε ασθενείς με ανεπαρκή

ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (μελέτη DANCER) (95), η προσθήκη rituximab πέτυχε την 24η εβδομάδα ACR50 43% και ACR70 23%, ενώ την 48η τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 35% και 15%. Σε διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III, σε ασθενείς ανθεκτικούς σε αντι-TNFα παράγοντες (μελέτη REFLEX) (96), ο συνδυασμός rituximab + μεθοτρεξάτη πέτυχε την 24η εβδομάδα ACR50 27% και ACR70 12%. Στις μελέτες αυτές υπήρχε μικρή, μη σημαντική, αύξηση των λοιμώξεων.

Abatacept

Το abatacept είναι αναστολέας της συνδιέγερσης των T λεμφοκυττάρων. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση ανά μήνα ή υποδόρια ένεση ανά εβδομάδα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ενεργό PA, όταν η ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα DMARDs ή βιολογικούς παράγοντες είναι ανεπαρκής (97,98).

Σε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες φάσης IIb (99,100) και III (101), η προσθήκη abatacept σε ασθενείς με PA και ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη βελτίωσε την κλινική εικόνα. Στους 6 μήνες επιτεύχθηκε ACR50 στο 39,9% και ACR70 στο 19,8% των ασθενών και ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση στο ένα έτος, με συνοδό επιβράδυνση των ακτινολογικών βλαβών. Ωστόσο, σημειώθηκε μικρή αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων (μελέτη AIM) (101). Σε εξάμηνη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (ATTAIN) (102) σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολείς του TNFα, η προσθήκη abatacept σε κλασικό DMARD βελτίωσε τους δείκτες ενεργότητας της νόσου ήδη από την 15η ημέρα. Στους 6 μήνες επιτεύχθηκε ACR50 στο 20,3%, βελτίωση της ποιότητας ζωής και ύφεση, σύμφωνα με την πτώση του DAS28, στο 10% των ασθενών.

Tocilizumab

Είναι εξανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι του ανθρώπινου υποδοχέα της IL-6 (103). Σε μία Ιαπωνική πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη φάσης II (104) και σε άλλη, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (μελέτη CHARISMA) (105), το tocilizumab, στη δόση των 8 mg/kg ανά μήνα, μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, πέτυχε την 16η εβδομάδα ACR50 στο 41% και 53% των ασθενών, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ACR70 ποσοστά ήταν 16% και 37%. Από τις μελέτες αυτές προέκυψε ότι το φάρμακο, είτε ως μονοθεραπεία είτε συγχρηγούμενο με μεθοτρεξάτη, είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στη μείωση της δραστηριότητας της PA.

Άλλη μελέτη (SAMURAI) απέδειξε ότι το tocilizumab ως μονοθεραπεία είναι αποτελεσματικό και στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (106).

Χορηγείται είτε με ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 8 mg/kg σωματικού βάρους μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες, είτε με υποδόρια ένεση σε δόση 162 mg μία φορά την εβδομάδα.

1.7 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σήμερα, είναι γενικά παραδεκτό ότι, όσο πιο στενά παρακολουθείται η δραστηριότητα της ΡΑ και τροποποιείται ανάλογα η θεραπεία, τόσο πιο καλό το αποτέλεσμα (107,108).

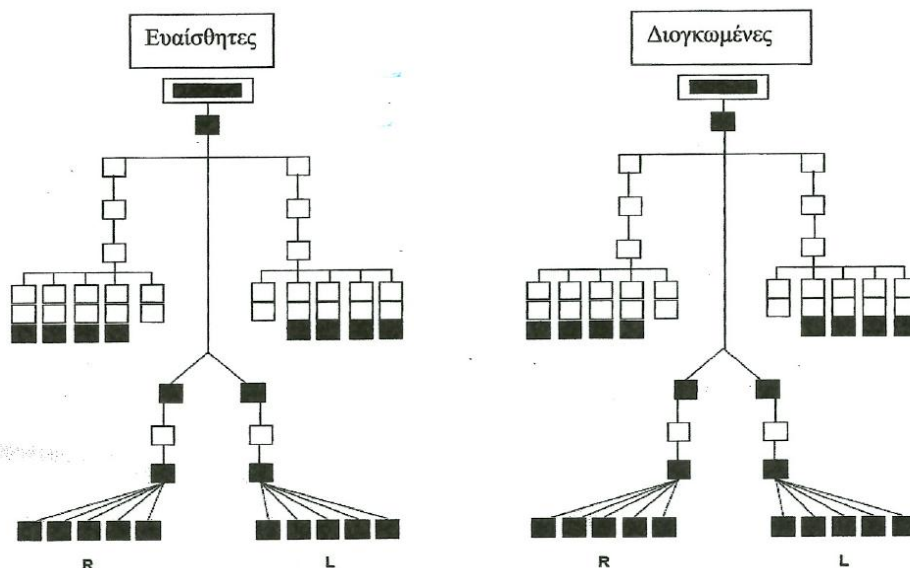
Για το σκοπό αυτό, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σύνθετοι δείκτες παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου.

Οι περισσότερο χρησιμοποιούμενοι στην κλινική πράξη είναι οι δείκτες DAS28, DAS28-CRP και SDAI, ενώ η χρήση των δεικτών ACR20, ACR50 και ACR70 περιορίζεται κυρίως σε κλινικές μελέτες.

Σήμερα, ο στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η επίτευξη και διατήρηση μακροχρόνιας ύφεσης και, εάν είναι δυνατόν, πλήρους κλινικής ύφεσης, έτσι όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια του ACR και του FDA που θα αναφερθούν στη συνέχεια. Η επίτευξη μακροχρόνιας ύφεσης είναι απαραίτητη, ώστε να αποτραπούν οι ακτινολογικές αλλοιώσεις και να διατηρηθούν σε ικανοποιητικό βαθμό η λειτουργικότητα των αρθρώσεων και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ο DAS28 είναι απλοποιημένος δείκτης DAS (**D**isease **A**ctivity **S**core, σκορ ενεργότητας της νόσου), όπου η εκτίμηση γίνεται σε 28 αντί για 44 αρθρώσεις, τις ακόλουθες (**Εικόνα 13**):

- Ώμοι
- Αγκώνες
- Καρποί
- Μετακαρπιοφαλαγγικές 1-5 αμφοτερόπλευρα
- Εγγύς μεσοφαλαγγικές 1-5 αμφοτερόπλευρα
- Γόνατα



Εικόνα 13.

Σχήμα για τον υπολογισμό των 28 ενεργών αρθρώσεων του δείκτη DAS28. Οι αρθρώσεις που αναπαριστώνται με λευκά τετράγωνα είναι εκείνες που εκτιμώνται.

Ο υπολογισμός του βασίζεται στις εξής παραμέτρους (1):

- Τον αριθμό των ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (t28) (tender joints from 28 joints)
- Τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (sw28) (swollen joints from 28 joints)
- Την ΤΚΕ σε mm/πρώτη ώρα (ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate)
- Τη γενική κατάσταση της υγείας σε οπτική κλίμακα 0-100 (GH, general health), εκτιμώμενη από τον ασθενή.

Υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο (109,110): $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{t28} + 0,28 \times \sqrt{sw28} + 0,70 \times \ln(ESR) + 0,014 \times GH$. Η δραστηριότητα της ΡΑ, σύμφωνα με το δείκτη DAS28, είναι υψηλή εάν ο $DAS28 > 5,1$, μέτρια εάν $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ και χαμηλή εάν $DAS28 \leq 3,2$. Για να θεωρηθεί ότι έχει κάποιος ασθενής καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS28, πρέπει να έχει σημαντική βελτίωση (μείωση) στο DAS28 ($> 1,2$) και χαμηλή δραστηριότητα DAS28 στην τελευταία εκτίμηση ($DAS28 \leq 3,2$) (111). Η μέτρια ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση πάνω από 1,2 αλλά τελευταία εκτίμηση $DAS28 > 3,2$ ή μείωση από 0,6 έως και 1,2 και $DAS28 \leq 5,1$. Ως μη ανταπόκριση ορίζεται η μείωση από 0,6 έως και 1,2 αλλά με $DAS28 > 5,1$ ή η μείωση λιγότερο ή ίσο με 0,6 με οποιοδήποτε DAS28.

Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται ο δείκτης DAS28-CRP που υπολογίζεται με βάση τη CRP αντί την ΤΚΕ (348), σύμφωνα με τον τύπο: $DAS28-CRP = 0,56 \times \sqrt{t28} + 0,28 \times \sqrt{sw28} + 0,36 \times \ln(CRP + 1) + 0,96 + 0,014 \times GH$.

Ο SDAI (Simplified Disease Activity Index, απλοποιημένος δείκτης ενεργότητας της νόσου) υπολογίζεται από (112):

- a. Τον αριθμό των ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (t28) (tender joints from 28 joints)
- b. Τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (sw28) (swollen joints from 28 joints)
- c. Τη σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή σε οπτική κλίμακα 0-10
- d. Τη σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό σε οπτική κλίμακα 0-10
- e. Τη CRP (mg/dL)

Υπολογίζεται σύμφωνα με τον τύπο: $SDAI = a+b+c+d+e$. Η δραστηριότητα της PA σύμφωνα με το δείκτη αυτό είναι υψηλή εάν $SDAI >40$, μέτρια εάν $SDAI = 20-40$ και χαμηλή εάν $SDAI <20$. Για να έχει κάποιος ασθενής μεγάλη ανταπόκριση, σύμφωνα με το δείκτη SDAI, πρέπει να έχει μείωση του $SDAI \geq 22$ και μικρή βελτίωση όταν ο SDAI μειώνεται κατά 10-21.

Οι δείκτες ACR (American College of Rheumatology) 20, ACR50 και ACR70 αναλύονται στον **πίνακα 3**.

Τα τροποποιημένα κριτήρια ύφεσης της PA κατά το ACR (113) περιλαμβάνουν:

- Όχι πόνο άρθρωσης στο ιστορικό
- Όχι ευαισθησία άρθρωσης στην πίεση ή πόνο στην κίνηση
- Όχι διόγκωση μαλακών μορίων σε άρθρωση ή έλυτρο τένοντα
- Όχι πρωινή δυσκαμψία
- $TKE < 30$ mm/h

Για την ύφεση πρέπει να υπάρχουν 4/5 κριτήρια επί τουλάχιστον 2 μήνες.

Η Διοίκηση Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA) θέσπισε κριτήρια πλήρους κλινικής απάντησης (114). Αυτά περιλαμβάνουν τα κριτήρια ύφεσης του ACR συν αναστολή ακτινογραφικών αλλοιώσεων των αρθρώσεων και διατήρησή τους επί 6 μήνες υπό θεραπεία. Όταν αυτό επιτυγχάνεται χωρίς θεραπεία επί 6 μήνες, χαρακτηρίζεται από το FDA ως πλήρης ύφεση.

Σύμφωνα με άλλα κριτήρια, ύφεση υπάρχει όταν $DAS < 1,6$ ή όταν $DAS_{28} < 2,6$ ή όταν $SDAI \leq 3,3$ (1,115,116).

Πίνακας 3. ACR20, ACR50, ACR70

Οι δείκτες ACR20, ACR50, ACR70 υποδηλώνουν αντίστοιχη βελτίωση σε

- Αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων, ΣΥΝ
- Αριθμό ευαίσθητων στην πίεση αρθρώσεων, ΣΥΝ
- Τουλάχιστον 3 από τις ακόλουθες 5 παραμέτρους:
 1. Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή σε οπτική κλίμακα 0-100
 2. Σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό σε οπτική κλίμακα 0-100
 3. Εκτίμηση της έντασης του πόνου από τον ασθενή σε οπτική κλίμακα 0-100
 4. Δείκτη οξείας φάσης (ΤΚΕ, CRP)
 5. Ανικανότητα (Health Assessment Questionnaire, HAQ) (**Πίνακας 4**)

Οι αρθρώσεις είναι: κροταφογοναθικές, στερνοκλειδικές, ακρωμιοκλειδικές, ώμοι, αγκώνες, καρποί, μετακαρπιοφαλαγγικές 1-5, εγγύς μεσοφαλαγγικές των χεριών 1-5, άπω μεσοφαλαγγικές των χεριών 2-5, ισχία, γόνατα, ποδοκνημικές, ταρσοί, μεταταρσιοφαλαγγικές 1-5, εγγύς μεσοφαλαγγικές των ποδιών 1-5 (σύνολο έως 68 ευαίσθητες και έως 66 οιδηματώδεις αρθρώσεις, δεδομένου ότι δεν εκτιμάται το οίδημα στα ισχία).

Πίνακας 4. Δείκτης λειτουργικής ικανότητας (HAQ)

Σημειώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα τη συνήθη ικανότητά 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"/>	
-Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Σκύψετε για να πάρετε ένα ρούχο από το πάτωμα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Ανοίξετε και να κλείσετε τις βρύσες;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Μπείτε και να βγείτε από το αυτοκίνητο;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ΣΥΝΟΛΟ:

HAQ:

Βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία:

π.χ. αν σύνολο = 10 → HAQ = 1,25, αν σύνολο 21 → HAQ = 2,63

1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63 14/1,75 15/1,88
16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0

Όρια λειτουργικότητας βάσει του δείκτη HAQ:

0 – 0,25 = φυσιολογική, 0,25 – 0,5 = ήπια έκπτωση, 0,5 – 1 = μέτρια έκπτωση, >1 = σημαντική έκπτωση

Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: > 0,22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΟΡΘΟΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σπονδυλαρθρίτιδες (ΣΠΑ) αποτελούν μία ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νόσων με κοινά κλινικά, ανοσολογικά και γενετικά γνωρίσματα. Τα κλινικά γνωρίσματα περιλαμβάνουν οσφυαλγία φλεγμονώδους τύπου (**Πίνακας 5**) (117,118), ιερολαγονίτιδα, ασύμμετρη περιφερική αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, και ιριδοκυκλίτιδα. Τα χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι η παρουσία του HLA-B27 και η απουσία του ΡΠ. Οι ΣΠΑ περιλαμβάνουν την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, την αντιδραστική αρθρίτιδα και την αρθρίτιδα που σχετίζεται με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα). Μερικοί ασθενείς, παρά την ύπαρξη κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων ΣΠΑ, δεν συμπληρώνουν κριτήρια μιας από τις παραπάνω νόσους και κατατάσσονται ως έχοντες αδιαφοροποίητη ΣΠΑ.

Πίνακας 5. Κριτήρια φλεγμονώδους οσφυαλγίας

-
- πρωινή οσφυϊκή δυσκαμψία > 30 λεπτά
 - βελτίωση της οσφυαλγίας με την άσκηση και όχι με την ανάπαυση
 - αφύπνιση λόγω άλγους στο δεύτερο ήμισυ της νύχτας
 - εναλλασσόμενο άλγος γλουτών

Φλεγμονώδης οσφυαλγία εάν >2 κριτήρια. Ευαισθησία 0,70 και ειδικότητα 0,81

2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΣΠΑ

Για τη διάγνωση των ΣΠΑ έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια. Τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης ΣΠΑ (European Spondyloarthritis Study Group, ESSG) έχουν ευαισθησία 0,86 και ειδικότητα 0,87 (**Πίνακας 6**) (119) ενώ των Amor και συν. (120) έχουν ευαισθησία 0,92 και ειδικότητα 0,98 (**Πίνακας 7**). Τα νεότερα κριτήρια ταξινόμησης ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) για την αξονική ΣΠΑ περιγράφονται στη διάγνωση της ΑΣ (Κεφ. 2.3.3).

Πίνακας 6. Κριτήρια ταξινόμησης των ΣΠΑ σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης ΣΠΑ (ESSG)

Φλεγμονώδης οσφυαλγία ή ασύμμετρη αρθρίτιδα κυρίως των κάτω άκρων ΣΥΝ ένα από τα παρακάτω:

1. εναλλασσόμενο άλγος γλουτών
2. ιερολαγονίτιδα
3. ενθεσίτιδα
4. οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης ή ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου
5. ψωρίαση
6. ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
7. ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα ή οξεία διάρροια τον τελευταίο μήνα πριν την εμφάνιση της αρθρίτιδας

Πίνακας 7. Κριτήρια των AMOR και συν. για τη διάγνωση των ΣΠΑ (121)

Κριτήριο	Βαθμός
A. Κλινικό σύμπτωμα ή ιστορικό	
1. οσφυαλγία νυχτερινή ή πρωινή οσφυϊκή δυσκαμψία	1
2. ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα	2
3. εναλλασσόμενο άλγος γλουτών	1
4. δακτυλίτιδα	2
5. άλγος πτέρνας ή άλλα σημεία ενθεσίτιδας	2
6. ιριδοκυκλίτιδα	2
7. μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα που προηγήθηκε μέχρι ένα μήνα της αρθρίτιδας	1
8. οξεία διάρροια που συνοδεύει ή προηγήθηκε μέχρι ένα μήνα της αρθρίτιδας	1
9. παρουσία ή ιστορικό ψωρίασης, βαλανίτιδας, ή ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου	2
B. Ακτινολογικό εύρημα	
10. ιερολαγονίτιδα (αμφοτερόπλευρη \geq 2ου βαθμού ή ετερόπλευρη \geq 3ου βαθμού)	3
Γ. Γενετικό υπόβαθρο	
11. παρουσία HLA-B27 ή οικογενειακό ιστορικό ΑΣ, συνδρόμου Reiter, ραγοειδίτιδας, ψωρίασης, ή ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου	2
Δ. Ανταπόκριση στη θεραπεία	
12. σαφής βελτίωση των συμπτωμάτων με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και δραματική υποτροπή με τη διακοπή των ΜΣΑΦ	2

Διάγνωση ΣΠΑ εάν $>$ 6 βαθμοί από τα 12 κριτήρια

2.3 ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) αποτελεί το πρότυπο και είναι η συχνότερη των ΣΠΑ (117). Είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος των ιερολαγονίων αρθρώσεων και της σπονδυλικής στήλης, η οποία μπορεί να συνδυάζεται με χαρακτηριστικές εξωσπονδυλικές βλάβες. Η προοδευτική δυσκαμψία της σπονδυλικής στήλης είναι συνήθης, ενώ η αγκύλωση (συνένωση μερικών ή όλων των αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης) εμφανίζεται μετά από αρκετά χρόνια διαδρομής της νόσου σε πολλούς ασθενείς, αλλά όχι σε όλους.

2.3.1 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ΑΣ σε γενικές γραμμές αντανακλά τον επιπολασμό του αντιγόνου των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (human leukocyte antigen, HLA) B27 σε διαφορετικούς πληθυσμούς (388). Μεταξύ των ατόμων της Καυκάσιας φυλής στη Βόρεια Αμερική, στους οποίους η συχνότητα του HLA-B27 είναι 7%, ο επιπολασμός της ΑΣ είναι 0,2% (121). Στην Ευρώπη, όπου η συχνότητα του HLA-B27 κυμαίνεται από 7% έως 20%, ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος (122). Ο υψηλότερος επιπολασμός της ΑΣ έχει περιγραφεί σε ορισμένες ομάδες ιθαγενών στην Αμερική, όπως οι Haidas και οι Bella Coolas στη Βρετανική Κολούμπια, όπου η συχνότητα του HLA-B27 ανέρχεται στο 50% του πληθυσμού. Η νόσος δεν είναι συχνή στους Αφροαμερικανούς, στους οποίους η συχνότητα του HLA-B27 είναι πολύ χαμηλότερη (1-2%). Στην Ασία η συχνότητα του HLA-B27 είναι περίπου ίδια με εκείνη στους Καυκάσιους Βορειοαμερικανούς (7%) και ο επιπολασμός της ΑΣ είναι παραπλήσιος (0,26%) (123).

Η ΑΣ είναι συχνότερη στους άνδρες, με αναλογία ανδρών προς γυναίκες περίπου 5:1. Η έκφραση της νόσου μπορεί να διαφέρει ελαφρά μεταξύ ανδρών και γυναικών (124).

Ο μεγαλύτερος επιπολασμός βρίσκεται στις ηλικιακές ομάδες 40 έως 45 ετών, ενώ μετά την ηλικία των 60 ετών παρουσιάζει σημαντική μείωση (119,125-128). Σύμφωνα με τον Carter (125) η συνολική ετήσια επίπτωση της νόσου στους λευκούς Αμερικανούς είναι 6,6 ανά 100.000 κατοίκους. Τέλος, μία πρόσφατη μελέτη από τη Φινλανδία (129) αναφέρει ότι η ετήσια επίπτωση της ΑΣ μεταξύ ατόμων ηλικίας 16 ετών και άνω είναι 6,9 ανά 100.000 κατοίκους, επίπεδα δηλαδή παρόμοια με εκείνα που αναφέρει ο Carter για τους λευκούς Αμερικανούς.

Σε μία μελέτη για τον πληθυσμό της Βορειοδυτικής Ελλάδας βρέθηκε ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός της ΑΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με άλλους

λευκούς πληθυσμούς και υψηλότερα σε σχέση με τον Ιαπωνικό πληθυσμό. Η συχνότητα της νόσου ήταν 4,65 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες. Η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν σημαντικά υψηλότερη στους άνδρες (35 – 44 έτη) από ό,τι στις γυναίκες (26 – 34 έτη). Το HLA B27 βρέθηκε θετικό στο 80,5 % των ασθενών (130).

2.3.2 Κλινική εικόνα

Αρχικά συμπτώματα της νόσου

Το πλέον συχνό πρώιμο σύμπτωμα είναι η φλεγμονώδης οσφυαλγία (οφειλόμενη σε ιερολαγονίτιδα) η οποία αρχίζει “ύπουλα”, διαρκεί πέραν των τριών μηνών, χειροτερεύει με την έλλειψη δραστηριότητας, όπως συμβαίνει κατά τη νυκτερινή ανάπαυση, ενώ βελτιώνεται με την άσκηση. Συνήθως υπάρχει πόνος στους γλουτούς αμφοτερόπλευρα. Σε μία μειοψηφία ασθενών το νόσημα αρχίζει με ολιγοαρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα, προσβάλλουσα κυρίως την πτέρνα. Η κόπωση είναι συχνό σύμπτωμα, ενώ ο διαταραγμένος ύπνος, που οφείλεται στον πόνο και τη δυσκαμψία, την επιδεινώνει. Άλλα συστηματικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να είναι πυρετός και απώλεια βάρους. Η συχνά παρατηρούμενη κατάθλιψη, με απώλεια γενετήσιας ορμής και ελαττωμένη ικανότητα προς εργασία, επίσης συνεισφέρει στην κακή ποιότητα ζωής.

Τυπικά, η ενόχληση και η δυσκαμψία της σπονδυλικής στήλης επεκτείνονται ανιόντως και εξελίσσονται βαθμιαία με την πάροδο των ετών σε πόνο και περιορισμό της κινητικότητας. Στη διάρκεια αυτής της εξέλιξης προσβάλλονται οι πλευροσπονδυλικές αρθρώσεις, ελαττώνοντας τη θωρακική έκπτυξη, καθώς και η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, περιορίζοντας τις κινήσεις της κεφαλής. Η προσβολή της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης μπορεί να προκαλέσει πόνους στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και ευαισθησία στους στερνοπλευρικούς χόνδρους.

Ενθεσίτιδα (ή ενθεσοπάθεια)

Το κυριότερο χαρακτηριστικό της ΑΣ είναι η φλεγμονή των ενθέσεων, των θέσεων δηλαδή όπου οι σύνδεσμοι και οι τένοντες προσφύονται στο οστόν. Η ενθεσίτιδα ευθύνεται για μεγάλο μέρος του πόνου, της δυσκαμψίας και του περιορισμού στις ιερολαγόνιες και τις άλλες σπονδυλικές αρθρώσεις. Εμφανίζεται επίσης και σε εξωσπονδυλικές θέσεις, προκαλώντας αντίστοιχα ενοχλητικά συμπτώματα. Συχνότερα τέτοιες βλάβες προσβάλλουν τις πτερνικές προσφύσεις της πελματιαίας απονεύρωσης και του Αχιλλείου τένοντα, προκαλώντας την αναπηρική επώδυνη πτέρνα. Η πελματιαία

απονευρωσίτιδα, κατά κανόνα, οδηγεί στο σχηματισμό μεγάλων πτερνικών ακανθών. Στερνικός και πλευροχονδρικός πόνος αντιπροσωπεύει συνδυασμό τοπικής ενθεσίτιδας και αντανακλώμενου πόνου από τη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Αυτή η κατάσταση προκαλεί συχνά ισχυρό θωρακικό πόνο, ο οποίος πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί προσεκτικά από ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Ιερολαγονίτιδα

Η φλεγμονή των ιερολαγονίων αρθρώσεων προκαλεί αμφοτερόπλευρο ή σπανιότερα ετερόπλευρο πόνο στους γλουτούς, που συνήθως χειροτερεύει μετά από ακινησία και μερικές φορές επιδεινώνεται από τη μεταφορά βάρους. Κάποιες φορές ο πόνος επεκτείνεται προς τα κάτω, μέχρι τους μηρούς, όχι όμως κάτω από τα γόνατα. Οι βλάβες αφορούν κυρίως το κατώτερο πρόσθιο τμήμα της ιερολαγονίας άρθρωσης (το καλυπτόμενο από αρθρικό υμένα). Αν και η κλινική εξέταση είναι, από μόνη της, αναξιόπιστη ως προς τη διάγνωση της ιερολαγονίτιδας, ο πόνος στους γλουτούς μπορεί να εκλυθεί σε μερικούς ασθενείς, όταν ο εξεταστής σπρώχνει με δύναμη και με τα δύο του χέρια το ιερό οστόν, καθώς ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος σε πρηνή θέση.

Υμενίτιδα

Η περιφερική υμενίτιδα μπορεί να προηγείται, να συνοδεύει ή να ακολουθεί την έναρξη των σπονδυλικών συμπτωμάτων. Τα ισχία, τα γόνατα, οι ποδοκνημικές και οι μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις μπορεί να προσβληθούν, ενώ οι αρθρώσεις των άνω άκρων συμμετέχουν σπανιότερα. Σε περαιτέρω αντίθεση με τη ΡΑ, η περιφερική αρθρίτιδα της ΑΣ είναι συνήθως ολιγοαρθρική, συχνά ασύμμετρη και είναι επεισοδιακή μάλλον παρά συνεχής. Διαβρώσεις των αρθρώσεων μπορεί να εμφανισθούν, ιδιαίτερα στις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις, οδηγώντας σε υπεξαρθρήματα και παραμορφώσεις. Η προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων δεν διακρίνεται από εκείνη των υπολοίπων οροαρνητικών ΣΠΑ. Οι κροταφογναθικές αρθρώσεις μπορεί να προσβληθούν, οδηγώντας σε περιορισμένη διάνοιξη του στόματος και δυσχέρεια κατά τη μάσηση. Συχνά εμφανίζεται δακτυλίτιδα (συνδυασμός υμενίτιδας και τενοντοελυτρίτιδας) που προκαλεί οίδημα και πόνο ολόκληρου του δακτύλου.

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Οφθαλμικές βλάβες

Οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιρίτιδα) αναπτύσσεται κάποια στιγμή στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με ΑΣ και μπορεί να υποτροπιάσει. Είναι συνήθως ετερόπλευρη, μη συγχρονιζόμενη με τις εξάρσεις της αρθρίτιδας και συνοδεύεται από πόνο, ερυθρότητα, δακρύρροια, φωτοφοβία και θάμβος όρασης. Χωρίς ή με ατελή θεραπεία η ιρίτιδα μπορεί σύντομα να οδηγήσει σε σημαντική ουλοποίηση, ανωμαλίες της κόρης και ελάττωση της όρασης. Επομένως, κόκκινα μάτια με πόνο και αίσθηση ξένου σώματος ή θάμβος της όρασης απαιτούν επείγουσα οφθαλμολογική εξέταση σε αυτούς τους ασθενείς.

Εντερίτιδα και κολίτιδα

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου μπορεί να παρουσιαστεί σε άτομα με προϋπάρχουσα ΑΣ. Από την άλλη μεριά, περίπου το 60% των ατόμων με ΑΣ παρουσιάζουν υποκλινικές αλλοιώσεις στο λεπτό ή το παχύ έντερο (131).

Καρδιαγγειακή προσβολή

Αορτίτιδα με διάταση του δακτυλίου και ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας έχει αποδειχθεί περίπου στο 1% των ασθενών.

Πνευμονική προσβολή

Περίπου 1% των ασθενών αναπτύσσει προοδευτικά ίνωση στα άνω πνευμονικά πεδία (132). Ο περιορισμός της κινητικότητας του θωρακικού τοιχώματος, πιθανώς σε συνδυασμό με ίνωση των άνω πνευμονικών πεδίων, μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια προσπαθείας, ιδίως στους ασθενείς που πάσχουν από εκτεταμένη και σοβαρή νόσο.

2.3.3 Διάγνωση

Για την ΑΣ έχουν προταθεί τα τροποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια της Νέας Υόρκης (**Πίνακας 8**). Τα κριτήρια αυτά θέτουν ως αναγκαία προϋπόθεση για τη διάγνωση την ύπαρξη ακτινολογικά επιβεβαιωμένης ιερολαγονίτιδας. Όμως, τέτοιες χαρακτηριστικές βλάβες στην απλή ακτινογραφία μπορεί να φανούν έως και αρκετά χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων της ΑΣ. Έτσι, εάν στηριχτούμε στα κριτήρια αυτά, η διάγνωση της νόσου και η έναρξη της θεραπείας πιθανό να καθυστερήσουν κατά πολύ.

Πίνακας 8. Τροποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια της Νέας Υόρκης για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Κριτήρια

1. Χαμηλή οσφυαλγία για τουλάχιστον 3 μήνες που βελτιώνεται με την άσκηση και όχι με την ανάπαυση.
2. Περιορισμός της κινητικότητας της ΣΣ σε μετωπιαίο και οβελιαίο επίπεδο.
3. Ελάττωση της έκπτυξης του θώρακα σε σχέση με άτομα ίδιου φύλου και ηλικίας.
4. Αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2-4 ή ετερόπλευρη βαθμού 3-4.

Βέβαιη ΑΣ εάν υπάρχει το κριτήριο 4 **ΣΥΝ** ένα από τα κλινικά (1-3) κριτήρια.

Βαθμολόγηση ιερολαγονίων

0=κφ, 1=ύποπτη ιερολαγονίτιδα, 2=ήπια ιερολαγονίτιδα, 3=μέτρια ιερολαγονίτιδα, 4=αγκύλωση

Δεδομένου ότι σήμερα η MRI μπορεί να αναδείξει πολύ πρώιμα την ιερολαγονίτιδα (παρουσία οστικού οιδήματος) θεσπίστηκαν τα νέα κριτήρια ταξινόμησης ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) για την αξονική ΣΠΑ (**Πίνακας 9**).

Πίνακας 9. Κριτήρια ταξινόμησης ASAS για αξονική ΣΠΑ (133)

Για ασθενείς με οσφυαλγία ≥ 3 μήνες και ηλικία έναρξης συμπτωμάτων < 45 ετών

Ιερολαγονίτιδα (απεικονιστικά*)
και ≥ 1 εκδήλωση ΣΠΑ[#]

ή

HLA-B27
και ≥ 2 άλλες εκδηλώσεις ΣΠΑ[#]

[#]Εκδηλώσεις ΣΠΑ

- Φλεγμονώδης οσφυαλγία
- Αρθρίτιδα
- Ενθεσίτιδα (πτέρνα)
- Ραγοειδίτιδα
- Δακτυλίτιδα
- Ψωρίαση
- Νόσος Crohn/Κολίτιδα
- Καλή ανταπόκριση σε ΜΣΑΦ
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΠΑ
- HLA-B27
- Υψηλή CRP

*Ιερολαγονίτιδα απεικονιστικά

- Ενεργός (οξεία) φλεγμονή σε MRI με υψηλή υποψία ιερολαγονίτιδας συσχετιζόμενης με ΣΠΑ
- Ακτινολογικά σίγουρη ιερολαγονίτιδα κατά τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης

n=649 ασθενείς με οσφυαλγία. Ευαισθησία 82,9%, ειδικότητα 84,4%. Μόνο απεικονιστικά: ευαισθησία 66,2%, ειδικότητα 97,3%.

Τα κριτήρια ASAS δεν απαιτούν οπωσδήποτε την παρουσία ακτινολογικά επιβεβαιωμένης ιερολαγονίτιδας. Έτσι, με βάση αυτά, μπορούν να διαγνωστούν πολύ πρώιμα τα περιστατικά “προακτινολογικής ΑΣ”, να λάβουν άμεσα θεραπεία – εάν υπάρχει

η ένδειξη και με αντι-TNF βιολογικό παράγοντα – ώστε να κατασταλεί η φλεγμονή και να κερδηθεί το χρονικό “παράθυρο ευκαιρίας” που θα αποτρέψει τις μόνιμες δομικές βλάβες του σκελετού.

2.3.4 Εργαστηριακά ευρήματα

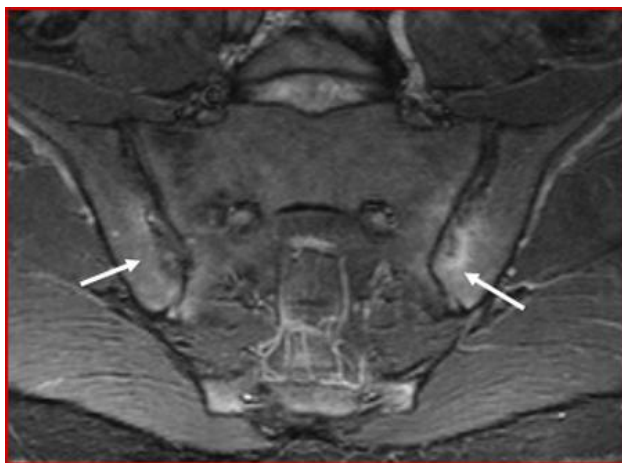
Αιματολογικά

Περιλαμβάνουν την παρουσία του HLA-B27 (90-95% των ασθενών της λευκής φυλής έχουν το αντιγόνο) και την αύξηση των δεικτών φλεγμονής ΤΚΕ και CRP (καλύτερος δείκτης της δραστηριότητας της νόσου είναι η CRP).

Ήπια ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία παρατηρείται μόλις στο 15% των ασθενών και μάλιστα σε βαριές περιπτώσεις.

Ακτινολογικά

Η MRI των ιερολαγονίων αρθρώσεων επιτρέπει την πρώιμη ανάδειξη αμφοτερόπλευρης ιερολαγονίτιδας, που επικυρώνει και τη διάγνωση της νόσου (**Εικόνα 14**).



Εικόνα 14.

MRI ιερολαγονίων αρθρώσεων (STIR ακολουθία) σε πρώιμη ΑΣ: αναδεικνύονται σημεία ενεργότητας νόσου υπό τη μορφή οιδήματος στον οστικό μυελό (αυξημένη ένταση σήματος) γύρω από το περιφερικό τμήμα των αρθρώσεων, περισσότερο έκδηλο στην αριστερή πλευρά (βέλη) (<http://spa-imaging.org>).

Στην απλή ακτινογραφία οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις των ιερολαγονίων αρθρώσεων (διαβρωτικές ανωμαλίες του οστού, σκλήρυνση, στένωση) απαιτούν συχνά μήνες ή και χρόνια για να γίνουν εμφανείς.

Πρώιμες ακτινολογικές αλλοιώσεις της σπονδυλικής στήλης περιλαμβάνουν τον τετραγωνισμό των οσφυϊκών σπονδύλων, με σκλήρυνση στις γωνίες των σπονδυλικών σωμάτων (shiny corners) (**Εικόνα 15**), που ακολουθείται από την ανάπτυξη κατακόρυφων συνδεσμοφύτων και απώλεια των ορίων των αποφυσιακών αρθρώσεων.



Εικόνα 15.

Σημεία “φωτεινής γωνίας” (“shiny corners”)
(<http://emedicine.medscape.com>).

Σε προχωρημένη νόσο, ο συνδυασμός της γεφύρωσης των επιχειλίων συμμετρικών συνδεσμοφύτων μαζί με την οστεοποίηση των περισπονδυλικών συνδέσμων και την αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων οδηγούν στην πλήρη σύντηξη της σπονδυλικής στήλης (εικόνα “bamboo”) (**Εικόνα 16**).



Εικόνα 16.

Εικόνα “bamboo”
(<http://radiopaedia.org>).

2.3.5 Θεραπεία *

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η έγκαιρη, πρώιμη διάγνωση που επιτρέπει την άμεση έναρξη αγωγής, προτού να εγκατασταθούν η μόνιμη ακαμψία και οι παραμορφώσεις. Η θεραπεία της ΑΣ περιλαμβάνει τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα κορτικοειδή, τα κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα (DMARDs) που χρησιμοποιούνται στη ΡΑ (μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη) και τους

* Οι πιο πρόσφατες συστάσεις για την αντιμετώπιση της ΑΣ εκδόθηκαν από το ACR το 2015 (356).

αναστολείς του TNFα. Επίσης, ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της φυσικοθεραπείας και της φυσικής άσκησης (134).

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα κλασικά ΜΣΑΦ μπορούν να βελτιώσουν το άλγος της ΣΣ και της περιφερικής αρθρίτιδας, καθώς και τη λειτουργικότητα, σε διάστημα 6 εβδομάδων (117,135). Οι επιλεκτικοί αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης-2 (κοξίμπες) έχουν εφάμιλλη αποτελεσματικότητα. Μία μελέτη έδειξε ότι η συνεχής θεραπεία με σελεκοξίμπη επιβράδυνε την ακτινολογική εξέλιξη στα 2 χρόνια σε σχέση με την διαλείπουσα (κατ'επίκληση) χρήση (136).

Τα ΜΣΑΦ προτείνονται ως πρώτη γραμμή θεραπείας στους ΑΣ ασθενείς με άλγος και δυσκαμψία. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών από ΜΣΑΦ πρέπει να λαμβάνουν γαστροπροστασία (135,137). Η αποτελεσματικότητα κάποιου ΜΣΑΦ κρίνεται από τη χορήγηση του στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για 2-4 εβδομάδες. Όταν υπάρχει καλή ανταπόκριση, το ΜΣΑΦ συνεχίζεται στην ελάχιστη δραστική δόση.

Κορτικοειδή

Η συστηματική θεραπεία με κορτικοειδή στην αξονική νόσο της ΑΣ δεν συνιστάται από τους ειδικούς (135,137), αν και για το θέμα αυτό δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ένεση κορτικοστεροειδών σε σημεία ενθέσεων τένοντα ενέχει τον κίνδυνο ρήξης του τένοντα.

Κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα

Τα κλασικά DMARDs (μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη) δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην προσβολή της σπονδυλικής στήλης, αλλά μόνο στην περιφερική αρθρίτιδα.

Το καλύτερα μελετημένο νοσοτροποποιητικό φάρμακο στην ΑΣ είναι η σουλφασαλαζίνη (ΣΣΖ). Σε μία 6-μηνη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη (138) η ΣΣΖ (3 gr/ημέρα) ήταν πιο αποτελεσματική στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα παρά σε εκείνους με αξονική νόσο. Η θετική επίδραση της ΣΣΖ (2 gr/ημέρα) στην περιφερική αλλά όχι στην αξονική νόσο επιβεβαιώθηκε και σε μία ακόμη ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με placebo μελετών, όπου συμμετείχαν συνολικά 264 ασθενείς με ΑΣ (139).

Στις οδηγίες της EULAR για τη θεραπεία της ΑΣ προτείνεται η χρήση της ΣΣΖ στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα (135,140).

Ομοίως και για την περίπτωση της μεθοτρεξάτης, όλες σχεδόν οι μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι το φάρμακο δεν έχει επίδραση στον αξονικό σκελετό αλλά βελτιώνει σημαντικά την περιφερική αρθρίτιδα (141-145).

Τέλος, τα κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην ενθεσίτιδα.

Αντι-TNFα παράγοντες*

Οι αντι-TNF παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της ΑΣ. Οι αναστολείς του TNFα infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab και certolizumab pegol έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργού ΑΣ. Η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης των παραγόντων αυτών παρατίθενται στον **πίνακα 10**.

Η αποτελεσματικότητα των αντι-TNFα παραγόντων έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (146-153,344), όπου τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν τα συμπτώματα και σημεία της νόσου, τις μετρήσιμες παραμέτρους (BASMI) (147,152), το δείκτη BASDAI, τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP), τη λειτουργικότητα των ασθενών (BASFI), και την ποιότητα ζωής (154). Δρουν τόσο στον αξονικό σκελετό όσο και στις περιφερικές αρθρώσεις. Η βελτίωση των συμπτωμάτων και σημείων της νόσου επέρχεται ταχέως, εντός δύο εβδομάδων. Τέλος, οι αναστολείς του TNFα έχουν θετική επίδραση στην ενθεσίτιδα της ΑΣ, διαπιστωμένη με MRI (147,150,155).

Δεν υπάρχουν έως τώρα στοιχεία υπεροχής του ενός έναντι των υπολοίπων αντι-TNFα παραγόντων στη θεραπεία της ΑΣ.

Πίνακας 10. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης των αντι-TNFα παραγόντων στην ΑΣ

Αντι-TNF παράγοντας	Τρόπος χορήγησης
Etanercept	Υποδόρια χορήγηση, 50 mg μία φορά την εβδομάδα
Infliximab	Ενδοφλέβια χορήγηση, 5 mg/kg ΒΣ στις εβδομάδες 0, 2, 6 και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες
Adalimumab	Υποδόρια χορήγηση, 40 mg ανά 14 ημέρες
Golimumab	Υποδόρια χορήγηση, 50 mg ανά μήνα
Certolizumab pegol	Υποδόρια χορήγηση, 400 mg στις εβδομάδες 0, 2 και 4 και ακολούθως 200 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Όπως προαναφέρθηκε, ένα από τα πλεονεκτήματα των αντι-TNF παραγόντων στη θεραπεία της ΡΑ είναι η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης. Δεν είναι γνωστό εάν έχουν

* Τα κριτήρια έναρξης και διακοπής θεραπείας με αντι-TNF στην ΑΣ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ο μηχανισμός δράσης τους αναφέρονται εκτενέστερα στο Τμήμα Β.

την ίδια δράση και στην ΑΣ. Φαίνεται ότι υπάρχει κάποια επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης, ωστόσο δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες με πολλούς ασθενείς ώστε να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα (156-158). Μελέτες με MRI έδειξαν ότι οι αναστολείς του TNFα καταστέλλουν τη φλεγμονή στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και τη ΣΣ (148,159-161). Σε αρκετούς ασθενείς όμως η φλεγμονή στις θέσεις αυτές επιμένει (148,160). Επιπρόσθετα, η καταστολή της φλεγμονής, όπως φαίνεται στην MRI, δεν είναι γνωστό επί του παρόντος εάν συσχετίζεται με αναστολή της αγκύλωσης (162).

Φυσικοθεραπεία και φυσική άσκηση

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φυσική άσκηση μπορεί να προσφέρει ικανοποιητική ανακούφιση των συμπτωμάτων σε πολλούς ασθενείς με ΑΣ.

Η φυσικοθεραπεία έχει αναγνωριστεί ευρέως ως μία ιδιαίτερα σημαντική πτυχή στον έλεγχο της νόσου. Αμέσως μετά τη διάγνωση της ΑΣ, ο ασθενής θα πρέπει άμεσα να απευθυνθεί σε κάποιον φυσικοθεραπευτή, στόχος του οποίου θα αποτελεί η αποκατάσταση της στάσης και της κίνησης σε όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικά όρια. Η υδροθεραπεία είναι ιδιαίτερα πολύτιμη στη δημιουργία του απαραίτητου περιβάλλοντος μέσα στο οποίο η κίνηση μπορεί να μεγιστοποιηθεί. Επιπλέον, η διάταση του θωρακικού κλωβού και οι ασκήσεις αναπνοής είναι επίσης σημαντικές.

2.3.6 Εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου γίνεται με το δείκτη BASDAI (**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index**) (**Πίνακας 11**) (163). Ο BASDAI συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή και είναι ευαίσθητος στην αλλαγή σε διάστημα 3 μηνών. Ελάττωση του δείκτη κατά 1 μονάδα παριστάνει την ελάχιστη κλινικά σημαντική μεταβολή (117,164). Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί πρωτίστως να μετρηθεί στην κλινική πράξη με δύο τρόπους: ελάττωση του BASDAI τουλάχιστον κατά 50% (BASDAI 50) ή κατά 2 μονάδες (165). Η νόσος ορίζεται ως ενεργός όταν BASDAI ≥ 4 και ταυτόχρονα υπάρχει η σύμφωνη γνώμη του ειδικού ρευματολόγου, βασισμένη στην κλινική εξέταση, το ιστορικό του ασθενούς και τα εργαστηριακά ευρήματα (δείκτες οξείας φάσης ή ακτινολογικά ευρήματα).

Πίνακας 11. Δείκτης BASDAI (συμπληρώνεται από τον ασθενή)

Παρακαλούμε σημειώστε με μία κάθετη γραμμή την απάντησή σας σε κάθε ερώτηση σχετικά με την κατάστασή σας την περασμένη εβδομάδα

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο κόπωσης / εξάντλησης;

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 cm

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 cm

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 cm

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 cm

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πρωινής δυσκαμψίας από τη στιγμή που ξυπνήσατε;

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 cm

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

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

0 ώρα ½ ώρα 1 ώρα 1 ½ ώρες 2 ώρες ή περισσότερο
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |

Οι ερωτήσεις 5 και 6 εκλαμβάνονται ως μία ερώτηση (μέσος όρος)

Αθροίζουμε το σκορ (μέγιστο 50) και διαιρούμε με το 5 για να υπολογίσουμε το δείκτη BASDAI (μέγιστο 10).

Η μέτρηση της λειτουργικότητας γίνεται με το δείκτη BASFI (**Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index**) (**Πίνακας 12**) που συμπληρώνεται επίσης από τον ασθενή.

Άλλος δείκτης ανταπόκρισης είναι ο δείκτης ASAS 20, 50 και 70 (**AS**essment in **Ankylosing Spondylitis**), ένας σύνθετος δείκτης αποτελούμενος από οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για:

- α. το άλγος (προκύπτει από το μέσο όρο του συνολικού άλγους και του νυχτερινού άλγους του ασθενή)
- β. τη γενική κατάσταση (σφαιρική εκτίμηση από τον ασθενή)
- γ. τη λειτουργικότητα (αντιστοιχεί στη βαθμολογία του δείκτη BASFI)
- δ. τη φλεγμονή (προκύπτει από το μέσο όρο της βαθμολογίας των δύο τελευταίων ερωτημάτων του δείκτη BASDAI [ένταση και διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας])

Βελτίωση κατά 20, 50 ή 70% σε τρεις από τις παραπάνω παραμέτρους, χωρίς επιδείνωση $\geq 20\%$ στην τέταρτη παράμετρο, παριστάνει ανταπόκριση ASAS 20, 50 ή 70 αντίστοιχα (166).

Πίνακας 12. Δείκτης BASFI (συμπληρώνεται από τον ασθενή) (167)

Παρακαλούμε βάλτε ένα σημάδι πάνω σε κάθε γραμμή που να δηλώνει το επίπεδο της δυνατότητάς σας για κάθε μία από τις παρακάτω δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας.

Σημείωση: βοήθημα είναι κάθε εργαλείο που σας βοηθά να πραγματοποιήσετε μία πράξη.

(1) Να φοράτε τις κάλτσες σας ή εφαρμοστά ρούχα με βοήθεια ή βοηθήματα (π.χ. λαβής για κάλτσες)

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(2) Να σκύβετε με τη μέση σας μπροστά για να σηκώσετε ένα συλό από το πάτωμα χωρίς βοήθημα.

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(3) Να φτάνετε ένα ψηλό ράφι χωρίς βοήθεια ή βοηθήματα.

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(4) Να σηκώνετε από μία καρέκλα τραπεζαρίας (χωρίς μπράτσα) χωρίς να χρησιμοποιήσετε τα χέρια σας ή άλλη βοήθεια.

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(5) Να σηκώνετε από το πάτωμα χωρίς να χρειαστεί να ξαπλώσετε με την πλάτη.

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(6) Να στέκεστε όρθιος χωρίς υποστήριξη για 10 λεπτά χωρίς ενόχληση.

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(7) Να ανεβαίνετε 12-15 σκαλιά χωρίς να πιάνετε την κουπαστή ή κάποιο βοήθημα βάρδισης (με ένα πόδι σε κάθε σκαλί).

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(8) Να κοιτάζετε πίσω από τον ώμο σας χωρίς να στρίβετε το σώμα σας.

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(9) Να κάνετε σωματικά απαιτητικές δραστηριότητες (π.χ. ασκήσεις φυσικοθεραπείας, κηπουρική ή σπορ).

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

(10) Να κάνετε τις δουλειές όλης της ημέρας, είτε είναι στο σπίτι είτε είναι στη δουλειά.

ΕΥΚΟΛΟ 0 _____ 10 cm ΑΔΥΝΑΤΟ

Αθροίζουμε το σκορ (μέγιστο 100) και διαιρούμε με το 10 για να υπολογίσουμε το δείκτη BASFI (μέγιστο 10).

2.4 ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μία φλεγμονώδης οροαρνητική και δυνητικά παραμορφωτική αρθρίτιδα που αναπτύσσεται σε ασθενείς με ψωρίαση. Προσβάλλει τις περιφερικές αρθρώσεις, τη σπονδυλική στήλη και τα τενοντοθυλακικά και συνδεσμικά στοιχεία των αρθρώσεων στις καταφύσεις τους. Έχει πολλές ομοιότητες με τη ΡΑ και την ΑΣ, αλλά και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που την κατατάσσουν ως αυτόνομη κλινική οντότητα. Η σχέση ψωρίασης και αρθρίτιδας περιγράφηκε το 1818 από τον Louis Aliberti,

ενώ το 1860 ο Pierre Bazin χρησιμοποίησε πρώτος τον όρο αρθροπαθητική ψωρίαση. Η λέξη ψωρίαση προέρχεται από την ελληνική λέξη ψώρας, που σημαίνει λέπι. Ο Γαληνός, πρώτος ανέφερε τον όρο ψωρίαση, ενώ περιγραφές ασθενών που οι βλάβες τους έμοιαζαν με ψωρίαση αναφέρονται και από τον Ιπποκράτη και στην Παλαιά Διαθήκη (168).

2.4.1 Επιδημιολογία

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που εμφανίζεται στο 2-3% του πληθυσμού, ιδίως σε Καυκάσιους, ενώ είναι σπάνια στους Ασιάτες, Αφρικανούς και Γιαπωνέζους. Η ΨΑ εμφανίζεται στο 5-10% των ασθενών με δερματική ψωρίαση. Προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα, με επίπτωση 6/100.000 ετησίως και επιπολασμό 100/100.000 (δηλαδή 0,1%) (169). Η συνήθης ηλικία έναρξης της ΨΑ είναι μεταξύ 30-55 ετών, ενώ της δερματικής ψωρίασης μεταξύ 20-30 ετών. Η ψωρίαση, και ιδιαίτερα η ΨΑ, είναι σχετικά σπάνιες στα παιδιά.

Σε μία μελέτη για τον πληθυσμό της Βορειοδυτικής Ελλάδας βρέθηκε ότι ο επιπολασμός (56,6/100.000) και η επίπτωση (3,02/100.000) της ΨΑ ήταν σημαντικά χαμηλότερα (περίπου το μισό) σε σύγκριση με πληθυσμούς μελετών από τις ΗΠΑ και τη Βόρεια Ευρώπη. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν μεταξύ 45-64 ετών. Η συχνότητα του νοσήματος στον παραπάνω ελληνικό πληθυσμό φάνηκε να έχει ανοδική τάση κατά τη δεκαετία 1990-2000 (170).

Η αρθρίτιδα ακολουθεί την εμφάνιση της ψωρίασης στο 70-75% των περιπτώσεων. Η δερματική ψωρίαση μπορεί να προηγείται αρκετά έτη (έως και 35), ενώ συνήθως το μέσο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί είναι περίπου επτά έτη. Στο 15% των περιπτώσεων τα δύο νοσήματα εκδηλώνονται στο ίδιο ημερολογιακό έτος, ενώ στο υπόλοιπο 10% η αρθρίτιδα προηγείται της ψωρίασης, η οποία εμφανίζεται συνήθως στα επόμενα δύο έτη (171,172). Στην τελευταία περίπτωση, η οριστικοποίηση της διάγνωσης μπορεί να είναι δυσχερής έως και αδύνατη.

Με βάση τη μελέτη ανασκόπησης της Wilson (173) υπάρχει αύξηση της επίπτωσης της νόσου με το πέρασμα του χρόνου. Οι αιτίες της αύξησης αυτής δεν είναι ξεκάθαρες. Μπορεί να οφείλεται στη μεγαλύτερη γνώση των ιατρών σχετικά με την ΨΑ ή σε άγνωστους περιβαλλοντικούς ή γενετικούς παράγοντες κινδύνου (174-177). Θα πρέπει βέβαια να τονίσουμε και το γεγονός ότι η επίπτωση της ψωρίασης επίσης έχει αυξηθεί στο

γενικό πληθυσμό, επομένως η αύξηση στην επίπτωση της ΨΑ πιθανόν να αντικατοπτρίζει αυτή την αύξηση στην ψωρίαση.

Η εγκυμοσύνη συσχετίζεται με μία μειωμένη πιθανότητα ΨΑ (176). Επιπροσθέτως, η ΨΑ βελτιώνεται κατά την εγκυμοσύνη, αλλά εξάρσεις της νόσου είναι συνήθεις κατά την περίοδο της λοχείας, όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων βρίσκονται σε διαρκή αλλαγή (127,178-181).

Η επίπτωση της ΨΑ σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (168,182).

2.4.2 Κλινική εικόνα

Η ΨΑ είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος με ευρύ κλινικό φάσμα. Εμφανίζεται με δερματικές, αρθρικές και συστηματικές εκδηλώσεις που περιγράφονται αμέσως παρακάτω.

Δερματικές εκδηλώσεις (Ψωρίαση)

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης και υποτροπιάζουσα δερματοπάθεια. Κλινικά χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις κηλίδες ή πλάκες, σαφώς αφοριζόμενες και καλυπτόμενες από αργυρόχροα λέπια που αιμορραγούν εύκολα με απόξεση (σημείο του Auspitz). Οι βλάβες εντοπίζονται συχνότερα στους αγκώνες, τα γόνατα, το τριχωτό της κεφαλής, τα ώτα, τις κνήμες, την οσφύ, τον ομφαλό και τις μεσογλουτιαίες πτυχές, αλλά μπορεί να βρεθούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, περιλαμβανομένων των παλαμών και πελμάτων, του περινέου, των γεννητικών οργάνων, κ.α.

Μορφές ψωρίασης

Χαρακτηριστική είναι η κλινική πολυμορφία της νόσου που μπορεί να εκδηλώνεται ως:

A. Κοινή ψωρίαση ή ψωρίαση κατά πλάκας: Είναι η πιο συχνή μορφή και αντιπροσωπεύει το 95% των περιπτώσεων. Εμφανίζεται στους ενήλικες και σπανίως στα παιδιά. Ο αριθμός και το μέγεθος των βλαβών ποικίλλουν. Συχνά οι πλάκες επεκτείνονται και συνενώνονται, καταλαμβάνοντας μεγάλες περιοχές.

B. Σταγονοειδής ψωρίαση: Οι πλάκες της ψωρίασης είναι πολύ μικρές, διαμέτρου 0,3-1,3cm, μοιάζουν με σταγόνες και συνήθως υποχωρούν αυτόματα. Σε μερικές περιπτώσεις μεταπίπτουν σε κοινή ψωρίαση. Η σταγονοειδής ψωρίαση συνήθως

εμφανίζεται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και μπορεί να πυροδοτείται από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αλλά πιθανώς και από άλλες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.

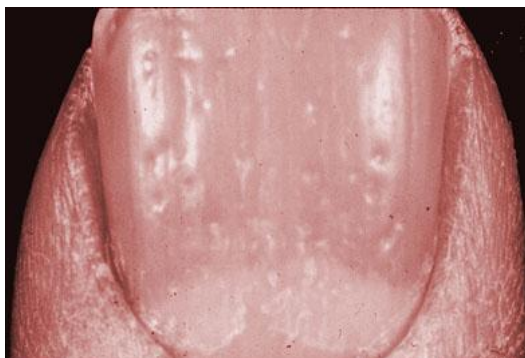
Γ. Φαινόμενο Koebner: Ονομάζουμε την εμφάνιση ψωριασικών βλαβών (ή και αρθρίτιδας) σε σημεία τραυματισμού του δέρματος, 15 ημέρες μετά τον τραυματισμό (π.χ. χειρουργικές τομές). Παρόμοια είναι και η μετατραυματική εμφάνιση ΨΑ.

Δ. Ερυθροδερμική ψωρίαση: Είναι σπάνια μορφή με προσβολή όλου του δέρματος, το οποίο είναι ερυθρό και καλύπτεται από λέπια. Λόγω της εκτεταμένης αγγειοδιαστολής μπορεί να εκδηλωθεί υποθερμία. Συχνά εμφανίζονται πυρετός και ρίγη, οίδημα κάτω άκρων από απώλεια λευκωμάτων και ενδεχόμενα καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Εκλύεται μετά από λοιμώξεις ή μετά από φωτοθεραπεία και κάποιες φορές ως φαινόμενο “αντίδρασης” που ακολουθεί τη διακοπή συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών.

Ε. Φλυκταινώδης ψωρίαση: Χαρακτηρίζεται από την παρουσία φλυκταινών (φυσαλίδων με πύον). Υπάρχουν δύο μορφές: (α) Γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση. Πρόκειται για σοβαρή κατάσταση που δυνητικά απειλεί τη ζωή του ασθενούς. Αρχικά εμφανίζεται έντονο ερύθημα που σε λίγες ώρες επεκτείνεται σε μεγάλες επιφάνειες. Στη συνέχεια εμφανίζονται φλύκταινες κατά σωρούς, που προοδευτικά συνενώνονται και σχηματίζουν “λίμνες” με άσηπτο πυώδες υγρό. Συνυπάρχει πυρετός, κακουχία και έντονες συστηματικές εκδηλώσεις, ονυχόλυση κ.ά. (β) Φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών και πελμάτων. Χαρακτηρίζεται από παρουσία πολυάριθμων μικρών άσηπτων φλυκταινών στις παλάμες και τα πέλματα που εξελίσσονται σε ερυθρές εφελκίδες.

ΣΤ. Προσβολή των ονύχων: Η ψωριασική ονυχία συνδυάζεται με τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΨΑ. Οι αλλοιώσεις των ονύχων διαπιστώνονται στο 80% των ασθενών με ΨΑ και μόνο στο 20% των ασθενών με δερματική ψωρίαση. Μπορεί να αποτελεί μια πρώιμη ένδειξη για τη διάγνωση της ΨΑ. Οι ονυχικές βλάβες περιλαμβάνουν βοθρία των ονύχων (pitting) (**Εικόνα 17**), δυσχρωμία, πάχυνση, εγκάρσιες αυλακώσεις (γραμμώσεις, γνωστές ως γραμμές του Beau), σχάσεις, λευκονυχία (λευκά σημάδια κάτω από τους όνυχες). Τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά της ΨΑ, ενώ η φαιοκίτρινη χρώση (σημείο ελαιολάδου), η ονυχοδυστροφία, η υπονυχία υπερκεράτωση και η ονυχόλυση (διαχωρισμός του όνυχα από την κοίτη του) αποτελούν ισχυρές διαγνωστικές ενδείξεις. Τέλος, μολονότι τα βοθρία των ονύχων δεν είναι ασυνήθη σε φυσιολογικά άτομα, τα πολλαπλά βοθρία (συνήθως περισσότερα από 20) σε έναν όνυχα δακτύλου

προσβεβλημένου από δακτυλίτιδα ή έχοντος φλεγμαίνουσα άπω μεσοφαλαγγική άρθρωση είναι χαρακτηριστικά της ΨΑ. Η ψωριασική ονυχία συγγέεται συχνά με την ονυχομυκητίαση.



Εικόνα 17.

Βοθρία όνυχα (pitting) σε ψωριασική αρθρίτιδα (<http://hopkinsarthritis.org>).

Αρθρικές εκδηλώσεις

Η αρθρική νόσος εκδηλώνεται με τις εξής κύριες κλινικές μορφές:

1. Ασύμμετρη μονο- ή ολιγο-αρθρική μορφή
2. Συμμετρική πολυαρθρική μορφή (προσομοιάζουσα με ΡΑ)
3. Αξονική μορφή (σπονδυλίτιδα - ιερολαγονίτιδα)

Η έναρξη της αρθρίτιδας είναι συνήθως ήπια και κατά κανόνα απουσιάζουν οι συστηματικές εκδηλώσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αρθρίτιδα εμφανίζεται μετά από τραυματισμό, γεγονός που παραπλανά με την προσωρινή διάγνωση της μετατραυματικής αρθρίτιδας. Δεν υφίστανται απόλυτες διαχωριστικές γραμμές μεταξύ των μορφών της ΨΑ, ενώ υπάρχει η πιθανότητα της μετάπτωσης ή της εξέλιξης της μίας υποκατηγορίας στην άλλη ή της ύπαρξης μεικτών μορφών.

Ασύμμετρη μονοαρθρίτιδα - ολιγοαρθρίτιδα

Ασύμμετρη μονοαρθρίτιδα ή ολιγοαρθρίτιδα εμφανίζεται περίπου στο 30-60% των περιπτώσεων (171,183). Η κλασική εμφάνιση του τύπου αυτού είναι η προσβολή μιας μεγάλης άρθρωσης, όπως το γόνατο, σε συνδυασμό με 1-2 μεσοφαλαγγικές ή άπω φαλαγγικές αρθρώσεις (169,184). Η συμμετοχή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων εμφανίζεται στο 25% των ασθενών, χαρακτηρίζει κλινικά και διαγνωστικά τη νόσο (185) και συνοδεύεται συχνά με ονυχοδυστροφία. Στα δάκτυλα ο συνδυασμός αρθρίτιδας και τενοντοελυτρίτιδας (δακτυλίτιδα) έχει ως αποτέλεσμα την ομότιμη διόγκωση-πάχυνση σε όλο το μήκος τους, με χαρακτηριστική αλλαντοειδή (λουκανικοειδή) διαμόρφωση, που αποτελεί κλινικό σημείο σημαντικής διαγνωστικής αξίας.

Το ολιγοαρθρικό σύνδρομο στους μισούς περίπου ασθενείς εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου σε πολυαρθρικό συμμετρικό τύπο, δυσδιάκριτο κλινικά από τη ΡΑ (186,187). Αξίζει να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, στις μονοαρθρικές μορφές, ο απεικονιστικός έλεγχος υψηλής ευαισθησίας (υπέρηχος, MRI) είναι δυνατόν να ανιχνεύσει βλάβες και σε ασυμπτωματικές αρθρώσεις (168).

Συμμετρική πολυαρθρίτιδα

Πρόκειται για συμμετρική πολυαρθρίτιδα, αρκετές φορές δυσδιάκριτη από την οροαρνητική ΡΑ (186,187). Αφορά το 15-20% των περιπτώσεων ΨΑ και προσβάλλει συνήθως τις πηχεοκαρπικές, τις εγγύς και άπω φαλαγγικές αρθρώσεις, τα γόνατα, τις αρθρώσεις των ποδιών κ.α. (171,188). Καταλήγει δυνητικά σε παραμορφώσεις των άκρων χειρών με αγκυλώσεις, γαμψοχειρία, ή χείρα “δίκην εφιπίου”. Διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία είναι η απουσία ΡΠ ή ρευματικών οζίων, η απουσία έντονης πρωινής δυσκαμψίας και περιαρθρικής οστεοπενίας, η αλλαντοειδής διαμόρφωση των δακτύλων, η ονυχοδυστροφία, η προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων με αγκυλώσεις και η αξονική συμμετοχή με προσβολή της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ).

Ψωριασική σπονδυλίτιδα - ιερολαγονίτιδα

Χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων, της θωρακικής και της αυχενικής μοίρας της ΣΣ (αξονική προσβολή), με σχηματισμό κατά τόπους ασύμμετρων οστεοφύτων. Παρατηρείται στο 10-33% των ασθενών και προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα (171,185,188). Συχνά είναι ασυμπτωματική ή με ελάχιστα συμπτώματα, παρά τις έκδηλες ακτινολογικές βλάβες. Συνήθως ακολουθεί αρκετά έτη μετά την περιφερική προσβολή των αρθρώσεων, ενώ σπανιότερα μπορεί να εμφανισθεί σαν πρώτη εκδήλωση της ΨΑ (171,183). Η ιερολαγονίτιδα παρατηρείται στο 1/3 των περιπτώσεων, είναι συνήθως ασύμμετρη, συχνότερη στους άνδρες και σχετίζεται με το αντιγόνο HLA-B27 (188). Μπορεί να είναι μεμονωμένη και ανεξάρτητη από τη σπονδυλίτιδα και το αντίστροφο. Η προσβολή του αυχένα εκδηλώνεται με δυσκαμψία και περιορισμό της κινητικότητας, η οποία μπορεί να καταλήξει σε αγκύλωση (189,190). Προσβάλλεται η ανώτερη αλλά και η κατώτερη μοίρα, ενώ σπάνια μπορεί να προκληθεί ατλαντοαξονικό υπεξάρθρημα. Η αξονική προσβολή της ΨΑ είναι κλινικά και ακτινολογικά ηπιότερη από αυτή της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, έχει μικρότερη πρωινή δυσκαμψία και ασύμμετρα και παχύτερα οστεόφυτα (συνδεσμοφύτα) (191). Εκδηλώνεται

τυπικά με δυσκαμψία της ΣΣ διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών, πρωινή ή μετά από ακινησία.

Αρθρίτιδα ακρωτηριαστική ή πυρωτική (mutilans)

Είναι σπάνια. Περιγραφόταν παλαιότερα και περιγράφεται ακόμη και σήμερα από κάποιους ως ξεχωριστή μορφή, που χαρακτηρίζεται από οστεόλυση των φαλάγγων, των μετακαρπίων και των μεταταρσίων (187). Οδηγεί σε έντονες παραμορφώσεις με τη χαρακτηριστική εικόνα των δακτύλων “δίκην τηλεσκοπίου” (187) (**Εικόνα 18**). Σήμερα επικρατεί η άποψη ότι η ακρωτηριαστική μορφή δεν αποτελεί ξεχωριστό τύπο ΨΑ, αλλά εξέλιξη των προαναφερθέντων μορφών με χρόνια επιθετικό χαρακτήρα. Η συχνότητά της (<5%) προοδευτικά μειώνεται και προβλέπεται περαιτέρω δραστική μείωση με τη χρήση των νεότερων θεραπευτικών βιολογικών παραγόντων, που προφυλάσσουν από τις οστικές διαβρώσεις-οστεολύσεις με την έγκαιρη εφαρμογή τους (184,185).



Εικόνα 18.

Παραμορφώσεις δακτύλων “δίκην τηλεσκοπίου” σε πυρωτική (mutilans) αρθρίτιδα. Δεξιά: η αντίστοιχη ακτινολογική εικόνα (<http://images.rheumatology.org>).

Ενθεσίτιδα ή ενθεσοπάθεια

Πρόκειται για συχνό κλινικό εύρημα, που οφείλεται σε περιαρθρική φλεγμονή της θέσης πρόσφυσης των τενόντων, των συνδέσμων και των θυλάκων στα οστά (192). Ιδιαίτερα εμφανίζεται στην κατάφυση του αχίλλειου τένοντα, στην πρόσφυση της πελματιαίας απονεύρωσης στην πτέρνα, στα δάκτυλα, στις μυοτενοντώδεις προσφύσεις της πυέλου ή στον τροχαντήρα. Η ενθεσοπάθεια παρατηρείται συχνότερα στην ολιγοαρθρική μορφή της νόσου. Φαίνεται ότι ευθύνεται για την ομότιμη, κατά μήκος διόγκωση των δακτύλων και την αλλαντοειδή εμφάνισή τους, ενώ ευθύνεται επίσης για άλγη στον άκρο πόδα, στο πέλμα, καθώς και σε άλλα σημεία του σώματος.

Εξωαρθρικές συστηματικές εκδηλώσεις

Στο 1/3 περίπου των ασθενών εμφανίζεται προσβολή των οφθαλμών, κυρίως επιπεφυκίτιδα, αλλά και επισκληρίτιδα ή ιριδοκυκλίτιδα. Η τελευταία σχετίζεται με ιερολαγονίτιδα ή σπονδυλίτιδα. Επιπλοκές, όπως ανεπάρκεια της αορτής, πνευμονική ίνωση των άνω λοβών και αμυλοείδωση, μπορεί να παρατηρηθούν, όπως και στην ΑΣ, αλλά είναι σπάνιες.

2.4.3. Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματολογικός έλεγχος

Η ΨΑ δεν έχει παθognωμονικά ή χαρακτηριστικά διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα στον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο των ασθενών. Η ΤΚΕ μπορεί να εμφανίσει ελαφρά αύξηση, σχετιζόμενη με τη βαρύτητα και τη δραστηριότητα της νόσου (193). Η CRP μπορεί να μείνει ανεπηρέαστη ή να παρουσιάσει ελαφρά έως μέτρια αύξηση, παράλληλη με τη δραστηριότητα της νόσου (188,193,194). Ήπια αναιμία ορθόχρωμη ορθοκυτταρική διαπιστώνεται σε ένα σχετικά μικρό ποσοστό σοβαρών περιπτώσεων αρθρίτιδας (193).

Ακτινολογικά ευρήματα

Βασικά χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα της ΨΑ είναι:

A. Διαβρωτικές βλάβες με συνοδό παραγωγή νέου οστού. Οι διαβρωτικές αλλοιώσεις είναι ασύμμετρες, ακόμη και πολύ καιρό μετά την εμφάνιση της αρθρίτιδας, σε αντίθεση με τις διαβρώσεις στη ΡΑ. Διαφέρουν από αυτές άλλων αρθρίτιδων, γιατί δεν έχουν σαφή αλλά “θαμπά και ξεφτισμένα” όρια και από αυτές εκφύονται “τούφες” περιοστίτιδας, δηλαδή αντιρροπιστική παραγωγή νέου οστού (βαμβακόμορφη ή χνοώδης περιοστίτιδα – fluffy periostitis) (168,195) (**Εικόνα 19**).



Εικόνα 19.

Διαβρωτικές αλλοιώσεις με βαμβακόμορφη (fluffy) περιοστίτιδα (<http://quizlet.com>).

Β. Απουσία περιαρθρικής οστεοπενίας: Η φυσιολογική μετάλλωση των οστών (δηλαδή η έλλειψη οστεοπόρωσης) θεωρείται βασικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό της ΨΑ, αλλά δεν είναι ιδιαίτερα συχνό όταν η νόσος χρονίσει. Αντίθετα, η περιαρθρική οστεοπενία είναι σταθερό χαρακτηριστικό της ΡΑ.

Γ. Παρασπονδυλική οστεοποίηση – Κατακόρυφα ασύμμετρα οστεόφυτα: Πρόκειται για ασυνεχή και ασύμμετρα συνδεσμοφύτα, παχύτερα αυτών της ΑΣ (**Εικόνα 20**). Είναι κατακόρυφα προσανατολισμένα και δεν είναι πάντοτε προσκολλημένα στα όρια των σπονδυλικών σωμάτων.

Δ. Ασύμμετρη ιερολαγονίτιδα: Η ιερολαγονίτιδα είναι συνήθως ετερόπλευρη και ασύμμετρη, ιδίως στα πρώιμα στάδια (196) (**Εικόνα 20**). Μπορεί ωστόσο να εξελιχθεί και σε αμφοτερόπλευρη αγκύλωση.



Εικόνα 20.

Ακτινογραφία ΟΜΣΣ σε ασθενή με ΨΑ: παρατηρούνται ασύμμετρα ογκώδη οστεόφυτα και ετερόπλευρη ιερολαγονίτιδα (<http://msdlatinamerica.com>).

Ε. Ευρήματα χρόνιας μορφής: Τέτοια ευρήματα στις άκρες χείρες είναι η οστική συγκόλληση (αγκύλωση) στις φαλαγγικές αρθρώσεις (εγγύς και άπω), η λέπτυνση της εγγύς φάλαγγας και υπερόστωση της άπω με αποτέλεσμα τη χαρακτηριστική παραμόρφωση δίκην “μολυβίου μέσα σε κυπελλοειδή υποδοχή” (“pencil in cup”) (**Εικόνα 21**), το “σημείο του τηλεσκοπίου” στην πυρωτική αρθρίτιδα (arthritis mutilans), με οστεολύσεις και απορροφήσεις των τελικών φαλάγγων, χωρίς όμως ωλένια απόκλιση των δακτύλων (**Εικόνα 18**). Συχνό επίσης εύρημα είναι η πτερνική άκανθα, η οποία όμως, σε αντίθεση με την εκφυλιστική σπονδυλαρθροπάθεια και την μετατραυματική αρθρίτιδα, έχει ασαφές και θαμπό ή χνοώδες περίγραμμα. Τέλος, οι αλλοιώσεις των ονύχων συνδέονται με την ακροοστεολυτική απορρόφηση των τελικών φαλάγγων.



Εικόνα 21.

Παραμόρφωση δίκην “μολυβίου μέσα σε κυπελλοειδή υποδοχή” (“pencil in cup”) (<http://mynotes4usmle.tumblr.com>).

2.4.4 Θεραπεία

Η ΨΑ αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με τα ίδια φαρμακευτικά μέσα που ενδείκνυνται και έχουν δοκιμασθεί στη ΡΑ, αν και υπάρχουν λίγες μόνο ελεγχόμενες μελέτες για την αποτελεσματικότητά τους στην ΨΑ (127,197,233).

Η βαρύτητα της νόσου είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την επιλογή της θεραπευτικής αγωγής*.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η ήπια ΨΑ, με ελάχιστες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, ελάχιστη λειτουργική προσβολή και μικρό αριθμό προσβεβλημένων αρθρώσεων, συχνά αντιμετωπίζεται, στα αρχικά στάδια, μόνο με φυσικοθεραπεία και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Οι εκλεκτικοί COX-2 αναστολείς μπορούν να συμβάλλουν στην ανακούφιση του άλγους και στη βελτίωση της λειτουργικότητας, ενώ ταυτόχρονα το πεπτικό σύστημα προστατεύεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των κλασικών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η σελεκοξίμη και η ετορικοξίμη έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στην ΨΑ (198).

Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Βαρύτερη νόσος απαιτεί τη χρήση τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs), που ελέγχουν επαρκώς τα συμπτώματα και αναστέλλουν την εξέλιξή της (199). Τέτοια φάρμακα είναι η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η σουλφασαλαζίνη, και η λεφλουνομίδη.

Μεθοτρεξάτη

Αν και η μεθοτρεξάτη ως DMARD συχνά χρησιμοποιείται στην ΨΑ και την ψωρίαση, υπάρχει έλλειψη μελετών με πληθυσμούς ελέγχου και για τις δύο παθήσεις (200-202). Πιο

* Η EULAR εξέδωσε τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΨΑ το 2015 (355).

πρόσφατες ενδείξεις για πιθανά μακροπρόθεσμα οφέλη από τη χρήση μεθοτρεξάτης προέρχονται από μία προοπτική μελέτη παρακολούθησης στην οποία διαπιστώθηκε βελτίωση στην αρθρική προσβολή και καθυστέρηση της ακτινολογικής εξέλιξης (203). Μία ελεγχόμενη μελέτη χορήγησης μεθοτρεξάτης σε 44 ασθενείς μόνο με ψωρίαση έδειξε ότι το 60% είχε απάντηση PASI 75 μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας (204). Με βάση τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα, που προέρχονται κυρίως από αναδρομικές μελέτες και αναφορές περιπτώσεων, η μεθοτρεξάτη ελαττώνει τη βαρύτητα της ψωρίασης κατά ποσοστό >50% στο 75% περίπου των ασθενών (205). Οι συγγραφείς συγκλίνουν στην άποψη ότι η έγκαιρη έναρξη θεραπείας με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης μπορεί να επιφέρει σημαντικά οφέλη στην αντιμετώπιση της ΨΑ. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό τόσο στην αρθρική προσβολή όσο και στο ψωριασικό εξάνθημα, με υπεροχή όμως στην πρώτη.

Κυκλοσπορίνη

Η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία της ΨΑ έχει τεκμηριωθεί. Δύο προοπτικές συγκριτικές μελέτες δείχνουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα με τη μεθοτρεξάτη (206-208), ενώ φαίνεται να υπερέχει της σουλφασαλαζίνης (209). Η αποτελεσματικότητά της στην ψωρίαση έχει επίσης αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες, όπως φαίνεται και από μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, όπου σε δόση 3 mg/kg ημερησίως πέτυχε PASI 75 στο 71% των ασθενών μετά από 16 εβδομάδες (204,205). Δύο μελέτες παράλληλης (head to head) σύγκρισης μεταξύ μεθοτρεξάτης και κυκλοσπορίνης στην ψωρίαση έδειξαν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα, αν και είναι γενικά παραδεκτό ότι η κυκλοσπορίνη καταλήγει σε πληρέστερη και ταχύτερη βελτίωση του εξανθήματος. (204,208). Φαίνεται ότι η κυκλοσπορίνη είναι περισσότερο αποτελεσματική στο ψωριασικό εξάνθημα και λιγότερο στην αρθρική προσβολή, ενώ στη χρόνια χορήγησή της πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφροτοξικότητα του φαρμάκου.

Σουλφασαλαζίνη

Η σουλφασαλαζίνη φάνηκε να έχει μέτρια αποτελεσματικότητα στην ΨΑ με περιφερική προσβολή αρθρώσεων, αλλά δεν είναι αποτελεσματική στην αξονική προσβολή της νόσου (210). Αναφορικά με την ψωρίαση, σε διπλή τυφλή μελέτη 50 ασθενών για 8 εβδομάδες, φάνηκε ότι το 41% των ασθενών είχε σημαντική βελτίωση, το 41% μέτρια

βελτίωση και το 18% ελάχιστη μεταβολή του εξανθήματος (211). Ωστόσο, το 26% των ασθενών δεν ανέχθηκε το φάρμακο λόγω εξανθήματος ή ναυτίας.

Λεφλουνομίδη

Η λεφλουνομίδη φάνηκε να έχει σχετικά καλά αποτελέσματα στην ΨΑ σε μία ελεγχόμενη μελέτη 188 ασθενών (212). Το 36% των αρρώστων πέτυχε ACR20 σε 24 εβδομάδες, συγκριτικά με το 20% των ασθενών με εικονικό φάρμακο. Σε μία διπλή-τυφλή μελέτη 190 ασθενών με ενεργό ΨΑ και ψωρίαση κατά πλάκας, με προσβολή τουλάχιστον 3% της επιφάνειας του δέρματος, χορηγήθηκε λεφλουνομίδη ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Η λεφλουνομίδη δόθηκε σε δόση εφόδου 100 mg επί 3 ημέρες και κατόπιν 20 mg ανά ημέρα από του στόματος και πέτυχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση τόσο στις ψωριασικές βλάβες του δέρματος όσο και στην αρθρίτιδα, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση αξιολογήθηκε με βάση το δείκτη PASI, καθώς και σύμφωνα με τα κριτήρια PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) (213). Φαίνεται ότι η λεφλουνομίδη, χορηγούμενη από του στόματος, είναι μία αποτελεσματική και εύχρηστη θεραπεία για την ΨΑ και την ψωρίαση κατά πλάκας.

Κορτικοστεροειδή

Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες συστηματικής ή ενδοαρθρικής χορήγησης κορτικοστεροειδών στην ΨΑ. Συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών περιστασιακά ενδείκνυται σε σοβαρές εξάρσεις αρθρίτιδας. Πρέπει, όμως, να χορηγούνται με προσοχή, διότι η διακοπή της χρήσης τους έχει συνδεθεί με αναζωπύρωση της ψωρίασης. Από την άλλη, η ενδοαρθρική χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι ευρέως διαδεδομένη και πολλές φορές αποτελεί σημαντική μορφή θεραπείας, κυρίως σε επίμονες μονο- ή ολιγοαρθρίτιδες.

Βιολογικοί παράγοντες*

Αναστολείς του TNFα

Αποτελούν ειδική θεραπεία για την ΨΑ (στοχευμένη δράση στο ανοσιακό σύστημα), καθώς έχει δειχθεί ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει ο TNFα στην παθοφυσιολογία της νόσου (214,215). Για τους αναστολείς του TNFα etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab και certolizumab pegol υπάρχουν πολλά κλινικά δεδομένα που τεκμηριώνουν την τροποποιητική τους δράση στη νόσο, με πρόληψη της αρθρικής καταστροφής και

* Τα κριτήρια έναρξης και διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες στην ΨΑ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ο μηχανισμός δράσης τους αναφέρονται εκτενέστερα στο Τμήμα Β.

διατήρηση της λειτουργικότητας των ασθενών, όπως προηγουμένως αναφέρθηκε και για τη RA (61,216-232). Τα φάρμακα αυτά δρουν ταχέως και είναι αποτελεσματικά τόσο στην αρθρίτιδα (περιφερική και αξονική προσβολή) όσο και στο ψωριασικό εξάνθημα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι συμβατικές θεραπείες με DMARDs που περιγράφηκαν παραπάνω είναι χρήσιμες για την περιφερική αρθρίτιδα της ΨΑ, αλλά έχουν αποδειχτεί αναποτελεσματικές στην αξονική προσβολή της νόσου.

Etanercept

Το etanercept είναι ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που έχει εγκριθεί από τον Αμερικανικό οργανισμό FDA (Food and Drug Administration) για τη θεραπεία της ΨΑ με βάση δύο ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες (216,219,233).

Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 12 εβδομάδων, 60 ασθενείς ηλικίας 24-70 ετών, με μέση διάρκεια ΨΑ 9-9,5 έτη, έλαβαν 25mg etanercept υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα ή εικονικό φάρμακο (216). Οι ασθενείς με προηγούμενη ωφέλεια από τη μεθοτρεξάτη δεν τη διέκοψαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στις 4 εβδομάδες η ανταπόκριση στο etanercept σύμφωνα με το ACR ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων. Η λειτουργική ανικανότητα, εκτιμώμενη με το ερωτηματολόγιο HAQ, ελαττώθηκε στο 83% των ασθενών με etanercept, αλλά μόνο στο 3% των ασθενών με εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση στην πρωινή δυσκαμψία, την ΤΚΕ και τη CRP, καθώς και στις ψωριασικές βλάβες. Μεταξύ των ασθενών με σημαντική ψωρίαση (3% ή περισσότερο της επιφάνειας του δέρματος) η μέση βελτίωση του δείκτη PASI ήταν 46% στην ομάδα του etanercept και 9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα με etanercept ήταν οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, οι οποίες όμως δεν απαίτησαν ενδοφλέβια αγωγή με αντιβιοτικά ή ενδονοσοκομειακή νοσηλεία. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη συνέχισαν σε ανοικτή μελέτη, ως επέκταση της αρχικής κλειστής ελεγχόμενης μελέτης (222,223). Οι άρρωστοι που είχαν λάβει αρχικά εικονικό φάρμακο απάντησαν ταχέως στη θεραπεία με etanercept. Από τους 28 ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, 12 ελάττωσαν τη δόση και 7 τη διέκοψαν τελείως, ενώ από τους 18 ασθενείς που λάμβαναν αρχικά πρεδνιζολόνη οι 8 τη διέκοψαν.

Μία ακόμη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 205 ασθενείς με ΨΑ, επιβεβαίωσε τα ευρήματα της προηγούμενης (219). Οι

ασθενείς που λάμβαναν etanercept (25 mg υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα) είχαν σημαντική βελτίωση σύμφωνα με το ACR20 και το PsARC στις 12 εβδομάδες, σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ο δείκτης PASI εκτιμήθηκε σε υποομάδα των ασθενών που είχε ψωρίαση κατά πλάκας σε έκταση 3% ή περισσότερο της επιφάνειας του δέρματος και βρέθηκε βελτιωμένος στην ομάδα του etanercept αλλά όχι και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η ποιότητα της ζωής εκτιμήθηκε σε μελέτη φάσης III. Μετά από 6 μήνες, η ποιότητα της ζωής βελτιώθηκε πολύ περισσότερο στους ασθενείς με etanercept σε σχέση με τους ασθενείς με το εικονικό φάρμακο (224). Όσοι ολοκλήρωσαν αυτή την κλειστή μελέτη μπορούσαν να συμμετάσχουν στην ανοικτή επέκτασή της, που εξέτασε τη μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας στην αρθρική νόσο και την ασφάλεια του etanercept. Παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη πρόοδος των ακτινολογικών αρθρικών βλαβών στους ασθενείς που έλαβαν etanercept καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης (οι δείκτες διάβρωσης και ελάττωσης του εύρους του αρθρικού διαστήματος ήταν πολύ μικρότεροι). Επομένως, φάνηκε ότι η θεραπεία με etanercept όχι μόνο συντελεί σε σημαντική κλινική βελτίωση, αλλά μπορεί και αναστέλλει τις δομικές βλάβες των αρθρώσεων στην ΨΑ (225). Παράλληλα δε, έχει παρατηρηθεί και σταθερή αποτελεσματικότητα στην εξάλειψη των πλακών της ψωρίασης σε κλινικές μελέτες ΨΑ και ψωρίασης (216,219-221).

Πολλές άλλες αναφορές επιβεβαίωσαν τα πιο πάνω συμπεράσματα. Σε μία πρόσφατη ανοικτή μελέτη 65 ασθενών με ενεργό ΨΑ, 25 έλαβαν αγωγή με etanercept και οι υπόλοιποι με infliximab και adalimumab. Φάνηκε ότι μετά από 5 έτη θεραπείας το ποσοστό των ασθενών με etanercept που ανταποκρίθηκε με βάση τα κριτήρια PsARC ήταν 64%, το ACR50 56% και το PASI70 68%, ενώ από τους τρεις βιολογικούς παράγοντες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη επιβίωση στο etanercept (234).

Infliximab

Σε ανοικτή μελέτη 21 ασθενών με ΣΠΑ, εκ των οποίων 9 είχαν ΨΑ, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση infliximab, σε τρεις ενδοφλέβιες δόσεις των 5 mg/kg βάρους σώματος, ελάττωσε σημαντικά τα συμπτώματα τόσο της αξονικής όσο και της περιφερικής αρθροπάθειας (226).

Σε διπλή-τυφλή μελέτη 40 ασθενών με ενεργό ΣΠΑ, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ενδοφλέβια χορήγηση είτε 5 mg/kg infliximab είτε εικονικού φαρμάκου και η ομάδα που λάμβανε infliximab παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση (228).

Σε ανοικτή μελέτη 54 εβδομάδων 10 ασθενών με ΨΑ που λάμβαναν infliximab, όλοι οι ασθενείς είχαν ανταπόκριση ACR20 τη 2^η εβδομάδα, ενώ τη 10^η, οι 8 από αυτούς είχαν επιτύχει θεραπευτική ανταπόκριση ACR70. Ο δείκτης PASI βελτιώθηκε και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (217).

Σε διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη 102 ασθενών με ενεργό ΨΑ σε 5 ή περισσότερες προσβεβλημένες αρθρώσεις, παρατηρήθηκε ανταπόκριση ACR20 σε 51 από τους 71 ασθενείς που λάμβαναν infliximab σε δόση 5 mg/kg και σε 5 από τους 51 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Είκοσι από τους αρρώστους που έλαβαν infliximab εκτιμήθηκαν και ως προς τη βελτίωση των βλαβών του δέρματος. Η μέση ελάττωση του δείκτη PASI στην ομάδα αυτή ήταν 80,9%, ενώ το 70% των ασθενών είχαν βελτίωση τουλάχιστον 75% (229).

Νεότερες αναφορές για τη θεραπεία με infliximab σε ασθενείς με ΨΑ επιβεβαίωσαν την πολύ σημαντική βελτίωση τόσο στο ψωριασικό εξάνθημα όσο και στην αρθρίτιδα (235,236).

Σε μία προοπτική, ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη, 32 ασθενείς με ενεργό ΨΑ, ανθεκτική σε 2 τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, έλαβαν infliximab για μία περίοδο 3 ετών. Μετά τα 3 έτη θεραπείας, 23 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια PsARC, 24 τα PASI 70 και 23 τα PASI 90, ενώ παρατηρήθηκε επίσης σημαντική βελτίωση στο DAS28, στο ACR και στους δείκτες οξείας φάσης. Οκτώ ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη, κυρίως λόγω οξείας αλλεργικής αντίδρασης. Μετά το πρώτο έτος, η επιβίωση του infliximab ήταν 84%, ενώ μετά το δεύτερο ήταν 75%, η οποία και διατηρήθηκε έως τα 3 έτη της θεραπείας. Φάνηκε δηλαδή ότι το φάρμακο ήταν αποτελεσματικό, ασφαλές και με υψηλή επιβίωση, ενώ η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε έως το τέλος της 3ετίας (237).

Adalimumab

Σε μία μεγάλη ελεγχόμενη μελέτη 128 ασθενών με ΨΑ, το adalimumab ήταν αποτελεσματικό στη βελτίωση των συμπτωμάτων, στην πρόληψη των ακτινολογικών βλαβών και στη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών (230).

Σε άλλη μελέτη 69 ΨΑ ασθενών, όπου το 41% λάμβανε μεθοτρεξάτη, χορηγήθηκε επιπρόσθετα adalimumab σε δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι δείκτες PASI 75 και PASI 50 επιτεύχθηκαν στις 12 εβδομάδες στο 49% και 72% των ασθενών, αντίστοιχα. Επέκταση της θεραπευτικής αγωγής στις 24 εβδομάδες είχε σαν αποτέλεσμα το 59% και το 75% των ασθενών να επιτύχουν PASI 75 και PASI 50, αντίστοιχα.

Σε διπλή-τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η χορήγηση adalimumab, σε δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, έδειξε ότι το 53% και το 76% των ΨΑ ασθενών σημείωσε δείκτες PASI 75 και PASI 50, αντίστοιχα. Με τη χορήγηση υψηλότερης δόσης, δηλαδή 40 mg εβδομαδιαίως, τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν PASI 75 και PASI 50 ανήλθαν σε 80% και 88%, αντίστοιχα (231). Τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν σε συνεχή θεραπεία μέχρι και τις 60 εβδομάδες.

Golimumab

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, αναδείχθηκε η σημαντική βελτίωση τόσο στην αρθρική όσο και στη δερματική προσβολή των ασθενών με ΨΑ (238). Το golimumab, με τα έως τώρα δεδομένα, φαίνεται πως αποτελεί μία αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία που προστίθεται στους υπάρχοντες αναστολείς του αντι-TNF.

Certolizumab pegol

Είναι ο τελευταίος αντι-TNFα παράγοντας που έλαβε ένδειξη για τη θεραπεία της ΨΑ. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή σε 409 ασθενείς, ηλικίας ≥ 18 ετών, με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (345). Οι άρρωστοι έλαβαν δόση φόρτισης 400 mg τις εβδομάδες 0, 2 και 4, ακολουθούμενη από 200 mg κάθε 2 εβδομάδες. Η ομάδα που έλαβε certolizumab παρουσίασε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης ACR 20 την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 24, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 24 ($p = 0,007$), με βάση τη μεταβολή στην - τροποποιημένη για την ΨΑ* - Συνολική Βαθμολογία κατά Sharp (mTSS).

Συμπερασματικά, οι αντι-TNFα παράγοντες δρουν ταχέως και έχουν σημαντική επίδραση σε όλες τις παραμέτρους ενεργότητας της νόσου, με ή χωρίς ταυτόχρονη αγωγή με κάποιο DMARD. Είναι αποτελεσματικοί τόσο στην περιφερική αρθρίτιδα όσο και στην αξονική προσβολή, καθώς και στις δερματικές αλλοιώσεις της ψωρίασης. Επίσης, η χορήγηση των φαρμάκων αυτών μειώνει την εξέλιξη της αρθρικής βλάβης για διάστημα άνω των 2 ετών. Όπως ισχύει για τους ασθενείς με ΡΑ και ΑΣ, έτσι και στην ΨΑ, ασθενείς που έχουν αποτύχει σε έναν εκ των αντι-TNF παραγόντων (είτε λόγω

* Η Βαθμολογία mTSS τροποποιήθηκε για την ψωριασική αρθρίτιδα με την προσθήκη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων της άκρας χειρός.

αναποτελεσματικότητας είτε λόγω παρενεργειών) μπορούν να ωφεληθούν με την αλλαγή σε κάποιον άλλο αναστολέα του TNFα (239).

ustekinumab

Πρόκειται για ένα νέο, πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης 1κ (IgG 1κ), που δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης και ειδικότητα στην πρωτεϊνική υπομονάδα p40 της IL-12 και της IL-23 και αναστέλλει τη βιοδραστικότητά τους. Η απορρύθμιση και η παθολογική αύξηση των δύο αυτών κυτταροκινών φαίνεται να είναι το κλειδί για την παθογένεια της ψωρίασης.

Η συνιστώμενη δοσολογία του φαρμάκου είναι μία αρχική δόση των 45 mg χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από μία δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν 90 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg. Σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία διάρκειας έως 28 εβδομάδων πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του φαρμάκου.

Το ustekinumab έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, τη σωματική λειτουργικότητα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής και μειώνει το ποσοστό εξέλιξης των βλαβών των περιφερικών αρθρώσεων σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό ΨΑ. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε 927 ασθενείς: την PSUMMIT I και PSUMMIT II (346,347).

2.4.5 Εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Για να εκτιμήσουμε τη δραστηριότητα (ενεργότητα) της ΨΑ και την ανταπόκριση στη θεραπεία, όταν προεξάρχει η προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, χρησιμοποιούμε κατά κύριο λόγο το δείκτη PsARC και δευτερευόντως τους δείκτες ACR (τροποποιημένο για την ΨΑ) και DAS28, που χρησιμοποιούνται στη ΡΑ.

Όταν προεξάρχει η αξονική προσβολή χρησιμοποιούμε το δείκτη BASDAI, που χρησιμοποιείται και στην ΑΣ.

Για την εκτίμηση των ψωριασικών δερματικών βλαβών χρησιμοποιούμε το δείκτη PASI.

Οι παραπάνω δείκτες έχουν εφαρμογή τόσο σε κλινικές μελέτες όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη.

PsARC

Ο δείκτης PsARC (**P**soriatic **A**rthritis **R**esponse **C**riteria) υπολογίζεται από τις εξής παραμέτρους:

1. σφαιρική γνώμη ασθενούς (σε κλίμακα 0-5) (patient global assessment)
2. σφαιρική γνώμη ιατρού (σε κλίμακα 0-5) (physician global assessment)
3. αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων (swollen joint score)
4. αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων (tender joint score)

Κλινική απάντηση με βάση τον PsARC ορίζεται ως βελτίωση σε 2 από τις 4 εκτιμώμενες παραμέτρους (μία από τις οποίες πρέπει να είναι ο αριθμός των διογκωμένων ή ευαίσθητων αρθρώσεων), χωρίς επιδείνωση σε καμία παράμετρο.

Στις παραμέτρους 1 και 2, βελτίωση είναι η ελάττωση κατά 1 και επιδείνωση η αύξηση κατά 1 (σε κλίμακα 0-5).

Στις παραμέτρους 3 και 4, βελτίωση είναι η μείωση κατά 30% του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων και επιδείνωση η αύξηση κατά 30%.

ACR (τροποποιημένο για τη ΨΑ)

Ο υπολογισμός των κριτηρίων ACR 20, 50 και 70 γίνεται ακριβώς όπως και στη PA (βλέπε κεφάλαιο 1.7 Τμήματος Α Γενικού Μέρους).

Η τροποποίηση του ACR για την ΨΑ συνίσταται στην προσμέτρηση 10 επιπλέον αρθρώσεων: των 8 άπω μεσοφαλαγγικών των ποδιών και των 2 καρπο-μετακαρπίων αρθρώσεων του αντίχειρα. Έτσι, προσμετρώνται συνολικά έως 78 ευαίσθητες αρθρώσεις και έως 76 οίδηματώδεις, δεδομένου ότι δεν εκτιμάται το οίδημα των ισχίων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως έχει διαπιστωθεί σε μελέτες βιολογικών παραγόντων (240), η συχνότητα ανταπόκρισης κατά τα ACR20 κριτήρια είναι τυπικά πιο χαμηλή από ό,τι η ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια PsARC, αν και τα κριτήρια PsARC προϋποθέτουν μεγαλύτερη από 30% βελτίωση στον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Αυτό δυνατόν να συμβαίνει λόγω του ότι στα PsARC απαιτείται βελτίωση στις ευαίσθητες ή οίδηματώδεις αρθρώσεις, δηλαδή όχι απαραίτητα και στις δύο, αλλά και πιθανώς λόγω της απουσίας παραμέτρων όπως οι δείκτες οξείας φάσης (TKE και CRP) και το ερωτηματολόγιο υγείας του ασθενούς (HAQ score) (127).

BASDAI

Ο υπολογισμός του δείκτη BASDAI, καθώς και η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με βάση αυτόν, γίνονται ακριβώς όπως και στην ΑΣ (βλέπε κεφάλαιο 2.3.5 Τμήματος Α Γενικού Μέρους).

PASI

Ο PASI (**P**soriatic **A**rea **S**everity **I**ndex) είναι σύνθετος δείκτης με όρια διακύμανσης από 0 έως 72. Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση και τη βαθμολόγηση της σοβαρότητας των ψωριασικών δερματικών αλλοιώσεων, καθώς και την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία. Προκύπτει από τον υπολογισμό της έκτασης της δερματικής συμμετοχής ανάλογα με την περιοχή του σώματος, του ερυθρήματος, του πάχους των πλακών και του βαθμού απολέπισης.

2.5 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Ο όρος αντιδραστική αρθρίτιδα (AA) αναφέρεται σε ένα τύπο περιφερικής αρθρίτιδας ή/και ΣΠΑ, η οποία εμφανίζεται σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από ορισμένες λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος ή του γαστρεντερικού σωλήνα και συχνά συνοδεύεται από μία ή περισσότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις (241,388). Η πλειοψηφία των προσβαλλομένων ατόμων, συνήθως νεαροί άνδρες, φέρουν κληρονομικώς το αντιγόνο HLA B27.

2.5.1 Επιδημιολογία

Η συχνότητα της AA διεθνώς είναι περίπου 1/1.000. Στη Σουηδία, η ετήσια επίπτωση της AA υπολογίζεται σε 28/100.000 πληθυσμού (242).

Ειδικότερα, στο γενικό πληθυσμό, η ετήσια επίπτωση της συνδεόμενης με ουροποιογεννητικές λοιμώξεις AA ανέρχεται σε 4,6-13/100.000 και της μεταδυσεντερικής AA σε 5-14/100.000 (243). Τα άτομα της λευκής φυλής προσβάλλονται συχνότερα από τους Αφροαμερικανούς ή από άλλες εθνικές ομάδες που παρουσιάζουν μικρότερη συχνότητα του HLA-B27.

AA αναπτύσσει το 1% των πασχόντων από σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (συνήθως από χλαμύδια), το 2,4% με λοιμώξεις από σιγκέλλα ή καμπυλοβακτηρίδιο, το 3,2% με λοιμώξεις από σαλμονέλα και έως 33% και 5-10% των ενηλίκων και παιδιών με λοίμωξη από υερσίνια, αντίστοιχα (244,245).

Η ΑΑ η συνδεόμενη με ουροποιογεννητικές λοιμώξεις έχει προτίμηση στους άνδρες σε αναλογία 9:1 με τις γυναίκες (246), ενώ στη μεταδυσεντερική ΑΑ η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι ισοδύναμη (1:1).

Οι εντερικές λοιμώξεις ευθύνονται για ΑΑ σε όλες τις ηλικίες, αλλά η ΑΑ η συνδεόμενη με χλαμυδιακές λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος είναι συχνότερη στην εφηβική ηλικία και τους νεαρούς ενήλικες.

2.5.2 Κλινική εικόνα

Η ΑΑ στην τυπική της μορφή ξεκινά οξέως, δύο έως τέσσερις εβδομάδες μετά από αφροδίσια λοίμωξη ή γαστρεντερίτιδα (241). Το ιστορικό λοίμωξης, κατά τη διάρκεια του μήνα που προηγείται της έναρξης της ΑΑ, είναι χρήσιμο διαγνωστικά, αλλά η αφροδίσια λοίμωξη είναι συχνά ασυμπτωματική.

Η μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, όταν υπάρχει, είναι συνήθως η πρώτη εκδήλωση. Ελαφρά δυσουρία και βλενοπυώδες ουρηθρικό έκκριμα είναι τα πλέον τυπικά συμπτώματα στους άνδρες. Οι γυναίκες μπορεί να εμφανίζουν δυσουρία ή κολπική έκκριση και πυώδη τραχηλίτιδα ή/και κολπίτιδα. Τα χλαμύδια (*Chlamydia trachomatis*) και το μυκόπλασμα (*Ureaplasma urealyticum*) είναι από τις συχνότερες αιτίες ουρηθρίτιδας ή τραχηλίτιδας και μπορούν να πυροδοτήσουν την έναρξη της ΑΑ. Άσηπτη φλεγμονή στο γεννητικό σύστημα μπορεί να εμφανιστεί στην μετά από εντερική λοίμωξη ΑΑ, ως σύμφυτο χαρακτηριστικό της νόσου και δεν σχετίζεται με οποιαδήποτε σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη (288).

Η επιπεφυκίτιδα εμφανίζεται τις περισσότερες φορές ταυτόχρονα με την ουρηθρίτιδα ή παρατηρείται μετά από αρκετές ημέρες.

Οι αρθρικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συνήθως τελευταίες, όταν πλέον τα συμπτώματα της ουρηθρικής και οφθαλμικής προσβολής έχουν υποχωρήσει.

Αρθρικές εκδηλώσεις

Η ΑΑ είναι χαρακτηριστικά προσθετική, ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, προσβάλλουσα κατά μέσο όρο τέσσερις αρθρώσεις. Οι αρθρώσεις των κάτω άκρων, ιδιαίτερα τα γόνατα, οι ποδοκνημικές και οι μικρές αρθρώσεις των άκρων ποδών, προσβάλλονται συχνότερα από ό,τι τα άνω άκρα (καρποί, αγκώνες, άκρες χείρες).

Όταν έχουν προσβληθεί αρθρώσεις των δακτύλων, συχνά εμφανίζεται διόγκωση ολόκληρου του δακτύλου, φαινόμενο γνωστό ως “αλλαντοειδές δάκτυλο” (“sausage digit”) ή δακτυλίτιδα.

Στις τυπικές μορφές εμφανίζεται επίσης φλεγμονή στις θέσεις πρόσφυσης των τενόντων, συνδέσμων ή περιτονιών στα οστά (ενθέσεις). Η πλέον συχνή ενθεσίτιδα (ή ενθεσοπάθεια) εμφανίζεται στις καταφύσεις της πελματιαίας απονεύρωσης και του Αχιλλείου τένοντα στην πτέρνα, προκαλώντας μία από τις πλέον χαρακτηριστικές και αναπηρικές εκδηλώσεις της νόσου: την “επώδυνη πτέρνα”.

Η οσφυαλγία και ο πόνος στους γλουτούς είναι συνήθη συμπτώματα της ΑΑ, εμφανιζόμενα περίπου στο 50% των περιπτώσεων. Προέρχονται από την προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων ή άλλων αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης. Ωστόσο, ιερολαγονίτιδα επιβεβαιωμένη ακτινολογικά αναπτύσσεται μόνο στο 20% των ασθενών.

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Η βλεννορροϊκή κερατοδερμία (keratoderma blennorrhagicum) είναι ένα λεπιδοβλατιδώδες δερματικό εξάνθημα που συνήθως εμφανίζεται στα πέλματα και τις παλάμες, αλλά μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε περιοχή του δέρματος (**Εικόνα 22**).

Η γυροειδής βαλανίτιδα (circinate balanitis) είναι χαρακτηριστική βλάβη που προσβάλλει τη βάλανο ή τον κορμό του πέους.

Τα στοματικά έλκη, που είναι αβαθή και συνήθως ανώδυνα, μπορεί να παρουσιασθούν στη γλώσσα ή στη σκληρή υπερώα.



Εικόνα 22.

Βλεννορροϊκή κερατοδερμία (<http://what-when-how.com>).

Οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα εμφανίζεται επεισοδιακά στο 20% των ασθενών, οποιαδήποτε στιγμή κατά την πορεία της ΑΑ. Σε λίγους ασθενείς αναπτύσσεται χρόνια ραγοειδίτιδα, η οποία τελικά καταλήγει σε ελάττωση ή απώλεια της όρασης.

Αορτίτιδα παρουσιάζεται στο 1-2% των ασθενών, συνήθως μετά από ενεργό μακροχρόνια αρθρίτιδα. Ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας και καρδιακός αποκλεισμός είναι τα αποτελέσματα της φλεγμονώδους πάχυνσης της αορτικής ρίζας και των βαλβίδων.

Κλινική πορεία και πρόγνωση

Η αντιδραστική αρθρίτιδα συχνά αυτοπεριορίζεται μέσα σε 3 έως 12 μήνες. Υποτροπές εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 15% των περιπτώσεων. Περίπου 15% των αρρώστων παρουσιάζουν χρόνια, συχνά καταστροφική και αναπηρική αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα αναπτύσσεται στο 10% των ασθενών.

2.5.3 Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματολογικά

Λευκοκυττάρωση, με ολικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων μεταξύ 10.000-15.000/mm³, είναι τυπική στην οξεία φάση. Οι παράγοντες οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένης της CRP και της ΤΚΕ, είναι αυξημένοι στις τυπικές μορφές της νόσου. Οι δοκιμασίες ανίχνευσης ρευματοειδούς παράγοντα και αντιπυρηνικών αντισωμάτων είναι αρνητικές.

Το HLA-B27 είναι θετικό περίπου στο 65-75% των λευκών ασθενών με ΑΑ, ενώ είναι λιγότερο συχνό (30-50%) στους Αφροαμερικανούς. Το HLA-B27 είναι πιθανότερο να είναι θετικό στους ασθενείς με χρόνια ή υποτροπιάζουσα πορεία νόσου, καθώς και σε εκείνους που έχουν αναπτύξει ιερολαγονίτιδα.

Εξέταση αρθρικού υγρού

Το αρθρικό υγρό παρουσιάζει αριθμό λευκοκυττάρων κυμαινόμενο από 5.000 έως 50.000/mm³ με πολυμορφοπυρηνικό τύπο. Η κατά Gram χρώση του άμεσου παρασκευάσματος δεν αποκαλύπτει μικροοργανισμούς και οι καλλιέργειες για βακτηρίδια είναι στείρες. Η εξέταση του αρθρικού υγρού πρέπει να γίνεται μόνον όταν τίθεται θέμα διαφοροδιάγνωσης από σηπτική ή κρυσταλλογενή αρθρίτιδα.

Ακτινολογικά

Στα άτομα που παρουσιάζουν συμπτώματα επώδυνης πτέρνας, χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα είναι η βαμβακόμορφη (fluffy) περιοστική αντίδραση και αργότερα οι οστικές διαβρώσεις της πτέρνας στις θέσεις πρόσφυσης της πελματιαίας απονεύρωσης ή/και του Αχιλλείου τένοντα. Περιοστίτιδα και σχηματισμός νέου οστού μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άλλες θέσεις συμπτωματικής ενθεσίτιδας.

Τα ευρήματα από τις ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης περιλαμβάνουν ιερολαγονίτιδα, που συχνά είναι ετερόπλευρη, καθώς και άτυπες εικόνες οστεοποιημένων συνδέσμων (συνδεσμοφύτα), που τείνουν να είναι περισσότερο ασύμμετρα και ασυνεχή σε σχέση με εκείνα που παρατηρούνται στην ΑΣ.

2.5.4 Θεραπεία

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΑΑ είναι τα ΜΣΑΦ, που στις περισσότερες των περιπτώσεων αποδεικνύονται ικανά να ελέγξουν την οξεία υμενίτιδα και ενθεσίτιδα. Οι ενδοαρθρικές ενέσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να φανούν χρήσιμες σε μονοαρθρίτιδα.

Φάρμακα δεύτερης γραμμής για επίμονη υμενίτιδα είναι η σουλφασαλαζίνη και η μεθοτρεξάτη, αλλά υπάρχουν λίγες μόνον ελεγχόμενες μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Σε επίμονη, σοβαρή περιφερική ή αξονική νόσο χορηγούνται αντι-TNFα βιολογικοί παράγοντες με τις ίδιες γενικές αρχές που ακολουθούνται στη θεραπεία των οροαρνητικών ΣΠΑ.

Επειδή το έναυσμα για την πρόκληση ΑΑ είναι η λοίμωξη, υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το ρόλο των αντιβιοτικών στη θεραπεία της νόσου. Οι μέχρι σήμερα μελέτες δείχνουν ότι μόνον η σχετιζόμενη με χλαμύδια ΑΑ ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά (391).

Μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, δεν έδειξε όφελος από τη θεραπεία με σιπροφλοξασίνη σε ασθενείς με ΑΑ και αδιαφοροποίητη ολιγοαρθρίτιδα (247). Ωστόσο, στην ανάλυση μιας υποομάδας ασθενών, η σιπροφλοξασίνη φάνηκε να είναι καλύτερη από το placebo στην προκαλούμενη από χλαμύδια ΑΑ, αλλά όχι στην προκαλούμενη από σαλμονέλα ή υερσίνια.

Μία πιο πρόσφατη αναφορά έδειξε ότι η θεραπεία με λιμεκυκλίνη ελάττωσε τη διάρκεια της οξείας αρθρίτιδας σε προκαλούμενη από χλαμύδια ΑΑ, αλλά όχι σε προκαλούμενη από άλλα παθογόνα (248).

Σε μία μελέτη 4 έως 7 ετών παρακολούθησης ασθενών με ΑΑ, φάνηκε ότι, χρόνια αρθρίτιδα αναπτύχθηκε σε 41% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με placebo στην αρχή της νόσου, σε αντίθεση με 8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σιπροφλοξασίνη, υποδεικνύοντας ότι η μακροχρόνια πρόγνωση θα μπορούσε να είναι ευνοϊκότερη με τη χρήση των αντιβιοτικών (249).

Τέλος, μία 3μηνη ελεγχόμενη με placebo μελέτη, έδειξε ότι η αζιθρομυκίνη, χορηγούμενη από του στόματος για 13 εβδομάδες σε 152 ασθενείς με ΑΑ, ήταν αναποτελεσματική (250).

2.6 ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Με τον όρο αυτό εννοούμε την αρθρίτιδα ή/και σπονδυλαρθρίτιδα που συνοδεύει τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα).

2.6.1 Κλινική εικόνα

Η τυπική εικόνα της αρθρικής φλεγμονής είναι η μεταναστευτική αρθραλγία ή αρθρίτιδα. Σπανιότερη είναι η προσθετική ολιγοαρθρίτιδα, συνήθως ασύμμετρη, προσβάλλουσα κυρίως τις αρθρώσεις των κάτω άκρων (γόνατα, ποδοκνημικές και άκρους πόδες). Οι παραμορφώσεις είναι σπάνιες. Η περιφερική αρθρίτιδα μπορεί να αντανακλά τη δραστηριότητα της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και να υποχωρεί μετά τη θεραπεία της εντερικής φλεγμονής (388).

Αρθρίτιδα της σπονδυλικής στήλης, που περιλαμβάνει ιερολαγονίτιδα ή σπονδυλαρθρίτιδα, παρατηρείται στο 10% περίπου των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και συχνά είναι ασυμπτωματική (251,252). Στους άνδρες η αξονική προσβολή είναι πιο συχνή από ό,τι στις γυναίκες (λόγος 3:1). Αντίθετα από ό,τι συμβαίνει με την περιφερική αρθρίτιδα, η σπονδυλαρθρίτιδα δεν αντανακλά απαραίτητα την ενεργότητα της εντερικής φλεγμονής και τείνει να παρουσιάζει ανεξάρτητη πορεία.

Ταυτόχρονα με την περιφερική αρθρίτιδα είναι δυνατόν να εμφανιστούν εξωαρθρικές εκδηλώσεις της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Η πλέον συνηθισμένη δερματική επιπλοκή της νόσου του Crohn είναι το οζώδες ερύθημα, ενώ της ελκώδους κολίτιδας το γαγγραινώδες πυόδερμα.

2.6.2 Εργαστηριακά ευρήματα

Η αναίμια είναι συνηθισμένη στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και την εντεροπαθητική αρθρίτιδα και οφείλεται στη χρόνια φλεγμονή, αλλά και τη χρόνια απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η λευκοκυττάρωση είναι επίσης συχνή, ενώ μερικές φορές παρατηρείται έντονη θρομβοκυττάρωση. Οι παράγοντες οξείας φάσης, όπως η CRP και η ΤΚΕ, είναι κατά κανόνα αυξημένοι. Ρευματοειδής παράγοντας στον ορό, καθώς και ANA, δεν ανευρίσκονται. Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα είναι HLA-B27 θετικοί.

2.6.3 Θεραπεία

Η θεραπεία για την εντεροπαθητική αρθρίτιδα ακολουθεί τις ίδιες γενικές αρχές της θεραπείας των σπονδυλαρθρίτιδων. Τα ΜΣΑΦ είναι και εδώ η αγωγή πρώτης γραμμής τόσο για την προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, όσο και για την αξονική προσβολή. Ωστόσο, τα ΜΣΑΦ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, διότι μπορεί να προκαλέσουν έξαρση του υποκείμενου νοσήματος του εντέρου, ειδικά της ελκώδους κολίτιδας. Επίσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ από το γαστρεντερικό μπορούν να μιμηθούν έξαρση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Έτσι, η απόφαση για τη χρήση των φαρμάκων αυτών πρέπει να λαμβάνεται με τη συνεργασία ρευματολόγου και γαστρεντερολόγου (391).

Η σουλφασαλαζίνη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της περιφερικής αρθρίτιδας, αλλά όχι στην προσβολή του αξονικού σκελετού. Μελέτες για την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης στην εντεροπαθητική αρθρίτιδα απουσιάζουν. Οι ενδοαρθρικές ενέσεις γλυκοκορτικοειδών είναι χρήσιμες για τις εξάρσεις της περιφερικής αρθρίτιδας.

Οι θεραπείες κατά του TNFα έχουν κυρίαρχο ρόλο στην αντιμετώπιση τόσο της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου όσο και της εντεροπαθητικής αρθρίτιδας. Έχει βρεθεί ότι το infliximab και το adalimumab – κυρίως το πρώτο – είναι αποτελεσματικά τόσο στην εντερική νόσο (ειδικά στη νόσο του Crohn) όσο και στην αρθρίτιδα (περιφερική και αξονική προσβολή) (253).

Το etanercept φάνηκε να είναι αποτελεσματικό μόνο στην αρθρίτιδα και δεν προτιμάται σε αυτούς τους ασθενείς (254).

ΤΜΗΜΑ Β

ΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκρηκτική πρόοδος της βιοτεχνολογίας και μοριακής βιολογίας, που έλαβε χώρα τις τελευταίες δεκαετίες, οδήγησε στη δημιουργία φαρμάκων με δράση έναντι ειδικών μεσολαβητών της φλεγμονής. Τα φάρμακα αυτά, που στοχεύουν ειδικά συστατικά της ανοσιακής απάντησης, αναφέρονται με το γενικό όρο “βιολογικοί παράγοντες”.

Το 1992 χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία ο πρώτος βιολογικός παράγοντας (infliximab) για την αντιμετώπιση της ΡΑ. Έκτοτε, τα φάρμακα αυτά, βάσει πολλών προοπτικών και αναδρομικών μελετών, φάνηκε να είναι αποτελεσματικά τόσο στις ανθεκτικές μορφές της ΡΑ όσο και στις οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες, επιτυγχάνοντας σημαντική κλινική βελτίωση αλλά και αναστολή της εξέλιξης των ακτινολογικών βλαβών.

Η αποτελεσματικότητα των βιολογικών φαρμάκων έχει περιγραφεί στα αντίστοιχα κεφάλαια που αναφέρονται στη θεραπεία της κάθε φλεγμονώδους αρθροπάθειας (Τμήμα Α). Εδώ, θα γίνει αναφορά γενικά για τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις, τα κριτήρια χορήγησης και διακοπής και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών παραγόντων, καθώς και για τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται και τον τρόπο παρακολούθησης των ασθενών. Οι οδηγίες αυτές – βασιζόμενες κυρίως στις νεότερες συστάσεις της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρίας – αποσκοπούν στο να ορίσουν τα γενικά πλαίσια χρήσης των βιολογικών θεραπειών, χωρίς ωστόσο να υποκαθιστούν την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Σήμερα στην Ελλάδα, για τη θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών αρθροπαθειών, έχουν λάβει ένδειξη 10 βιολογικοί παράγοντες, εκ των οποίων οι 5 ανήκουν στην κατηγορία των αντι-TNFα (Πίνακας 13).

Πίνακας 13. Βιολογικοί παράγοντες που έχουν λάβει ένδειξη για τη θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών αρθροπαθειών

Βιολογικοί παράγοντες	Ένδειξη στη ρευματολογία
infliximab	ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ
etanercept	ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ
adalimumab	ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ
golimumab	ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ
certolizumab	ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ
anakinra	ΡΑ
rituximab	ΡΑ
abatcept	ΡΑ
tocilizumab	ΡΑ
ustekinumab	ΨΑ

αντι-TNFα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ANTI-TNF α ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο TNF α είναι μία ισχυρή φλεγμονώδης κυτταροκίνη, εμφανιζόμενη σε μεγάλες ποσότητες στον ορό και το αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ. Επάγει την έκκριση άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών και ιδιαίτερα της IL-1, της IL-6 και της IL-18 και διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών. Έχει αποδειχθεί ότι τα υψηλά επίπεδα του TNF α στο αρθρικό υγρό, καθώς επίσης και η εντόπισή του στην περιοχή του αρθρικού υμένα – αρθρικού χόνδρου, σχετίζονται με τις οστικές διαβρώσεις.

Όπως προαναφέρθηκε, η πρώτη δοκιμή για την αναστολή του TNF α σε ασθενείς με ΡΑ έγινε με το χημεικό μονοκλωνικό αντίσωμα infliximab και είχε θετικά αποτελέσματα.

1.1 ΔΟΜΗ - ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Infliximab

Το infliximab είναι ένα χημεικό (75% ανθρώπινο – 25% ποντικού) μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF. Συνδέεται με μεγάλη συγγένεια τόσο με το διαλυτό όσο και με το διαμεμβρανικό TNF α και εξουδετερώνει τη δράση τους (**Εικόνα 23**).

Etanercept

Το etanercept είναι ανασυνδυασμένος, πλήρως ανθρώπινος p75 υποδοχέας του TNF α . Είναι προϊόν σύντηξης του ανασυνδυασμένου εξωκυττάριου τμήματος του ανθρώπινου υποδοχέα p75 του TNF α με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1. Δεσμεύει στην περιφέρεια τον κυκλοφορούντα διαλυτό TNF α (**Εικόνα 23**).

Adalimumab

Το adalimumab είναι πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF α . Εξουδετερώνει τη βιολογική λειτουργία του TNF αναστέλλοντας την αλληλεπίδρασή του με τους P55 και P75 υποδοχείς TNF στην επιφάνεια των κυττάρων. Στρέφεται εναντίον του διαλυτού, αλλά και του συνδεδεμένου στην κυτταρική μεμβράνη TNF α (**Εικόνα 23**).

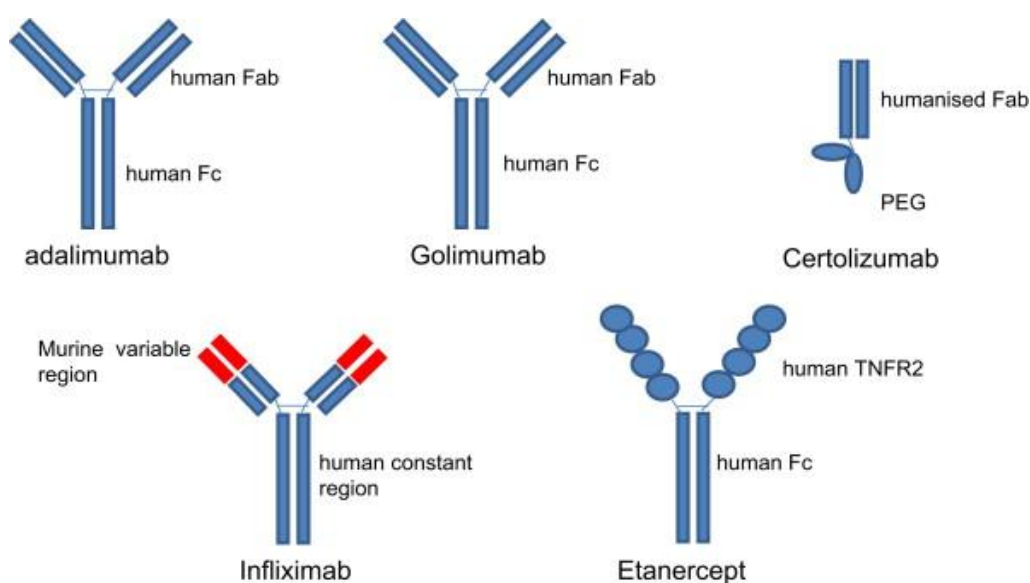
Golimumab

Το golimumab είναι ένα ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που σχηματίζει υψηλής συγγένειας σταθερά σύμπλοκα τόσο με τους διαλυτούς όσο και με τους

διαμεμβρανικούς βιοενεργούς τύπους του ανθρώπινου TNFα, και παρεμποδίζει έτσι τη δέσμευση του TNFα στους υποδοχείς του, αναστέλλοντας τη δράση του (**Εικόνα 23**).

Certolizumab

Είναι ανθρώπινο αντι-TNFα αντίσωμα αποτελούμενο από το Fab' τμήμα που έχει συνδεθεί χημικά με πολυαιθυλενική γλυκόλη. Δεν περιέχει το Fc τμήμα και έτσι δεν προκαλεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος, ούτε εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα. Εξουδετερώνει τόσο τον διαμεμβρανικό όσο και τον ελεύθερο TNFα (**Εικόνα 23**).



Εικόνα 23.

Οι αντι-TNFα παράγοντες που έλαβαν ένδειξη για τη θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών αρθροπαθειών ([http:// bprclinrheum.com](http://bprclinrheum.com)).

1.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΑΝΤΙ-TNFα

Κριτήρια έναρξης και διακοπής αντι-TNFα στη PA

Στους ασθενείς με PA πρέπει να χορηγείται αντι-TNFα παράγοντας όταν υπάρχει ενεργός νόσος, παρά τη θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες με επαρκείς δόσεις ενός τουλάχιστον νοσοτροποποιητικού φαρμάκου (DMARD) (263).

Ως DMARD θα πρέπει οπωσδήποτε να έχει χρησιμοποιηθεί η μεθοτρεξάτη ή η λεφλουνομίδη, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη για τη χορήγησή τους.

Επαρκείς δόσεις DMARDs θεωρούνται οι ακόλουθες:

- μεθοτρεξάτη: ≥ 15 mg/εβδομάδα
- λεφλουνομίδη: 20 mg/ημέρα

- σουλφασαλαζίνη: 3 gr/ημέρα
- υδροξυχλωροκίνη: 400 mg/ημέρα
- αζαθειοπρίνη: 2 mg/kg/ημέρα
- κυκλοσπορίνη: 3 mg/kg/ημέρα

Ως “ενεργό νόσο” εννοούμε:

(α) DAS28 >5,1 (ή πάνω από 6 αρθρώσεις με ευαισθησία και οίδημα) ή

(β) DAS28 >3,2 (ή πάνω από 3 αρθρώσεις με ευαισθησία και οίδημα) και παρουσία

2 τουλάχιστον δυσμενών προγνωστικών παραγόντων από τους παρακάτω:

- ΡΠ
- αντι-CCP
- διαβρώσεις σε άκρα χέρια ή πόδια σε ακτινογραφία
- HAQ >1
- προσβολή μεγάλων αρθρώσεων

Οι αντι-TNFα παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτη θεραπεία (σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη) σε πρώιμη PA (διάρκεια συμπτωμάτων λιγότερο από 6-9 μήνες) όταν υπάρχει υψηλή ενεργότητα νόσου (DAS28 >5,1 ή πάνω από 6 αρθρώσεις με ευαισθησία και οίδημα) και δύο τουλάχιστον από τους παραπάνω δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες. Η επιλογή αυτή στοχεύει στην αναστολή των ακτινολογικών βλαβών (διαβρώσεων) στους ασθενείς με ιδιαίτερα επιθετική πρώιμη PA (55,255).

Οι ασθενείς με PA υπό αντι-TNFα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες. Η αποτελεσματικότητα του αντι-TNF αναμένεται στις πρώτες 16-24 εβδομάδες αγωγής. Τότε ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να κρίνει εάν υπάρχει σημαντικό όφελος από το φάρμακο ή εάν αυτό έχει αποτύχει, οπότε και θα πρέπει να διακοπεί ή να αντικατασταθεί από άλλον βιολογικό παράγοντα. Θεωρείται ότι η θεραπεία απέτυχε όταν η βελτίωση του δείκτη DAS28 είναι μικρότερη από 1,2 και το τρέχον DAS28 πάνω από 5,1 ή όταν υπάρχει μικρότερη ή ίση με 30% ελάττωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων και ο τωρινός αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία και οίδημα είναι πάνω από 6.

Κριτήρια έναρξης και διακοπής αντι-TNFα στην ΑΣ

Στους ασθενείς με ΑΣ πρέπει να χορηγείται αντι-TNFα παράγοντας όταν ο δείκτης ενεργότητας BASDAI είναι τουλάχιστον 4, για χρονική διάρκεια τουλάχιστον 4 εβδομάδων, και ταυτόχρονα υπάρχει η σύμφωνη γνώμη του ειδικού ρευματολόγου, βασισμένη στο ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εξέταση και τα εργαστηριακά ευρήματα (δείκτες οξείας

φλεγμονής ή ακτινολογικά ευρήματα). Επιπλέον, θα πρέπει να έχουν αποτύχει σε επαρκή θεραπευτική δοκιμή 2 τουλάχιστον ΜΣΑΦ (263).

Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ θεωρείται :

- η χορήγηση για τουλάχιστον 3 μήνες στις μέγιστες συνιστώμενες ή ανεκτές δόσεις, ή μικρότερες δόσεις εάν υπάρχει αντένδειξη,
- η χορήγηση λιγότερο από 3 μήνες όταν υπάρχει δυσανεξία, τοξικότητα ή αντένδειξη.

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

- σουλφασαλαζίνη: επί 4 μήνες σε δόση 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση ή λιγότερο από 4 μήνες εάν υπάρχει δυσανεξία, τοξικότητα ή αντενδείξεις.
- μεθοτρεξάτη: δόση τουλάχιστον 7,5 mg/εβδομάδα επί τουλάχιστον 2 μήνες.

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

Η απάντηση στην αγωγή αναμένεται στις 16-24 πρώτες εβδομάδες, οπότε και θα πρέπει ο κλινικός ιατρός να εκτιμήσει την επιτυχία ή μη της θεραπείας. Η θεραπεία θεωρείται αναποτελεσματική εάν η βελτίωση του BASDAI είναι λιγότερο από 50% ή λιγότερο από 2 μονάδες (σε κλίμακα 0-10).

Κριτήρια έναρξης και διακοπής αντι-TNFα στην ΨΑ

Στους ασθενείς με ΨΑ πρέπει να χορηγείται αντι-TNFα παράγοντας όταν υπάρχουν περισσότερες από 3 διογκωμένες και περισσότερες από 3 ευαίσθητες περιφερικές αρθρώσεις, παρά τη θεραπεία για τουλάχιστον 3 μήνες με επαρκείς δόσεις ενός τουλάχιστον DMARD (επαρκείς θεωρούνται οι δόσεις που αναφέρονται στην περίπτωση της ΡΑ). Ως DMARD θα πρέπει οπωσδήποτε να έχει χρησιμοποιηθεί η μεθοτρεξάτη ή η λεφλουνομίδη, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη για τη χορήγησή τους. Επί παρουσίας ιερολαγονίτιδας, ως μία ενεργός άρθρωση μπορεί να θεωρηθεί η ιερολαγονία (263).

Σε χρονικό διάστημα 16-24 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας ο κλινικός ιατρός πρέπει να κρίνει εάν αυτή υπήρξε αποτελεσματική ή όχι. Για τους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα η θεραπεία θεωρείται αποτελεσματική όταν υπάρχει κλινική απάντηση σύμφωνα με τα κριτήρια PsARC. Για τους ασθενείς με προεξάρχουσα την αξονική προσβολή η θεραπεία θεωρείται αποτελεσματική όταν υπάρχει βελτίωση του BASDAI τουλάχιστον κατά 50% ή τουλάχιστον κατά 2 μονάδες (σε κλίμακα 0-10).

1.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ – ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Παρόμοια μέτρα προφύλαξης θα πρέπει να λαμβάνονται για όλους τους αντι-TNFα παράγοντες.

Λοιμώξεις

A. Φυματίωση

Μια σειρά από μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι οι αντι-TNFα παράγοντες αυξάνουν την πιθανότητα ενεργοποίησης λανθάνουσας λοίμωξης από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (M. Tb) από 4-10 φορές (258). Τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από την αρχική περίοδο χορήγησης των φαρμάκων αυτών, κατά την οποία δεν εφαρμόστηκαν αυστηροί προληπτικοί κανόνες για υποκείμενη λανθάνουσα TB λοίμωξη. Μεταγενέστερα δεδομένα από την Ισπανία, όπου εφαρμόστηκαν σαφείς προληπτικοί κανόνες ελέγχου των ασθενών για λοίμωξη από M. Tb, έδειξαν σαφή μείωση των νέων περιστατικών TB υπό αντι-TNFα αγωγή (259,392).

Αν και ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος με το infliximab συγκριτικά με το etanercept (για το adalimumab και τους άλλους αντι-TNF δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία), τα δεδομένα προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά (259,263).

Συστάσεις: Η ωφέλεια του ελέγχου λανθάνουσας φυματίωσης πριν την έναρξη των αντι-TNFα παραγόντων έχει αποδειχθεί (260).

Σε κάθε ασθενή που αρχίζει θεραπεία με αντι-TNFα πρέπει να γίνεται έλεγχος με λήψη ιστορικού (ιστορικό φυματίωσης στο παρελθόν, επαφή πρόσφατη ή παλαιότερη με φυματικό ασθενή, συγγενής με φυματίωση, κ.α.), απλή ακτινογραφία θώρακος (face και profil) και δερμοαντίδραση Mantoux (θετική: ≥ 5 mm) (261).

Σε ασθενείς με αρνητική Mantoux (<5 mm) μπορεί να αρχίσει κατευθείαν η αντι-TNF αγωγή. Ίσως εδώ είναι χρήσιμη η επαναληπτική Mantoux (booster) σε 2 εβδομάδες. Μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι σε 8% των ασθενών με αρνητική πρώτη Mantoux, η επαναληπτική ήταν θετική (259). Οι γνωστοί περιορισμοί της δερμοαντίδρασης Mantoux έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών τεχνικών, που εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση με τις τεχνικές απελευθέρωσης ιντερφερόνης ("Interferon-Gamma Release Assays-IGRAs"), που περιλαμβάνουν τη δοκιμασία T-Spot.TB και QuantiFERON-TB Gold, δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς σε ασθενείς

με ρευματολογικά νοσήματα που πρόκειται να ξεκινήσουν ή ήδη λαμβάνουν αντι-TNFα αγωγή. Σε πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα, φάνηκε ότι 9,3% των ασθενών με αρνητική Mantoux είχαν θετική τη δοκιμασία T-Spot.TB (262). Αναμένεται στο άμεσο μέλλον οι τεχνικές αυτές να έχουν ευρεία διάδοση στην καθημερινή κλινική πράξη. Επίσης, δεν έχει ελεγχθεί μέχρι σήμερα ο ρόλος της επανάληψης των διαγνωστικών δοκιμασιών (Mantoux, IGRAs) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αγωγή με αντι-TNFα παράγοντες (263).

Ασθενείς με θετική Mantoux (≥ 5 mm) πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη για φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με αντι-TNF. Πρώτης επιλογής φάρμακο θεωρείται η ισονιαζίδη. Πρέπει να λαμβάνεται σε εφάπαξ δόση 300 mg την ημέρα, με κενό στομάχι, και για συνολικό χρονικό διάστημα 9 μηνών. Η έναρξη του αντι-TNF πρέπει να γίνεται ένα μήνα μετά την έναρξη της χημειοπροφύλαξης. Οι κύριες παρενέργειες της ισονιαζίδης είναι η νευροτοξικότητα (κυρίως περιφερική νευροπάθεια) και η ηπατίτιδα (ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών στο 10-20% των ασθενών και κλινική ηπατίτιδα περίπου στο 1%). Για την πρόληψη του κινδύνου νευροτοξικότητας χορηγούμε ταυτόχρονα βιταμίνη Β6 σε δόση 50 mg την ημέρα. Λόγω του κινδύνου φαρμακευτικής ηπατίτιδας είναι αναγκαίο να διενεργείται συχνός έλεγχος ηπατικών ενζύμων – κάθε 14 ημέρες (τουλάχιστον για τον πρώτο μήνα θεραπείας) – ενώ ταυτόχρονα ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε επίσης συχνή κλινική παρακολούθηση και να ελέγχεται για τυχόν σημεία κλινικής ηπατίτιδας (ανορεξία, κόπωση, ναυτία, έμετοι, εμφάνιση ικτέρου, κ.α.). Αύξηση των τρανσαμινασών πάνω από το 2πλάσιο ή ύπαρξη σημείων κλινικής ηπατίτιδας επιβάλλει τη διακοπή του φαρμάκου. Ως φάρμακο δεύτερης επιλογής θεωρείται η ριφαμπικίνη. Πρέπει να λαμβάνεται σε εφάπαξ δόση 600 mg την ημέρα, επίσης με κενό στομάχι (30 λεπτά τουλάχιστον πριν από το γεύμα ή 2 ώρες μετά το γεύμα), για χρονικό διάστημα 4 μηνών. Χρησιμοποιείται ως 2^η επιλογή μετά από διακοπή της ισονιαζίδης λόγω ηπατοτοξικότητας, δεδομένου ότι το ποσοστό ηπατοτοξικότητας στη ριφαμπικίνη είναι μόλις 1% και εκδηλώνεται με ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών, που συνήθως υποχωρούν στο φυσιολογικό χωρίς διακοπή του φαρμάκου. Η ριφαμπικίνη μπορεί να προκαλέσει κόκκινη χρώση των ούρων, κοπράνων, δακρύων, πτυέλων, ιδρώτα καθώς και μόνιμη ερυθρή χρώση των μαλακών φακών επαφής. Για όλα τα παραπάνω ο άρρωστος πρέπει να ενημερώνεται εκ των προτέρων.

Ασθενείς με ιστορικό TBC (π.χ. παθολογική ακτινογραφία) που έχουν λάβει επαρκή θεραπεία - κατά την κρίση ειδικού για φυματίωση ιατρού - μπορούν να λάβουν αντι-TNFα χωρίς πρόσθετη αγωγή. Πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά ανά 3μηνο και να γίνονται

απλή ακτινογραφία θώρακος και καλλιέργεια πτυέλων επί εμφάνισης ύποπτων συμπτωμάτων (264). Αν η θεραπεία που είχαν λάβει δεν κρίνεται επαρκής, και ακόμη έχει αποκλεισθεί η ενεργός νόσος, πρέπει να λάβουν χημειοπροφύλαξη πριν την έναρξη του αντι-TNF (263,264).

Ενεργός φυματίωση: Εδώ συνιστάται η χορήγηση αντιφυματικής αγωγής υπό την παρακολούθηση ιατρού με εμπειρία στις λοιμώξεις. Η έναρξη του αντι-TNF – εφόσον κρίνεται απαραίτητη η χορήγησή του, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος και τον κίνδυνο – πρέπει να γίνεται μετά την ολοκλήρωση της αντιφυματικής αγωγής (264).

Ενεργός Tb λοίμωξη υπό θεραπεία με αντι-TNF

Σήμερα, είναι πλέον γνωστό, ότι η λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι δυνατόν να συμβεί και σε ασθενείς υπό αντι-TNF με αρνητικό αρχικό έλεγχο (αρνητική mantoux και ακτινογραφία θώρακος πριν την έναρξη του αντι-TNF) (259,265). Απαιτείται ιδιαίτερη επαγρύπνηση από τους θεράποντες ιατρούς, διότι η νόσος είναι συχνά εξωπνευμονική (λεμφαδένες, ουροποιητικό) (265), μπορεί να είναι διάσπαρτη (κεχροειδής φυματίωση) ή με άτυπες εκδηλώσεις (π.χ. πνευμονική νόσος με φυσιολογική ακτινογραφία και αμβλυχρή συμπτωματολογία) (266). Η βιοψία μπορεί να μη δείχνει τα τυπικά κοκκιώματα, ενώ οι ειδικές χρώσεις μπορεί να είναι αρνητικές, λόγω χαμηλού μικροβιακού φορτίου. Συμπτώματα που πρέπει να οδηγούν στην υποψία Tb λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς είναι: παρατεινόμενο εμπύρετο, χρόνιος βήχας, λεμφαδενοπάθεια κ.α. Σε ύποπτη συμπτωματολογία πρέπει άμεσα να γίνεται διερεύνηση με απλή ακτινογραφία θώρακος (face και profil), αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT)* με χρήση σκιαγραφικού μέσου, δείγματα πτυέλων για καλλιέργεια και χρώση και - όπου απαιτείται - καλλιέργεια αίματος και λήψη βιοψικού υλικού (267) (πνεύμονας, λεμφαδένας, υπεζωκότας) για καλλιέργεια και χρώση (263).

B. Ευκαιριακές λοιμώξεις

Αν και έχουν παρατηρηθεί και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς υπό αντι-TNFα παράγοντες, η συχνότητά τους είναι πολύ χαμηλή (263,268).

Γ. Σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς με PA έχουν γενικά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (269). Από την άλλη μεριά, μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό αντι-TNFα

* Η HRCT θώρακος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε αυτούς τους ασθενείς, λόγω της ελαττωμένης ικανότητας σχηματισμού κοκκιωμάτων, εμφανών στην απλή ακτινογραφία θώρακος.

παράγοντες (σχετικός κίνδυνος: περίπου 2) (263,270). Ένα μέρος, βέβαια, του αυξημένου κινδύνου οφείλεται στα χαρακτηριστικά των ασθενών (π.χ. βαρύτητα νόσου). Φαίνεται, τέλος, ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος τους πρώτους μήνες αγωγής, ενώ αυξάνεται και με τη χρήση στεροειδών (271-274).

Συστάσεις: Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNF παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων. Σε κάθε λοίμωξη, η χορήγηση των αντι-TNF πρέπει να αναβάλλεται έως την πλήρη θεραπεία της λοίμωξης.

Γενικά, δεν πρέπει να γίνεται έναρξη αγωγής με αντι-TNF παράγοντες σε ασθενείς με:

- ενεργό, σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη (σηπτική αρθρίτιδα, λοίμωξη προσθετικής άρθρωσης, οστεομυελίτιδα, απόστημα, σήψη κ.α.)
- ευκαιριακή λοίμωξη
- συστηματική μυκητιασική λοίμωξη
- λοίμωξη με ενδοκυττάριο μικροοργανισμό (π.χ. λιστέρια)

Η χορήγηση των αντι-TNFα παραγόντων θα πρέπει να αρχίζει μετά τον έλεγχο των παραπάνω λοιμώξεων.

Δ. Ιογενείς ηπατίτιδες

Η μακροχρόνια επίδραση των αντι-TNFα παραγόντων στην εξέλιξη της ιογενούς ηπατίτιδας δεν είναι γνωστή. Στους ασθενείς με χρόνια HBV ή HCV λοίμωξη είναι αναγκαία η συνεργασία με ειδικό γαστρεντερολόγο/ηπατολόγο για τον καλύτερο σχεδιασμό της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης (απόφαση για βιοψία ήπατος, αντι-ικκή αγωγή κ.λπ.) (263).

Ιός της ηπατίτιδας Β (HBV)*

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις αναζωπύρωσης χρόνιας HBV λοίμωξης μετά από χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων (275). Η αναζωπύρωση είναι δυνατόν να συμβεί με άλλοτε άλλη διάρκεια χρήσης του αντι-TNFα (για το infliximab συνηθέστερα σε 30–90 ημέρες μετά από την 3^η έγχυση) (276-287). Παράγοντες κινδύνου για την ενεργοποίηση είναι το φύλο (άρρενες), η ηλικία (νεότεροι) και η παράλληλη λήψη κορτικοειδών. Η αναζωπύρωση εκδηλώνεται συνηθέστερα με το infliximab σε σχέση με το adalimumab και το etanercept. Το γεγονός αποδίδεται σε φαρμακολογικές διαφορές, αφού το infliximab έχει εντονότερη δράση έναντι του TNFα (288). Ενεργοποίηση είναι δυνατόν να

* Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ) εξέδωσε τον Ιούνιο του 2015 κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και θεραπεία της ενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β κατά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής (357).

παρατηρηθεί και σε ασθενείς με αρνητικό HBsAg και θετικό anti-HBc, με ή χωρίς θετικό το anti-HBs (289,290). Στη διαφορική διάγνωση της ενεργοποίησης του HBV πρέπει να περιληφθεί η εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας από τη χρήση του αντι-TNFα (291).

Συστάσεις: Όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν αγωγή με αντι-TNF παράγοντες πρέπει να ελέγχονται με ειδικές ορολογικές δοκιμασίες για υποκείμενη HBV λοίμωξη (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc ολικό, IgG και IgM) πριν την έναρξη της αγωγής. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες του ACR, επιτρέπεται η χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη και ήπια ηπατική νόσο (Child-Pugh στάδιο A) (28). Δεν επιτρέπεται σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση/κίρρωση.

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη (HBsAg(+)) πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντι-ιική αγωγή (μετά από γνωμοδότηση ειδικού ηπατολόγου), που θα πρέπει να αρχίζει τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη του αντι-TNFα παράγοντα. Χορηγείται λαμβουδίνη σε δόση 100 mg την ημέρα ή άλλο νουκλεοσιδικό ανάλογο (αντφοβίρη, εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη, τενοφοβίρη). Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί μακρόν λαμβουδίνη ενέχουν τον κίνδυνο εκδήλωσης αντίστασης στο φάρμακο. Σήμερα, προτιμώνται τα νεότερα αντι-ιικά εντεκαβίρη και τενοφοβίρη, που δεν παρουσιάζουν παρόμοιο πρόβλημα. Ενεργοποίηση του HBV συμβαίνει συχνά μετά από διακοπή του αντι-TNF. Για το λόγο αυτό η αντι-ιική αγωγή πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες μετά, ανάλογα με το ιικό φορτίο και τη γνώμη του ειδικού ηπατολόγου.

Για ασθενείς με ενδείξεις παλαιάς λοίμωξης (HBsAg(-), anti-HBc IgG(+), anti-HBs(±)), η χορήγηση προφύλαξης πρέπει να εξατομικεύεται (μέτρηση HBV DNA, γνώμη ειδικού ηπατολόγου). Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ) προτείνουν τη λήψη προφυλακτικής αντι-ιικής αγωγής και για τους ασθενείς αυτούς (357). Εάν δεν λάβουν προφυλακτική αγωγή, επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των τρανσαμινασών, του ιικού φορτίου και του HBsAg (για πιθανή θετικοποίηση). Σε αρνητικό HBsAg και θετικό anti-HBc, προκειμένου να αποκλειστεί η οξεία λοίμωξη (περίοδος παραθύρου), είναι αναγκαία η μέτρηση του anti-HBc IgM.

Πρέπει να τονιστεί η ανάγκη για στενή παρακολούθηση όλων των ασθενών με ενεργό ή παλαιά HBV λοίμωξη για το ενδεχόμενο αναζωπύρωσης της λοίμωξης (εξέταση ALT/AST κάθε 3 μήνες, HBV DNA κάθε 6 μήνες), καθώς και για το ενδεχόμενο ανάπτυξης αντοχής στη χορηγούμενη αντι-ιική αγωγή (HBV DNA κάθε 6 μήνες). Η συχνή διενέργεια υπερηχογραφήματος ήπατος (κάθε 6-12 μήνες) και η εξέταση της α-φетоπρωτεΐνης είναι επίσης αναγκαία για την έγκαιρη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος, τα κριτήρια διάγνωσης της ενεργοποίησης του HBV είναι τα ακόλουθα:

α) Σε ασθενείς με HBsAg (+), ενεργοποίηση του HBV ορίζεται ως η αύξηση των επιπέδων του HBV DNA $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml, εφόσον το HBV DNA ήταν αρχικά ανιχνεύσιμο, ή η επανεμφάνιση του HBV DNA, εφόσον αυτό αρχικά ήταν μη ανιχνεύσιμο.

β) Σε ασθενείς με HBsAg (-) και anti-HBc (+), ενεργοποίηση του HBV ορίζεται ως η ανίχνευση HBsAg και/ή HBV DNA.

Επισημαίνεται ότι η αύξηση των τρανσαμινασών, με ή χωρίς κλινική ηπατίτιδα, έπεται των παραπάνω δεικτών και συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση της ενεργοποίησης του HBV με ορολογικούς και ιολογικούς δείκτες έχει πολύ μεγάλη σημασία για την έκβαση του ασθενούς.

Ιός της ηπατίτιδας C (HCV)

Σε αντίθεση με τη χρόνια HBV λοίμωξη, η χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη (anti-HCV+, HCV RNA+), για χρονικό διάστημα έως και 2 χρόνια, δεν συνοδεύτηκε από αύξηση των επιπέδων του HCV RNA, ούτε από επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας (263,276,292-293).

Συστάσεις: Όπως και στην περίπτωση της χρόνιας HBV λοίμωξης, οι αντι-TNFα παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν σε αρρώστους με ήπια ηπατική νόσο (στάδιο Child-Pugh A), ενώ αντενδείκνυνται σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ίνωση/κίρρωση (28).

Σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη που πρόκειται να λάβουν αγωγή με αντι-TNFα, δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντι-ιικής αγωγής. Απαιτείται, όμως, στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη) και του ιικού φορτίου.

Ε. Άλλες ιογενείς λοιμώξεις

HIV λοίμωξη

Η βιβλιογραφία σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντι-TNF θεραπείας σε άτομα με HIV λοίμωξη είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Από τις μικρές σειρές ασθενών που έχουν δημοσιευτεί (350-352) φάνηκε ότι, σε ασθενείς χωρίς προχωρημένη νόσο και με χαμηλό ιικό φορτίο, δεν μεταβάλλει τα επίπεδα του HIV RNA ούτε τον αριθμό των CD4 κυττάρων. Κάποιοι όμως άρρωστοι, ειδικά εκείνοι με χαμηλό αριθμό CD4 πριν την έναρξη του αντι-TNF, παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις. Περισσότερα δεδομένα είναι αναγκαία για την τεκμηρίωση των παραπάνω ευρημάτων.

Συστάσεις: Σε κάθε ασθενή που πρόκειται να αρχίσει αντι-TNF θεραπεία δεν πρέπει να παραλείπεται η εξέταση για τον ιό HIV μαζί με τον υπόλοιπο ιολογικό έλεγχο. Φαίνεται ότι οι αντι-TNF μπορούν να δοθούν σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με HIV λοίμωξη (χωρίς προχωρημένη νόσο, χωρίς χαμηλό αριθμό CD4 κυττάρων και με χαμηλό ιικό φορτίο). Ειδικά ο αριθμός των CD4 κυττάρων μπορεί να είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης για την επιλογή των ασθενών που δύνανται να λάβουν αντι-TNF θεραπεία. Οι άρρωστοι αυτοί πρέπει να βρίσκονται υπό στενή κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση. Οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση λοιμώξεων, κυρίως εκείνων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη χρήση των αντι-TNF (φυματίωση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιομύκωση κ.α.)

Έρπητας Ζωστήρας

Μία συστηματική ανασκόπηση βασισμένη σε Medline, Embase και Cochrane library, καθώς και σε περιλήψεις εργασιών από ACR και EULAR, έδειξε ότι ο συνολικός κίνδυνος για Έρπητα Ζωστήρα (EZ) υπό αντι-TNF-α θεραπεία είναι 1,61 [95%CI 1.16-2.23] (P=0.004). Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής μορφής EZ κυμάνθηκε από 4.9% - 20.9% υπό TNF- αναστολείς και από 2.0% - 5.5% υπό συμβατικά DMARDs. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει ένας σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για EZ, μέχρι και 61%, σε ασθενείς με φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα υπό αντι-TNFα, κάτι που εγείρει θέμα συστηματικής προφυλακτικής θεραπείας σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό EZ (294).

Συστάσεις: Σύμφωνα με πρόσφατες συστάσεις του ACR, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πρέπει να εμβολιάζονται κατά του έρπητα ζωστήρα πριν την έναρξη αγωγής με βιολογικό παράγοντα.

ΣΤ. Μετεγχειρητικές λοιμώξεις

Σε μία συστηματική ανασκόπηση που περιέλαβε 3681 ασθενείς με πρόσφατη έκθεση σε αντι-TNF πριν από χειρουργική επέμβαση και 4310 χωρίς πρόσφατη έκθεση σε αντι-TNF, παρατηρήθηκε ότι η 1η ομάδα βρισκόταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη λοιμώξεων στο σημείο της επέμβασης σε σχέση με τη 2η ομάδα (P < 0.0001) (349). Είναι αναγκαία η εκπόνηση προοπτικών μελετών ώστε να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα αυτά, να εκτιμηθεί ο ιδανικός χρόνος διακοπής και επανέναρξης της αντι-TNF-α αγωγής και να αξιολογηθεί η σημασία άλλων παραγόντων αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη, όπως η ενεργότητα νόσου, τα κορτικοστεροειδή, το κάπνισμα, ο διαβήτης κ.α.

Συστάσεις: Πριν από προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις μέσης και υψηλής βαρύτητας, προτείνεται η διακοπή του αντι-TNFα παράγοντα για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 1 έως 2 θεραπευτικών κύκλων, ανάλογα με τη σοβαρότητα της επέμβασης (π.χ. για το etanercept 1 έως 2 εβδομάδες, για το adalimumab 2 έως 4 εβδομάδες, για το golimumab 4 έως 8 εβδομάδες, κ.ο.κ.). Κατά άλλους συγγραφείς ο αντι-TNF πρέπει να διακόπτεται προεγχειρητικά τουλάχιστον για 2 χρόνους ημιζωής του. Η αντι-TNF θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίσει έως ότου η εξωτερική επούλωση του χειρουργικού τραύματος γίνει πλήρης.

Νεοπλασίες

A. Λεμφώματα

Οι ασθενείς με PA εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα λεμφωμάτων (2-5 φορές περισσότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (295). Δύο μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες παρατήρησης δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση λεμφώματος με τη χρήση αντι-TNFα αγωγής, ενώ σε μία άλλη παρατηρήθηκε οριακή αύξηση (296-298). Ωστόσο, χρειάζονται μεγαλύτερης διάρκειας μελέτες για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (263).

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μελέτη με δεδομένα από 8.707 ασθενείς με ΑΣ και 19.283 με ΨΑ από το Σουηδικό Αρχείο (Swedish National Patient Register), εκ των οποίων οι 1.908 και 2.605 αντίστοιχα έλαβαν αντι-TNF-α. Ο αριθμός των λεμφωμάτων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών που είχαν εκτεθεί ή όχι σε αντι-TNFα παράγοντα, τόσο για την ΑΣ όσο και για την ΨΑ, με το σύνολο των περιστατικών με λέμφωμα να είναι μικρό. Φάνηκε δηλαδή ότι η ΨΑ και η ΑΣ – σε αντίθεση με τη PA – δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος και ότι οι αντι-TNF-α αναστολείς δεν επηρεάζουν τον κίνδυνο αυτό (299).

Συστάσεις: Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυνται σε ασθενείς με διάγνωση ή θεραπεία λεμφοϋπερπλαστικής νόσου εντός της τελευταίας πενταετίας.

B. Μη αιματολογικές κακοήθειες

Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έδειξε αυξημένο σχετικό κίνδυνο 3,3 γενικά για νεοπλασία (95% CI: 1,2-9,1) με τη χρήση αντι-TNFα παραγόντων (270). Από μελέτη παρατήρησης φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του δέρματος (μελάνωμα και μη μελανωματικό καρκίνο δέρματος) (RR: 1,5-2,3) (296), όπως επίσης, σε άλλη μελέτη, φάνηκε αυξημένος κίνδυνος για μη-μελανωματικό καρκίνο δέρματος (300),

ενώ δεν διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου καρκίνου συμπαγών οργάνων (263,296,300). Νεότερα δεδομένα, όμως, από μεγάλο δείγμα ασθενών (130315 PA ασθενείς) από μητρώα εννέα ευρωπαϊκών χωρών, δεν επιβεβαιώνουν στατιστικά αυξημένο κίνδυνο για μελάνωμα με έκθεση σε αντι-TNF θεραπεία, σε rituximab, abatacept ή tocilizumab (359).

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν στοιχεία από το Βρετανικό Αρχείο (British Society for Rheumatology Biologics Register), όπου 11.767 PA ασθενείς (χωρίς ιστορικό καρκίνου) υπό αντι-TNFα συγκρίθηκαν με 3.249 PA ασθενείς (χωρίς ιστορικό καρκίνου) υπό μη βιολογικά DMARDs. Αναφέρθηκαν 427 καρκίνοι συμπαγών οργάνων σε 52.549 ασθενο-έτη παρακολούθησης στην ομάδα υπό αντι-TNFα (81 [95% CI 74 - 89] / 10.000 ασθενο-έτη) και 136 καρκίνοι σε 11.672 ασθενο-έτη στην ομάδα των μη βιολογικών DMARDs (117 [95% CI 98 - 138] / 10.000 ασθενο-έτη). Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου συμπαγών οργάνων ανάμεσα στους ασθενείς των δύο ομάδων (HR 0.83 [95% CI 0.64 - 1.07]). Επίσης, δεν φάνηκε διαφορά στον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου συμπαγών οργάνων με κάποιο συγκεκριμένο αντι-TNFα παράγοντα (301).

Παρόμοια είναι τα δεδομένα στους ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθειες υπό αντι-TNF αγωγή. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία από το Σουηδικό και Δανέζικο αρχείο βιολογικών παραγόντων (8703 ασθενείς με SpA) ο κίνδυνος συνολικά για καρκίνο, αλλά και πιο ειδικά για τους έξι πιο συχνούς καρκίνους (προστάτη, πνεύμονα, εντέρου, μαστού, μελάνωμα, λέμφωμα), δεν φαίνεται να είναι αυξημένος (360).

Συστάσεις: Οι ασθενείς που αρχίζουν ή λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα οφείλουν να ελέγχονται για νεοπλασία, σύμφωνα με τις οδηγίες για το φύλο και την ηλικία που ισχύουν και στο γενικό πληθυσμό. Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυνται σε αρρώστους με διάγνωση/θεραπεία νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου την τελευταία πενταετία (εκτός του βασικοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος). Η θεραπεία με αντι-TNFα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης νεοπλασίας (πρώτη εκδήλωση ή υποτροπή) (263).

Καρδιαγγειακά νοσήματα

Σε δύο αρχικές μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) σταδίου III & IV, η μεγάλη δόση του infliximab (10 mg/kg βάρους σώματος) αύξησε τον κίνδυνο θανάτου ή νοσηλείας (302). Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε προοπτική ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης, όπου η χρήση αντι-TNFα παραγόντων δεν σχετίστηκε με αυξημένο, αλλά πιθανά με ελαττωμένο κίνδυνο Κ.Α. (303). Δεν υπάρχουν δεδομένα που να

στοιχειοθετούν αύξηση του κινδύνου επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας με τις συνηθισμένες δόσεις αντι-TNFα (263).

Σε ό,τι αφορά στη στεφανιαία νόσο, τα δεδομένα δεν δείχνουν αύξηση, αλλά πιθανώς ελάττωση του κινδύνου για νοσηλεία ή θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο, και ιδιαίτερα σε εκείνους τους ασθενείς με πρώιμη ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία (304,305). Η επίδραση των αντι-TNFα στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο δεν είναι σαφής. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ευεργετική επίδραση (αύξηση της HDL) (306), ενώ άλλες δεν δείχνουν τροποποίηση (263,307).

Συστάσεις: Σε κάθε ασθενή, και ιδιαίτερα σε εκείνους με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, πρέπει να εκτελείται υπερηχογράφημα/triplex καρδιάς και να συνυπολογίζονται εξατομικευμένα η ωφέλεια και οι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση αντι-TNFα παραγόντων. Η χορήγηση των αντι-TNFα αντενδείκνυται σε καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III & IV κατά NYHA.

Νευρολογικές παθήσεις

Υπάρχουν αρκετές αναφορές που υποστηρίζουν μια πιθανή αιτιολογική σχέση ανάμεσα στα απομυελινωτικά νοσήματα και τη χρήση αντι-TNFα παραγόντων, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο παθογενετικός μηχανισμός (308). Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εμφάνισης απομυελινωτικών νοσημάτων που σχετίζονται χρονικά με τους αντι-TNFα παράγοντες (309-311).

Προοπτική μελέτη περιέλαβε 77 ασθενείς με ΡΑ και ΣΠΑ (ΑΣ και ΨΑ), υποψήφιους για να λάβουν αντι-TNFα θεραπεία. Έγινε πλήρης κλινικός, ηλεκτροφυσιολογικός και απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου και ΑΜΣΣ, πριν την έναρξη της βιολογικής αγωγής και 18 μήνες μετά. Ως κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, οι καρδιακές αρρυθμίες, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, η ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 και σιδήρου, τα τραύματα κεφαλής και τραχήλου και οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις. Σε δύο ασθενείς δεν χορηγήθηκε καθόλου αντι-TNFα θεραπεία λόγω ευρημάτων στην αρχική MRI εγκεφάλου, συμβατών με απομυελινωτική νόσο. Έτσι, 75 ασθενείς έλαβαν θεραπεία: 38 με infliximab, 19 με adalimumab και 18 με etanercept. Τρεις άρρωστοι (3/75, 4%) εμφάνισαν νευρολογικού τύπου ανεπιθύμητα συμβάματα: Ένας 35χρονος άνδρας με ΨΑ, παρουσίασε – μετά από 8 μήνες θεραπεία με infliximab – πάρεση προσωπικού με απομυελινωτικές βλάβες στην MRI εγκεφάλου. Τα συμπτώματα υφέθησαν πλήρως με διακοπή της αγωγής και ώσεις στεροειδών. Ο δεύτερος

ασθενής (45χρονη γυναίκα με PA) εμφάνισε οπτική νευρίτιδα, μετά από 6 μήνες θεραπεία με adalimumab και ο τρίτος (50χρονη γυναίκα με ΑΣ) παρουσίασε εικόνα περιφερικής νευροπάθειας κάτω άκρων, μετά από 25 μήνες θεραπεία με infliximab. Και οι δύο βελτιώθηκαν με διακοπή της αντι-TNFα αγωγής (312).

Συστάσεις: Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυνται σε αρρώστους με ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης, άλλου απομυελινωτικού νοσήματος ή οπτικής νευρίτιδας. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν απομυελινωτικά νοσήματα ή οπτική νευρίτιδα, ενώ λαμβάνουν αντι-TNFα παράγοντες, πρέπει να διακόπτουν την αγωγή (263). Σε κάθε υποψία τέτοιας νόσου να διεξάγεται ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος (MRI εγκεφάλου, κλπ).

Εγκυμοσύνη - Θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας για τη χρήση των αντι-TNFα παραγόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, έως σήμερα, δεν έχουν προκύψει ανησυχητικά στοιχεία για τις περιπτώσεις σύλληψης υπό αντι-TNFα (263,313,314). Κατατάσσονται στην κατηγορία Β κατά FDA (απουσία τεκμηριωμένης αύξησης μορφολογικών βλαβών σε ανθρώπους) (315).

Συστάσεις: Αν και δεν στοιχειοθετείται απόλυτη ασφάλεια, με βάση την παρούσα εμπειρία, η συνέχιση της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για το έμβρυο ή τη μητέρα, εάν ο αντι-TNF διακοπεί τη στιγμή που θα γίνει αντιληπτή η σύλληψη. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι δεν έχουν όλοι οι αντι-TNF την ίδια ασφάλεια σε μία ενδεχόμενη κύηση. Γνωρίζουμε σήμερα ότι η μοριακή δομή του κάθε αντι-TNF καθορίζει το βαθμό της διέλευσής του διαμέσου του πλακούντα. Η δίοδος είναι μεγαλύτερη στα πλήρη μονοκλωνικά αντισώματα (infliximab, adalimumab, golimumab), λιγότερη στις πρωτεΐνες σύντηξης (etanercept) και ελάχιστη στους παράγοντες στους οποίους απουσιάζει το fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης (certolizumab) (316,317). Έτσι, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, για τις οποίες υπάρχει το ενδεχόμενο μίας εγκυμοσύνης, θα προτείναμε κατά σειρά ασφάλειας:

- 1^ο το certolizumab
- 2^ο το etanercept και
- 3^ος τους λοιπούς αντι-TNF παράγοντες (adalimumab, golimumab και infliximab).

Σύμφωνα πάντως με τα επίσημα Φύλλα Οδηγιών (SPC), τα φάρμακα αυτά πρέπει να διακόπτονται για ασφαλές χρονικό διάστημα πριν από κάθε προσπάθεια τεκνοποίησης.

Πιο συγκεκριμένα: Σε κάθε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας συνιστάται διενέργεια δοκιμασίας κυήσεως πριν την έναρξη αντι-TNF. Κατά τη διάρκεια λήψης του αντι-TNF να χρησιμοποιείται επαρκής αντισύλληψη και, σε επιθυμία τεκνοποίησης, να διακόπτεται το φάρμακο και να συνεχίζεται η αντισύλληψη, για τόσο χρόνο όσος θεωρείται ασφαλής για την πλήρη απέκκρισή του από τον οργανισμό. Το ασφαλές χρονικό διάστημα διακοπής είναι:

- για το infliximab 6 μήνες τουλάχιστον
- για το adalimumab 5 μήνες τουλάχιστον
- για το etanercept 3 εβδομάδες τουλάχιστον
- για το golimumab 6 μήνες τουλάχιστον
- για το certolizumab 5 μήνες τουλάχιστον

Τέλος, οι αντι-TNFα παράγοντες δεν συνιστάται να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Αυτοαντισώματα - Αυτοάνοσα νοσήματα

Σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθροπάθειες υπό αγωγή με αντι-TNFα, συχνά παρατηρείται θετικοποίηση ή αύξηση του τίτλου των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) καθώς και θετικοποίηση των αντισωμάτων έναντι διπλής έλικας DNA (αντι-dsDNA). Πιο σπάνια είναι η εμφάνιση κλινικού συνδρόμου που ομοιάζει με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ).

Συστάσεις: Στην περίπτωση εμφάνισης συνδρόμου που ομοιάζει με ΣΕΛ επιβάλλεται η διακοπή του αντι-TNFα παράγοντα, ενώ δεν συνιστάται διακοπή της αγωγής μόνο με την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων. Προτείνεται, τέλος, η διενέργεια ανοσολογικού ελέγχου (ANA, αντι-dsDNA και αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης) πριν την έναρξη αντι-TNF σε όλους τους ασθενείς, προκειμένου να χρησιμεύσει ως σημείο αναφοράς για μετέπειτα ενδεχόμενη αύξηση των αντισωμάτων αυτών.

Ανοσογονικότητα

Όπως κάθε ξένη πρωτεΐνη, έτσι και οι αντι-TNFα βιολογικοί παράγοντες μπορούν να ενεργοποιήσουν την παραγωγή αντισωμάτων. Τα αντισώματα αυτά μπορεί να ευθύνονται τόσο για την απώλεια αποτελεσματικότητας των βιολογικών παραγόντων, όσο και για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως αντιδράσεων κατά την έγχυση του φαρμάκου.

Το infliximab μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή αντιχίμαιρικών αντισωμάτων (HACA – human antichimeric antibodies) σε ποσοστό 24% των ασθενών με RA που το λαμβάνουν ως μονοθεραπεία και 8% σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Ακόμη, όμως, και τα πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή αντιανθρώπινων αντισωμάτων (HANA – human antihuman antibodies). Αντισώματα κατά του adalimumab αναφέρονται στο 12,4% των ασθενών με RA σε μονοθεραπεία και στο 0,6% σε συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το golimumab είναι 8% και 3%, ενώ αντισώματα κατά του certolizumab παρουσιάζει το 7,7% των ασθενών με RA.

Όσον αφορά τις πρωτεΐνες σύντηξης, η ανοσιακή απάντηση στρέφεται κυρίως κατά της περιοχής σύντηξης, όπου δημιουργούνται νεοεπίτοποι που μπορεί να αναγνωρίζονται από το ανοσολογικό σύστημα ως ξένοι. Αντισώματα κατά του etanercept έχουν περιγραφεί σε ποσοστό 6% των ασθενών με RA, αλλά δεν έχουν συσχετιστεί με μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα ή παρενέργειες (318,319).

Συστάσεις: Προτείνεται η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης με όλους τους αντι-TNF βιολογικούς παράγοντες, αφού έχει δειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα των αντισωμάτων κατά των φαρμάκων αυτών (320-322) και αυξάνει την αποτελεσματικότητά τους. Αν και η μέτρηση των αντισωμάτων κατά των βιολογικών παραγόντων δεν έχει περάσει στην κλινική πράξη, η κατανόηση των μηχανισμών ανοσογονικότητας μπορεί να βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη χρήση των φαρμάκων αυτών.

Εμβολιασμοί

Γενικά, φαίνεται ότι η ανοσολογική απάντηση μετά από εμβολιασμό είναι μετρίως χαμηλότερη σε ασθενείς υπό αντι-TNF (μικρότερη παραγωγή αντισωμάτων), κάτι που έχει τεκμηριωθεί τουλάχιστον για τον αντιγριπικό εμβολιασμό (323-326). Συνήθως, όμως, η παραγωγή αντισωμάτων φτάνει σε προστατευτικά επίπεδα.

Συστάσεις: Σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν αγωγή με αντι-TNFα ή άλλους βιολογικούς παράγοντες πρέπει να γίνεται αντιγριπικός και αντι-πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός πριν την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον – ειδικά για τους ασθενείς με RA – συνιστάται να γίνονται πρίν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα: εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β, κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και κατά του έρπητα ζωστήρα. Το εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα και το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα διότι η συγχορήγηση τους σε μία κλινική μελέτη κατέληξε σε μειωμένη ανοσογονικότητα του

πρώτου. Επομένως, θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες ανάμεσα στη χορήγηση των δύο εμβολίων. Επίσης ο εμβολιασμός κατά του έρπητα ζωστήρα δεν πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντι-TNF ή άλλο βιολογικό παράγοντα (εμβόλιο με ζωντανό ιό) (358).

Συνιστάται οι εμβολιασμοί να γίνονται δύο τουλάχιστον εβδομάδες πριν την έναρξη του αντι-TNF, ώστε να υπάρχει ο χρόνος για την επίτευξη ικανοποιητικής ανοσολογικής απάντησης. Το διάστημα μεταξύ εμβολιασμών με ζώντες ιούς ή μικρόβια και της έναρξης βιολογικής θεραπείας πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες οδηγίες του κάθε εμβολίου σχετικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Εάν οι ασθενείς βρίσκονται ήδη σε αγωγή με αντι-TNF, οι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται αμέσως πριν την επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του φαρμάκου και να αναβάλλεται η χορήγηση αυτή για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2-4 εβδομάδων, προκειμένου να επιτευχθεί ικανοποιητική ανοσοποίηση (327). Εάν η αναβολή του αντι-TNF δεν είναι δυνατή, οι εμβολιασμοί μπορούν να γίνονται στη μέση του μεσοδιαστήματος των εγχύσεων/ενέσεων. Ο αντιγριπικός εμβολιασμός πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο (φθινόπωρο), ενώ ο αντι-πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός να επαναλαμβάνεται ανάλογα με τις οδηγίες του κάθε εμβολίου (για το εμβόλιο κεκαθαρμένων αντιγόνων 23 οροτύπων απαιτείται επανάληψη μετά 5 χρόνια, ενώ για το 13-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο αρκεί μία μόνο δόση).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι εμβολιασμοί με ζώντες εξασθετισμένους μικροοργανισμούς δεν επιτρέπονται κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντι-TNF, λόγω του κινδύνου μετάδοσης λοίμωξης.

Τέλος, για τον ίδιο λόγο, δεν επιτρέπεται η χορήγηση εμβολίων με ζώντες εξασθετισμένους μικροοργανισμούς σε βρέφη που έχουν εκτεθεί σε αντι-TNF εντός της μήτρας, κατά τη διάρκεια της κύησης, για χρονικό διάστημα διαφορετικό για τον κάθε αντι-TNF. Το διάστημα αυτό, μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου στη μητέρα, κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι:

- για το infliximab 6 μήνες
- για το adalimumab 5 μήνες
- για το etanercept 16 εβδομάδες
- για το golimumab 6 μήνες
- για το certolizumab 5 μήνες

Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση

Οι αντιδράσεις κατά τη χορήγηση αφορούν κυρίως το infliximab, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως. Έχει αναφερθεί ότι έως και 22% των ασθενών εμφανίζουν αλλεργικές αντιδράσεις κατά την έγχυση, αν και ο αριθμός των σοβαρών αντιδράσεων είναι μικρός (<1%) (256). Η πλειοψηφία των αντιδράσεων (90%) εμφανίζεται κατά τις πρώτες 1-2 ώρες από την έναρξη της έγχυσης (257,392). Στους υπόλοιπους αντι-TNF, οι οποίοι χορηγούνται υποδορίως, πιθανό να παρατηρηθεί τοπική αντίδραση με ερυθρότητα του δέρματος γύρω από το σημείο της ένεσης, ενώ οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες.

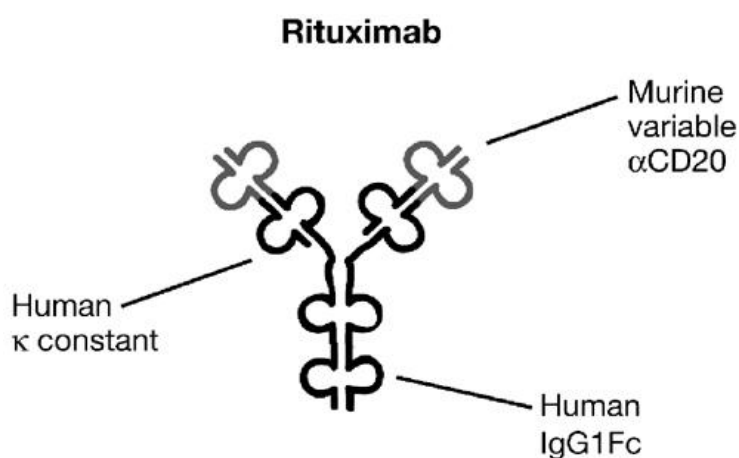
Συστάσεις: Προτείνεται η στενή παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια της έγχυσης του infliximab από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων. Πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όλα τα απαραίτητα φάρμακα και μέσα ανάνηψης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-TNF

2.1. RITUXIMAB

2.1.1. Δομή και μηχανισμός δράσης

Το rituximab είναι χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού/ανθρώπου) έναντι του CD20 αντιγόνου των Β λεμφοκυττάρων και προκαλεί μείωση των Β-κυττάρων από την περιφέρεια (Εικόνα 24).



Εικόνα 24.

Σχηματική αναπαράσταση του rituximab (<http://nature.com>).

2.1.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση

Ενδείκνυται, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργού ΡΑ, ανθεκτικής σε μεθοτρεξάτη και τουλάχιστον έναν αντι-TNFα παράγοντα (έγκριση European Medicines Agency-EMA). Ως κριτήριο έναρξης αγωγής με rituximab προτείνεται το κριτήριο αστοχίας των αντι-TNFα παραγόντων (Πίνακας 14). Στις ακόλουθες περιπτώσεις, όπου υπάρχει αντένδειξη χρήσης αντι-TNFα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη βιολογική θεραπεία (263):

- Ιστορικό λεμφοϋπερπλαστικής νόσου
- Απομυελινωτική νόσος, οπτική νευρίτιδα
- Χρόνια/υποτροπιάζουσα λοίμωξη με ενδοκυττάριο παθογόνο (HSV, HZV, λιστέρια)

Πίνακας 14. Κριτήρια διακοπής θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες στη ΡΑ λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

- Βελτίωση του DAS28 < 1,2 & τρέχον DAS28 > 5,1 ή
- ≤ 30% βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων & ενεργείς αρθρώσεις > 6 με οίδημα και ευαισθησία

Χορηγείται ενδοφλεβίως σε 2 δόσεις του 1gr στις ημέρες 0 και 15. Ταυτόχρονα, χορηγούνται 125 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, 600 mg (1 amp) παρακεταμόλης και 4 mg (1 amp) διμεθινδένης σε κάθε έγχυση, για την αποφυγή αντιδράσεων στο φάρμακο. Η ανταπόκριση, για τους περισσότερους ασθενείς, αναμένεται στις 16-24 εβδομάδες αγωγής, οπότε και πρέπει να ποσοτικοποιείται η απάντηση με αντικειμενικούς δείκτες (όπως και για τους αντι-TNFα παράγοντες, **Πίνακας 14**) και να λαμβάνεται θεραπευτική απόφαση για επαναχορήγηση ή διακοπή.

Προτείνεται να συνδυάζεται με μεθοτρεξάτη. Σε περίπτωση αντένδειξης στη χορήγηση μεθοτρεξάτης, μπορεί να συνδυαστεί με άλλο DMARD (π.χ. λεφλουνομίδη) ή να δοθεί ως μονοθεραπεία. Η αγωγή, σε περιπτώσεις υποτροπής της νόσου μετά από αρχική απάντηση, μπορεί να επαναληφθεί σε 6 μήνες μετά τον προηγούμενο κύκλο (328).

2.1.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις

Λοιμώξεις

Το rituximab δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων (ευκαιριακών λοιμώξεων, HZV), όπως προκύπτει από δεδομένα με ογκολογικούς ασθενείς (329). Ωστόσο, στις μελέτες ασθενών με ΡΑ, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων (95). Ουδετεροπενία οψίμου ενάρξεως (late-onset), ως και ένα έτος μετά τη θεραπεία, έχει εμφανισθεί σε 8% των ογκολογικών ασθενών (330).

Αναφορικά με την Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - PML), έχει αναφερθεί μία περίπτωση σε ασθενή με ΡΑ, 18 μήνες μετά την τελευταία δόση rituximab. Επίσης, έχουν περιγραφεί 3 περιπτώσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν, μεταξύ άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών, και rituximab, σε σύνολο 33 περιπτώσεων PML σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα χωρίς έκθεση στο rituximab. Ας σημειωθεί ότι περισσότεροι από 10.000 ασθενείς με ΣΕΛ έχουν λάβει rituximab. Συμπερασματικά, από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, η εμφάνιση PML φαίνεται να σχετίζεται με το νόσημα (ΣΕΛ) και το ιστορικό ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Δεν φαίνεται ισχυρή συσχέτιση με το ίδιο το φάρμακο (263,331,332). Οι θεράποντες ιατροί

θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία ο ασθενής πιθανόν να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι σύντροφοι ή συγγενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά, αφού και εκείνοι μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα που ο ασθενής να μην αντιλαμβάνεται. Εάν υπάρξει υπόνοια PML θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα η περαιτέρω χορήγηση του φαρμάκου, μέχρι να αποκλειστεί η PML με τον κατάλληλο έλεγχο (νευρολογική εκτίμηση και, επί ενδείξεων, περαιτέρω εξετάσεις, όπως MRI [κατά προτίμηση με αντίθεση] και εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για ανίχνευση DNA του ιού John Cunningham). Εάν διαγνωστεί PML το rituximab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Στους ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με rituximab, λόγω του δυνητικά αυξημένου κινδύνου για λοίμωξη, οι χειρουργικές επεμβάσεις μέσης και υψηλής βαρύτητας πρέπει να γίνονται προγραμματισμένα, όταν τα Β-κύτταρα έχουν επιστρέψει στην κυκλοφορία σε φυσιολογικό αριθμό. Σε μη προγραμματισμένες επεμβάσεις, όταν αυτές πρόκειται να γίνουν μέσα σε 100 ημέρες από τη λήψη του rituximab (δηλαδή πέντε φορές ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου, που είναι 22 ημέρες), πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και, εάν είναι χαμηλά, αντικατάστασή τους με ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (333).

Παρά τα ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση λοιμώξεων σε ασθενείς υπό rituximab. Το φάρμακο δεν έχει συσχετισθεί με περιπτώσεις αναζωπύρωσης φυματίωσης (329,334).

Ηπατίτιδα Β

Ισχύουν όσα αναφέρθηκαν για τους αντι-TNFα παράγοντες, με τη διαφορά ότι, κατά τη θεραπεία με rituximab, παρατηρήθηκαν συχνότερες και βαρύτερες περιπτώσεις ενεργοποίησης HBV λοίμωξης (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα), όχι μόνο στους ασθενείς με HBsAg(+) αλλά και σε εκείνους με HBsAg(-) και anti-HBc(+). Έτσι, στη θεραπεία με rituximab, πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντι-ική αγωγή και στη δεύτερη ομάδα των ασθενών (HBsAg(-), anti-HBc(+)), πάντοτε βέβαια με την εκτίμηση και τη γνώμη ειδικού ηπατολόγου (335,336,357). Η προφυλακτική θεραπεία πρέπει να ξεκινά ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη του rituximab και να συνεχίζεται για 12 μήνες μετά τη διακοπή του (357).

Καρδιολογικά νοσήματα

Ασθενείς υπό rituximab και ιστορικό καρδιακής νόσου πρέπει να παρακολουθούνται στενά (έχουν παρατηρηθεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες [κολπικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή], καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου).

Εγκυμοσύνη - Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του rituximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Πριν την έναρξή του, απαιτείται δοκιμασία κυήσεως. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 12 μήνες μετά τη θεραπεία με rituximab.

Δεν επιτρέπεται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο και για 12 μήνες μετά την τελευταία χορήγησή του.

Ανοσογονικότητα

Ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του rituximab παρατηρήθηκε σε ποσοστό 12,7%, αλλά η παρουσία τους δεν φαίνεται να συσχετίζεται με μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα, ούτε με αντιδράσεις κατά την έγχυση.

Εμβολιασμοί

Ισχύουν όσα αναφέρθηκαν για τους αντι-TNFα με τη διαφορά ότι εδώ, λόγω της εξάλειψης των Β λεμφοκυττάρων, η καταστολή της ανοσολογικής απάντησης στους εμβολιασμούς είναι σαφώς μεγαλύτερη. Αυτό έχει τεκμηριωθεί για τον αντιγριπικό και τον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό (337). Επομένως, οι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση rituximab και να προγραμματίζεται η επόμενη δόση του φαρμάκου 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, ώστε να δοθεί ο χρόνος για την επίτευξη αποτελεσματικής ανοσοποίησης. Ο αριθμός των δόσεων rituximab που προηγήθηκαν δεν φαίνεται να επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση (338).

Ασφαλώς, η χορήγηση εμβολίων με ζώντες εξασθετισμένους μικροοργανισμούς αντενδείκνυται σε ασθενείς υπό rituximab, λόγω του δυνητικού κινδύνου μετάδοσης λοίμωξης.

Αντιδράσεις κατά την έγχυση

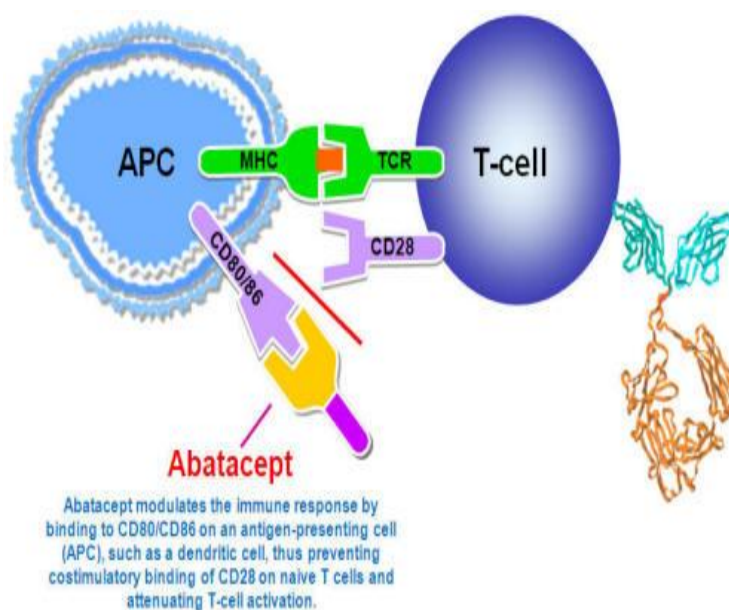
Αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 50% των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός των πρώτων δύο ωρών (πυρετός, φρίκια, έξαψη, κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, υπόταση,

κ.α.). Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος και υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12% των περιπτώσεων. Οι εγχύσεις του φαρμάκου πρέπει να γίνονται κάτω από τη στενή επίβλεψη έμπειρου ιατρού και σε περιβάλλον όπου υπάρχουν μέσα ανάνηψης άμεσα διαθέσιμα.

2.2. ABATACEPT

2.2.1. Δομή και μηχανισμός δράσης

Το abatacept είναι αναστολέας της συνδιέγερσης των T-λεμφοκυττάρων και αποτρέπει την πλήρη ενεργοποίησή τους. Είναι πρωτεΐνη σύντηξης, αποτελούμενη από το εξωκυττάριο τμήμα του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T - λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA4 μόριο), συνδεδεμένο με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1 ανοσοσφαιρίνης (**Εικόνα 25**).



Εικόνα 25.

Σχηματική αναπαράσταση του abatacept (<http://arthritis.co.za>).

2.2.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση

Το abatacept, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα DMARDs, συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, ή με έναν αντι-TNFα παράγοντα. Επίσης – με πρόσφατη νέα ένδειξη του EMA – μπορεί να δοθεί σε ενήλικες ασθενείς με εξελισσόμενη, υψηλής ενεργότητας ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει προηγουμένως μεθοτρεξάτη. Ως κριτήριο

έναρξης αγωγής με abatacept προτείνεται το κριτήριο αστοχίας των αντι-TNFα παραγόντων (**Πίνακας 14**). Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση ή υποδόρια ένεση. Η ενδοφλέβια έγχυση γίνεται στις ημέρες 0, 15, 30 και στη συνέχεια ανά μήνα, σε δόση ανάλογη του βάρους σώματος: <60 kg: 500 mg, 60-100 kg: 750 mg, >100 kg: 1000 mgr. Η υποδόρια ένεση γίνεται μία φορά την εβδομάδα (δόση 125 mg) από τον ίδιο τον ασθενή ή άλλο άτομο που έχει εκπαιδευτεί για το σκοπό αυτό. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υποδόρια χορήγηση είναι το ίδιο αποτελεσματική με την ενδοφλέβια. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώνονται στις 16-24 εβδομάδες αγωγής. Τότε πρέπει να ποσοτικοποιείται η απάντηση με αντικειμενικούς δείκτες (όπως και για τους αντι-TNFα παράγοντες, **Πίνακας 14**) και να λαμβάνεται θεραπευτική απόφαση για συνέχιση της αγωγής ή διακοπή.

2.2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις

Λοιμώξεις

Στις κλινικές μελέτες ασθενών με RA, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων των ασθενών υπό abatacept συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (3% vs 1,9%) και ήταν ακόμα μεγαλύτερη σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό του abatacept με άλλο βιολογικό παράγοντα (339,340). Επίσης, η συχνότητα των παρενεργειών αναφέρεται αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (341).

Δεν πρέπει να χορηγείται το φάρμακο σε αρρώστους με ενεργό λοίμωξη. Αντενδείκνυται η συγχορήγηση του με άλλο βιολογικό παράγοντα. Όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν abatacept πρέπει να ελέγχονται για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση (ισχύουν τα αντίστοιχα με τους αντι-TNFα). Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση λοιμώξεων και ιδιαίτερα στους ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

Λόγω του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται για έναν έως δύο θεραπευτικούς κύκλους (δηλαδή 4 έως 8 εβδομάδες) πριν από προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις μέσης ή υψηλής βαρύτητας.

Νεοπλασίες

Σε έναν πληθυσμό 4.134 ασθενών υπό abatacept παρατηρήθηκαν 13 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, συχνότητα συγκρίσιμη με την αναμενόμενη για RA, αλλά μεγαλύτερη του γενικού πληθυσμού. Ομοίως, η συχνότητα εμφάνισης των υπολοίπων κακοηθειών που παρατηρήθηκαν (λέμφωμα, καρκίνος μαστού και παχέος εντέρου) δεν ήταν μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρείται στους ασθενείς με RA (342).

Εγκυμοσύνη - Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επομένως δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους. Απαιτείται δοκιμασία κυήσεως πριν την έναρξη της θεραπείας. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με abatacept και για διάστημα έως 14 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση του.

Ο θηλασμός δεν επιτρέπεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 14 εβδομάδες μετά.

Ανοσογονικότητα

Ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του abatacept παρατηρήθηκε σε ποσοστό 4,8%, αλλά η παρουσία τους δεν φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα, ούτε με αντιδράσεις κατά την έγχυση.

Εμβολιασμοί

Η θεραπεία με abatacept είναι δυνατόν να ελαττώσει την ανοσιακή απόκριση σε εμβολιασμούς. Αυτό έχει αποδειχθεί σε πρόσφατη μελέτη για τον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό (337). Επομένως, οι αναγκαίοι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη θεραπείας με το φάρμακο.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το abatacept ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του.

Αντιδράσεις κατά την έγχυση

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές, όχι όμως σε συχνό βαθμό. Αναφυλαξία ή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις είναι δυνατόν να συμβούν μετά την πρώτη έγχυση και μπορεί να είναι μοιραίες για τη ζωή. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί μία περίπτωση θανατηφόρας αναφυλαξίας μετά την πρώτη έγχυση. Σε εμφάνιση σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η ενδοφλέβια ή υποδόρια θεραπεία με abatacept πρέπει να σταματάει άμεσα, να δίδεται η κατάλληλη αγωγή και η χρήση του φαρμάκου να διακόπτεται οριστικά.

Ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος

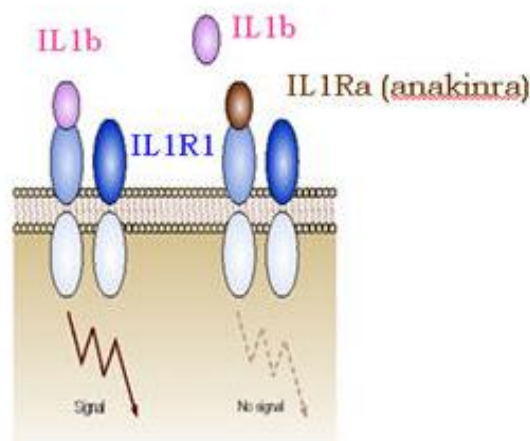
Οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι, την ημέρα της ένεσης του abatacept, είναι πιθανό να προκύψουν ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος με τη χρήση κάποιων συσκευών μέτρησης που χρησιμοποιούν ταινίες ελέγχου με glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ). Πρέπει να προτιμώνται μέθοδοι

μέτρησης της γλυκόζης αίματος που βασίζονται στο glucose dehydrogenase nicotinic adenine dinucleotide (GDH-NAD), την οξειδάση της γλυκόζης, ή την εξοκινάση της γλυκόζης.

2.3. ANAKINRA

2.3.1. Δομή και μηχανισμός δράσης

Είναι ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1. Συνδέεται ισχυρά με τους υποδοχείς της IL-1 στα Τ λεμφοκύτταρα, στα κύτταρα του αρθρικού υμένα και στα χονδροκύτταρα (**Εικόνα 26**).



Εικόνα 26.

Σχηματική αναπαράσταση του anakinra (<http://hopkinsarthritis.org>).

2.3.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση

Το anakinra έχει εγκριθεί, σε συνδυασμό με MTX, για τη θεραπεία της ανθεκτικής στα DMARDs ρευματοειδούς αρθρίτιδας (όριο ενεργότητας όπως και στους αντι-TNFα παράγοντες). Χορηγείται καθημερινά υποδόρια (περίπου την ίδια ώρα), με προγεμισμένη σύριγγα των 100 mg. Συνιστάται η εναλλαγή του σημείου της ένεσης, ώστε να αποφεύγεται η δυσφορία τοπικά.

Η αποτελεσματικότητά του, όπως φαίνεται από τις κλινικές μελέτες και την κλινική πρακτική, είναι μικρότερη συγκριτικά με τους αντι-TNFα παράγοντες και δεν προτείνεται ως ο πρώτος βιολογικός παράγοντας για ασθενείς με ενεργό ΡΑ.

Αντίθετα, στη νόσο του Still των ενηλίκων, η αποτελεσματικότητα του anakinra είναι σημαντική (89,343) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ο πρώτος βιολογικός παράγοντας σε περιπτώσεις ανθεκτικές στα στεροειδή και τα DMARDs (263).

2.3.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις

Λοιμώξεις

Το anakinra έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων. Για έναν μικρό αριθμό ασθενών με άσθμα, η συχνότητα ήταν υψηλότερη και οι λοιμώξεις αυτές σχετιζόνταν κυρίως με την αναπνευστική οδό.

Το φάρμακο δεν πρέπει να ξεκινά όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη. Απαιτείται επίσης ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγησή του σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε λοιμώξεις (πχ. άσθμα). Οι άρρωστοι, πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να ελέγχονται προληπτικά για λανθάνουσα φυματίωση, ιογενείς ηπατίτιδες Β και C, καθώς και για τον ιό HIV, σύμφωνα με τις δημοσιευμένες οδηγίες.

Ουδετεροπενία

Η χορήγηση του anakinra συνδέθηκε με την εμφάνιση ουδετεροπενίας. Η αγωγή δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $<1,5 \times 10^9/l$). Συνιστάται να προσδιορίζεται ο αριθμός των ουδετεροφίλων πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς και κατά τη διάρκεια της λήψης του φαρμάκου, σε μηνιαία βάση κατά τους 6 πρώτους μήνες και εφεξής ανά τρίμηνο. Σε αρρώστους που εμφανίζουν ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθείται στενά ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων και να διακόπτεται η αγωγή όταν κρίνεται αναγκαίο.

Νεοπλασίες

Σε κλινικές μελέτες, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με anakinra είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λεμφώματος από την αναμενόμενη στο γενικό πληθυσμό, το ποσοστό αυτό ήταν σε συμφωνία με τα ποσοστά που αναφέρονται γενικά για ασθενείς με ΡΑ. Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης νέων κρουσμάτων κακοήθειας ήταν η ίδια στους ασθενείς υπό anakinra και σε εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και δεν διέφερε από εκείνη του γενικού πληθυσμού.

Εγκυμοσύνη - Θηλασμός

Το anakinra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Δεδομένου ότι ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι 4 έως 6 ώρες, σε πενταπλάσιο χρόνο, δηλαδή 30 ώρες, δεν ανιχνεύονται επίπεδά του στο πλάσμα. Επομένως, σε επιθυμία τεκνοποίησης, θεωρείται ασφαλής η διακοπή του anakinra από την ασθενή για 2 μόνον ημέρες. Ιδιαίτερη προσοχή βέβαια για την εκτίμηση του παραπάνω χρόνου απαιτείται σε ασθενείς με

μειωμένη νεφρική λειτουργία, όπου η αποβολή του φαρμάκου είναι ελαττωμένη, καθώς ο νεφρός αποτελεί το κύριο όργανο αποβολής του.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anakinra.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες, ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του anakinra παρατηρήθηκε σε ποσοστό περίπου 3%. Η εμφάνισή τους, όμως, ήταν τυπικά παροδική και δεν συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εμβολιασμοί

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη (n=126), δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές στην αντίδραση των αντιτετανικών αντισωμάτων μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με anakinra και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αντιτετανικού εμβολίου.

Εμβολιασμοί με ζωντανούς μικροοργανισμούς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με anakinra.

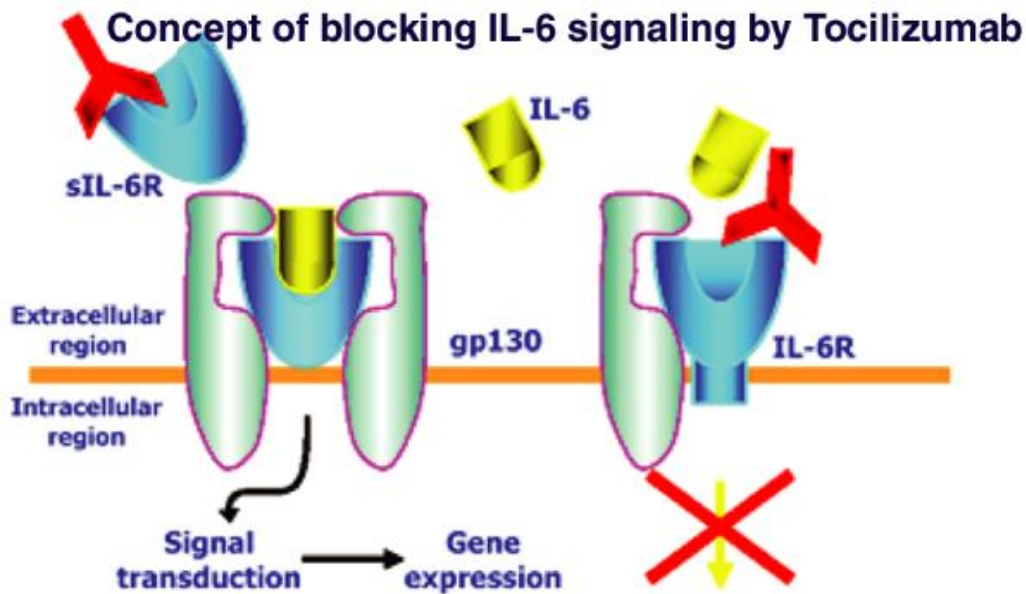
Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση

Σπάνια έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις, όπως κνιδωτικό εξάνθημα και αγγειοοίδημα.

2.4. TOCILIZUMAB

2.4.1. Δομή και μηχανισμός δράσης

Το tocilizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-6. Δεσμεύεται τόσο στο μεμβρανικό (mIL-6R) όσο και στο διαλυτό υποδοχέα (sIL-6R) της IL-6. Η IL-6 είναι φλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της PA. Η αναστολή της δράσης της με το tocilizumab έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών με PA (**Εικόνα 27**).



Εικόνα 27.

Σχηματική αναπαράσταση του tocilizumab (<http://arzneistoffe.net>).

2.4.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση

Το tocilizumab, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι προηγουμένως δεν ανταποκρίθηκαν ή δεν ανέχθηκαν τη θεραπεία, είτε με ένα ή περισσότερα DMARDs, είτε με ανταγωνιστές του TNF. Σε αυτούς τους αρρώστους, το tocilizumab μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη μεθοτρεξάτη. Το φάρμακο χορηγείται είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια ένεση. Όταν χορηγείται ενδοφλέβια, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους, μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες. Για άτομα που το σωματικό βάρος τους είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση. Όταν χορηγείται υποδόρια, η συνιστώμενη δόση είναι 162 mg μία φορά την εβδομάδα. Οι ασθενείς μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση με την προγεμισμένη σύριγγα, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν εκπαιδευθεί κατάλληλα. Το σημείο που γίνεται η ένεση πρέπει κάθε φορά να αλλάζει. Το ολοκληρωμένο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών στο οποίο αξιολογήθηκε το φάρμακο σχετικά με την αποτελεσματικότητά του, κατέδειξε ταχεία έναρξη δράσης και υψηλού βαθμού κλινική ανταπόκριση της νόσου, που βελτιωνόταν με την πάροδο του χρόνου.

2.4.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, κυρίως του αναπνευστικού συστήματος.

Η αγωγή με tocilizumab δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη. Πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του φαρμάκου σε αρρώστους με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή υποκείμενης νόσου που προδιαθέτει για λοιμώξεις (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια). Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του tocilizumab πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη. Συνιστάται επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης, δεδομένου ότι τα σημεία και συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω καταστολής της αντίδρασης οξείας φάσης. Θα πρέπει δηλαδή να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση του φαρμάκου στη CRP (ελαττωμένη παραγωγή CRP), στα ουδετερόφιλα και στα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης.

Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν από την έναρξη αγωγής με το φάρμακο. Στους αρρώστους με λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη αντιμυκοβακτηριδιακή αγωγή πριν από την έναρξη του tocilizumab (βλέπε κεφ. 1.3 – Τμήμα Β Γενικού Μέρους). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση ενδεικτικών για φυματίωση σημείων και συμπτωμάτων (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός).

Αύξηση ηπατικών ενζύμων

Το tocilizumab, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με μεθοτρεξάτη, ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση των τρανσαμινασών (AST, ALT). Επομένως, η έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία και με αυξημένες τρανσαμινάσες (AST ή ALT) πάνω από 1,5 επί της φυσιολογικής τιμής, πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Σε αρρώστους με αρχική τιμή AST ή ALT πάνω από 5 επί της φυσιολογικής τιμής, δεν συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου. Τα επίπεδα των AST και ALT πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Σε αυξήσεις της AST ή ALT πάνω από 3 έως 5 επί της φυσιολογικής τιμής, που έχουν επιβεβαιωθεί από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, η αγωγή με tocilizumab πρέπει να διακόπτεται.

Ελάττωση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετεροφίλων. Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων. Η έναρξη της θεραπείας δεν συνιστάται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων χαμηλότερο από $2 \times 10^9/l$. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων χαμηλότερο από $0,5 \times 10^9/l$.

Παρατηρήθηκαν, επίσης, μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, χωρίς όμως να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάματα. Η έναρξη αγωγής σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $100 \times 10^3/\mu l$ πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε αρρώστους με αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $50 \times 10^3/\mu l$.

Τα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια πρέπει να ελέγχονται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική.

Αύξηση λιπιδαιμικών παραμέτρων

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των ασθενών δεν υπήρξε αύξηση του αθηρωματικού δείκτη και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες. Η αξιολόγηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με tocilizumab.

Νεοπλασίες

Με βάση δεδομένα από κλινικές δοκιμές φάσης III και IV (με ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση του tocilizumab), το ποσοστό των επιβεβαιωμένων κακοηθειών ανέρχεται σε 1,26/100 ασθενο-έτη. Οι αξιολογήσεις της μακροπρόθεσμης ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εγκυμοσύνη - Θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του tocilizumab σε έγκυες γυναίκες. Μία μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυικού θανάτου σε υψηλή δόση. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Είναι άγνωστο εάν το tocilizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν επιτρέπεται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της αγωγής με το φάρμακο. Πρέπει να

σταθμίζονται το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και η αναγκαιότητα της θεραπείας για τη μητέρα.

Ανοσογονικότητα

Ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του tocilizumab παρατηρήθηκε σε ποσοστό 1,6% και, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με τέτοια αντισώματα (13%), παρουσίασε σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια από εξασθετισμένους ζώντες ιούς δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με το tocilizumab, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Συνιστάται, όλοι οι ασθενείς να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους, σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση, πριν την έναρξη της θεραπείας με tocilizumab. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας με το φάρμακο, πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες οδηγίες του εμβολιασμού σχετικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Αντιδράσεις κατά την έγχυση

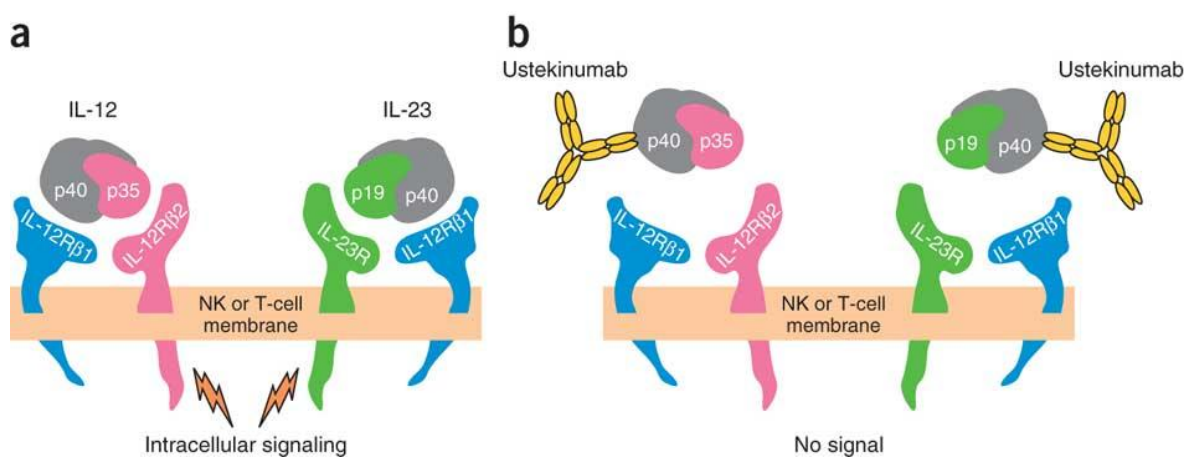
Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την έγχυση του tocilizumab, ακόμη και αναφυλαξία με θανατηφόρο έκβαση. Τέτοιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να είναι πιο έντονες και δυνητικά θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει παρόμοιες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια προηγούμενων εγχύσεων, ακόμη και αν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη θεραπεία για άμεση χρήση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης. Εάν εκδηλωθεί σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η έγχυση του φαρμάκου θα πρέπει να σταματήσει άμεσα και η θεραπεία με tocilizumab να διακοπεί οριστικά.

2.5. USTEKINUMAB

2.5.1. Δομή και μηχανισμός δράσης

Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης 1κ (IgG 1κ), που δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης και ειδικότητα στην πρωτεϊνική υπομονάδα p40 της IL-12 και της IL-23 και αναστέλλει τη βιοδραστικότητά τους (**Εικόνα 28**). Η απορρύθμιση και η παθολογική αύξηση των δύο αυτών κυτταροκινών φαίνεται να είναι το κλειδί για την παθογένεια της ψωρίασης. Οι ιντερλευκίνες IL-12 και IL-23 εκφράζονται ιδιαίτερα στις ψωριασικές πλάκες καθώς και τον

αρθρικό υμένα των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα. Η ιντερλευκίνη IL-23 έχει αποδειχτεί ότι εμπλέκεται στην πυροδότηση της φλεγμονής της ενθεσίτιδας.



Εικόνα 28.

Σχηματική αναπαράσταση του ustekinumab (<http://nature.com>).

2.5.2. Ενδείξεις - Κλινική χρήση

Το ustekinumab, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη-βιολογικό αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο (DMARD) υπήρξε ανεπαρκής. Η συνιστώμενη δοσολογία του φαρμάκου είναι μία αρχική δόση των 45 mg χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από μία δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Εναλλακτικά, μπορούν να δοθούν 90 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg. Εάν είναι δυνατόν, περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης. Σε αρρώστους που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία διάρκειας έως 28 εβδομάδων πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

2.5.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες - Προφυλάξεις

Λοιμώξεις

Το ustekinumab μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη, ενώ η χρήση του σε αρρώστους με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να γίνεται έλεγχος για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση. Απαιτείται ενημέρωση των ασθενών, ώστε να αναζητήσουν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Σε εμφάνιση σοβαρής λοίμωξης, το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται μέχρι την αποθεραπεία της.

Νεοπλασίες

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, η επίπτωση κακοηθειών δεν ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν το ustekinumab σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπρόσθετα, αυτή η επίπτωση κακοηθειών ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό.

Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όμως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, έχουν ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος.

Σοβαρές δερματοπάθειες

Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με ustekinumab. Από την άλλη μεριά, οι άρρωστοι με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους, που κάποιες φορές δεν διακρίνεται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα. Επομένως, κατά την παρακολούθηση των ασθενών, οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Σε εμφάνιση τέτοιων συμπτωμάτων, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία. Το ustekinumab θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο.

Εγκυμοσύνη - Θηλασμός

Η χρήση του ustekinumab πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οφείλουν να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά τη διακοπή της.

Είναι άγνωστο εάν το ustekinumab εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα παρουσιάζουν έκκριση του σε χαμηλά επίπεδα. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου για τα βρέφη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη

διάρκεια της θεραπείας και έως 15 εβδομάδες μετά ή εάν θα διακοπεί η αγωγή με το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του παιδιού από το θηλασμό και την αναγκαιότητα της θεραπείας για τη μητέρα.

Ανοσογονικότητα

Στις κλινικές μελέτες, λιγότερο από το 8% των ασθενών που ελάμβαναν ustekinumab ανέπτυξαν αντισώματα στο φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και των αντιδράσεων στη θέση ένεσης. Η αποτελεσματικότητα, ωστόσο, έτεινε να είναι μικρότερη σε ασθενείς που ήταν θετικοί σε αντισώματα.

Εμβολιασμοί

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ustekinumab μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανοποιημένα ή μη ζώντα εμβόλια, αλλά δεν συνιστάται να συγχρηγοούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βάκιλος των Calmette και Guérin [BCG]). Για να διενεργηθεί εμβολιασμός με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το φάρμακο πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες (μετά την τελευταία δόση) και μπορεί να ξαναρχίσει τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Η μακροχρόνια θεραπεία με ustekinumab δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο.

Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, εμφανιζόμενες σε κάποιες περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση (αναφυλαξία, αγγειοοίδημα). Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, πρέπει να δοθεί άμεσα η κατάλληλη αγωγή και να διακοπεί η θεραπεία με το ustekinumab. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν για την εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων, ακόμη και αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Ειδικό Μέρος

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων στις φλεγμονώδεις αρθροπάθειες είναι σήμερα μια καθημερινή πραγματικότητα. Τα φάρμακα αυτά πετυχαίνουν σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, όχι απλά την κλινική βελτίωση της νόσου, αλλά και την καθυστέρηση – όσο είναι δυνατόν – της εξέλιξης των δομικών βλαβών των αρθρώσεων, που κάποιες φορές επέρχονται πρώιμα και ταχέως. Είναι επομένως επιτακτική η ανάγκη για την όσο το δυνατόν καλύτερη γνώση των δυνατοτήτων αλλά και των περιορισμών που υπάρχουν κατά τη χρήση τους. Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών παραγόντων έχουν καλώς τεκμηριωθεί (όπως πχ. η ενεργοποίηση λανθάνουσας φυματίωσης), ενώ άλλες χρήζουν περαιτέρω μελετών για να επιβεβαιωθούν. Παρατηρείται επίσης ότι, στη διαθέσιμη βιβλιογραφία, σπανίζουν μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα και την επιβίωση των φαρμάκων αυτών, ιδιαίτερα τέτοιες που να εξετάζουν τη χρήση τους σε όλες τις χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες.

Σκοπός της παρούσης διατριβής ήταν να διερευνηθούν, σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, η **μακροχρόνια αποτελεσματικότητα**, η **ασφάλεια** (τοξικότητα), ο χρόνος παραμονής (**επιβίωση**), καθώς και οι **λόγοι διακοπής** της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες στις χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες.

Για τις ανάγκες αυτής της διερεύνησης, μελετήθηκαν ιατρικοί φάκελοι ασθενών, διαγνωσμένων με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ), οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με τους αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες infliximab, adalimumab και etanercept και παρακολούθηθηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία και τη Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 16 ετών, από τον Οκτώβριο του 1999 έως και το Νοέμβριο του 2015. Εξετάστηκε, τέλος, ο διαθέσιμος αλλά μικρός αριθμός ασθενών με ΡΑ που ελάμβαναν rituximab και abatacept, καθώς και ο επίσης μικρός αριθμός ασθενών με εντεροπαθητική αρθρίτιδα και αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα που ελάμβαναν infliximab.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

I. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη έλαβαν μέρος συνολικά 314 ασθενείς από τα αρχεία της κλινικής μας. Από αυτούς, 181 ασθενείς είχαν διαγνωστεί με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 65 με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 64 με ψωριασική αρθρίτιδα, ένας άρρωστος είχε εντεροπαθητική αρθρίτιδα και 3 είχαν αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα.

Οι παραπάνω ασθενείς βρισκόταν υπό θεραπεία είτε με infliximab (χορηγούμενο ενδοφλέβια σε δόση 3 mg/Kgr Σωματικού Βάρους για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και 5 mg/Kgr Σ.Β. για τις οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες, στις εβδομάδες 0, 2, 6 και κατόπιν κάθε 8 εβδομάδες), είτε με etanercept (χορηγούμενο υποδόρια σε δόση 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα), είτε με adalimumab (χορηγούμενο υποδόρια σε δόση 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα). Για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν infliximab, εάν η κλινική ανταπόκριση δεν ήταν ικανοποιητική, υπήρχε η δυνατότητα της μείωσης του μεσοδιαστήματος των εγχύσεων στις 6 ή και στις 4 εβδομάδες (διατηρώντας την ίδια δόση των 3 mg/Kgr Σ.Β.) ή της σταδιακής αύξησης της δόσης του φαρμάκου μέχρι ένα μέγιστο των 7,5 mg/Kgr Σ.Β. κάθε 8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν adalimumab και είχαν επίσης ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση υπήρχε η δυνατότητα της μείωσης του μεσοδιαστήματος χορήγησης στη μία εβδομάδα. Μικρός αριθμός ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ελάμβανε αγωγή με rituximab και abatacept.

Ταυτόχρονα οι ασθενείς ήταν δυνατόν να λαμβάνουν τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs), κορτικοστεροειδή από του στόματος, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και απλά αναλγητικά.

II. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα στους οποίους συνυπήρχαν ψωριασικές αλλοιώσεις αποκλείονταν από την ομάδα μελέτης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και θετικό ρευματοειδή παράγοντα επίσης αποκλείονταν από την ομάδα μελέτης της ψωριασικής αρθρίτιδας.

III. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Καταγράφηκαν στοιχεία σχετικά με την ηλικία, το φύλο, το ύψος και το βάρος, προκειμένου να συσχετιστούν με τα αποτελέσματα της μελέτης.

IV. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ – ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ/ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ

Τα δεδομένα σχετικά με τις παραμέτρους εκτίμησης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας συλλέγονταν σε καθορισμένα χρονικά σημεία: κατά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα, κάθε 6 μήνες κατά τα δύο πρώτα έτη παρακολούθησης και εν συνεχεία κάθε έτος, μέχρι τη συμπλήρωση μιας χρονικής περιόδου 8 ετών για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και 6 ετών για τις σπονδυλαρθροπάθειες (ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα).

Η καταγραφή των δεδομένων γινόταν αρχικά με τη συμπλήρωση εντύπου*, που δημιουργήθηκε για το σκοπό αυτό. Εν συνεχεία, όλα τα στοιχεία εισάγονταν σε ειδικά διαμορφωμένη βάση δεδομένων προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή (Microsoft Office Excel 2007).

Πιο συγκεκριμένα:

α) Κατά την έναρξη της βιολογικής θεραπείας καταγράφηκαν

- Η διάρκεια νόσου
- Η εκτίμηση του ιατρού σχετικά με το επίπεδο καταστροφής/αγκύλωσης (λιγότερο καταστροφική νόσος ή νόσος με σοβαρές διαβρώσεις/αγκυλώσεις).
- Η ύπαρξη ή μη συμπτωματολογίας φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας.
- Η ύπαρξη ή μη θετικού ρευματοειδούς παράγοντα (RF).
- Η τυχόν προηγηθείσα θεραπεία με άλλο βιολογικό παράγοντα, με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) και/ή κορτικοστεροειδή.
- Η ένδειξη για την έναρξη της βιολογικής θεραπείας.

β) Σε κάθε εκτίμηση (follow - up) του ασθενούς (ανά εξάμηνο ή έτος) καταγράφηκαν

- Η δόση του βιολογικού παράγοντα και το μεσοδιάστημα χορήγησής του.
- Η δόση των συγχρηγούμενων DMARDs και κορτικοστεροειδών, καθώς και η χορήγηση ή μη ΜΣΑΦ και απλών αναλγητικών.
- Η ύπαρξη ή μη δακτυλίτιδας σε χέρια και πόδια.
- Οι παράμετροι κλινικής και εργαστηριακής εκτίμησης, δηλαδή:
 - ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων

* Έντυπο 1 “Φόρμα Μελέτης Βιολογικών Θεραπειών”: Παράρτημα, σελ. 411

- ο αριθμός των οιδηματωδών αρθρώσεων
 - η σφαιρική εκτίμηση της νόσου από τον ασθενή
 - η σφαιρική εκτίμηση της νόσου από τον εξεταστή
 - η εκτίμηση του άλγους από τον ασθενή
 - η ένταση και διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας
 - η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ)
 - η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
 - οι ειδικοί δείκτες κλινικής ανταπόκρισης, διαφορετικοί για την κάθε νόσο (DAS 28 ΤΚΕ, DAS 28 CRP, SDAI, ACR 20, 50 και 70 και HAQ για τη ΡΑ· DAS 28 ΤΚΕ, DAS 28 CRP, SDAI, τροποποιημένο ACR 20, 50 και 70, PsARC και PASI για την ΨΑ· BASDAI, BASFI και ASAS για την ΑΣ).
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων) και άλλα συμβάματα που πιθανώς σχετίζονταν αιτιολογικά με τη βιολογική θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονταν ξεχωριστά για κάθε οργανικό σύστημα (πχ. καρδιαγγειακές διαταραχές, διαταραχές του νευρικού συστήματος κ.α.), ενώ για την κάθε μία από αυτές αναφέρονταν η σοβαρότητά της, η ανάγκη ή όχι νοσηλείας, η έκβαση, καθώς και η αιτιολογική και χρονική συσχέτισή της με τη βιολογική θεραπεία.
 - Οι διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων, όπως αιματολογικών (πχ. αναιμία, λευκοπενία, αύξηση ηπατικών ενζύμων, θετικοποίηση αντιπυρηνικών αντισωμάτων [ANA] και/ή αντισωμάτων κατά διπλής έλικας του DNA [anti-ds DNA] κ.α.), καθώς και άλλων εργαστηριακών ευρημάτων (θετικοποίηση mantoux, ευρήματα σε υπερηχογράφημα καρδιάς, ευρήματα σε ηλεκτρομυογράφημα κ.α.).
 - Η διάγνωση νέας νόσου και η τυχόν συσχέτισή της με την κύρια θεραπεία (βιολογικό παράγοντα).
 - Οι χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Η τυχόν διακοπή ή αλλαγή του βιολογικού παράγοντα σε άλλο βιολογικό παράγοντα, καθώς και οι λόγοι διακοπής ή αλλαγής.

Με βάση όλα τα παραπάνω μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα, η τοξικότητα και η επιβίωση της κάθε βιολογικής θεραπείας, και πιο συγκεκριμένα:

Μελέτη αποτελεσματικότητας στη μονάδα του χρόνου

Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα:

Μελετήθηκε το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με το δείκτη ενεργότητας DAS 28 CRP*. Η παραπάνω εκτίμηση αποτελούσε και τον κύριο τελικό στόχο της μελέτης των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της κάθε βιολογικής θεραπείας. Δευτερεύοντες τελικοί στόχοι ήταν η εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια βελτίωσης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology [ACR] criteria) κατά βελτίωση 20%, 50% και 70% (δηλαδή ACR 20, 50 και 70 αντίστοιχα)*, του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν ύφεση της νόσου σύμφωνα με το SDAI (SDAI \leq 3,3)* και η διακύμανση στο χρόνο για τις τιμές των TKE, CRP, DAS 28 TKE, DAS 28 CRP και SDAI.

Για την **ψωριασική αρθρίτιδα**:

Ως κύριος τελικός στόχος ορίστηκε η εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που πέτυχαν να πληρούν τα κριτήρια κλινικής βελτίωσης PsARC**. Ως δευτερεύοντες τελικοί στόχοι ορίστηκαν η εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με το δείκτη ενεργότητας DAS 28 CRP, του ποσοστού των ασθενών που πληρούσαν τα – τροποποιημένα για την ΨΑ – κριτήρια βελτίωσης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology [ACR] criteria) κατά βελτίωση 20%, 50% και 70% (δηλαδή ACR 20, 50 και 70 αντίστοιχα)** και η διακύμανση στο χρόνο για τις τιμές των TKE, CRP, DAS 28 TKE, DAS 28 CRP και SDAI.

Για την **αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα**:

Ως κύριος τελικός στόχος ορίστηκε η εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με βάση το δείκτη BASDAI***. Η ανωτέρω ανταπόκριση ορίζεται ως ελάττωση του BASDAI τουλάχιστον κατά 50% ή κατά 2 απόλυτες μονάδες (σε κλίμακα 0 έως 10). Ως δευτερεύοντες τελικοί στόχοι ορίστηκαν η εκτίμηση του ποσοστού των ασθενών με μη ενεργό νόσο σύμφωνα με το δείκτη BASDAI*** (BASDAI < 4 : μη ενεργός νόσος [σε κλίμακα 0 έως 10]) και η διακύμανση στο χρόνο για τις τιμές των TKE, CRP και BASDAI.

Μελέτη ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπολογίστηκε η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων) για κάθε μία πάθηση και σε κάθε αγωγή ξεχωριστά. Παράλληλα, διερευνήθηκαν πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων (φύλο, λήψη μεθοτρεξάτης, λήψη στεροειδών), καθώς και για την εμφάνιση λοιμώξεων (φύλο, ηλικία, λήψη μεθοτρεξάτης, λήψη στεροειδών, διάρκεια και βαρύτητα νόσου).

* Κεφάλαιο 1.7 Τμήματος Α Γενικού Μέρους

** Κεφάλαιο 2.4.5 Τμήματος Α Γενικού Μέρους

*** Κεφάλαιο 2.3.6 Τμήματος Α Γενικού Μέρους

Μελέτη επιβίωσης βιολογικών παραγόντων

Ερευνήθηκε και για τα τρία νοσήματα (ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ) το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη θεραπεία μέχρι και το τέλος της μελέτης (ποσοστά και καμπύλες επιβίωσης των φαρμάκων), οι συχνότεροι λόγοι διακοπής ή αλλαγής του βιολογικού παράγοντα, καθώς και τα ποσοστά και οι αιτίες θανάτου. Μελετήθηκαν, τέλος, πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες διακοπής των βιολογικών θεραπειών (φύλο, ηλικία, συγχορήγηση μεθοτρεξάτης, λήψη στεροειδών, αποτυχία σε προηγούμενα DMARDs, διάρκεια και βαρύτητα νόσου κ.α.).

V. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Κατά την περιγραφή του δείγματος χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά για την έκφραση των κατηγορικών καταγραφών όπως το φύλο, το είδος πάθησης και το είδος αγωγής, ενώ η γραφική απόδοση έγινε με τη βοήθεια κατάλληλων ραβδογραμμάτων. Για την περιγραφή των καταγραφών σε συνεχή κλίμακα, όπως η ηλικία και η διάρκεια νόσου, χρησιμοποιήθηκαν μέτρα κεντρικής θέσης και διασποράς, όπως η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση και η διασπορά των τιμών αποδόθηκε από ιστογράμματα.

Η εξέλιξη των τιμών στο βάθος του χρόνου καθ'όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών πραγματοποιήθηκε με χρήση μικτών γραμμικών μοντέλων για όλες τις συνεχείς εκβάσεις αποτελεσματικότητας όπως οι ΤΚΕ, CRP, DAS28 ΤΚΕ, DAS28 CRP, SDAI και οι στατιστικές συγκρίσεις έγιναν με το κριτήριο Tukey's HSD. Παράλληλα έγινε καταγραφή της ανταπόκρισης με βάση τους δείκτες DAS28 CRP, PsARC και BASDAI και της ύφεσης με βάση το δείκτη SDAI με χρήση ποσοστών και παρουσίαση συγκριτικού ραβδογράμματος ποσοστών.

Η παρακολούθηση των δεικτών έγινε ανά πάθηση, ενώ με ανάλογα μοντέλα έγινε και σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών αγωγών, σε συγκεκριμένο όμως χρονικό διάστημα, λόγω περιορισμών στο μέγεθος του δείγματος ανά χρονική στιγμή. Η ανταπόκριση με βάση το δείκτη ACR έγινε με παρουσίαση των αντίστοιχων ποσοστών και γραφημάτων εξέλιξης τιμών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εκφράστηκαν με πλήθη και ποσοστά όπως επίσης και η σοβαρότητά τους, ενώ έγινε και αναλυτική περιγραφή των ποιοτικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που αποτελούσαν και το μεγαλύτερο πληθυσμό και τα δεδομένα επέτρεπαν όχι μόνο περιγραφική αλλά και στατιστική

επεξεργασία, έγινε στατιστική σύγκριση μεταξύ των ποσοστών εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών του κάθε φαρμάκου.

Για τις αλλεργικές αντιδράσεις και τις λοιμώξεις πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις με τη βοήθεια του ελέγχου Pearson Chi Square με πρόθεση τη δημιουργία μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης με προγνωστική αξία. Παρόλα αυτά, η συμπερασματολογία έμεινε στους αρχικούς πρωτογενείς ελέγχους, λόγω του μικρού αριθμού στατιστικά σημαντικών ευρημάτων.

Για την επιβίωση των φαρμάκων χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα ανάλυσης επιβίωσης Cox μετά από τους πρωτογενείς ελέγχους Log rank για την ανίχνευση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων. Η γραφική απόδοση έγινε με καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier.

Ακολούθησε τέλος ποιοτική περιγραφή των ασθενών που έλαβαν άλλη βιολογική θεραπεία (εκτός από τα φάρμακα infliximab, adalimumab και etanercept) ή είχαν διαγνωσθεί με άλλο νόσημα (εκτός από ΡΑ, ΨΑ ή ΑΣ).

Σε όλες τις περιπτώσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0.05. Για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας και τις σχετικές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό STATISTICA v12.0, ενώ για την ανάλυση επιβίωσης το λογισμικό SPSS v21.0. Σε ορισμένες περιπτώσεις η γραφική απόδοση έγινε με τη βοήθεια του Microsoft Excel 2007.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Η στατιστική ανάλυση έγινε επί του δείγματος 307 ασθενών με ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ που βρισκόταν υπό θεραπεία με infliximab, adalimumab ή etanercept. Εξαιρέθηκαν δηλαδή από το συνολικό δείγμα των 314 ασθενών οι 7 ασθενείς με άλλο νόσημα ή άλλη βιολογική αγωγή (συγκεκριμένα εξαιρέθηκαν: 3 ασθενείς με αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα, 1 με εντεροπαθητική αρθρίτιδα, 2 με ΡΑ που ελάμβαναν rituximab και 1 με ΡΑ που ελάμβανε abatacept).* Έτσι, ο αριθμός των ασθενών για κάθε μία από τις τρεις παθήσεις στο δείγμα των 307 φαίνεται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15. Πλήθη και συχνότητες ανά νόσημα για το δείγμα των 307 ασθενών

	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	178	58,0%	58,0%	58,0%
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	65	21,2%	21,2%	79,2%
Ψωριασική αρθρίτιδα	64	20,8%	20,8%	100,0%
Σύνολο	307	100,0%	100,0%	

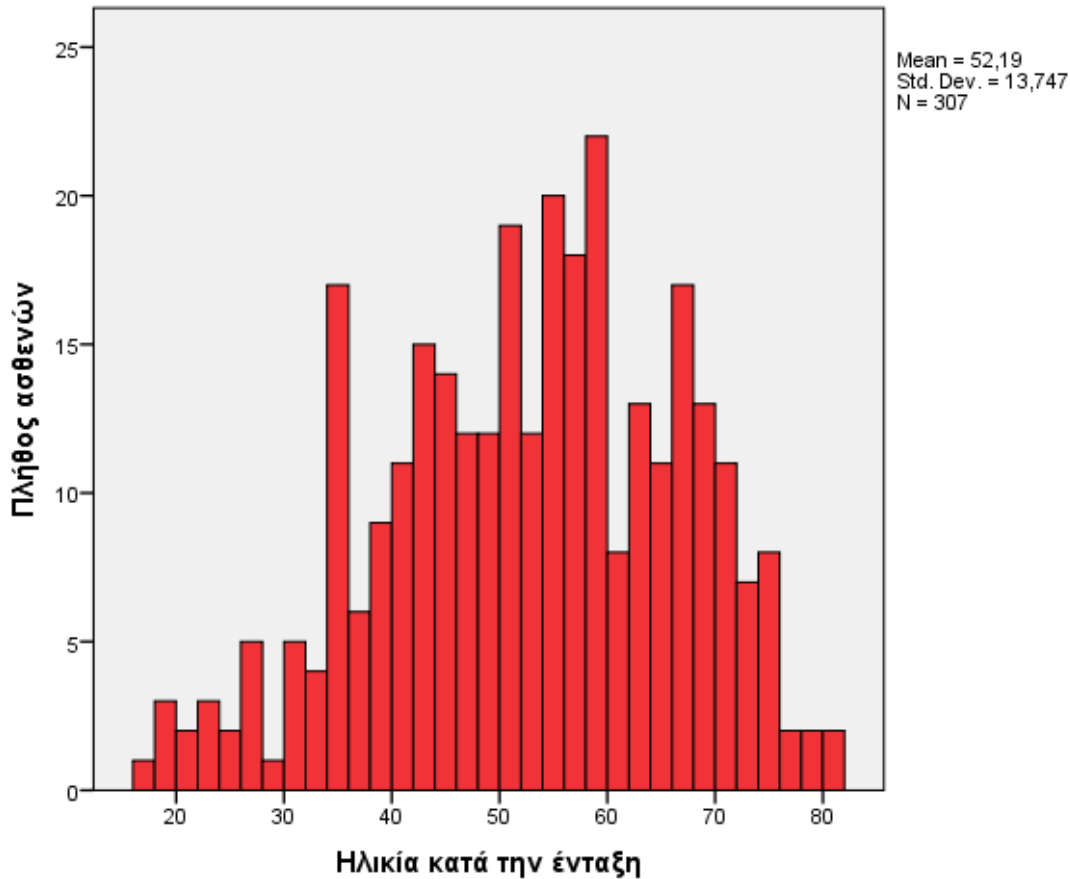
Το δείγμα των 307 ασθενών περιλαμβάνει 125 (40,7%) άνδρες και 182 (59,3%) γυναίκες, με μέση ηλικία 47,39 έτη και 55,49 έτη αντίστοιχα (Πίνακας 16).

Πίνακας 16. Χαρακτηριστικά φύλου και ηλικίας κατά την έναρξη

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
Ηλικία κατά την έναρξη	Άνδρας	47,39	13,99	125
	Γυναίκα	55,49	12,58	182
	Σύνολο	52,19	13,74	307

Η κατανομή των ηλικιών των ασθενών στο Γράφημα 1 δείχνει ότι καταγράφηκε ένα αρκετά μεγάλο εύρος με περισσότερους ασθενείς μεταξύ 45 και 65 ετών περίπου.

* Για τους 7 παραπάνω ασθενείς που εξαιρέθηκαν γίνεται περιγραφή στο τέλος του κεφαλαίου.



Γράφημα 1

Οι ασθενείς παρακολουθούνται, ανάλογα με την πάθησή τους, για 8 χρόνια στην περίπτωση της ΡΑ και για 6 χρόνια για τις διαγνώσεις ΨΑ και ΑΣ. Καταγράφηκαν περισσότεροι ασθενείς με ΡΑ (58%) και σε περίπου ίσο ποσοστό (20%) ασθενείς με ΨΑ και ΑΣ (Πίνακας 15).

Η μέση ηλικία ανά φύλο και οι αντίστοιχες συχνότητες καταγραφής, ξεχωριστά για κάθε νόσημα, εμφανίζονται στον Πίνακα 17. Σημειώνεται ότι με ΑΣ διαγνώστηκαν μόνον 9 γυναίκες και επομένως τα συμπεράσματα που θα προκύψουν για τη συγκεκριμένη νόσο ουσιαστικά θα αφορούν τον ανδρικό πληθυσμό.

Πίνακας 17. Χαρακτηριστικά φύλου και ηλικίας των ασθενών ανά πάθηση

			Ηλικία κατά την έναρξη			
			Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος	
Νόσημα	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Φύλο	Άνδρας	52	15	31
			Γυναίκα	57	12	147
	Ψωριασική αρθρίτιδα	Φύλο	Άνδρας	48	13	38
			Γυναίκα	52	13	26
	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	Φύλο	Άνδρας	44	14	56
			Γυναίκα	47	7	9
	Σύνολο	Φύλο	Άνδρας	47	14	125
			Γυναίκα	55	13	182

Στον Πίνακα 18 φαίνεται το πλήθος των ασθενών για κάθε νόσημα στα συγκεκριμένα χρονικά σημεία παρακολούθησης (follow-up). Παρατηρούμε ότι στην έναρξη της παρακολούθησης περισσότεροι είναι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (178), ενώ οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι περίπου ίσοι (64 και 65 αντίστοιχα). Με την πάροδο του χρόνου το πλήθος των ασθενών μειώνεται και μετά από 7 έτη έχουν παραμείνει 57 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 2 με ψωριασική αρθρίτιδα και 1 με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

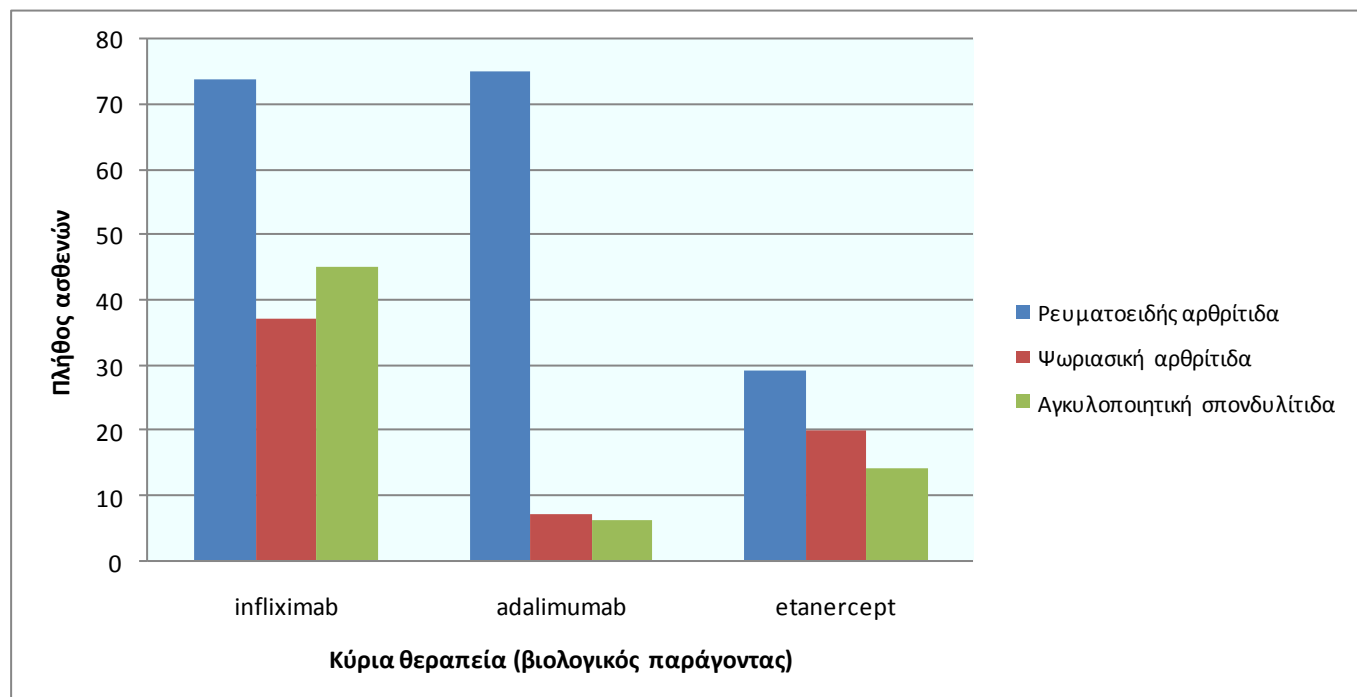
Πίνακας 18. Πλήθος ασθενών ανά νόσημα για κάθε χρονική περίοδο

	Νόσημα			
	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Ψωριασική αρθρίτιδα	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	Σύνολο
	Πλήθος	Πλήθος	Πλήθος	Πλήθος
Στην έναρξη	178	64	65	307
6 μήνες μετά	165	62	58	285
12 μήνες μετά	141	55	49	245
18 μήνες μετά	119	47	48	214
24 μήνες μετά	110	44	47	201
3 έτη μετά	90	39	40	169
4 έτη μετά	74	31	37	142
5 έτη μετά	65	28	30	123
6 έτη μετά	63	25	30	118
7 έτη μετά	57	2	1	60
8 έτη μετά	50	0	0	50

Στους ασθενείς που καταγράφηκαν έγινε χορήγηση των βιολογικών παραγόντων όπως αυτοί παρουσιάζονται ανά πάθηση στον Πίνακα 19 και στο αντίστοιχο Γράφημα 2. Στην πλειοψηφία των ασθενών με ΨΑ και ΑΣ χορηγήθηκε infliximab.

Πίνακας 19. Κατανομή της κύριας θεραπείας ανά νόσημα

		Νόσημα			Σύνολο
		Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Ψωριασική αρθρίτιδα	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab	74	37	45	156
	adalimumab	75	7	6	88
	etanercept	29	20	14	63
Σύνολο		178	64	65	307



Γράφημα 2

Στους Πίνακες 20 έως και 26 φαίνονται τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών κάθε πάθησης κατά την ένταξη, καθώς και το ποσοστό των ασθενών που απέτυχαν σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα.

Πίνακας 20. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με PA

	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
DAS28 CRP (1 ^ο follow up)	5,10	1,03	175
DAS28 ΤΚΕ (1 ^ο follow up)	3,92	1,00	132
Αρθρώσεις με ευαισθησία στην αρχή (1 ^ο follow up)	9,13	5,78	175
Αρθρώσεις με οίδημα στην αρχή (1 ^ο follow up)	3,58	3,65	175
Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	14,07	8,52	178
ΤΚΕ (1 ^ο follow up)	45,37	24,33	174
CRP (1 ^ο follow up)	20,89	22,46	155

Πίνακας 21. Ποσοστό ασθενών με θετικό RF στη PA

RF	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό
ΝΑΙ	112	63,8%
ΟΧΙ	64	36,2%
Σύνολο	176	100%

Πίνακας 22. Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενους βιολογικούς παράγοντες για τους ασθενείς με PA

	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό
Ναι	41	23,0%
Όχι	137	77,0%
Σύνολο	178	100,0%

Πίνακας 23. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με ΨΑ

	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
DAS28 CRP (1 ^ο follow up)	4,56	1,28	64
DAS28 TKE (1 ^ο follow up)	3,46	1,31	48
Αρθρώσεις με ευαισθησία στην αρχή (1 ^ο follow up)	7,58	6,63	64
Αρθρώσεις με οίδημα στην αρχή (1 ^ο follow up)	3,09	3,85	64
Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	11,11	7,33	63
TKE (1 ^ο follow up)	34,23	20,40	60
CRP (1 ^ο follow up)	16,31	18,21	56

Πίνακας 24. Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενους βιολογικούς παράγοντες για τους ασθενείς με ΨΑ

	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό
Ναι	9	14,1%
Όχι	55	85,9%
Σύνολο	64	100,0%

Πίνακας 25. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ασθενών με ΑΣ

	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	13,00	10,66	65
TKE (1 ^ο follow up)	28,32	23,36	59
CRP (1 ^ο follow up)	16,90	19,85	54
BASDAI (1 ^ο follow up)	5,19	2,19	38

Πίνακας 26. Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενους βιολογικούς παράγοντες για τους ασθενείς με ΑΣ

	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό
Ναι	10	15,4%
Όχι	55	84,6%
Σύνολο	65	100,0%

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς και στα τρία νοσήματα είχαν κατά μέσο όρο ενεργό νόσο, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από τους δείκτες ενεργότητας νόσου (DAS28 ΤΚΕ, DAS28 CRP, BASDAI), τον αριθμό των ευαίσθητων και οιδηματωδών αρθρώσεων και τους δείκτες οξείας φάσης (ΤΚΕ και CRP) κατά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα.

Στο “Παράρτημα” (Πίνακες 1 έως και 8) φαίνονται τα ποσοστά προηγηθείσας λήψης DMARDs και στεροειδών για τους ασθενείς με ΡΑ και ΨΑ, τα ποσοστά φύλου ανά βιολογική θεραπεία και νόσημα, καθώς και η χρονική διάρκεια νόσου και η ηλικία κατά την ένταξη επίσης ανά βιολογική θεραπεία και νόσημα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η αποτελεσματικότητα της αγωγής στην πάροδο του χρόνου εξετάζεται μέσα από την παρατήρηση των τιμών των δεικτών:

- TKE
- CRP
- DAS 28 CRP
- DAS 28 TKE
- SDAI
- PSARK
- ACR
- BASDAI

Οι δείκτες εξετάζονται τόσο για το σύνολο των ασθενών κάθε νοσήματος (ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ) όσο και ξεχωριστά για κάθε βιολογικό φάρμακο σε κάθε νόσημα. Για τις μετρήσεις που εκφράζονται σε συνεχή κλίμακα, όπως η TKE, CRP, DAS28 CRP, DAS28 TKE και SDAI χρησιμοποιήθηκαν μικτά γραμμικά μοντέλα καθώς, όπως φαίνεται στον Πίνακα 27 αλλά και στους πίνακες που θα ακολουθήσουν και αφορούν τις υπόλοιπες μετρήσεις, ο αριθμός των ασθενών που καταγράφονταν ανά χρονική στιγμή δεν είναι σταθερός.

I. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Διακύμανση των τιμών στο χρόνο

- **Αποτελεσματικότητα με βάση την TKE για τους ασθενείς με ΡΑ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΡΑ με βάση την TKE εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 28, ενώ στον Πίνακα 27 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή. Αν και υπήρχε παρακολούθηση των ασθενών, οι μετρήσεις της TKE δεν είχαν καταγραφεί σε όλα τα χρονικά σημεία εξέτασης (Follow-up).

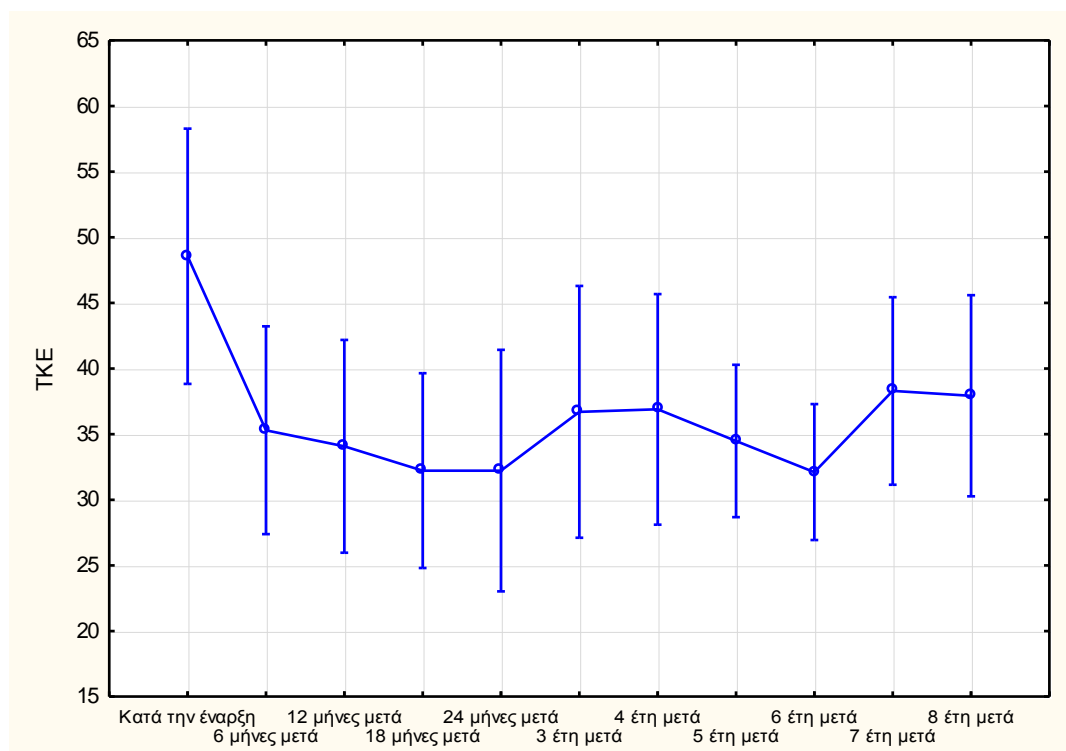
Πίνακας 27. Πλήθη ασθενών με RA που καταγράφηκαν με τιμή ΤΚΕ ανά χρονική στιγμή

ΤΚΕ	Πλήθος
Κατά την έναρξη	174
6 μήνες μετά	161
12 μήνες μετά	132
18 μήνες μετά	115
24 μήνες μετά	105
3 έτη μετά	83
4 έτη μετά	72
5 έτη μετά	61
6 έτη μετά	58
7 έτη μετά	44
8 έτη μετά	52

Από τον Πίνακα 28, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 3 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σημαντική μείωση των τιμών της ΤΚΕ εντός του πρώτου εξαμήνου ($p=0,021$). Η μείωση σχετικά με τις αρχικές τιμές (48,556) διατηρείται μέχρι και 6 έτη μετά την έναρξη, ενώ στον 7ο και 8ο χρόνο η ΤΚΕ φαίνεται να πλησιάζει τα αρχικά επίπεδα. Μια μικρή άνοδος των τιμών παρατηρείται στον 3ο και 4ο χρόνο μετά την έναρξη, που δείχνει ότι η μείωση συγκριτικά με την αρχική τιμή δεν είναι στατιστικά σημαντική, όμως τα p -values που είναι αντίστοιχα 0,068 και 0,078 είναι οριακά μεγαλύτερα του 0,05.

Πίνακας 28. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών ΤΚΕ μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

ΤΚΕ	Κατά την έναρξη 48,556	6 μήνες μετά 35,296	12 μήνες μετά 34,074	18 μήνες μετά 32,222	24 μήνες μετά 32,222	3 έτη μετά 36,704	4 έτη μετά 36,889	5 έτη μετά 34,481	6 έτη μετά 32,111	7 έτη μετά 38,296	8 έτη μετά 37,926
Κατά την έναρξη		0,021	0,007	0,001	0,001	0,068	0,078	0,010	0,001	0,201	0,160
6 μήνες μετά	0,021		1,000	0,999	0,999	1,000	1,000	1,000	0,999	0,999	1,000
12 μήνες μετά	0,007	1,000		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,990	0,995
18 μήνες μετά	0,001	0,999	1,000		1,000	0,985	0,980	1,000	1,000	0,884	0,921
24 μήνες μετά	0,001	0,999	1,000	1,000		0,985	0,980	1,000	1,000	0,884	0,921
3 έτη μετά	0,068	1,000	1,000	0,985	0,985		1,000	1,000	0,982	1,000	1,000
4 έτη μετά	0,078	1,000	1,000	0,980	0,980	1,000		1,000	0,976	1,000	1,000
5 έτη μετά	0,010	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	0,996	0,998
6 έτη μετά	0,001	0,999	1,000	1,000	1,000	0,982	0,976	1,000		0,872	0,911
7 έτη μετά	0,201	0,999	0,990	0,884	0,884	1,000	1,000	0,996	0,872		1,000
8 έτη μετά	0,160	1,000	0,995	0,921	0,921	1,000	1,000	0,998	0,911	1,000	



Γράφημα 3. Η εξέλιξη τιμών της ΤΚΕ για τους ασθενείς με PA

- **Αποτελεσματικότητα με βάση τη CRP για τους ασθενείς με PA**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με PA με βάση τη CRP εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 30, ενώ στον Πίνακα 29 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή. Το πλήθος των τιμών δεν είναι κοινό με αυτό της ΤΚΕ ανά χρονική στιγμή.

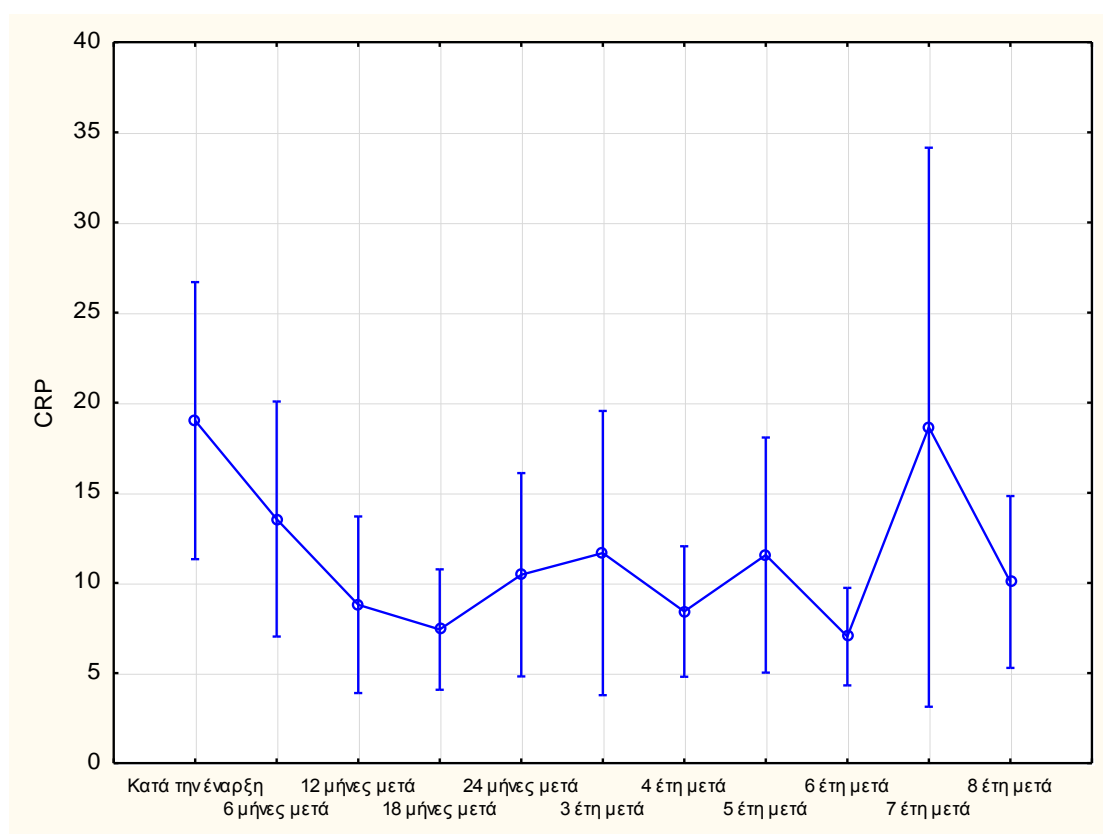
Πίνακας 29. Πλήθη ασθενών με PA που καταγράφηκαν με τιμή CRP ανά χρονική στιγμή

CRP	Πλήθος
Κατά την έναρξη	155
6 μήνες μετά	143
12 μήνες μετά	121
18 μήνες μετά	99
24 μήνες μετά	94
3 έτη μετά	79
4 έτη μετά	69
5 έτη μετά	55
6 έτη μετά	52
7 έτη μετά	42
8 έτη μετά	46

Από τον Πίνακα 30, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 4 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σταδιακή μείωση των τιμών της CRP η οποία όμως σε κανένα σημείο της παρακολούθησης δεν είναι στατιστικά σημαντική, με p-values που δεν είναι μικρότερα από 0,14. Στα 7 έτη παρατηρείται ότι οι τιμές ανέρχονται περίπου στα ίδια επίπεδα με τα αρχικά.

Πίνακας 30. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών CRP μεταξύ των χρονικών στιγμών. Στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε.

CRP	Κατά την έναρξη 19,004	6 μήνες μετά 13,546	12 μήνες μετά 8,791	18 μήνες μετά 7,416	24 μήνες μετά 10,458	3 έτη μετά 11,66	4 έτη μετά 8,416	5 έτη με τά 11,548	6 έτη μετά 7,024	7 έτη μετά 18,63	8 έτη μετά 10,05
Κατά την έναρξη		0,970	0,351	0,178	0,629	0,813	0,296	0,798	0,142	1,000	0,559
6 μήνες μετ	0,970		0,989	0,934	1,000	1,000	0,981	1,000	0,903	0,982	0,999
12 μήνες μετ	0,351	0,989		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,408	1,000
18 μήνες μετ	0,178	0,934	1,000		1,000	0,999	1,000	0,996	1,000	0,217	1,000
24 μήνες μετ	0,629	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000	0,999	0,690	1,000
3 έτη μετά	0,813	1,000	1,000	0,999	1,000		1,000	1,000	0,991	0,858	1,000
4 έτη μετά	0,296	0,981	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000	0,349	1,000
5 έτη μετά	0,798	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000		0,993	0,845	1,000
6 έτη μετά	0,142	0,903	1,000	1,000	0,999	0,991	1,000	0,993		0,175	1,000
7 έτη μετά	1,000	0,982	0,408	0,217	0,690	0,858	0,349	0,845	0,175		0,622
8 έτη μετά	0,559	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,622	



Γράφημα 4. Η εξέλιξη τιμών της CRP για τους ασθενείς με PA

- **Αποτελεσματικότητα με βάση το DAS 28 CRP για τους ασθενείς με PA**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με PA με βάση το δείκτη DAS 28 CRP εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 32, ενώ στον Πίνακα 31 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

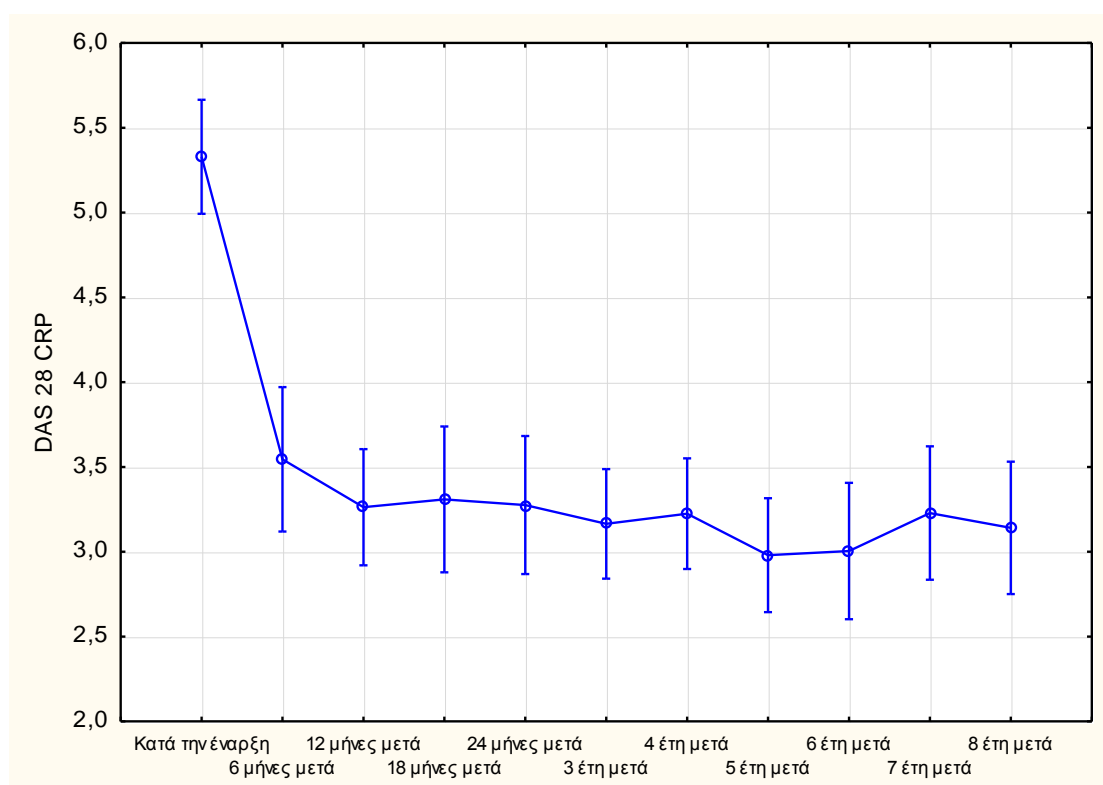
Πίνακας 31. Πλήθη ασθενών με PA που καταγράφηκαν με τιμή DAS 28 CRP ανά χρονική στιγμή

DAS 28 CRP	Πλήθος
Κατά την έναρξη	175
6 μήνες μετά	164
12 μήνες μετά	139
18 μήνες μετά	117
24 μήνες μετά	109
3 έτη μετά	88
4 έτη μετά	73
5 έτη μετά	64
6 έτη μετά	60
7 έτη μετά	48
8 έτη μετά	54

Από τον Πίνακα 32, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 5 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σημαντική μείωση των τιμών του DAS 28 CRP εντός του πρώτου εξαμήνου ($p < 0,001$). Η μείωση σχετικά με τις αρχικές τιμές (5,328) διατηρείται μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (8 έτη μετά την έναρξη) και σε όλες τις περιπτώσεις είναι στατιστικά σημαντική με πολύ χαμηλά p -values ($< 0,001$). Δεν καταγράφονται διαφορές μεταξύ των υπολοίπων χρονικών στιγμών.

Πίνακας 32. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών DAS 28 CRP μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

DASCRP	Κατά την έναρξη 5.328	6 μήνες μετά 3.545	12 μήνες μετά 3.262	18 μήνες μετά 3.309	24 μήνες μετά 3.275	3 έτη μετά 3.164	4 έτη μετά 3.224	5 έτη μετά 2.980	6 έτη μετά 3.004	7 έτη μετά 3.228	8 έτη μετά 3.141
Κατά την έναρξη		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
6 μήνες μετά	0,000		0,937	0,982	0,953	0,684	0,864	0,125	0,170	0,873	0,599
12 μήνες μετά	0,000	0,937		1,000	1,000	1,000	1,000	0,937	0,965	1,000	1,000
18 μήνες μετά	0,000	0,982	1,000		1,000	1,000	1,000	0,844	0,899	1,000	0,999
24 μήνες μετά	0,000	0,953	1,000	1,000		1,000	1,000	0,916	0,951	1,000	1,000
3 έτη μετά	0,000	0,684	1,000	1,000	1,000		1,000	0,997	0,999	1,000	1,000
4 έτη μετά	0,000	0,864	1,000	1,000	1,000	1,000		0,976	0,989	1,000	1,000
5 έτη μετά	0,000	0,125	0,937	0,844	0,916	0,997	0,976		1,000	0,974	0,999
6 έτη μετά	0,000	0,170	0,965	0,899	0,951	0,999	0,989	1,000		0,988	1,000
7 έτη μετά	0,000	0,873	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,974	0,988		1,000
8 έτη μετά	0,000	0,599	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	



Γράφημα 5. Η εξέλιξη τιμών της DAS 28 CRP για τους ασθενείς με RA

- **Αποτελεσματικότητα με βάση το DAS 28 TKE για τους ασθενείς με PA**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με PA με βάση το δείκτη DAS 28 TKE εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 34, ενώ στον Πίνακα 33 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

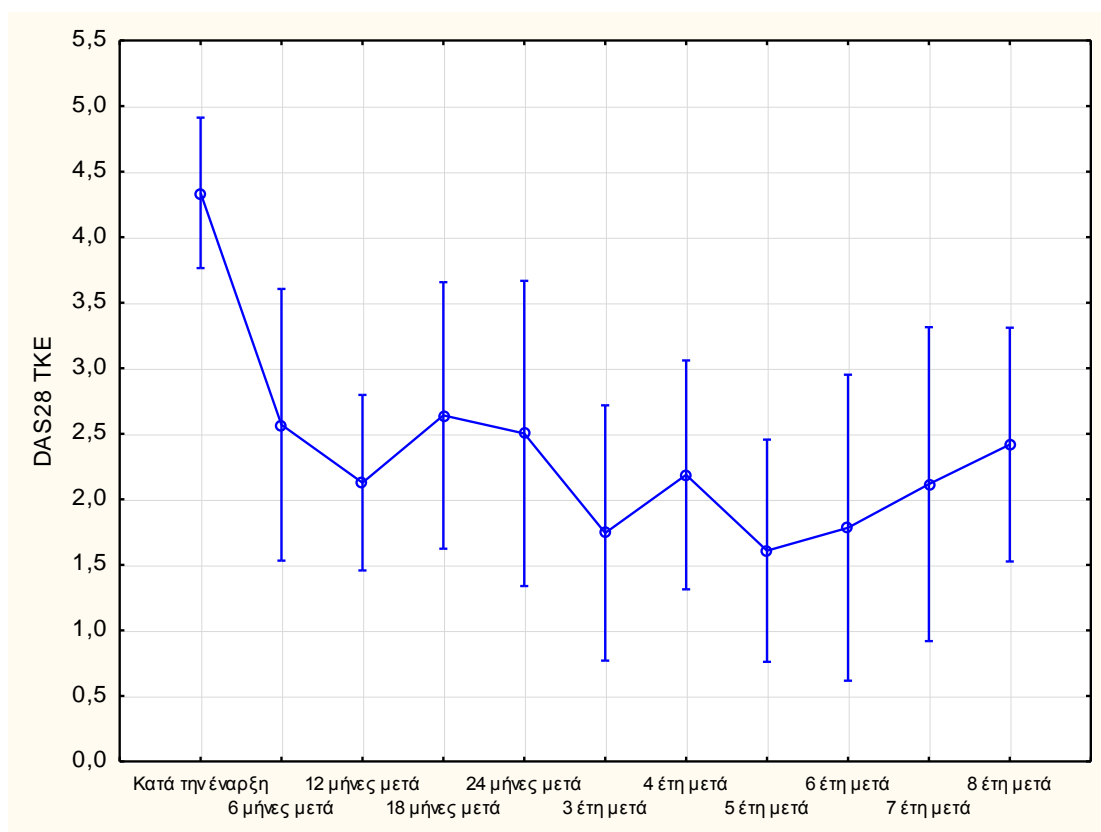
Πίνακας 33. Πλήθη ασθενών με PA που καταγράφηκαν με τιμή DAS 28 TKE ανά χρονική στιγμή

DAS 28 TKE	Πλήθος
Κατά την έναρξη	132
6 μήνες μετά	97
12 μήνες μετά	79
18 μήνες μετά	61
24 μήνες μετά	73
3 έτη μετά	61
4 έτη μετά	52
5 έτη μετά	49
6 έτη μετά	49
7 έτη μετά	38
8 έτη μετά	40

Από τον Πίνακα 34, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 6 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σημαντική μείωση των τιμών της DAS 28 TKE εντός του πρώτου εξαμήνου ($p < 0,001$). Και στην περίπτωση της DAS 28 TKE, όπως και στην περίπτωση της DAS 28 CRP, η μείωση σχετικά με τις αρχικές τιμές (4,337) διατηρείται μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (8 έτη μετά την έναρξη), με πολύ χαμηλά p -values στις περισσότερες συγκρίσεις.

Πίνακας 34. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών DAS 28 TKE μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

DASTKE 28	Κατά την έναρξη 4,337	6 μήνες μετά 2,568	12 μήνες μετά 2,126	18 μήνες μετά 2,640	24 μήνες μετά 2,502	3 έτη μετά 1,743	4 έτη μετά 2,186	5 έτη μετά 1,607	6 έτη μετά 1,783	7 έτη μετά 2,115	8 έτη μετά 2,417
Κατά την έναρξη		0,002	0,000	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
6 μήνες μετ	0,002		0,992	1,000	1,000	0,648	0,997	0,424	0,712	0,990	1,000
12 μήνες μετ	0,000	0,992		0,975	0,998	0,997	1,000	0,973	0,999	1,000	1,000
18 μήνες μετ	0,004	1,000	0,975		1,000	0,529	0,990	0,318	0,596	0,971	1,000
24 μήνες μετ	0,001	1,000	0,998	1,000		0,752	1,000	0,533	0,808	0,997	1,000
3 έτη μετά	0,000	0,648	0,997	0,529	0,752		0,992	1,000	1,000	0,998	0,862
4 έτη μετά	0,000	0,997	1,000	0,990	1,000	0,992		0,944	0,996	1,000	1,000
5 έτη μετά	0,000	0,424	0,973	0,318	0,533	1,000	0,944		1,000	0,977	0,673
6 έτη μετά	0,000	0,712	0,999	0,596	0,808	1,000	0,996	1,000		0,999	0,902
7 έτη μετά	0,000	0,990	1,000	0,971	0,997	0,998	1,000	0,977	0,999		1,000
8 έτη μετά	0,001	1,000	1,000	1,000	1,000	0,862	1,000	0,673	0,902	1,000	



Γράφημα 6. Η εξέλιξη τιμών του DAS 28 TKE για τους ασθενείς με RA

- **Αποτελεσματικότητα με βάση το SDAI για τους ασθενείς με PA**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με PA με βάση το δείκτη SDAI εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 36, ενώ στον Πίνακα 35 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

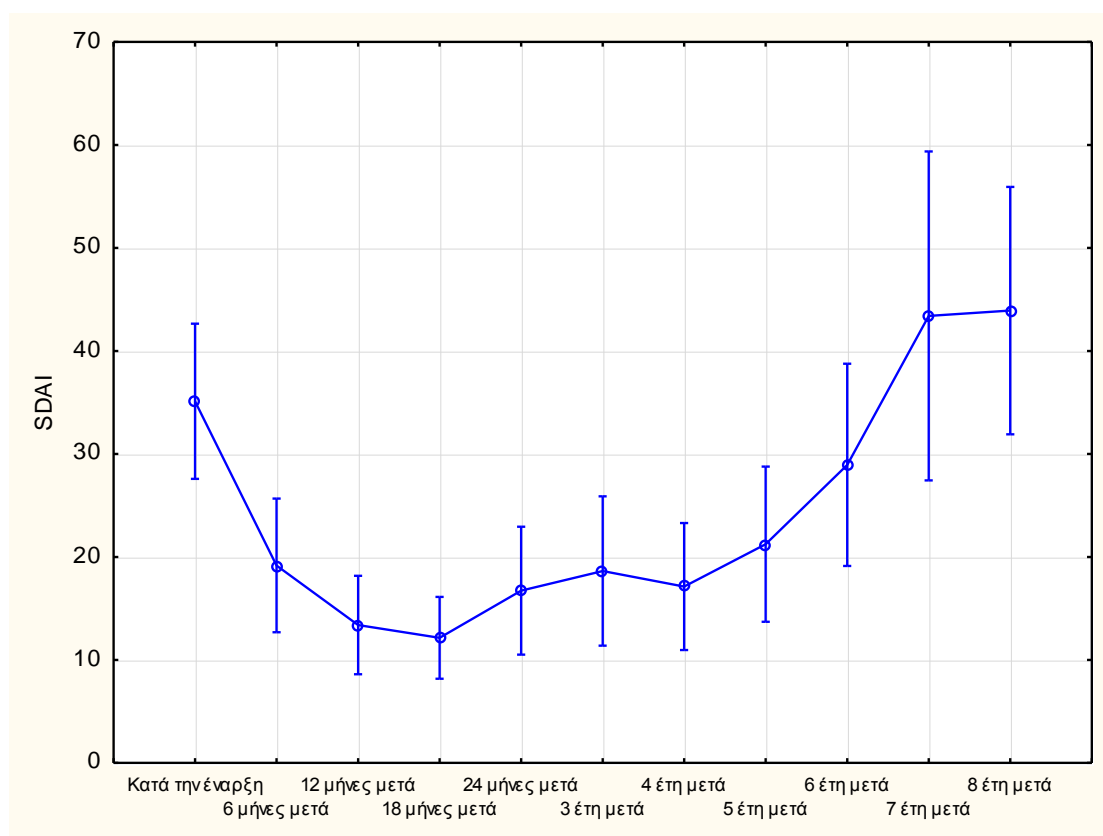
Πίνακας 35. Πλήθη ασθενών με PA που καταγράφηκαν με τιμή SDAI ανά χρονική στιγμή

SDAI	Πλήθος
Κατά την έναρξη	176
6 μήνες μετά	162
12 μήνες μετά	134
18 μήνες μετά	114
24 μήνες μετά	109
3 έτη μετά	86
4 έτη μετά	73
5 έτη μετά	62
6 έτη μετά	62
7 έτη μετά	49
8 έτη μετά	50

Από τον Πίνακα 36, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 7 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σημαντική μείωση των τιμών SDAI εντός του πρώτου εξαμήνου η οποία γίνεται στατιστικά σημαντική στους 12 μήνες ($p < 0,001$). Η διαφορά συνεχίζει μέχρι και τα 4 έτη, ενώ από το 5ο έτος και μετά ο δείκτης επανέρχεται στα αρχικά του επίπεδα.

Πίνακας 36. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών SDAI μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

SDAI	Κατά την έναρξη 35,112	6 μήνες μετά 19,175	12 μήνες μετά 13,391	18 μήνες μετά 12,147	24 μήνες μετά 16,722	3 έτη μετά 18,634	4 έτη μετά 17,122	5 έτη μετά 21,240	6 έτη μετά 28,941	7 έτη μετά 43,400	8 έτη μετά 43,918
Κατά την έναρξη		0,061	0,001	0,000	0,012	0,044	0,016	0,180	0,980	0,865	0,813
6 μήνες μετά	0,061		0,988	0,951	1,000	1,000	1,000	1,000	0,696	0,000	0,000
12 μήνες μετά	0,001	0,988		1,000	1,000	0,994	1,000	0,901	0,076	0,000	0,000
18 μήνες μετά	0,000	0,951	1,000		0,998	0,972	0,996	0,781	0,036	0,000	0,000
24 μήνες μετά	0,012	1,000	1,000	0,998		1,000	1,000	0,998	0,355	0,000	0,000
3 έτη μετά	0,044	1,000	0,994	0,972	1,000		1,000	1,000	0,621	0,000	0,000
4 έτη μετά	0,016	1,000	1,000	0,996	1,000	1,000		0,999	0,407	0,000	0,000
5 έτη μετά	0,180	1,000	0,901	0,781	0,998	1,000	0,999		0,912	0,001	0,000
6 έτη μετά	0,980	0,696	0,076	0,036	0,355	0,621	0,407	0,912		0,136	0,104
7 έτη μετά	0,865	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,136		1,000
8 έτη μετά	0,813	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,104	1,000	



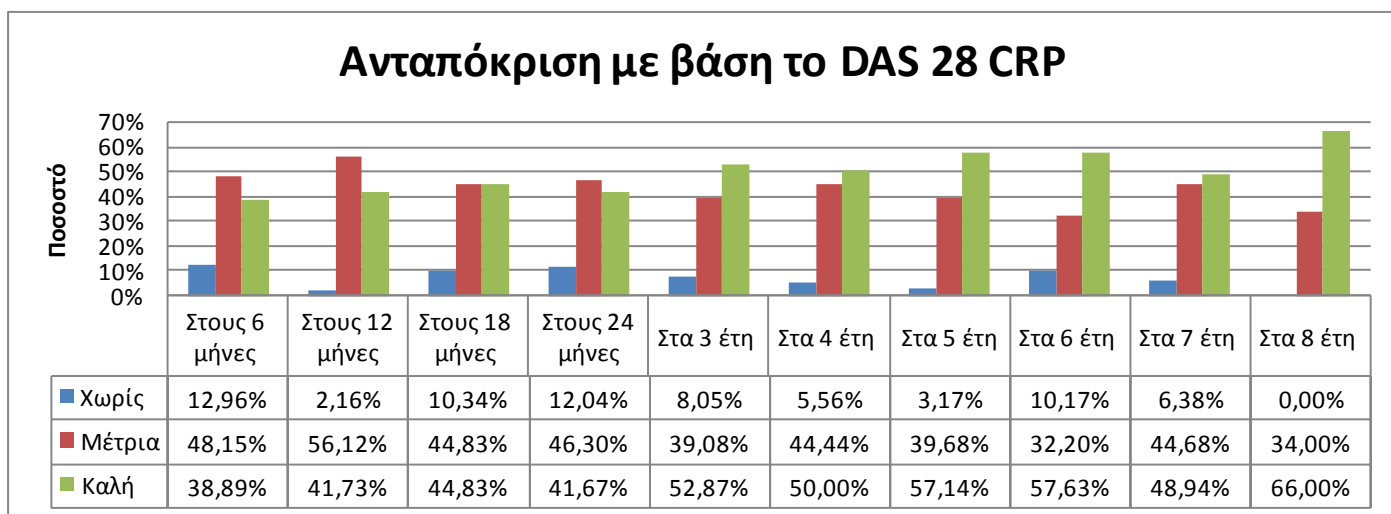
Γράφημα 7. Η εξέλιξη τιμών της SDAI για τους ασθενείς με PA

Ποσοστά ασθενών με PA που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 CRP

Στον Πίνακα 37 και το Γράφημα 8 φαίνεται η εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με PA που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP (καλή ανταπόκριση: μείωση $>1,2$ και DAS28 στην τελευταία εκτίμηση $\leq 3,2$ (111)· μέτρια ανταπόκριση: μείωση $>1,2$ αλλά DAS28 στην τελευταία εκτίμηση $> 3,2$ ή μείωση από 0,6 έως και 1,2 και DAS 28 $\leq 5,1$). Παρατηρούμε ότι τα ποσοστά μέτριας και καλής ανταπόκρισης είναι ήδη υψηλά από το 1^ο εξάμηνο θεραπείας, ενώ στην 8-ετία ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς.

Πίνακας 37. Πλήθη και ποσοστά του συνόλου των ασθενών με PA που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP

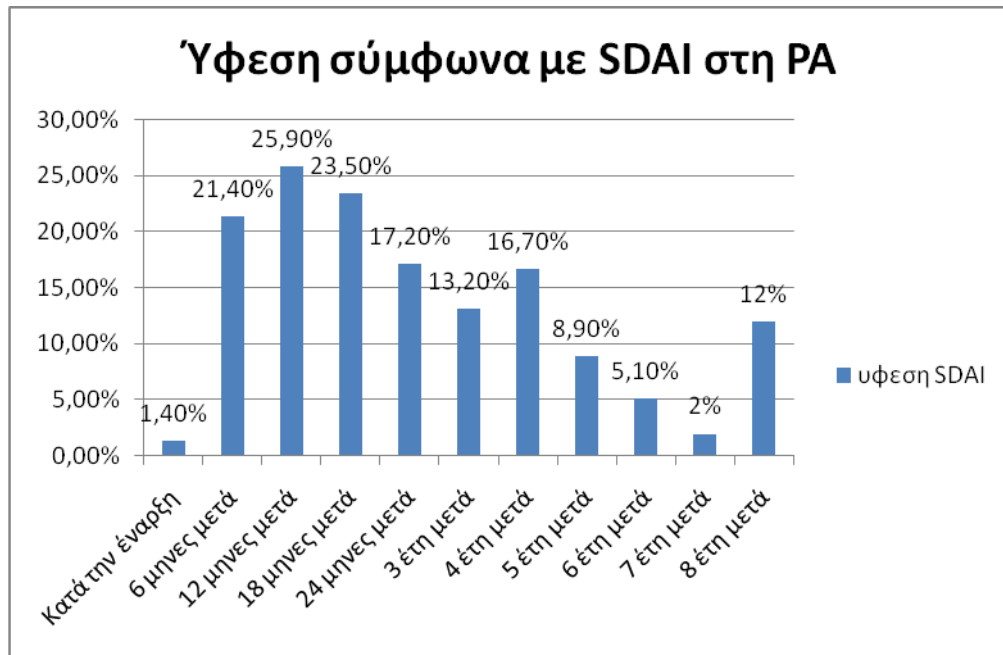
	Χωρίς ανταπόκριση		Μέτρια ανταπόκριση		Καλή ανταπόκριση	
	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
Διαφορά DAS28 CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	21	12,96%	78	48,15%	63	38,89%
Διαφορά DAS28 CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	3	2,16%	78	56,12%	58	41,73%
Διαφορά DAS28 CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	12	10,34%	52	44,83%	52	44,83%
Διαφορά DAS28 CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	13	12,04%	50	46,30%	45	41,67%
Διαφορά DAS28 CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	7	8,05%	34	39,08%	46	52,87%
Διαφορά DAS28 CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	4	5,56%	32	44,44%	36	50,00%
Διαφορά DAS28 CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	3,17%	25	39,68%	36	57,14%
Διαφορά DAS28 CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	6	10,17%	19	32,20%	34	57,63%
Διαφορά DAS28 CRP 7-ετίας σε σχέση με το αρχικό	3	6,38%	21	44,68%	23	48,94%
Διαφορά DAS28CRP 8-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,00%	17	34,00%	33	66,00%



Γράφημα 8. Εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με PA που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP

Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στους ασθενείς με PA

Για τους ασθενείς με PA φαίνεται ότι το ποσοστό που βρίσκεται σε ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI ($SDAI \leq 3,3$) ξεπερνά το 20% από τους πρώτους 6 μήνες. Το γεγονός ότι στη συνέχεια παρατηρείται μείωση οφείλεται και στο ότι η παρακολούθηση δεν είναι κοινή για όλους τους ασθενείς σε όλες τις χρονικές στιγμές (Γράφημα 9).



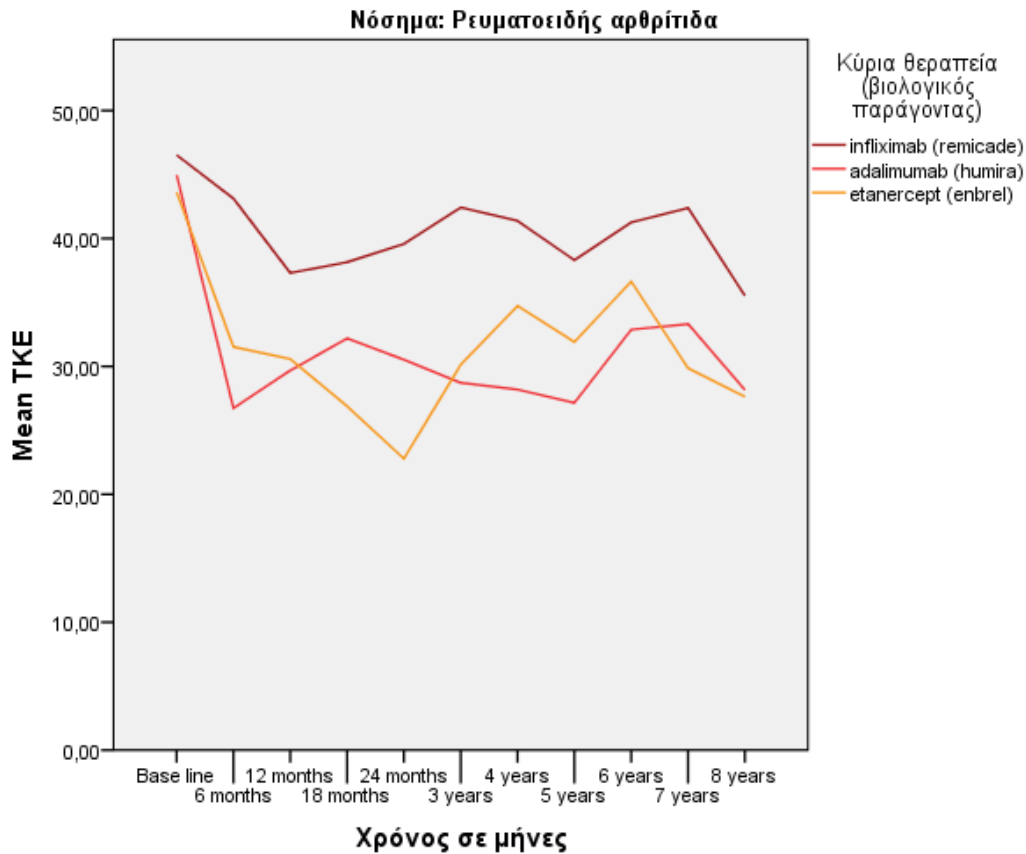
Γράφημα 9. Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στο σύνολο των ασθενών με PA*

* Διευκρινίζεται ότι τα ποσοστά είναι επί των ασθενών για τους οποίους υπήρχε η δυνατότητα εκτίμησης του SDAI (Πίνακας 35) (δηλαδή υπήρχαν καταγεγραμμένες τιμές της CRP, σφαιρική εκτίμηση δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό κ.α.) και όχι επί του συνόλου των ασθενών.

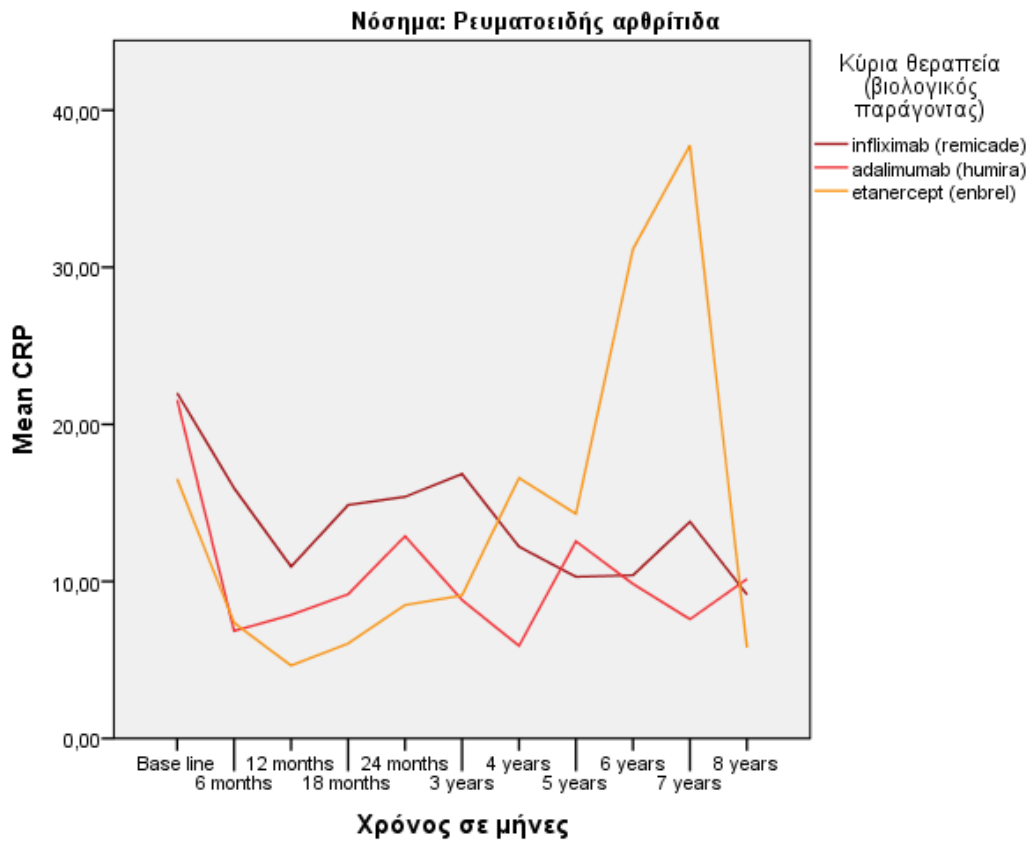
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΑΓΩΓΗ

Διακύμανση των τιμών στο χρόνο ξεχωριστά ανά αγωγή

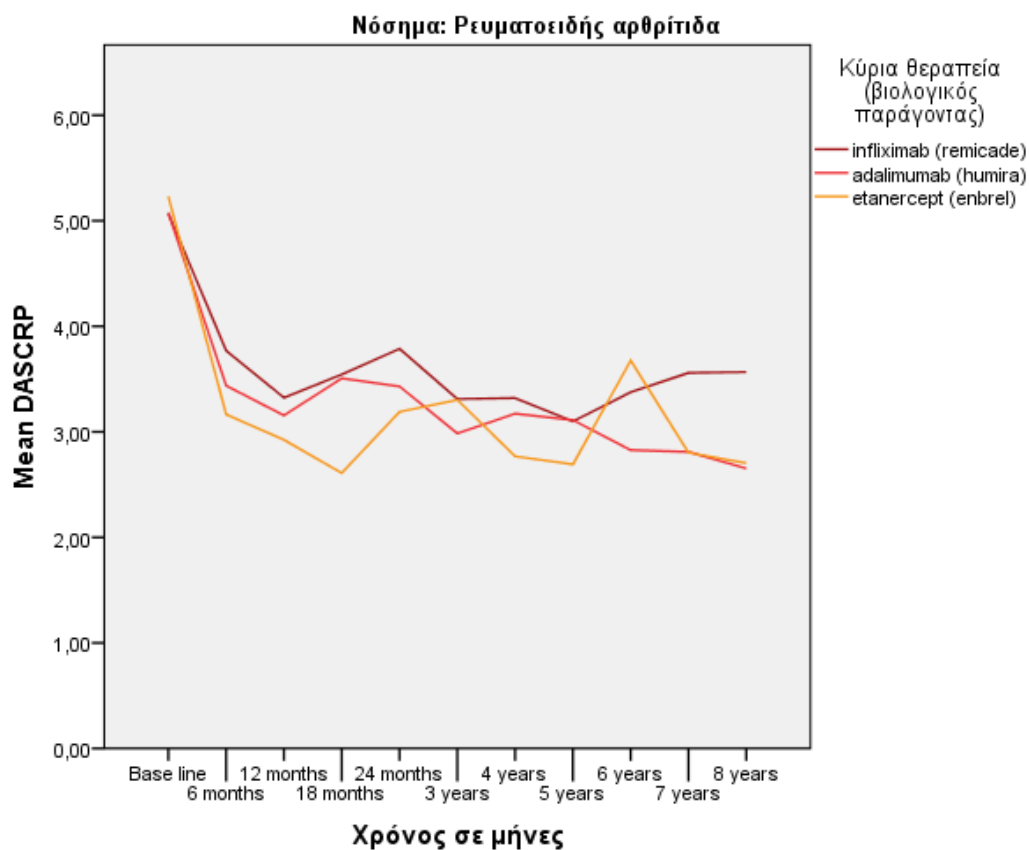
Η διακύμανση των τιμών ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή απεικονίζεται στα Γραφήματα 10 έως 14. Παρατηρείται βελτίωση με πορεία ανάλογη εκείνης του συνολικού πληθυσμού των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.



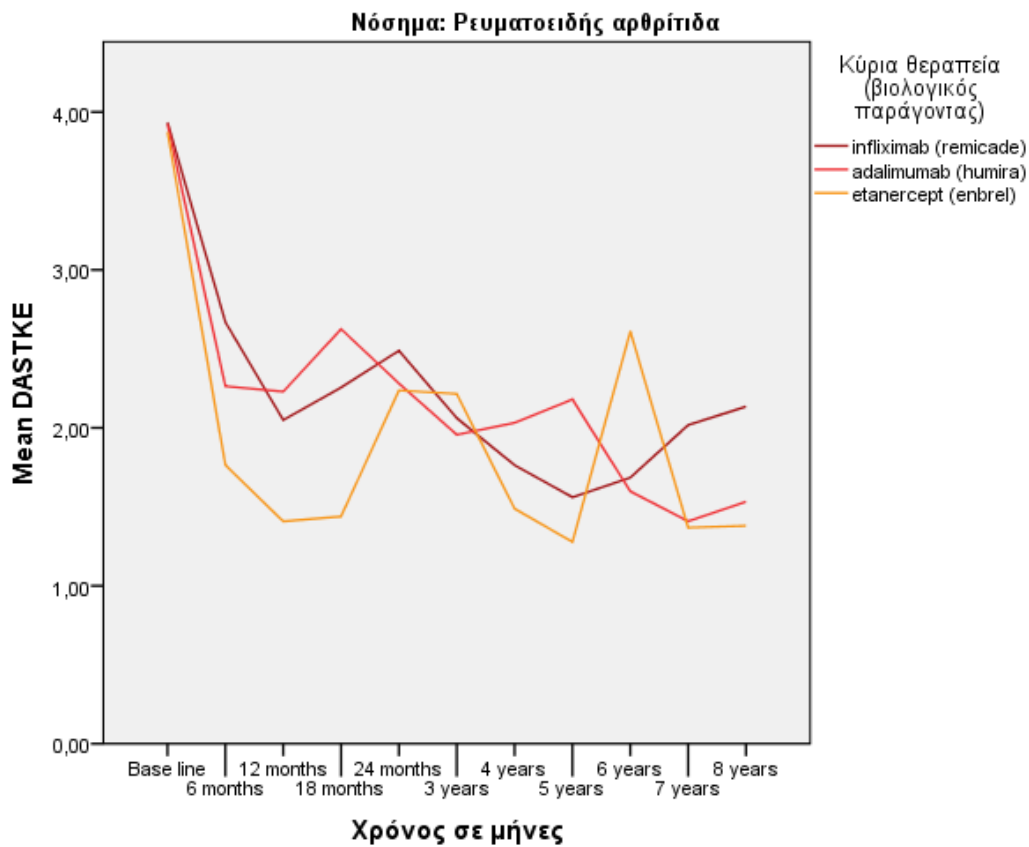
Γράφημα 10. Εξέλιξη τιμών της TKE για τους ασθενείς με RA ανά βιολογική αγωγή



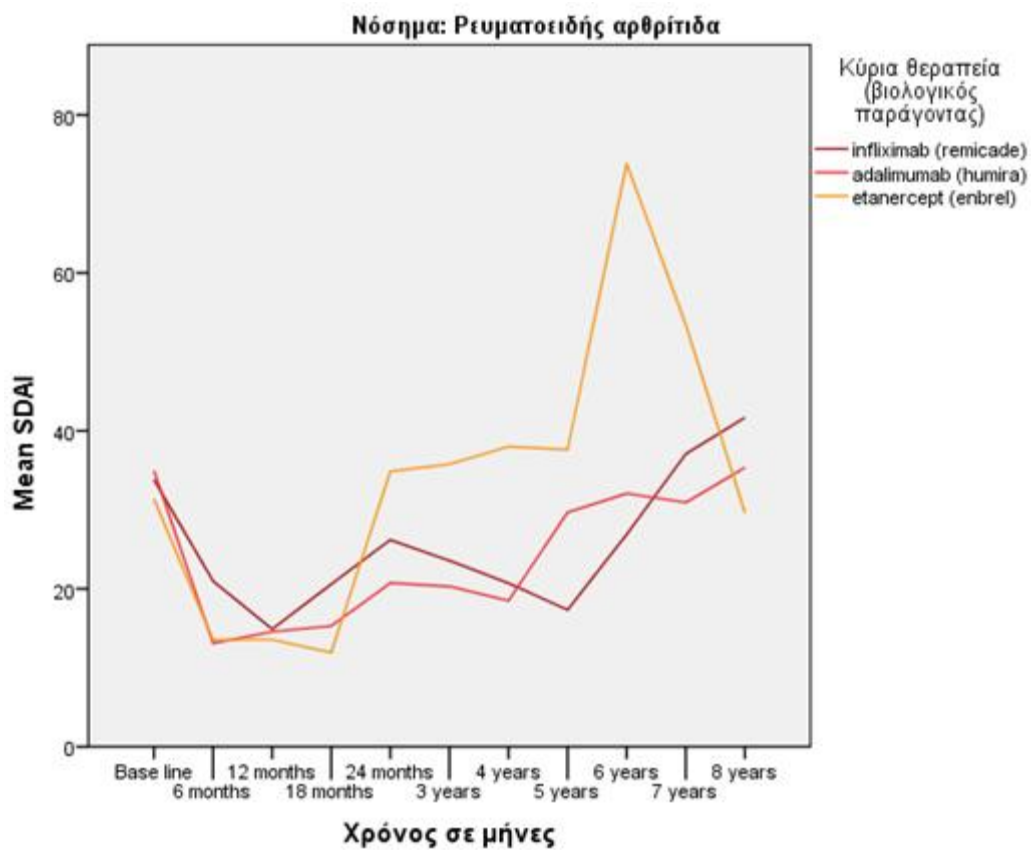
Γράφημα 11. Εξέλιξη τιμών της CRP για τους ασθενείς με ΡΑ ανά βιολογική αγωγή



Γράφημα 12. Εξέλιξη τιμών του DAS 28 CRP για τους ασθενείς με ΡΑ ανά βιολογική αγωγή



Γράφημα 13. Εξέλιξη τιμών του DAS 28 ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΡΑ ανά βιολογική αγωγή



Γράφημα 14. Εξέλιξη τιμών του SDAI για τους ασθενείς με ΡΑ ανά βιολογική αγωγή

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας των τριών βιολογικών θεραπειών στους ασθενείς με**PA**

Μία τέτοια προσέγγιση, δεδομένης της αναγκαιότητας μεγάλου σχετικά δείγματος ασθενών, είναι δυνατόν να γίνει μόνον στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και μόνον για τους 18 πρώτους μήνες θεραπείας.

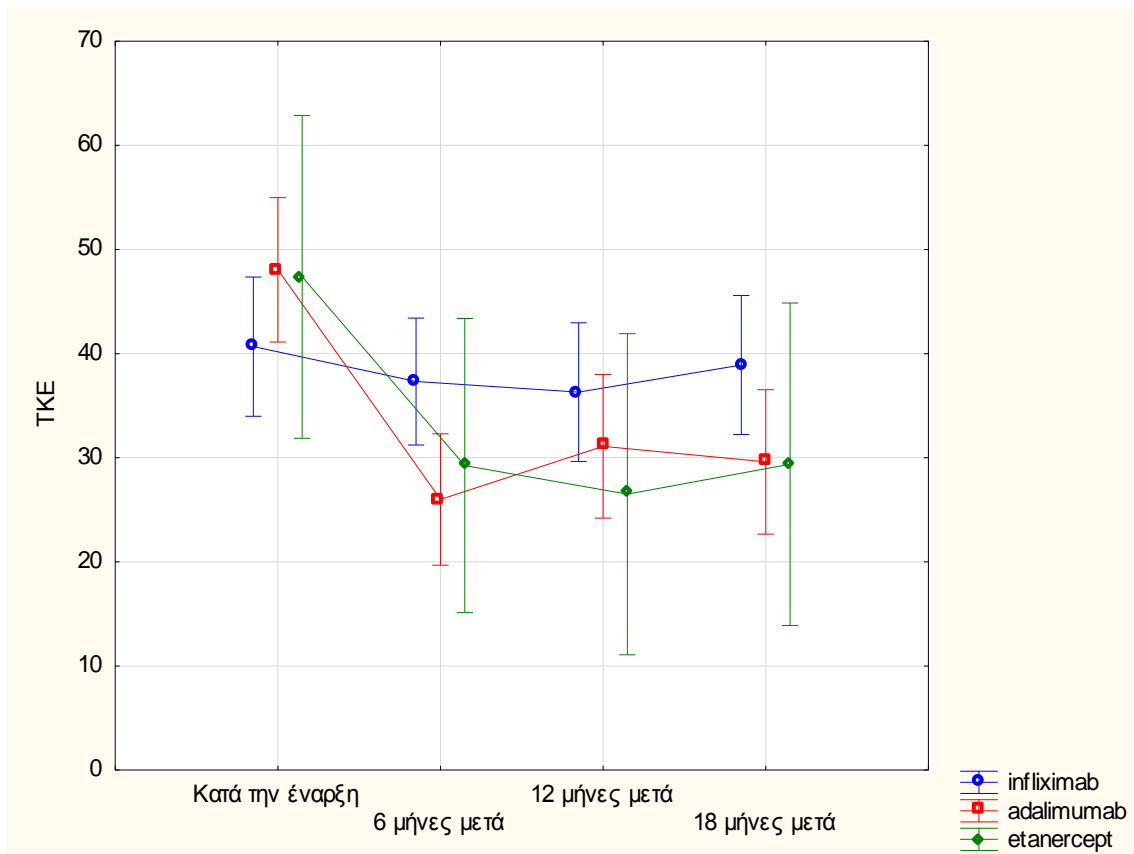
Από το Γράφημα 15 και τον Πίνακα 39 φαίνεται ότι η στατιστικά σημαντική μείωση που είχε παρατηρηθεί στην ΤΚΕ για τους ασθενείς με PA ως σύνολο, ισχύει για όσους είναι σε κύρια θεραπεία με adalimumab, για το infliximab η εξέλιξη των τιμών είναι σχετικά σταθερή, ενώ για το etanercept αν και παρατηρείται διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική λόγω του μεγάλου εύρους των τιμών που καταγράφονται. Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της ΤΚΕ μεταξύ των τριών φαρμάκων, στις τρεις χρονικές στιγμές (6-μηνο, έτος και 18 μήνες). Στον Πίνακα 38 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

Πίνακας 38. Πλήθη ασθενών με PA που καταγράφηκαν με τιμή ΤΚΕ ανά χρονική στιγμή στους πρώτους 18 μήνες θεραπείας

		ΤΚΕ			
		Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	71	73	53	47
	adalimumab (humira)	74	65	60	51
	etanercept (enbrel)	29	23	19	17
	Σύνολο	174	161	132	115

Πίνακας 39. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών ΤΚΕ μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε για κάθε φάρμακο

Treatment	ΤΚΕ	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά
		40,674	37,326	36,302	38,907	48,050	26,000	31,100	29,600	47,375	29,250	26,500	29,375
inflixima	Κατά την έναρξη		0,99€	0,96€	1,00€	0,924	0,082	0,67€	0,44€	1,00€	0,96€	0,86€	0,971
inflixima	6 μήνες μετ	0,99€		1,00€	1,00€	0,502	0,411	0,977	0,89€	0,98€	0,99€	0,97€	0,99€
inflixima	12 μήνες μετ	0,96€	1,00€		1,00€	0,352	0,567	0,99€	0,961	0,97€	0,99€	0,99€	1,00€
inflixima	18 μήνες μετ	1,00€	1,00€	1,00€		0,74€	0,21€	0,891	0,717	0,997	0,992	0,942	0,992
adalimuma	Κατά την έναρξη	0,924	0,502	0,352	0,74€		0,00€	0,00€	0,00€	1,00€	0,511	0,29€	0,522
adalimuma	6 μήνες μετ	0,082	0,411	0,567	0,21€	0,00€		0,911	0,992	0,302	1,00€	1,00€	1,00€
adalimuma	12 μήνες μετ	0,67€	0,977	0,99€	0,891	0,00€	0,911		1,00€	0,72€	1,00€	1,00€	1,00€
adalimuma	18 μήνες μετ	0,44€	0,89€	0,961	0,717	0,00€	0,992	1,00€		0,601	1,00€	1,00€	1,00€
etanercep	Κατά την έναρξη	1,00€	0,98€	0,97€	0,997	1,00€	0,302	0,72€	0,601		0,31€	0,13€	0,327
etanercep	6 μήνες μετ	0,96€	0,99€	0,99€	0,992	0,511	1,00€	1,00€	1,00€	0,31€		1,00€	1,00€
etanercep	12 μήνες μετ	0,86€	0,97€	0,99€	0,942	0,29€	1,00€	1,00€	1,00€	0,13€	1,00€		1,00€
etanercep	18 μήνες μετ	0,971	0,99€	1,00€	0,992	0,522	1,00€	1,00€	1,00€	0,327	1,00€	1,00€	



Γράφημα 15. Η εξέλιξη τιμών της ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΡΑ ανά κύρια θεραπεία έως τους 18 μήνες

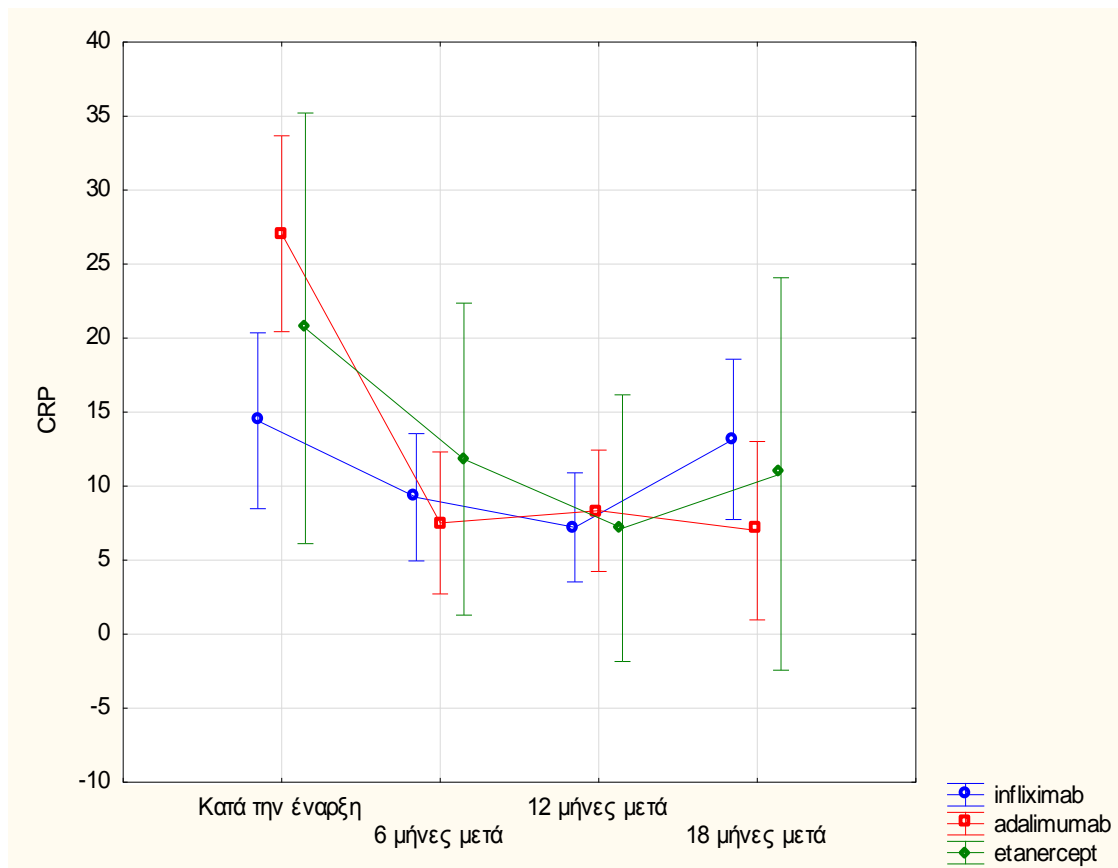
Από το Γράφημα 16 και τον Πίνακα 41 φαίνεται ότι, ενώ η μεταβολή της CRP δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο σύνολο των ασθενών με ΡΑ, η μείωση της CRP των ασθενών που έλαβαν adalimumab είναι στατιστικά σημαντική και παραμένει μέχρι και τους 18 μήνες, ενώ στις δύο άλλες αγωγές δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στην εξέλιξη του χρόνου. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με adalimumab είχαν κατά την έναρξη υψηλότερες τιμές CRP σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν Infliximab, γι' αυτό και η μείωση είναι τόσο μεγαλύτερη. Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του δείκτη μεταξύ των τριών φαρμάκων. Στον Πίνακα 40 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

Πίνακας 40. Πλήθη ασθενών με ΡΑ που καταγράφηκαν με τιμή CRP ανά χρονική στιγμή στους πρώτους 18 μήνες θεραπείας

		CRP			
		Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	63	66	52	45
	adalimumab (humira)	66	58	52	39
	etanercept (enbrel)	26	19	17	15
	Σύνολο	155	143	121	99

Πίνακας 41. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών CRP μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

Treatment	CRP	Κατά την έναρξη 14,417	6 μήνες μετά 9,2500	12 μήνες μετά 7,2222	18 μήνες μετά 13,167	Κατά την έναρξη 27,059	6 μήνες μετά 7,5207	12 μήνες μετά 8,3448	18 μήνες μετά 7,0000	Κατά την έναρξη 20,667	6 μήνες μετά 11,833	12 μήνες μετά 7,1667	18 μήνες μετά 10,833
infliximab	Κατά την έναρξη		0,883	0,461	1,000	0,030	0,778	0,891	0,688	0,998	1,000	0,994	1,000
infliximab	6 μήνες μετά	0,883		1,000	0,983	0,000	1,000	1,000	1,000	0,843	1,000	1,000	1,000
infliximab	12 μήνες μετά	0,461	1,000		0,748	0,000	1,000	1,000	1,000	0,648	1,000	1,000	1,000
infliximab	18 μήνες μετά	1,000	0,983	0,748		0,000	0,932	0,978	0,881	0,992	1,000	0,999	1,000
adalimumab	Κατά την έναρξη	0,030	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,998	0,478	0,108	0,373
adalimumab	6 μήνες μετά	0,778	1,000	1,000	0,932	0,000		1,000	1,000	0,708	1,000	1,000	1,000
adalimumab	12 μήνες μετά	0,891	1,000	1,000	0,978	0,000	1,000		1,000	0,784	1,000	1,000	1,000
adalimumab	18 μήνες μετά	0,688	1,000	1,000	0,881	0,000	1,000	1,000		0,650	1,000	1,000	1,000
etanercept	Κατά την έναρξη	0,998	0,843	0,648	0,992	0,998	0,708	0,784	0,650		0,992	0,830	0,980
etanercept	6 μήνες μετά	1,000	1,000	1,000	1,000	0,478	1,000	1,000	1,000	0,992		1,000	1,000
etanercept	12 μήνες μετά	0,994	1,000	1,000	0,999	0,108	1,000	1,000	1,000	0,830	1,000		1,000
etanercept	18 μήνες μετά	1,000	1,000	1,000	1,000	0,373	1,000	1,000	1,000	0,980	1,000	1,000	



Γράφημα 16. Η εξέλιξη τιμών της CRP για τους ασθενείς με ΡΑ ανά κύρια θεραπεία έως τους 18 μήνες

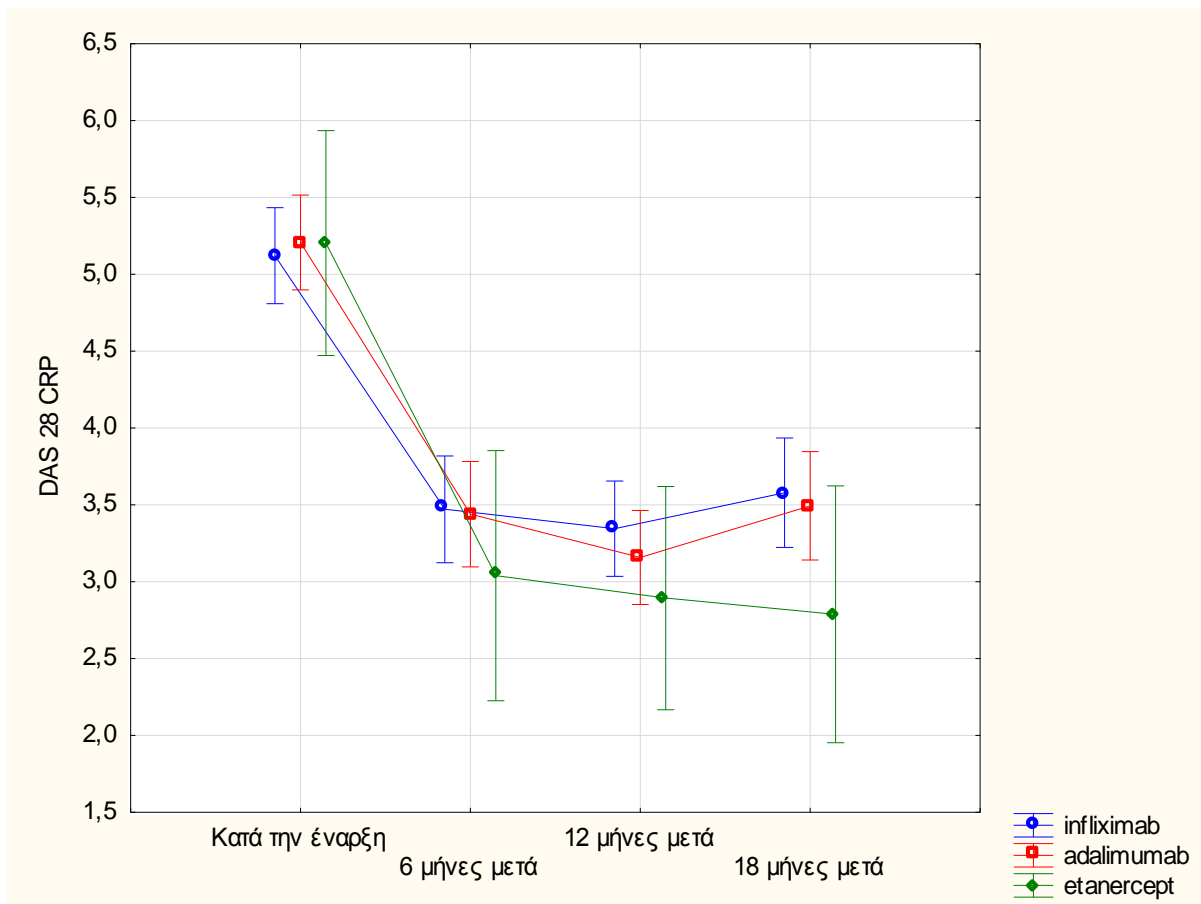
Από το Γράφημα 17 και τον Πίνακα 43 φαίνεται ότι η μείωση που παρατηρήθηκε στο DAS 28 CRP στο σύνολο των ασθενών είναι στατιστικά σημαντική ανεξαρτήτως της κύριας αγωγής και διατηρείται στη συνέχεια σταθερή. Ομοίως και εδώ, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του δείκτη μεταξύ των τριών φαρμάκων. Στον Πίνακα 42 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

Πίνακας 42. Πλήθη ασθενών με PA που καταγράφηκαν με τιμή DAS28 CRP ανά χρονική στιγμή στους πρώτους 18 μήνες θεραπείας

		DAS28 CRP			
		Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	73	72	58	47
	adalimumab (humira)	74	68	61	53
	etanercept (enbrel)	28	24	20	17
	Σύνολο	175	164	139	117

Πίνακας 43. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών DAS 28 CRP μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε για κάθε φάρμακο

Treatment	DASCRP	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά
inflixima	Κατά την έναρξη	5,1217	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000
inflixima	6 μήνες μετ	0,000		1,000	1,000	0,000	1,000	0,975	1,000	0,000	0,997	0,972	0,908
inflixima	12 μήνες μετ	0,000	1,000		0,981	0,000	1,000	1,000	1,000	0,001	1,000	0,996	0,978
inflixima	18 μήνες μετ	0,000	1,000	0,981		0,000	1,000	0,822	1,000	0,008	0,983	0,906	0,786
adalimuma	Κατά την έναρξη	1,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000
adalimuma	6 μήνες μετ	0,000	1,000	1,000	1,000	0,000		0,921	1,000	0,002	0,995	0,981	0,932
adalimuma	12 μήνες μετ	0,000	0,975	1,000	0,822	0,000	0,921		0,780	0,000	1,000	1,000	0,995
adalimuma	18 μήνες μετ	0,000	1,000	1,000	1,000	0,000	1,000	0,780		0,000	0,996	0,962	0,886
etanercep	Κατά την έναρξη	1,000	0,000	0,001	0,008	1,000	0,002	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000
etanercep	6 μήνες μετ	0,000	0,997	1,000	0,983	0,000	0,995	1,000	0,996	0,000		1,000	1,000
etanercep	12 μήνες μετ	0,000	0,972	0,996	0,906	0,000	0,981	1,000	0,962	0,000	1,000		1,000
etanercep	18 μήνες μετ	0,000	0,908	0,978	0,786	0,000	0,932	0,995	0,886	0,000	1,000	1,000	



Γράφημα 17. Η εξέλιξη τιμών του DAS 28 CRP για τους ασθενείς με ΡΑ ανά κύρια θεραπεία έως τους 18 μήνες

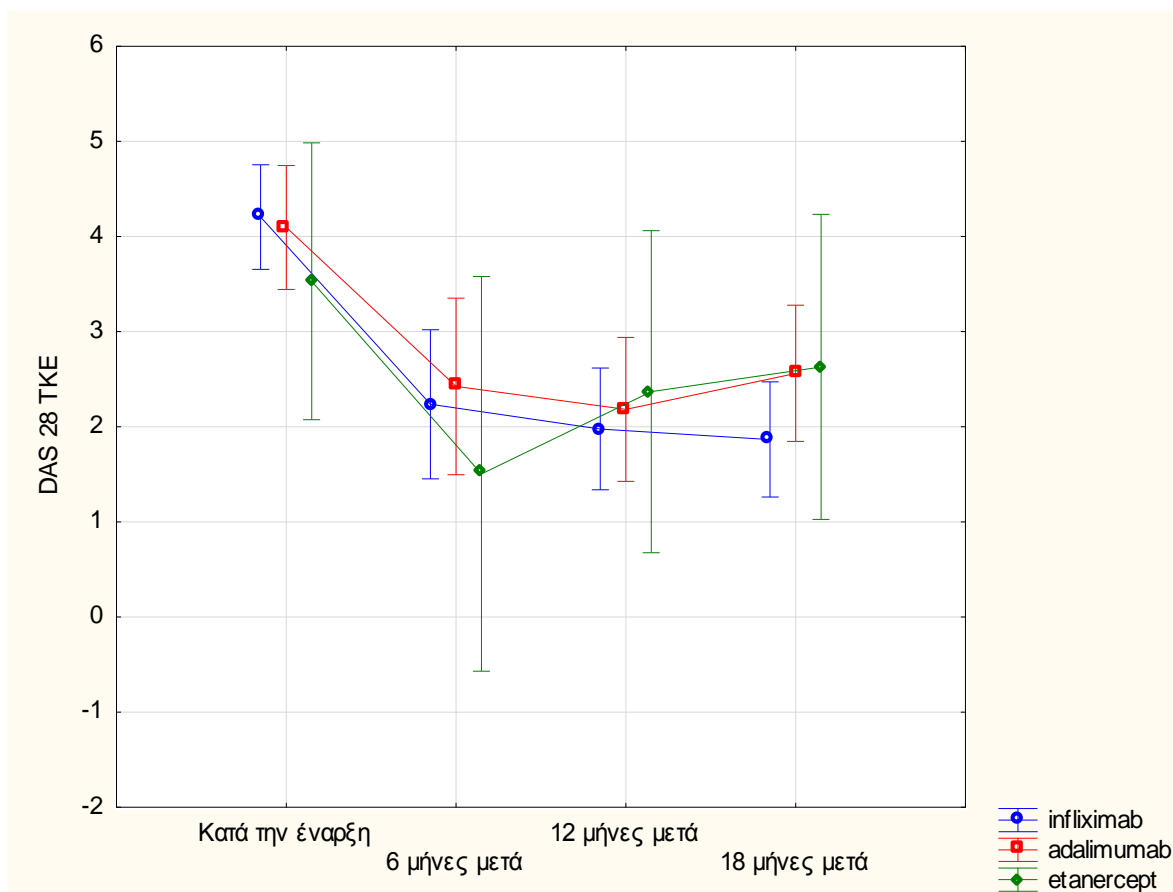
Από το Γράφημα 18 και τον Πίνακα 45 φαίνεται ότι η μείωση που παρατηρήθηκε στο DAS 28 ΤΚΕ στο σύνολο των ασθενών είναι στατιστικά σημαντική για τους ασθενείς με κύρια αγωγή το infliximab και το adalimumab όχι όμως για το etanercept για το οποίο ξανά παρατηρείται μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των μετρήσεων. Ανάλογο είναι και το συμπέρασμα για το δείκτη SDAI (Πίνακα 47) η πορεία του οποίου απεικονίζεται στο Γράφημα 19. Και για τους δύο παραπάνω δείκτες, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωσή τους μεταξύ των τριών φαρμάκων. Στους Πίνακες 44 και 46 φαίνονται τα αντίστοιχα πλήθη των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

Πίνακας 44. Πλήθη ασθενών με RA που καταγράφηκαν με τιμή DAS28 TKE ανά χρονική στιγμή στους πρώτους 18 μήνες θεραπείας

		DAS28 TKE			
		Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	52	45	37	31
	adalimumab (humira)	59	39	31	21
	etanercept (enbrel)	21	13	11	9
	Σύνολο	132	97	79	61

Πίνακας 45. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών DAS 28 TKE μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα

Treatment	DASTKE	Κατά την έναρξη 4,2057	6 μήνες μετά 2,2371	12 μήνες μετά 1,9779	18 μήνες μετά 1,8671	Κατά την έναρξη 4,0960	6 μήνες μετά 2,4250	12 μήνες μετά 2,1840	18 μήνες μετά 2,5630	Κατά την έναρξη 3,5300	6 μήνες μετά 1,5050	12 μήνες μετά 2,3700	18 μήνες μετά 2,6300
inflixima	Κατά την έναρξη		0,00C	0,00C	0,00C	1,00C	0,02E	0,007	0,06C	1,00C	0,131	0,65C	0,82E
inflixima	6 μήνες μετ	0,00C		0,99E	0,98C	0,01E	1,00C	1,00C	1,00C	0,94E	0,99E	1,00C	1,00C
inflixima	12 μήνες μετ	0,00C	0,99E		1,00C	0,004	0,99E	1,00C	0,98E	0,83E	1,00C	1,00C	1,00C
inflixima	18 μήνες μετ	0,00C	0,98C	1,00C		0,002	0,991	1,00C	0,952	0,771	1,00C	1,00C	0,99E
adalimuma	Κατά την έναρξη	1,00C	0,01E	0,004	0,002		0,001	0,00C	0,002	1,00C	0,197	0,757	0,897
adalimuma	6 μήνες μετ	0,02E	1,00C	0,99E	0,991	0,001		1,00C	1,00C	0,98E	0,997	1,00C	1,00C
adalimuma	12 μήνες μετ	0,007	1,00C	1,00C	1,00C	0,00C	1,00C		0,994	0,94C	1,00C	1,00C	1,00C
adalimuma	18 μήνες μετ	0,06C	1,00C	0,98E	0,952	0,002	1,00C	0,994		0,99E	0,99C	1,00C	1,00C
etanercep	Κατά την έναρξη	1,00C	0,94E	0,83E	0,771	1,00C	0,98E	0,94C	0,99E		0,28E	0,934	0,99C
etanercep	6 μήνες μετ	0,131	0,99E	1,00C	1,00C	0,197	0,997	1,00C	0,99C	0,28E		0,99E	0,94E
etanercep	12 μήνες μετ	0,65C	1,00C	1,00C	1,00C	0,757	1,00C	1,00C	1,00C	0,934	0,99E		1,00C
etanercep	18 μήνες μετ	0,82E	1,00C	1,00C	0,99E	0,897	1,00C	1,00C	1,00C	0,99C	0,94E	1,00C	



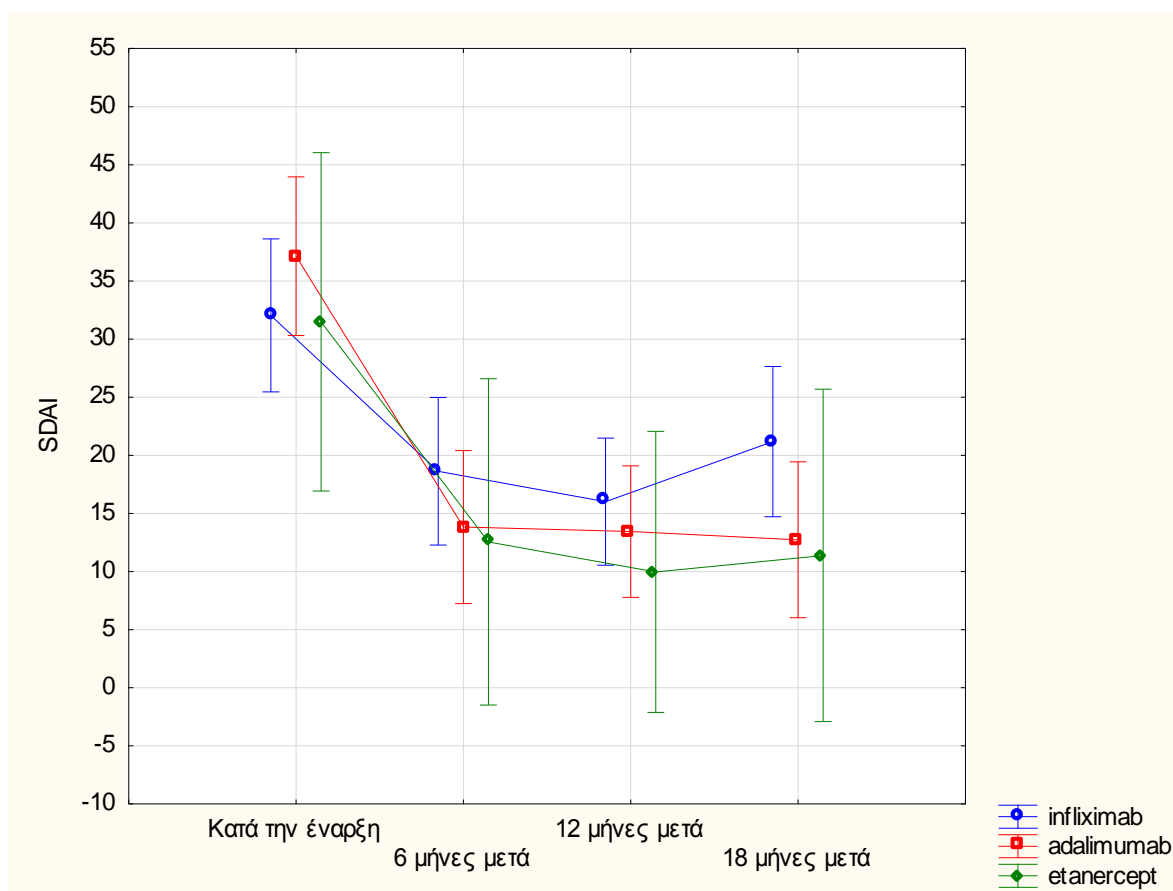
Γράφημα 18. Η εξέλιξη τιμών του DAS 28 TKE για τους ασθενείς με RA ανά κύρια θεραπεία έως τους 18 μήνες

Πίνακας 46. Πλήθη ασθενών με ΡΑ που καταγράφηκαν με τιμή SDAI ανά χρονική στιγμή στους πρώτους 18 μήνες θεραπείας

		SDAI			
		Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	73	73	58	46
	adalimumab (humira)	74	65	56	50
	etanercept (enbrel)	29	24	20	18
	Σύνολο	176	162	134	114

Πίνακας 47. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών SDAI μεταξύ των χρονικών στιγμών.

Treatment	SDAI	Κατά την έναρξη 32,033	6 μήνες μετά 18,625	12 μήνες μετά 16,014	18 μήνες μετά 21,182	Κατά την έναρξη 37,138	6 μήνες μετά 13,832	12 μήνες μετά 13,439	18 μήνες μετά 12,732	Κατά την έναρξη 31,489	6 μήνες μετά 12,556	12 μήνες μετά 9,9722	18 μήνες μετά 11,389
infliximab	Κατά την έναρξη		0,015	0,001	0,126	0,993	0,003	0,002	0,001	1,000	0,304	0,142	0,221
infliximab	6 μήνες μετά	0,015		1,000	1,000	0,002	0,996	0,992	0,979	0,874	1,000	0,993	0,999
infliximab	12 μήνες μετά	0,001	1,000		0,963	0,000	1,000	1,000	1,000	0,671	1,000	1,000	1,000
infliximab	18 μήνες μετά	0,126	1,000	0,963		0,021	0,900	0,862	0,778	0,972	0,993	0,948	0,981
adalimumab	Κατά την έναρξη	0,993	0,002	0,000	0,021		0,000	0,000	0,000	1,000	0,060	0,020	0,037
adalimumab	6 μήνες μετά	0,003		0,996	1,000	0,900		0,000	0,000	0,473	1,000	1,000	1,000
adalimumab	12 μήνες μετά	0,002	0,992		0,862	0,000		1,000	1,000	0,437	1,000	1,000	1,000
adalimumab	18 μήνες μετά	0,001	0,979	1,000	0,778	0,000	1,000	1,000		0,373	1,000	1,000	1,000
etanercept	Κατά την έναρξη	1,000	0,874	0,671	0,972	1,000	0,473	0,437	0,373		0,460	0,257	0,362
etanercept	6 μήνες μετά	0,304		1,000	0,993	0,060	1,000	1,000	1,000	0,460		1,000	1,000
etanercept	12 μήνες μετά	0,142	0,993	1,000	0,948	0,020	1,000	1,000	1,000	0,257	1,000		1,000
etanercept	18 μήνες μετά	0,221	0,999	1,000	0,981	0,037	1,000	1,000	1,000	0,362	1,000	1,000	



Γράφημα 19. Η εξέλιξη τιμών του SDAI για τους ασθενείς με ΡΑ ανά κύρια θεραπεία έως τους 18 μήνες

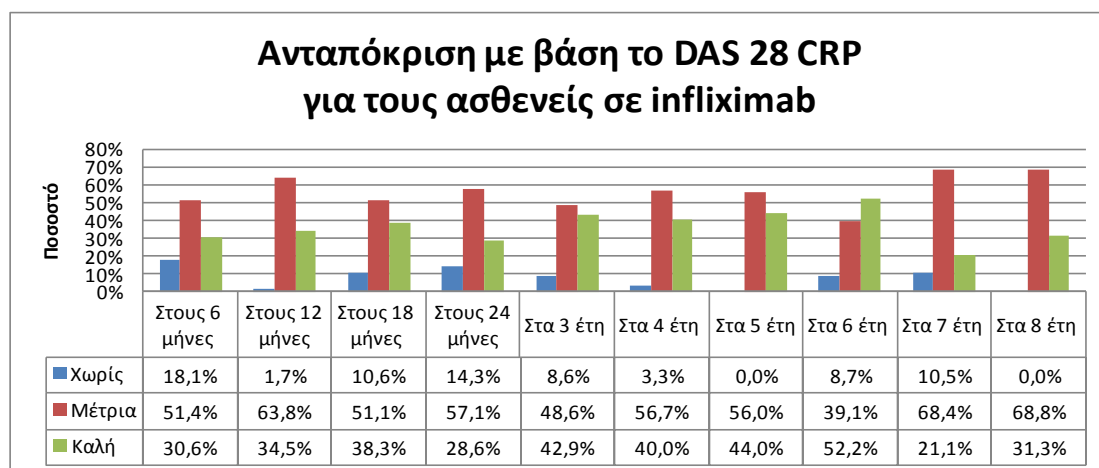
Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η βελτίωση που παρατηρήθηκε με τη λήψη του etanercept δεν ήταν στατιστικά σημαντική παρά μόνον σε έναν κλινικό δείκτη (DAS28 CRP), σε αντίθεση με τα άλλα δύο φάρμακα που οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε περισσότερους δείκτες (το adalimumab σε όλους [TKE, CRP, DAS28 TKE, DAS28 CRP, SDAI] και το infliximab σε τρεις [DAS28 TKE, DAS28 CRP, SDAI]). Βέβαια, στους παραπάνω υπολογισμούς, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και το μικρότερο συγκριτικά πλήθος των ασθενών υπό etanercept (Πίνακες 38, 40, 42, 44 και 46). Τέλος, για κανέναν δείκτη, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωσή του, μεταξύ των τριών φαρμάκων.

Ποσοστά ασθενών με RA που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 CRP ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

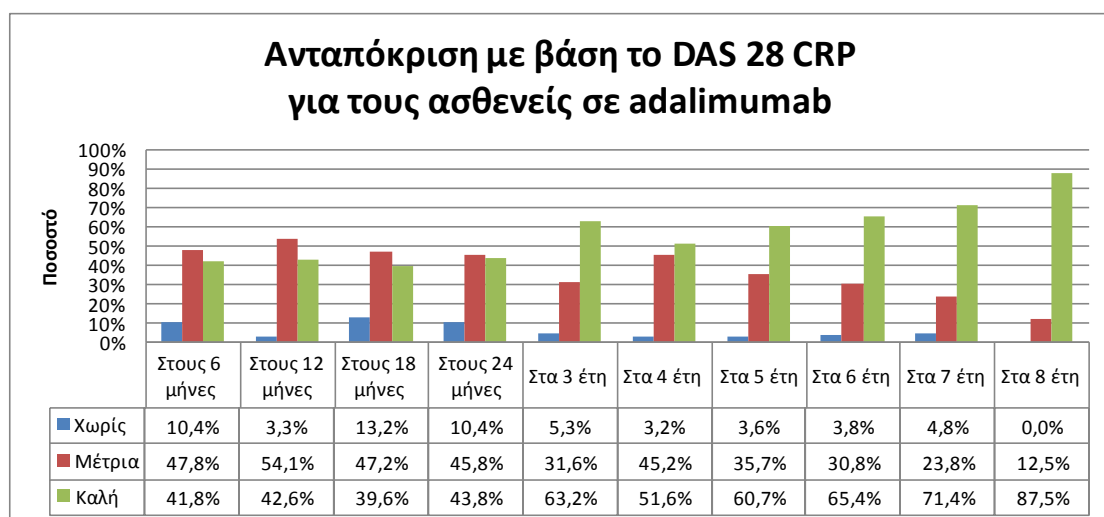
Όπως και στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών με RA, η ανταπόκριση και για τα τρία φάρμακα είναι ήδη υψηλή από το 1^ο εξάμηνο θεραπείας, ενώ στην 8-ετία – για το etanercept από την 7-ετία – ανταποκρίνονται μέτρια ή καλά όλοι οι ασθενείς (Πίνακας 48 και Γραφήματα 20 έως 22).

Πίνακας 48. Πλήθη και ποσοστά ασθενών με RA που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

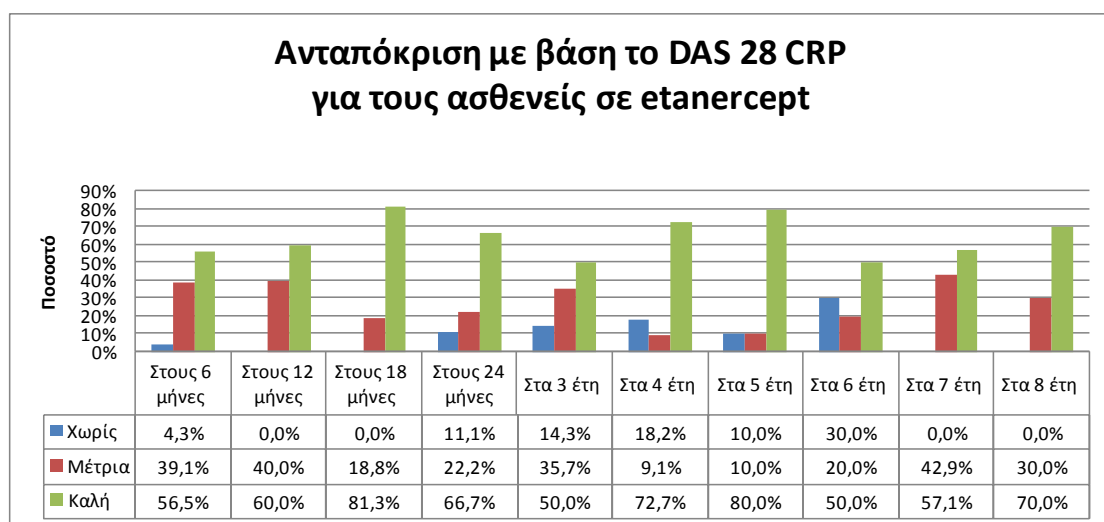
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		Χωρίς ανταπόκριση		Μέτρια ανταπόκριση		Καλή ανταπόκριση	
		Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
infliximab (remicade)	Διαφορά DAS28CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	13	18,1%	37	51,4%	22	30,6%
	Διαφορά DAS28CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	1	1,7%	37	63,8%	20	34,5%
	Διαφορά DAS28CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	5	10,6%	24	51,1%	18	38,3%
	Διαφορά DAS28CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	6	14,3%	24	57,1%	12	28,6%
	Διαφορά DAS28CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	3	8,6%	17	48,6%	15	42,9%
	Διαφορά DAS28CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	3,3%	17	56,7%	12	40,0%
	Διαφορά DAS28CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	14	56,0%	11	44,0%
	Διαφορά DAS28CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	8,7%	9	39,1%	12	52,2%
	Διαφορά DAS28CRP 7-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	10,5%	13	68,4%	4	21,1%
Διαφορά DAS28CRP 8-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	11	68,8%	5	31,3%	
adalimumab (humira)	Διαφορά DAS28CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	7	10,4%	32	47,8%	28	41,8%
	Διαφορά DAS28CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	2	3,3%	33	54,1%	26	42,6%
	Διαφορά DAS28CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	7	13,2%	25	47,2%	21	39,6%
	Διαφορά DAS28CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	5	10,4%	22	45,8%	21	43,8%
	Διαφορά DAS28CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	5,3%	12	31,6%	24	63,2%
	Διαφορά DAS28CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	3,2%	14	45,2%	16	51,6%
	Διαφορά DAS28CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	3,6%	10	35,7%	17	60,7%
	Διαφορά DAS28CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	3,8%	8	30,8%	17	65,4%
	Διαφορά DAS28CRP 7-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	4,8%	5	23,8%	15	71,4%
Διαφορά DAS28CRP 8-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	12,5%	21	87,5%	
etanercept (enbrel)	Διαφορά DAS28CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	1	4,3%	9	39,1%	13	56,5%
	Διαφορά DAS28CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	8	40,0%	12	60,0%
	Διαφορά DAS28CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	18,8%	13	81,3%
	Διαφορά DAS28CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	2	11,1%	4	22,2%	12	66,7%
	Διαφορά DAS28CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	14,3%	5	35,7%	7	50,0%
	Διαφορά DAS28CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	18,2%	1	9,1%	8	72,7%
	Διαφορά DAS28CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	10,0%	1	10,0%	8	80,0%
	Διαφορά DAS28CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	3	30,0%	2	20,0%	5	50,0%
	Διαφορά DAS28CRP 7-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	42,9%	4	57,1%
Διαφορά DAS28CRP 8-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	30,0%	7	70,0%	



Γράφημα 20. Ποσοστά ασθενών με RA υπό infliximab που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP



Γράφημα 21. Ποσοστά ασθενών με RA υπό adalimumab που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP



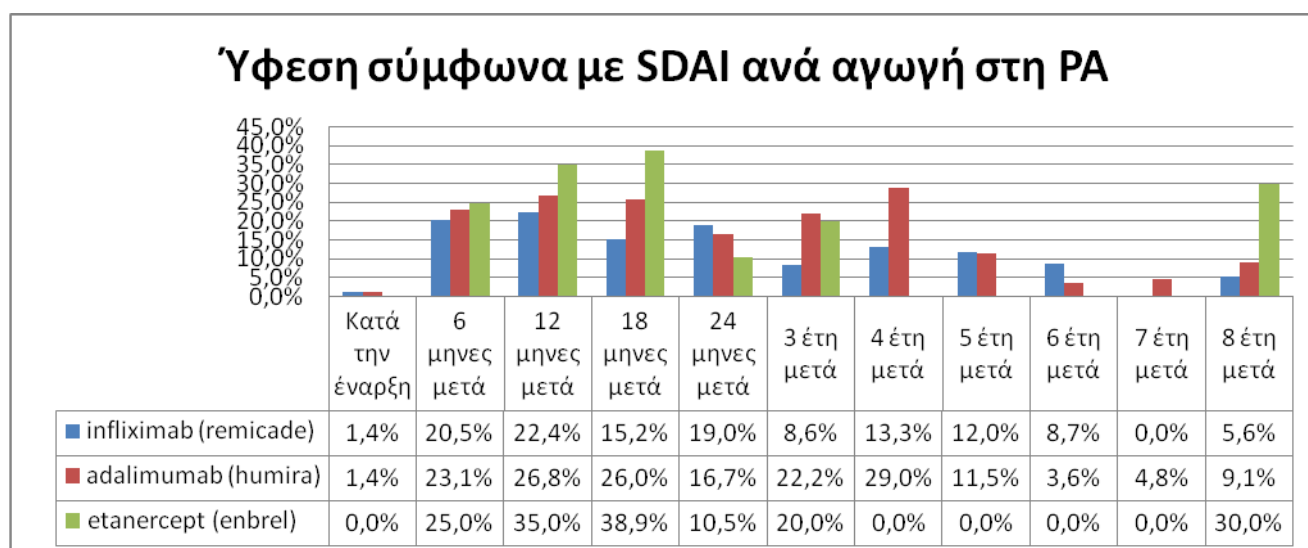
Γράφημα 22. Ποσοστά ασθενών με RA υπό etanercept που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP

Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στους ασθενείς με PA ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

Στο Γράφημα 23 φαίνονται τα ποσοστά των ασθενών ανά χρονική στιγμή που πέτυχαν ύφεση σύμφωνα με το SDAI ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή. Στον Πίνακα 49 φαίνονται τα αντίστοιχα πλήθη των ασθενών για τους οποίους υπήρξε η δυνατότητα εκτίμησης του SDAI.

Πίνακας 49. Πλήθη ασθενών με PA που καταγράφηκαν με τιμή SDAI ανά χρονική στιγμή σε κάθε αγωγή

SDAI	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		
	infliximab (remicade)	adalimumab (humira)	etanercept (enbrel)
	Valid N	Valid N	Valid N
Κατά την έναρξη	73	74	29
6 μήνες μετά	73	65	24
12 μήνες μετά	58	56	20
18 μήνες μετά	46	50	18
24 μήνες μετά	42	48	19
3 έτη μετά	35	36	15
4 έτη μετά	30	31	12
5 έτη μετά	25	26	11
6 έτη μετά	23	28	11
7 έτη μετά	20	21	8
8 έτη μετά	18	22	10



Γράφημα 23. Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στους ασθενείς με PA ανά βιολογική αγωγή*

* Διευκρινίζεται ότι τα ποσοστά είναι επί των ασθενών για τους οποίους υπήρχε η δυνατότητα εκτίμησης του SDAI (Πίνακας 49) (δηλαδή υπήρχαν καταγεγραμμένες τιμές της CRP, σφαιρική εκτίμηση δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό κ.α.) και όχι επί του συνόλου των ασθενών.

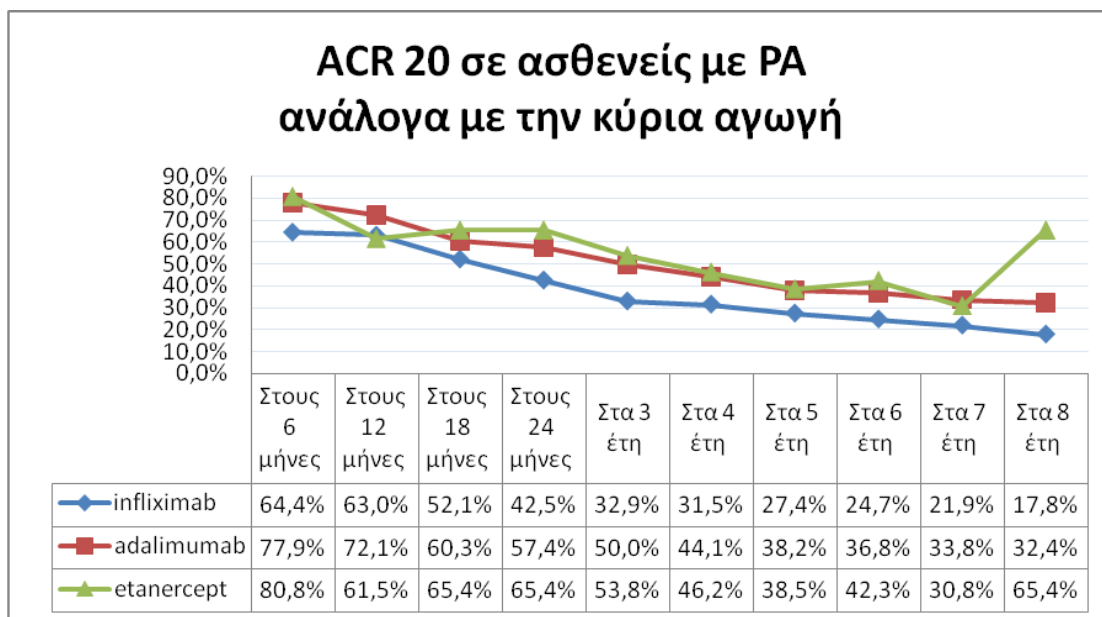
Ανταπόκριση με βάση το ACR 20, 50 και 70 στους ασθενείς με RA

Τα πλήθη των ασθενών με RA που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 20, 50 και 70 φαίνονται στον Πίνακα 50.

Πίνακας 50. Πλήθη των ασθενών με RA που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 20, 50 και 70

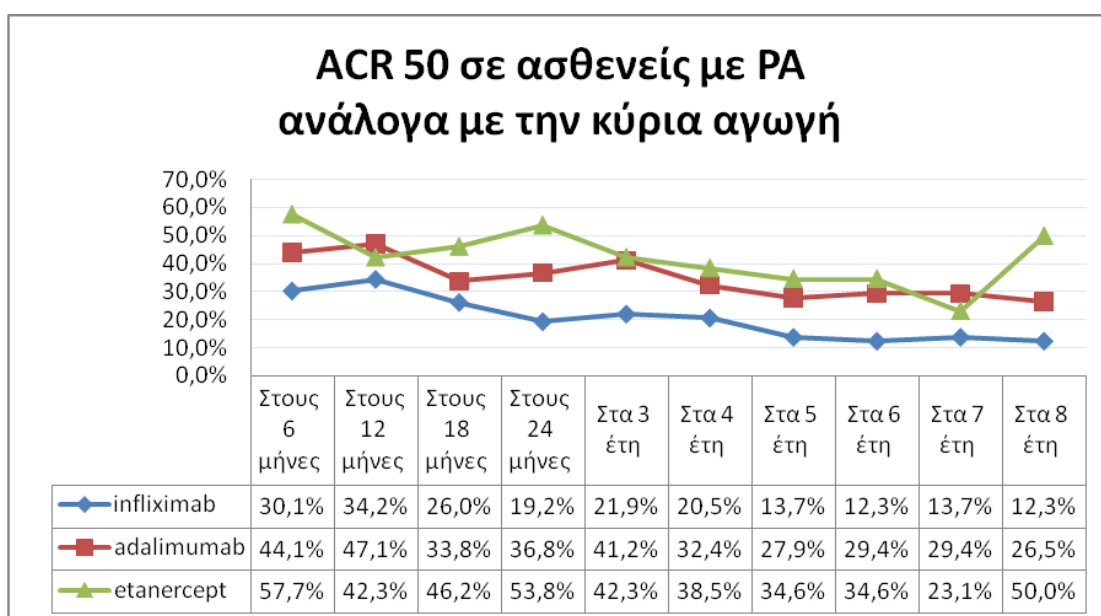
	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)											
	infliximab (remicade) 73 ασθενείς				adalimumab (humira) 68 ασθενείς				etanercept (enbrel) 26 ασθενείς			
	Μη ανταπόκριση	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Μη ανταπόκριση	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Μη ανταπόκριση	ACR 20	ACR 50	ACR 70
	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count
Στους 6 μήνες	26	47	22	8	15	53	30	17	5	21	15	8
Στους 12 μήνες	12	46	25	6	12	49	32	18	7	16	11	6
Στους 18 μήνες	11	38	19	6	16	41	23	14	4	17	12	7
Στους 24 μήνες	13	31	14	6	12	39	25	15	3	17	14	11
Στα 3 έτη	12	24	16	5	6	34	28	15	4	14	11	6
Στα 4 έτη	7	23	15	6	6	30	22	12	3	12	10	7
Στα 5 έτη	5	20	10	7	5	26	19	11	5	10	9	4
Στα 6 έτη	5	18	9	2	6	25	20	13	3	11	9	4
Στα 7 έτη	4	16	10	3	3	23	20	15	2	8	6	2
Στα 8 έτη	5	13	9	3	3	22	18	13	3	17	13	9

Στο Γράφημα 24 που ακολουθεί παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ACR 20 στην εξέλιξη του χρόνου για κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά. Οι γραμμές των τριών φαρμάκων είναι ομοιόμορφες, με πτωτική όμως πορεία μέχρι το τέλος της παρακολούθησης.



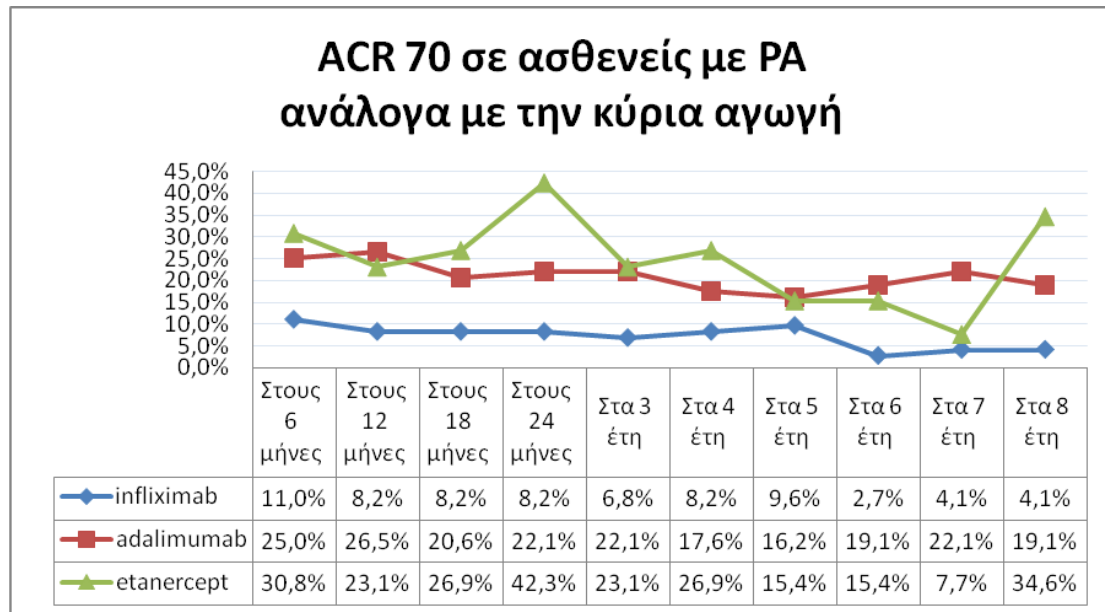
Γράφημα 24. Η εξέλιξη του ποσοστού των PA ασθενών με ACR 20 στο βάθος του χρόνου για την κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά.

Στο Γράφημα 25 που ακολουθεί παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών με ACR 50 στην εξέλιξη του χρόνου για κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά. Το γράφημα είναι παρόμοιο με εκείνο για τα ACR 20, με μικρότερα βέβαια ποσοστά και για τα τρία φάρμακα. Φαίνεται ότι τα ποσοστά είναι χαμηλότερα για το infliximab σε όλες τις χρονικές στιγμές.



Γράφημα 25. Η εξέλιξη του ποσοστού των PA ασθενών με ACR 50 στο βάθος του χρόνου για την κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά.

Στην απεικόνιση των ACR 70 (Γράφημα 26) φαίνεται και πάλι να υπερέχει το adalimumab και το etanercept έναντι του infliximab σε όλες τις χρονικές στιγμές. Οι ασθενείς με etanercept παρουσιάζουν τις πιο έντονες διακυμάνσεις.



Γράφημα 26. Η εξέλιξη του ποσοστού των PA ασθενών με ACR 70 στο βάθος του χρόνου για την κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά.

II. ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Διακύμανση των τιμών στο χρόνο

- **Αποτελεσματικότητα με βάση την ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΨΑ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΨΑ με βάση την ΤΚΕ εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 52, ενώ στον Πίνακα 51 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή. Οι ασθενείς με ΨΑ είναι σαφώς λιγότεροι από τους ασθενείς με ΡΑ. Εκτός αυτού, η παρακολούθηση έχει και πάλι ορισμένα κενά σχετικά με το follow-up.

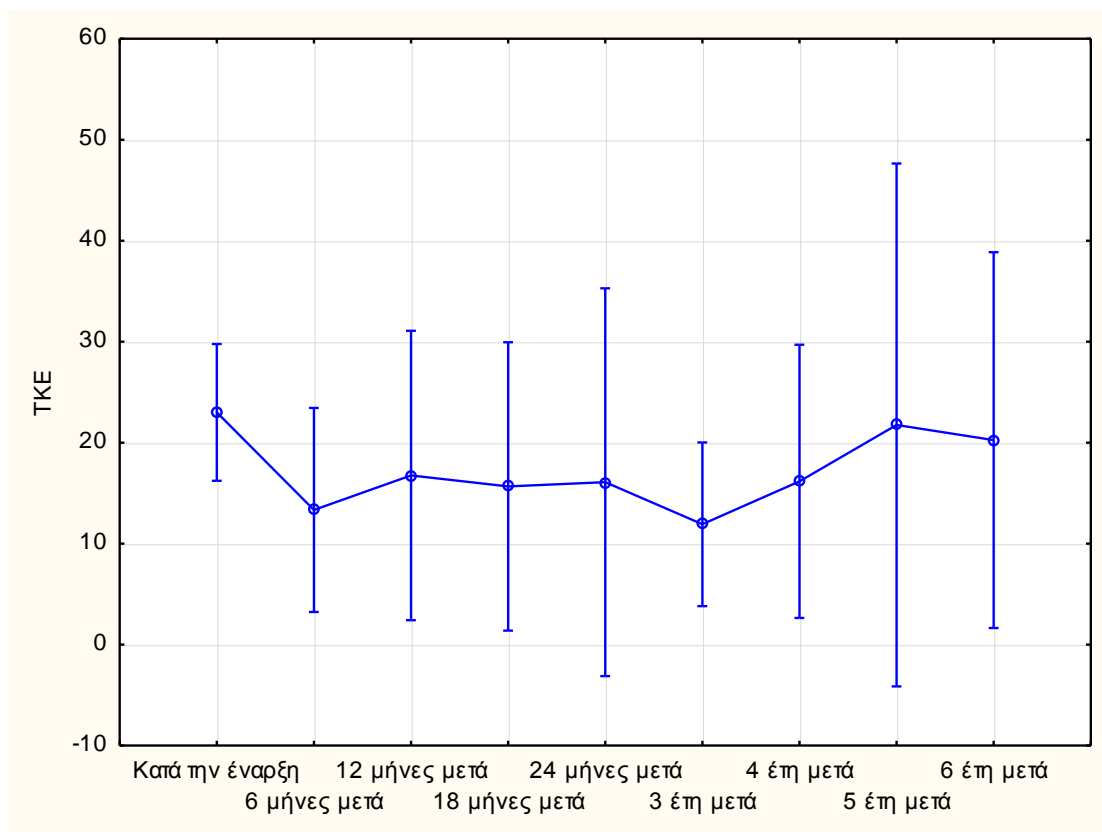
Πίνακας 51. Πλήθη ασθενών με ΨΑ που καταγράφηκαν με τιμή ΤΚΕ ανά χρονική στιγμή

ΤΚΕ	Πλήθος
Κατά την έναρξη	60
6 μήνες μετά	60
12 μήνες μετά	50
18 μήνες μετά	44
24 μήνες μετά	42
3 έτη μετά	33
4 έτη μετά	29
5 έτη μετά	26
6 έτη μετά	21

Από τον Πίνακα 52, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 27 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σταθερότητα στις τιμές του δείκτη στην εξέλιξη του χρόνου. Οι διαφορές είναι πολύ μικρές και τα p-values που καταγράφονται είναι σε όλες τις περιπτώσεις > 0,5.

Πίνακας 52. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών ΤΚΕ μεταξύ των χρονικών στιγμών. Στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

ΤΚΕ	Κατά την έναρξη 23,00	6 μήνες μετά 13,33	12 μήνες μετά 16,75	18 μήνες μετά 15,66	24 μήνες μετά 16,08	3 έτη μετά 11,91	4 έτη μετά 16,16	5 έτη μετά 21,75	6 έτη μετά 20,25
Κατά την έναρξη		0,710597	0,967172	0,918996	0,941068	0,538912	0,944936	1,000000	0,999899
6 μήνες μετά	0,710597		0,999489	0,999971	0,999899	0,999999	0,999873	0,839113	0,941068
12 μήνες μετά	0,967172	0,999489		1,000000	1,000000	0,993654	1,000000	0,992025	0,999390
18 μήνες μετά	0,918996	0,999971	1,000000		1,000000	0,998960	1,000000	0,972118	0,995594
24 μήνες μετά	0,941068	0,999899	1,000000	1,000000		0,997739	1,000000	0,982028	0,997739
3 έτη μετά	0,538912	0,999999	0,993654	0,998960	0,997739		0,997403	0,691272	0,846395
4 έτη μετά	0,944936	0,999873	1,000000	1,000000	1,000000	0,997403		0,983637	0,998039
5 έτη μετά	1,000000	0,839113	0,992025	0,972118	0,982028	0,691272	0,983637		0,999999
6 έτη μετά	0,999899	0,941068	0,999390	0,995594	0,997739	0,846395	0,998039	0,999999	



Γράφημα 27. Η εξέλιξη τιμών της ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΨΑ

- **Αποτελεσματικότητα με βάση τη CRP για τους ασθενείς με ΨΑ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΨΑ με βάση τη CRP εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 54, ενώ στον Πίνακα 53 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

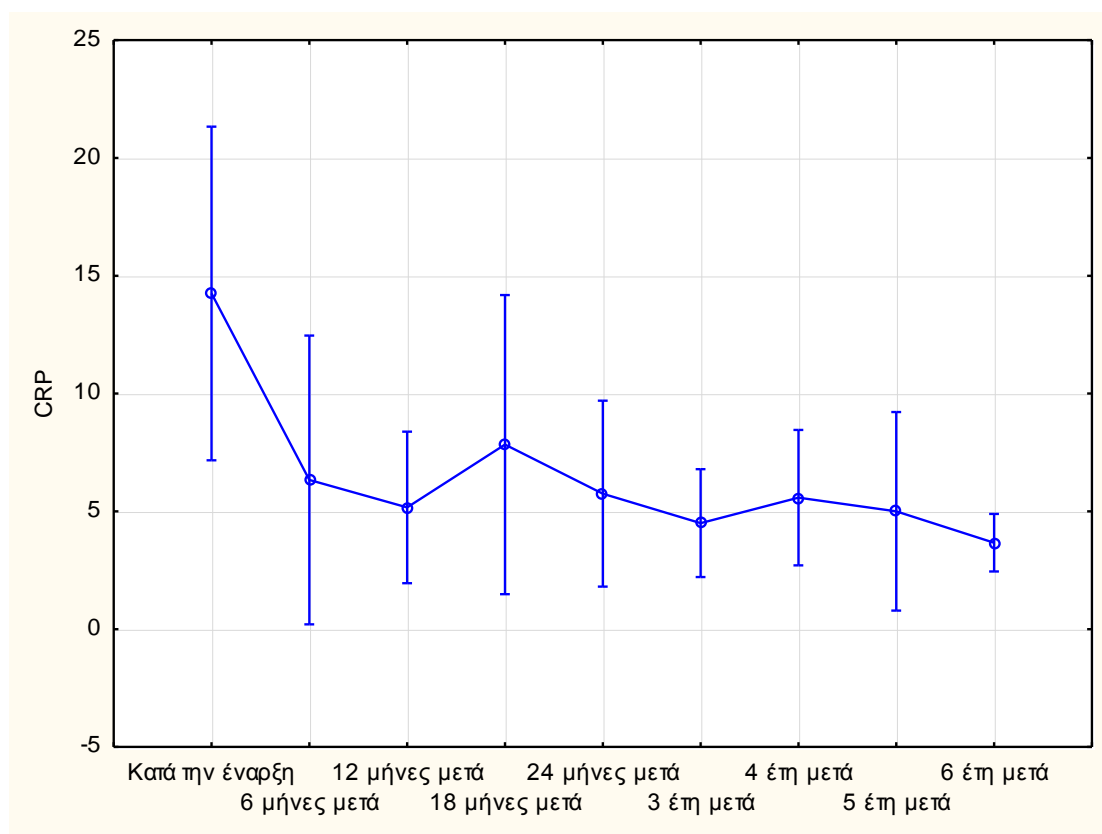
Πίνακας 53. Πλήθη ασθενών με ΨΑ που καταγράφηκαν με τιμή CRP ανά χρονική στιγμή

CRP	Πλήθος
Κατά την έναρξη	56
6 μήνες μετά	53
12 μήνες μετά	46
18 μήνες μετά	42
24 μήνες μετά	41
3 έτη μετά	32
4 έτη μετά	26
5 έτη μετά	23
6 έτη μετά	22

Από τον Πίνακα 54, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 28 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σημαντική μείωση των τιμών της CRP εντός του πρώτου εξαμήνου ($p=0,031$). Η μείωση διατηρείται μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (6 έτη μετά την έναρξη), με σχετικά χαμηλά p -values στις περισσότερες συγκρίσεις. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί η καταγραφή 18 μήνες μετά την έναρξη όπου οι τιμές αυξάνονται στο 7,83 – από 5,16 στους 12 μήνες – με αποτέλεσμα η διαφορά να είναι μη σημαντική σε σχέση με τις αρχικές τιμές ($p=0,159$).

Πίνακας 54. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών CRP μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

CRP	Κατά την έναρξη 14,25	6 μήνες μετά 6,33	12 μήνες μετά 5,16	18 μήνες μετά 7,83	24 μήνες μετά 5,75	3 έτη μετά 4,50	4 έτη μετά 5,58	5 έτη μετά 5,00	6 έτη μετά 3,66
Κατά την έναρξη		0,031777	0,007006	0,159578	0,015289	0,002761	0,012283	0,005562	0,000861
6 μήνες μετά	0,031777		0,999908	0,999405	1,000000	0,997345	0,999997	0,999750	0,968677
12 μήνες μετά	0,007006	0,999908		0,968677	1,000000	0,999999	1,000000	1,000000	0,999405
18 μήνες μετά	0,159578	0,999405	0,968677		0,993552	0,892012	0,989223	0,955249	0,707955
24 μήνες μετά	0,015289	1,000000	1,000000	0,993552		0,999846	1,000000	0,999997	0,993552
3 έτη μετά	0,002761	0,997345	0,999999	0,892012	0,999846		0,999948	1,000000	0,999993
4 έτη μετά	0,012283	0,999997	1,000000	0,989223	1,000000	0,999948		1,000000	0,996363
5 έτη μετά	0,005562	0,999750	1,000000	0,955249	0,999997	1,000000	1,000000		0,999750
6 έτη μετά	0,000861	0,968677	0,999405	0,707955	0,993552	0,999993	0,996363	0,999750	



Γράφημα 28. Η εξέλιξη τιμών της CRP για τους ασθενείς με ΨΑ

- **Αποτελεσματικότητα με βάση το DAS 28 CRP για τους ασθενείς με ΨΑ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΨΑ με βάση το δείκτη DAS 28 CRP εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 56, ενώ στον Πίνακα 55 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

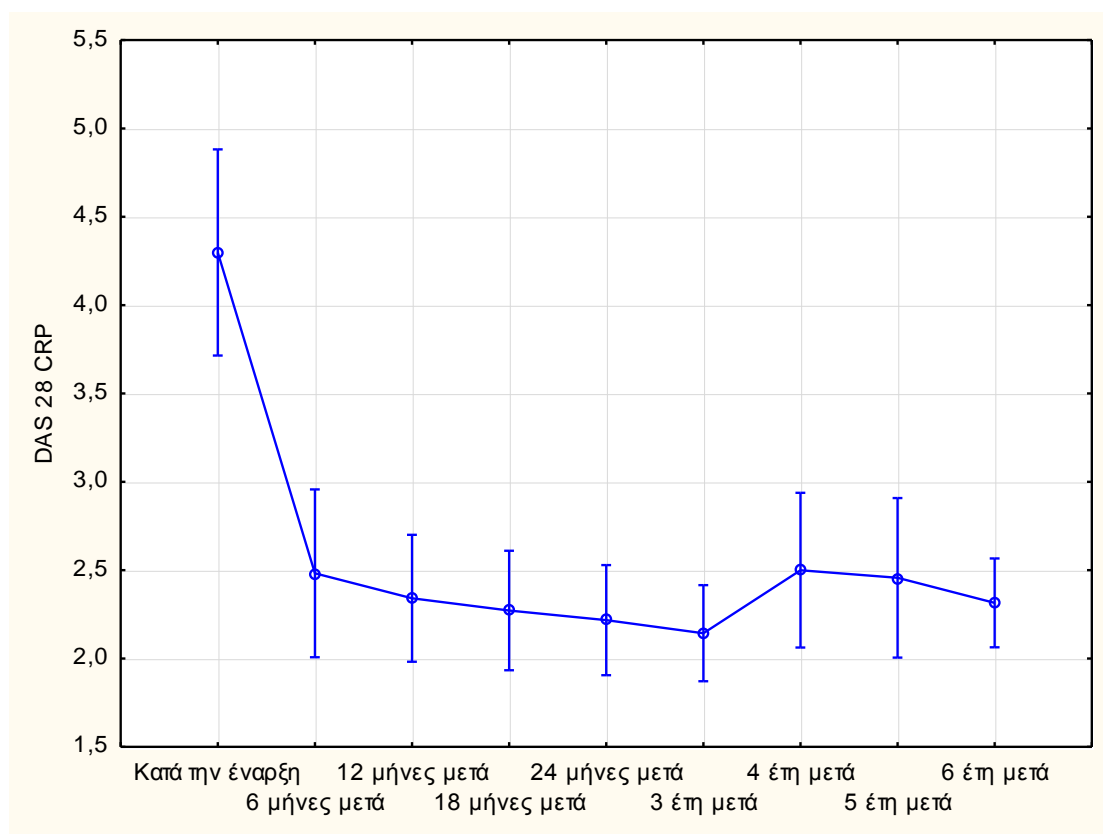
Πίνακας 55. Πλήθη ασθενών με ΨΑ που καταγράφηκαν με τιμή DAS 28 CRP ανά χρονική στιγμή

DAS 28 CRP	Πλήθος
Κατά την έναρξη	64
6 μήνες μετά	62
12 μήνες μετά	54
18 μήνες μετά	46
24 μήνες μετά	44
3 έτη μετά	38
4 έτη μετά	30
5 έτη μετά	28
6 έτη μετά	25

Οι διαφορές που εντοπίζονται είναι ανάλογες με αυτές για το δείκτη CRP. Και πάλι παρατηρείται σημαντική μείωση στο 1ο εξάμηνο η οποία διατηρείται μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (Γράφημα 29). Τα p-values για όλες τις συγκρίσεις είναι πολύ χαμηλά (< 0,0001).

Πίνακας 56. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών DAS 28 CRP μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

DASCRP	Κατά την έναρξη 4,298	6 μήνες μετά 2,48	12 μήνες μετά 2,34	18 μήνες μετά 2,27	24 μήνες μετά 2,21	3 έτη μετά 2,14	4 έτη μετά 2,50	5 έτη μετά 2,45	6 έτη μετά 2,31
Κατά την έναρξη		0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
6 μήνες μετ	0,00001		0,99953	0,99207	0,96550	0,86641	1,00000	1,00000	0,99839
12 μήνες μετ	0,00001	0,99953		0,99999	0,99982	0,99482	0,99888	0,99989	1,00000
18 μήνες μετ	0,00001	0,99207	0,99999		1,00000	0,99976	0,98651	0,99671	1,00000
24 μήνες μετ	0,00001	0,96550	0,99982	1,00000		0,99999	0,94956	0,98148	0,99997
3 έτη μετ	0,00001	0,86641	0,99482	0,99976	0,99999		0,82951	0,91036	0,99806
4 έτη μετ	0,00001	1,00000	0,99888	0,98651	0,94956	0,82951		1,00000	0,99674
5 έτη μετ	0,00001	1,00000	0,99989	0,99671	0,98148	0,91036	1,00000		0,99951
6 έτη μετ	0,00001	0,99839	1,00000	1,00000	0,99997	0,99806	0,99674	0,99951	



Γράφημα 29. Η εξέλιξη τιμών του DAS 28 CRP για τους ασθενείς με ΨΑ

- **Αποτελεσματικότητα με βάση το DAS 28 TKE για τους ασθενείς με ΨΑ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΨΑ με βάση το δείκτη DAS 28 TKE εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 58, ενώ στον Πίνακα 57 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

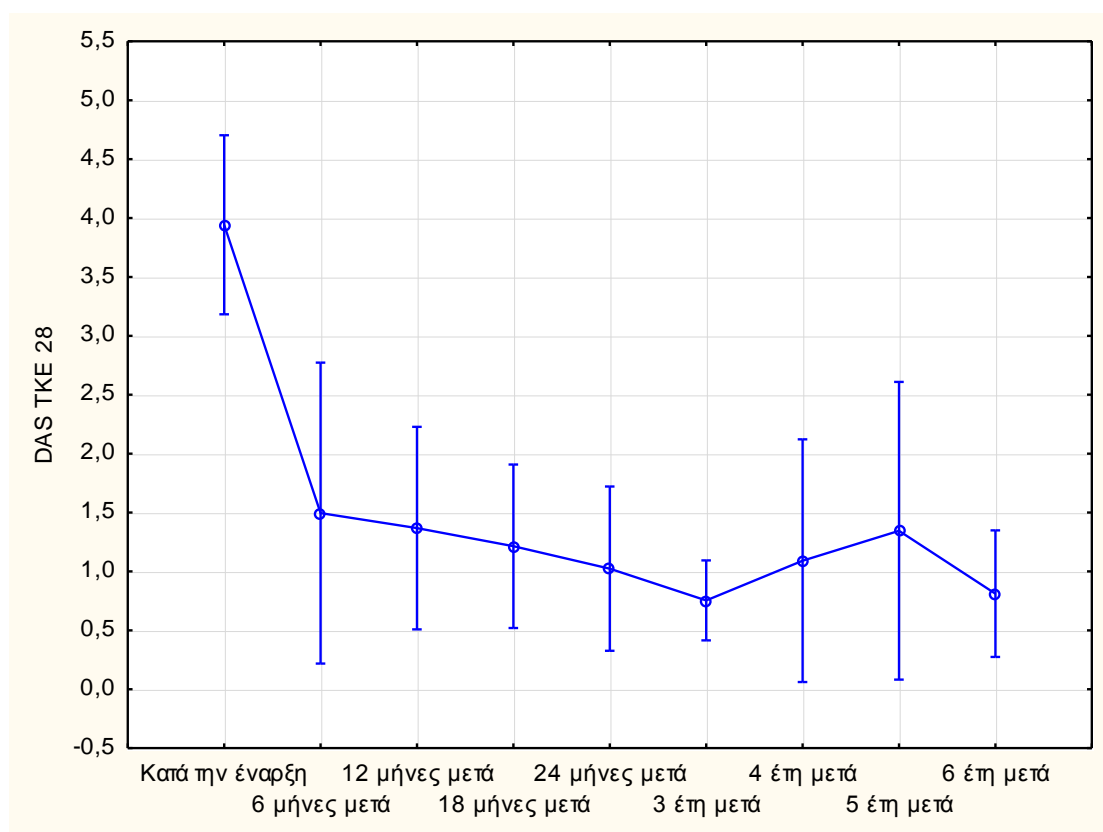
Πίνακας 57. Πλήθη ασθενών με ΨΑ που καταγράφηκαν με τιμή DAS 28 TKE ανά χρονική στιγμή

DAS 28 TKE	Πλήθος
Κατά την έναρξη	48
6 μήνες μετά	34
12 μήνες μετά	34
18 μήνες μετά	35
24 μήνες μετά	37
3 έτη μετά	30
4 έτη μετά	24
5 έτη μετά	22
6 έτη μετά	21

Οι διαφορές που εντοπίζονται είναι ανάλογες με αυτές για το δείκτη DAS 28 CRP. Και εδώ παρατηρείται σημαντική μείωση στο 1ο εξάμηνο η οποία διατηρείται μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης. Τα p-values για όλες τις συγκρίσεις είναι πολύ χαμηλά (< 0,0001). Το Γράφημα 30 αποδίδει ξεκάθαρα τις διαφορές αυτές.

Πίνακας 58. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών DAS 28 TKE μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

DASTKE	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά	24 μήνες μετά	3 έτη μετά	4 έτη μετά	5 έτη μετά	6 έτη μετά
Κατά την έναρξη	3,94	1,495	1,36	1,21	1,02	,753	1,09	1,345	,811
6 μήνες μετ	0,00014		0,99999	0,99922	0,97344	0,73534	0,98998	0,99999	0,81067
12 μήνες μετ	0,00014	0,99999		0,99999	0,99663	0,88558	0,99931	1,00000	0,93121
18 μήνες μετ	0,00014	0,99922	0,99999		0,99995	0,97708	0,99999	0,99999	0,99018
24 μήνες μετ	0,00014	0,97344	0,99663	0,99995		0,99942	1,00000	0,99792	0,99990
3 έτη μετά	0,00014	0,73534	0,88558	0,97708	0,99942		0,99703	0,90518	1,00000
4 έτη μετά	0,00014	0,98998	0,99931	0,99999	1,00000	0,99703		0,99963	0,99924
5 έτη μετά	0,00014	0,99999	1,00000	0,99999	0,99792	0,90518	0,99963		0,94515
6 έτη μετά	0,00014	0,81067	0,93121	0,99018	0,99990	1,00000	0,99924	0,94515	



Γράφημα 30. Η εξέλιξη τιμών του DAS 28 TKE για τους ασθενείς με ΨΑ

- **Αποτελεσματικότητα με βάση το SDAI για τους ασθενείς με ΨΑ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΨΑ με βάση το δείκτη SDAI εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 60, ενώ στον Πίνακα 59 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

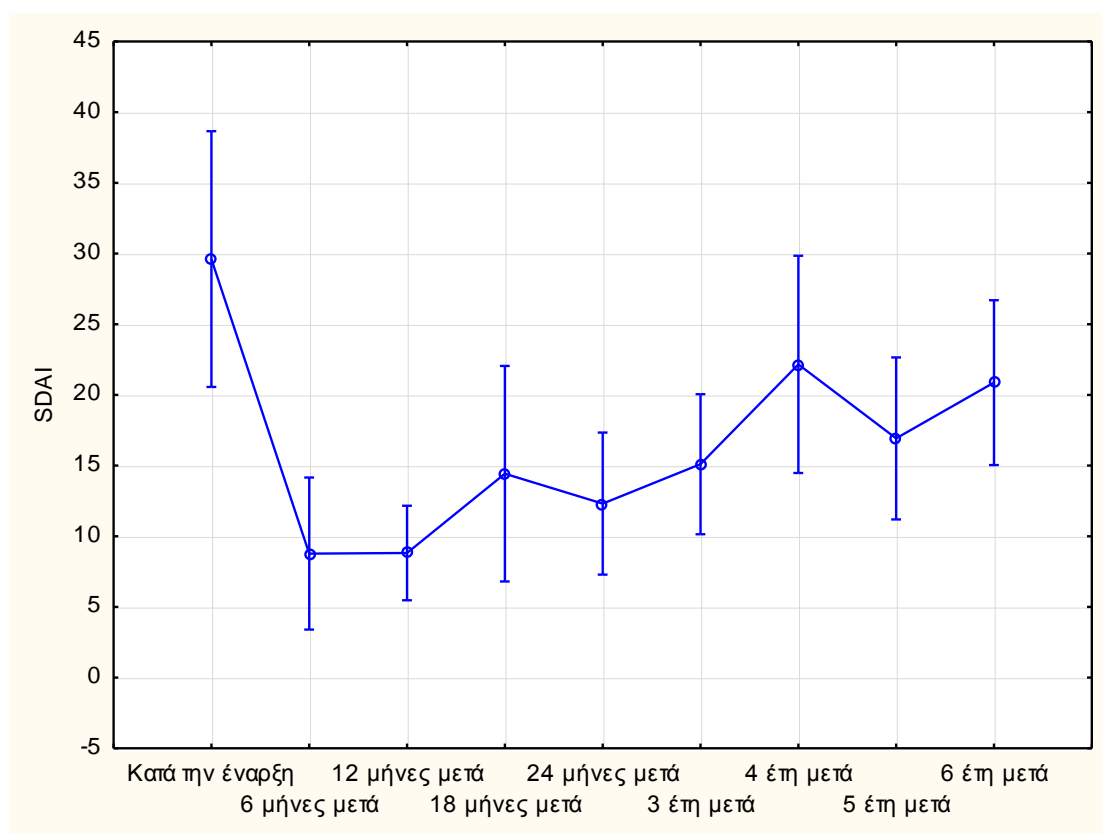
Πίνακας 59. Πλήθη ασθενών με ΨΑ που καταγράφηκαν με τιμή SDAI ανά χρονική στιγμή

SDAI	Πλήθος
Κατά την έναρξη	63
6 μήνες μετά	59
12 μήνες μετά	49
18 μήνες μετά	44
24 μήνες μετά	42
3 έτη μετά	38
4 έτη μετά	30
5 έτη μετά	27
6 έτη μετά	25

Από τον Πίνακα 60, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 31 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σημαντική μείωση των τιμών SDAI εντός του πρώτου εξαμήνου η οποία διατηρείται μέχρι και το 3ο έτος παρακολούθησης ($p < 0,01$). Η διαφορά σταδιακά μικραίνει από το 4ο έτος και μετά.

Πίνακας 60. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών SDAI μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

SDAI	Κατά την έναρξη 29,614	6 μήνες ετά 8,7773	12 μήνες μετά 8,8136	18 μήνες μετά 14,430	24 μήνες μετά 12,311	3 έτη μετά 15,10	4 έτη μετά 22,15	5 έτη μετά 16,92	6 έτη μετά 20,87
Κατά την έναρξη		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,590	0,028	0,365
6 μήνες μετά	0,000		1,000	0,872	0,992	0,784	0,016	0,466	0,046
12 μήνες μετά	0,000	1,000		0,876	0,993	0,789	0,016	0,473	0,047
18 μήνες μετά	0,000	0,872	0,876		1,000	1,000	0,542	0,999	0,766
24 μήνες μετά	0,000	0,992	0,993	1,000		0,998	0,208	0,958	0,395
3 έτη μετά	0,000	0,784	0,789	1,000	0,998		0,664	1,000	0,859
4 έτη μετά	0,590	0,016	0,016	0,542	0,208	0,664		0,914	1,000
5 έτη μετά	0,028	0,466	0,473	0,999	0,958	1,000	0,914		0,984
6 έτη μετά	0,365	0,046	0,047	0,766	0,395	0,859	1,000	0,984	



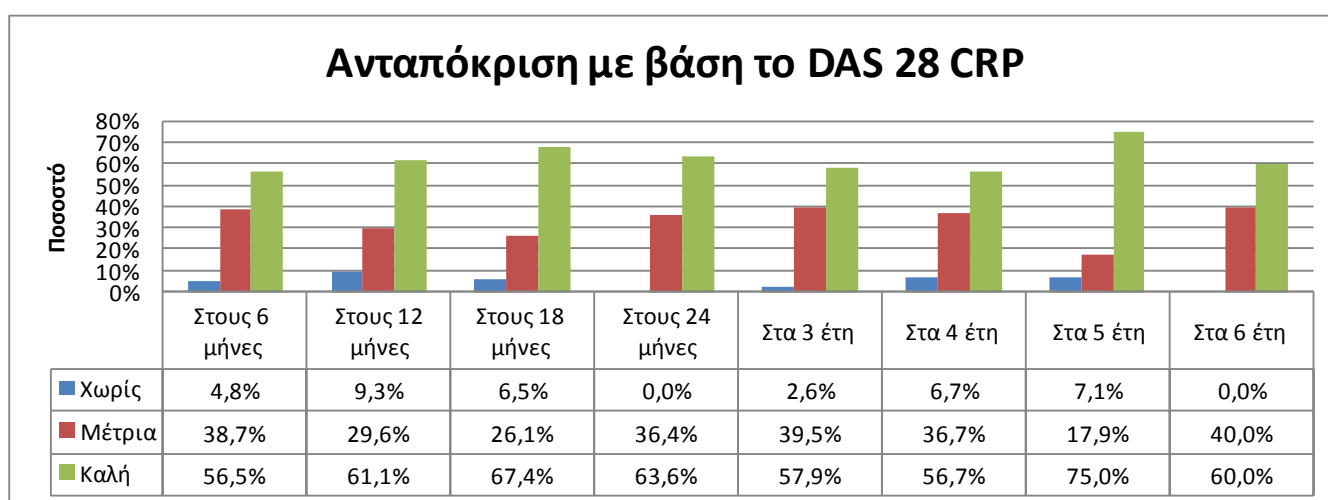
Γράφημα 31. Η εξέλιξη τιμών του SDAI για τους ασθενείς με ΨΑ

Ποσοστά ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 CRP

Στον Πίνακα 61 και το Γράφημα 32 φαίνεται η εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP. Τα ποσοστά μέτριας και καλής ανταπόκρισης είναι ήδη υψηλά από το 1^ο εξάμηνο θεραπείας, ενώ στην 6-ετία ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς.

Πίνακας 61. Πλήθη και ποσοστά του συνόλου των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP

	Χωρίς ανταπόκριση		Μέτρια ανταπόκριση		Καλή ανταπόκριση	
	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
Διαφορά DAS28 CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	3	4,8%	24	38,7%	35	56,5%
Διαφορά DAS28 CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	5	9,3%	16	29,6%	33	61,1%
Διαφορά DAS28 CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	3	6,5%	12	26,1%	31	67,4%
Διαφορά DAS28 CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	16	36,4%	28	63,6%
Διαφορά DAS28 CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	2,6%	15	39,5%	22	57,9%
Διαφορά DAS28 CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	6,7%	11	36,7%	17	56,7%
Διαφορά DAS28 CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	7,1%	5	17,9%	21	75,0%
Διαφορά DAS28CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	10	40,0%	15	60,0%



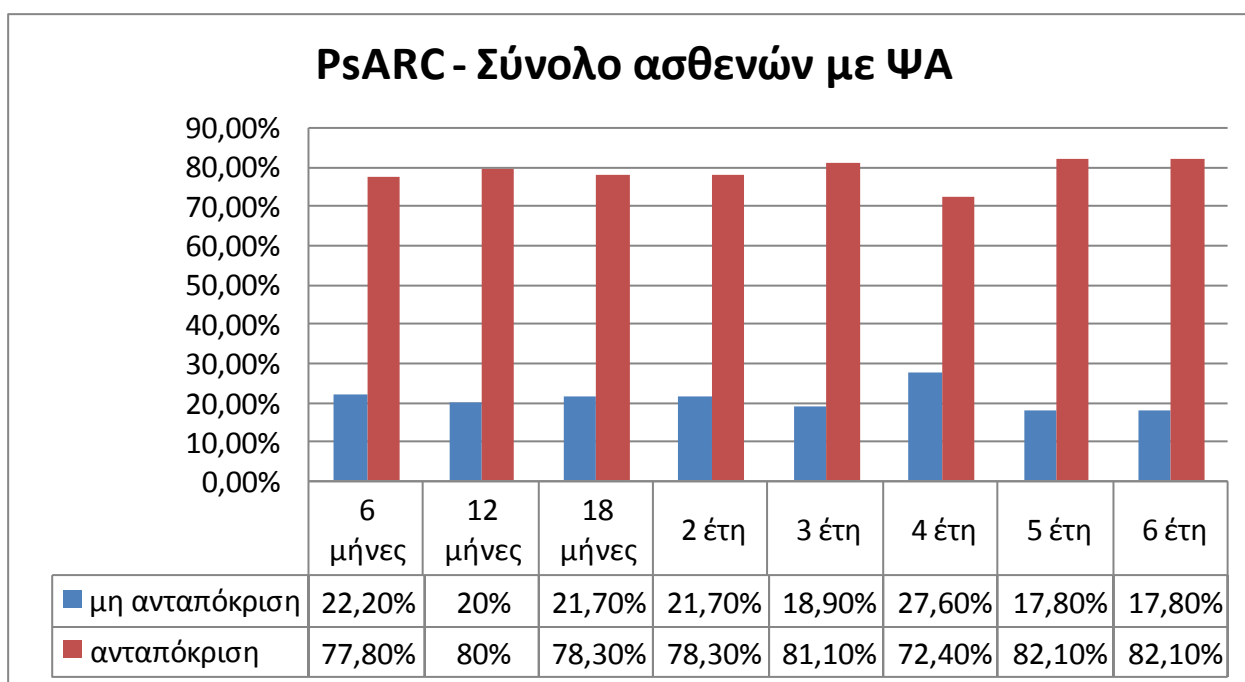
Γράφημα 32. Εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP

Ποσοστά ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη PsARC

Στον Πίνακα 62 και το Γράφημα 33 φαίνεται η εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC. Όπως φάνηκε και με την ανταπόκριση με βάση το DAS 28 CRP, ομοίως και εδώ το ποσοστό είναι υψηλό από το πρώτο εξάμηνο και διατηρείται έτσι μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (6 έτη από την έναρξη).

Πίνακας 62. Πλήθη και ποσοστά του συνόλου των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη PsARC

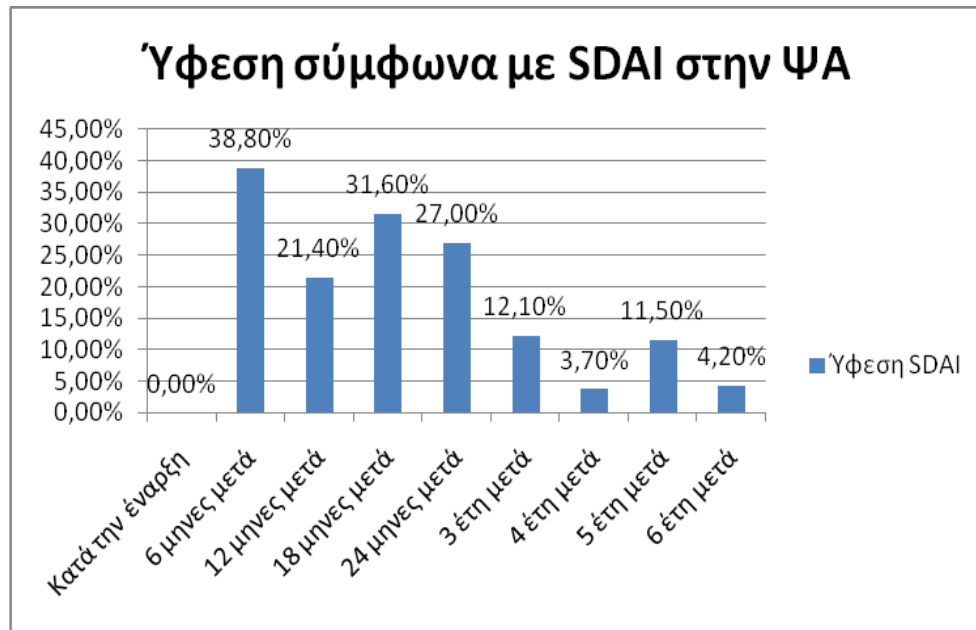
	Ανταπόκριση		Χωρίς ανταπόκριση	
	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
PsARC 6-μήνου (με βάση την έναρξη)	49	77,8%	14	22,2%
PsARC 12-μήνου (με βάση την έναρξη)	44	80%	11	20%
PsARC 18-μήνου (με βάση την έναρξη)	36	78,3%	10	21,7%
PsARC 24-μήνου (με βάση την έναρξη)	36	78,3%	10	21,7%
PsARC 3-ετίας (με βάση την έναρξη)	30	81,1%	7	18,9%
PsARC 4-ετίας (με βάση την έναρξη)	21	72,4%	8	27,6%
PsARC 5-ετίας (με βάση την έναρξη)	23	82,1%	5	17,8%
PsARC 6-ετίας (με βάση την έναρξη)	23	82,1%	5	17,8%



Γράφημα 33. Εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC

Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στους ασθενείς με ΨΑ

Ανάλογη με τη PA είναι και η συνολική εικόνα για τους ασθενείς με ΨΑ, όμως το ποσοστό ασθενών σε ύφεση σύμφωνα με το SDAI ($SDAI \leq 3,3$) είναι σαφώς υψηλότερο στους 6 μήνες πλησιάζοντας το 40% (Γράφημα 34).



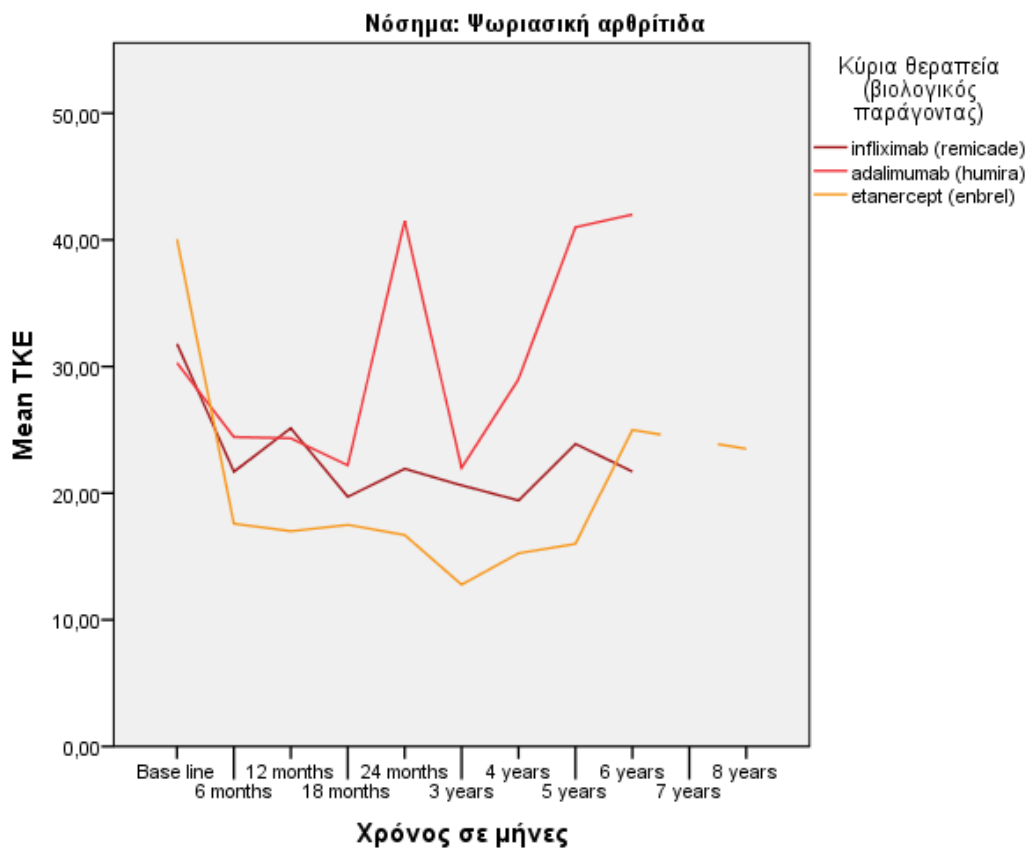
Γράφημα 34. Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στο σύνολο των ασθενών με ΨΑ*

* Διευκρινίζεται ότι τα ποσοστά είναι επί των ασθενών για τους οποίους υπήρχε η δυνατότητα εκτίμησης του SDAI (Πίνακας 59) (δηλαδή υπήρχαν καταγεγραμμένες τιμές της CRP, σφαιρική εκτίμηση δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό κ.α.) και όχι επί του συνόλου των ασθενών.

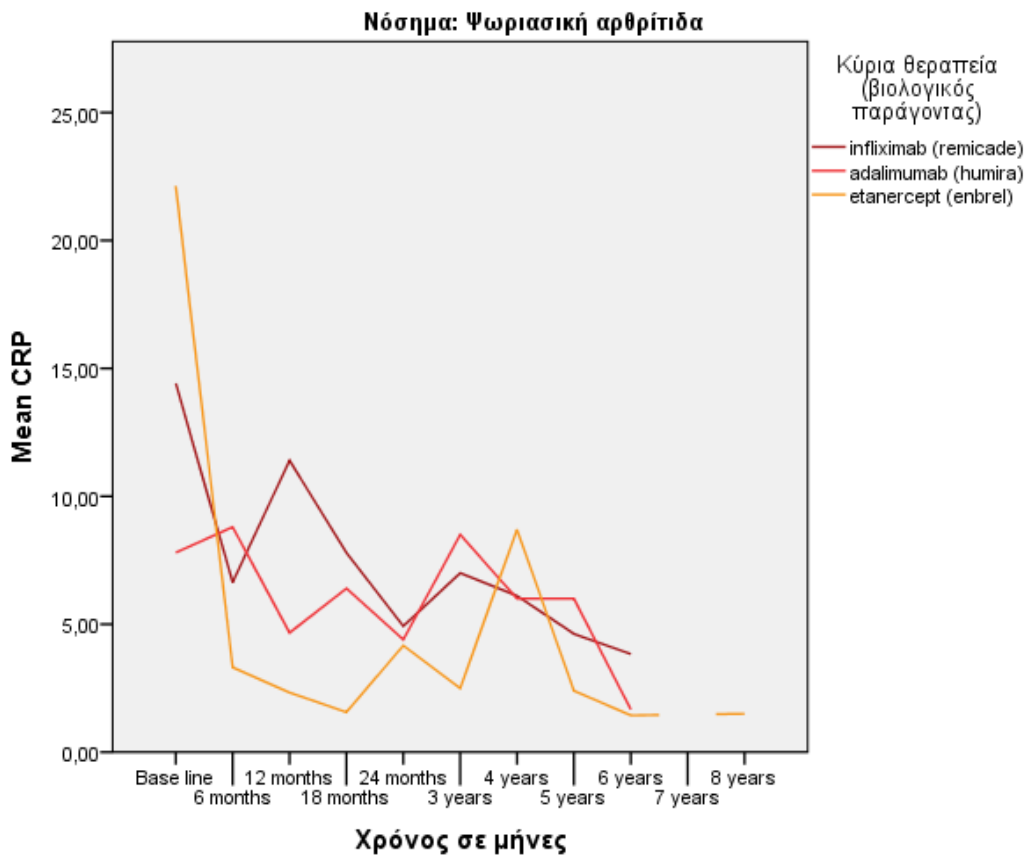
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΑΓΩΓΗ

Διακύμανση των τιμών στο χρόνο ξεχωριστά ανά αγωγή

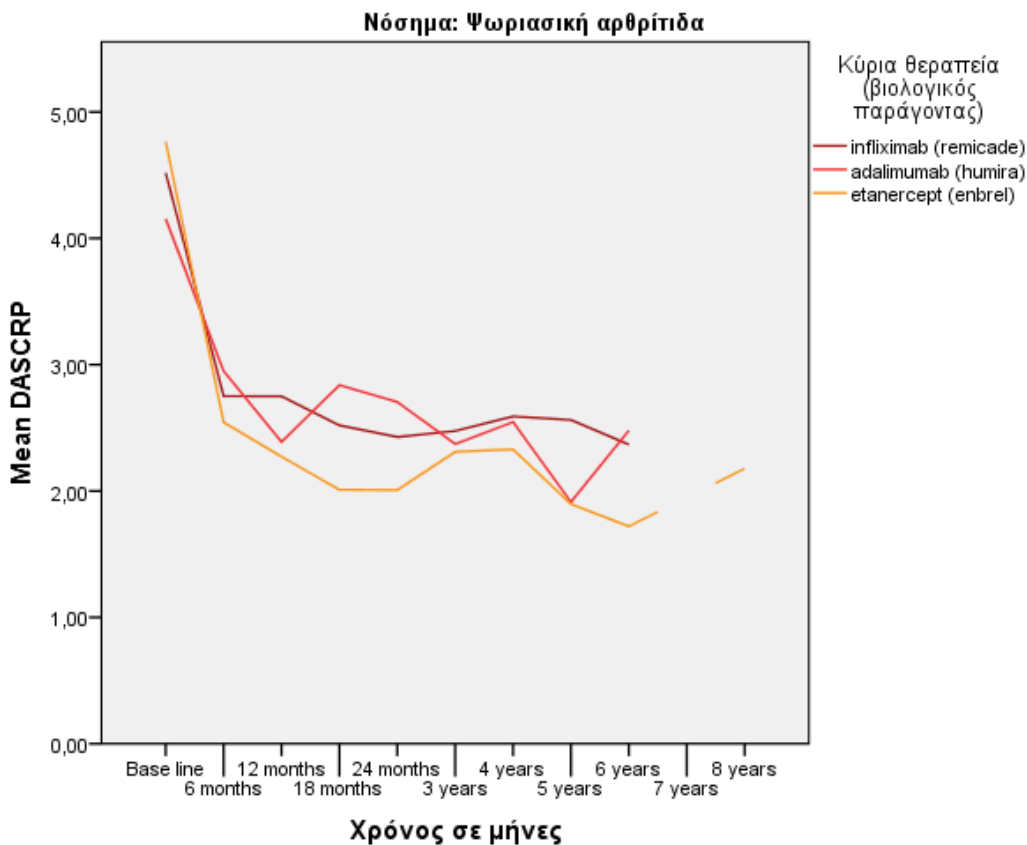
Η διακύμανση των τιμών ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή απεικονίζεται στα Γραφήματα 35 έως 39. Παρατηρείται βελτίωση με πορεία ανάλογη εκείνης του συνολικού πληθυσμού των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα.



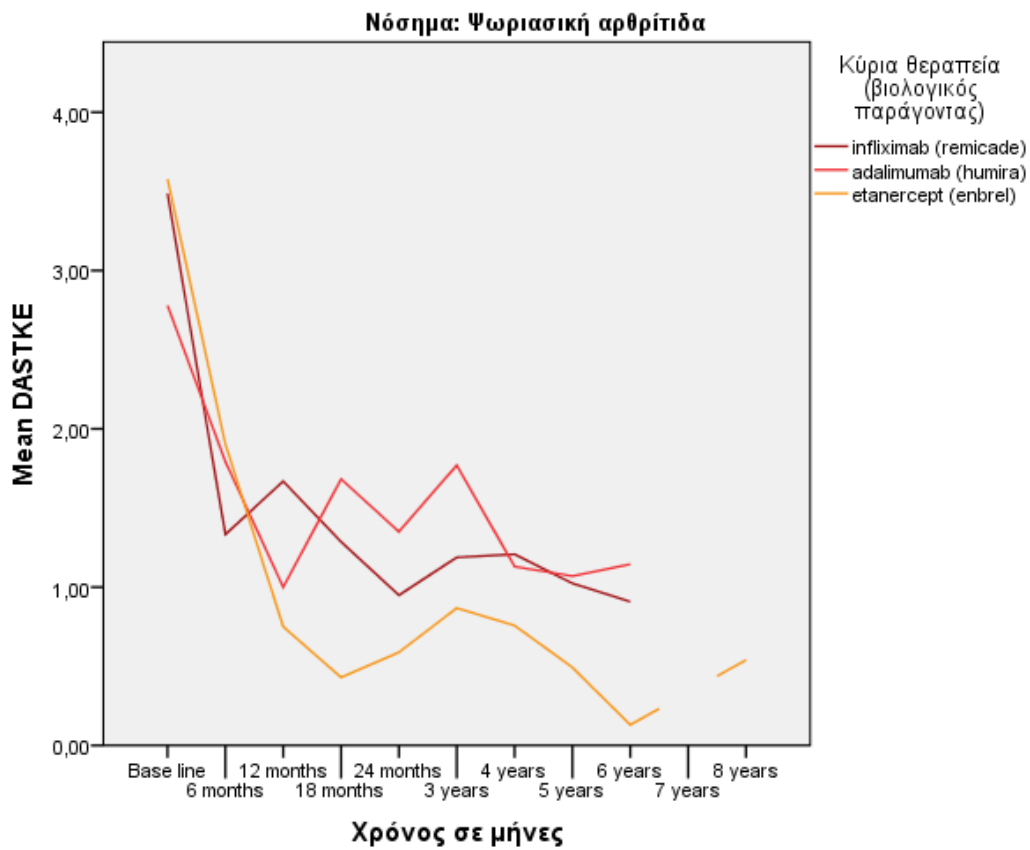
Γράφημα 35. Εξέλιξη τιμών της ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΨΑ ανά βιολογική αγωγή



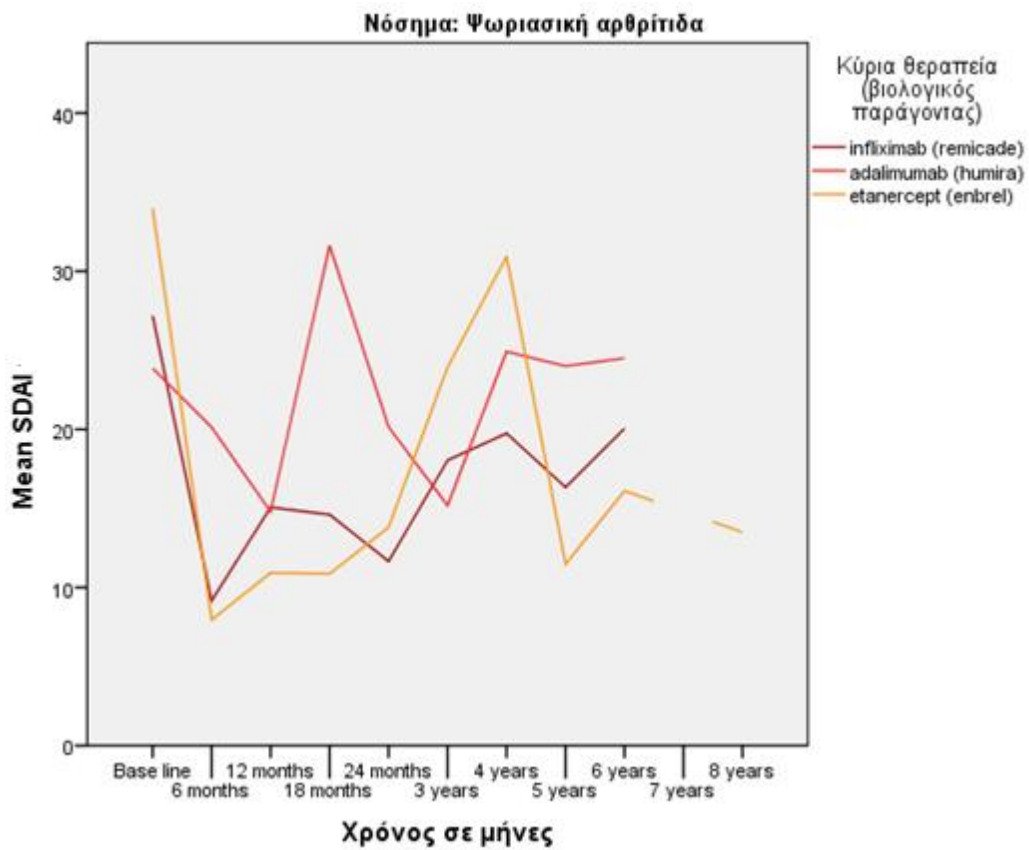
Γράφημα 36. Εξέλιξη τιμών της CRP για τους ασθενείς με ΨΑ ανά βιολογική αγωγή



Γράφημα 37. Εξέλιξη τιμών του DAS 28 CRP για τους ασθενείς με ΨΑ ανά βιολογική αγωγή



Γράφημα 38. Εξέλιξη τιμών του DAS 28 TKE για τους ασθενείς με ΨΑ ανά βιολογική αγωγή



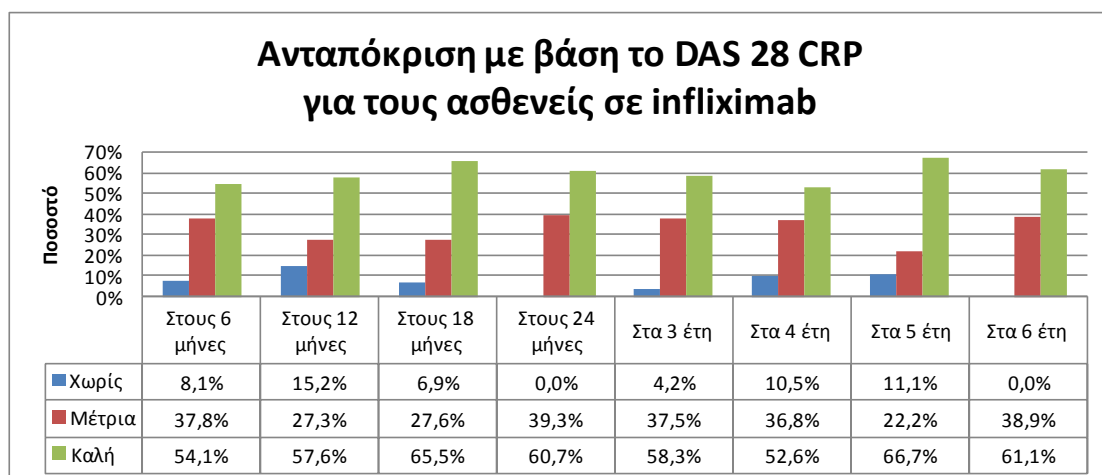
Γράφημα 39. Εξέλιξη τιμών του SDAI για τους ασθενείς με ΨΑ ανά βιολογική αγωγή

Ποσοστά ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 CRP ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

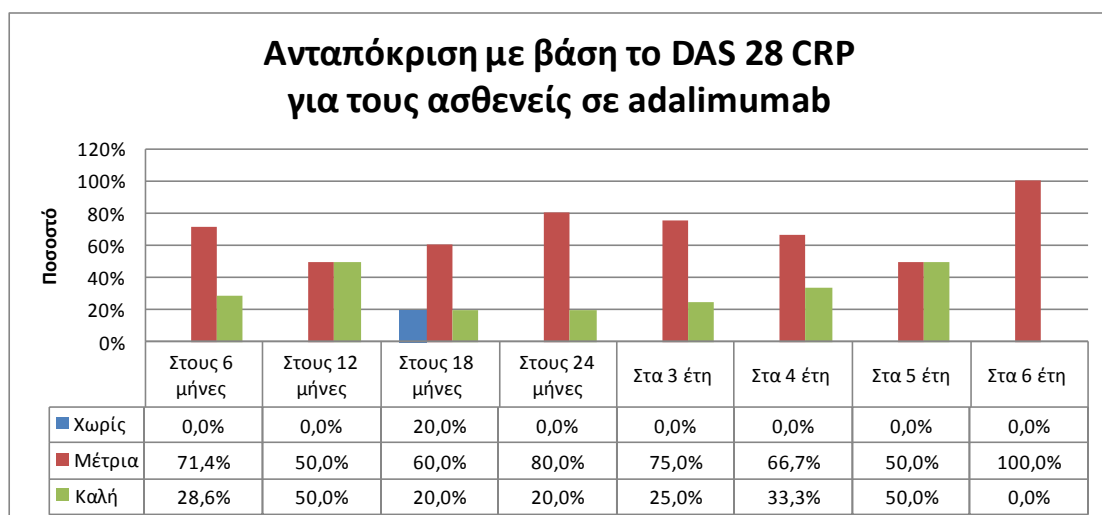
Στον Πίνακα 63 και τα Γραφήματα 40 έως 42 φαίνεται η εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή. Παρατηρούμε και για τα τρία φάρμακα υψηλά ποσοστά μέτριας και καλής ανταπόκρισης από το 1^ο εξάμηνο θεραπείας που διατηρούνται μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (6-ετία).

Πίνακας 63. Πλήθη και ποσοστά ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

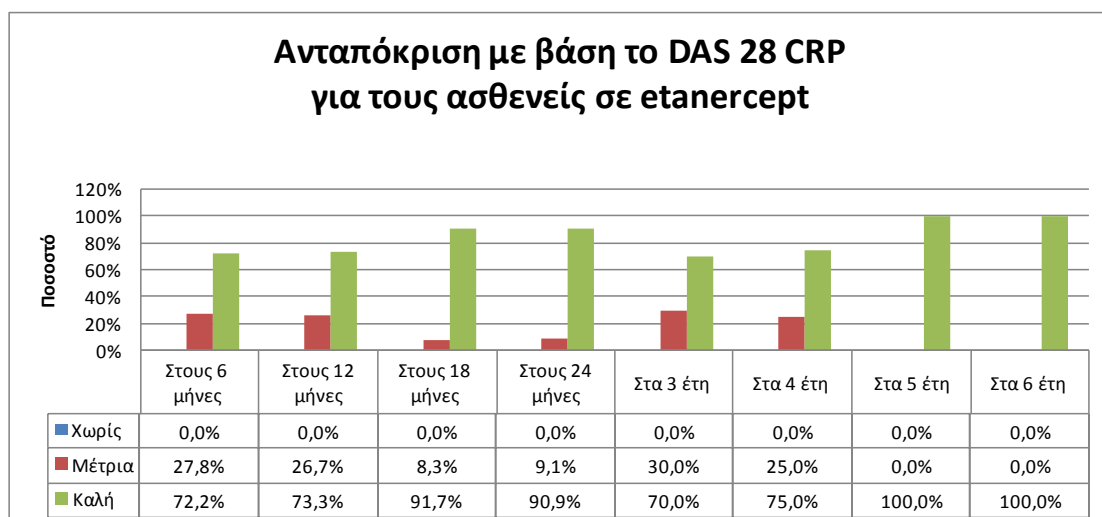
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		Χωρίς ανταπόκριση		Μέτρια ανταπόκριση		Καλή ανταπόκριση	
		Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
infliximab (remicade)	Διαφορά DAS28CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	3	8,1%	14	37,8%	20	54,1%
	Διαφορά DAS28CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	5	15,2%	9	27,3%	19	57,6%
	Διαφορά DAS28CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	2	6,9%	8	27,6%	19	65,5%
	Διαφορά DAS28CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	11	39,3%	17	60,7%
	Διαφορά DAS28CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	1	4,2%	9	37,5%	14	58,3%
	Διαφορά DAS28CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	10,5%	7	36,8%	10	52,6%
	Διαφορά DAS28CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	2	11,1%	4	22,2%	12	66,7%
	Διαφορά DAS28CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	7	38,9%	11	61,1%
adalimumab (humira)	Διαφορά DAS28CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	5	71,4%	2	28,6%
	Διαφορά DAS28CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	50,0%	3	50,0%
	Διαφορά DAS28CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	1	20,0%	3	60,0%	1	20,0%
	Διαφορά DAS28CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	4	80,0%	1	20,0%
	Διαφορά DAS28CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	75,0%	1	25,0%
	Διαφορά DAS28CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	2	66,7%	1	33,3%
	Διαφορά DAS28CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%
	Διαφορά DAS28CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	100,0%	0	0,0%
etanercept (enbrel)	Διαφορά DAS28CRP 6-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	5	27,8%	13	72,2%
	Διαφορά DAS28CRP 12-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	4	26,7%	11	73,3%
	Διαφορά DAS28CRP 18-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	1	8,3%	11	91,7%
	Διαφορά DAS28CRP 24-μήνου σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	1	9,1%	10	90,9%
	Διαφορά DAS28CRP 3-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	3	30,0%	7	70,0%
	Διαφορά DAS28CRP 4-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	2	25,0%	6	75,0%
	Διαφορά DAS28CRP 5-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	0	0,0%	8	100,0%
	Διαφορά DAS28CRP 6-ετίας σε σχέση με το αρχικό	0	0,0%	0	0,0%	4	100,0%



Γράφημα 40. Ποσοστά ασθενών με ΨΑ υπό infliximab που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP



Γράφημα 41. Ποσοστά ασθενών με ΨΑ υπό adalimumab που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP



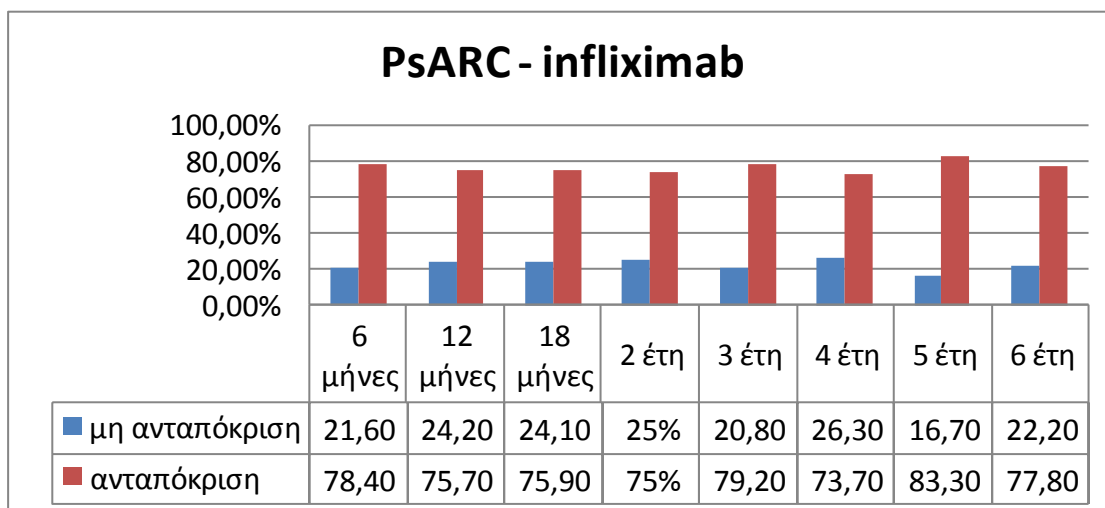
Γράφημα 42. Ποσοστά ασθενών με ΨΑ υπό etanercept που πέτυχαν μέτρια και καλή ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP

Ποσοστά ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη PsARC ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

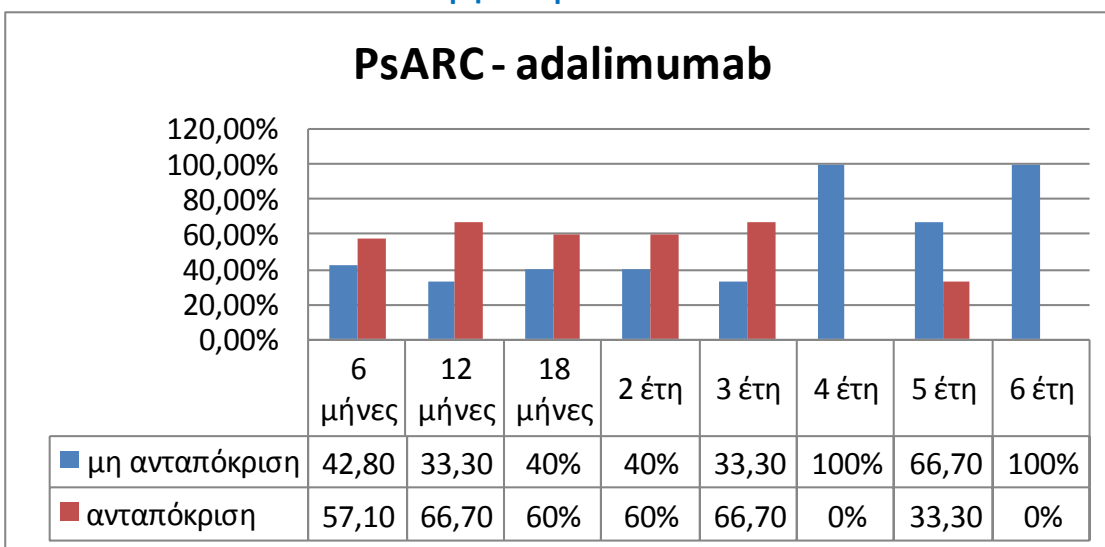
Στον Πίνακα 64 και τα Γραφήματα 43 έως 45 φαίνεται η εξέλιξη στο χρόνο του ποσοστού των ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή. Τα ποσοστά μετά την 3-ετία για το adalimumab και το etanercept – ιδίως για το πρώτο – πρέπει να εκλαμβάνονται με επιφύλαξη, καθώς προέρχονται από μικρό σχετικά αριθμό ασθενών.

Πίνακας 64. Πλήθη και ποσοστά ασθενών με ΨΑ που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

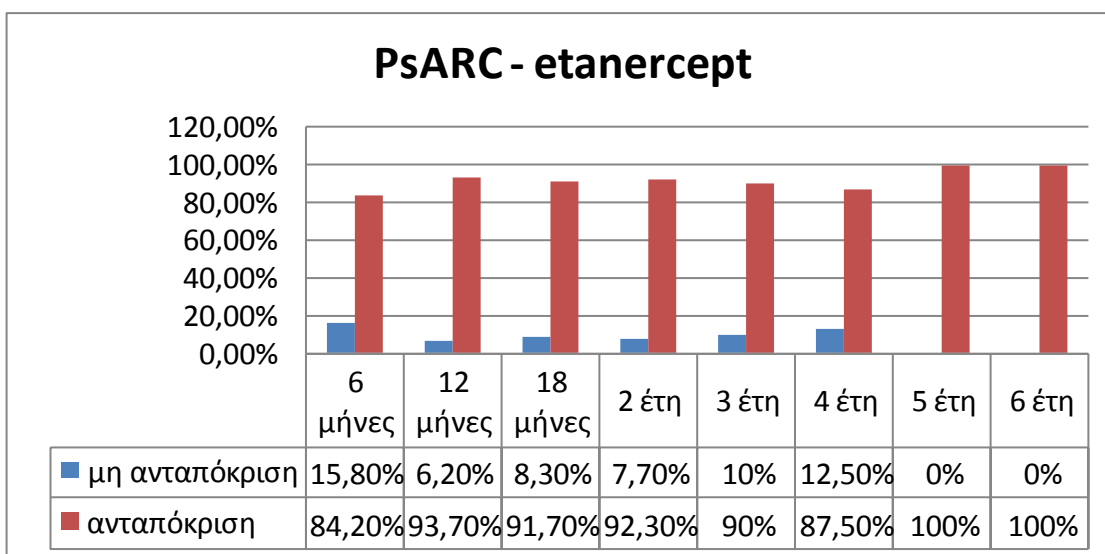
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		Ανταπόκριση		Χωρίς ανταπόκριση	
		Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
infliximab (remicade)	PsARC 6-μήνου (με βάση την έναρξη)	29	78,4%	8	21,6%
	PsARC 12-μήνου (με βάση την έναρξη)	25	75,7%	8	24,2%
	PsARC 18-μήνου (με βάση την έναρξη)	22	75,9%	7	24,1%
	PsARC 24-μήνου (με βάση την έναρξη)	21	75%	7	25%
	PsARC 3-ετίας (με βάση την έναρξη)	19	79,2%	5	20,8%
	PsARC 4-ετίας (με βάση την έναρξη)	14	73,7%	5	26,3%
	PsARC 5-ετίας (με βάση την έναρξη)	15	83,3%	3	16,7%
	PsARC 6-ετίας (με βάση την έναρξη)	14	77,8%	4	22,2%
adalimumab (humira)	PsARC 6-μήνου (με βάση την έναρξη)	4	57,1%	3	42,8%
	PsARC 12-μήνου (με βάση την έναρξη)	4	66,7%	2	33,3%
	PsARC 18-μήνου (με βάση την έναρξη)	3	60%	2	40%
	PsARC 24-μήνου (με βάση την έναρξη)	3	60%	2	40%
	PsARC 3-ετίας (με βάση την έναρξη)	2	66,7%	1	33,3%
	PsARC 4-ετίας (με βάση την έναρξη)	0	0%	2	100%
	PsARC 5-ετίας (με βάση την έναρξη)	1	33,3%	2	66,7%
	PsARC 6-ετίας (με βάση την έναρξη)	0	0%	2	100%
etanercept (enbrel)	PsARC 6-μήνου (με βάση την έναρξη)	16	84,2%	3	15,8%
	PsARC 12-μήνου (με βάση την έναρξη)	15	93,7%	1	6,2%
	PsARC 18-μήνου (με βάση την έναρξη)	11	91,7%	1	8,3%
	PsARC 24-μήνου (με βάση την έναρξη)	12	92,3%	1	7,7%
	PsARC 3-ετίας (με βάση την έναρξη)	9	90%	1	10%
	PsARC 4-ετίας (με βάση την έναρξη)	7	87,5%	1	12,5%
	PsARC 5-ετίας (με βάση την έναρξη)	7	100%	0	0%
	PsARC 6-ετίας (με βάση την έναρξη)	3	100%	0	0%



Γράφημα 43. Ποσοστά ασθενών με ΨΑ υπό infliximab που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC



Γράφημα 44. Ποσοστά ασθενών με ΨΑ υπό adalimumab που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC



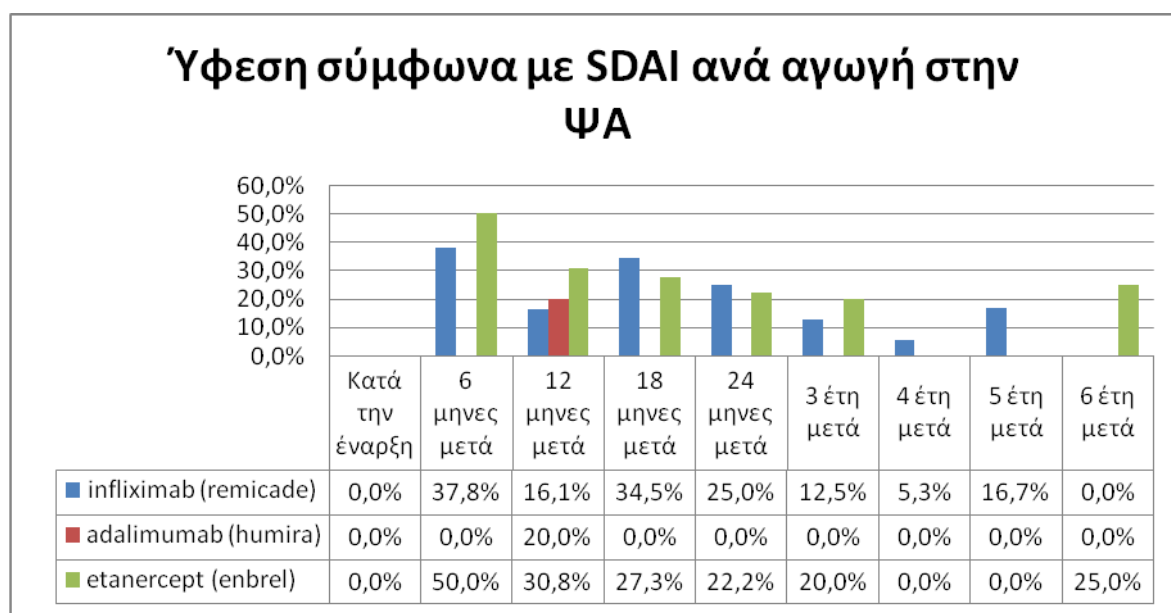
Γράφημα 45. Ποσοστά ασθενών με ΨΑ υπό etanercept που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC

Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στους ασθενείς με ΨΑ ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή

Στο Γράφημα 46 φαίνονται τα ποσοστά των ασθενών ανά χρονική στιγμή που πέτυχαν ύφεση σύμφωνα με το SDAI ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή. Στον Πίνακα 65 φαίνονται τα αντίστοιχα πλήθη των ασθενών για τους οποίους υπήρξε η δυνατότητα εκτίμησης του SDAI.

Πίνακας 65. Πλήθη ασθενών με ΨΑ που καταγράφηκαν με τιμή SDAI ανά χρονική στιγμή σε κάθε αγωγή

SDAI	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		
	infliximab (remicade)	adalimumab (humira)	etanercept (enbrel)
	Valid N	Valid N	Valid N
Κατά την έναρξη	36	7	20
6 μήνες μετά	37	6	16
12 μήνες μετά	31	5	13
18 μήνες μετά	29	4	11
24 μήνες μετά	28	5	9
3 έτη μετά	24	4	10
4 έτη μετά	19	3	8
5 έτη μετά	18	2	7
6 έτη μετά	18	3	4



Γράφημα 46. Ύφεση σύμφωνα με το δείκτη SDAI στους ασθενείς με ΨΑ ανά βιολογική αγωγή*

* Διευκρινίζεται ότι τα ποσοστά είναι επί των ασθενών για τους οποίους υπήρχε η δυνατότητα εκτίμησης του SDAI (Πίνακας 65) (δηλαδή υπήρχαν καταγεγραμμένες τιμές της CRP, σφαιρική εκτίμηση δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό κ.α.) και όχι επί του συνόλου των ασθενών.

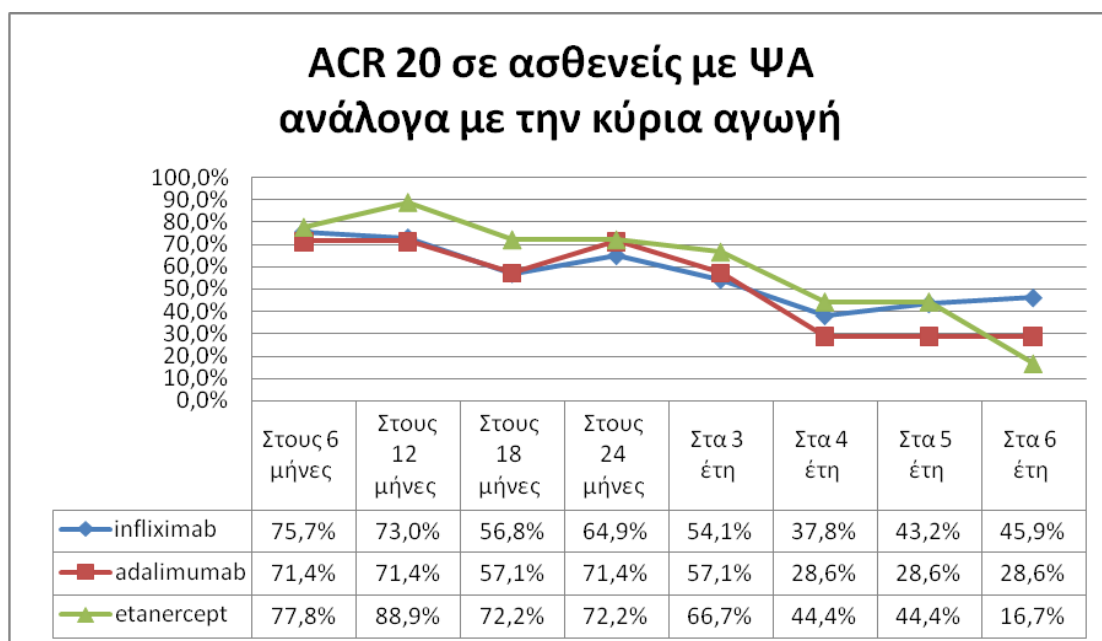
Ανταπόκριση με βάση το ACR 20, 50 και 70 στους ασθενείς με ΨΑ

Τα πλήθη των ασθενών με ΨΑ που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 20, 50 και 70 φαίνονται στον Πίνακα 66.

Πίνακας 66. Πλήθη των ασθενών με ΨΑ που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 20, 50 και 70

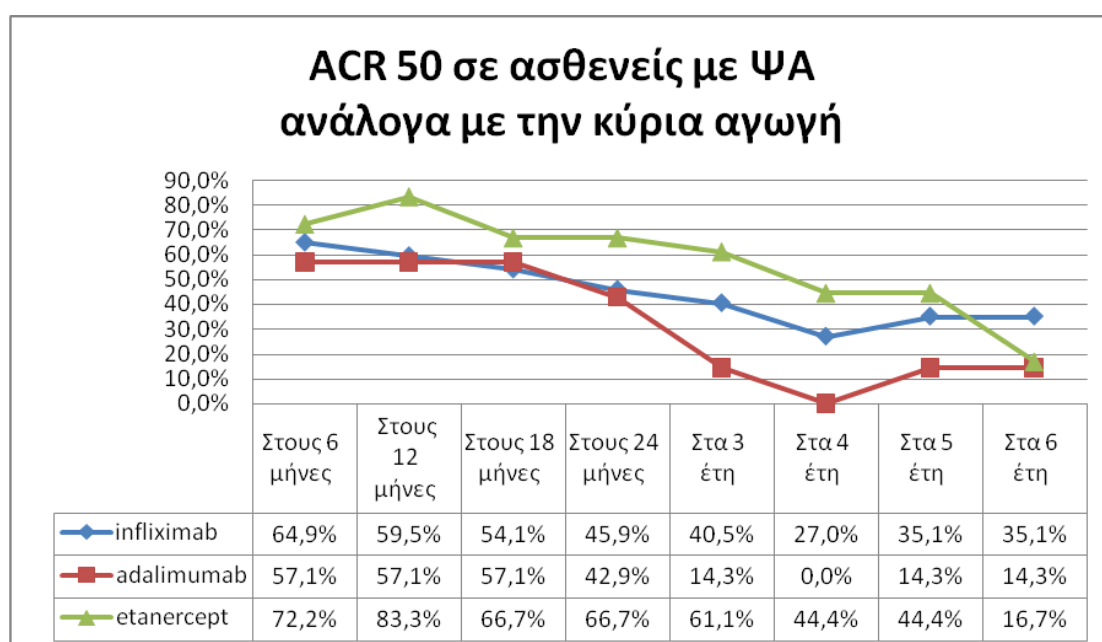
	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)											
	infliximab (remicade) 37 ασθενείς				adalimumab (humira) 7 ασθενείς				etanercept (enbrel) 18 ασθενείς			
	Μη ανταπόκριση	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Μη ανταπόκριση	ACR 20	ACR 50	ACR 70	Μη ανταπόκριση	ACR 20	ACR 50	ACR 70
	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count	Count
Στους 6 μήνες	9	28	24	13	2	5	4	1	4	14	13	8
Στους 12 μήνες	6	27	22	13	1	5	4	2	1	16	15	10
Στους 18 μήνες	8	21	20	16	1	4	4	2	0	13	12	8
Στους 24 μήνες	4	24	17	13	0	5	3	1	0	13	12	9
Στα 3 έτη	4	20	15	9	0	4	1	1	1	12	11	10
Στα 4 έτη	5	14	10	8	1	2	0	0	1	8	8	7
Στα 5 έτη	2	16	13	7	1	2	1	0	0	8	8	7
Στα 6 έτη	1	17	13	9	1	2	1	1	1	3	3	3

Όπως στη ΡΑ έτσι και στην ΨΑ οι γραμμές των τριών φαρμάκων ακολουθούν γενικά ομοιόμορφη πορεία η οποία είναι πτωτική έως τα τέσσερα έτη (Γράφημα 47). Ακολούθως σταθεροποιείται για το infliximab και το adalimumab μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, ενώ το etanercept μετά το 5^ο έτος συνεχίζει την πτωτική πορεία.



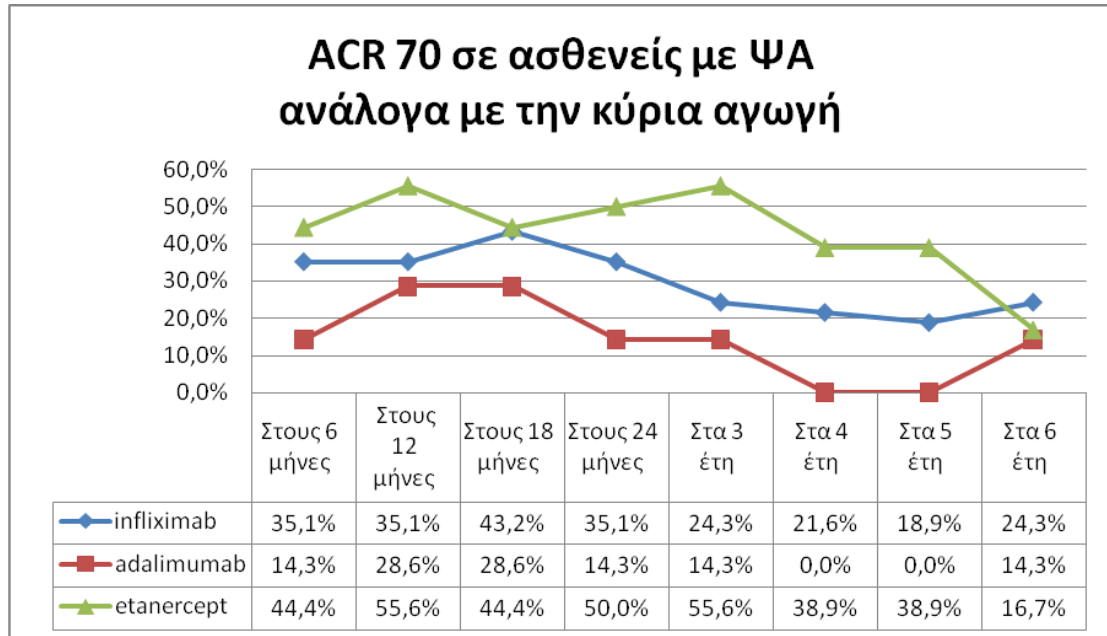
Γράφημα 47. Η εξέλιξη του ποσοστού των ΨΑ ασθενών με ACR 20 στο βάθος του χρόνου για την κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά.

Η εξέλιξη των ποσοστών των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια ACR 50 απεικονίζεται στο Γράφημα 48. Φαίνεται να υπερέχει το etanercept σε κάθε χρονική στιγμή μέχρι και το 5^ο έτος, ενώ το adalimumab εμφανίζει την πιο πτωτική πορεία.



Γράφημα 48. Η εξέλιξη του ποσοστού των ΨΑ ασθενών με ACR 50 στο βάθος του χρόνου για την κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά

Στο ACR 70 (Γράφημα 49) φαίνεται ότι τα ποσοστά είναι χαμηλότερα για το adalimumab σε όλες τις χρονικές στιγμές, ενώ οι ασθενείς με etanercept κινούνται υψηλότερα σχεδόν σε όλη τη χρονική πορεία.



Γράφημα 49. Η εξέλιξη του ποσοστού των ΨΑ ασθενών με ACR 70 στο βάθος του χρόνου για την κάθε μία από τις τρεις αγωγές ξεχωριστά

III. ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Διακύμανση των τιμών στο χρόνο

- **Αποτελεσματικότητα με βάση την ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΑΣ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΑΣ με βάση την ΤΚΕ εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 68, ενώ στον Πίνακα 67 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

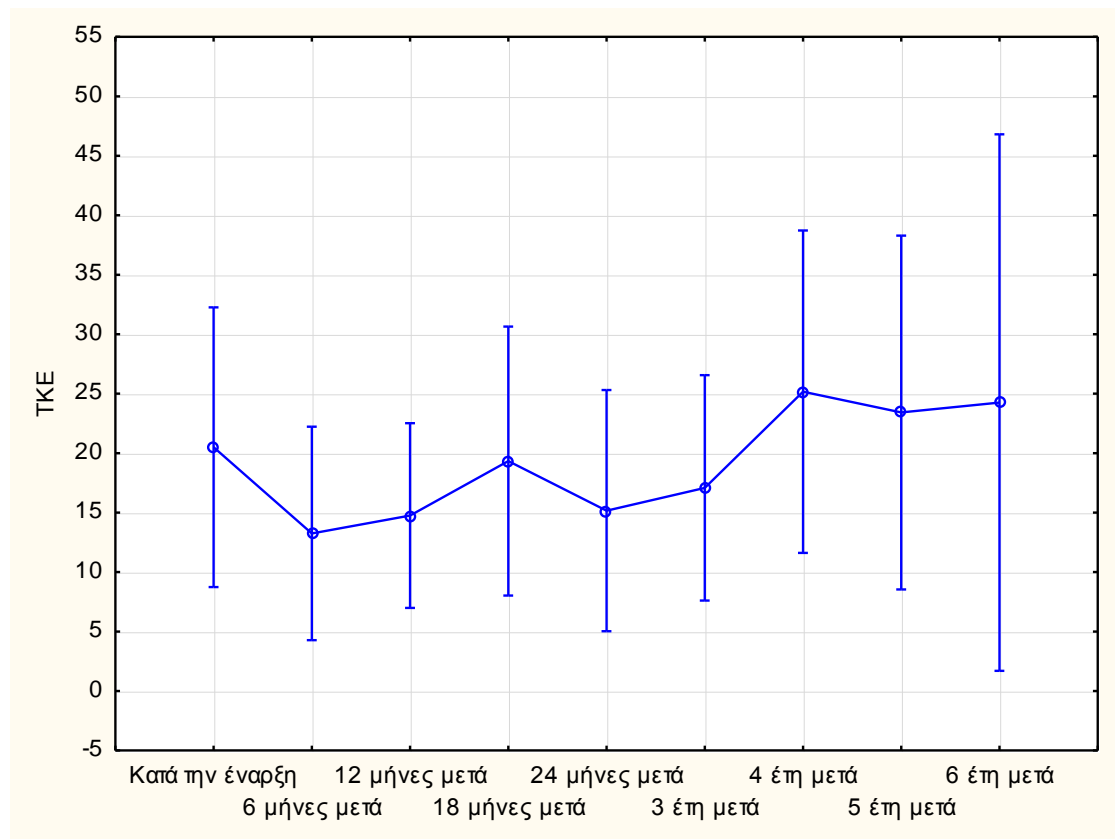
Πίνακας 67. Πλήθη ασθενών με ΑΣ που καταγράφηκαν με τιμή ΤΚΕ ανά χρονική στιγμή

ΤΚΕ	Πλήθος
Κατά την έναρξη	59
6 μήνες μετά	52
12 μήνες μετά	48
18 μήνες μετά	45
24 μήνες μετά	45
3 έτη μετά	39
4 έτη μετά	34
5 έτη μετά	26
6 έτη μετά	23

Από τον Πίνακα 68, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 50 που ακολουθεί, παρατηρείται μία σταθερότητα στις τιμές του δείκτη στην εξέλιξη του χρόνου. Οι διαφορές είναι πολύ μικρές και τα p-values που καταγράφονται είναι σε όλες τις περιπτώσεις > 0,9. Δεν υπάρχει επομένως καμία διαφορά στην εξέλιξη των τιμών της ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΑΣ στο βάθος του χρόνου.

Πίνακας 68. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών ΤΚΕ μεταξύ των χρονικών στιγμών. Στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

ΤΚΕ	Κατά την έναρξη	6 μήνες μετά	12 μήνες μετά	18 μήνες μετά	24 μήνες μετά	3 έτη μετά	4 έτη μετά	5 έτη μετά	6 έτη μετά
Κατά την έναρξη	20,50	0,962990	0,991383	1,000000	0,994824	0,999802	0,997963	0,999940	0,999605
6 μήνες μετά	0,962990		1,000000	0,987524	0,999998	0,999536	0,613050	0,789041	0,709444
12 μήνες μετά	0,991383	1,000000		0,998228	1,000000	0,999989	0,766234	0,900760	0,844333
18 μήνες μετά	1,000000	0,987524	0,998228		0,999117	0,999992	0,990521	0,999238	0,997056
24 μήνες μετά	0,994824	0,999998	1,000000	0,999117		0,999998	0,803646	0,923362	0,874395
3 έτη μετά	0,999802	0,999536	0,999989	0,999992	0,999998		0,931361	0,983857	0,965432
4 έτη μετά	0,997963	0,613050	0,766234	0,990521	0,803646	0,931361		0,999999	1,000000
5 έτη μετά	0,999940	0,789041	0,900760	0,999238	0,923362	0,983857	0,999999		1,000000
6 έτη μετά	0,999605	0,709444	0,844333	0,997056	0,874395	0,965432	1,000000	1,000000	



Γράφημα 50. Η εξέλιξη τιμών της ΤΚΕ για τους ασθενείς με ΑΣ

- **Αποτελεσματικότητα με βάση τη CRP για τους ασθενείς με ΑΣ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΑΣ με βάση τη CRP εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 70, ενώ στον Πίνακα 69 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

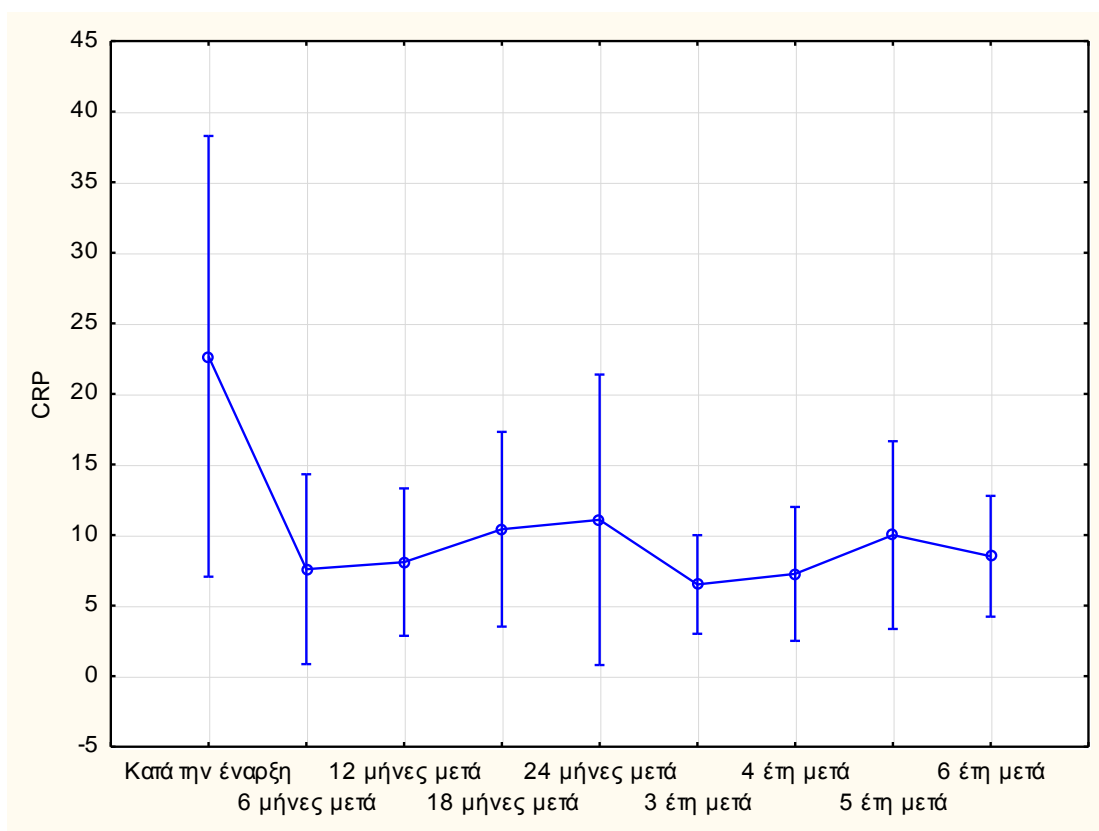
Πίνακας 69. Πλήθη ασθενών με ΑΣ που καταγράφηκαν με τιμή CRP ανά χρονική στιγμή

CRP	Πλήθος
Κατά την έναρξη	54
6 μήνες μετά	51
12 μήνες μετά	44
18 μήνες μετά	45
24 μήνες μετά	41
3 έτη μετά	37
4 έτη μετά	34
5 έτη μετά	26
6 έτη μετά	25

Από τον Πίνακα 70, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 51 που ακολουθεί, παρατηρείται μία στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών στο 1ο εξάμηνο και στους 12 μήνες μετά την έναρξη με p-values 0,028 και 0,038 αντίστοιχα. Οι τιμές της CRP παρουσιάζουν στη συνέχεια μικρή αύξηση συγκριτικά με τις τιμές του 12-μήνου και ακολούθως μειώνονται πάλι στα 3 και 4 έτη. Παρατηρείται επομένως μείωση η οποία δεν είναι σταθερή και καταγράφει μεταβολές στην εξέλιξη του χρόνου.

Πίνακας 70. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών CRP μεταξύ των χρονικών στιγμών. Με κόκκινο σημειώνονται οι διαφορές στις οποίες εντοπίζεται στατιστική σημαντικότητα, ενώ στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

CRP	Κατά την έναρξη 22,66	6 μήνες μετά 7,58	12 μήνες μετά 8,08	18 μήνες μετά 10,41	24 μήνες μετά 11,08	3 έτη μετά 6,50	4 έτη μετά 7,25	5 έτη μετά 10,00	6 έτη μετά 8,50
Κατά την έναρξη		0,02821	0,03884	0,14632	0,20206	0,01358	0,02267	0,11801	0,05024
6 μήνες μετ	0,02821		1,00000	0,99938	0,99705	1,00000	1,00000	0,99981	1,00000
12 μήνες μετ	0,03884	1,00000		0,99985	0,99904	0,99999	1,00000	0,99996	1,00000
18 μήνες μετ	0,14632	0,99938	0,99985		1,00000	0,99359	0,99857	1,00000	0,99996
24 μήνες μετ	0,20206	0,99705	0,99904	1,00000		0,98209	0,99446	1,00000	0,99969
3 έτη μετά	0,01358	1,00000	0,99999	0,99359	0,98209		1,00000	0,99705	0,99995
4 έτη μετά	0,02267	1,00000	1,00000	0,99857	0,99446	1,00000		0,99950	0,99999
5 έτη μετά	0,11801	0,99981	0,99996	1,00000	1,00000	0,99705	0,99950		0,99999
6 έτη μετά	0,05024	1,00000	1,00000	0,99996	0,99969	0,99995	0,99999	0,99999	



Γράφημα 51. Η εξέλιξη τιμών της CRP για τους ασθενείς με ΑΣ

- **Αποτελεσματικότητα με βάση το BASDAI για τους ασθενείς με ΑΣ**

Η αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς με ΑΣ με βάση το δείκτη BASDAI εξελίσσεται σύμφωνα με τις τιμές της πρώτης γραμμής του Πίνακα 72, ενώ στον Πίνακα 71 φαίνεται το πλήθος των καταγραφών ανά χρονική στιγμή.

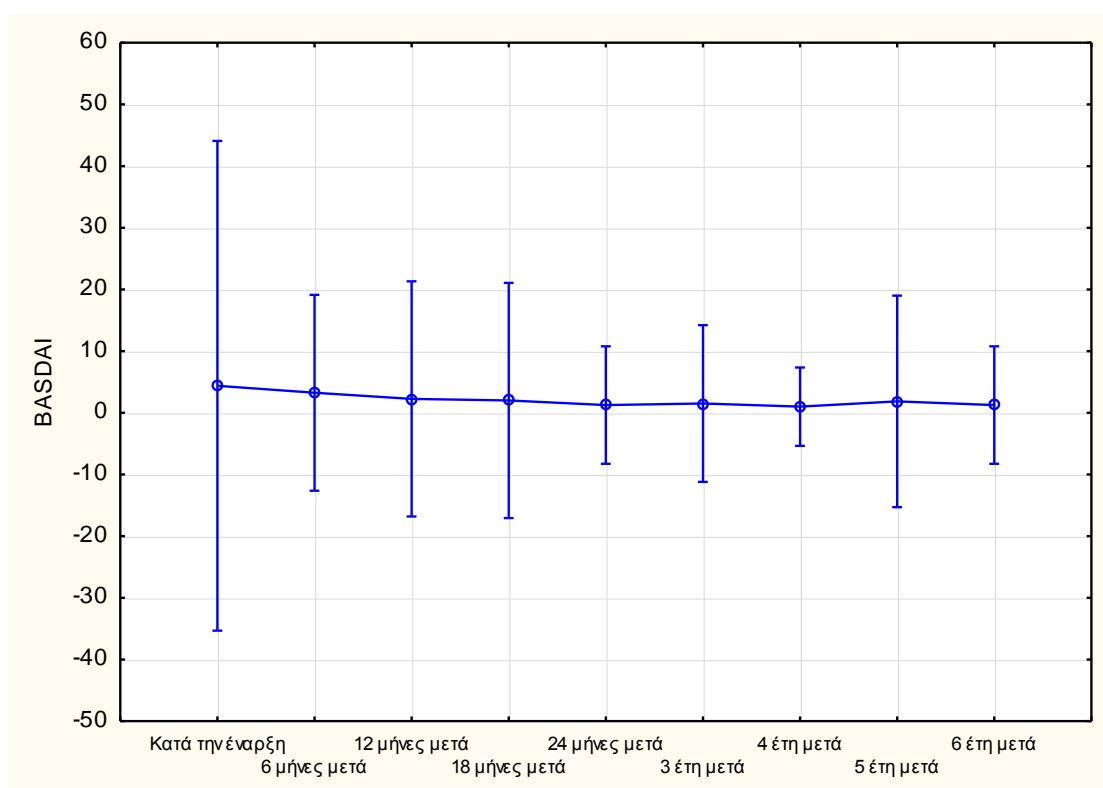
Πίνακας 71. Πλήθη ασθενών με ΑΣ που καταγράφηκαν με τιμή BASDAI ανά χρονική στιγμή

BASDAI	Πλήθος
Κατά την έναρξη	38
6 μήνες μετά	22
12 μήνες μετά	20
18 μήνες μετά	20
24 μήνες μετά	20
3 έτη μετά	22
4 έτη μετά	22
5 έτη μετά	17
6 έτη μετά	23

Από τον Πίνακα 72, και όπως φαίνεται και από το Γράφημα 52 που ακολουθεί, παρατηρείται σταδιακά μείωση του BASDAI, η οποία όμως – λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας των τιμών – δεν είναι στατιστικά σημαντική σε καμία χρονική στιγμή. Η μεταβλητότητα αυτή οφείλεται στον χαμηλό αριθμό μετρήσεων του δείκτη BASDAI που γίνονται ακόμη λιγότερες στην εξέλιξη του χρόνου.

Πίνακας 72. P-values για όλες τις πιθανές συγκρίσεις των τιμών BASDAI μεταξύ των χρονικών στιγμών. Στην πρώτη γραμμή σημειώνεται η μέση τιμή που εκτιμήθηκε

BASDAI	Κατά την έναρξη 4,3750	6 μήνες μετά 3,2500	12 μήνες μετά 2,2500	18 μήνες μετά 2,0000	24 μήνες μετά 1,2500	3 έτη μετά 1,5000	4 έτη μετά 1,0000	5 έτη μετά 1,8500	6 έτη μετά 1,2500
Κατά την έναρξη		0,970	0,605	0,485	0,227	0,295	0,171	0,425	0,227
6 μήνες μετά	0,970		0,985	0,945	0,665	0,781	0,546	0,911	0,665
12 μήνες μετά	0,605	0,985		1,000	0,985	0,995	0,945	1,000	0,985
18 μήνες μετά	0,485	0,945	1,000		0,995	1,000	0,985	1,000	0,995
24 μήνες μετά	0,227	0,665	0,985	0,995		1,000	1,000	0,995	1,000
3 έτη μετά	0,295	0,781	0,995	1,000	1,000		1,000	1,000	1,000
4 έτη μετά	0,171	0,546	0,945	0,985	1,000	1,000		0,994	1,000
5 έτη μετά	0,425	0,911	1,000	1,000	0,995	1,000	0,994		0,995
6 έτη μετά	0,227	0,665	0,985	0,995	1,000	1,000	1,000	0,995	



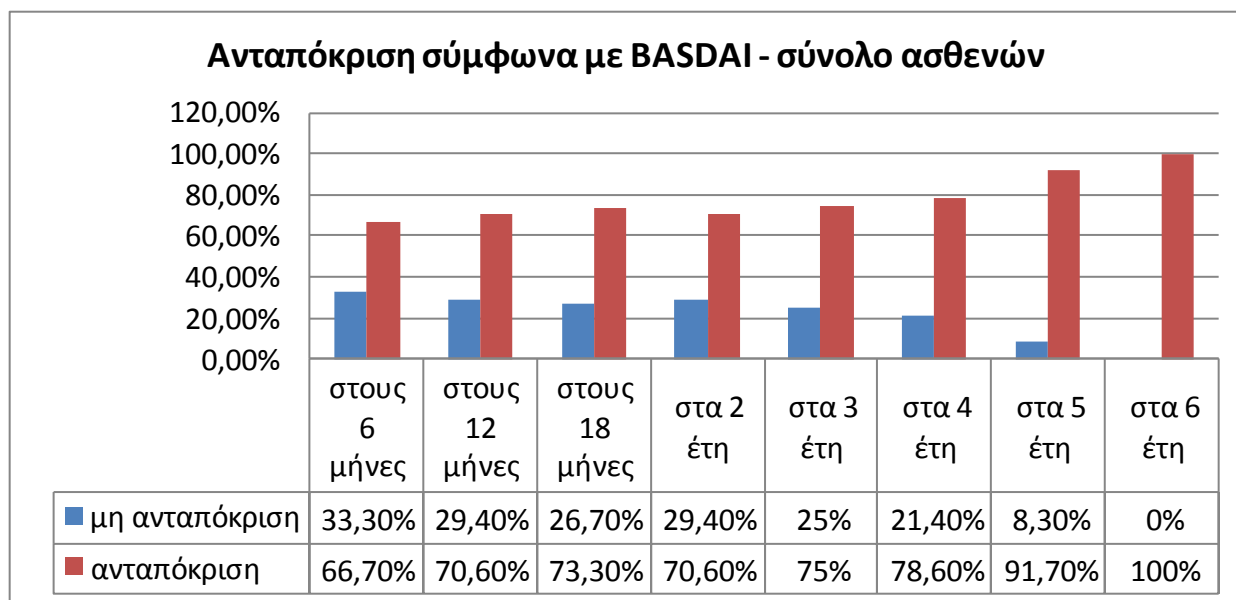
Γράφημα 52. Η εξέλιξη τιμών του BASDAI για τους ασθενείς με ΑΣ

Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη BASDAI στο σύνολο των ασθενών

Στον Πίνακα 73 και το Γράφημα 53 φαίνονται τα ποσοστά των ασθενών που ανταποκρίνονται σύμφωνα με το BASDAI στη μονάδα του χρόνου (ελάττωση BASDAI τουλάχιστον κατά 50% ή κατά 2 μονάδες). Ήδη από το πρώτο εξάμηνο το ποσοστό ανταπόκρισης φτάνει το 66,7%, ενώ στην 6-ετία ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς.

Πίνακας 73. Πλήθη και ποσοστά ανταπόκρισης σύμφωνα με το BASDAI για το σύνολο των ασθενών με ΑΣ

	Ναι		Όχι	
	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	10	66,7%	5	33,3%
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	12	70,6%	5	29,4%
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	11	73,3%	4	26,7%
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	12	70,6%	5	29,4%
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	12	75%	4	25%
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	11	78,6%	3	21,4%
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	11	91,7%	1	8,3%
Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	15	100%	0	0%



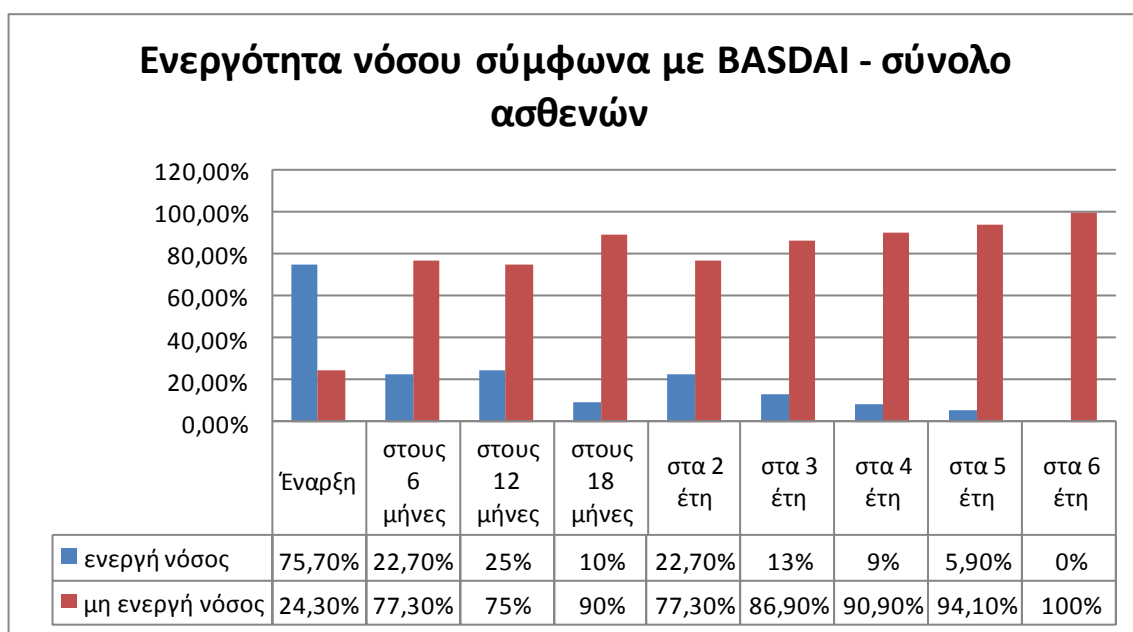
Γράφημα 53. Εξέλιξη του ποσοστού ανταπόκρισης σύμφωνα με το BASDAI για το σύνολο των ασθενών με ΑΣ

Ποσοστά ενεργότητας των ασθενών με ΑΣ σύμφωνα με το δείκτη BASDAI

Στον Πίνακα 74 φαίνεται η εξέλιξη του ποσοστού ενεργότητας στην πάροδο του χρόνου (ενεργός νόσος όταν BASDAI \geq 4). Ήδη από το πρώτο εξάμηνο το ποσοστό ενεργής νόσου μειώνεται από 75,7% στο 22,7%. Σταδιακά το ποσοστό μειώνεται περαιτέρω και στο τέλος της 6-ετίας μηδενίζεται (Γράφημα 54).

Πίνακας 74. Πλήθη και ποσοστά ενεργής νόσου στο σύνολο των ασθενών με ΑΣ

	Όχι		Ναι	
	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στην αρχή	9	24,3%	28	75,7%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	17	77,3%	5	22,7%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	15	75%	5	25%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	18	90%	2	10%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	17	77,3%	5	22,7%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	20	86,9%	3	13%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	20	90,9%	2	9%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	16	94,1%	1	5,9%
Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	20	100%	0	0%

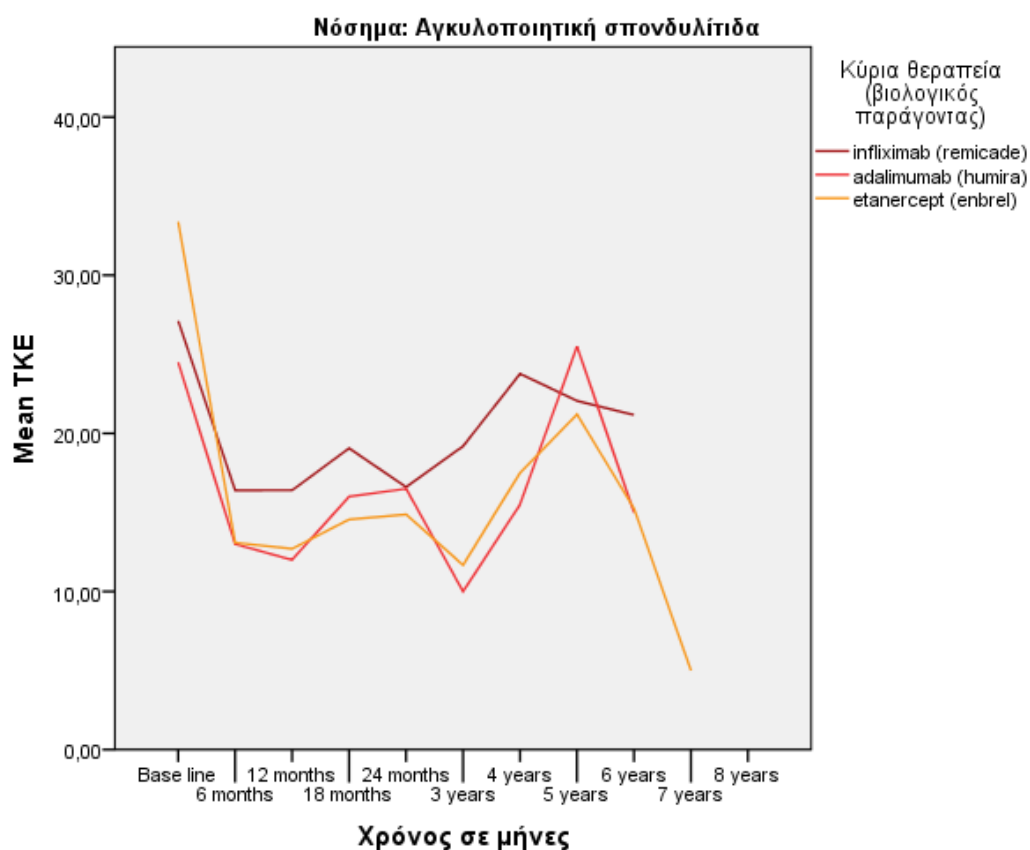


Γράφημα 54. Εξέλιξη του ποσοστού ενεργής νόσου στο σύνολο των ασθενών με ΑΣ

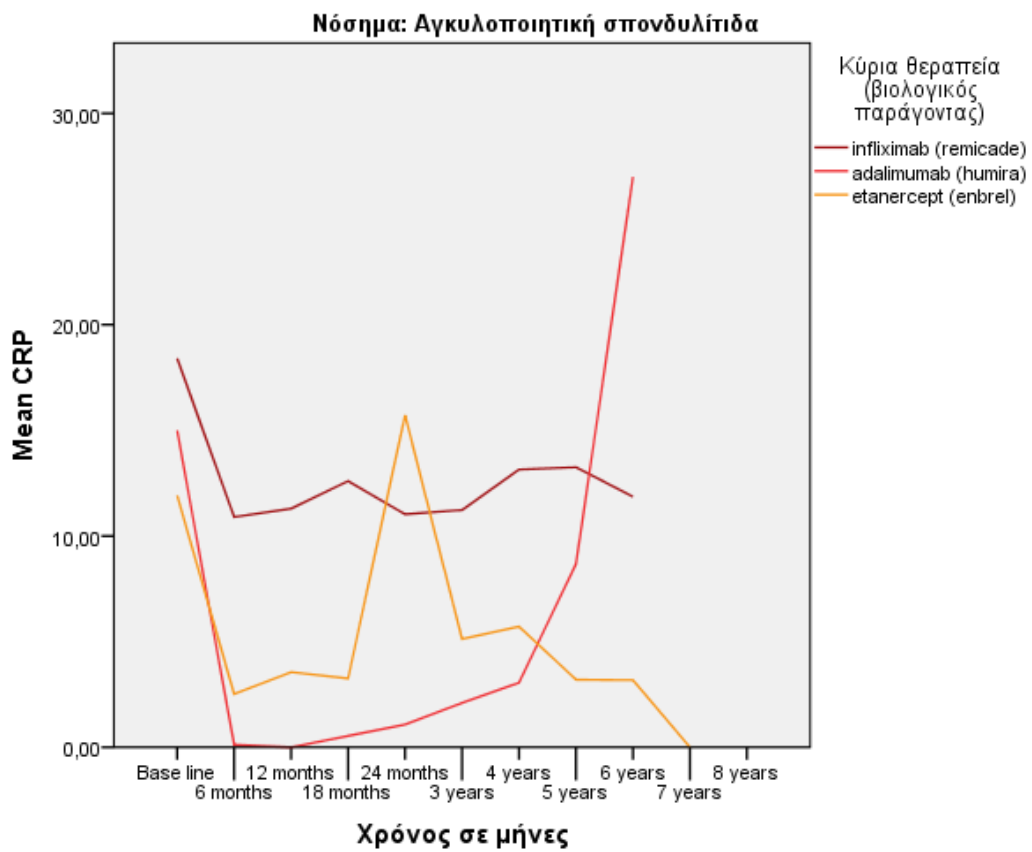
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΑΓΩΓΗ

Διακύμανση των τιμών στο χρόνο ξεχωριστά ανά αγωγή

Η διακύμανση των τιμών ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή απεικονίζεται στα Γραφήματα 55 και 56. Παρατηρείται βελτίωση με πορεία ανάλογη εκείνης του συνολικού πληθυσμού των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.



Γράφημα 55. Εξέλιξη τιμών της TKE για τους ασθενείς με ΑΣ ανά βιολογική αγωγή



Γράφημα 56. Εξέλιξη τιμών της CRP για τους ασθενείς με ΑΣ ανά βιολογική αγωγή

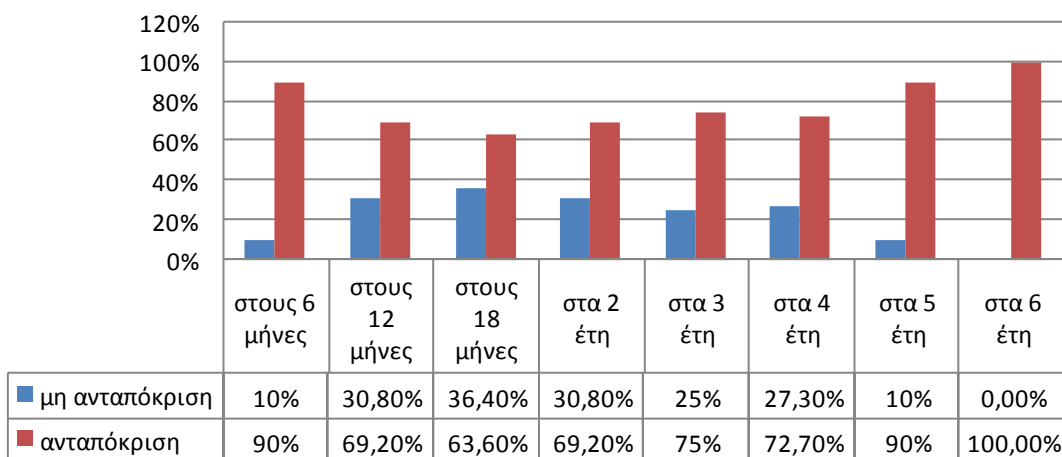
Ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη BASDAI των ασθενών με ΑΣ ανά βιολογική αγωγή

Στον Πίνακα 75 και το Γράφημα 57 φαίνεται η ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή. Διευκρινίζεται ότι τα ποσοστά πηγάζουν από τα πλήθη των ασθενών για τους οποίους υπήρχε καταγραφή BASDAI σε κάθε χρονική στιγμή. Τα πλήθη αυτά για το adalimumab και το etanercept είναι μικρά και επομένως και τα αντίστοιχα αποτελέσματα πρέπει να εκλαμβάνονται με επιφύλαξη.

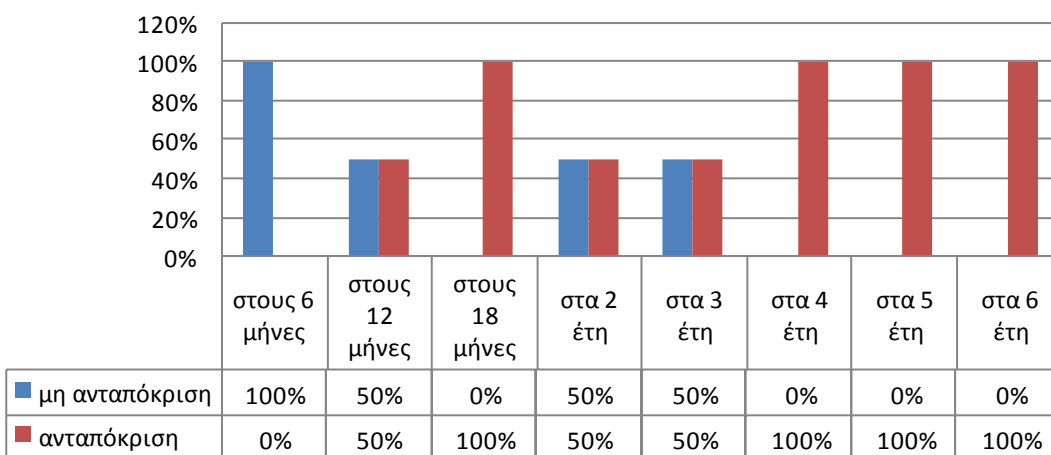
Πίνακας 75. Πλήθη και ποσοστά ανταπόκρισης σύμφωνα με το BASDAI ανά βιολογική θεραπεία

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	Ναι		Όχι		
	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %	
infiximab (remicade)	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	9	90%	1	10%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	9	69,2%	4	30,8%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	7	63,6%	4	36,4%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	9	69,2%	4	30,8%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	9	75%	3	25%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	8	72,7%	3	27,3%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	9	90%	1	10%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	13	100%	0	0%
adalimumab (humira)	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	0	0%	2	100%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	1	50%	1	50%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	2	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	1	50%	1	50%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	1	50%	1	50%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	1	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	1	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	1	100%	0	0%
etanercept (enbrel)	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	1	33,3%	2	66,7%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	2	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	2	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	2	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	2	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	2	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	1	100%	0	0%
	Ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	1	100%	0	0%

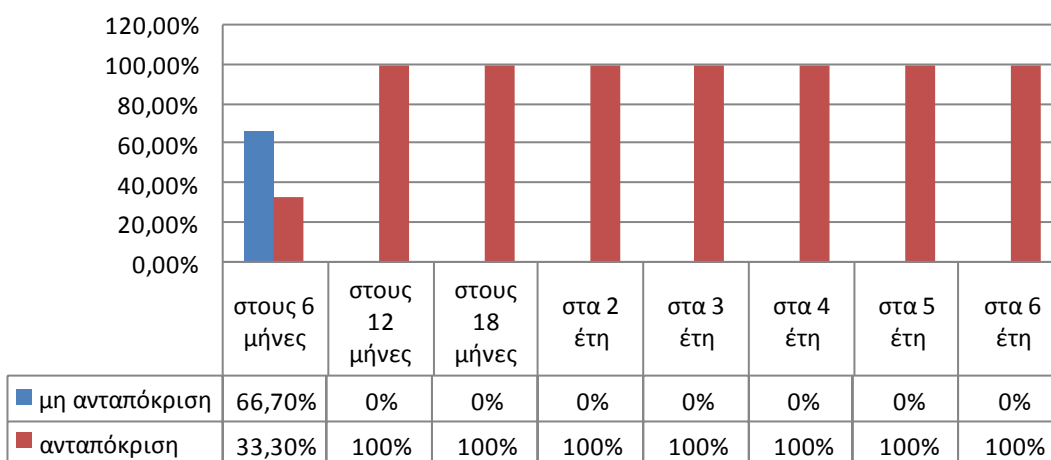
Ανταπόκριση σύμφωνα με BASDAI - infliximab



Ανταπόκριση σύμφωνα με BASDAI - adalimumab



Ανταπόκριση σύμφωνα με BASDAI - etanercept



Γράφημα 57. Εξέλιξη του ποσοστού ανταπόκρισης σύμφωνα με το BASDAI ανά βιολογική αγωγή

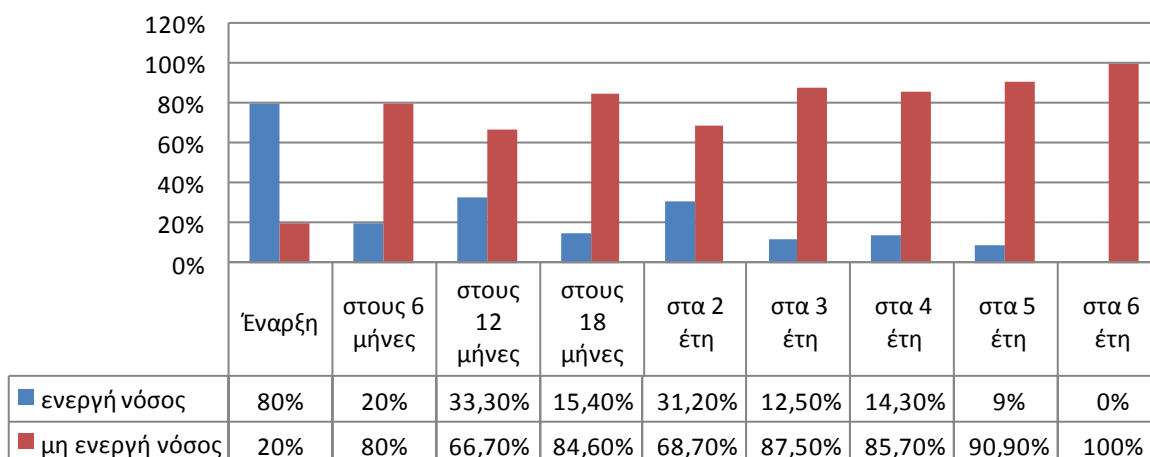
Ποσοστά ενεργότητας των ασθενών με ΑΣ σύμφωνα με το δείκτη BASDAI ανά βιολογική αγωγή

Στον Πίνακα 76 και το Γράφημα 58 που ακολουθεί φαίνεται η εξέλιξη των ποσοστών ενεργής νόσου με βάση το δείκτη BASDAI ξεχωριστά ανά αγωγή. Ομοίως και εδώ, λόγω του μικρού πλήθους των ασθενών, τα αποτελέσματα για το adalimumab και το etanercept πρέπει να εκλαμβάνονται με επιφύλαξη.

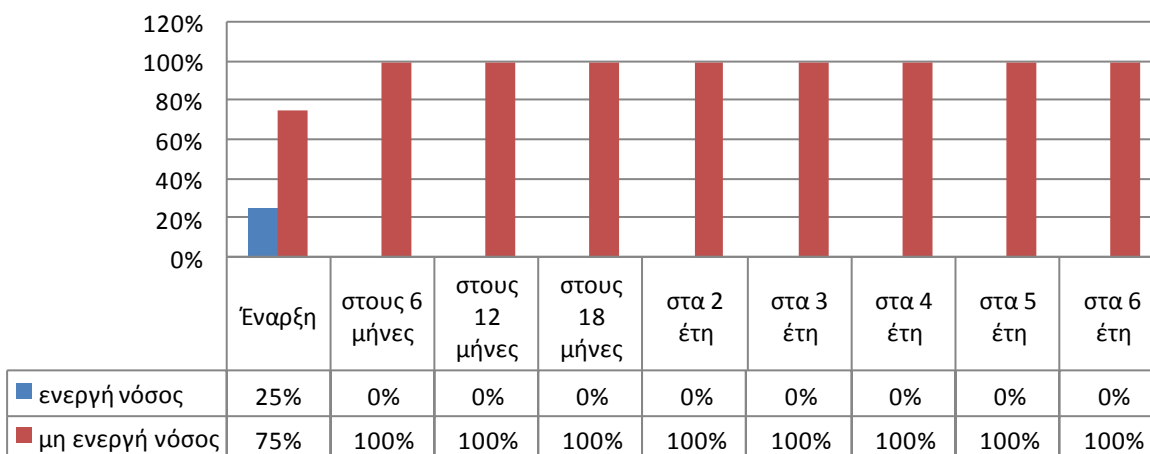
Πίνακας 76. Εξέλιξη των ποσοστών ενεργής νόσου στους ασθενείς με ΑΣ ανά βιολογική αγωγή

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	Όχι		Ναι		
	Πλήθος	Ποσοστό %	Πλήθος	Ποσοστό %	
infliximab (remicade)	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στην αρχή	6	20%	24	80%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	12	80%	3	20%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	10	66,7%	5	33,3%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	11	84,6%	2	15,4%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	11	68,7%	5	31,2%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	14	87,5%	2	12,5%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	12	85,7%	2	14,3%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	10	90,9%	1	9%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	14	100%	0	0%
adalimumab (humira)	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στην αρχή	3	75%	1	25%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	2	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	2	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	3	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	3	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	3	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	2	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	2	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	2	100%	0	0%
etanercept (enbrel)	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στην αρχή	0	0%	3	100%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 6 μήνες	3	60%	2	40%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 12 μήνες	3	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στους 18 μήνες	4	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 2 έτη	3	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 3 έτη	3	75%	1	25%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 4 έτη	6	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 5 έτη	4	100%	0	0%
	Ενεργή νόσος σύμφωνα με το BASDAI στα 6 έτη	4	100%	0	0%

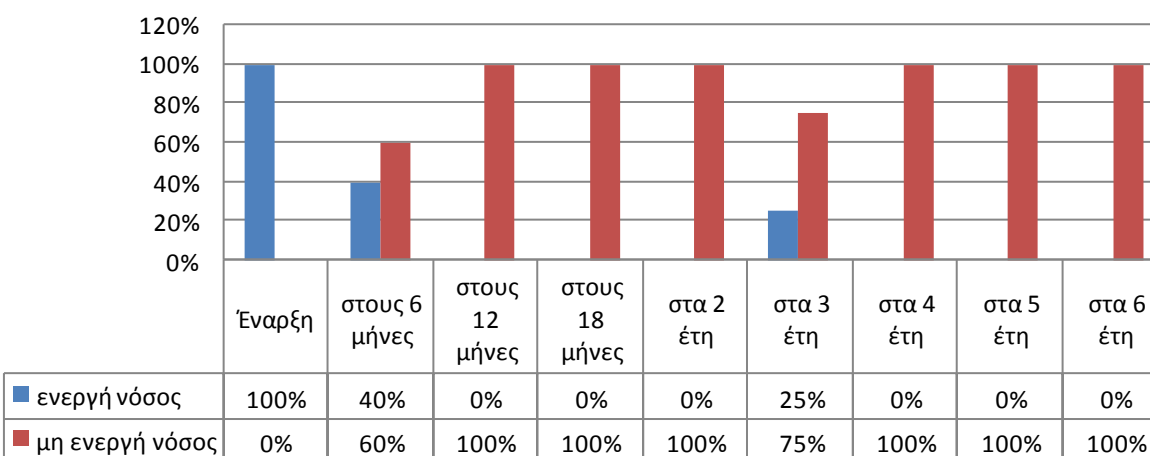
Ενεργότητα νόσου σύμφωνα με BASDAI - infliximab



Ενεργότητα νόσου σύμφωνα με BASDAI - adalimumab



Ενεργότητα νόσου σύμφωνα με BASDAI - etanercept



Γράφημα 58. Εξέλιξη των ποσοστών ενεργής νόσου στους ασθενείς με ΑΣ ανά βιολογική αγωγή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η καταγραφή και μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων συμβαμάτων έγινε επί ολοκλήρου του δείγματος των 307 ασθενών και για διάστημα παρακολούθησης 8 ετών για τη ΡΑ και 6 ετών για την ΨΑ και την ΑΣ.

Ι. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα πλήθη και τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν για μία τουλάχιστον φορά την κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια ή σύμβαμα. Είναι προφανές ότι οι επανεμφανίσεις της ίδιας ανεπιθύμητης ενέργειας στον ίδιο ασθενή δεν καταγράφονται.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο του δείγματος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και το αντίστοιχο ποσοστό τους στο σύνολο των ασθενών (ανεξαρτήτως νοσήματος και βιολογικής θεραπείας) παρουσιάζονται στον Πίνακα 77 με φθίνουσα σειρά συχνότητας. Οι πολύ συχνές (δηλαδή αυτές που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$) απεικονίζονται σε γκρι φόντο.

Στον Πίνακα 78 φαίνεται η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βλέπουμε ότι το 83,38% των ασθενών εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η λοίμωξη, που παρατηρήθηκε σε ποσοστό 59,6%. Όμως, μόνο το 20,7% από τις λοιμώξεις αυτές ήταν σοβαρές. Έτσι, όπως φαίνεται στον Πίνακα 78, οι σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ένα ποσοστό 12,4% επί του συνόλου των ασθενών. Οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 17,91% και από αυτές το 42,6% ήταν σοβαρές. Έτσι, όπως φαίνεται στον Πίνακα 78, οι σοβαρές συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ένα ποσοστό 7,5% επί του συνόλου των ασθενών.

Πίνακας 77. Ανεπιθύμητες ενέργειες στο συνολικό δείγμα ασθενών

	ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ (307 ασθενείς)	
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	256	83,38%
Παρουσία λοίμωξης	183	59,60%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	80	26,05%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	69	22,47%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	68	22,14%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος – χοληφόρων	61	19,86%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	55	17,91%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	51	16,61%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	33	10,74%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	32	10,42%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	27	8,79%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	24	7,81%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	22	7,16%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	17	5,53%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	17	5,53%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	13	4,23%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	13	4,23%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	12	3,90%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	12	3,90%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	12	3,90%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	11	3,58%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	2	0,65%

Πίνακας 78. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του συνολικού δείγματος των 307 ασθενών

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,7	14	4,6
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	1	0,3	22	7,2	20	6,5	11	3,6
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	2	0,7	8	2,6	3	1,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	1	0,3	0	0,0	37	12,1	66	21,5	79	25,7
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	2	0,7	3	1,0	8	2,6	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	2	0,7	2	0,7	5	1,6	9	2,9	4	1,3
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	4	1,3	25	8,1	22	7,2
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	8	2,6	4	1,3	5	1,6
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	1	0,3	0	0,0	3	1,0	4	1,3	16	5,2
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	3	1,0	10	3,3	48	15,6
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	3	1,0	12	3,9	18	5,9
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	0,3	1	0,3	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	0,7	5	1,6	5	1,6
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	0,3	2	0,7	9	2,9
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	1	0,3	8	2,6	23	7,5
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	9	2,9	11	3,6	7	2,3
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	3	1,0	21	6,8	43	14,0
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	8	2,6	34	11,1	38	12,4
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	3	1,0	7	2,3	2	0,7
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	2,3	4	1,3
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	9	2,9	22	7,2	38	12,4

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα

Κατά τη μελέτη του δείγματος ανά νόσημα (ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ), ανεξαρτήτως βιολογικής θεραπείας (Πίνακας 79), φάνηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε στη ΡΑ (85,96% των ασθενών) και ακολουθούσαν κατά φθίνουσα σειρά η ΨΑ και η ΑΣ (81,25% και 78,46% αντίστοιχα). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία νοσήματα ήταν η λοίμωξη, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται στην ΑΣ (69,23%) και ακολουθούσε η ΡΑ και η ΨΑ (57,30% και 56,25% αντίστοιχα). Οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις ήταν συχνότερες στην ΨΑ (25%). Ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν μόνο στη ΡΑ (9,55%). Άλλου είδους συμβάματα, εκτός των αλλεργικών αντιδράσεων, που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης του infliximab ή αμέσως μετά την ένεση των υποδορίων φαρμάκων adalimumab και etanercept (πυρετός, κεφαλαλγία κ.α.) ήταν συχνότερα στη ΨΑ (6,25%), σπανιότερα στην ΡΑ (4,49%) και εξαιρετικά σπάνια στην ΑΣ (1,54%).

Οι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή αυτές που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$) απεικονίζονται στον Πίνακα 79 σε γκρι φόντο.

Στους Πίνακες 80 έως 82 παρουσιάζεται ο βαθμός σοβαρότητας των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό λοιμώξεων γενικά παρατηρήθηκε στην ΑΣ, οι σοβαρές λοιμώξεις ήταν συχνότερες στη ΡΑ. Οι σοβαρές συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις ήταν συχνότερες στην ΨΑ, όπου και το μεγαλύτερο ποσοστό των συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων γενικά.

Πίνακας 79. Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο των ασθενών ανά νόσημα

	Νόσημα					
	ΡΑ (178 ασθενείς)	ΨΑ (64 ασθενείς)	ΑΣ (65 ασθενείς)	ΡΑ (178 ασθενείς)	ΨΑ (64 ασθενείς)	ΑΣ (65 ασθενείς)
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	153	85,96%	52	81,25%	51	78,46%
Παρουσία λοίμωξης	102	57,30%	36	56,25%	45	69,23%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	47	26,40%	8	12,50%	13	20,00%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	41	23,03%	15	23,44%	24	36,92%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	41	23,03%	15	23,44%	13	20,00%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	36	20,22%	9	14,06%	6	9,23%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	31	17,42%	16	25,00%	8	12,31%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος – χοληφόρων	26	14,61%	21	32,81%	14	21,54%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	18	10,11%	3	4,69%	6	9,23%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	17	9,55%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	17	9,55%	10	15,63%	6	9,23%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	17	9,55%	6	9,38%	9	13,85%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	14	7,87%	4	6,25%	4	6,15%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	13	7,30%	7	10,94%	4	6,15%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	12	6,74%	1	1,56%	4	6,15%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	11	6,18%	1	1,56%	1	1,54%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	10	5,62%	1	1,56%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	9	5,06%	2	3,13%	1	1,54%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	8	4,49%	4	6,25%	1	1,54%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	6	3,37%	2	3,13%	4	6,15%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	4	2,25%	4	6,25%	4	6,15%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	2	1,12%	0	0,00%	0	0,00%

Πίνακας 80. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του συνολικού πληθυσμού των 178 ασθενών με PA

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,1	14	7,9
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	1	0,6	10	5,6	13	7,3	6	3,4
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	2	1,1	6	3,4	0	0,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	1	0,6	0	0,0	27	15,2	39	21,9	35	19,7
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	2	1,1	2	1,1	7	3,9	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	2	1,1	1	0,6	3	1,7	6	3,4	2	1,1
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	1,1	19	10,7	15	8,4
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	7	3,9	3	1,7	2	1,1
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	1,1	3	1,7	8	4,5
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	2	1,1	6	3,4	18	10,1
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	2	1,1	6	3,4	9	5,1
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	0,6	1	0,6	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	1,1	4	2,2	3	1,7
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	1,7
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	1	0,6	6	3,4	10	5,6
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	6	3,4	8	4,5	4	2,2
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	2	1,1	14	7,9	30	16,9
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	7	3,9	17	9,6	17	9,6
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	3,4	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	3,4	4	2,2
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	7	3,9	13	7,3	21	11,8

Πίνακας 81. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του συνολικού πληθυσμού των 64 ασθενών με ΨΑ

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	9	14,1	5	7,8	2	3,1
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,1	2	3,1
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	6	9,4	13	20,3	17	26,6
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	2	3,1	2	3,1	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,6	5	7,8	3	4,7
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	1	1,6	0	0,0	1	1,6	1	1,6	4	6,3
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,1	19	29,7
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	1	1,6	4	6,3	5	7,8
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,6
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	3	4,7
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,1	4	6,3
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	2	3,1
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,6	6	9,4
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	9,4	9	14,1
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,6
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	1,6	5	7,8	9	14,1

Πίνακας 82. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του συνολικού πληθυσμού των 65 ασθενών με ΑΣ

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	3	4,6	2	3,1	3	4,6
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,5
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	4	6,2	14	21,5	27	41,5
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	1	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	1	1,5	0	0,0	1	1,5	2	3,1
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,5	1	1,5	4	6,2
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,5	1	1,5	2	3,1
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	6,2
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	1	1,5	2	3,1	11	16,9
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,1	4	6,2
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,5
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,5	3	4,6
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	13,8
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	3,1	3	4,6	1	1,5
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	9,2	7	10,8
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	1	1,5	11	16,9	12	18,5
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	3	4,6	0	0,0	1	1,5
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	1,5	4	6,2	8	12,3

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά αγωγή

Μελετώντας το συνολικό δείγμα ανά αγωγή (infliximab, adalimumab, etanercept) (Πίνακας 83) φάνηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε στο infliximab (96,15%) και ακολουθούσε το adalimumab (71,59%) και το etanercept (68,25%). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα ήταν η λοίμωξη, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται και πάλι στο infliximab (75%), ενώ αρκετά μικρότερο ήταν εκείνο του adalimumab και του etanercept (46,59% και 39,68% αντίστοιχα). Οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις ήταν επίσης συχνότερες στο infliximab (33,33%) και πολύ σπανιότερες στο adalimumab (2,27%) και το etanercept (1,59%). Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκε συχνότερα στο adalimumab (9,09%), σπανιότερα στο infliximab (5,77%), ενώ στο etanercept δεν παρατηρήθηκε καμία τοπική αντίδραση. Άλλου είδους συμβάματα, εκτός των αλλεργικών αντιδράσεων, που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης του infliximab ή αμέσως μετά την ένεση των υποδορίων φαρμάκων (πυρετός, κεφαλαλγία κ.α.) ήταν επίσης συχνότερα στο infliximab (7,69%), σπανιότατα στο adalimumab (1,14%), ενώ δεν παρατηρήθηκαν καθόλου στους ασθενείς που ελάμβαναν etanercept.

Οι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή αυτές που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$) απεικονίζονται στον Πίνακα 83 σε γκρι φόντο.

Στους Πίνακες 84 έως 86 παρουσιάζεται ο βαθμός σοβαρότητας των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών. Βλέπουμε ότι, τόσο οι σοβαρές λοιμώξεις, όσο και οι σοβαρές συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν συχνότερα στο infliximab.

Πίνακας 83. Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο των ασθενών ανά βιολογική θεραπεία

	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)					
	infliximab (remicade)		adalimumab (humira)		etanercept (enbrel)	
	156 Ασθενείς		88 Ασθενείς		63 Ασθενείς	
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	150	96,15%	63	71,59%	43	68,25%
Παρουσία λοίμωξης	117	75,00%	41	46,59%	25	39,68%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	60	38,46%	12	13,64%	8	12,70%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	52	33,33%	2	2,27%	1	1,59%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	51	32,69%	11	12,50%	7	11,11%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	44	28,21%	10	11,36%	7	11,11%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	34	21,79%	12	13,64%	5	7,94%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	33	21,15%	21	23,86%	14	22,22%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	24	15,38%	5	5,68%	3	4,76%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	21	13,46%	6	6,82%	6	9,52%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	21	13,46%	5	5,68%	1	1,59%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	15	9,62%	7	7,95%	2	3,17%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	12	7,69%	1	1,14%	0	0,00%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	12	7,69%	7	7,95%	3	4,76%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	10	6,41%	4	4,55%	3	4,76%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	9	5,77%	8	9,09%	0	0,00%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	9	5,77%	4	4,55%	0	0,00%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	9	5,77%	1	1,14%	2	3,17%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	8	5,13%	2	2,27%	2	3,17%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	7	4,49%	3	3,41%	2	3,17%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	4	2,56%	5	5,68%	2	3,17%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	2	1,28%	0	0,00%	0	0,00%

Πίνακας 84. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του συνολικού πληθυσμού των 156 ασθενών υπό infliximab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,3	6	3,8
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	1	0,6	20	12,8	19	12,2	11	7,1
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	2	1,3	7	4,5	3	1,9
Σοβαρότητα λοίμωξης	1	0,6	0	0,0	20	12,8	44	28,2	52	33,3
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	1	0,6	2	1,3	6	3,8	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	1	0,6	1	0,6	3	1,9	4	2,6	3	1,9
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	3	1,9	13	8,3	18	11,5
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	5	3,2	3	1,9	2	1,3
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	1,3	2	1,3	11	7,1
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	2	1,3	9	5,8	33	21,2
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	1	0,6	6	3,8	14	9,0
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	0,6	1	0,6	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	1,3	3	1,9	2	1,3
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	7	4,5
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	1	0,6	5	3,2	18	11,5
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	7	4,5	9	5,8	5	3,2
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	1	0,6	11	7,1	21	13,5
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	8	5,1	22	14,1	30	19,2
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	2	1,3	5	3,2	2	1,3
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,3	2	1,3
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	9	5,8	15	9,6	27	17,3

Πίνακας 85. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του συνολικού πληθυσμού των 88 ασθενών υπό adalimumab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	9,1
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	2	2,3	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,1	0	0,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	11	12,5	15	17,0	15	17,0
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	1	1,1	1	1,1	2	2,3	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	1	1,1	1	1,1	0	0,0	4	4,5	1	1,1
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,1	11	12,5	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	3	3,4	1	1,1	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,1	2	2,3	4	4,5
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	1	1,1	1	1,1	8	9,1
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	5,7	1	1,1
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,1	2	2,3
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,1	1	1,1
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,3	3	3,4
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,1	2	2,3	2	2,3
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	1	1,1	6	6,8	14	15,9
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	10,2	3	3,4
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,1	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	4,5	1	1,1
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	4,5	7	8,0

Πίνακας 86. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του συνολικού πληθυσμού των 63 ασθενών υπό etanercept

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	6	9,5	7	11,1	12	19,0
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	2	3,2	1	1,6	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	4	6,3
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,8
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	11,1
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	2	3,2	1	1,6	3	4,8
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,6
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	1,6
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	2	3,2
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,6	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	1	1,6	4	6,3	8	12,7
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,8	5	7,9
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,6	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6	1	1,6
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,8	4	6,3

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα και αγωγή

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με RA ανάλογα με τη βιολογική θεραπεία φαίνεται στον Πίνακα 87. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα του Πίνακα 83 (ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο του δείγματος ανά βιολογική θεραπεία). Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε στο infliximab και ήταν υψηλό (98,65%). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα ήταν η λοίμωξη, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται πάλι στο infliximab (70,27%). Οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις ήταν συχνότερες στο infliximab, με αρκετά υψηλό ποσοστό (39,19%), σπανιότατες στο adalimumab (2,67%), ενώ στο etanercept δεν παρατηρήθηκε καμία αλλεργική αντίδραση, ούτε συστηματική ούτε τοπική. Επίσης στο etanercept δεν εμφανίστηκαν καθόλου άλλου είδους συμβάματα αμέσως μετά την ένεση (εκτός των αλλεργιών). Συμπερασματικά, και με βάση τα επίπεδα σημαντικότητας του Πίνακα 87, φάνηκε ότι, στους ασθενείς με RA, τόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά όσο και ειδικότερα οι λοιμώξεις και οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, είναι σημαντικά συχνότερες στο infliximab σε σύγκριση με τα δύο άλλα φάρμακα, τα οποία δεν διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους. Ας σημειωθεί βέβαια το γεγονός ότι ο πληθυσμός του etanercept ήταν σαφώς μικρότερος.

Οι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή αυτές που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$) απεικονίζονται στον Πίνακα 87 σε γκρι φόντο.

Στους Πίνακες 88 έως 90 παρουσιάζεται ο βαθμός σοβαρότητας των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ομοίως, βλέπουμε ότι τόσο οι σοβαρές λοιμώξεις όσο και οι σοβαρές συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν συχνότερα στο infliximab. Όμως, για τα ποσοστά εμφάνισης των σοβαρών λοιμώξεων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα τρία φάρμακα:

- Infliximab vs Adalimumab: p-value = 0,3443
- Infliximab vs Etanercept: p-value = 0,5325
- Adalimumab vs Etanercept: p-value = 0,9466

Πίνακας 87. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς με RA ανά βιολογική θεραπεία

ΑΣΘΕΝΕΙΣ RA	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)						p-values
	infliximab (remicade)		adalimumab (humira)		etanercept (enbrel)		
	74 Ασθενείς	75 Ασθενείς	75 Ασθενείς	29 Ασθενείς	29 Ασθενείς	29 Ασθενείς	
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	73	98,65%	58	77,33%	22	75,86%	inf vs ada & inf vs eta: 0,001 ada vs eta: 0,873
Παρουσία λοίμωξης	52	70,27%	36	48,00%	14	48,28%	inf vs ada: 0,006 inf vs eta: 0,036 ada vs eta: 0,979
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	29	39,19%	2	2,67%	0	0,00%	inf vs ada & inf vs eta: <0,001 ada vs eta: 1,000
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	26	35,14%	10	13,33%	5	17,24%	inf vs ada: 0,019 inf vs eta: 0,075 ada vs eta: 0,611
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	25	33,78%	11	14,67%	5	17,24%	inf vs ada: 0,006 inf vs eta: 0,096 ada vs eta: 0,745
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	20	27,03%	11	14,67%	5	17,24%	inf vs ada: 0,063 inf vs eta: 0,297 ada vs eta: 0,745
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	19	25,68%	21	28,00%	7	24,14%	inf vs ada: 0,872 inf vs eta: 0,749 ada vs eta: 0,698
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	14	18,92%	9	12,00%	3	10,34%	inf vs ada: 0,242 inf vs eta: 0,291 ada vs eta: 0,812
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	13	17,57%	5	6,67%	0	0,00%	inf vs ada: 0,041 inf vs eta: 0,016 ada vs eta: <0,001
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	11	14,86%	4	5,33%	2	6,90%	inf vs ada: 0,041 inf vs eta: 0,016 ada vs eta: <0,001
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	10	13,51%	4	5,33%	3	10,34%	inf vs ada: 0,087 inf vs eta: 0,663 ada vs eta: <0,001
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	9	12,16%	8	10,67%	0	0,00%	inf vs ada: 0,775 inf vs eta: 0,049 ada vs eta: <0,067
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	7	9,46%	1	1,33%	0	0,00%	inf vs ada: 0,027 inf vs eta: 0,086 ada vs eta: 0,528
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	7	9,46%	4	5,33%	0	0,00%	inf vs ada: 0,335 inf vs eta: 0,086 ada vs eta: 0,205
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	7	9,46%	6	8,00%	1	3,45%	inf vs ada: 0,752 inf vs eta: 0,305 ada vs eta: 0,406
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	6	8,11%	4	5,33%	2	6,90%	μη στατιστικό αποτέλεσμα
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	6	8,11%	6	8,00%	1	3,45%	μη στατιστικό αποτέλεσμα
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	5	6,76%	3	4,00%	1	3,45%	μη στατιστικό αποτέλεσμα
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	4	5,41%	1	1,33%	1	3,45%	μη στατιστικό αποτέλεσμα
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	4	5,41%	5	6,67%	1	3,45%	μη στατιστικό αποτέλεσμα
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	2	2,70%	0	0,00%	0	0,00%	μη στατιστικό αποτέλεσμα
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	2	2,70%	1	1,33%	1	3,45%	μη στατιστικό αποτέλεσμα

Πίνακας 88. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 74 ασθενών με PA υπό infliximab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,7	6	8,1
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	1	1,4	8	10,8	13	17,6	6	8,1
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	2	2,7	5	6,8	0	0,0
Σοβαρότητα λοιμώξης	1	1,4	0	0,0	13	17,6	21	28,4	17	23,0
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	1	1,4	1	1,4	5	6,8	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	1	1,4	0	0,0	3	4,1	2	2,7	1	1,4
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,4	8	10,8	11	14,9
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	4	5,4	2	2,7	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,4	1	1,4	4	5,4
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	2	2,7	5	6,8	7	9,5
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,1	7	9,5
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,4	1	1,4	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	2,7	2	2,7	1	1,4
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,7
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	1	1,4	3	4,1	7	9,5
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	5	6,8	6	8,1	2	2,7
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	6,8	14	18,9
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	7	9,5	6	8,1	12	16,2
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	5,4	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,7	2	2,7
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	7	9,5	7	9,5	12	16,2

Πίνακας 89. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 75 ασθενών με PA υπό adalimumab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	10,7
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	2	2,7	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0
Σοβαρότητα λοιμώξης	0	0,0	0	0,0	10	13,3	15	20,0	11	14,7
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	1	1,3	1	1,3	2	2,7	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	1	1,3	1	1,3	0	0,0	3	4,0	1	1,3
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,3	10	13,3	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	3	4,0	1	1,3	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,3	2	2,7	3	4,0
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	8	10,7
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	4,0	1	1,3
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	2	2,7
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,7	2	2,7
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	1,3	2	2,7	2	2,7
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	1	1,3	6	8,0	14	18,7
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	9	12,0	2	2,7
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,3	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	5,3	1	1,3
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	5,3	6	8,0

Πίνακας 90. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 29 ασθενών με PA υπό etanercept

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	4	13,8	3	10,3	7	24,1
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	4	13,8
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	6,9
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	10,3
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	2	6,9	0	0,0	1	3,4
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	0	0,0
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	1	3,4
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	1	3,4	3	10,3	2	6,9
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	6,9	3	10,3
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	6,9	3	10,3

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με ΨΑ, ανάλογα με τη βιολογική θεραπεία, φαίνεται στον Πίνακα 91. Ομοίως με τη ΡΑ, παρατηρούμε ότι και εδώ η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα είναι η λοίμωξη. Όμως, λόγω του περιορισμένου σχετικά πλήθους των ασθενών, δεν είναι δυνατόν να γίνει στατιστική σύγκριση μεταξύ των φαρμάκων.

Οι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή αυτές που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$) απεικονίζονται στον Πίνακα 91 σε γκρι φόντο.

Στους Πίνακες 92 έως 94 παρουσιάζεται ο βαθμός σοβαρότητας των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 91. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς με ΨΑ ανά βιολογική θεραπεία

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΨΑ	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)					
	infliximab (remicade)		adalimumab (humira)		etanercept (enbrel)	
	37 Ασθενείς		7 Ασθενείς		20 Ασθενείς	
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	35	94,59%	4	57,14%	13	65,00%
Παρουσία λοίμωξης	27	72,97%	4	57,14%	5	25,00%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	18	48,65%	0	0,00%	3	15,00%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	15	40,54%	0	0,00%	1	5,00%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	13	35,14%	1	14,29%	1	5,00%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	12	32,43%	1	14,29%	2	10,00%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	8	21,62%	1	14,29%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	6	16,22%	1	14,29%	3	15,00%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	5	13,51%	1	14,29%	1	5,00%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	5	13,51%	1	14,29%	0	0,00%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	4	10,81%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	4	10,81%	0	0,00%	4	20,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	2	5,41%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	2	5,41%	1	14,29%	1	5,00%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	2	5,41%	0	0,00%	1	5,00%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	2	5,41%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	1	2,70%	0	0,00%	0	0,00%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	1	2,70%	1	14,29%	2	10,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	1	2,70%	0	0,00%	0	0,00%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	0	0,00%	0	0,00%	1	5,00%

Πίνακας 92. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 37 ασθενών με ΨΑ υπό infliximab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	9	24,3	4	10,8	2	5,4
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	5,4	2	5,4
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	4	10,8	11	29,7	12	32,4
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	1	2,7	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,7	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	2,7	4	10,8	3	8,1
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,7
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	2,7	1	2,7	3	8,1
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	5,4	16	43,2
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	1	2,7	2	5,4	3	8,1
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,7	1	2,7
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	5,4
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	5,4	3	8,1
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	5,4
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	1	2,7	1	2,7	2	5,4
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	13,5	7	18,9
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,7	1	2,7
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	2,7	5	13,5	7	18,9

Πίνακας 93. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 7 ασθενών με ΨΑ υπό adalimumab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	3	42,9
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	14,3

Πίνακας 94. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 20 ασθενών με ΨΑ υπό etanercept

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	1	5,0	2	10,0	2	10,0
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	2	10,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	15,0
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0	2	10,0
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδόριου ιστού	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	20,0
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0	1	5,0
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με ΑΣ ανάλογα με τη βιολογική θεραπεία φαίνεται στον Πίνακα 95. Παρατηρούμε ότι και εδώ η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η λοίμωξη. Και πάλι όμως, λόγω του περιορισμένου πλήθους των ασθενών, δεν είναι δυνατόν να γίνει στατιστική σύγκριση μεταξύ των φαρμάκων.

Ενδιαφέρον συμπέρασμα προκύπτει από τη σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών με infliximab στα τρία νοσήματα, όπου και τα πλήθη των ασθενών μπορούν να θεωρηθούν ικανοποιητικά (Πίνακες 87, 91 και 95): οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, αλλά και τα άλλα συμβάματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης (πυρετός, κεφαλαλγία κ.α.), παρατηρήθηκαν σε ίσο περίπου ποσοστό στη ΡΑ και την ΨΑ αλλά σε πολύ μικρότερο ποσοστό στην ΑΣ, δείχνοντας ότι το φάρμακο είναι καλύτερα ανεκτό στους ασθενείς αυτούς (συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις σε ΡΑ και ΨΑ: περίπου 40%, ενώ στην ΑΣ: 17,78% · λοιπά συμβάματα κατά την έγχυση σε ΡΑ και ΨΑ: περίπου 10%, ενώ στην ΑΣ: 2,22%).

Οι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή αυτές που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό $\geq 10\%$) απεικονίζονται στον Πίνακα 95 σε γκρι φόντο.

Στους Πίνακες 96 έως 98 παρουσιάζεται ο βαθμός σοβαρότητας των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 95. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς με ΑΣ ανά βιολογική θεραπεία

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΣ	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)					
	infliximab (remicade)		adalimumab (humira)		etanercept (enbrel)	
	45 Ασθενείς		6 Ασθενείς		14 Ασθενείς	
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	42	93,33%	1	16,67%	8	57,14%
Παρουσία λοίμωξης	38	84,44%	1	16,67%	6	42,86%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	23	51,11%	0	0,00%	1	7,14%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	12	26,67%	1	16,67%	1	7,14%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	12	26,67%	0	0,00%	1	7,14%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	10	22,22%	0	0,00%	3	21,43%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	8	17,78%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	8	17,78%	0	0,00%	1	7,14%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	6	13,33%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	6	13,33%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	5	11,11%	1	16,67%	0	0,00%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	4	8,89%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	4	8,89%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	4	8,89%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	3	6,67%	0	0,00%	1	7,14%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	3	6,67%	0	0,00%	1	7,14%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	1	2,22%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	1	2,22%	0	0,00%	0	0,00%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,00%	0	0,00%	1	7,14%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

Πίνακας 96. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 45 ασθενών με ΑΣ υπό infliximab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	3	6,7	2	4,4	3	6,7
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	3	6,7	12	26,7	23	51,1
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	1	2,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	1	2,2	0	0,0	1	2,2	2	4,4
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	2,2	1	2,2	4	8,9
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	1	2,2	1	2,2	1	2,2
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	8,9
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	4,4	10	22,2
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2	4	8,9
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,2	3	6,7
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	17,8
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	2	4,4	3	6,7	1	2,2
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	11,1	5	11,1
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	1	2,2	11	24,4	11	24,4
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	2	4,4	0	0,0	1	2,2
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	1	2,2	3	6,7	8	17,8

Πίνακας 97. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 6 ασθενών με ΑΣ υπό adalimumab

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήπια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα λοίμωξης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Πίνακας 98. Ποσοστά σοβαρότητας ανεπιθύμητων ενεργειών επί του πληθυσμού των 14 ασθενών με ΑΣ υπό etanercept

	Θανατηφόρος		Απειλητική για τη ζωή		Σοβαρή		Μέτρια		Ήλια	
	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %	αριθμός	ποσοστό %
Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης στο σημείο της ένεσης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα συμβάματος κατά την έγχυση (εκτός αλλεργίας)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα λοιμώξεως	0	0,0	0	0,0	1	7,1	2	14,3	3	21,4
Σοβαρότητα κακοήθους νεοπλασίας	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα καρδιαγγειακού συμβάματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής του νευρικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπνευστικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1
Σοβαρότητα διαταραχής γαστρεντερικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ήπατος - χοληφόρων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1
Σοβαρότητα διαταραχής νεφρών και ουροφόρων οδών	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ενδοκρινικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής αναπαραγωγικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1
Σοβαρότητα οφθαλμικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής ΩΡΛ	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1
Σοβαρότητα διαταραχής μυοσκελετικού συστήματος	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα διαταραχής δέρματος και υποδορίου ιστού	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1	2	14,3
Σοβαρότητα διαταραχής αιματολογικών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1
Σοβαρότητα διαταραχής λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων	0	0,0	0	0,0	1	7,1	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα ψυχιατρικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Σοβαρότητα γενικής διαταραχής	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1	0	0,0

II. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΜΕ ΑΣΘΕΝΟ-ΕΤΗ

Η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε και με τη χρήση των ασθενο - ετών, δίνοντας παρόμοια με τα παραπάνω αποτελέσματα. Εδώ, σε αντίθεση με το προηγούμενο κεφάλαιο, δεν καταγράφονται οι ασθενείς που εμφάνισαν την κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια, αλλά όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στο χρόνο παρακολούθησης, έστω και αν κάποιες από αυτές επανεμφανίζονται στους ίδιους ασθενείς.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο του δείγματος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανά 100 ασθενο - έτη στο σύνολο των ασθενών (ανεξαρτήτως νοσήματος και βιολογικής θεραπείας) παρουσιάζονται στον Πίνακα 99 με φθίνουσα σειρά συχνότητας. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η λοίμωξη (43,13 περιστατικά ανά 100 ασθενο-έτη). Στον Πίνακα 100 παρουσιάζονται οι συχνότερα εμφανιζόμενες λοιμώξεις με φθίνουσα σειρά. Παρατηρήθηκαν, τέλος, 5,96 περιστατικά συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης ανά 100 ασθενο-έτη.

Πίνακας 99. Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο των ασθενών ANA 100 ΑΣΘΕΝΟ - ΕΤΗ

	ΣΥΝΟΛΟ ανεπιθύμητων ενεργειών (ανεξαρτήτως αγωγής και νοσήματος) (1240,5 ασθενο-έτη)
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	69,00%
Παρουσία λοίμωξης	43,13%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	12,90%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	12,41%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	8,79%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	7,66%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	6,29%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	5,96%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	3,55%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	3,22%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	2,82%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	2,74%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	2,50%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	2,01%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	1,93%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	1,45%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	1,37%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	1,29%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	1,13%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	1,05%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	0,97%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0,16%

Πίνακας 100. Λοιμώξεις στο σύνολο των ασθενών ANA 100 ΑΣΘΕΝΟ - ΕΤΗ

	Λοιμώξεις στο σύνολο των ασθενών (ανεξαρτήτως αγωγής και νοσήματος) (1240,5 ασθενο-έτη)
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού / κοινό κρυολόγημα	15,32%
Ουρολοίμωξη	3,71%
Λοίμωξη γαστρεντερικού	3,14%
Μυκητίαση δέρματος	2,18%
Επιχειλίτις έρπητος	1,85%
Πνευμονία	1,69%
Έρπητας ζωστήρας	1,21%
Ιγμορίτιδα	1,05%
Φαρυγγίτιδα	0,97%

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στην ΑΣ (Πίνακας 101). Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία νοσήματα ήταν η λοίμωξη και εμφανίστηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό επίσης στην ΑΣ. Συχνότερη ήταν η λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού/κοινό κρυολόγημα και ακολουθούσαν η λοίμωξη γαστρεντερικού και η δερματική μυκητίαση. Οι περισσότερες συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις και τα περισσότερα συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός της αλλεργίας) παρατηρήθηκαν στην ΨΑ. Τέλος, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης εμφανίστηκαν μόνο στη ΡΑ.

Πίνακας 101. Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα ΣΕ 100 ΑΣΘΕΝΟ - ΕΤΗ

	ΡΑ 752 ασθενο-έτη	ΨΑ 238 ασθενο-έτη	ΑΣ 250,5 ασθενο-έτη
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	65,29%	74,37%	75,05%
Παρουσία λοίμωξης	39,49%	43,28%	53,89%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	10,77%	4,20%	7,18%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	11,04%	13,44%	17,96%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	8,38%	7,56%	5,59%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	7,58%	5,04%	3,59%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	5,05%	10,92%	3,99%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	7,58%	23,95%	15,97%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	3,19%	1,26%	2,79%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	4,65%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	2,66%	5,46%	4,39%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	2,79%	3,36%	4,39%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	1,86%	2,10%	2,00%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	1,99%	4,20%	2,39%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	2,39%	0,42%	2,39%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	1,46%	0,42%	0,80%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	1,46%	2,10%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	1,33%	2,10%	0,80%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	1,33%	2,10%	1,20%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	0,93%	0,84%	1,60%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	0,53%	1,68%	1,60%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0,26%	0,00%	0,00%

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά αγωγή

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο infliximab και ακολουθούσαν με φθίνουσα σειρά το adalimumab και το etanercept (Πίνακας 102). Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα ήταν η λοίμωξη, με τα

περισσότερα περιστατικά να παρατηρούνται στο infliximab. Συχνότερη ήταν η λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού/κοινό κρυολόγημα και ακολουθούσαν η λοίμωξη γαστρεντερικού, η ουρολοίμωξη και ο επιχείλιος έρπης. Στο ίδιο φάρμακο εμφανίστηκαν επίσης οι περισσότερες συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις και τα περισσότερα συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός της αλλεργίας). Συμβάματα κατά την ένεση (εκτός αλλεργίας) ή τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης δεν παρατηρήθηκαν καθόλου στο etanercept.

Πίνακας 102. Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά αγωγή ΣΕ 100 ΑΣΘΕΝΟ - ΕΤΗ

	infliximab (remicade) 577 ασθενο-έτη	adalimumab (humira) 384,5 ασθενο-έτη	etanercept (enbrel) 279 ασθενο-έτη
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	99,30%	48,37%	34,77%
Παρουσία λοίμωξης	67,24%	27,31%	15,05%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	34,49%	6,76%	5,38%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	12,30%	0,52%	0,36%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	12,30%	3,90%	3,22%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	20,97%	6,50%	2,87%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	8,84%	4,94%	2,87%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	8,14%	10,92%	7,17%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	5,37%	1,56%	1,07%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	4,68%	2,60%	2,51%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	4,51%	1,82%	0,36%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	3,64%	2,08%	0,72%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	2,95%	0,26%	0,00%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	2,25%	1,82%	1,43%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	2,08%	2,08%	1,79%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	3,29%	4,16%	0,00%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	1,73%	1,04%	0,00%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	1,73%	0,26%	0,72%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	1,39%	0,52%	0,72%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	1,73%	1,04%	1,07%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	0,87%	1,30%	2,15%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0,35%	0,00%	0,00%

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά νόσημα και αγωγή

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Τα ευρήματα είναι όμοια με αυτά της σύγκρισης των τριών φαρμάκων στο συνολικό πληθυσμό του δείγματος που αναφέρθηκαν αμέσως παραπάνω (Πίνακας 102). Οι ασθενείς με ΡΑ που ελάμβαναν infliximab εμφάνισαν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 103). Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκαν οι περισσότερες

λοιμώξεις, οι περισσότερες συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, τα περισσότερα συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός των αλλεργιών) και οι περισσότερες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης. Στο etanercept εμφανίστηκαν οι λιγότερες λοιμώξεις, ενώ δεν παρατηρήθηκαν καθόλου συστηματικές ή τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις ούτε άλλα συμβάματα αμέσως μετά την ένεση. Πρέπει, βέβαια, να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι ο πληθυσμός του φαρμάκου αυτού ήταν σαφώς μικρότερος. Από τις λοιμώξεις συχνότερη ήταν και εδώ η λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού/κοινό κρυολόγημα και ακολουθούσαν με φθίνουσα σειρά συχνότητας εμφάνισης η ουρολοίμωξη, ο επιχείλιος έρπης και η λοίμωξη γαστρεντερικού.

Πίνακας 103. Ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών με PA ανά αγωγή ΣΕ 100 ΑΣΘΕΝΟ - ΕΤΗ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ PA	infliximab (remicade) 258,5 ασθενο-έτη	adalimumab (humira) 344 ασθενο-έτη	etanercept (enbrel) 149,5 ασθενο-έτη
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	103,67%	50,00%	34,11%
Παρουσία λοίμωξης	67,31%	26,74%	16,72%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	13,93%	0,58%	0,00%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	15,86%	4,07%	5,35%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	18,57%	7,27%	6,69%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	11,99%	5,81%	5,35%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	11,60%	12,21%	6,02%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος - χοληφόρων	11,60%	6,98%	2,00%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	6,58%	2,03%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	5,41%	1,45%	1,34%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	4,25%	1,74%	2,01%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	7,35%	4,65%	0,00%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	3,48%	0,29%	0,00%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	2,71%	1,16%	0,00%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	2,71%	1,74%	0,67%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	3,09%	2,32%	1,34%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	2,71%	2,03%	0,67%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	1,93%	1,16%	0,67%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	1,93%	0,29%	0,67%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	1,93%	1,45%	0,67%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0,77%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	0,77%	0,29%	0,67%

Ψωριασική αρθρίτιδα

Παρατηρούμε ότι η συχνότερα εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα ήταν η λοίμωξη (συχνότερη του ανωτέρου αναπνευστικού) (Πίνακας 104). Τα

υπόλοιπα ευρήματα ήταν παρόμοια με αυτά στη ΡΑ, όμως τα περιορισμένα σχετικά πλήθη των ασθενών (κυρίως του adalimumab) δεν επιτρέπουν αξιόπιστες συγκρίσεις.

Πίνακας 104. Ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών με ΨΑ ανά αγωγή ΣΕ 100 ΑΣΘΕΝΟ - ΕΤΗ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΨΑ	infliximab (remicade) 141,5 ασθενο-έτη	adalimumab (humira) 25 ασθενο-έτη	etanercept (enbrel) 71,5 ασθενο-έτη
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	101,06%	40,00%	33,57%
Παρουσία λοίμωξης	65,02%	20,00%	8,39%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος – χοληφόρων	37,45%	0,00%	5,59%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	17,67%	0,00%	1,40%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	11,31%	4,00%	1,40%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	19,79%	4,00%	4,19%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	7,77%	4,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	5,65%	4,00%	5,59%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	5,65%	4,00%	1,40%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	4,95%	4,00%	0,00%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	3,53%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	3,53%	0,00%	6,99%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	3,53%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	1,41%	4,00%	1,40%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	1,41%	0,00%	1,40%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	1,41%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	0,71%	0,00%	0,00%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	0,71%	4,00%	4,19%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	0,71%	0,00%	0,00%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	0,00%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0,00%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	0,00%	0,00%	6,99%

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Ομοίως, η συχνότερα εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η λοίμωξη (κυρίως ανωτέρου αναπνευστικού), αλλά λόγω του περιορισμένου πλήθους των ασθενών δεν είναι δυνατόν να γίνουν συγκρίσεις μεταξύ των φαρμάκων (Πίνακας 105).

Κάνοντας και εδώ σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών με infliximab στα τρία νοσήματα, παρατηρούμε ότι τόσο οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις όσο και τα άλλα συμβάματα κατά την έγχυση (πυρετός, κεφαλαλγία κ.α.) συνέβησαν πολύ πιο σπάνια στην ΑΣ από ότι στη ΡΑ και την ΨΑ, δείχνοντας σαφώς ότι το φάρμακο είναι καλύτερα ανεκτό στους ασθενείς του πρώτου νοσήματος (Πίνακες 103, 104 και 105).

Πίνακας 105. Ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών με ΑΣ ανά αγωγή ΣΕ 100 ΑΣΘΕΝΟ - ΕΤΗ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΣ	infliximab (remicade) 177 ασθενο-έτη	adalimumab (humira) 15,5 ασθενο-έτη	etanercept (enbrel) 58 ασθενο-έτη
Εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	91,52%	25,81%	37,93%
Παρουσία λοίμωξης	68,93%	12,90%	18,96%
Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων	24,29%	0,00%	3,45%
Εμφάνιση διαταραχών ήπατος – χοληφόρων	21,47%	6,45%	1,72%
Εμφάνιση γενικών διαταραχών (απώλεια βάρους, εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας κ.α.)	7,91%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών δέρματος και υποδορίου ιστού	6,78%	0,00%	10,34%
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	5,65%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών ΩΡΛ	5,65%	0,00%	1,72%
Εμφάνιση διαταραχών νευρικού συστήματος	5,08%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών μυοσκελετικού συστήματος	3,95%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών νεφρών και ουροφόρων οδών	4,52%	19,35%	0,00%
Παρουσία καρδιαγγειακού συμβάματος	2,82%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών γαστρεντερικού συστήματος	3,39%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση οφθαλμικών διαταραχών	2,26%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπνευστικού συστήματος	1,69%	0,00%	5,17%
Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών)	1,69%	0,00%	1,72%
Συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός αλλεργικής αντίδρασης)	1,69%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση κακοήθους νεοπλασίας	1,13%	0,00%	0,00%
Τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης	0,00%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών ενδοκρινικού συστήματος	0,00%	0,00%	0,00%
Εμφάνιση διαταραχών αναπαραγωγικού συστήματος	0,00%	0,00%	3,45%
Εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών	0,00%	0,00%	0,00%

III. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ, ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΑΝΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.

Στους Πίνακες 106 έως 122 παρουσιάζονται αναλυτικά όλα τα σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα συμβάματα που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, η αιτιολογική τους συσχέτιση με την κύρια θεραπεία (βιολογικό παράγοντα), ο χρόνος εμφάνισής τους, η ανάγκη ή όχι για νοσηλεία, καθώς και στοιχεία για τη λήψη φαρμάκων και για το ατομικό ιστορικό του κάθε ασθενούς.

Στους συσχετισμούς των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να ληφθεί υπόψη το μεγαλύτερο πλήθος των ασθενών με infliximab (156 ασθενείς με infliximab, 88 με adalimumab, 63 με etanercept).

Πίνακας 106. Περιγραφή σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από τις λοιμώξεις*

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Φυματίωση πνεύμονα (5) 	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 52. Γυναίκα 66 ετών, με οροθετική PA από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5 mg/ημ. Ο αρχικός έλεγχος για Tb πριν την έναρξη του infliximab ήταν αρνητικός (mantoux και ακτινογραφία θώρακος). Διέκοψε το infliximab λόγω της διάγνωσης φυματίωσης.</p>
	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 55. Γυναίκα 57 ετών, με οροθετική PA από 18 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., μεθυλπρεδνιζολόνη 2mg/ημ. Αρχική ακτινογραφία (προ της έναρξης του infliximab): χωρίς παθολογικά ευρήματα. Διέκοψε το infliximab λόγω της διάγνωσης φυματίωσης.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 255. Άνδρας 55 ετών, με ΨΑ από 3 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 17,5mg/εβδ., CYC 200mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Προ της έναρξης του βιολογικού παράγοντα: mantoux θετική: 13mm, ακτινογραφία θώρακος: “προβολή δεξιάς πύλης, επίταση διάμεσου δικτύου”, CT θώρακος: “1 όζος αριστερού άνω λοβού και 2^ος όζος αριστερού μέσου λοβού. Παχυπλευριτικές αλλοιώσεις. Χωρίς διαφοροποίηση από προηγούμενη CT θώρακος”. Έλαβε προφυλακτική αντι-Tb αγωγή με έναρξη 1 μήνα πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα. Διέκοψε το infliximab λόγω της διάγνωσης φυματίωσης.</p>

* Η σειρά περιγραφής των οργανικών συστημάτων είναι αυτή της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναφέρεται στον πίνακα 77 της ενότητας “Συχνότητα εμφάνισης και σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών”, σελ 192.

Ο αύξων αριθμός του ασθενούς (A/α) επιτρέπει την εντόπιση ασθενών που επαναλαμβάνονται, καθότι σε έναν ασθενή μπορεί να αντιστοιχούν περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες από διάφορα οργανικά συστήματα.

	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 277. Άνδρας 56 ετών, με ΨΑ από 13 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ., πρεδνιζόνη 10 mg/ημ. Αρχική ακτινογραφία θώρακος (προ της έναρξης του βιολογικού παράγοντα): χωρίς παθολογικά ευρήματα. Διέκοψε το infliximab λόγω της διάγνωσης κεχροειδούς φυματίωσης.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 298. Γυναίκα 61 ετών, με ΨΑ από 23 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 5mg/εβδ., CYC 50mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα: mantoux: 8,0mm, ακτινογραφία θώρακος: κφ, CT θώρακος: κφ. Διέκοψε το adalimumab λόγω της διάγνωσης φυματίωσης.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Φυματίωση εξωπνευμονική (παρίσθια αμυγδαλή) 	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	3 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 173. Γυναίκα 76 ετών, με οροαρνητική ΡΑ από 16 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 15mg/εβδ. Περιστασιακά ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Παρουσίασε εμπύρετο (έως 39° C), άτυπο κοιλιακό άλγος με ασκίτη και επώδυνη παρίσθια αμυγδαλή. Η βιοψία της αμυγδαλής έδειξε τυροειδοποιημένο κοκκίωμα. Διέκοψε το adalimumab λόγω της διάγνωσης φυματίωσης. Ετέθη σε τετραπλή αντιφυματική αγωγή στην οποία και ανταποκρίθηκε.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Ύποπτη φυματίωση (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 205. Άνδρας 70 ετών, με ΑΣ από 22 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Προ της έναρξης του infliximab η mantoux ήταν αρνητική. Ο ασθενής θετικοποίησε mantoux (10mm). CT θώρακος: “σε κορυφαίο τμήμα αριστερού κάτω λοβού αλλά και στη γλωσσίδα (υπούπεζωκοτικά) αναδεικνύονται δύο οζώδεις σκιάσεις (6mm και 5mm), χωρίς τυπικούς χαρακτήρες”. Πνευμονολογική εκτίμηση: “πιθανή TB λοίμωξη”. Το infliximab διεκόπη και ο ασθενής ετέθη σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 213. Άνδρας 52 ετών, με ΑΣ από 26 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Προ της έναρξης του infliximab: αρνητική ακτινογραφία και CT πνεύμονα. Ο ασθενής παρουσίασε εμπύρετο και έντονα θετική mantoux (20 mm). Έγινε πλήρης διερεύνηση: χωρίς ευρήματα συμβατά με TB λοίμωξη. Ετέθη υπό χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη και συνέχισε την αγωγή με infliximab.</p>

- Πνευμονία (8)

	ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ	νοσηλεία	πιθανή	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/a: 17. Γυναίκα 63 ετών, με οροθετική PA από 16 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., LFN 20mg/ημ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 2,5mg/ημ. Ελάμβανε ΜΣΑΦ και περιστασιακά αναλγητικά. Ιστορικό πνευμονικής ίνωσης που αποδόθηκε στη PA (εμφανής σε CT πνεύμονα 4 έτη προ της έναρξης του infliximab). Η ασθενής παρουσίασε πυρετό και συνεχώς επιδεινούμενη δύσπνοια και εισήλθε στη ΜΕΘ, όπου και απεβίωσε.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	3ο έτος	<p>A/a: 48. Άνδρας 81 ετών, με οροαρνητική PA από 23 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., LFN 10mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο ασθενής νοσηλεύτηκε και ανάρρωσε από την πνευμονία. Τελικά, απεβίωσε λόγω κακοήθειας: Ca πνεύμονα.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/a: 109. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική PA από 1 έτους. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 7,5mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Περιστασιακά ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το adalimumab.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	4 ^ο έτος	<p>A/a: 177. Γυναίκα 68 ετών, με οροθετική PA από 9 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/εβδ., MTX 17,5mg/εβδ., μεθυλπρεδνιζολόνη 2mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε από την πνευμονία, αλλά ακολούθως “χάθηκε” από την παρακολούθηση και δεν είναι γνωστό εάν συνέχισε ή όχι το βιολογικό παράγοντα.</p>

	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 239. Άνδρας 55 ετών, με ΑΣ από 24 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Προ της έναρξης βιολογικού παράγοντα είχε αρνητική ακτινογραφία θώρακος αλλά θετική mantoux (30mm) και ετέθη σε προφυλακτική αγωγή με ισονιαζίδη. Ο ασθενής παρουσίασε εμπύρετο και θετική mantoux και διέκοψε το etanercept. Δεν έλαβε αντιφυματική αγωγή.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 111. Γυναίκα 79 ετών, με οροθετική ΡΑ από 6 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 15mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ως αίτιο της λοίμωξης βρέθηκε <i>Pseudomonas aeruginosa</i> σε καλλιέργεια πτυέλων. Η ασθενής διέκοψε το adalimumab λόγω της πνευμονίας.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 120. Άνδρας 55 ετών, με οροθετική ΡΑ από 23 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 7,5mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Ο ασθενής ανάρρωσε από την πνευμονία και συνέχισε το adalimumab.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 156. Γυναίκα 80 ετών, με οροθετική ΡΑ από 25 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 15mg/εβδ., πρεδνιζόνη 1,87mg/ημ. Η ασθενής διέκοψε το adalimumab λόγω της πνευμονίας και άρχισε αγωγή με abatacept.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού αδιευκρίνιστη (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	3 ^ο εξάμηνο	A/α: 23. Γυναίκα 54 ετών, με οροθετική PA από 4 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 10 mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε από τη λοίμωξη και συνέχισε το infliximab.
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	1 ^ο εξάμηνο	A/α: 284. Άνδρας 52 ετών, με ΨΑ από 13 έτη. Σε αγωγή με etanercept 25mg/2 φορές την εβδ. Δεν έκανε χρήση αναλγητικών, αλλά περιστασιακά ελάμβανε ΜΣΑΦ. Ο ασθενής ανάρρωσε από τη λοίμωξη και συνέχισε το etanercept
<ul style="list-style-type: none"> • Λαρυγγίτιδα 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	πιθανή	6 ^ο έτος	A/α: 4. Γυναίκα 57 ετών, με οροθετική PA από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 100mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.
<ul style="list-style-type: none"> • Λοιμώξεις αναπνευστικού υποτροπιάζουσες 	σοβαρή	?	δυνατή	4 ^ο εξάμηνο	A/α: 79. Γυναίκα 58 ετών, με οροαρνητική PA από 35 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ., LFN 10mg/ημ., CYC 50mg/ημ. Η ασθενής διέκοψε το etanercept λόγω των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων αναπνευστικού, αλλά και λόγω ψωριασιόμορφου εξανθήματος που εμφανίστηκε από το 4 ^ο εξάμηνο θεραπείας.
<ul style="list-style-type: none"> • Πυελονεφρίτιδα 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	2 ^ο εξάμηνο	A/α: 268. Γυναίκα 56 ετών, με ΨΑ από 7 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 2,5 mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.

<ul style="list-style-type: none"> • Ουρολοίμωξη (4) 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	3 ^ο έτος	A/α: 51. Άνδρας 62 ετών, με οροθετική ΡΑ από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., CYC 200mg/ημ., πρεδνιζόνη 2,5 mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	2 ^ο εξάμηνο	A/α: 67. Γυναίκα 67 ετών, με οροθετική ΡΑ από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 5 mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.
	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	1 ^ο εξάμηνο	A/α: 83. Γυναίκα 69 ετών, με οροθετική ΡΑ από 25 έτη. Σε αγωγή με etanercept 25mg/2 φορές την εβδ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το etanercept. Στο επόμενο εξάμηνο παρουσίασε παρόμοια λοίμωξη ουροποιητικού. Νοσηλεύτηκε εκ νέου, ανάρρωσε και συνέχισε το etanercept.
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	1 ^ο εξάμηνο	A/α: 118. Γυναίκα 63 ετών, με οροθετική ΡΑ από 19 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., LFN 20mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 6mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το adalimumab.

<ul style="list-style-type: none"> • Λοίμωξη γαστρεντερικού (5) 	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 4. Γυναίκα 57 ετών, με οροθετική ΡΑ από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 100mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 12. Γυναίκα 67 ετών, με οροθετική ΡΑ από 9 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., CYC 150mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 43. Γυναίκα 78 ετών, με οροαρνητική ΡΑ από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 6mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Συμπτωματολογία γαστρεντερίτιδας. Διέκοψε το infliximab λόγω πολλαπλών προβλημάτων υγείας.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 268. Γυναίκα 58 ετών, με ΨΑ από 9 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 50mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Έλαβε αντιβίωση. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	<p>A/α: 19. Γυναίκα 60 ετών, με οροθετική ΡΑ από 16 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., πρεδνιζόνη 10 mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Συμπτωματολογία γαστρεντερίτιδας. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab. Στο επόμενο εξάμηνο παρουσίασε παρόμοια λοίμωξη γαστρεντερικού. Νοσηλεύτηκε εκ νέου, ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Ερυσίπελας (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	6 ^ο έτος	A/α: 88. Άνδρας 52 ετών, με οροαρνητική νεανική RA από 37 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ. και πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Διέκοψε το etanercept λόγω υποτροπιάζοντος ερυσίπελας.
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	3 ^ο εξάμηνο	A/α: 209. Άνδρας 61 ετών, με ΑΣ από 26 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 8 mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.
<ul style="list-style-type: none"> • Έρπητας ζωστήρας 	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	2 ^ο εξάμηνο	A/α: 149. Γυναίκα 70 ετών, με οροθετική RA από 18 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Έρπητας ζωστήρας αριστερής πλάγιας επιφάνειας προσώπου. Έλαβε ακυκλοβίρη iv. με καλή ανταπόκριση. Ένα μήνα μετά έγινε υποτροπή στο ίδιο σημείο, που υφέθηκε με χορήγηση ακυκλοβίρης per os. Η ασθενής ανάρρωσε, αλλά διέκοψε προσωρινά το adalimumab λόγω του έρπητα ζωστήρα.
<ul style="list-style-type: none"> • Απόστημα δέρματος 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	5 ^ο έτος	A/α: 181. Άνδρας 64 ετών, με οροαρνητική RA από 11 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 22,5mg/εβδ., πρεδνιζόνη 3,75mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με adalimumab.

<ul style="list-style-type: none"> • Σηπτική αρθρίτιδα (αριστερό γόνατο) 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	πιθανή	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 85. Γυναίκα 43 ετών, με οροθετική RA από 19 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ., MTX 5mg/εβδ., CYC 50mg/ημ. και πρεδνιζόνη 10mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ. Απομονώθηκε ως αίτιο streptococcus mutans (group viridans). Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το etanercept.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Σηπτική ιερολαγονίτιδα 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 154. Γυναίκα 68 ετών, με οροθετική RA από 13 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., LFN 20mg/ημ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Ο ασθενής προσήλθε με οξεία οσφυαλγία και εμπύρετο από 24ώρου. Απομονώθηκε σε καλλιέργεια αίματος streptococcus group G. MRI ιερολαγονίων: σηπτική ιερολαγονίτιδα δεξιά. Έλαβε αντιβίωση και εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση. Διέκοψε όμως το adalimumab λόγω της σηπτικής ιερολαγονίτιδας.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Ανεμειλογιά 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	3 ^ο έτος	<p>A/α: 249. Άνδρας 21 ετών, με ΨΑ από 5 έτη. Σε αγωγή με infliximab 6mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., CYC 200mg/ημ., πρεδνιζόνη 10mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Ο ασθενής διέκοψε το infliximab λόγω συχνών λοιμώξεων, αλλά και λόγω αναποτελεσματικότητας και άρχισε αγωγή με etanercept.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Βρουκέλλωση 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 27. Άνδρας 68 ετών, με οροθετική RA από 13 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Παρουσίασε έντονη οσφυαλγία, θετική (1+) Wright, θετική (3+) Rose Bengal. MRI ΟΜΣΣ: εικόνα συμβατή με άτυπη σπονδυλίτιδα πιθανότατα στα πλαίσια βρουκέλλωσης. Η ασθενής ετέθη σε δοξυκυκλίνη και ριφαμπικίνη και σε δεύτερο χρόνο συνέχισε το infliximab.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Αναζωπύρωση ηπατίτιδας Β 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	5 ^ο έτος	<p>A/α: 53. Γυναίκα 57 ετών, με οροαρνητική PA από 21 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ. και πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν αναφέρεται εάν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ιστορικό χρόνιας ηπατίτιδας Β. Τον 3^ο του 1996 έγινε βιοψία ήπατος: "Χρόνια ηπατίτιδα Β ήπιας δραστηριότητας. Ιστολογικός βαθμός δραστηριότητας: 5. Στάδιο: Ι." Αρχικός έλεγχος κατά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα (1^ο/2003): HBsAg: +, HBcAb ολικό: +, HBcAb IgM: -, HBsAb: - [0,0], HBeAb +, HBeAg -, HBV DNA: 4,6 x 10⁴ copies/ml* και ηπατικά ένζυμα (AST, ALT, γ-GT) φυσιολογικά. Η ασθενής έλαβε από την αρχή διπλό αντι-ικό σχήμα προφύλαξης με λαμβουδίνη (Zeffix) 100mg/ημ και αδεφοβίρη (Hepsera) 10 mg/ημ. Περίπου 2 χρόνια μετά (10^ο/2004) το HBV DNA ήταν 3,39 x 10² copies/ml. Δύο έτη μετά (6^ο/2006) η άρρωση διέκοψε την αδεφοβίρη και συνέχισε μόνον με λαμβουδίνη. Τον 11^ο του ίδιου έτους το ικό φορτίο ήταν < 60 IU/ml. Ένα χρόνο αργότερα (1^ο/2008) παρουσιάστηκε αύξηση των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT και γ-GT) έως και πάνω από το τριπλάσιο του φυσιολογικού, ενώ το HBV DNA ήταν 5 x 10⁴ IU/ml. Δόθηκε τριπλό αντι-ικό σχήμα (λαμβουδίνη, αδεφοβίρη και εντεκαβίρη [Baraclude]) το οποίο διατηρήθηκε για 2 χρόνια περίπου και ακολούθως η αγωγή συνεχίστηκε μόνον με εντεκαβίρη. Τον 6^ο του 2013 παρουσίαζε πολύ μικρό ικό φορτίο (475 IU/ml). Η άρρωση συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός και άλγος ισχιακής – βουβωνικής χώρας 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	5 ^ο έτος	<p>A/α: 63. Γυναίκα 72 ετών, με οροαρνητική PA από 23 έτη. Σε αγωγή με infliximab 6mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 2mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Έλαβε αντιβίωση. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.</p>

*1 αντίγραφο (copy)/ml = 0,190 IU/ml

Πίνακας 107. Περιγραφή σοβαρών διαταραχών αιματολογικών εξετάσεων

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοπενία μαζί με διαταραχές πηκτικότητας 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	4 ^ο έτος	<p>A/α: 47. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική RA από 21 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και MTX 15mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Συνέχισε το infliximab. Ένα χρόνο μετά διαγνώσθηκε αυτοάνοση ηπατίτιδα (βιοψία ήπατος) και η ασθενής διέκοψε το infliximab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Αναιμία με συνοδό λευκοπενία και θρομβοπενία 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	απίθανη	7 ^ο έτος	<p>A/α: 14. Γυναίκα 76 ετών, με οροθετική RA από 20 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., μεθυλπρεδνιζολόνη 2mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά. Η ασθενής διέκοψε τη MTX (μυελική καταστολή) πετυχαίνοντας ύφεση της αιματολογικής διαταραχής. Μετά 2 μήνες άρχισε LFN. Συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Αναιμία με συνοδό ηωσινοφιλία 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 39. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική RA από 20 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και LFN 20mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Διέκοψε τη LFN. Τελικά, διέκοψε και την αγωγή με infliximab στο 1ο εξάμηνο λόγω συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Σιδηροπενική αναιμία (3) 	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 35. Γυναίκα 47 ετών, με οροαρνητική RA από 1 έτος. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., LFN 20mg/ημ., CYC 150mg/ημ., πρεδνιζόνη 2,5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Την ίδια χρονιά εμφάνισε μητρορραγία και διαγνώσθηκε ινομύωμα, στο οποίο και αποδόθηκε η αναιμία. Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>
	σοβαρή	σοβαρή	σοβαρή	3 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 69. Γυναίκα 43 ετών, με οροαρνητική RA από 19 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 150mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Την ίδια χρονιά παρουσίασε επεισόδιο μητρορραγίας και διαγνώσθηκε ενδοτραχηλικός πολύποδας, στον οποίο και αποδόθηκε η αναιμία. Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	3 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 211. Άνδρας 33 ετών, με ΑΣ από 3 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά. Επιδείνωση προϋπάρχουσας σιδηροπενικής αναιμίας. Χορηγήθηκε σίδηρος ενδοφλέβια. Έλεγχος πεπτικού για απώλεια αίματος: αρνητικός. Ο ασθενής συνέχισε το infliximab.</p>

<ul style="list-style-type: none"> Υπονατρίαζια (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	1 ^ο εξάμηνο	A/α: 36. Άνδρας 72 ετών, με οροαρνητική RA από 4 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Ταυτόχρονα εμφάνισε απορρύθμιση ΣΔ. Ο ασθενής συνέχισε το infliximab.
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	3 ^ο εξάμηνο	A/α: 49. Γυναίκα 72 ετών, με οροθετική RA από 18 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 50mg/ημ., πρεδνιζόνη 2,5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής συνέχισε το infliximab.

Πίνακας 108. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων γενικής φύσεως

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> Λιποθυμικό επεισόδιο 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	απίθανη	7 ^ο έτος	A/α: 7. Γυναίκα 63 ετών, με οροθετική RA από 23 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 3,75mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Την ίδια χρονιά σε MRI εγκεφάλου διαγνώστηκαν “μικροϊσχαιμικού τύπου αλλοιώσεις”. Η ασθενής συνέχισε το infliximab.
<ul style="list-style-type: none"> Οιδήματα κάτω άκρων 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	4 ^ο έτος	A/α: 47. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική RA από 21 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Παράλληλα εμφανίστηκε σημαντική αύξηση ηπατικών ενζύμων, αύξηση έμμεσης χολερυθρίνης, θρομβοπενία και διαταραχές πηκτικότητας. Την επόμενη χρονιά διαγνώστηκε αυτοάνοση ηπατίτιδα , που αποτέλεσε και την αιτία οριστικής διακοπής του infliximab.

<ul style="list-style-type: none"> • Αλλεργική αντίδραση σε τροφή 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 45. Γυναίκα 63 ετών, με οροαρνητική RA από 14 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 17,5mg/εβδ., CYC 100mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Η αλλεργική αντίδραση εκδηλώθηκε μετά από βρώση μυδιών. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Υπερτασική κρίση 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο έτος	<p>A/α: 270. Άνδρας 79 ετών, με ΨΑ από 8 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ιστορικό υπέρτασης υπό αγωγή. Χρονική συσχέτιση με την έγχυση του βιολογικού παράγοντα: απώτερη. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το infliximab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Επεισόδιο λίγγου 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 220. Άνδρας 27 ετών, με ΑΣ από 3 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Το ίδιο έτος εμφάνισε αιμωδίες άκρων. Τελικά, διαγνώστηκε Σκλήρυνση κατά πλάκας, που αποτέλεσε και την αιτία οριστικής διακοπής της βιολογικής θεραπείας.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Άτυπα θωρακικά άλγη 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 27. Άνδρας 67 ετών, με οροθετική RA από 12 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Περιστασιακά ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Χρονική συσχέτιση συμβάματος με την έγχυση του infliximab: απώτερη. Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, υπερουριχαιμίας και πρώην καπνιστής. Έγινε πλήρης καρδιολογικός έλεγχος (και δοκιμασία κοπώσεως σε δεύτερο χρόνο) που απέβη αρνητικός. Στο ίδιο εξάμηνο συνέβη ήπια συστηματική αλλεργική αντίδραση κατά την έγχυση του infliximab. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε το βιολογικό παράγοντα.</p>

Πίνακας 109. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από το δέρμα και τον υποδόριο ιστό

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Συνδεδσμικός δυσπλαστικός σπίλος ράχης ρινός 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξάμηνο	Α/α: 272. Άνδρας 62 ετών, με ΨΑ από 12 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 100mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο σπίλος αφαιρέθηκε χειρουργικά και η θεραπεία με infliximab συνεχίστηκε.
<ul style="list-style-type: none"> • Σύνθετος δυσπλαστικός σπίλος δέρματος 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξάμηνο	Α/α: 85. Γυναίκα 42 ετών, με οροθετική ΡΑ από 18 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ., MTX 5mg/εβδ., CYC 50mg/ημ. και πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Ο σπίλος αφαιρέθηκε χειρουργικά και η θεραπεία με etanercept συνεχίστηκε.

Πίνακας 110. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από το ήπαρ και τα χοληφόρα

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Αυτοάνοση ηπατίτιδα 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	4 ^ο έτος	<p>A/a: 47. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική PA από 21 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Παρουσίασε αύξηση τρανσαμινασών και ταυτόχρονα θρομβοπενία και διαταραχές πηκτικότητας. Ένα χρόνο μετά διαγνώσθηκε αυτοάνοση ηπατίτιδα, που αποτέλεσε και την αιτία οριστικής διακοπής του infliximab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση τρανσαμινασών και γ-GT επί εδάφους χρόνιας HBV λοίμωξης 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	3 ^ο εξάμηνο	<p>A/a: 56. Γυναίκα 61 ετών, με οροαρνητική PA από 8 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., CYC 100mg/ημ., HYDROX. 200mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής έπασχε από HBV λοίμωξη. Η θεραπεία με infliximab διεκόπη με την αιτιολογία της “αύξησης ηπατικών ενζύμων επί εδάφους γνωστής HBV λοίμωξης”. Ο ιολογικός έλεγχος δεν έδειξε αναζωπύρωση νόσου, ενώ το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ανέδειξε το ήπαρ φυσιολογικό σε μέγεθος, μορφολογία και ηχογένεια, χωρίς εστιακές βλάβες ή διατάσεις των ενδο- ή εξωηπατικών χοληφόρων.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Εξωφυτικό μόρφωμα χοληδόχου κύστεως 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο εξάμηνο	<p>A/a: 240. Άνδρας 37 ετών, με ΑΣ από 3 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Δεν αναφέρεται ο τρόπος αντιμετώπισης. Ο ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με adalimumab.</p>

Πίνακας 111. Περιγραφή σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Συστηματική αλλεργική αντίδραση (25) 	<p>Συνολικά εμφανίστηκαν 25 σοβαρές συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις.</p> <p>Μία από αυτές κρίθηκε ως “απειλητική για τη ζωή”, χωρίς βέβαια θανατηφόρο έκβαση.</p> <p>Από το σύνολο των αντιδράσεων:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 23 παρατηρήθηκαν στο infliximab (10 σε PA [μεταξύ των οποίων και η “απειλητική για τη ζωή”], 10 σε ΨΑ και 3 σε ΑΣ) - 2 παρατηρήθηκαν στο adalimumab (1 σε PA και μία σε Νεανική PA) - καμία δεν παρατηρήθηκε στο etanercept <p>Ο χρόνος εμφάνισής τους κάλυπτε ένα φάσμα από το 1^ο εξάμηνο έως και το 8^ο έτος, με το μεγαλύτερο όμως ποσοστό – 9 στους 25 ασθενείς – να εμφανίζουν την αλλεργική αντίδραση στον 1^ο χρόνο θεραπείας.</p> <p>Σε έναν μόνο ασθενή παρατηρήθηκε σοβαρή συστηματική αλλεργική αντίδραση κατά την 1^η έγχυση (ασθενής με PA υπό infliximab).</p> <p>Ένας μόνο ασθενής χρειάστηκε να νοσηλευτεί στο νοσοκομείο λόγω της αλλεργικής αντίδρασης (ασθενής με PA υπό adalimumab).</p>

Πίνακας 112. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από το νευρικό σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> Κεφαλαλγία 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	3 ^ο έτος	<p>A/α: 48. Άνδρας 81 ετών, με οροαρνητική RA από 23 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., LFN 10mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Ελάμβανε επίσης ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Συνοδά συμπτώματα: διαταραχές μνήμης και διπλωπία. Κατά τη νοσηλεία εμφάνισε γενικευμένη επιληπτική κρίση. CT εγκεφάλου: διάσπαρτες εστίες προσλαμβάνουσες σκιαγραφικό. Διαγνώσθηκε Ca πνεύμονα, από το οποίο και ο ασθενής απεβίωσε το ίδιο έτος.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Οπτική νευρίτιδα 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	6 ^ο έτος	<p>A/α: 131. Γυναίκα 42 ετών, με οροαρνητική RA από 15 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 12,5mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής διέκοψε το adalimumab λόγω εμφάνισης της οπτικής νευρίτιδας. Έλαβε αγωγή με στεροειδή από του στόματος και η μετέπειτα MRI ήταν φυσιολογική.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Αιμωδίες άκρων 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 220. Άνδρας 27 ετών, με ΑΣ από 3 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Διαγνώσθηκε Σκλήρυνση κατά πλάκας, που αποτέλεσε και την αιτία οριστικής διακοπής της βιολογικής θεραπείας.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Πτώση βλεφάρου 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 252. Γυναίκα 47 ετών, με ΨΑ από 4 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Διαγνώσθηκε Μυοτονική μυοπάθεια. Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>

Πίνακας 113. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από τους νεφρούς και τις ουροφόρες οδούς

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Λευκωματουρία 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	6 ^ο έτος	<p>A/α: 88. Άνδρας 52 ετών, με οροαρνητική Νεανική ΡΑ από 37 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ. και πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Ο ασθενής διέκοψε το etanercept το ίδιο έτος για άλλη αιτία: υποτροπιάζων ερυσιπέλας.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Κωλικός νεφρού 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	8 ^ο έτος	<p>A/α: 101. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική ΡΑ από 10 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ., LFN 10mg/ημ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Ελάμβανε επίσης ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Διαγνώσθηκε νεφρολιθίαση, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με λιθοτριψία. Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με etanercept.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Επιδείνωση προϋπάρχουσας χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξαμήνο	<p>A/α: 263. Γυναίκα 65 ετών, με ΨΑ από 20 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ. και πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Δόθηκε ενυδάτωση. Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>

Πίνακας 114. Περιγραφή σοβαρών ΩΡΛ ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβάματων

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> Οίδημα λάρυγγα 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	1 ^ο εξάμηνο	A/α: 48. Άνδρας 78 ετών, με οροαρνητική RA από 20 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., LFN 20mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 6mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.

Πίνακας 115. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβάματων από το μυοσκελετικό σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> Κάταγμα μηριαίου (ύστερα από κάκωση) (4) 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	4 ^ο έτος	A/α: 112. Γυναίκα 72 ετών, με οροθετική RA από 14 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 3mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά. Ιστορικό βαριάς, δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών και υπερπαραθυρεοειδισμός) με T-score = - 3,5 στην ΟΜΣΣ. Δεν έχει καταγραφεί ο τρόπος αντιμετώπισης. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με adalimumab.
	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξάμηνο	A/α: 47. Γυναίκα 57 ετών, με οροθετική RA από 16 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και MTX 10mg/εβδ. Περιστασιακά έκανε χρήση ΜΣΑΦ. Έγινε χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος και προσωρινή διακοπή του infliximab για τον παραπάνω λόγο.

	σοβαρή	σοβαρή νοσηλεία	απίθανη	6 ^ο έτος	A/α: 16. Γυναίκα 67 ετών, με οροθετική RA από 17 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 100mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε αναλγητικά και περιστασιακά ΜΣΑΦ. Ιστορικό δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών) με T-score = - 4,37 σε μέτρηση στο ισχίο. Έγινε χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος και η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
	σοβαρή	σοβαρή νοσηλεία	απίθανη	2 ^ο εξάμηνο	A/α: 66. Άνδρας 54 ετών, με οροθετική RA από 21 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 7,5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Ιστορικό δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών) με T-score = - 2,74 στην ΟΜΣΣ. Έγινε χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος και ο ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
<ul style="list-style-type: none"> • Σπονδυλικό κάταγμα (ΘΜΣΣ) 	σοβαρή	σοβαρή νοσηλεία	απίθανη	6 ^ο έτος	A/α: 45. Γυναίκα 67 ετών, με οροαρνητική RA από 18 έτη. Σε αγωγή με infliximab 6mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 50mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Ιστορικό δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών) με T-score = -3,6 στην ΟΜΣΣ. Βάρος ασθενούς: 50Kg. Έγινε χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος και η άρρωστη συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
<ul style="list-style-type: none"> • Ρήξη πρόσθιου χιαστού συνδέσμου (ύστερα από κάκωση γόνατος) 	σοβαρή	σοβαρή νοσηλεία	απίθανη	2 ^ο εξάμηνο	A/α: 202. Άνδρας 27 ετών, με ΑΣ από 4 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/10 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Έγινε χειρουργική αποκατάσταση της ρήξης και ο ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.

Πίνακας 116. Περιγραφή σοβαρών και θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> Κοιλιακό άλγος με συνοδό ναυτία και εμέτους (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο εξάμηνο	Α/α: 19. Γυναίκα 59 ετών, με οροθετική ΡΑ από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	1 ^ο εξάμηνο	Α/α: 179. Γυναίκα 60 ετών, με οροθετική ΡΑ από 7 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., HYDROX. 200mg/ημ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με adalimumab.
<ul style="list-style-type: none"> Κιρσορραγία οισοφάγου επί αδάφους κίρρωσης ήπατος 	ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ	νοσηλεία	απίθανη	1 ^ο εξάμηνο	Α/α: 290. Άνδρας 71 ετών, με ΨΑ από 1 έτους. Σε αγωγή με etanercept 25mg/2 φορές την εβδ., MTX 12,5mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Χρονική συσχέτιση με την ένεση του etanercept: απώτερη. Ιστορικό αλκοολισμού. Ο ασθενής απεβίωσε λόγω της κιρσορραγίας του οισοφάγου.
<ul style="list-style-type: none"> Μέλαινες κενώσεις 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξάμηνο	Α/α: 264. Άνδρας 50 ετών, με ΨΑ από 23 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., LFN 20mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 16mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Δεν προηγήθηκε των μέλαινων κενώσεων λήψη ΜΣΑΦ ή ασπιρίνης. Γαστροσκόπηση και κολonosκόπηση: κφ. Έλεγχος με ενδοσκοπική κάψουλα: λεπτό έντερο φυσιολογικό πλήν δύο μικρών αφθωδών εξελκώσεων νήστιδας. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.

Πίνακας 117. Περιγραφή σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (2) 	ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ	νοσηλεία	απίθανη	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 2. Γυναίκα 73 ετών, με οροθετική ΡΑ από 14 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ιστορικό υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας. Οικογενειακό ιστορικό ΑΕΕ και εμβολής. Το προηγούμενο έτος η ασθενής παρουσίασε κολποκοιλιακό αποκλεισμό και εμφυτεύτηκε βηματοδότης. Απεβίωσε λόγω του ισχαιμικού ΑΕΕ.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 293. Γυναίκα 69 ετών, με ΨΑ από 24 έτη. Σε αγωγή με etanercept 50mg/εβδ. και πρεδνιζόνη 3,75mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Χρονική συσχέτιση με την ένεση του etanercept: απώτερη. Στον αιματολογικό έλεγχο εμφάνιζε υψηλή χοληστερόλη και τριγλυκερίδια και αυξημένη γλυκόζη νηστείας, ενώ ταυτόχρονα διαγνώσθηκε στένωση μιτροειδούς. Η ασθενής ανάρρωσε από το ισχαιμικό ΑΕΕ και συνέχισε τη θεραπεία με etanercept. Τρία χρόνια μετά διαγνώσθηκε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο – υπαραχνοειδής αιμορραγία 	ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ	νοσηλεία	απίθανη	6 ^ο έτος	<p>A/α: 123. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική ΡΑ από 22 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ. και LFN 20mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ιστορικό υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας. Υπέρβαρη (88 κιλά). Η ασθενής απεβίωσε λόγω του αιμορραγικού ΑΕΕ.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Πνευμονική εμβολή 	απειλητική για τη ζωή	νοσηλεία	απίθανη	5 ^ο έτος	<p>A/α: 120. Άνδρας 56 ετών, με οροθετική RA από 24 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 7,5mg/εβδ. και πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ήταν κοινωνικός πότης και κάπνιζε 10 τσιγάρα ημερησίως. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με adalimumab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου 	απειλητική για τη ζωή	νοσηλεία	απίθανη	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 226. Άνδρας 49 ετών, με ΑΣ από 16 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ. και MTX 10mg/εβδ. Δεν έκανε χρήση ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικών. Ο άρρωστος είχε ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για ΟΕΜ: σακχαρώδη διαβήτη τύπου II υπό ινσουλίνη από 11ετίας, αρτηριακή υπέρταση από 2ετίας υπό αγωγή, υπερλιπιδαιμία από έτους υπό αγωγή και παχυσαρκία. Έγινε θρομβόλυση. Σε στεφανιογραφία: νόσος 2 αγγείων – 90% στένωση στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με infliximab. Στα επόμενα χρόνια διαγνώσθηκε περιφερική αγγειοπάθεια και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Στηθαγχικό επεισόδιο (4) 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 9. Άνδρας 71 ετών, με οροαρνητική RA από 12 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Χρονική συσχέτιση με την έγχυση: απώτερη. Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, αρτηριακής υπέρτασης, καπνίσματος και δυσλιπιδαιμίας (υπερχοληστερολαιμία και ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία). Στεφανιογραφία: Στεφανιαία νόσος 2 αγγείων. Έγινε αγγειοπλαστική (stent) με καλό αγγειογραφικό αποτέλεσμα. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 36. Άνδρας 74 ετών, με οροαρνητική RA από 6 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 2,5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ιστορικό στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης, υπρχοληστερολαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, καπνιστής επί 40 έτη (15 τσιγάρα ημερησίως) και πρώην κατάχρηση αλκοόλ. Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη. Χρονική συσχέτιση με την έγχυση: απώτερη. Διαγνώσθηκε (U/S καρδιάς) στένωση αορτής, ανεπάρκεια μιτροειδούς, ανεπάρκεια τριγλώχινας και διάταση αριστερής κοιλίας. Ο ασθενής διέκοψε το infliximab λόγω πολλαπλών προβλημάτων υγείας. Σε δεύτερο χρόνο άρχισε θεραπεία με rituximab.</p>

	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	6 ^ο έτος	A/α: 74. Γυναίκα 79 ετών, με οροαρνητική RA από 29 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. και MTX 10mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ιστορικό στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας. Ταυτόχρονα διαγνώσθηκε κολποκοιλιακός αποκλεισμός και έγινε εμφύτευση βηματοδότη. Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	3 ^ο έτος	A/α: 226. Άνδρας 51 ετών, με ΑΣ από 18 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ. και MTX 10mg/εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Γνωστό ιστορικό Στεφανιαίας νόσου και Περιφερικής αγγειοπάθειας (σημαντική αθηροσκληρωτική στένωση αρτηριών κάτω άκρων). Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
<ul style="list-style-type: none"> • Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	πιθανή	2 ^ο εξάμηνο	A/α: 284. Άνδρας 53 ετών, βάρους 95Kg, με ΨΑ από 14 έτη. Σε αγωγή με etanercept 25mg/2 φορές την εβδ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Ο ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με etanercept.

Πίνακας 118. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από το αναπνευστικό σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια σε ηρεμία με συνοδό βήχα (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 64. Γυναίκα 67 ετών, με οροαρνητική PA από 7 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/6 εβδο. και LFN 20mg/ημ. (στα αμέσως προηγούμενα follow up αντί LFN ελάμβανε MTX 17,5mg/εβδο). Δεν έκανε χρήση ΜΣΑΦ ή αναλγητικών. Σε CT θώρακος: “ίνωση στα κάτω πνευμονικά πεδία και συνοδοί όζοι 8mm άμφω”. Η ασθενής “χάθηκε” από την παρακολούθηση και δεν είναι γνωστό εάν συνέχισε ή όχι τη βιολογική θεραπεία.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	3 ^ο έτος	<p>A/α: 148. Γυναίκα 70 ετών, με οροαρνητική PA από 14 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., LFN 20mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Γνωστό ιστορικό πνευμονικής ίνωσης προκαλούμενης από λήψη μεθοτρεξάτης. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με adalimumab. Στο προηγούμενο εξάμηνο είχε εμφανίσει παρόμοιο επεισόδιο για το οποίο επίσης νοσηλεύτηκε και ανάρρωσε.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Δύσπνοια στην κόπωση (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο έτος	<p>A/α: 141. Γυναίκα 76 ετών, με οροθετική RA από 15 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/7 ημ., LFN 20mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 2mg/ημ. Έκανε χρήση αναλγητικών φαρμάκων και περιστασιακά ΜΣΑΦ. Η δύσπνοια συνοδεύονταν και με βήχα. Διαγνώσθηκε μικτού τύπου πνευμονοπάθεια και ήπια πνευμονική υπέρταση. Η ασθενής διέκοψε το adalimumab λόγω της πνευμονοπάθειας. Σε δεύτερο χρόνο άρχισε θεραπεία με rituximab.</p>
	σοβαρή	?	αδύνατο να αξιολογηθεί	6 ^ο έτος	<p>A/α: 49. Γυναίκα 76 ετών, με οροθετική RA από 22 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ. (διεκόπη το τρέχον διάστημα), πρεδνιζόνη 10mg/ημ. Δεν έκανε χρήση ΜΣΑΦ ή αναλγητικών. Διαγνώσθηκε Διάμεση πνευμονοπάθεια, που αποτέλεσε και την αιτία οριστικής διακοπής της βιολογικής θεραπείας.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Πλευριτική συλλογή (3) 	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	4 ^ο έτος	<p>A/α: 14. Γυναίκα 74 ετών, με οροθετική RA από 18 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν έκανε χρήση ΜΣΑΦ ή αναλγητικών. Ταυτόχρονα παρουσίασε και πυρετό. Στην α/φία θώρακος φάνηκε συρρίκνωση αριστερού πνεύμονα και ασάφεια αριστερής πλευροδιαφραγματικής γωνίας. Καλλιέργεια, κυτταρολογική εξέταση και βιοψία υπεζωκοτικού υγρού: αρνητικά για κακοήθεια ή κοκκίωμα. Στη βιοψία παρατηρήθηκε λεμφοκυτταροπλασματική φλεγμονή. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	πιθανή	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 30. Γυναίκα 44 ετών, με οροθετική RA από 5 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν έκανε χρήση ΜΣΑΦ ή αναλγητικών. Ταυτόχρονα παρουσίασε δεκατική πυρετική κίνηση. Διάγνωση: “Ορογονίτιδα” αριστερά. Η ασθενής ανάρρωσε και συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.</p>
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	3 ^ο έτος	<p>A/α: 158. Άνδρας 62 ετών, με οροθετική RA από 7 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 16mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο ασθενής νοσηλεύτηκε και ανάρρωσε. Η υπεζωκοτική συλλογή αποδόθηκε στην κύρια νόσο (RA). Έγινε διακοπή του adalimumab και έναρξη rituximab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Επιδείνωση βρογχικού άσθματος 	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	4 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 227. Γυναίκα 55 ετών, με ΑΣ από 22 έτη. Σε αγωγή με infliximab 7,5mg/Kg ΒΣ/4 εβδ. και μεθυλπρεδνιζολόνη 16mg/ημ. Ταυτόχρονα έκανε χρήση ΜΣΑΦ. Η ασθενής διέκοψε το infliximab λόγω της επιδείνωσης του βρογχικού άσθματος. Σε δεύτερο χρόνο άρχισε θεραπεία με etanercept.</p>

Πίνακας 119. Περιγραφή σοβαρών συμβαμάτων κατά την έγχυση (εκτός των αλλεργικών αντιδράσεων)

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> Προκάρδιο άλγος κατά τη διάρκεια της έγχυσης 	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 26. Γυναίκα 55 ετών, με οροθετική RA από 15 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Εισήχθη στην καρδιολογική κλινική και εξήλθε με διάγνωση “Ατυπο θωρακικό άλγος”. Το σύμβαμα θεωρήθηκε πιθανότατα αλλεργική αντίδραση στην έγχυση του φαρμάκου. Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab. Στο επόμενο εξάμηνο έγινε διακοπή του infliximab, λόγω αλλεργικής αντίδρασης, και έναρξη adalimumab.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Αιφνίδιο άλγος στην οσφύ κατά τη διάρκεια της έγχυσης 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	δυνατή	3 ^ο έτος	<p>A/α: 27. Άνδρας 69 ετών, με οροθετική RA από 14 έτη. Σε αγωγή με infliximab 6mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Λόγω του παραπάνω συμβάματος, ο ασθενής διέκοψε το infliximab και άρχισε θεραπεία με adalimumab.</p>

Πίνακας 120. Περιγραφή σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων κακοήθων νεοπλασιών

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> • Λέμφωμα (3) <p>(Λέμφωμα Non Hodgkin B – κυτταρικής προέλευσης, με επιμέρους χαρακτήρες περισσότερο συμβατούς με διάχυτο B – λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα)</p> <p>(Λέμφωμα Non Hodgkin υψηλού βαθμού κακοήθειας, B – προέλευσης)</p> <p>(Δερματικό λέμφωμα τριχωτού κεφαλής, B – κυτταρικής αρχής)</p>	απειλητική για τη ζωή	νοσηλεία	δυνατή	4 ^ο εξάμηνο	Α/α: 142. Γυναίκα 57 ετών, με οροθετική ΡΑ από 30 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ. και πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Η ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με adalimumab λόγω διάγνωσης του λεμφώματος.
	απειλητική για τη ζωή	νοσηλεία	δυνατή	2 ^ο εξάμηνο	Α/α: 3. Γυναίκα 59 ετών, με οροθετική ΡΑ από 20 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 1mg/ημ. Δεν υπάρχουν πληροφορίες από το follow up για τη λήψη ή μη ΜΣΑΦ και αναλγητικών. Η ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με infliximab λόγω διάγνωσης του λεμφώματος.
	σοβαρή	νοσηλεία	δυνατή	5 ^ο έτος	Α/α: 219. Άνδρας 49 ετών, με ΑΣ από 20 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ο ασθενής διέκοψε το infliximab λόγω διάγνωσης του λεμφώματος. Σε δεύτερο χρόνο άρχισε θεραπεία με rituximab.

<ul style="list-style-type: none"> • Καρκίνος του πνεύμονα (2) 	ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο έτος	<p>A/α: 48. Άνδρας 81 ετών, με οροαρνητική PA από 23 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., LFN 10mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Διάγνωση: καρκίνος του πνεύμονα με μεταστάσεις σε εγκέφαλο και ήπαρ. Χρόνιος καπνιστής. Ο ασθενής απεβίωσε λόγω του Ca πνεύμονα.</p>
	απειλητική για τη ζωή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	7 ^ο έτος	<p>A/α: 24. Άνδρας 78 ετών, με οροθετική PA από 30 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/12 εβδ. και πρεδνιζόνη 2,5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Πρώην καπνιστής (διέκοψε προ 30 ετών). Ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με infliximab λόγω διάγνωσης του Ca πνεύμονα.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Καρκίνος του ήπατος 	ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 165. Άνδρας 82 ετών, με οροθετική PA από 21 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 1,25mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Ήταν κοινωνικός πότης και οι ιολογικοί δείκτες για ηπατίτιδα Β ήταν αρνητικοί. Ο ασθενής απεβίωσε λόγω του Ca ήπατος.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Καρκίνος του λάρυγγα (φωνητικών χορδών) 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	3 ^ο έτος	<p>A/α: 25. Άνδρας 60 ετών, με οροθετική PA από 19 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 12,5mg/εβδ., CYC 100mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Χρόνιος καπνιστής. Ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με infliximab λόγω διάγνωσης του Ca λάρυγγα.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Καρκίνος της ουροδόχου κύστεως 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	6 ^ο έτος	<p>A/α: 270. Άνδρας 82 ετών, με ΨΑ από 11 έτη. Σε αγωγή με infliximab 6mg/Kg ΒΣ/12 εβδ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Χρόνιος καπνιστής και ιστορικό αλκοολισμού. Ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με infliximab λόγω διάγνωσης του Ca ουροδόχου κύστεως.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Καρκίνος του προστάτη 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	2 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 108. Άνδρας 72 ετών, με οροαρνητική ΡΑ από 1 έτους. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 12,5mg/εβδ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Βιοψία: αδενοκαρκίνωμα καλής διαφοροποίησης. CT άνω και κάτω κοιλίας: κφ. Έγινε προστατεκτομή. Ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με adalimumab λόγω διάγνωσης του Ca προστάτη.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένα 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	1 ^ο εξάμηνο	<p>A/α: 175. Γυναίκα 43 ετών, με οροθετική ΡΑ από 13 έτη. Σε αγωγή με adalimumab 40mg/14 ημ., MTX 17,5mg/εβδ., πρεδνιζόνη 7,5mg/ημ. Περιστασιακά έκανε χρήση ΜΣΑΦ και αναλγητικών. Έγινε ολική θυρεοειδεκτομή. Η ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με adalimumab λόγω διάγνωσης του Ca θυρεοειδούς.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Καρκίνος μαστού in situ 	σοβαρή	νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	6 ^ο έτος	<p>A/α: 1. Γυναίκα 62 ετών, με οροθετική ΡΑ από 12 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., μεθυλπρεδνιζολόνη 2mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Έγινε μόνον μαστεκτομή (θεωρήθηκε ιαθέν). Η ασθενής διέκοψε τη θεραπεία με infliximab λόγω διάγνωσης του Ca μαστού.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος (2) 	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	4 ^ο έτος	Α/α: 7. Γυναίκα 60 ετών, με οροθετική ΡΑ από 20 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/6 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 100mg/ημ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ αλλά μόνον αναλγητικά. Έγινε χειρουργική αφαίρεση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος και η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
	σοβαρή	όχι νοσηλεία	αδύνατο να αξιολογηθεί	7 ^ο έτος	Α/α: 45. Γυναίκα 68 ετών, με οροαρνητική ΡΑ από 19 έτη. Σε αγωγή με infliximab 6mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 50mg/ημ. Ταυτόχρονα ελάμβανε ΜΣΑΦ και αναλγητικά. Έγινε τοπική θεραπεία του καρκινώματος με κρέμα ιμικιμόδης (Aldara). Η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.

Πίνακας 121. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από το αναπαραγωγικό σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> μητρορραγία (2) 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	3 ^ο εξάμηνο	A/α: 69. Γυναίκα 43 ετών, με οροαρνητική PA από 19 έτη. Σε αγωγή με infliximab 5mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 15mg/εβδ., CYC 150mg/ημ., μεθυλπρεδνιζολόνη 4mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Διαγνώσθηκε ενδοτραχηλικός πολύποδας. Έγινε απόξεση τραχήλου μήτρας και η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.
	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	1 ^ο εξάμηνο	A/α: 35. Γυναίκα 47 ετών, με οροαρνητική PA από 1 έτους. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., LFN 20mg/ημ., CYC 150mg/ημ., πρεδνιζόνη 2,5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Διαγνώσθηκε ινομύωμα μήτρας. Έγινε χειρουργική αφαίρεση του ινομώματος και η ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.

Πίνακας 122. Περιγραφή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών/συμβαμάτων από το ενδοκρινικό σύστημα

Ανεπιθύμητες ενέργειες/συμβάματα	Σοβαρότητα	Νοσηλεία	Αιτιολ. συσχ.	Χρόνος εμφ.	Ασθενείς
<ul style="list-style-type: none"> Απορρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη 	σοβαρή	νοσηλεία	απίθανη	1 ^ο εξάμηνο	A/α: 36. Άνδρας 72 ετών, με οροαρνητική PA από 4 έτη. Σε αγωγή με infliximab 3mg/Kg ΒΣ/8 εβδ., MTX 10mg/εβδ., πρεδνιζόνη 5mg/ημ. Δεν ελάμβανε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά περιστασιακά. Ο ασθενής συνέχισε τη θεραπεία με infliximab.

Συμπερασματικά, από τα έξι θανατηφόρα συμβάματα μόνον για το πρώτο (λοίμωξη αναπνευστικού - πνευμονία) θα μπορούσε να πιθανολογηθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση με την κύρια θεραπεία (infliximab), δεδομένης της ανοσοκαταστολής και της ευπάθειας σε λοιμώξεις που – ως γνωστό – προκαλεί η βιολογική θεραπεία. Πρέπει πάντως να ληφθεί σοβαρά υπόψη ότι η λοίμωξη του αναπνευστικού επήλθε επί εδάφους γνωστού ιστορικού πνευμονικής ίνωσης, κάτι που μάλλον απενοχοποιεί τη βιολογική θεραπεία. Από τα υπόλοιπα 5 θανατηφόρα συμβάματα για κανένα δεν φαίνεται να υπάρχει αιτιολογική σχέση με τη λήψη των βιολογικών φαρμάκων.

Συνοπτικά, καταγράφηκαν τα εξής αξιόλογα συμβάματα:

- Έξι περιστατικά **επιβεβαιωμένης TB λοίμωξης** (5 πνευμονικής φυματίωσης και 1 εξωπνευμονικής). Από αυτά, 4 εμφανίστηκαν στο infliximab, 2 στο adalimumab (μεταξύ των οποίων και η εξωπνευμονική φυματίωση) και κανένα στο etanercept, δεδομένου βέβαια του μεγαλύτερου πλήθους των ασθενών του infliximab. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν τη λοίμωξη οι 3 ήταν διαγνωσμένοι με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οι άλλοι 3 με ψωριασική αρθρίτιδα. Όλα τα περιστατικά φυματίωσης συνέβησαν στα δύο πρώτα έτη της θεραπείας. Σε ένα τουλάχιστον από αυτά (PA υπό infliximab) ο έλεγχος για Tb πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα ήταν αρνητικός (mantoux και ακτινογραφία θώρακος). Από τους υπόλοιπους ασθενείς, 2 είχαν θετική mantoux, ενώ για τους άλλους 3 δεν είναι σαφές εάν διενεργήθηκε ή όχι mantoux. Στο σύνολο των 307 ασθενών, 19 άρρωστοι βρέθηκαν με θετική mantoux (≥ 5 mm) και έλαβαν αντιφυματική προφυλακτική αγωγή (ποσοστό 6,18%). Από την πλευρά του φαρμάκου που χορηγήθηκε στους 19 αυτούς ασθενείς: 12 έλαβαν infliximab (εκ των οποίων ένας εμφάνισε Tb), 5 έλαβαν adalimumab (εκ των οποίων ένας εμφάνισε Tb) και 2 έλαβαν etanercept.
- Ένα περιστατικό **σκλήρυνσης κατά πλάκας** (ασθενής με ΑΣ υπό infliximab) και ένα περιστατικό **οπτικής νευρίτιδας** (ασθενής με οροαρνητική PA υπό adalimumab).
- Τρία περιστατικά **λεμφώματος** (2 στο infliximab [οροθετική PA και ΑΣ] και 1 στο adalimumab [οροθετική PA])
- Ένα περιστατικό **επιδείνωσης γνωστής καρδιακής ανεπάρκειας** (ασθενής με ΨΑ υπό etanercept).
- Ένα περιστατικό **επιδείνωσης γνωστού βρογχικού άσθματος** (ασθενής με ΑΣ υπό infliximab).

- Ένα περιστατικό **αναζωπύρωσης ηπατίτιδας Β** (ασθενής με οροαρνητική RA υπό infliximab) και ένα περιστατικό **αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενή με γνωστή χρόνια HBV λοίμωξη**, με ιολογικό έλεγχο που δεν πιστοποιούσε αναζωπύρωση της ηπατίτιδας (ασθενής με οροαρνητική RA υπό infliximab).
- Ένα περιστατικό **αυτοάνοσης ηπατίτιδας** (ασθενής με οροθετική RA υπό infliximab).
- Δύο περιστατικά **σηπτικής αρθρίτιδας**: 1 σε περιφερική άρθρωση (ασθενής με οροθετική RA υπό etanercept) και 1 σε ιερολαγόνιο (ασθενής με οροθετική RA υπό adalimumab).

IV. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΛΛΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, παρ' ότι δεν χαρακτηρίστηκαν ως “σοβαρές”, χρήζουν ιδιαίτερης περιγραφής:

Χαρακτηριστικά εξανθήματα:

Δακτυλιοειδές κοκκίωμα (granuloma annulare) παρατηρήθηκε σε 9 ασθενείς: 8 με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 1 με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (6 ήταν θετικοί για το ρευματοειδή παράγοντα και 3 αρνητικοί). Από αυτούς 7 ελάμβαναν adalimumab, 1 infliximab και 1 etanercept.

Φάνηκε δηλαδή μία σαφής υπεροχή του adalimumab, ενώ όλοι οι ασθενείς που παρουσίασαν το εξάνθημα είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν την ίδια βιολογική θεραπεία, εκτός από έναν που διέκοψε λόγω αναποτελεσματικότητας.

Ψωριασιόμορφο εξάνθημα παρουσίασαν 12 ασθενείς: 7 με ρευματοειδή αρθρίτιδα (3 οροθετικοί, 4 οροαρνητικοί) και 5 με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Από αυτούς οι 10 ελάμβαναν infliximab και οι 2 etanercept.

Εδώ φάνηκε σαφής υπεροχή του infliximab.

Από τους παραπάνω ασθενείς ένας “χάθηκε” από την παρακολούθηση, 2 άλλαξαν θεραπεία από infliximab σε etanercept (λόγω του ψωριασιόμορφου εξανθήματος) και άλλοι 2 διέκοψαν τελείως τη βιολογική θεραπεία (ο ένας λόγω του ψωριασιόμορφου εξανθήματος και ο άλλος λόγω υποτροπιαζουσών λοιμώξεων του αναπνευστικού). Οι υπόλοιποι ασθενείς συνέχισαν κανονικά την ίδια βιολογική αγωγή.

Λειχνοειδής βλάβη παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (με θετικό ρευματοειδή παράγοντα) που ελάμβανε adalimumab. Ο ίδιος ασθενής, τέσσερα χρόνια πριν, εμφάνισε και δακτυλιοειδές κοκκίωμα.

Ο άρρωστος συνέχισε τη βιολογική θεραπεία.

Δισκοειδές εξάνθημα παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή με οροαρνητική ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβανε adalimumab.

Ο ασθενής συνέχισε τη βιολογική θεραπεία.

Εξάνθημα πεταλούδας παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβανε etanercept.

Και ο ασθενής αυτός συνέχισε τη βιολογική θεραπεία.

Θετικοποίηση αυτοαντισωμάτων:

Θετικοποίηση ANA παρουσίασαν 7 ασθενείς: 4 με ρευματοειδή αρθρίτιδα (3 οροθετικοί, 1 οροαρνητικός), 2 με ψωριασική αρθρίτιδα και 1 με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Από αυτούς οι 5 ελάμβαναν infliximab και οι 2 adalimumab.

Ο τίτλος των ANA κυμαίνονταν από 1/640 έως και 1/2560, ενώ δεν αναφέρθηκε αντίστοιχη κλινική εικόνα ομοιάζουσα με Συστηματικό ερυθρελάτωδη λύκο (ΣΕΛ).

Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν την ίδια βιολογική θεραπεία, εκτός από έναν που διέκοψε λόγω αναποτελεσματικότητας.

Θετικά ANCA παρουσίασε ένας ασθενής με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπό θεραπεία με etanercept.

Ο άρρωστος συνέχισε την ίδια βιολογική αγωγή.

Σε κανέναν ασθενή της μελέτης δεν καταγράφηκε θετικοποίηση anti-ds DNA αντισωμάτων ή αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης.

Πρέπει, όμως, να τονιστεί ότι οι αντικειμενικοί στόχοι της μελέτης δεν περιελάμβαναν την καταγραφή της θετικοποίησης των παραπάνω αντισωμάτων, πράγμα που σημαίνει ότι αυτή δεν διερευνήθηκε διεξοδικά και ίσως υποεκτιμήθηκε.

V. ΛΕΠΤΟΜΕΡΗΣ ΑΝΑΦΟΡΑ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΑΝΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ, ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΝΟΣΩΝ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ.

Στον Πίνακα 123 παρουσιάζονται όλες οι λοιμώξεις που καταγράφηκαν στη μελέτη. Στους Πίνακες 9 έως 28 του “Παραρτήματος” παρουσιάζονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανά οργανικό σύστημα, όλες οι νέες νόσοι που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν.

Πίνακας 123. Όλες οι λοιμώξεις που καταγράφηκαν στη μελέτη

Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού γενικά / κοινό κρυολόγημα
 Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού - ιγμορίτιδα
 Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού - φαρυγγίτιδα
 Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού - λαρυγγίτιδα
 Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού - αμυγδαλίτιδα
 Λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού - παραρρινοκολπίτιδα
 Λοίμωξη κατωτέρου αναπνευστικού - πνευμονία
 Λοίμωξη κατωτέρου αναπνευστικού - βρογχίτιδα
 Λοίμωξη κατωτέρου αναπνευστικού - τραχειοβρογχίτιδα
 Φυματίωση πνεύμονα
 Φυματίωση εξωπνευμονική
 Ύποπτη φυματίωση
 Λοιμώξεις αναπνευστικού υποτροπιάζουσες
 Λοίμωξη αναπνευστικού (αδιευκρίνιστη)
 Οξεία μέση ωτίτιδα
 Λοίμωξη γαστρεντερικού
 Λοίμωξη ουροποιητικού - ουρολοίμωξη
 Λοίμωξη ουροποιητικού - προστατίτιδα
 Λοίμωξη ουροποιητικού - πυελονεφρίτιδα
 Λοίμωξη γεννητικών οργάνων (γενικά)
 Τραχηλίτιδα
 Βαλανίτιδα
 Κονδυλώματα
 Δερματική λοίμωξη (αδιευκρίνιστη)
 Δερματική λοίμωξη - επιχείλιος έρπητας
 Δερματική λοίμωξη - έρπητας ζωστήρας
 Δερματική λοίμωξη - μυκητίαση δέρματος (γενικά)
 Δερματική λοίμωξη - μυκητίαση βλεννογόνου στόματος
 Δερματική λοίμωξη - μυκητίαση έξω ακουστικού πόρου
 Δερματική λοίμωξη - μυκητίαση βαλάνου
 Δερματική λοίμωξη - μυκητίαση κόλπου
 Ονυχομυκητίαση
 Δερματική λοίμωξη - Autumn θυλακίτιδα ράχης
 Δερματική λοίμωξη - απόστημα δέρματος
 Δερματική λοίμωξη - δοθιήνας
 Δερματική λοίμωξη - θυλακίτιδα κάτω άκρων
 Δερματική λοίμωξη - ροδόχρους πιτυρίαση
 Δερματική λοίμωξη - ερυσίπελας
 Δερματική λοίμωξη - φλεγμονή βλεφάρου
 Δερματική σταφυλοκοκκική λοίμωξη
 Περιονύχια λοίμωξη ποδιού

Επιμόλυνση τραύματος
 Λοίμωξη οδόντων - ούλων
 Στοματίτιδα
 Οφθαλμική λοίμωξη - επιπεφυκίτιδα
 Βρουκέλλωση
 Αναζωπύρωση ηπατίτιδας Β
 Πυρετός και άλγος ισχιακής - βουβωνικής χώρας
 Σηπτική αρθρίτιδα
 Σηπτική ιερολαγονίτιδα
 Ανεμευλογία
 Λοίμωξη από H1N1
 Ιογενής συνδρομή
 Γρίπη
 Εμπύρετος λοίμωξη (αδιευκρίνιστη)

VI. ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ

Προκειμένου να μελετηθεί ο χρόνος στον οποίο εμφανίστηκαν οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, τόσο ως σύνολο όσο και ανά οργανικό σύστημα, έγινε καταγραφή του αριθμού και του αντίστοιχου ποσοστού εμφάνισής τους σε κάθε έτος.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 124, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά εμφανίστηκαν κατά το πρώτο έτος θεραπείας με βιολογικό παράγοντα.

Πίνακας 124. Ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 1^ο έτος	300	245	122,4%
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 2 ^ο έτος	210	201	104,5%
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 3 ^ο έτος	99	169	58,6%
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 4 ^ο έτος	67	142	47,2%
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 5 ^ο έτος	57	123	46,3%
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 6 ^ο έτος	69	118	58,5%
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 7 ^ο έτος	25	60	41,7%
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΛΛΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 8 ^ο έτος	23	50	46%

Στον Πίνακα 125 παρατηρούμε ότι οι λοιμώξεις, που αποτελούσαν και τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια, ήταν περισσότερες επίσης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους. Ομοίως, οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις και τα άλλα συμβάματα κατά την έγχυση (εκτός των αλλεργιών) ήταν και αυτά κατά πολύ συχνότερα στο πρώτο έτος (Πίνακες 126 και 127).

Στους Πίνακες 29 έως 46 του “Παραρτήματος” παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνισης ανά χρονική στιγμή για κάθε μία από τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες ξεχωριστά.

Πίνακας 125. Λοιμώξεις ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 1^ο έτος	159	245	64,9%
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 2 ^ο έτος	113	201	56,2%
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 3 ^ο έτος	84	169	49,7%
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 4 ^ο έτος	65	142	45,8%
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 5 ^ο έτος	45	123	36,6%
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 6 ^ο έτος	54	118	45,8%
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 7 ^ο έτος	8	60	13,3%
ΛΟΙΜΩΞΗ κατά το 8 ^ο έτος	7	50	14%

Πίνακας 126. Συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 1^ο έτος	33	245	13,5%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 2 ^ο έτος	15	201	7,5%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 3 ^ο έτος	7	169	4,1%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 4 ^ο έτος	6	142	4,2%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 5 ^ο έτος	3	123	2,4%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 6 ^ο έτος	4	118	3,4%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 7 ^ο έτος	1	60	1,7%
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ κατά το 8 ^ο έτος	3	50	6%

Πίνακας 127. Συμβάματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης (εκτός των αλλεργικών αντιδράσεων) ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 1^ο έτος	13	245	5,3%
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 2 ^ο έτος	3	201	1,5%
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 3 ^ο έτος	1	169	0,6%
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 4 ^ο έτος	0	142	0%
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 5 ^ο έτος	1	123	0,8%
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 6 ^ο έτος	0	118	0%
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 7 ^ο έτος	0	60	0%
ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΧΥΣΗΣ κατά το 8 ^ο έτος	0	50	0%

VII. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ - ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Διερευνήθηκαν πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων (φύλο, λήψη μεθοτρεξάτης, λήψη στεροειδών), καθώς και για την εμφάνιση λοιμώξεων (φύλο, ηλικία, λήψη μεθοτρεξάτης, λήψη στεροειδών, διάρκεια και βαρύτητα νόσου).

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΛΛΕΡΓΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

Μελετώντας το δείγμα των ασθενών ως σύνολο:

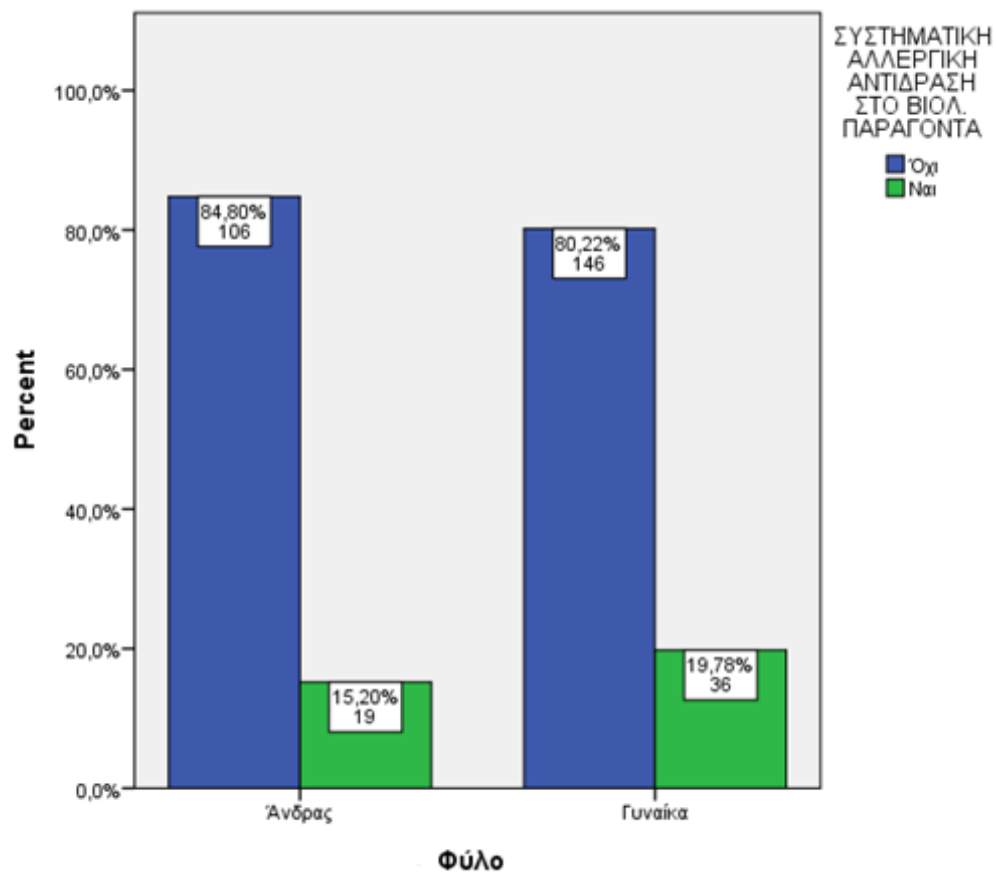
Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης και της λήψης στεροειδών ή της λήψης μεθοτρεξάτης.

Από τον έλεγχο ανεξαρτησίας Χ τετράγωνο φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της εμφάνισης συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης (Pearson chi Square = 5,609, df=1, p=0,040).

Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων είναι συχνότερη στις γυναίκες (19,78%), ενώ στους άνδρες το ποσοστό είναι 15,2% (Πίνακας 128 και Γράφημα 59). Ο κίνδυνος εμφάνισης συστηματικής αλλεργίας (OR) στις γυναίκες εκτιμάται ίσος με 1,376 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (1.04 – 4,86, p=0,04).

Πίνακας 128. Συστηματική αλλεργική αντίδραση στο βιολογικό παράγοντα ανά φύλο

		Φύλο		Σύνολο
		Άνδρας	Γυναίκα	
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΙΟΛ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	Όχι	106	146	252
	Ναι	19	36	55
	Σύνολο	125	182	307



Γράφημα 59

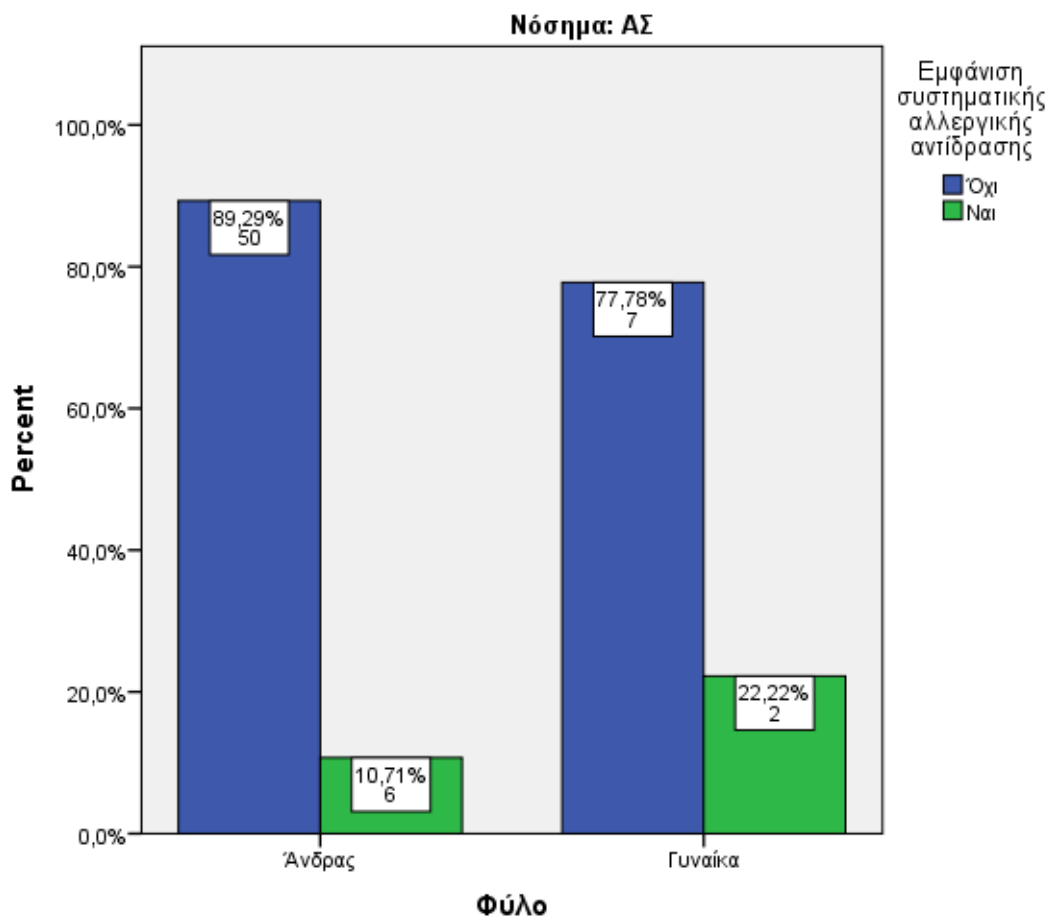
Μελετώντας τους ασθενείς ανά νόσημα

Διερευνώντας τα αποτελέσματα αυτά ξεχωριστά για κάθε νόσημα φαίνεται ότι η συσχέτιση των αλλεργιών με τη λήψη στεροειδών και τη λήψη μεθοτρεξάτης παραμένει μη σημαντική.

Αντιθέτως, για το φύλο προκύπτει ότι η συσχέτιση είναι σημαντική μόνο για την ΑΣ ($p=0,021$) και την ΨΑ ($p=0,028$) και όχι για τη ΡΑ ($p=0,747$). Επομένως, στα δύο αυτά νοσήματα η εμφάνιση συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων είναι πιθανότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες (Πίνακες 129, 130 και Γραφήματα 60, 61).

Πίνακας 129. Συστηματική αλλεργική αντίδραση στο βιολογικό παράγοντα στους ασθενείς με ΑΣ ανά φύλο

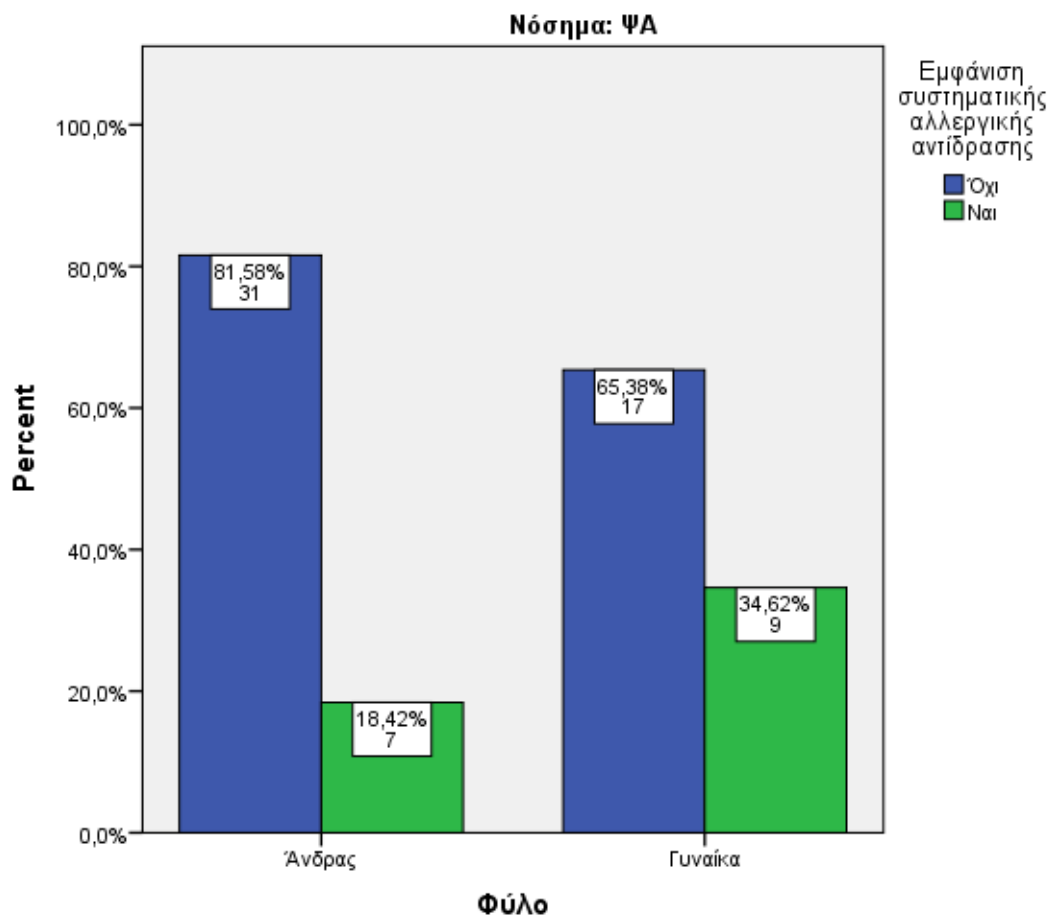
		Φύλο		Σύνολο
		Άνδρας	Γυναίκα	
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	Όχι	50	7	57
	Ναι	6	2	8
	Σύνολο	56	9	65



Γράφημα 60

Πίνακας 130. Συστηματική αλλεργική αντίδραση στο βιολογικό παράγοντα στους ασθενείς με ΨΑ ανά φύλο

		Φύλο		Σύνολο
		Άνδρας	Γυναίκα	
Εμφάνιση συστηματικής αλλεργικής αντίδρασης	Όχι	31	17	48
	Ναι	7	9	16
	Σύνολο	38	26	64



Μελετώντας τους ασθενείς ανά νόσημα και αγωγή

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα αυτά ξεχωριστά για κάθε αγωγή φαίνεται ότι η συσχέτιση των αλλεργιών με τη λήψη στεροειδών και τη λήψη μεθοτρεξάτης παραμένει μη σημαντική.

Στις γυναίκες με PA, που αποτελούν και το μεγαλύτερο μέρος και είναι εφικτή η στατιστική συμπερασματολογία, φαίνεται ότι εξακολουθεί να μην παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση και επομένως δεν εμφανίζουν συχνότερα αλλεργίες συγκριτικά με τους άνδρες.

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Μελετώντας τους ασθενείς ανά νόσημα και αγωγή

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Για τους ασθενείς με PA το φύλο και η λήψη μεθοτρεξάτης δεν φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση λοιμώξεων, ανεξαρτήτως αγωγής.

Επίσης, δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τη διάρκεια νόσου, την ηλικία κατά την έναρξη ή τη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή εκφράζεται από το δείκτη DAS 28 κατά την έναρξη.

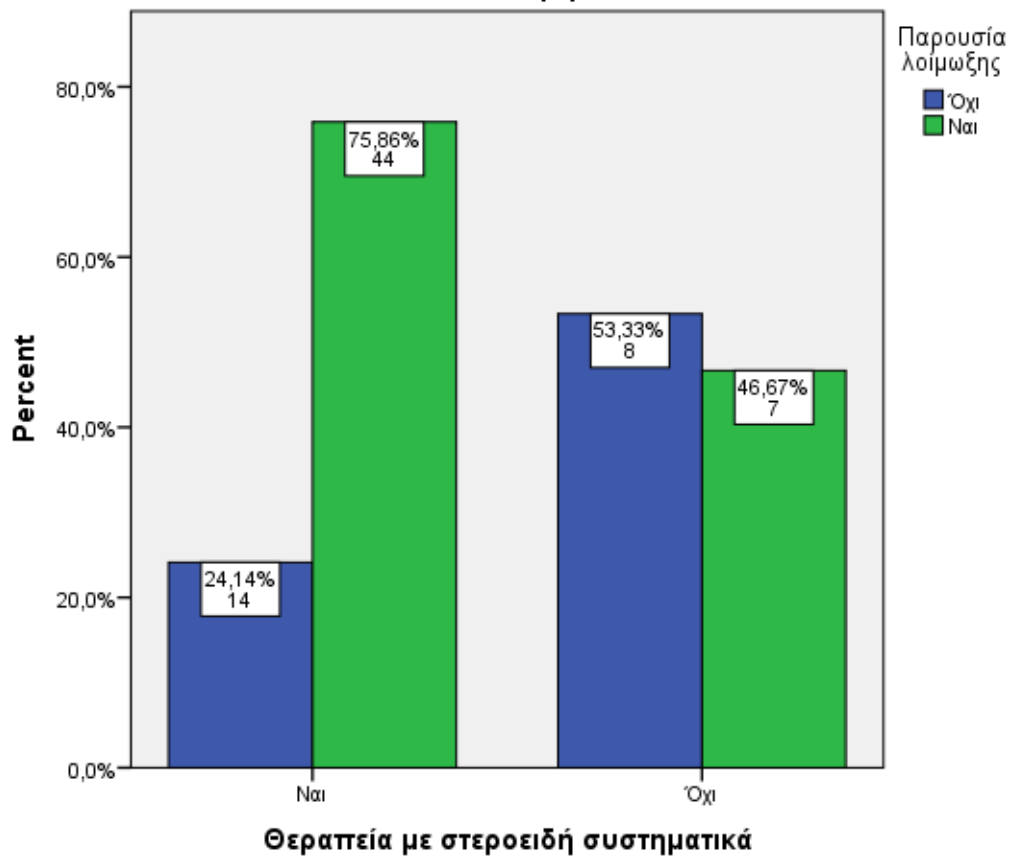
Από τον έλεγχο ανεξαρτησίας Χ τετράγωνο **φαίνεται ότι στους ασθενείς με PA υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συστηματικής χορήγησης στεροειδών και της παρουσίας λοίμωξης, μόνον όμως για εκείνους που λαμβάνουν *infliximab*** (Pearson chi Square = 4,825, df=1, p=0,028).

Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η εμφάνιση λοίμωξης είναι συχνότερη σε όσους λαμβάνουν στεροειδή (75,86%) ενώ σε όσους όχι το ποσοστό είναι 46,67% (Πίνακας 131 και Γράφημα 62). Ο κίνδυνος εμφάνισης λοίμωξης (OR) εκτιμάται ίσος με 3,597 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (1.10 – 11,62, p=0,028).

Πίνακας 131. Παρουσία λοίμωξης ανάλογα με τη λήψη στεροειδών συστηματικά στους ασθενείς με RA υπό infliximab

		Θεραπεία (τρέχουσα) με στεροειδή συστηματικά		Σύνολο
		Ναι	Όχι	
Παρουσία λοίμωξης	Όχι	14	8	22
	Ναι	44	7	51
	Σύνολο	58	15	73

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας): infliximab (remicade), Νόσημα: Ρευματοειδής αρθρίτιδα



Γράφημα 62

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Για τους ασθενείς με ΑΣ το φύλο, η λήψη μεθοτρεξάτης και η λήψη στεροειδών δεν φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση λοιμώξεων, ανεξαρτήτως αγωγής.

Επίσης, δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τη διάρκεια νόσου, την ηλικία κατά την έναρξη ή τη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή εκφράζεται από το δείκτη BASDAI κατά την έναρξη.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Ομοίως, για τους ασθενείς με ΨΑ το φύλο, η λήψη μεθοτρεξάτης και η λήψη στεροειδών δεν φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση λοιμώξεων, ανεξαρτήτως αγωγής.

Δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τη διάρκεια νόσου, την ηλικία κατά την έναρξη ή τη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή εκφράζεται από το δείκτη DAS 28 κατά την έναρξη.

VIII. ΛΟΓΟΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι λόγοι διακοπής μελετήθηκαν στο συνολικό δείγμα των ασθενών, στους ασθενείς κάθε νοσήματος ξεχωριστά (ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής) και στους ασθενείς κάθε βιολογικής αγωγής (ανεξαρτήτως νοσήματος). Τέλος, εξετάστηκε το κάθε νόσημα ξεχωριστά ανά βιολογική αγωγή, μόνον για τις περιπτώσεις όπου τα πλήθη των ασθενών και οι αντίστοιχες διακοπές μπορούσαν να δώσουν μία στατιστικά αξιόπιστη ποσοστιαία αναλογία (Πίνακες 132 έως 144).

Η συχνότερη αιτία διακοπής στο σύνολο του πληθυσμού ήταν η αναποτελεσματικότητα και ακολουθούσαν η συστηματική αλλεργική αντίδραση και η ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι τρεις παραπάνω αιτίες ήταν και οι συχνότερες για όλους τους συνδυασμούς αγωγής - νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλα τα πλήθη των ασθενών που ελάμβαναν infliximab η συχνότερη αιτία διακοπής ήταν η αλλεργική αντίδραση, ενώ στα άλλα δύο φάρμακα η αναποτελεσματικότητα. Στους αγκυλοποιητικούς ασθενείς υπό infliximab οι αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ίσο ποσοστό με τις υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στον πίνακα 132 φαίνεται ότι το 12,7% των ασθενών του συνολικού πληθυσμού διέκοψαν τελικά λόγω αναποτελεσματικότητας, το 11,7% λόγω αλλεργικής αντίδρασης και το 9,4% λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας.

Πίνακας 132. Λόγοι διακοπής στο σύνολο του πληθυσμού

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (307 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	39	26,5%	12,7%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	36	24,5%	11,7%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	29	19,7%	9,4%
Επιθυμία ασθενούς	8	5,4%	2,6%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	9	6,1%	2,9%
Θάνατος	9	6,1%	2,9%
Πολλαπλά προβλήματα υγείας	3	2%	1%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	6	4%	1,9%
Άλλος λόγος	5	3,4%	1,6%
Άγνωστος λόγος	3	2%	1%
Σύνολο	147	100,0%	47,9%*

Πίνακας 133. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με PA (ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής)

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (178 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	31	30,7%	17,4%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	20	19,8%	11,2%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	18	17,8%	10,1%
Επιθυμία ασθενούς	5	4,9%	2,8%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	7	6,9%	3,9%
Θάνατος	7	6,9%	3,9%
Πολλαπλά προβλήματα υγείας	3	3%	1,7%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	5	4,9%	2,8%
Άλλος λόγος	2	2%	1,1%
Άγνωστος λόγος	3	3%	1,7%
Σύνολο	101	100,0%	56,7%

* Στο ποσοστό αυτό δεν συμπεριλαμβάνεται ένα ποσοστό περίπου 18% των ασθενών που "χάθηκαν" από την παρακολούθηση για άγνωστο λόγο ("lost from follow up").

Πίνακας 134. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με ΨΑ (ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής)

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (64 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	7	26,9%	10,9%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	11	42,3%	17,2%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	4	15,4%	6,2%
Επιθυμία ασθενούς	1	3,8%	1,6%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	1	3,8%	1,6%
Θάνατος	2	7,7%	3,1%
Σύνολο	26	100,0%	40,6%

Πίνακας 135. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με ΑΣ (ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής)

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (65 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	1	5%	1,5%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	5	25%	7,7%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	7	35%	10,8%
Επιθυμία ασθενούς	2	10%	3%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	1	5%	1,5%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	1	5%	1,5%
Άλλος λόγος	3	15%	4,6%
Σύνολο	20	100,0%	30,8%

Πίνακας 136. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με infliximab (ανεξαρτήτως νοσήματος)

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (156 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	21	22,8%	13,5%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	33	35,9%	21,1%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	13	14,1%	8,3%
Επιθυμία ασθενούς	4	4,3%	2,6%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	6	6,5%	3,8%
Θάνατος	4	4,3%	2,6%
Πολλαπλά προβλήματα υγείας	3	3,3%	1,9%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	4	4,3%	2,6%
Άλλος λόγος	4	4,3%	2,6%
Σύνολο	92	100,0%	59%

Πίνακας 137. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με adalimumab (ανεξαρτήτως νοσήματος)

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (88 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	11	28,9%	12,5%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	2	5,3%	2,3%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	10	26,3%	11,4%
Επιθυμία ασθενούς	2	5,3%	2,3%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	3	7,9%	3,4%
Θάνατος	4	10,5%	4,5%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	2	5,3%	2,3%
Άλλος λόγος	1	2,6%	1,1%
Άγνωστος λόγος	3	7,9%	3,4%
Σύνολο	38	100,0%	43,2%

Πίνακας 138. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με etanercept (ανεξαρτήτως νοσήματος)

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (63 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	7	41,2%	11,1%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	1	5,9%	1,6%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	6	35,3%	9,5%
Επιθυμία ασθενούς	2	11,8%	3,2%
Θάνατος	1	5,9%	1,6%
Σύνολο	17	100,0%	27%

Πίνακας 139. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με RA υπό infliximab

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (74 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	16	28,6%	21,6%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	18	32,1%	24,3%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	6	10,7%	8,1%
Επιθυμία ασθενούς	2	3,6%	2,7%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	4	7,1%	5,4%
Θάνατος	3	5,3%	4%
Πολλαπλά προβλήματα υγείας	3	5,3%	4%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	3	5,3%	4%
Άλλος λόγος	1	1,8%	1,3%
Σύνολο	56	100,0%	75,7%

Πίνακας 140. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με ΡΑ υπό adalimumab

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (75 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	10	28,6%	13,3%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	2	5,7%	2,7%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	8	22,8%	10,7%
Επιθυμία ασθενούς	2	5,7%	2,7%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	3	8,6%	4%
Θάνατος	4	11,4%	5,3%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	2	5,7%	2,7%
Άλλος λόγος	1	2,8%	1,3%
Άγνωστος λόγος	3	8,6%	4%
Σύνολο	35	100,0%	46,7%

Πίνακας 141. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με ΡΑ υπό etanercept

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (29 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	5	50%	17,2%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	4	40%	13,8%
Επιθυμία ασθενούς	1	10%	3,4%
Σύνολο	10	100,0%	34,5%

Πίνακας 142. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με ΨΑ υπό infliximab

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (37 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	4	22,2%	10,8%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	10	55,5%	27%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	2	11,1%	5,4%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	1	5,5%	2,7%
Θάνατος	1	5,5%	2,7%
Σύνολο	18	100,0%	48,6%

Πίνακας 143. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με ΨΑ υπό etanercept

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (20 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	2	33,3%	10%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	1	16,7%	5%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	1	16,77%	5%
Επιθυμία ασθενούς	1	16,77%	5%
Θάνατος	1	16,77%	5%
Σύνολο	6	100,0%	30%

Πίνακας 144. Λόγοι διακοπής στους ασθενείς με ΑΣ υπό infliximab

	Αριθμός διακοπών	Ποσοστό επί των διακοπών	Ποσοστό επί του αρχικού δείγματος (45 ασθενείς)
Αναποτελεσματικότητα	1	5,5%	2,2%
Συστηματική αλλεργική αντίδραση	5	27,8%	11,1%
Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα	5	27,8%	11,1%
Επιθυμία ασθενούς	2	11,1%	4,4%
Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας	1	5,5%	2,2%
Διάγνωση νέας νόσου (εκτός από Ca)	1	5,5%	2,2%
Άλλος λόγος	3	16,8%	6,7%
Σύνολο	18	100,0%	40%

Στον Πίνακα 145 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της βιολογικής αγωγής για το συνολικό δείγμα του πληθυσμού και με φθίνουσα σειρά συχνότητας εμφάνισης. Η συχνότερη από αυτές ήταν η λοίμωξη από φυματίωση. Μελετώντας τον πληθυσμό της μελέτης ξεχωριστά ανά νόσημα – ανεξαρτήτως βιολογικής θεραπείας – η φυματίωση ήταν και πάλι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή στα δείγματα των ασθενών με ΡΑ και ΨΑ. Μελετώντας τον πληθυσμό ξεχωριστά ανά βιολογική θεραπεία – ανεξαρτήτως νοσήματος – φάνηκε ότι στους ασθενείς υπό infliximab ήταν και πάλι συχνότερη η φυματίωση, ενώ στους ασθενείς υπό adalimumab ήταν μία από τις τρεις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή (σε ίσο ποσοστό μαζί με τις λοιμώξεις ανωτέρου και κατωτέρου αναπνευστικού).

Πίνακας 145. Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της βιολογικής θεραπείας στο συνολικό δείγμα του πληθυσμού (με φθίνουσα σειρά συχνότητας εμφάνισης)

Φυματίωση
Πνευμονία
Ψωριασιόμορφο εξάνθημα
Αιμωδίες άκρων
Λοιμώξεις συχνές (γενικά)
Λοιμώξεις αναπνευστικού υποτροπιάζουσες
Ερυσίπελας υποτροπιάζων
Σηπτική ιερολαγονίτιδα
Ύποπτη φυματίωση
Εμπύρετο υπό διερεύνηση
Αύξηση ηπατικών ενζύμων επί εδάφους γνωστής HBV λοίμωξης
Επιδείνωση βρογχικού άσθματος
Υπεζωκοτική συλλογή σε έδαφος PA
Οπτική νευρίτιδα
Αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια απομυελινωτικού τύπου
Οιδήματα κάτω άκρων
Αιφνίδιο άλγος στην ΟΜΣΣ κατά την έγχυση
Ζάλη αμέσως μετά την έγχυση

Τέλος, στον Πίνακα 146 αναφέρονται οι νέες νόσοι που οδήγησαν σε διακοπή της βιολογικής αγωγής για το σύνολο του πληθυσμού.

Πίνακας 146. Νέες νόσοι (εκτός νεοπλασιών) που οδήγησαν σε διακοπή της βιολογικής θεραπείας στο συνολικό δείγμα του πληθυσμού

Σκλήρυνση κατά πλάκας
Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Μικτού τύπου πνευμονοπάθεια
Διάμεση πνευμονοπάθεια
Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Για τη μελέτη της επιβίωσης των φαρμάκων, δηλαδή του χρόνου παραμονής στη βιολογική θεραπεία, εξαιρέθηκαν από το δείγμα των 307 ασθενών όσοι ασθενείς “χάθηκαν” από την παρακολούθηση για άγνωστο λόγο (“lost from follow up”). Έτσι, το νέο δείγμα περιείχε 251 ασθενείς, ο αριθμός των οποίων ανά πάθηση φαίνεται στον Πίνακα 148, ενώ στον Πίνακα 147 φαίνεται το σύνολο των καταγραφέντων.

Πίνακας 147. Πλήθη και συχνότητες ανά νόσημα για το σύνολο των καταγραφέντων

	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	178	58,0%	58,0%	58,0%
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	65	21,2%	21,2%	79,2%
Ψωριασική αρθρίτιδα	64	20,8%	20,8%	100,0%
Σύνολο	307	100,0%	100,0%	

Πίνακας 148. Πλήθη και συχνότητες ανά νόσημα για όσους έλαβαν μέρος στην ανάλυση της επιβίωσης

	Αριθμός Ασθενών	Ποσοστό	Έγκυρο Ποσοστό	Αθροιστικό Ποσοστό
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	148	59,0%	59,0%	59,0%
Ψωριασική αρθρίτιδα	52	20,7%	20,7%	79,7%
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	51	20,3%	20,3%	100,0%
Σύνολο	251	100,0%	100,0%	

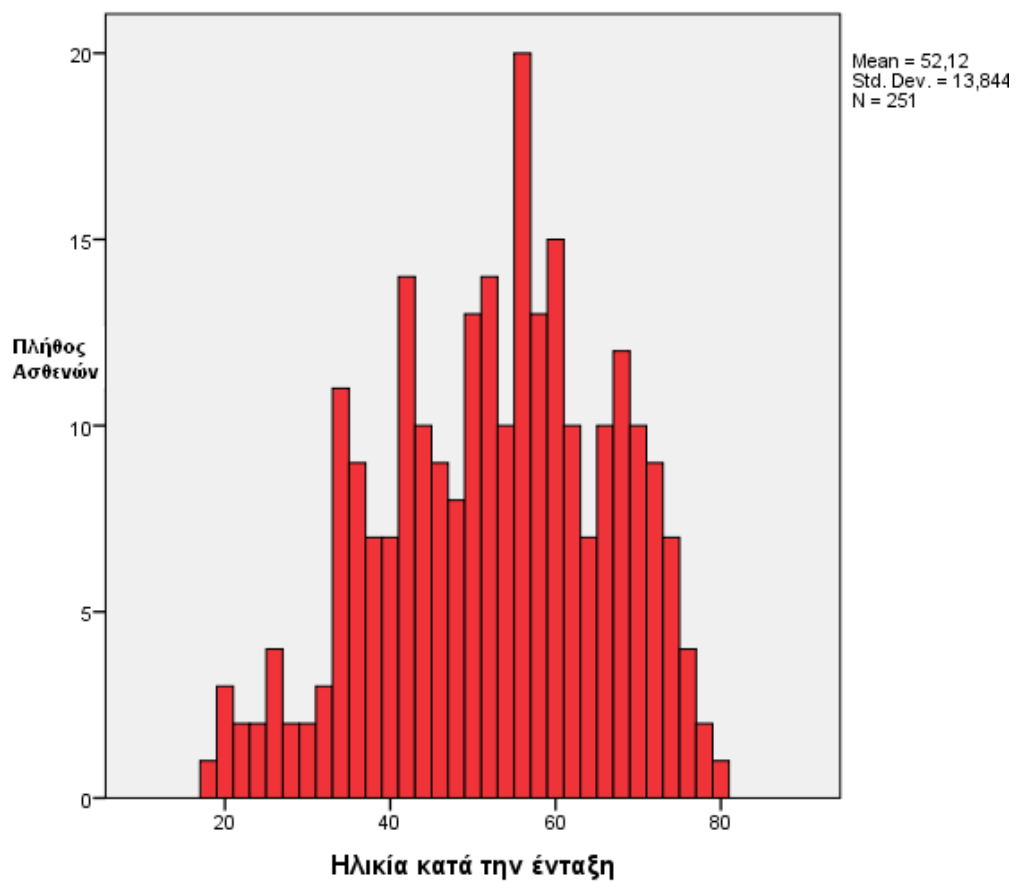
Από τους δύο παραπάνω πίνακες φαίνεται ότι από τη ΡΑ εξαιρέθηκαν 30 ασθενείς (ποσοστό 16,9%), από την ΨΑ 12 ασθενείς (18,75%) και από την ΑΣ 14 ασθενείς (21,5%). Οι άρρωστοι που “χάθηκαν” από την παρακολούθηση ήταν κυρίως εκείνοι που ελάμβαναν υποδόριο βιολογικό παράγοντα (adalimumab ή etanercept) και επέλεξαν, από κάποια χρονική στιγμή και μετά, να παρακολουθούνται σε ιδιωτικά ιατρεία της πόλης των Ιωαννίνων ή άλλων πόλεων.

Το δείγμα των 251 ασθενών περιλαμβάνει 102 (40,6%) άνδρες και 149 (59,4%) γυναίκες, με μέση ηλικία 47,25 έτη και 55,45 έτη αντίστοιχα (Πίνακας 149).

Πίνακας 149. Χαρακτηριστικά φύλου και ηλικίας κατά την έναρξη

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
Ηλικία κατά την έναρξη	Φύλο			
	Άνδρας	47,25	14,48	102
	Γυναίκα	55,45	12,38	149
	Σύνολο	52,12	13,84	251

Η κατανομή των ηλικιών των ασθενών στο Γράφημα 63 δείχνει ότι καταγράφηκε ένα αρκετά μεγάλο εύρος με περισσότερους ασθενείς μεταξύ 45 και 65 ετών περίπου.

**Γράφημα 63**

Οι διαφορές στην επιβίωση εξετάζονται ανάλογα με τη νόσο αλλά και ανάλογα με τον παράγοντα που χορηγήθηκε.

I. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΝΟΣΗΜΑ

Συνολικά στους 251 ασθενείς καταγράφηκαν 147 διακοπές μέσα στο χρόνο παρακολούθησης. Το ποσοστό των ασθενών που συνέχιζε τη λήψη βιολογικών παραγόντων στη ΡΑ ήταν 31,8%, στην ΨΑ 50% και στην ΑΣ 60,8% (Πίνακας 150).

Πίνακας 150. Ποσοστό επιβίωσης βιολογικών παραγόντων ανά νόσημα

Νόσημα	Σύνολο N	Ασθενείς που διέκοψαν	Ασθενείς που δεν διέκοψαν	
			N	Ποσοστό
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	148	101	47	31,8%
Ψωριασική αρθρίτιδα	52	26	26	50,0%
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	51	20	31	60,8%
Σύνολο	251	147	104	41,4%

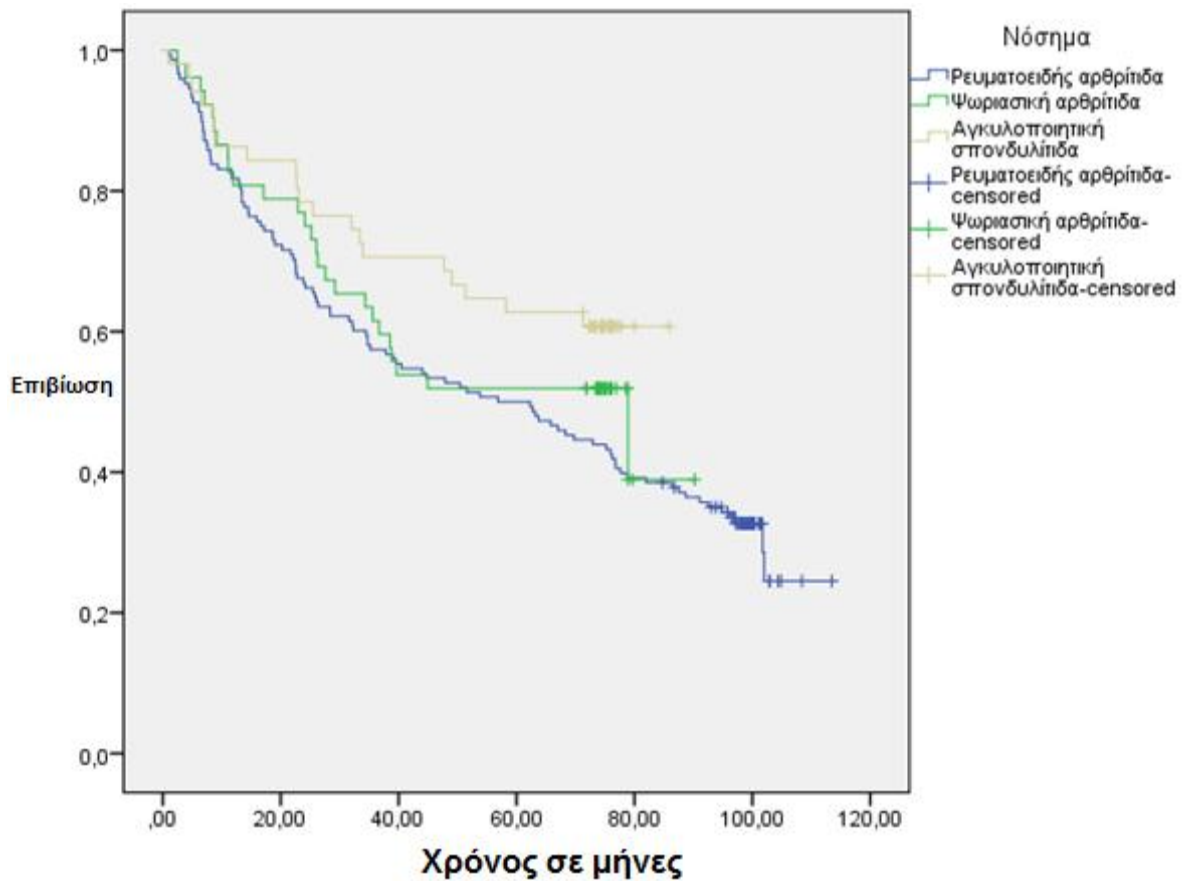
Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για την κάθε μία από τις τρεις νόσους εκφράζεται στον Πίνακα 151 παράλληλα με το τυπικό σφάλμα της κάθε εκτίμησης και με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Από τον έλεγχο Log-Rank Test (Mantel-Cox) προκύπτει ότι οι διαφορές που φαίνονται στον Πίνακα 151 δεν είναι στατιστικά σημαντικές και ο χρόνος επιβίωσης είναι κατά μέσο όρο ίσος με 63,6 μήνες (95% Δ.Ε. 58,1 – 69,1) ($\chi^2 = 4,631$, $p=0,099$).

Πίνακας 151. Χαρακτηριστικά του μέσου χρόνου επιβίωσης ανά νόσο

Νόσημα	Μέση τιμή			
	Εκτίμηση (μήνες)	Τυπικό σφάλμα	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
			Κάτω όριο	Άνω όριο
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	59,718	3,557	52,746	66,689
Ψωριασική αρθρίτιδα	55,891	4,872	46,343	65,440
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	62,579	4,425	53,906	71,252
Σύνολο	63,619	2,813	58,106	69,131

Οι καμπύλες επιβίωσης των τριών νοσημάτων παρουσιάζονται συγκριτικά στο Γράφημα 64. Η καμπύλη των ασθενών ΡΑ είναι μεγαλύτερη καθώς η παρακολούθηση συνεχίζεται για 2 επιπλέον χρόνια*. Φαίνεται να είναι σχετικά υψηλότερη η επιβίωση φαρμάκων των ασθενών με ΑΣ, παρόλα αυτά η διαφορά με τα άλλα δύο νοσήματα δεν είναι στατιστικά σημαντική.

* Χρόνος παρακολούθησης ασθενών με ΡΑ: 8 έτη
Χρόνος παρακολούθησης ασθενών με ΨΑ και ΑΣ: 6 έτη



Γράφημα 64. Καμπύλες επιβίωσης για τα τρία νοσήματα

II. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Από τους 251 ασθενείς 145 (57,7%) λάμβαναν infliximab, 63 (25,1%) adalimumab και 43 (17,1%) etanercept. Για κάθε ένα φάρμακο το ποσοστό επιβίωσης είναι 36,6%, 39,7% και 60,5% αντίστοιχα (Πίνακας 152).

Πίνακας 152. Ποσοστό επιβίωσης των τριών βιολογικών παραγόντων

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	Σύνολο N	Ασθενείς που διέκοψαν	Ασθενείς που δεν διέκοψαν	
			N	Ποσοστό
infliximab	145	92	53	36,6%
adalimumab	63	38	25	39,7%
etanercept	43	17	26	60,5%
Σύνολο	251	147	104	41,4%

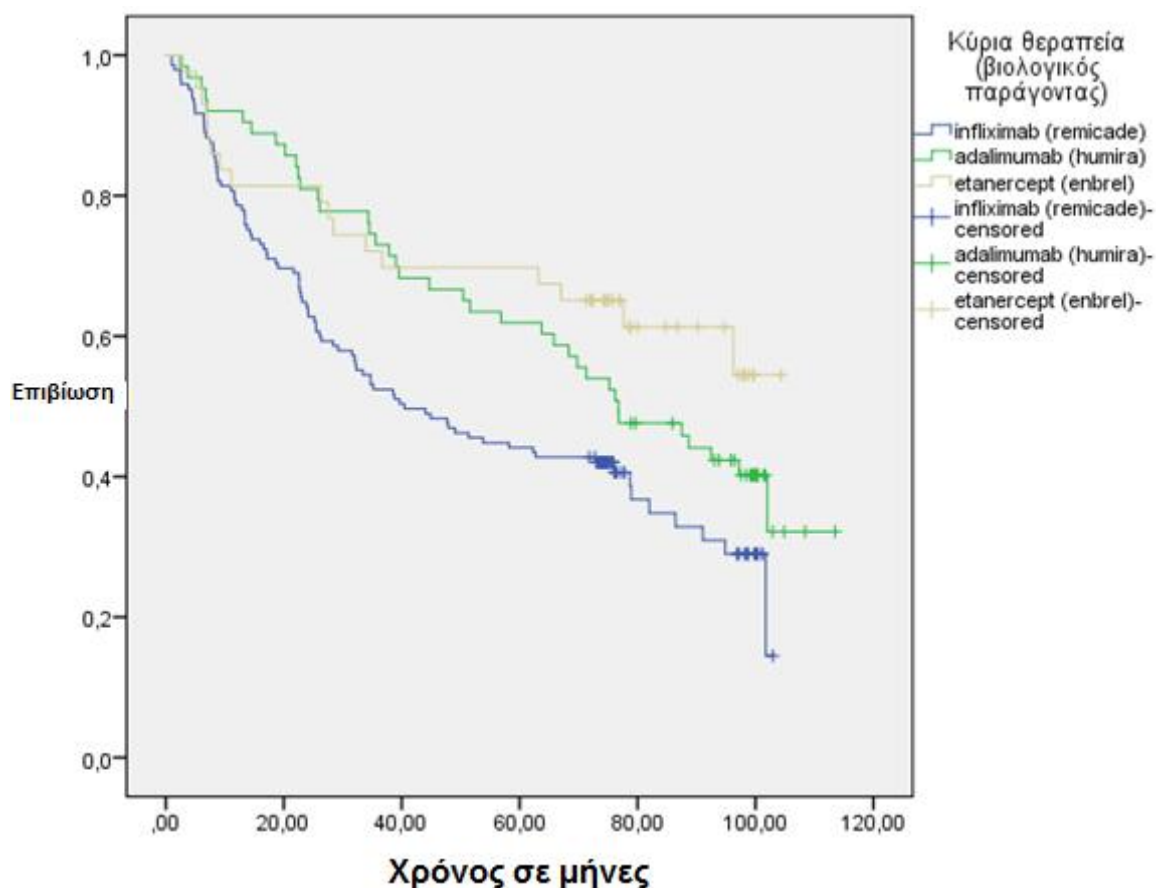
Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για την κάθε μία από τις τρεις κύριες θεραπείες εκφράζεται στον Πίνακα 153 παράλληλα με το τυπικό σφάλμα της κάθε εκτίμησης και με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Από τον έλεγχο Log-Rank Test (Mantel-Cox) προκύπτει ότι οι

διαφορές που φαίνονται στον Πίνακα 153 είναι στατιστικά σημαντικές και ο χρόνος επιβίωσης είναι κατά μέσο όρο χαμηλότερος για την περίπτωση του infliximab και ίσος με 53,4 μήνες (95% Δ.Ε. 46,8 – 59,9), ενώ για το adalimumab και το etanercept κυμαίνεται κοντά στο 70 ($\chi^2 = 10,278$, $p=0,006$).

Πίνακας 153. Χαρακτηριστικά του μέσου χρόνου επιβίωσης των τριών κύριων θεραπειών ανεξαρτήτως νόσου

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	Μέση τιμή			
	Εκτίμηση (μήνες)	Τυπικό σφάλμα	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
			Κάτω όριο	Άνω όριο
infliximab	53,356	3,341	46,807	59,904
adalimumab	71,829	5,007	62,015	81,644
etanercept	74,272	6,140	62,239	86,306
Σύνολο	63,619	2,813	58,106	69,131

Οι καμπύλες επιβίωσης των τριών κύριων θεραπειών παρουσιάζονται συγκριτικά στο Γράφημα 65. Η καμπύλη των ασθενών που λαμβάνουν infliximab είναι “χαμηλότερα” συγκριτικά με τις δύο άλλες κύριες θεραπείες που εξελίσσονται ανάλογα.



Γράφημα 65. Καμπύλες επιβίωσης για τις τρεις κύριες θεραπείες στο σύνολο των ασθενών

III. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΜΙΑ ΠΑΘΗΣΗ ΞΕΧΩΡΙΣΤΑ

Τα ευρήματα των δύο προηγούμενων ενοτήτων συνδυάζονται ώστε να εξεταστεί η επιβίωση των φαρμάκων ξεχωριστά ανά νόσημα. Το υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης καταγράφεται για το etanercept στους ασθενείς με ΑΣ (88,9%), ενώ το χαμηλότερο στους ασθενείς με ΡΑ και infliximab (20%). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα ποσοστά του Πίνακα 154 πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη στις περιπτώσεις του adalimumab και του etanercept για τους ασθενείς με ΨΑ και ΑΣ, καθώς εξήχθησαν επί σχετικά μικρού αριθμού ασθενών, ειδικά εκείνα του adalimumab.

Πίνακας 154. Ποσοστά επιβίωσης φαρμάκων ανά νόσημα και αγωγή

Νόσημα	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	Σύνολο N	Ασθενείς που διέκοψαν	Ασθενείς που δεν διέκοψαν	
				N	Ποσοστό
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	infliximab	70	56	14	20,0%
	adalimumab	57	35	22	38,6%
	etanercept	21	10	11	52,4%
	Σύνολο	148	101	47	31,8%
Ψωριασική αρθρίτιδα	infliximab	35	18	17	48,6%
	adalimumab	4	2	2	50,0%
	etanercept	13	6	7	53,8%
	Σύνολο	52	26	26	50,0%
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	infliximab	40	18	22	55,0%
	adalimumab	2	1	1	50,0%
	etanercept	9	1	8	88,9%
	Σύνολο	51	20	31	60,8%
Σύνολο	Σύνολο	251	147	104	41,4%

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για την κάθε μία από τις τρεις νόσους και ανά κύρια θεραπεία εκφράζεται στον Πίνακα 155 παράλληλα με το τυπικό σφάλμα της κάθε εκτίμησης και με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Πίνακας 155. Χαρακτηριστικά του μέσου χρόνου επιβίωσης των τριών κύριων θεραπειών ανά νόσο

Νόσημα	Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	Μέση τιμή			
		Εκτίμηση (μήνες)	Τυπικό σφάλμα	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
				Κάτω όριο	Άνω όριο
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	infliximab	44,264	4,524	35,397	53,132
	adalimumab	71,219	5,320	60,791	81,646
	etanercept	71,740	9,034	54,034	89,446
	Σύνολο	59,718	3,557	52,746	66,689
Ψωριασική αρθρίτιδα	infliximab	50,844	5,275	40,505	61,183
	adalimumab	57,328	11,173	35,428	79,227
	etanercept	57,639	9,976	38,087	77,191
	Σύνολο	55,891	4,872	46,343	65,440
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	infliximab	53,380	4,668	44,230	62,530
	adalimumab	78,615	5,172	68,477	88,753
	etanercept	74,881	4,826	65,422	84,340
	Σύνολο	62,579	4,425	53,906	71,252
Σύνολο	Σύνολο	63,619	2,813	58,106	69,131

Παράλληλα με την επίδραση της κύριας θεραπείας, και για κάθε μία νόσο ξεχωριστά, εξετάζεται και η επίδραση παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάζουν το χρόνο παραμονής. Συγκεκριμένα, ενδιαφέρον έχει η επίδραση των παραγόντων:

- Φύλο
- Ηλικία
- Διάρκεια νόσου κατά την ένταξη
- Παρουσία νόσου με σοβαρές διαβρώσεις / αγκυλώσεις
- Συμπτωματολογία φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας (μόνο για ασθενείς με ΨΑ και ΑΣ)
- Μονοθεραπεία ή συνδυασμός με DMARDs
- Πλήθος αποτυχημένων χορηγηθέντων DMARDs πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα
- Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα
- Λήψη στεροειδών
- Συγχορήγηση μεθοτρεξάτης
- Αυξημένες αρχικές τιμές ΤΚΕ, CRP (κατά την ένταξη)
- Ρευματοειδής παράγοντας (RF)

Επιβίωση φαρμάκων στους ασθενείς με RA

Για την παράλληλη εξέταση των παραγόντων που επιδρούν στο χρόνο παραμονής στην αγωγή εφαρμόζεται ανάλυση επιβίωσης με μοντέλα Cox. Από την ανάλυση φαίνονται στον Πίνακα 157 οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες, ενώ στον Πίνακα 158 οι παράγοντες που τελικά δεν επηρεάζουν σημαντικά το χρόνο μέχρι τη διακοπή της θεραπείας. Στον αμέσως παρακάτω Πίνακα 156 φαίνεται η συχνότητα της κάθε μίας κατηγορίας από τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές.

Πίνακας 156. Κατανομή των κατηγοριών των στατιστικά σημαντικών παραγόντων για την επιβίωση των φαρμάκων στους ασθενείς με RA

		Διακοπή στο σύνολο της παρακολούθησης	
		Όχι	Ναι
Αποτυχία/ δυσανεξία σε πόσα DMARDs	Σε 1	6	8
	Σε 2	17	22
	Σε 3	9	22
	Σε περισσότερα από 3	14	45
Συγχορήγηση μεθοτρεξάτης	Όχι	6	31
	Ναι	36	57
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab	14	56
	adalimumab	22	35
	etanercept	11	10

Πίνακας 157. Στατιστικά σημαντικοί παράγοντες για την επιβίωση των φαρμάκων στους ασθενείς με PA

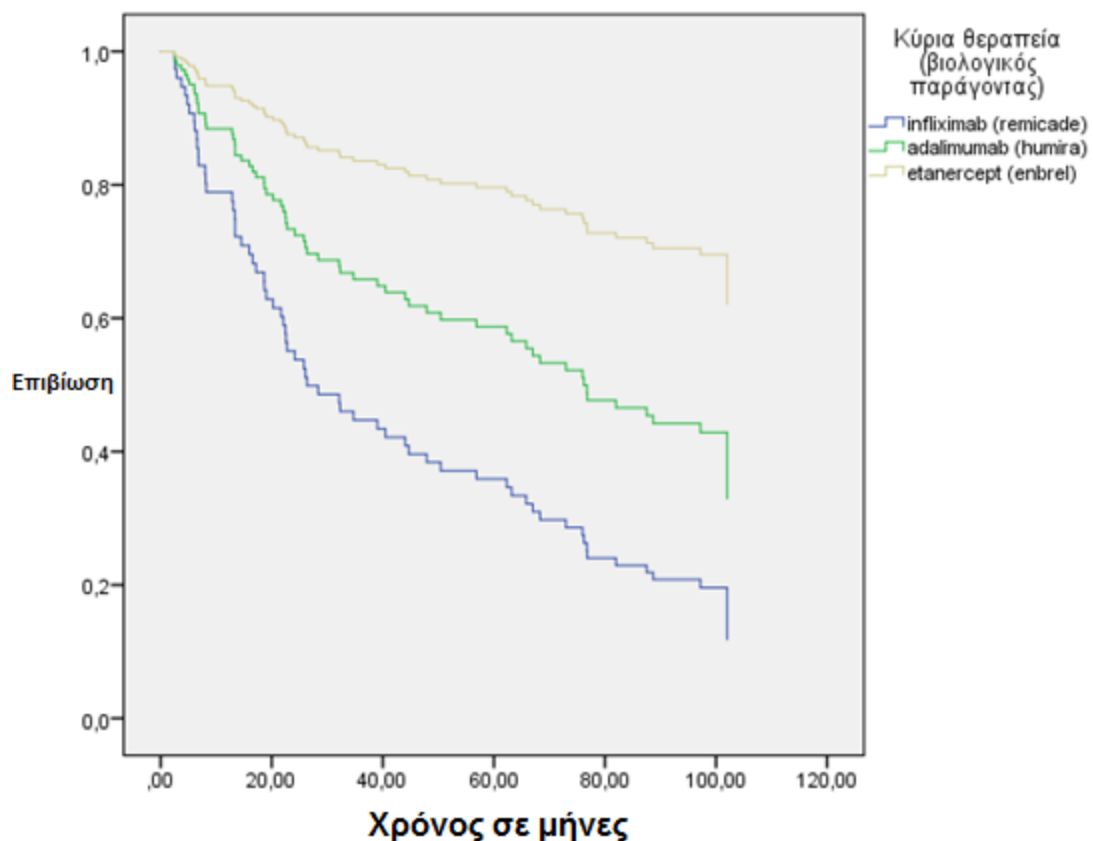
	B	SE	Wald	Βαθμοί Ελευθερίας	p-value	HR	95,0% ΔΕ για το HR	
							Κάτω όριο	Άνω όριο
Πλήθος αποτυχημένων DMARDS			7,910	3	,048			
Αποτυχία σε 1 vs Αποτυχία σε >3	-,624	,455	1,887	1	,170	,536	,220	1,305
Αποτυχία σε 2 vs Αποτυχία σε >3	-,772	,337	5,259	1	,022	,462	,239	,894
Αποτυχία σε 3 vs Αποτυχία σε >3	-,722	,337	4,578	1	,032	,486	,251	,941
Συγχορήγηση Μεθοτρεξάτης	-,580	,272	4,542	1	,033	,560	,328	,954
Κύρια Θεραπεία			11,473	2	,003			
etanercept vs infliximab	-,655	,279	5,522	1	,019	,520	,301	,897
adalimumab vs infliximab	-1,501	,499	9,056	1	,003	,223	,084	,592
etanercept vs adalimumab	0,847	,497	2,901	1	,089	2,332	,880	6,178

Πίνακας 158. Στατιστικά μη σημαντικοί παράγοντες στον χρόνο παραμονής στην αγωγή για τους ασθενείς με PA

	Τιμή ελέγχου	df	p-value
Φύλο	3,052	1	,081
Ηλικία	1,800	1	,180
Διάρκεια νόσου	,006	1	,938
Εκτίμηση καταστροφής - αγκύλωσης	,040	1	,842
Λήψη στεροειδών	1,516	1	,218
ΤΚΕ (ένταξη)	,028	1	,867
CRP (ένταξη)	2,326	1	,127
Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα	1,097	1	,295
Ρευματοειδής παράγοντας	1,042	1	,346

Οι διαφορές ανάλογα με τους τρεις στατιστικά σημαντικούς παράγοντες αποδίδονται από τα Γραφήματα 66 έως 68 για την κύρια θεραπεία, το πλήθος των αποτυχημένων DMARDs και τη συγχορήγηση μεθοτρεξάτης αντίστοιχα.

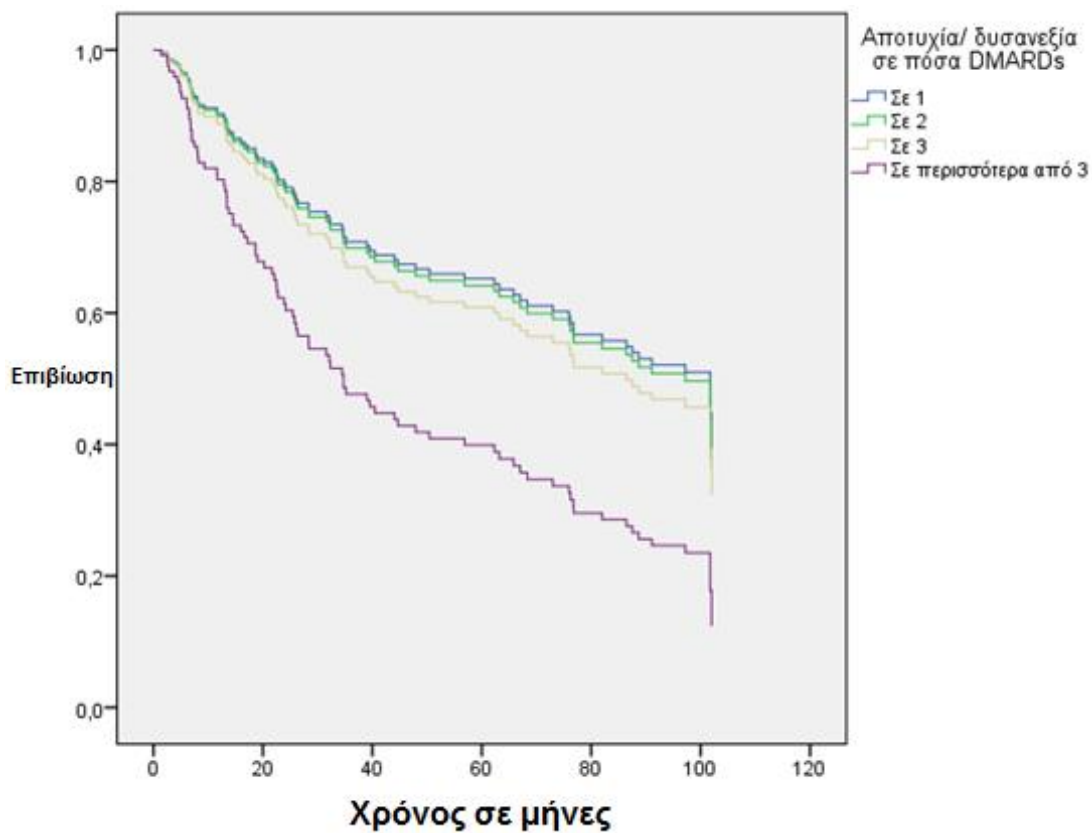
Από τις συγκρίσεις σχετικά με την **κύρια θεραπεία** φαίνεται ότι η επιβίωση στο infliximab είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τις δύο άλλες αγωγές, οι οποίες δεν διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους ($p=0,089$) (Γράφημα 66). Το παραπάνω επίπεδο σημαντικότητας (p -value) είναι ενδεικτικό μιας τάσης για διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων (καλύτερη επιβίωση του etanercept έναντι του adalimumab), κάτι όμως που δεν επαληθεύεται, πιθανότατα λόγω του μικρότερου σχετικά πλήθους των ασθενών με etanercept. Ο κίνδυνος διακοπής ανά χρονική στιγμή (HR) για τους ασθενείς με infliximab είναι 4,48 φορές μεγαλύτερος (95% Δ.Ε: 1,69 - 11,9) συγκριτικά με τους ασθενείς με etanercept και 1,92 φορές μεγαλύτερος (95% Δ.Ε: 1,11 - 3,32) συγκριτικά με τους ασθενείς με adalimumab.



Γράφημα 66. Καμπύλες επιβίωσης για τις τρεις κύριες θεραπείες στους ασθενείς με RA

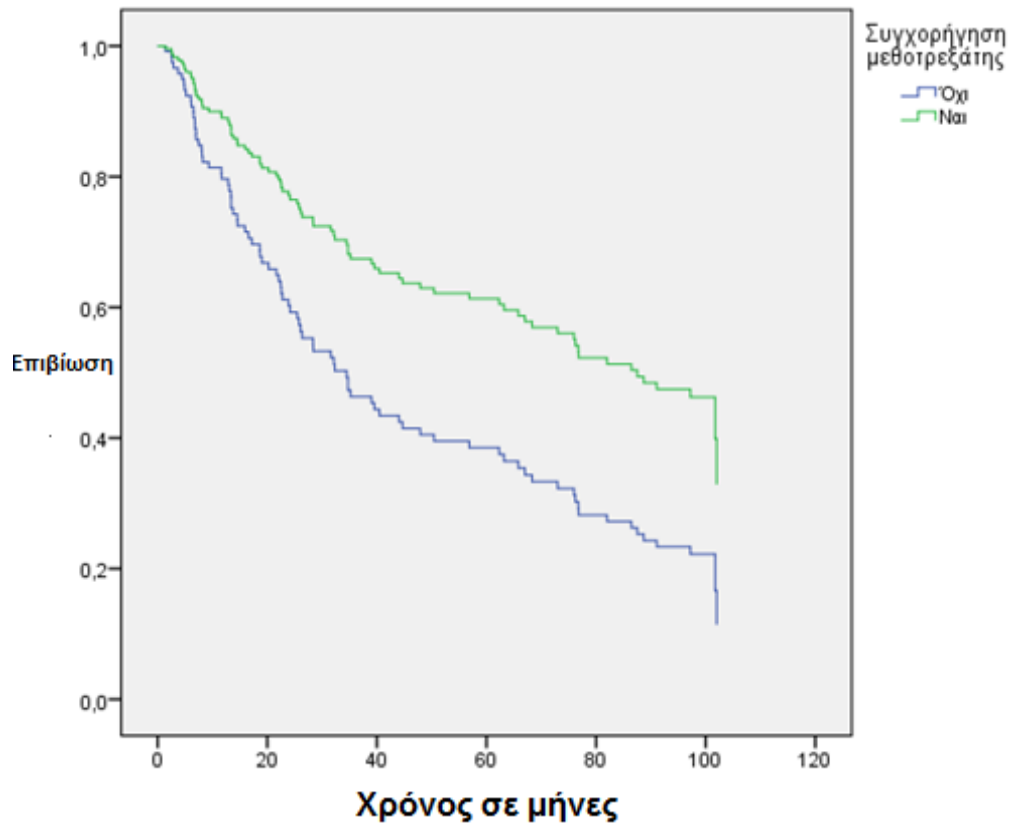
Από τις συγκρίσεις σχετικά με το **πλήθος των αποτυχημένων DMARDs** φαίνεται ότι η επιβίωση σε όσους έχουν αποτυχία σε περισσότερα από 3 DMARDs είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τις δύο άλλες περιπτώσεις (αποτυχία σε 2 ή 3 DMARDs) οι

οποίες δεν διαφέρουν μεταξύ τους (Γράφημα 67). Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος διακοπής ανά χρονική στιγμή (HR) για τους ασθενείς με περισσότερες από 3 αποτυχίες είναι 2,05 φορές μεγαλύτερος (95% Δ.Ε: 1,06 - 3,98) συγκριτικά με τους ασθενείς με 3 αποτυχίες και 2,16 φορές μεγαλύτερος (95% Δ.Ε: 1,12 - 4,18) συγκριτικά με τους ασθενείς με 2 αποτυχίες. Αν και στο γράφημα η διαφορά με τη 1 αποτυχία φαίνεται ανάλογη, δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,170$) και αυτό οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος των ασθενών με 1 αποτυχία.



Γράφημα 67

Τέλος, στο Γράφημα 68 φαίνεται ότι η επιβίωση χωρίς τη **συγχορήγηση μεθοτρεξάτης** είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με την επιβίωση με συγχορήγηση ($p=0,033$). Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος διακοπής ανά χρονική στιγμή (HR) για τους ασθενείς χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης είναι 1,78 φορές μεγαλύτερος (95% Δ.Ε: 1,05 - 3,05) συγκριτικά με τους ασθενείς με μεθοτρεξάτη.



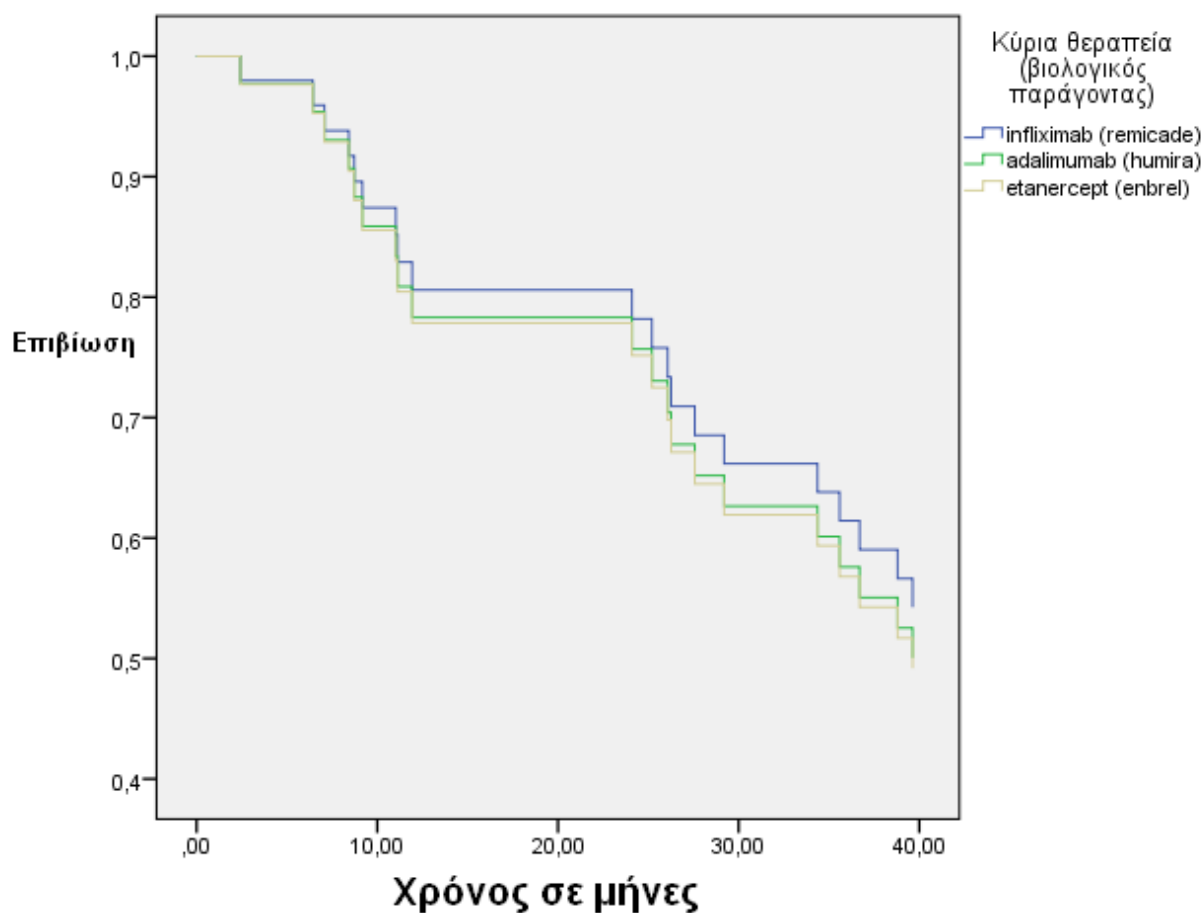
Γράφημα 68

Επιβίωση φαρμάκων στους ασθενείς με ΨΑ

Η ανάλυση επιβίωσης για τους ασθενείς με ΨΑ, λόγω του σχετικά μικρού δείγματος, δυσκολεύει την εφαρμογή της παλινδρόμησης Cox με όλους τους παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στην περίπτωση της ΡΑ. Οι παράγοντες εξετάζονται ιεραρχικά και σε blocks. Από την ανάλυση φαίνεται στον Πίνακα 159 ότι κανένας παράγοντας δεν είναι στατιστικά σημαντικός και δεν μπορεί να επηρεάσει ουσιαστικά το χρόνο διακοπής κάποιας αγωγής. Τα παρατηρούμενα επίπεδα σημαντικότητας είναι σε όλες τις περιπτώσεις αρκετά υψηλά και δεν υποδεικνύουν έστω κάποια τάση που να διαφοροποιεί την επιβίωση των φαρμάκων.

Πίνακας 159. Στατιστικά μη σημαντικοί παράγοντες στον χρόνο παραμονής στην αγωγή για τους ασθενείς με ΨΑ

	Score	df	Sig.
Φύλο	,081	1	,777
Ηλικία	,053	1	,819
Εκτίμηση από τον ιατρό του επιπέδου καταστροφής/αγκύλωσης	1,937	1	,164
Συνδυασμός με DMARD ή μονοθεραπεία	,152	1	,696
Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενα DMARDs	1,738	3	,628
Διάρκεια νόσου	1,685	1	,194
Λήψη στεροειδών	,309	1	,578
ΤΚΕ κατά την έναρξη	,125	1	,724
CRP κατά την έναρξη	,142	1	,707
Κύρια Θεραπεία	,583	1	,445
Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενους βιολογικούς παράγοντες	,900	1	,343



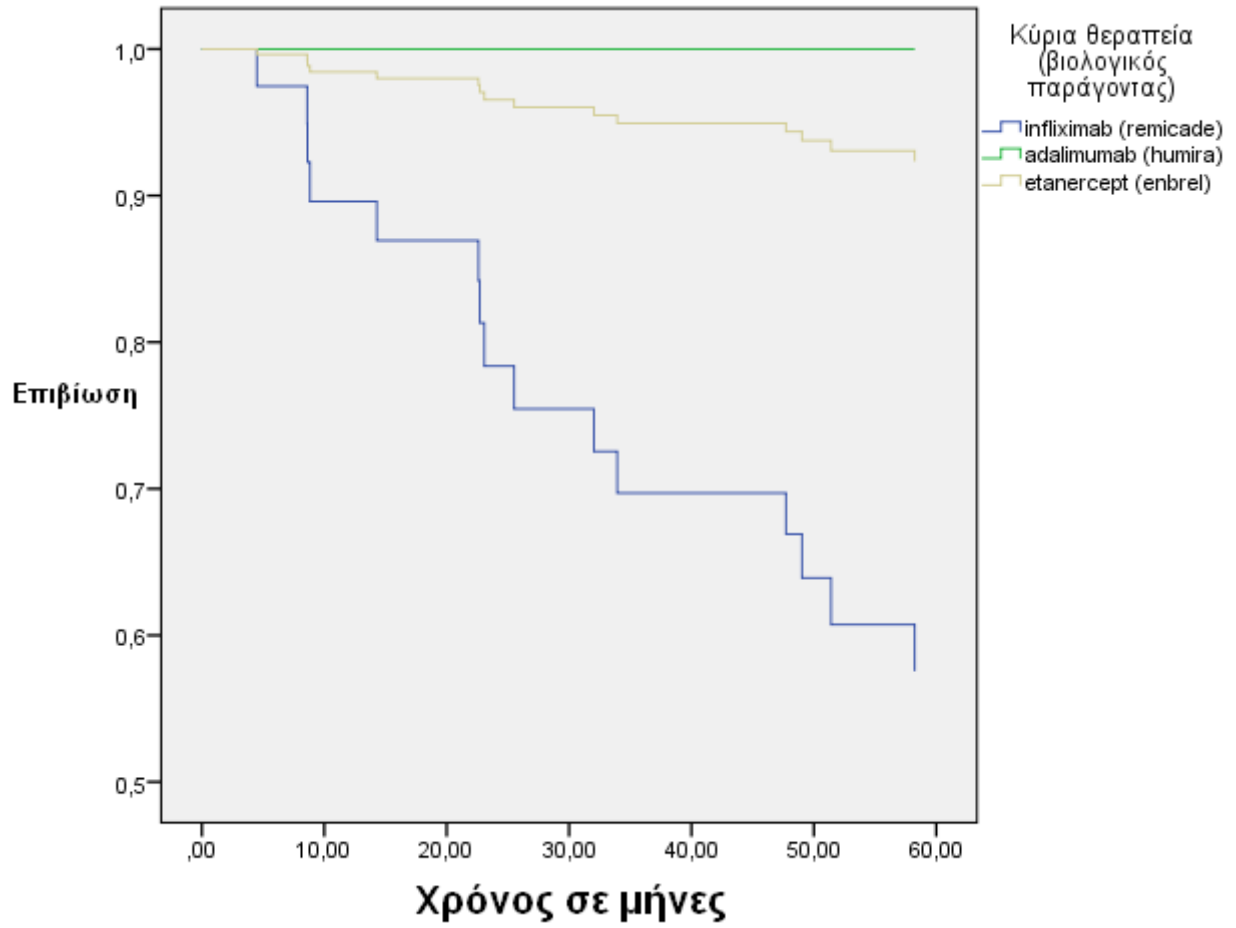
Γράφημα 69. Καμπύλες επιβίωσης για τις τρεις κύριες θεραπείες στους ασθενείς με ΨΑ

Επιβίωση φαρμάκων στους ασθενείς με ΑΣ

Από την ανάλυση φαίνεται στον Πίνακα 160 ότι, όπως και στην περίπτωση της ΨΑ, δεν καταγράφεται κανένας παράγοντας που να επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση των φαρμάκων. Τα παρατηρούμενα επίπεδα σημαντικότητας φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 160, ενώ στο Γράφημα 70 φαίνεται η επιβίωση για κάθε μία από τις τρεις αγωγές. Παρά το γεγονός ότι οι τρεις αγωγές φαίνεται να ακολουθούν διαφορετική καμπύλη επιβίωσης, οι διαφορές που σημειώνονται δεν είναι στατιστικά σημαντικές και αυτό επειδή, όπως φαίνεται στον Πίνακα 154, για τους ασθενείς με ΑΣ καταγράφεται μόνο 1 διακοπή από την ομάδα του etanercept και άλλη 1 από την ομάδα του adalimumab.

Πίνακας 160. Στατιστικά μη σημαντικοί παράγοντες στον χρόνο παραμονής στην αγωγή για τους ασθενείς με ΑΣ

	Score	df	Sig.
Φύλο	,333	1	,564
Ηλικία	,306	1	,580
Διάρκεια νόσου	,304	1	,581
Εκτίμηση από τον ιατρό του επιπέδου καταστροφής/αγκύλωσης	1,000	1	,317
Συνδυασμός με DMARD ή μονοθεραπεία	,600	1	,439
Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενα DMARDs	,333	1	,564
Λήψη στεροειδών	,143	1	,705
ΤΚΕ κατά την έναρξη	,085	1	,771
CRP κατά την έναρξη	,710	1	,399
Κύρια Θεραπεία	,600	1	,439
Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενους βιολογικούς παράγοντες	1,000	1	,317



Γράφημα 70. Καμπύλες επιβίωσης για τις τρεις κύριες θεραπείες στους ασθενείς με ΑΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΛΟ ΝΟΣΗΜΑ Η ΑΛΛΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου “Αποτελέσματα”, από τους 314 ασθενείς που αποτελούσαν το συνολικό δείγμα, οι 7 έπασχαν από άλλο νόσημα (εκτός από ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ) ή ελάμβαναν άλλη βιολογική αγωγή (εκτός από infliximab, adalimumab και etanercept). Οι άρρωστοι αυτοί εξαιρέθηκαν από τη στατιστική ανάλυση και αναφέρονται ακολούθως περιγραφικά.

Δύο ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με rituximab:

1ος ασθενής. Άνδρας 62 ετών, με οροθετική ΡΑ από 7 έτη. Ο άρρωστος είχε λάβει στο παρελθόν – χωρίς επιτυχία – 3 DMARDs (μεθοτρεξάτη per os, λεφλουνομίδη και κυκλοσπορίνη), ενώ είχε αποτύχει και σε 2 αντι - TNFα βιολογικούς παράγοντες (1ο : infliximab, 2ο : adalimumab). Επιπλέον είχε λάβει στεροειδή per os.

Έγινε έναρξη rituximab στις 22/10/2008 με ένδειξη “Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενα DMARDs και βιολογικούς παράγοντες”. Το φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση 1000 mg κάθε 6 μήνες. Δεν προστέθηκε σε ήδη υπάρχον DMARD, αλλά ο ασθενής έλαβε ταυτόχρονα μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 16 mg την ημέρα. Κατά το 1ο εξάμηνο θεραπείας προστέθηκε και μεθοτρεξάτη σε δόση 12,5 mg την εβδομάδα, ενώ η μεθυλπρεδνιζολόνη μειώθηκε σταδιακά σε δόση 2 mg την ημέρα. Ο ασθενής δεν χρησιμοποιούσε συστηματικά ΜΣΑΦ ή αναλγητικά.

Στους 6 μήνες που διήρκεσε η παρακολούθηση δεν καταγράφηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, δεν διαγνώσθηκε καμία νέα νόσος και δεν διενεργήθηκε καμία χειρουργική επέμβαση.

Κατά το χρονικό αυτό διάστημα των 6 μηνών (μετά από 1 μόνον δόση rituximab) φάνηκε μία βελτίωση στους δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP) και σταθερότητα στους κλινικούς δείκτες (Πίνακας 161). Σύμφωνα με το DAS 28 υπήρξε “μέτρια ανταπόκριση”.

Πίνακας 161. Εξέλιξη κλινικών και εργαστηριακών δεικτών στη μονάδα του χρόνου για τον 1ο ασθενή με ΡΑ και rituximab

	Σφαιρική γνώμη ασθενούς (0 – 100 mm)	Εκτίμηση άλγους από τον ασθενή (0 – 100 mm)	Σφαιρική γνώμη εξεταστή (0 – 5)*	Αριθμός αρθρώσεων με οίδημα (από 28 αρθρ)	Αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία (από 28 αρθρ)	ΤΚΕ	CRP	DAS 28	SDAI
1 ^ο follow up (έναρξη rituximab)	10	10	2	0	0	30	6	2,52	11
6 μήνες μετά	10	10	2	0	0	10	2	1,75	7

* Σφαιρική γνώμη εξεταστή:

- 1 = καμία
- 2 = μικρή
- 3 = μέτρια
- 4 = υψηλή
- 5 = μέγιστη

Μετά τους 6 μήνες ο ασθενής “χάθηκε” από την παρακολούθηση για άγνωστο λόγο.

2ος ασθενής. Άνδρας 35 ετών, με οροαρνητική νεανική ΡΑ από 19 έτη. Ο άρρωστος είχε λάβει στο παρελθόν – χωρίς επιτυχία – 5 DMARDs (μεθοτρεξάτη per os, υδροξυχλωροκίνη, κυκλοσπορίνη, πενικιλλαμίνη και χρυσό im), ενώ είχε αποτύχει και σε 2 αντι - TNFα βιολογικούς παράγοντες (1ο : infliximab, 2ο : etanercept). Επιπλέον είχε λάβει στεροειδή per os.

Έγινε έναρξη rituximab στις 16/10/2006 με ένδειξη “Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενα DMARDs και βιολογικούς παράγοντες”. Το φάρμακο προστέθηκε σε ήδη υπάρχοντα DMARDs (μεθοτρεξάτη σε δόση 12,5 mg την εβδομάδα και κυκλοσπορίνη σε δόση 200 mg την ημέρα) και χορηγήθηκε σε δόση 1000 mg κάθε 6 μήνες. Αρχικά ο ασθενής δεν ελάμβανε στεροειδή από του στόματος, έκανε όμως χρήση ΜΣΑΦ και αναλγητικών. Στο επόμενο εξάμηνο έγινε αύξηση της μεθοτρεξάτης σε 15 mg την εβδομάδα, διακόπηκε η κυκλοσπορίνη και προστέθηκε λεφλουνομίδη σε δόση 20 mg την ημέρα και μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 8 mg την ημέρα, ενώ ελάμβανε σε αραιότερα πλέον διαστήματα ΜΣΑΦ και αναλγητικά.

Στους 12 μήνες που διήρκεσε η παρακολούθηση δεν παρουσιάστηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, δεν εμφανίστηκε καμία νέα νόσος και δεν διενεργήθηκε καμία χειρουργική επέμβαση.

Όμως, η κλινική πορεία του ασθενούς δεν ήταν ικανοποιητική. Στον Πίνακα 162 φαίνεται η εξέλιξη στο χρόνο των κλινικών και εργαστηριακών δεικτών. Με βάση το DAS 28 φάνηκε επιδείνωση, ενώ σύμφωνα με το δείκτη SDAI η ενεργότητα της νόσου παρέμεινε υψηλή μέχρι και τους 12 μήνες.

Πίνακας 162. Εξέλιξη κλινικών και εργαστηριακών δεικτών στη μονάδα του χρόνου για τον 2ο ασθενή με ΡΑ και rituximab

	Σφαιρική γνώμη ασθενούς (0 – 100 mm)	Εκτίμηση άλγους από τον ασθενή (0 – 100 mm)	Σφαιρική γνώμη εξεταστή (0 – 5)*	Αριθμός αρθρώσεων με οίδημα (από 28 αρθρ)	Αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία (από 28 αρθρ)	ΤΚΕ	CRP	DAS 28	SDAI
1 ^ο follow up (έναρξη rituximab)	50	60	3	1	1	132	62	4,96	75
6 μήνες μετά	45	45	3	0	1	100	36	4,41	47,5
12 μήνες μετά	85	85	4	4	5	120	28	6,35	53,5

* Σφαιρική γνώμη εξεταστή:

- 1 = καμία
- 2 = μικρή
- 3 = μέτρια
- 4 = υψηλή
- 5 = μέγιστη

Στους 12 μήνες ο ασθενής διέκοψε το rituximab λόγω αναποτελεσματικότητας. Σε δεύτερο χρόνο άρχισε θεραπεία με abatacept.

Ένας ασθενής με οροαρνητική νεανική RA υπό θεραπεία με abatacept:

Άνδρας 37 ετών, με οροαρνητική νεανική RA από 21 έτη. Πρόκειται για τον αμέσως προηγούμενο ασθενή (σελ. 284) που απέτυχε στο rituximab.

Ο άρρωστος είχε λάβει στο παρελθόν – χωρίς επιτυχία – 6 DMARDs (μεθοτρεξάτη per os, λεφλουνομίδη, υδροξυχλωροκίνη, κυκλοσπορίνη, πενικιλλαμίνη και χρυσό im), ενώ είχε αποτύχει και σε 3 βιολογικούς παράγοντες (2 αντι - TNFα: 1ο infliximab, 2ο etanercept και 1 εκτός αντι - TNF: rituximab). Επιπλέον είχε λάβει στεροειδή per os.

Έγινε έναρξη του abatacept στις 31/3/2008 με ένδειξη “Αποτυχία/δυσανεξία σε προηγούμενα DMARDs και βιολογικούς παράγοντες”. Το φάρμακο προστέθηκε σε ήδη υπάρχοντα DMARDs (μεθοτρεξάτη σε δόση 15 mg την εβδομάδα και λεφλουνομίδη σε δόση 20 mg την ημέρα) και χορηγήθηκε σε δόση 750 mg κάθε 4 εβδομάδες (βάρους ασθενούς: 92 κιλά). Ταυτόχρονα ο άρρωστος ελάμβανε μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 8 mg την ημέρα, ΜΣΑΦ και περιστασιακά αναλγητικά. Μέχρι και τους πρώτους 6 μήνες διατηρήθηκε η ίδια αγωγή στην ίδια δοσολογία, εκτός της μείωσης της μεθυλπρεδνιζολόνης στα 6 mg την ημέρα.

Στο διάστημα αυτό των 6 μηνών εμφανίστηκε μία “ήπια” δερματική λοίμωξη: μυρμηγκιές. Η αιτιολογική της συσχέτιση με την κύρια θεραπεία (abatacept) κρίθηκε ως “πιθανή”. Από τον αιματολογικό έλεγχο παρατηρήθηκε αναιμία χρόνιας νόσου, αξιολογήθηκε ως “ήπια” και δεν απαίτησε νοσηλεία. Η αιτιολογική συσχέτιση με τη λήψη του abatacept κρίθηκε ως “απίθανη”, αφού η αναιμία αποδόθηκε στην ίδια τη νόσο (ρευματοειδή αρθρίτιδα). Δεν εμφανίστηκε καμία νέα νόσος και δεν διενεργήθηκε καμία χειρουργική επέμβαση.

Η κλινική πορεία του ασθενούς και πάλι δεν ήταν ικανοποιητική. Με βάση το DAS 28 υπήρξε “μέτρια ανταπόκριση”, ενώ σύμφωνα με το δείκτη SDAI φάνηκε επιδείνωση (Πίνακας 163). Συμπεραίνεται, ωστόσο, ότι ο άρρωστος ανταποκρίθηκε καλύτερα στο abatacept σε σύγκριση με τον προηγούμενο βιολογικό παράγοντα (rituximab).

Πίνακας 163. Εξέλιξη κλινικών και εργαστηριακών δεικτών στη μονάδα του χρόνου για τον ασθενή με RA και abatacept

	Σφαιρική γνώμη ασθενούς (0 – 100 mm)	Εκτίμηση άλγους από τον ασθενή (0 – 100 mm)	Σφαιρική γνώμη εξεταστή (0 – 5)*	Αριθμός αρθρώσεων με οίδημα (από 28 αρθρ)	Αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία (από 28 αρθρ)	ΤΚΕ	CRP	DAS 28	SDAI
1 ^ο follow up (έναρξη abatacept)	70	70	4	3	4	115	36	5,9	58
6 μήνες μετά	50	50	3	1	1	103	130	4,78	143

* Σφαιρική γνώμη εξεταστή:

- 1 = καμία
- 2 = μικρή
- 3 = μέτρια
- 4 = υψηλή
- 5 = μέγιστη

Μετά τους 6 μήνες ο ασθενής “χάθηκε” από την παρακολούθηση για άγνωστο λόγο.

Τρεις ασθενείς με αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα υπό θεραπεία με infliximab:

1ος ασθενής. Άνδρας 29 ετών, με αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα από 6 έτη. Εκτός της περιφερικής αρθρίτιδας εμφάνιζε και συμπτωματολογία φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας. Καταγράφηκαν follow-up μέχρι τους 12 μήνες θεραπείας.

Ο άρρωστος είχε λάβει στο παρελθόν – χωρίς επιτυχία – 2 DMARDs (μεθοτρεξάτη per os και κυκλοσπορίνη), καθώς και στεροειδή από του στόματος. Δεν είχε λάβει άλλον βιολογικό παράγοντα.

Έγινε έναρξη του infliximab στις 26/7/2007 με ένδειξη “Αποτυχία/δυσανεξία σε DMARDs”. Το φάρμακο προστέθηκε σε ήδη υπάρχον DMARD (MTX) και χορηγήθηκε σε δόση 5 mg/Kg ΒΣ κάθε 8 εβδομάδες (βάρος αρρώστου: 90 Kg). Η δόση της μεθοτρεξάτης ήταν 15 mg την εβδομάδα. Δεν ελάμβανε στεροειδή από του στόματος, ούτε ΜΣΑΦ ή αναλγητικά. Μέχρι και τους 12 μήνες διατηρήθηκε η ίδια αγωγή στην ίδια δοσολογία.

Στο διάστημα αυτό των 12 μηνών εμφανίστηκε μία ανεπιθύμητη ενέργεια από το δέρμα: σμηγματορροϊκή δερματίτιδα. Αξιολογήθηκε ως “ήπια” και δεν απαιτήσε νοσηλεία. Η αιτιολογική της συσχέτιση με την κύρια θεραπεία (infliximab) κρίθηκε ως “αδύνατο να αξιολογηθεί”. Δεν διαγνώσθηκε καμία νέα νόσος και δεν διενεργήθηκε καμία χειρουργική επέμβαση.

Ο ασθενής ανταποκρίθηκε πολύ καλά στη θεραπεία με infliximab και η κλινική και εργαστηριακή του εικόνα βελτιώθηκαν σημαντικά. Στους 12 μήνες πέτυχε “καλή ανταπόκριση” με βάση το DAS 28 και “μεγάλη ανταπόκριση” σύμφωνα με το δείκτη SDAI

(Πίνακας 164). Δεν καταγράφηκαν στοιχεία για την πορεία της φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας.

Πίνακας 164. Εξέλιξη κλινικών και εργαστηριακών δεικτών στη μονάδα του χρόνου για τον 1ο ασθενή με αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα και infliximab

	Σφαιρική γνώμη ασθενούς (0 – 100 mm)	Εκτίμηση άλγους από τον ασθενή (0 – 100 mm)	Σφαιρική γνώμη εξεταστή (0 – 5)*	Αριθμός αρθρώσεων με οίδημα (από 28 αρθρ)	Αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία (από 28 αρθρ)	ΤΚΕ	CRP	DAS 28	SDAI
1 ^ο follow up (έναρξη infliximab)	45	45	3	2	2	31	17	4,22	31,5
6 μήνες μετά	10	10	2	2	2	6	7	2,58	16
12 μήνες μετά	10	10	2	0	0	3	4	0,90	9

* Σφαιρική γνώμη εξεταστή:

- 1 = καμία
- 2 = μικρή
- 3 = μέτρια
- 4 = υψηλή
- 5 = μέγιστη

2ος ασθενής. Άνδρας 29 ετών, με αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα από το ίδιο έτος. Εκτός της περιφερικής αρθρίτιδας εμφάνιζε και συμπτωματολογία φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας.

Ο άρρωστος δεν είχε λάβει άλλη θεραπεία στο παρελθόν (DMARDs, στεροειδή ή βιολογικό παράγοντα).

Στις 1/11/2005 άρχισε αγωγή με infliximab ως μονοθεραπεία. Το φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση 5 mg/Kg ΒΣ κάθε 8 εβδομάδες (βάρους αρρώστου: 63 Kg) και παρέμεινε ως μονοθεραπεία έως και τους 12 μήνες.

Στο διάστημα αυτό καταγράφηκαν δύο ανεπιθύμητες ενέργειες: μία μυκητίαση δέρματος (αξιολογήθηκε ως “ήπια” και η αιτιολογική της συσχέτιση ως “πιθανή”) και μία “σοβαρή” συστηματική αλλεργική αντίδραση, που αποτέλεσε και αιτία οριστικής διακοπής του infliximab στους 12 μήνες.

Η κλινική πορεία του αρρώστου δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθεί διότι δεν υπήρχε καταγραφή κλινικών και εργαστηριακών δεικτών στο 1ο follow up.

3ος ασθενής. Άνδρας 42 ετών, με αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα από 22 έτη. Εκτός της περιφερικής αρθρίτιδας εμφάνιζε και συμπτωματολογία φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας. Καταγράφηκαν follow-up μέχρι και το 2ο έτος θεραπείας.

Ο άρρωστος είχε λάβει στο παρελθόν – χωρίς επιτυχία – 2 DMARDs (μεθοτρεξάτη per os και υδροξυχλωροκίνη), καθώς και στεροειδή από του στόματος. Δεν είχε λάβει άλλον βιολογικό παράγοντα.

Έγινε έναρξη infliximab στις 1/7/2003 με ένδειξη “Αποτυχία/δυσανεξία σε DMARDs”. Το φάρμακο προστέθηκε σε ήδη υπάρχον DMARD (MTX) και χορηγήθηκε σε δόση 5 mg/Kg ΒΣ κάθε 8 εβδομάδες (βάρος αρρώστου: 84 Kg). Η δόση της μεθοτρεξάτης ήταν 15 mg την εβδομάδα. Ταυτόχρονα ο ασθενής ελάμβανε μεθυλπρεδνιζολόνη σε δόση 8 mg την ημέρα και ΜΣΑΦ. Στο 2ο εξάμηνο έγινε διακοπή της μεθυλπρεδνιζολόνης και στο 3ο εξάμηνο διακοπή της μεθοτρεξάτης λόγω αύξησης των τρανσαμινασών.

Κατά το διάστημα αυτό των 2 ετών καταγράφηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αύξηση τρανσαμινασών, η οποία ήταν “ήπια” και παρουσιάστηκε στο 1ο, 2ο και 3ο εξάμηνο θεραπείας· η αιτιολογική της συσχέτιση με την κύρια θεραπεία (infliximab) κρίθηκε ως “πιθανή”.
- απόστημα δέρματος “μέτριας” σοβαρότητας, που συνέβη στο 3ο εξάμηνο θεραπείας και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς χωρίς να απαιτηθεί νοσηλεία· η αιτιολογική συσχέτιση με το infliximab κρίθηκε ως “πιθανή”.
- στυτική δυσλειτουργία “μέτριας” βαρύτητας και μείωση της libido επίσης “μέτριας” βαρύτητας, που εμφανίστηκαν στο 3ο εξάμηνο θεραπείας· η αιτιολογική συσχέτιση των δύο παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών με το φάρμακο κρίθηκε ως “δυνατή”.
- θυλακίτιδα κορμού· συνέβη επίσης στο 3ο εξάμηνο θεραπείας, αξιολογήθηκε ως “ήπια” και η αιτιολογική της συσχέτιση κρίθηκε ως “πιθανή”.
- αύξηση σωματικού βάρους· συνέβη στο 2ο έτος θεραπείας, αξιολογήθηκε ως “μέτρια” ανεπιθύμητη ενέργεια και η αιτιολογική της συσχέτιση κρίθηκε ως “αδύνατο να αξιολογηθεί”.

Διαγνώσθηκαν, επίσης, δύο νέες νόσοι:

- λιπώδης διήθηση ήπατος (3ο εξάμηνο θεραπείας)
- αρτηριακή υπέρταση (2ο έτος θεραπείας)·
και οι δύο νέες νόσοι χαρακτηρίστηκαν ως “ήπιες” και η αιτιολογική τους συσχέτιση με την κύρια θεραπεία ως “απίθανη”.

Δεν διενεργήθηκε καμία χειρουργική επέμβαση.

Ο ασθενής ανταποκρίθηκε άριστα στη θεραπεία με infliximab από το 1ο εξάμηνο και σταδιακά τέθηκε σε πλήρη κλινική ύφεση (σύμφωνα με το DAS 28), η οποία

διατηρήθηκε μέχρι και το 2ο έτος θεραπείας (Πίνακας 165). Δεν υπήρχαν καταγεγραμμένα στοιχεία για τη βαρύτητα και την κλινική πορεία της φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας.

Πίνακας 165. Εξέλιξη κλινικών και εργαστηριακών δεικτών στη μονάδα του χρόνου για τον 3ο ασθενή με αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα και infliximab

	Σφαιρική γνώμη ασθενούς (0 – 100 mm)	Εκτίμηση άλγους από τον ασθενή (0 – 100 mm)	Σφαιρική γνώμη εξεταστή (0 – 5)*	Αριθμός αρθρώσεων με οίδημα (από 28 αρθρ)	Αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία (από 28 αρθρ)	ΤΚΕ	CRP	DAS 28	SDAI
1 ^ο follow up (έναρξη infliximab)	78	85	4	2	4	53	91	5,39	112,8
6 μήνες μετά	–	–	2	0	0	2	2	–	–
12 μήνες μετά	20	20	2	0	0	2	1	0,76	7
18 μήνες μετά	10	10	1	0	0	1	2	0,14	5
2 χρόνια μετά	10	10	1	0	0	4	3	1,11	6

* Σφαιρική γνώμη εξεταστή:

- 1 = καμία
- 2 = μικρή
- 3 = μέτρια
- 4 = υψηλή
- 5 = μέγιστη

Ένας ασθενής με εντεροπαθητική αρθρίτιδα υπό θεραπεία με infliximab:

Άνδρας 54 ετών, με εντεροπαθητική αρθρίτιδα από 10 έτη. Εκτός της περιφερικής αρθρίτιδας εμφάνιζε και συμπτωματολογία φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας. Έγινε καταγραφή follow-up μέχρι και το 1ο εξάμηνο θεραπείας.

Ο άρρωστος είχε λάβει στο παρελθόν – χωρίς επιτυχία – 4 DMARDs (μεθοτρεξάτη per os, σουλφασαλαζίνη, αζαθειοπρίνη και μεσαλαζίνη), καθώς και στεροειδή από του στόματος. Δεν είχε λάβει άλλον βιολογικό παράγοντα.

Έγινε έναρξη infliximab στις 24/9/2004 με ένδειξη “Αποτυχία/δυσανεξία σε DMARDs”. Το φάρμακο προστέθηκε σε ήδη υπάρχοντα DMARDs και χορηγήθηκε σε δόση 5 mg/Kg ΒΣ κάθε 8 εβδομάδες (βάρος αρρώστου: 77 Kg). Τα συγχορηγούμενα DMARDs ήταν μεθοτρεξάτη σε δόση 15 mg την εβδομάδα και μεσαλαζίνη σε δόση 3000 mg την ημέρα. Δεν ελάμβανε στεροειδή από του στόματος, ούτε ΜΣΑΦ, αλλά μόνον αναλγητικά. Μέχρι και τους πρώτους 6 μήνες διατηρήθηκε η ίδια αγωγή στην ίδια δοσολογία.

Στο διάστημα αυτό των 6 μηνών καταγράφηκε μία μόνον ανεπιθύμητη ενέργεια: “ήπια” λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού (“κοινό κρυολόγημα”). Η αιτιολογική της συσχέτιση με το infliximab κρίθηκε ως “πιθανή”. Δεν διαγνώσθηκε καμία νέα νόσος και δεν διενεργήθηκε καμία χειρουργική επέμβαση.

Η κλινική πορεία του ασθενούς φάνηκε να έχει “μέτρια ανταπόκριση” σύμφωνα με το δείκτη DAS 28 (Πίνακας 166).

Πίνακας 166. Εξέλιξη κλινικών και εργαστηριακών δεικτών στη μονάδα του χρόνου για τον ασθενή με εντεροπαθητική αρθρίτιδα και infliximab

	Σφαιρική γνώμη ασθενούς (0 – 100 mm)	Εκτίμηση άλγους από τον ασθενή (0 – 100 mm)	Σφαιρική γνώμη εξεταστή (0 – 5)*	Αριθμός αρθρώσεων με οίδημα (από 28 αρθρ)	Αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία (από 28 αρθρ)	TKE	CRP	DAS 28	SDAI
1 ^ο follow up (έναρξη infliximab)	70	70	4	0	11	27	7	5,14	33
6 μήνες μετά	50	50	3	0	5	14	8	3,8	24

* Σφαιρική γνώμη εξεταστή:

- 1 = καμία
- 2 = μικρή
- 3 = μέτρια
- 4 = υψηλή
- 5 = μέγιστη

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων άνοιξε νέους θεραπευτικούς ορίζοντες στην αντιμετώπιση των χρόνιων φλεγμονωδών αρθροπαθειών (ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οροαρνητικών σπονδυλαρθροπαθειών). Τα φάρμακα αυτά εμφανίζονται βιβλιογραφικά να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, στοχεύοντας τόσο στην καταστολή της φλεγμονώδους διαδικασίας όσο και στην καθυστέρηση της δομικής καταστροφής των αρθρώσεων. Καθώς οι βιολογικές θεραπείες αποτελούν πλέον μια καθημερινή πρακτική, γίνεται επιτακτική η ανάγκη για όσο το δυνατόν καλύτερη χρήση τους, κατά συνέπεια καλύτερη γνώση των ενδείξεών τους, των αντενδείξεων, των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και των δυνατοτήτων τους στην αντιμετώπιση της κάθε νόσου.

Σκοπός της παρούσης διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνηθούν η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η επιβίωση των θεραπειών αυτών. Μελετήθηκαν κυρίως τα φάρμακα infliximab, adalimumab και etanercept στις νόσους ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα 8 χρόνια στην περίπτωση της ΡΑ και τα 6 χρόνια για τις διαγνώσεις ΨΑ και ΑΣ.

Στο δείγμα των ασθενών της μελέτης υπερίσχυε το γυναικείο φύλο (άνδρες/γυναίκες: περίπου 40/60%). Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν περίπου 47 έτη και των γυναικών 55 έτη. Το δείγμα των ασθενών με ΑΣ περιελάμβανε ελάχιστες γυναίκες και επομένως τα συμπεράσματα που προέκυψαν για τη συγκεκριμένη νόσο αφορούν ουσιαστικά τον ανδρικό πληθυσμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς και των τριών νοσημάτων είχαν κατά μέσο όρο ενεργό νόσο, όπως αυτό αντικατοπτρίζονταν από τους δείκτες ενεργότητας (DAS 28 ΤΚΕ, DAS 28 CRP, BASDAI), τον αριθμό των ευαίσθητων και οίδηματώδων αρθρώσεων και τους δείκτες οξείας φάσης (ΤΚΕ και CRP) κατά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα.

Σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα:

Από την ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών και από τα τρία νοσήματα ανταποκρίθηκε πολύ καλά στην αγωγή και με τους τρεις αντι-TNFα παράγοντες σύμφωνα με τις παραμέτρους κλινικής εκτίμησης (DAS 28, ACR κ.α.).

Πιο συγκεκριμένα, μελετώντας αρχικά τους ασθενείς με ΡΑ ως σύνολο – ανεξαρτήτως της αγωγής που ελάμβαναν – διαπιστώσαμε μία στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του DAS 28 ΤΚΕ όσο και του DAS 28 CRP εντός του 1^{ου} εξαμήνου, που

διατηρήθηκε – και στους δύο δείκτες – μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (8 έτη μετά την έναρξη). Η βελτίωση του DAS 28 στον πρώτο χρόνο θεραπείας είναι σε συμφωνία με πρόσφατη ελληνική μελέτη βασισμένη στο Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Παραγόντων (361). Η ύφεση, με βάση με το SDAI, ήταν το 1^ο έτος 25,9% και το 2^ο έτος 17,2%, σε απόλυτη συμφωνία με επίσης πρόσφατη μελέτη του Conigliaro P και συνεργατών (362).

Εξετάζοντας τους ασθενείς με RA ξεχωριστά ανά φάρμακο φάνηκε μία επίσης σημαντική βελτίωση και με τις τρεις αγωγές, που διατηρήθηκε μέχρι και το τέλος της μελέτης. Η καλή/μέτρια ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS 28 CRP στους 12 μήνες ήταν 34,5%/63,8% για το infliximab, 42,6%/54,1% για το adalimumab και 60%/40% για το etanercept, ενώ στην 8-ετία ανταποκρίθηκαν όλοι οι ασθενείς. Σε ανάλογη μελέτη του Τμήματός μας (56) η διακύμανση στο χρόνο των τιμών DAS28, TKE και CRP ήταν παρόμοια. Επίσης παρόμοια ήταν και τα ποσοστά ανταπόκρισης με βάση τα ACR 20, 50 και 70 σε όλες τις χρονικές στιγμές του αντίστοιχου χρόνου παρακολούθησης της μελέτης (μέχρι την 7-ετία για το infliximab, την 5-ετία για το adalimumab και την 4-ετία για το etanercept). Τα ποσοστά καλής/μέτριας ανταπόκρισης σύμφωνα με το DAS 28 στο 1^ο έτος ήταν σε εμάς υψηλότερα σε σύγκριση με εκείνα του Ελληνικού Αρχείου Βιολογικών Παραγόντων, όπως και η ύφεση στο 1^ο έτος ήταν σχετικά μεγαλύτερη (57). Παρόμοια με τα δικά μας ήταν τα ευρήματα, σε ότι αφορά την ACR ανταπόκριση στο 1^ο έτος θεραπείας, σε μετα-ανάλυση του Alonso-Ruiz A και συνεργατών (363).

Μια προσπάθεια σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των τριών φαρμάκων – δεδομένης της αναγκαιότητας μεγάλου σχετικά δείγματος ασθενών – θεωρήθηκε μεθοδολογικά εφικτή μόνον στη RA και μόνον για τους πρώτους 18 μήνες αγωγής. Εκεί, φάνηκε με σαφήνεια ότι η βελτίωση που παρατηρήθηκε στο σύνολο των ασθενών ήταν στατιστικά σημαντική και για τις τρεις αγωγές και διατηρήθηκε σταθερή. Όμως, η βελτίωση που παρατηρήθηκε με τη λήψη του etanercept ήταν στατιστικά σημαντική σε έναν μόνο από τους πέντε κλινικούς δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν (DAS28 CRP), σε αντίθεση με τα άλλα δύο φάρμακα που οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε περισσότερους δείκτες (το adalimumab σε όλους [TKE, CRP, DAS28 TKE, DAS28 CRP, SDAI] και το infliximab σε τρεις [DAS28 TKE, DAS28 CRP, SDAI]). Βέβαια, σε ότι αφορά το παραπάνω αποτέλεσμα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το μικρότερο σχετικά πλήθος των ασθενών υπό etanercept (Πίνακες 38, 40, 42, 44 και 46). Για κανέναν από τους 5 δείκτες, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωσή του, μεταξύ των τριών φαρμάκων, στις τρεις χρονικές στιγμές (6-μηνο, έτος και 18 μήνες), δείχνοντας ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι

ισάξια. Συγκριτικά στοιχεία για τα τρία φάρμακα προέρχονται κυρίως από έμμεση σύγκριση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών μελετών. Τρεις τέτοιες μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν υπεροχή κάποιου αντι-TNF έναντι των άλλων (363-365), ενώ μία άλλη έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα του infliximab και του adalimumab έναντι του etanercept σε ότι αφορά την επίτευξη της ACR ανταπόκρισης (366). Σε δύο άλλες συγκριτικές μελέτες (367,368), καθώς και στο Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Παραγόντων (57), δεν φάνηκε κάποια διαφορά στην αποτελεσματικότητα των τριών φαρμάκων.

Μελετώντας τους ασθενείς με ΨΑ ως σύνολο – ανεξαρτήτως αγωγής – διαπιστώσαμε, όπως και στην περίπτωση της ΡΑ, μια στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του δείκτη DAS 28 TKE όσο και του DAS 28 CRP εντός του 1^{ου} εξαμήνου, που διατηρήθηκε – και στους 2 δείκτες – μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (6 έτη μετά την έναρξη). Τα ποσοστά ανταπόκρισης σύμφωνα με το δείκτη PsARC ήταν επίσης υψηλά: 80% στους 12 μήνες και 82,1% στην 6-ετία για το σύνολο των ασθενών.

Διερευνώντας τους ασθενείς με ΨΑ ξεχωριστά ανά αγωγή φάνηκε μία επίσης σημαντική βελτίωση και με τα τρία φάρμακα, που διατηρήθηκε μέχρι και το τέλος της μελέτης. Η ανταπόκριση σύμφωνα με το PsARC στους 12 μήνες ήταν 75,7% για το infliximab, 66,7% για το adalimumab και 93,7% για το etanercept. Τα στοιχεία συμφωνούν με παλαιότερες μελέτες του Τμήματός μας σε ότι αφορά τις τιμές των δεικτών PsARC, DAS28 και CRP από το 1^ο έτος μέχρι και την 5-ετία (234,376,377). Παρόμοια είναι επίσης τα ευρήματα από την υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία (378-380).

Μελετώντας τους ασθενείς με ΑΣ ως σύνολο – ανεξαρτήτως αγωγής – φάνηκε ότι, ήδη από το 1^ο εξάμηνο, το ποσοστό ενεργής νόσου σύμφωνα με το δείκτη BASDAI μειώθηκε από 75,7% στο 22,7%. Σταδιακά, το ποσοστό αυτό μειώνεται περαιτέρω και στα 6 έτη – όπου και το τέλος της παρακολούθησης – μηδενίζεται. Από το πρώτο επίσης εξάμηνο το ποσοστό ανταπόκρισης σύμφωνα με το BASDAI φτάνει το 66,7%, ενώ στην 6-ετία ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς. Αντίστοιχη ήταν η βελτίωση στο χρόνο της CRP. Εξετάζοντας τους ασθενείς με ΑΣ ξεχωριστά ανά φάρμακο φάνηκε μία ανάλογη σημαντική βελτίωση. Παρόμοια είναι τα ευρήματα στην ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία, με σχετικά μεγαλύτερη όμως ανταπόκριση σύμφωνα με το BASDAI στη δική μας μελέτη (149,381-387).

Σε ότι αφορά την ασφάλεια:

Η καταγραφή και μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε με κάθε δυνατό συνδυασμό στα πλήθη των ασθενών: σε ολόκληρο το δείγμα ως σύνολο, στα πλήθη των

ασθενών ανά νόσημα (ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής), ανά βιολογική αγωγή (ανεξαρτήτως νοσήματος) και τέλος ανά νόσημα με κάθε βιολογικό φάρμακο ξεχωριστά.

Στο σύνολο του δείγματος παρατηρήθηκε ότι 83,38% των ασθενών εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η λοίμωξη (59,6% των ασθενών). Οι συχνότερα εμφανιζόμενες λοιμώξεις ήταν κατά φθίνουσα σειρά: λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού/κοινό κρυολόγημα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη γαστρεντερικού, μυκητίαση δέρματος, επιχειλίου έρπης, πνευμονία, έρπητας ζωστήρας, ιγμορίτιδα και φαρυγγίτιδα. Στο συνολικό πληθυσμό οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 17,91% των ασθενών και από αυτές το 42,6% ήταν σοβαρές.

Μελετώντας το συνολικό δείγμα ανά νόσημα – και ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής – φάνηκε ότι οι περισσότερες σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στη ΡΑ, οι περισσότερες συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις και τα περισσότερα συμβάματα κατά την έγχυση/ένεση εκτός των αλλεργιών (κεφαλαλγία, πυρετός κ.α.) παρατηρήθηκαν στην ΨΑ, ενώ τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης/ένεσης εμφανίστηκαν μόνο στη ΡΑ.

Εξετάζοντας το συνολικό δείγμα ανά βιολογική αγωγή – ανεξαρτήτως νοσήματος – φάνηκε ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο infliximab (96,15% των ασθενών) και ακολουθούσε το adalimumab και το etanercept (71,59% και 68,25% αντίστοιχα). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα ήταν η λοίμωξη, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται και πάλι στο infliximab (75%). Τέλος, στον ίδιο βιολογικό παράγοντα εμφανίστηκαν οι περισσότερες συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις και τα περισσότερα συμβάματα κατά την έγχυση εκτός των αλλεργιών. Συμβάματα κατά την ένεση και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης δεν παρατηρήθηκαν καθόλου στο etanercept.

Η μελέτη των ασθενών με ΡΑ ξεχωριστά για τα τρία φάρμακα έδωσε παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα της μελέτης του συνολικού πληθυσμού, που αναφέρθηκε αμέσως πριν. Φάνηκε δηλαδή ότι, τόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά όσο και ειδικότερα οι λοιμώξεις και οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, είναι σημαντικά συχνότερες στο infliximab σε σύγκριση με τα δύο άλλα φάρμακα, τα οποία δεν διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται τόσο από το Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών (57) όσο και από ανάλογη μελέτη του Τμήματός μας (56). Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι ο κίνδυνος για διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερος για το infliximab σε σχέση με το adalimumab ή

το etanercept σε ασθενείς με ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ (369). Στην ίδια ανασκόπηση φάνηκε μεγαλύτερος κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις στη ΡΑ επίσης με το infliximab από ότι με τις άλλες δύο αγωγές. Το τελευταίο βρίσκεται σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα που έδειξαν ότι τα ποσοστά εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων δεν διέφεραν στατιστικά ανάμεσα στα τρία φάρμακα.

Το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης αντισωμάτων κατά του χιμαιρικού μονοκλωνικού αντισώματος infliximab (HACA), σε σχέση με τα δύο άλλα φάρμακα, εξηγεί και το μεγαλύτερο ποσοστό των αλλεργικών αντιδράσεων. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης των λοιμώξεων αποδίδεται σε φαρμακολογικές διαφορές, αφού είναι γνωστό ότι το infliximab έχει εντονότερη δράση έναντι του TNFα.

Ενδιαφέρον συμπέρασμα προέκυψε από τη σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών με infliximab στα τρία νοσήματα (Πίνακες 87, 91 και 95): οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, αλλά και τα άλλα συμβάματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης (πυρετός, κεφαλαλγία κ.α.), παρατηρήθηκαν σε ίσο περίπου ποσοστό στη ΡΑ και την ΨΑ αλλά σε πολύ μικρότερο ποσοστό στην ΑΣ, δείχνοντας ότι το φάρμακο είναι καλύτερα ανεκτό στους ασθενείς αυτούς (συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις σε ΡΑ και ΨΑ: περίπου 40%, ενώ στην ΑΣ: 17,78% · λοιπά συμβάματα κατά την έγχυση σε ΡΑ και ΨΑ: περίπου 10%, ενώ στην ΑΣ: 2,22%). Το παραπάνω εύρημα χρήζει επιβεβαίωσης και περαιτέρω έρευνας.

Στη μελέτη μας η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών έγινε και με τη χρήση των “ασθενο-ετών” δίνοντας παρόμοια με τα παραπάνω αποτελέσματα.

Αξίζει να σημειωθεί η καταγραφή 6 περιστατικών TB λοίμωξης (5 πνευμονικής φυματίωσης και 1 εξωπνευμονικής). Από αυτά 4 εμφανίστηκαν στο infliximab, 2 στο adalimumab – μεταξύ των οποίων και η εξωπνευμονική φυματίωση – και κανένα στο etanercept, δεδομένου βέβαια του μεγαλύτερου πλήθους των ασθενών με infliximab (156 ασθενείς με infliximab, 88 με adalimumab, 63 με etanercept). Το γεγονός ότι εμφανίστηκε Tb λοίμωξη σε ασθενή με αρνητικό αρχικό έλεγχο (mantoux και ακτινογραφία θώρακος) επιτάσσει μεγαλύτερη επαγρύπνηση από τους θεράποντες ιατρούς.

Καταγράφηκαν, ακόμη, 3 κακοήθη λεμφώματα (2 στο infliximab, 1 στο adalimumab), ένα περιστατικό σκλήρυνσης κατά πλάκας (infliximab), ένα περιστατικό οπτικής νευρίτιδας (adalimumab), ένα περιστατικό επιδείνωσης γνωστής καρδιακής ανεπάρκειας (etanercept) και ένα περιστατικό αναζωπύρωσης ηπατίτιδας Β (infliximab). Αξιοσημείωτο είναι ότι η αναζωπύρωση της ηπατίτιδας Β συνέβη παρά το γεγονός ότι η

ασθενής ελάμβανε την ενδεδειγμένη προφυλακτική αντι-ικκή αγωγή από την αρχή της βιολογικής θεραπείας, εύρημα που θα πρέπει να κάνει τους θεράποντες ιατρούς ιδιαίτερα προσεκτικούς στη χορήγηση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη.

Στην παρούσα μελέτη καταδείχτηκε ακόμη ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά, αλλά και ειδικότερα οι περισσότερες λοιμώξεις και συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, συμβαίνουν κατά το 1^ο έτος της βιολογικής θεραπείας, εύρημα για το οποίο συνιστάται ιδιαίτερη επαγρύπνηση των θεραπόντων ιατρών κατά το διάστημα αυτό.

Τέλος, έγινε προσπάθεια να απαντηθεί εάν η εμφάνιση λοιμώξεων και αλλεργικών αντιδράσεων σχετίζεται με κάποιους προδιαθεσικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία κατά την ένταξη, λήψη στεροειδών, λήψη μεθοτρεξάτης, διάρκεια και βαρύτητα νόσου). Σε ότι αφορά τις λοιμώξεις φάνηκε ότι, μόνον στη PA και μόνον στους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab, η λήψη στεροειδών σχετίζεται με σημαντικά συχνότερη εμφάνισή τους. Σε ότι αφορά τις αλλεργικές αντιδράσεις φάνηκε ότι για τους ασθενείς με ΨΑ και ΑΣ – όχι όμως με PA – είναι σημαντικά πιθανότερη η εμφάνισή τους στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Οι συχνότερες αιτίες διακοπής της βιολογικής θεραπείας στο σύνολο του πληθυσμού ήταν η αναποτελεσματικότητα (12,7% επί του αρχικού δείγματος ασθενών) και ακολουθούσαν η συστηματική αλλεργική αντίδραση (11,7%) και η ανεπιθύμητη ενέργεια (9,4%). Οι τρεις παραπάνω αιτίες ήταν και οι συχνότερες για όλους τους συνδυασμούς αγωγής – νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλα τα πλήθη των ασθενών που ελάμβαναν infliximab η συχνότερη αιτία διακοπής ήταν η αλλεργική αντίδραση, ενώ στα άλλα δύο φάρμακα η αναποτελεσματικότητα. Τέλος, στο σύνολο του πληθυσμού, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της βιολογικής θεραπείας ήταν η λοίμωξη από φυματίωση και ακολουθούσαν η πνευμονία και το ψωριασιόμορφο εξάνθημα.

Σχετικά με την επιβίωση των φαρμάκων, δηλαδή με το χρόνο παραμονής στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, εξετάστηκαν οι διαφορές ανάλογα με τη νόσο αλλά και ανάλογα με τον παράγοντα που χορηγήθηκε.

Μελετώντας την επιβίωση της αντι-TNFα αγωγής ανά νόσημα στο σύνολο του πληθυσμού – ανεξαρτήτως του φαρμάκου που χορηγήθηκε – βρέθηκε ένα ποσοστό επιβίωσης της τάξης του 31,8% για τη PA (στο τέλος της 8-ετίας), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την ΨΑ και την ΑΣ ήταν 50% και 60,8% (στο τέλος της 6-ετίας). Από τις καμπύλες επιβίωσης φάνηκε να είναι σχετικά υψηλότερη αυτή των ασθενών με ΑΣ, αλλά η

διαφορά με τα άλλα δύο νοσήματα δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχη μελέτη του Fafá BP και συνεργατών έδειξε σημαντικά υψηλότερη επιβίωση της αντι-TNF αγωγής για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε σύγκριση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (370).

Εξετάζοντας την επιβίωση για τις τρεις βιολογικές αγωγές στο σύνολο των ασθενών – ανεξαρτήτως νοσήματος – βρέθηκε ένα ποσοστό επιβίωσης της τάξης του 36,6% για το infliximab, 39,7% για το adalimumab και 60,5% για το etanercept. Ο χρόνος επιβίωσης ήταν κατά μέσο όρο σημαντικά χαμηλότερος για την περίπτωση του infliximab συγκριτικά με το χρόνο επιβίωσης του adalimumab και του etanercept, μεταξύ των οποίων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Τα ευρήματα των δύο προηγούμενων ενοτήτων συνδυάστηκαν ώστε να εξεταστεί η επιβίωση ανάλογα με την αγωγή για κάθε πάθηση ξεχωριστά. Το υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης καταγράφεται για το etanercept στους ασθενείς με ΑΣ (88,9%), ενώ το χαμηλότερο στους ασθενείς με ΡΑ και infliximab (20%). Ειδικότερα, στη ΡΑ φάνηκε και πάλι ότι η επιβίωση στο infliximab ήταν σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τις δύο άλλες αγωγές, οι οποίες δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους ($p=0,089$). Το παραπάνω επίπεδο σημαντικότητας (p -value) είναι ενδεικτικό μιας τάσης για διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων (καλύτερη επιβίωση του etanercept έναντι του adalimumab), κάτι όμως που δεν επαληθεύεται, πιθανότατα λόγω του μικρότερου σχετικά πλήθους των ασθενών με etanercept. Ο κίνδυνος διακοπής ανά χρονική στιγμή (HR) για τους ασθενείς με infliximab ήταν 4,48 φορές μεγαλύτερος (95% Δ.Ε: 1,69 - 11,9) συγκριτικά με τους ασθενείς με etanercept και 1,92 φορές μεγαλύτερος (95% Δ.Ε: 1,11 - 3,32) συγκριτικά με τους ασθενείς με adalimumab. Σε μελέτη βασισμένη στο Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Παραγόντων (57) η επιβίωση στην 5-ετία για ΡΑ ασθενείς βρέθηκε να είναι για το infliximab 31%, για το adalimumab 43% και για το etanercept 49%. Η δική μας μελέτη έδειξε για την 8-ετία μέτρια χαμηλότερα ποσοστά για τα δύο πρώτα φάρμακα, ενώ για το etanercept το ποσοστό ήταν ελάχιστα υψηλότερο. Και η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει το γεγονός ότι το infliximab σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό απόσυρσης εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε μελέτη του Τμήματός μας σε ΡΑ ασθενείς (56) η επιβίωση στην 7-ετία για το infliximab ήταν αρκετά μεγαλύτερη (κατά 12 ποσοστιαίες μονάδες), για το adalimumab στην 5-ετία ήταν μέτρια υψηλότερη, ενώ για το etanercept στην 4-ετία υψηλότερη κατά 8 ποσοστιαίες μονάδες. Εδώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη επιβίωση μεταξύ των τριών φαρμάκων στην 4-ετία, ούτε μεταξύ του infliximab και του adalimumab στην 5-ετία. Στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται σε όλες σχεδόν τις μελέτες ένα σημαντικά

μεγαλύτερο ποσοστό απόσυρσης για το infliximab συγκριτικά με το adalimumab και το etanercept (371-375). Η προφανής εξήγηση είναι το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης αντισωμάτων κατά του infliximab (HACA) σε σύγκριση με τα άλλα δύο φάρμακα, που οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό αλλεργικών αντιδράσεων και αναποτελεσματικότητας. Μια δεύτερη αιτία είναι η συχνότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο infliximab και ειδικότερα λοιμώξεων, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Τέλος, ένας τρίτος λόγος μεγαλύτερης απόσυρσης από το φάρμακο είναι η ίδια η προτίμηση του ασθενούς στο να συνεχίσει τη θεραπεία του με έναν υποδόριο βιολογικό παράγοντα, ευκολότερο στη χορήγησή του.

Επίσης στη ΡΑ, ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που επιδρούν στο χρόνο επιβίωσης με στατιστική σημαντικότητα βρέθηκαν να είναι το πλήθος των αποτυχημένων DMARDs και η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η επιβίωση σε όσους είχαν αποτυχία σε >3DMARDs και σε όσους δεν ελάμβαναν MTX ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Η εξήγηση είναι και εδώ προφανής, αφού στην πρώτη περίπτωση επρόκειτο για ασθενείς με βαρύτερη γενικά νόσο, ενώ για τη δεύτερη περίπτωση έχει δειχθεί πλέον ότι η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης περιορίζει την παραγωγή αντισωμάτων έναντι των αντι-TNF και κατά συνέπεια αυξάνει την επιβίωση (320-322).

Στην περίπτωση της ΨΑ και της ΑΣ δεν φάνηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των τριών φαρμάκων, ούτε ανεξάρτητοι παράγοντες που να μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στο χρόνο επιβίωσης. Είναι σημαντικό, ωστόσο, να αναφερθεί ότι στην περίπτωση της ΨΑ και της ΑΣ τα ευρήματα σχετικά με το χρόνο επιβίωσης πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη, καθώς εξήχθησαν επί σχετικά μικρού αριθμού ασθενών, ειδικά εκείνα του adalimumab.

Η παραπάνω παρατήρηση – το σχετικά μικρό πλήθος ασθενών με adalimumab στην ΨΑ και την ΑΣ – αποτελεί και τον κύριο περιορισμό της μελέτης μας. Τούτο συνέβη για δύο λόγους. Ο πρώτος είναι ότι κατά την έναρξη της μελέτης το adalimumab μόλις πρόσφατα είχε λάβει ένδειξη για χορήγηση στα δύο αυτά νοσήματα και κατά συνέπεια οι ασθενείς που άρχισαν τότε θεραπεία με το φάρμακο ήταν σχετικά λίγοι. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με υποδόρια βιολογική θεραπεία (adalimumab ή etanercept) προτίμησαν, από κάποια χρονική στιγμή και μετά, να παρακολουθούνται σε ιδιωτικά ιατρεία της πόλης των Ιωαννίνων ή και άλλων πόλεων και επομένως “χάθηκαν” από την παρακολούθηση. Οι παραπάνω άρρωστοι εξαιρέθηκαν από τη στατιστική ανάλυση της επιβίωσης, ώστε να επεξεργαστούμε ένα “καθαρό” δείγμα ασθενών που έφτανε έως την 8-ετία για τη ΡΑ και έως την 6-ετία για την ΨΑ και την ΑΣ. Κατά μία άλλη άποψη, η ίδια

η εξαίρεση των ασθενών αυτών αποτέλεσε περιορισμό της μελέτης. Τέλος, ένας ακόμη περιορισμός ήταν η αδυναμία εκτίμησης της δερματικής προσβολής στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, καθώς υπήρχαν λίγες σχετικά καταγραφές του δείκτη PASI που δεν επέτρεπαν μία αξιόπιστη στατιστική ανάλυση. Από την άλλη μεριά, δεν πρέπει να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι η παρούσα διδακτορική διατριβή αντιπροσωπεύει στην υπάρχουσα βιβλιογραφία μια από τις πιο μακροχρόνιες σειρές παρακολούθησης της αντι-TNF θεραπείας. Επιπρόσθετα, είναι αρκετά εκτενής και αναλυτική κυρίως στην περιγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών των βιολογικών φαρμάκων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την ανασκόπηση της σχετικής με τους βιολογικούς παράγοντες βιβλιογραφίας προκύπτουν τα ακόλουθα:

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η χορήγηση των βιολογικών παραγόντων στις χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες πρέπει να γίνεται με συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής ασθενών που βασίζονται στις ισχύουσες οδηγίες και την εμπειρία και κρίση του θεράποντος ιατρού (βλέπε κεφ. 1.2 και 2 Τμήματος Β Γενικού Μέρους). Σημαντική βοήθεια για την ακριβή εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου προσφέρουν οι δείκτες κλινικής ανταπόκρισης, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι: ο δείκτης DAS 28 για τη ΡΑ, ο PsARC για την ΨΑ και ο BASDAI για τη ΑΣ.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

- Σημαντική ενεργός λοίμωξη (μέχρι και την πλήρη θεραπεία της). Σε γνωστό ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων η έναρξη της βιολογικής αγωγής θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή.
- Διάγνωση ή θεραπεία αιματολογικής κακοήθειας ή νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου εντός της τελευταίας 5-ετίας, εκτός του βασικοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος (εξαίρεση αποτελεί το rituximab).
- Ιστορικό Σκλήρυνσης κατά πλάκας, Οπτικής νευρίτιδας ή άλλου απομυελινωτικού νοσήματος (εξαίρεση αποτελεί το rituximab).
- Μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 50% (δεν αναφέρεται ως αντένδειξη για το abatacept και το tocilizumab).
- Ιστορικό υπερευαισθησίας στη συγκεκριμένη δραστική ουσία ή τα έκδοχα κάθε βιολογικού φαρμάκου.
- Εγκυμοσύνη και θηλασμός.

- Πολύ πρόσφατος εμβολιασμός με ζώντες ιούς ή μικρόβια. Το διάστημα μεταξύ τέτοιων εμβολιασμών και της έναρξης βιολογικής θεραπείας πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες οδηγίες του κάθε εμβολίου σχετικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.
- Επιπλέον αντενδείξεις ειδικά για τους αντι-TNFα:
 - Δύναται να χορηγηθούν σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C (με την κατάλληλη προφυλακτική αντι-ική αγωγή όπου απαιτείται), όχι όμως σε αυτούς με προχωρημένη ηπατική ίνωση/κίρρωση (Child – Pugh σταδίου Β ή C).
 - Δύναται να χορηγηθούν μόνον σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με HIV λοίμωξη (χωρίς προχωρημένη νόσο, χωρίς χαμηλό αριθμό CD4 κυττάρων και με χαμηλό ιικό φορτίο). Ειδικά ο αριθμός των CD4 κυττάρων μπορεί να είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης για την επιλογή των ασθενών που δύνανται να λάβουν αντι-TNF θεραπεία.
- Επιπλέον αντενδείξεις ειδικά για το rituximab:
 - Αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοκαταστολή.
 - Επίσης, σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου IV κατά NYHA) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη, καρδιακή νόσο.
- Επιπλέον αντενδείξεις ειδικά για το anakinra:
 - Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLcr < 30/λεπτό).
 - Να μη γίνεται έναρξη σε ασθενείς με ουδετεροπενία (απόλυτο αριθμό ουδετεροφύλων < $1,5 \times 10^9/l$).
- Επιπλέον αντενδείξεις ειδικά για το tocilizumab:
 - Σε ασθενείς με αρχική τιμή AST ή ALT > 5 επί της φυσιολογικής τιμής δεν συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου, ενώ σε τιμές AST ή ALT > 1,5 επί των φυσιολογικών τιμών η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή.
 - Σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετεροφύλων < $2 \times 10^9/l$ δεν συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου.

- Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ δεν πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, ενώ σε αυτούς με αριθμό αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ η έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνεται με προσοχή.

ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΡΟ ΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση
 - λήψη σχετικού ιστορικού
 - ακτινογραφία θώρακος face και profil
 - δερμοαντίδραση mantoux
 - τεχνική IGRA (κατά την κρίση του ειδικού)
- Αποκλεισμός σημαντικής ενεργού λοίμωξης (ιογενούς, βακτηριακής, συστηματικής μυκητιασικής, με ενδοκυττάριο μικροοργανισμό κ.α.)
- Διενέργεια γενικών εξετάσεων αίματος και ούρων
 - γενική εξέταση αίματος
 - βιοχημικές εξετάσεις
 - γενική εξέταση ούρων
- Εξέταση για ιογενείς ηπατίτιδες
 - HBsAg, anti-Hbc ολικό, IgG και IgM, anti-Hbs
 - HCV
- Αποκλεισμός προχωρημένης ηπατικής ίνωσης/κίρρωσης (Child – Pugh σταδίου B ή C)
- Εξέταση για HIV λοίμωξη
- Λήψη ιστορικού για Έρπητα Ζωστήρα
- Λήψη ιστορικού αιματολογικής κακοήθειας ή νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου και έλεγχος για νεοπλασία, σύμφωνα με τις οδηγίες για το φύλο και την ηλικία που ισχύουν και στο γενικό πληθυσμό
- Αποκλεισμός καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου III και IV κατά NYHA
 - U/S και Triplex καρδιάς
- Αποκλεισμός απομυελινωτικού νοσήματος
 - λήψη σχετικού ιστορικού
 - MRI εγκεφάλου (κατά την κρίση του ειδικού)
- Αποκλεισμός εγκυμοσύνης

- test κηήσεως
- Διενέργεια ανοσολογικού ελέγχου
 - ANA
 - anti-dsDNA
 - αντισώματα κατά καρδιολιπίνης
- Λήψη ιστορικού αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα ή άλλα αλλεργιογόνα
- Εκτέλεση αναγκαίων εμβολιασμών (δύο εβδομάδες τουλάχιστον πριν τη έναρξη του βιολογικού παράγοντα)
 - εμβολιασμός κατά της γρίπης
 - εμβολιασμός κατά του πνευμονιοκόκκου
 - επιπλέον – ειδικά για τους ασθενείς με RA – συνιστάται να γίνονται πρίν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα: εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β, κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και κατά του έρπητα ζωστήρα. Ο εμβολιασμός κατά του έρπητα ζωστήρα δεν πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντι-TNF ή άλλο βιολογικό παράγοντα (εμβόλιο με ζωντανό ιό)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ*

- Η παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να γίνεται τουλάχιστον κάθε 3 μήνες (κλινική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος).
- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την αντιμετώπιση τυχόν αλλεργικών αντιδράσεων κυρίως για τα ενδοφλέβια βιολογικά φάρμακα (infliximab, rituximab, abatacept, tocilizumab). Προτείνεται η στενή παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια των εγχύσεων από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων. Πρέπει πάντοτε να υπάρχουν μέσα ανάνηψης άμεσα διαθέσιμα.
- Οι ασθενείς με θετική mantoux (≥ 5 mm) (ή διάγνωση λανθάνουσας φυματίωσης με άλλα διαγνωστικά μέσα, πχ. τεχνική IGRA) πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη για φυματίωση, η οποία πρέπει να αρχίζει ένα μήνα πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα. Φάρμακο εκλογής είναι η ισονιαζίδη (300mg/ημέρα επί 9 μήνες). Σε εμφάνιση φαρμακευτικής ηπατίτιδας η χημειοπροφύλαξη συνεχίζεται με ριφαμπικίνη (600mg/ημέρα επί 4 μήνες).

* Βλέπε και Κεφ. 1.3 και 2 Τμήματος Β Γενικού Μέρους

- Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη (HBsAg(+)) πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αντι-ική αγωγή, η οποία θα πρέπει να αρχίζει 2 εβδομάδες πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από τυχόν διακοπή του. Προτιμώνται σήμερα νεότερα αντι-ικά φάρμακα: εντεκαβίρη, τενοφοβίρη κ.α.

Για ασθενείς με ενδείξεις παλαιάς λοίμωξης (HBsAg (-), anti-Hbc IgG (+), anti-Hbs (±)) η χορήγηση προφύλαξης πρέπει να εξατομικεύεται (μέτρηση HBV DNA, γνώμη ειδικού ηπατολόγου).

Όλοι οι παραπάνω ασθενείς (με ενεργό ή παλαιά HBV λοίμωξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν αναζωπύρωση της λοίμωξης: έλεγχος τρανσαμινασών κάθε 3 μήνες και HBV DNA κάθε 6 μήνες. Επισημαίνεται ότι, σε περίπτωση αναζωπύρωσης, η αύξηση των τρανσαμινασών, με ή χωρίς κλινική ηπατίτιδα, έπεται των ιολογικών και ορολογικών δεικτών.

- Σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη δεν συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής αντι-ικής αγωγής· απαιτείται όμως στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.
- Για τους ασθενείς με γνωστό ιστορικό έρπητα ζωστήρα είναι σήμερα υπό σκέψη η χορήγηση συστηματικής προφυλακτικής αγωγής.
- Οι προσεκτικά επιλεγμένοι άρρωστοι με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν αντι-TNFα αγωγή πρέπει να βρίσκονται υπό στενή κλινικοεργαστηριακή παρακολούθηση. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν κυρίως για την εμφάνιση λοιμώξεων.
- Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν βιολογική αγωγή πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση οποιασδήποτε σοβαρής λοίμωξης. Σε κάθε σημαντική λοίμωξη ο βιολογικός παράγοντας πρέπει να διακόπτεται μέχρι την πλήρη αποθεραπεία της. Ιδιαίτερη επαγρύπνηση απαιτείται για την εμφάνιση φυματίωσης (ακόμη και σε ασθενείς με αρνητικό αρχικό έλεγχο), κυρίως δε, για την υποψία εξωπνευμονικών ή άτυπων μορφών TB λοίμωξης με αμβλυχρή συμπτωματολογία (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, πυρετός κ.α.). Με την παραπάνω υποψία πρέπει να διενεργείται άμεσα ο αναγκαίος έλεγχος (ακτινογραφία θώρακος και επί ενδείξεων: καλλιέργεια πτυέλων, CT πνεύμονα κ.α.).
- Πριν από προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις μέσης και υψηλής βαρύτητας προτείνεται η διακοπή του βιολογικού παράγοντα για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 1 έως 2 θεραπευτικών κύκλων, ανάλογα με τη σοβαρότητα της

επέμβασης (πχ. για το etanercept 1 έως 2 εβδομάδες, για το adalimumab 2 έως 4 εβδομάδες κ.ο.κ.). Η βιολογική θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίσει έως ότου η εξωτερική επούλωση του χειρουργικού τραύματος γίνει πλήρης.

- Η βιολογική αγωγή πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης – ή και υποψίας – νεοπλασίας (πρώτη εκδήλωση ή υποτροπή).
- Σε υποψία απομυελινωτικού νοσήματος (αιμωδίες άκρων, διπλωπία κ.α.) η βιολογική αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διενεργείται ο απαραίτητος έλεγχος (MRI εγκεφάλου κ.α.).
- Στην περίπτωση εμφάνισης συνδρόμου που ομοιάζει με ΣΕΛ επιβάλλεται η διακοπή του βιολογικού παράγοντα, ενώ δεν συνιστάται διακοπή της αγωγής μόνο με την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων (ANA, anti-ds DNA, αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης).
- Κάθε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας που βρίσκεται υπό αγωγή με βιολογικό παράγοντα πρέπει να χρησιμοποιεί επαρκή αντισύλληψη και, σε επιθυμία τεκνοποίησης, να διακόπτει το φάρμακο (με συνέχιση της αντισύλληψης) για όσο χρόνο αναφέρεται στο SPC του κάθε προϊόντος.

Οι βιολογικοί παράγοντες δεν επιτρέπεται να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που πρόκειται να λάβουν αντι-TNFα, η επιλογή του φαρμάκου να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη το βαθμό διέλευσής του από τον πλακούντα. Έτσι, προτείνονται κατά σειρά ασφάλειας: 1^ο το certolizumab (ως παράγοντας στον οποίο απουσιάζει το fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης), 2^ο το etanercept (ως πρωτεΐνη σύντηξης) και 3^{οι} οι λοιποί αντι-TNF: adalimumab, golimumab και infliximab (ως πλήρη μονοκλωνικά αντισώματα).

Ο βιολογικός παράγοντας που απαιτεί το μικρότερο χρόνο διακοπής σε επιθυμία τεκνοποίησης είναι το anakinra. Θεωρείται ασφαλής η διακοπή του από την ασθενή για 2 μόνον ημέρες, δεδομένου ότι ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι 4 έως 6 ώρες και, σε πενταπλάσιο χρόνο, δηλαδή 30 ώρες, δεν ανιχνεύονται επίπεδά του στο πλάσμα. Ιδιαίτερη προσοχή βέβαια για την εκτίμηση του παραπάνω χρόνου απαιτείται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, όπου η αποβολή του φαρμάκου είναι ελαττωμένη, καθώς ο νεφρός αποτελεί το κύριο όργανο αποβολής του.

- Για τους ασθενείς που βρίσκονται υπό βιολογική θεραπεία οι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται αμέσως πριν την επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση του φαρμάκου

και να αναβάλλεται η χορήγηση αυτή για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2-4 εβδομάδων προκειμένου να επιτευχθεί ικανοποιητική ανοσοποίηση. Εάν η αναβολή του βιολογικού φαρμάκου δεν είναι δυνατή, οι εμβολιασμοί μπορούν να γίνονται στη μέση του μεσοδιαστήματος των εγχύσεων/ενέσεων. Ο αντιγριπικός εμβολιασμός πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο (φθινόπωρο) ενώ ο αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός να επαναλαμβάνεται ανάλογα με τις οδηγίες του κάθε εμβολίου.

Οι εμβολιασμοί με ζώντες εξασθετισμένους μικροοργανισμούς και ιούς δεν επιτρέπονται κατά τη διάρκεια θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες.

Οι παραπάνω εμβολιασμοί δεν επιτρέπονται επίσης για τα βρέφη που έχουν εκτεθεί σε βιολογικούς παράγοντες εντός της μήτρας κατά τη διάρκεια της κύησης. Η αποφυγή του εμβολιασμού σε αυτή την περίπτωση γίνεται για χρονικό διάστημα που αναφέρεται στο SPC του κάθε φαρμάκου.

- Προτείνεται η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης, αφού έχει δειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα των αντισωμάτων κατά των βιολογικών παραγόντων (HACA κ.α.).
- Η αποτελεσματικότητα των βιολογικών φαρμάκων πρέπει να κρίνεται από τον θεράποντα ιατρό και, εάν μέσα σε χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών από την έναρξή τους δεν φανεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση, θα πρέπει να συζητείται το ενδεχόμενο διακοπής ή αλλαγής του βιολογικού παράγοντα σε άλλον βιολογικό παράγοντα.
- Επιπλέον συστάσεις ειδικά για το rituximab:
 - Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα που υποδηλώνουν προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, τα οποία ο ασθενής πιθανόν να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι σύντροφοι ή συγγενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά, αφού και εκείνοι μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα που ο ασθενής να μην αντιλαμβάνεται. Εάν υπάρξει υπόνοια PML (progressive multifocal leukoencephalopathy) θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα η περαιτέρω χορήγηση του φαρμάκου μέχρι να αποκλειστεί η PML με τον κατάλληλο έλεγχο (νευρολογική εκτίμηση και επί ενδείξεων περαιτέρω εξετάσεις, όπως η MRI [κατά προτίμηση με αντίθεση] και η εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για DNA του ιού John Cunningham virus). Εάν διαγνωστεί PML το rituximab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

- Στους ασθενείς υπό rituximab, λόγω του ότι παρατηρήθηκαν συχνότερες και βαρύτερες περιπτώσεις ενεργοποίησης HBV λοίμωξης (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα), πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντι-ική αγωγή και στην περίπτωση της παλαιάς HBV λοίμωξης (HBsAg(-), anti-HBc(+)), πάντοτε βέβαια με την εκτίμηση και τη γνώμη ειδικού ηπατολόγου. Η προφυλακτική θεραπεία πρέπει να ξεκινά ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη του φαρμάκου και να συνεχίζεται για 12 μήνες μετά τη διακοπή του.
- Οι χειρουργικές επεμβάσεις μέσης και υψηλής βαρύτητας πρέπει να γίνονται προγραμματισμένα, όταν τα B-κύτταρα έχουν επιστρέψει στην κυκλοφορία σε φυσιολογικό αριθμό. Σε μη προγραμματισμένες επεμβάσεις, όταν αυτές πρόκειται να γίνουν μέσα σε 100 ημέρες από τη λήψη του rituximab (δηλαδή πέντε φορές ο χρόνος ημιζωής του), πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και, εάν είναι χαμηλά, αντικατάστασή τους με ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης.
- Στους αρρώστους υπό rituximab, λόγω της εξάλειψης των B λεμφοκυττάρων, η καταστολή της ανοσολογικής απάντησης στους εμβολιασμούς είναι σαφώς μεγαλύτερη. Επομένως, οι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του rituximab και να προγραμματίζεται η επόμενη δόση του φαρμάκου 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, ώστε να δοθεί ο χρόνος για την επίτευξη αποτελεσματικής ανοσοποίησης.
- Ασθενείς υπό rituximab και ιστορικό καρδιακής νόσου πρέπει να παρακολουθούνται στενά (έχουν παρατηρηθεί στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες όπως κολπικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου).
- Επιπλέον συστάσεις ειδικά για το abatacept:
 - Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ειδικά στους ασθενείς με γνωστό ιστορικό ΧΑΠ.
 - Οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι την ημέρα της ένεσης του abatacept είναι πιθανό να προκύψουν ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος με τη χρήση κάποιων συσκευών μέτρησης που χρησιμοποιούν ταινίες ελέγχου με glucose dehydrogenase pyrrroloquinolinequinone (GDH-PQQ). Πρέπει να προτιμώνται μέθοδοι μέτρησης της γλυκόζης αίματος που βασίζονται στο glucose dehydrogenase

nicotine adenine dinucleotide (GDH-NAD), την οξειδάση της γλυκόζης, ή μέθοδοι με βάση την εξοκινάση της γλυκόζης.

- Επιπλέον συστάσεις ειδικά για το anakinra:
 - Απαιτείται προσοχή σε ουδετεροπενία. Συνιστάται να προσδιορίζεται ο αριθμός των ουδετεροφίλων πριν από την έναρξη της θεραπείας, καθώς και κατά τη διάρκεια της λήψης του φαρμάκου σε μηνιαία βάση κατά τους 6 πρώτους μήνες και εφεξής ανά τρίμηνο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία πρέπει να παρακολουθείται στενά ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων και να διακόπτεται η αγωγή όταν κρίνεται αναγκαίο.
- Επιπλέον συστάσεις ειδικά για το tocilizumab:
 - Συνιστάται ιδιαίτερη επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης, δεδομένου ότι τα σημεία και συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα λόγω καταστολής της αντίδρασης οξείας φάσης. Θα πρέπει δηλαδή να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση του φαρμάκου στη CRP (ελαττωμένη παραγωγή CRP), στα ουδετερόφιλα και στα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης.
 - Απαιτείται προσοχή στην αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ιδιαίτερα όταν συγχρησιάζεται με μεθοτρεξάτη. Τα επίπεδα των τρανσαμινασών (AST, ALT) πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Σε αυξήσεις της AST ή ALT πάνω από 3 έως 5 επί της φυσιολογικής τιμής, που έχουν επιβεβαιωθεί από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, η αγωγή με tocilizumab πρέπει να διακόπτεται.
 - Απαιτείται προσοχή σε ουδετεροπενία και/ή θρομβοπενία. Τα ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια πρέπει να ελέγχονται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων χαμηλότερο από $0,5 \times 10^9/l$ ή σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $50 \times 10^3/\mu l$.
 - Απαιτείται προσοχή στην αύξηση των λιπιδαιμικών παραγόντων. Η αξιολόγηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με tocilizumab. Όταν κρίνεται αναγκαίο να χορηγούνται αντιλιπιδαιμικά φάρμακα.

- Επιπλέον συστάσεις ειδικά για το ustekinumab:
 - Απαιτείται προσοχή στην εμφάνιση σοβαρών δερματοπαθειών και ειδικά στην αποφολιδωτική δερματίτιδα.

Τα κυριότερα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι τα ακόλουθα:

I. Σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα:

- 1) Και οι τρεις βιολογικοί παράγοντες που μελετήθηκαν (infliximab, adalimumab και etanercept) φάνηκε να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί και για τα τρία νοσήματα (ΡΑ, ΨΑ, και ΑΣ). Σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών, η βελτίωση επήλθε από το πρώτο 6-μηνο της θεραπείας και διατηρήθηκε έως και το τέλος της παρακολούθησης (8 έτη για τη ΡΑ, 6 έτη για την ΨΑ και την ΑΣ).
- 2) Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των τριών φαρμάκων, που έγινε στους ασθενείς με ΡΑ για το πρώτο 18-μηνο θεραπείας, δεν έδειξε υπεροχή κάποιου αντι-TNF έναντι των άλλων.

II. Σε ότι αφορά την ασφάλεια:

- 1) Και τα τρία φάρμακα επέδειξαν ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.
- 2) Η συχνότερα παρατηρούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και στα τρία νοσήματα – και με τις τρεις βιολογικές αγωγές – ήταν η λοίμωξη. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες λοιμώξεις ήταν κατά φθίνουσα σειρά: λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού/κοινό κρυολόγημα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη γαστρεντερικού, μυκητίαση δέρματος, επιχείλιος έρπης, πνευμονία, έρπητας ζωστήρας, ιγμορίτιδα και φαρυγγίτιδα.
- 3) Μελετώντας το συνολικό δείγμα ανά νόσημα – και ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής – φάνηκε ότι οι περισσότερες σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στη ΡΑ, οι περισσότερες συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις και τα περισσότερα συμβάματα κατά την έγχυση/ένεση εκτός των αλλεργιών (κεφαλαλγία, πυρετός κ.α.) παρατηρήθηκαν στην ΨΑ, ενώ τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης/ένεσης εμφανίστηκαν μόνο στη ΡΑ.

- 4) Εξετάζοντας το συνολικό δείγμα ανά βιολογική αγωγή – και ανεξαρτήτως νοσήματος – φάνηκε ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά εμφανίστηκαν στο infliximab και ακολουθούσαν με φθίνουσα σειρά το adalimumab και το etanercept. Επίσης στο infliximab καταγράφηκαν οι περισσότερες λοιμώξεις, οι περισσότερες συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις και τα περισσότερα – εκτός των αλλεργιών – συμβάματα κατά την έγχυση.
- 5) Ομοίως, η μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών με ΡΑ, ξεχωριστά για τα τρία φάρμακα, έδειξε ότι, τόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά όσο και ειδικότερα οι λοιμώξεις και οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, ήταν σημαντικά συχνότερες στο infliximab σε σύγκριση με τα δύο άλλα φάρμακα, τα οποία δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους. Όμως, για τα ποσοστά εμφάνισης των σοβαρών λοιμώξεων δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα τρία φάρμακα.
- 6) Το infliximab, σε ότι αφορά την εμφάνιση συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων και άλλων συμβαμάτων κατά την έγχυση (εκτός των αλλεργιών), φάνηκε να είναι πολύ καλύτερα ανεκτό στους ασθενείς με ΑΣ συγκριτικά με τους ασθενείς με ΡΑ και ΨΑ.
- 7) Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται από τους θεράποντες ιατρούς στην παρακολούθηση ασθενών με χρόνια ΗΒV λοίμωξη υπό βιολογική θεραπεία, δεδομένου ότι, στη μελέτη μας, ασθενής παρουσίασε αναζωπύρωση της ηπατίτιδας, παρά το γεγονός ότι ελάμβανε αντι-ική προφύλαξη από την αρχή της βιολογικής αγωγής.
- 8) Ιδιαίτερη προσοχή, επίσης, πρέπει να δίδεται στην έγκαιρη αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων Τb λοίμωξης. Η λοίμωξη είναι δυνατόν να συμβεί – όπως στην παρούσα μελέτη – ακόμη και σε ασθενείς με αρνητικό αρχικό έλεγχο (mantoux και ακτινογραφία θώρακος).
- 9) Τόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά, όσο και ειδικότερα οι λοιμώξεις και οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, παρουσιάστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα κατά το πρώτο έτος της βιολογικής θεραπείας, κάτι που επιβάλλει μεγαλύτερη επαγρύπνηση των θεραπόντων ιατρών κατά το διάστημα αυτό.

- 10)** Από τις ανάλογες συσχετίσεις, προέκυψε ότι η λήψη στεροειδών σχετίζεται με σημαντικά συχνότερη εμφάνιση λοιμώξεων, μόνον όμως για τους ασθενείς με ΡΑ και μόνον σε εκείνους υπό infliximab.
- 11)** Τέλος, βρέθηκε ότι η εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων είναι σημαντικά πιθανότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, μόνον όμως για τους ασθενείς με ΨΑ και ΑΣ και όχι για εκείνους με ΡΑ.

III. Σε ότι αφορά την επιβίωση:

- 1)** Η μελέτη επιβίωσης της αντι-TNFα αγωγής στο σύνολο του πληθυσμού – ανεξαρτήτως του φαρμάκου που χορηγήθηκε – έδειξε σχετικά υψηλότερη επιβίωση στους ασθενείς με ΑΣ, αλλά η διαφορά με τα άλλα δύο νοσήματα (ΡΑ και ΨΑ) δεν ήταν στατιστικά σημαντική.
- 2)** Η μελέτη των τριών βιολογικών φαρμάκων στο σύνολο των ασθενών – ανεξαρτήτως νοσήματος – έδειξε ότι ο χρόνος επιβίωσης ήταν κατά μέσο όρο σημαντικά χαμηλότερος στην περίπτωση του infliximab, συγκριτικά με τα άλλα δύο φάρμακα, μεταξύ των οποίων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά.
- 3)** Στους ασθενείς με ΡΑ, φάνηκε και πάλι ότι η επιβίωση στο infliximab ήταν σημαντικά χαμηλότερη, συγκριτικά με τις δύο άλλες αγωγές, οι οποίες δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους.
- 4)** Στους ασθενείς με ΡΑ, ως προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση της αντι-TNF αγωγής, βρέθηκαν να είναι η αποτυχία σε περισσότερα από 3 DMARDs και η μη συγχορήγηση μεθοτρεξάτης.
- 5)** Στην περίπτωση της ΨΑ και της ΑΣ, δεν φάνηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των τριών φαρμάκων, ούτε ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που να μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στο χρόνο επιβίωσης.

IV. Σε ότι αφορά τους λόγους διακοπής:

- 1)** Για τους ασθενείς υπό infliximab, η συχνότερη αιτία διακοπής ήταν η αλλεργική αντίδραση, ενώ για τα άλλα δύο φάρμακα η αναποτελεσματικότητα.

- 2) Τέλος, στο σύνολο του πληθυσμού, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της βιολογικής αγωγής ήταν η λοίμωξη από φυματίωση και ακολουθούσαν με φθίνουσα σειρά η πνευμονία και το ψωριασιόμορφο εξάνθημα.

Από τη μελέτη του μικρού, διαθέσιμου αριθμού ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό rituximab και abatacept, και του επίσης μικρού αριθμού ασθενών με εντεροπαθητική και αδιαφοροποίητη οροαρνητική αρθρίτιδα υπό infliximab, είναι προφανές ότι – πέραν της περιγραφικής αναφοράς τους – δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι βιολογικές θεραπείες άνοιξαν νέους θεραπευτικούς ορίζοντες στην αντιμετώπιση των χρονίων φλεγμονωδών αρθροπαθειών. Έχει φανεί ότι τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά τόσο στις ανθεκτικές μορφές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας όσο και στις οροαρνητικές σπονδυλαρθροπάθειες, επιτυγχάνοντας σημαντική κλινική βελτίωση αλλά και αναστολή της εξέλιξης των ακτινολογικών βλαβών.

Σκοπός της παρούσης διατριβής ήταν να διερευνηθούν η **μακροχρόνια αποτελεσματικότητα**, η **ασφάλεια** (τοξικότητα), ο χρόνος παραμονής (**επιβίωση**), καθώς και οι **λόγοι διακοπής** της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες στις χρόνιες φλεγμονώδεις αρθροπάθειες.

Για τις ανάγκες αυτής της διερεύνησης, μελετήθηκαν ιατρικοί φάκελοι ασθενών, διαγνωσμένων με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ), οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με τους αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες infliximab, adalimumab και etanercept και παρακολούθηθηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία και τη Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 16 ετών, από τον Οκτώβριο του 1999 έως και το Νοέμβριο του 2015.

Τα δεδομένα σχετικά με τις παραμέτρους εκτίμησης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας συλλέγονταν σε καθορισμένα χρονικά σημεία: κατά την έναρξη της μελέτης, κάθε 6 μήνες κατά τα δύο πρώτα έτη παρακολούθησης και εν συνεχεία κάθε έτος, μέχρι τη συμπλήρωση μιας χρονικής περιόδου 8 ετών για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και 6 ετών για τις σπονδυλαρθροπάθειες (ΨΑ και ΑΣ).

Ειδικότερα, κατά την ένταξη στη μελέτη καταγράφονταν στοιχεία σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο, κ.α.) και σχετικά με το χαρακτήρα και τη βαρύτητα της νόσου (διάρκεια νόσου, λιγότερο ή περισσότερο καταστροφική νόσος, ύπαρξη ή μη συμπτωματολογίας φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας, ύπαρξη ή μη θετικού RF, τυχόν προηγηθείσα θεραπεία με άλλο βιολογικό παράγοντα ή DMARDs κ.α.). Σε κάθε εκτίμηση του ασθενούς (ανά 6-μηνο ή έτος) καταγράφονταν η δοσολογία των φαρμάκων, παράμετροι κλινικής και εργαστηριακής εκτίμησης (αριθμός ευαίσθητων και οίδηματων αρθρώσεων, ΤΚΕ, CRP κ.α.), καθώς και ειδικοί δείκτες κλινικής ανταπόκρισης, διαφορετικοί για την κάθε νόσο (DAS 28 ΤΚΕ, DAS 28 CRP, SDAI,

ACR 20, 50 και 70 και HAQ για τη PA· DAS 28 TKE, DAS 28 CRP, SDAI, τροποποιημένο ACR 20, 50 και 70, PsARC και PASI για την ΨΑ· BASDAI, BASFI και ASAS για την ΑΣ). Καταγράφονταν ακόμη οι ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων) και άλλα συμβλήματα που πιθανώς σχετιζόνταν αιτιολογικά με τη βιολογική θεραπεία, οι διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων, οι νέες νόσοι που εμφανίζονταν, οι χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργούνταν κατά τη διάρκεια της βιολογικής αγωγής και η τυχόν διακοπή ή αλλαγή του βιολογικού παράγοντα σε άλλον βιολογικό παράγοντα, καθώς και οι λόγοι διακοπής ή αλλαγής.

Κύριος τελικός στόχος της μελέτης για τους ασθενείς με PA ήταν ο υπολογισμός του ποσοστού των ασθενών που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με το δείκτη ενεργότητας DAS 28, για την ΨΑ αντίστοιχα με το δείκτη PsARC και για την ΑΣ με το δείκτη BASDAI.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι και οι τρεις βιολογικοί παράγοντες που μελετήθηκαν (infliximab, adalimumab και etanercept) φάνηκε να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί και στα τρία νοσήματα (PA, ΨΑ και ΑΣ).

Πιο συγκεκριμένα, μελετώντας αρχικά τους ασθενείς με PA ως σύνολο – ανεξαρτήτως της βιολογικής αγωγής που ελάμβαναν – διαπιστώθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του DAS 28 TKE όσο και του DAS 28 CRP εντός του 1^{ου} εξαμήνου, που διατηρήθηκε – και στους δύο δείκτες – μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (8 έτη μετά την έναρξη). Μελετώντας τους ασθενείς με PA ξεχωριστά ανά φάρμακο φάνηκε μία επίσης πολύ καλή ανταπόκριση και στις τρεις αγωγές, που διατηρήθηκε σε μεγάλο βαθμό μέχρι και το τέλος της μελέτης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης σύμφωνα με το ACR 20 στους 12 μήνες ήταν για το infliximab 63%, για το adalimumab 72% και για το etanercept 61,5%. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην 8-ετία ήταν 17,8%, 32,4% και 65,4%. Η καλή/μέτρια ανταπόκριση σύμφωνα με το DAS28 CRP στους 12 μήνες ήταν για το infliximab 34,5%/63,8%, για το adalimumab 42,6%/54,1% και για το etanercept 60,0%/40,0%. Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των τριών φαρμάκων, που έγινε στους ασθενείς με PA για το πρώτο 18-μηνο θεραπείας, δεν έδειξε υπεροχή κάποιου αντι-TNF έναντι των άλλων.

Εξετάζοντας τους ασθενείς με ΨΑ ως σύνολο – ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής – διαπιστώσαμε, όπως και στην περίπτωση της PA, μια στατιστικά σημαντική μείωση τόσο του δείκτη DAS 28 TKE όσο και του DAS 28 CRP εντός του 1^{ου} εξαμήνου, που διατηρήθηκε – και στους 2 δείκτες – μέχρι και το τέλος της παρακολούθησης (6 έτη μετά την έναρξη). Μελετώντας τους ασθενείς με ΨΑ ξεχωριστά ανά αγωγή φάνηκε μία πολύ καλή ανταπόκριση και στα τρία φάρμακα, που διατηρήθηκε σε μεγάλο βαθμό μέχρι και το τέλος

της μελέτης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια ACR 20 ήταν στους 12 μήνες: για το infliximab 73%, για το adalimumab 71,4% και για το etanercept 88,9%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την 8-ετία ήταν 45,9%, 28,6% και 16,7%. Ανάλογη ήταν η ανταπόκριση στους 12 μήνες σύμφωνα με το PsARC: 75,7%, 66,7% και 93,7% αντίστοιχα.

Μελετώντας τους ασθενείς με ΑΣ ως σύνολο – ανεξαρτήτως βιολογικής αγωγής – φάνηκε ότι, ήδη από το 1^ο εξάμηνο, το ποσοστό ενεργής νόσου σύμφωνα με το δείκτη BASDAI μειώθηκε από 75,7% στο 22,7%. Σταδιακά, το ποσοστό αυτό μειώθηκε περαιτέρω και στα 6 έτη – όπου και το τέλος της παρακολούθησης – μηδενίστηκε. Το ποσοστό ανταπόκρισης σύμφωνα με το BASDAI στο 1^ο εξάμηνο έφτανε το 66,7%, ενώ στην 6-ετία ανταποκρίθηκαν όλοι οι ασθενείς. Αντίστοιχη ήταν η βελτίωση στο χρόνο της CRP. Εξετάζοντας τους ασθενείς με ΑΣ ξεχωριστά ανά αγωγή φάνηκε μία ανάλογη βελτίωση στην πορεία του χρόνου και με τα τρία φάρμακα.

Και οι τρεις βιολογικές θεραπείες βρέθηκε να έχουν ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Κατά τη μελέτη του πληθυσμού ως σύνολο – ανεξαρτήτως νοσήματος – το φάρμακο στο οποίο παρατηρήθηκαν οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το infliximab (96,15% των ασθενών) και ακολουθούσαν το adalimumab και το etanercept (71,59% και 68,25% αντίστοιχα). Η συχνότερα εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τις τρεις αγωγές ήταν η λοίμωξη, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται επίσης στο infliximab (75%), ενώ αρκετά μικρότερο ήταν εκείνο του adalimumab και του etanercept (46,59% και 39,68% αντίστοιχα). Οι συχνότερα εμφανιζόμενες λοιμώξεις ήταν κατά φθίνουσα σειρά: λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού/κοινό κρυολόγημα, ουρολοίμωξη, λοίμωξη γαστρεντερικού, μυκητίαση δέρματος, επιχειλίτις έρπης, πνευμονία, έρπητας ζωστήρας, ιγμορίτιδα και φαρυγγίτιδα. Οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις ήταν συχνότερες στο infliximab (33,33%) και πολύ σπανιότερες στο adalimumab και το etanercept (2,27% και 1,59% αντίστοιχα).

Ειδικά για τους ασθενείς με ΡΑ τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα του συνολικού πληθυσμού. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν μία τουλάχιστον ανεπιθύμητη ενέργεια παρατηρήθηκε στο infliximab και ήταν υψηλό (98,65%). Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα ήταν η λοίμωξη, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται πάλι στο infliximab (70,27%), έχοντας στατιστικά σημαντική διαφορά από τις δύο άλλες αγωγές. Όμως, σε ότι αφορά τα ποσοστά εμφάνισης των σοβαρών λοιμώξεων τα τρία φάρμακα δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους. Οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις ήταν σημαντικά συχνότερες στο infliximab,

με αρκετά υψηλό ποσοστό (39,19%), σπανιότατες στο adalimumab (2,67%), ενώ στο etanercept δεν παρατηρήθηκε καμία αλλεργική αντίδραση, ούτε συστηματική ούτε τοπική.

Στα πλήθη των ασθενών με ΨΑ και ΑΣ η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια και για τα τρία φάρμακα ήταν και πάλι η λοίμωξη.

Το infliximab, σε ότι αφορά την εμφάνιση συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων και άλλων συμβαμάτων κατά την έγχυση (εκτός των αλλεργιών), φάνηκε να είναι πολύ καλύτερα ανεκτό στους ασθενείς με ΑΣ συγκριτικά με τους ασθενείς με ΡΑ και ΨΑ (συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις σε ΡΑ και ΨΑ: περίπου 40%, ενώ στην ΑΣ: 17,78% · λοιπά συμβαμάτα κατά την έγχυση σε ΡΑ και ΨΑ: περίπου 10%, ενώ στην ΑΣ: 2,22%).

Τόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά, όσο και ειδικότερα οι λοιμώξεις και οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, παρουσιάστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα κατά το πρώτο έτος της βιολογικής θεραπείας, εύρημα που επιβάλλει μεγαλύτερη επαγρύπνηση των θεραπόντων ιατρών κατά το διάστημα αυτό.

Προδιαθεσικός παράγοντας για τη σημαντικά συχνότερη εμφάνιση λοιμώξεων βρέθηκε να είναι η λήψη στεροειδών, μόνον όμως για τους ασθενείς με ΡΑ και μόνο σε εκείνους υπό infliximab. Στους ασθενείς με ΨΑ και ΑΣ – όχι όμως με ΡΑ – ήταν σημαντικά πιθανότερη η εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες.

Καταγράφηκαν 6 περιστατικά ΤΒ λοίμωξης (5 πνευμονικής φυματίωσης και 1 εξωπνευμονικής). Από αυτά, 4 παρουσιάστηκαν στο infliximab, 2 στο adalimumab – μεταξύ των οποίων και η εξωπνευμονική φυματίωση – και κανένα στο etanercept. Εμφανίστηκαν επίσης 3 κακοήθη λεμφώματα (2 στο infliximab, 1 στο adalimumab), ένα περιστατικό σκλήρυνσης κατά πλάκας (infliximab), ένα περιστατικό οπτικής νευρίτιδας (adalimumab), ένα περιστατικό επιδείνωσης γνωστής καρδιακής ανεπάρκειας (etanercept) και ένα περιστατικό αναζωπύρωσης ηπατίτιδας Β (infliximab).

Μελετώντας την επιβίωση της αντι-TNFα αγωγής ανά νόσημα για το σύνολο του πληθυσμού – ανεξαρτήτως του φαρμάκου που χορηγήθηκε – είχαμε ένα ποσοστό επιβίωσης της τάξης του 31,8% για τη ΡΑ (στο τέλος της 8-ετίας), ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την ΨΑ και την ΑΣ ήταν 50% και 60,8% (στο τέλος της 6-ετίας). Από τις καμπύλες επιβίωσης φάνηκε να είναι σχετικά υψηλότερη αυτή των ασθενών με ΑΣ, αλλά η διαφορά με τα άλλα δύο νοσήματα δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Εξετάζοντας την επιβίωση για τις τρεις βιολογικές αγωγές στο σύνολο των ασθενών – ανεξαρτήτως νοσήματος – βρέθηκε ένα ποσοστό επιβίωσης της τάξης του 36,6% για το infliximab, 39,7% για το adalimumab και 60,5% για το etanercept. Ο χρόνος επιβίωσης ήταν

κατά μέσο όρο σημαντικά χαμηλότερος για την περίπτωση του infliximab συγκριτικά με το χρόνο επιβίωσης του adalimumab και του etanercept, μεταξύ των οποίων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Μελετώντας τέλος την επιβίωση ανάλογα με την αγωγή για κάθε πάθηση ξεχωριστά, το υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης καταγράφηκε για το etanercept στους ασθενείς με ΑΣ (88,9%), ενώ το χαμηλότερο στους ασθενείς με ΡΑ και infliximab (20%). Ειδικότερα, στη ΡΑ φάνηκε και πάλι ότι η επιβίωση στο infliximab ήταν σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τις δύο άλλες αγωγές, οι οποίες δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους ($p=0,089$). Επίσης στη ΡΑ, ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που επιδρούν στο χρόνο επιβίωσης με στατιστική σημαντικότητα βρέθηκαν να είναι το πλήθος των αποτυχημένων DMARDs και η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η επιβίωση σε όσους είχαν αποτυχία σε >3DMARDs και σε όσους δεν ελάμβαναν MTX ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Στις περιπτώσεις της ΨΑ και της ΑΣ δεν φάνηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των τριών φαρμάκων, ούτε ανεξάρτητοι παράγοντες που να μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στο χρόνο επιβίωσης.

Οι συχνότερες αιτίες διακοπής της βιολογικής θεραπείας στο σύνολο του πληθυσμού ήταν η αναποτελεσματικότητα (12,7% επί του αρχικού δείγματος ασθενών) και ακολουθούσαν η συστηματική αλλεργική αντίδραση (11,7%) και η ανεπιθύμητη ενέργεια (9,4%). Οι τρεις παραπάνω αιτίες ήταν και οι συχνότερες για όλους τους συνδυασμούς αγωγής – νόσου. Στο σύνολο του πληθυσμού, η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της βιολογικής θεραπείας ήταν η λοίμωξη από φυματίωση και ακολουθούσαν η πνευμονία και το ψωριασιόμορφο εξάνθημα.

Συμπερασματικά, και οι τρεις βιολογικοί παράγοντες που μελετήθηκαν (infliximab, adalimumab και etanercept) φάνηκε να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί και για τα τρία νοσήματα (ΡΑ, ΨΑ, και ΑΣ). Σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών η βελτίωση επήλθε από το πρώτο 6-μηνο της θεραπείας και διατηρήθηκε έως και το τέλος της παρακολούθησης (8 έτη για τη ΡΑ, 6 έτη για την ΨΑ και την ΑΣ). Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των τριών φαρμάκων στους ασθενείς με ΡΑ για τους πρώτους 18 μήνες θεραπείας, δεν έδειξε υπεροχή κάποιου αντι-TNF έναντι των άλλων.

Και οι τρεις αγωγές επέδειξαν ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά όσο και ειδικότερα οι λοιμώξεις και οι συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, ήταν σημαντικά συχνότερες στο infliximab. Όμως,

για τις σοβαρές λοιμώξεις δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα τρία φάρμακα.

Η επιβίωση και για τις τρεις αγωγές ήταν ικανοποιητική, αλλά για το *infliximab*, στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βρέθηκε να είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με το *adalimumab* και το *etanercept*, που δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους.

**MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF IOANNINA
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE
RHEUMATOLOGY CLINIC**

**BIOLOGIC AGENTS
AS A TREATMENT OF CHRONIC
INFLAMMATORY ARTHROPATHIES**

**CHRISTOS G. PAPADOPOULOS, MD
RHEUMATOLOGIST**

IOANNINA 2017

SUMMARY

Biological therapies broadened new therapeutic horizons in the treatment of the chronic inflammatory arthropathies. It has been shown that these drugs are effective both for the resistant forms of the rheumatoid arthritis and for the seronegative spondylarthropathies, achieving significant clinical improvement as well as inhibition of radiological lesions' progression.

The aim of the present doctoral thesis was to investigate the **long-term efficacy**, the **safety** (toxicity), the residence time (**survival**) and the **reasons of discontinuation** of the therapy with biological agents in chronic inflammatory arthropathies.

For this purpose, medical records of patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS), who were under treatment with the anti-TNF α biological agents infliximab, adalimumab and etanercept and were also under the supervision of the Rheumatology Clinic of the University Hospital of Ioannina during a period of 16 years, from October 1999 up to November 2015 were studied.

The data related with the parameters of assessment for the effectiveness and safety were collected at determined time points: at baseline, every six months for the first two years of observation and then annually until the completion of an eight-year period for rheumatoid arthritis and a six-year period for spondylarthropathies (PsA and AS).

More specifically, at the beginning of the study, the data that are related to the demographic characteristics of the patients (age, sex, etc.) and the nature and severity of the disease (disease duration, less or more destructive disease, presence or not of inflammatory spondylitis, presence or not of positive RF, any prior therapy with other biologic agent or DMARDs etc) were recorded. In each patient's assessment (every 6 months or a year), the dosage of medications, parameters of clinical and laboratory assessment (number of tender and swollen joints, ESR, CRP etc.) as well as specific indices of clinical response which are different for each disease (DAS 28 ESR, DAS 28 CRP, SDAI, ACR 20, 50 and 70 and HAQ for RA; DAS 28 ESR, DAS 28 CRP, SDAI, modified ACR 20, 50 and 70, PsARC and PASI for PsA; BASDAI, BASFI and ASAS for AS) were recorded. The side effects (including allergic reactions) and other adverse events which were possibly related to the biological treatment, disturbances from laboratory tests, appearance of new diseases,

surgical operations that were carried out during the biological treatment and any discontinuation or change of the biological agent to another biological agent, including the reasons of this discontinuation or change were also recorded.

The primary objective of the present study, as far as the RA patients are concerned, was the calculation of the rate of patients who responded according to the activity index DAS 28, for the PsA patients according to the index PsARC and for the AS patients to the index BASDAI respectively.

The results of this study showed that all three biological agents which have been studied (infliximab, adalimumab and etanercept) were proved to be particularly effective in all three diseases (RA, PsA and AS).

More particularly, studying RA patients as a whole at first – regardless of the biological treatment they received – a statistically significant reduction was found in both DAS 28 ESR and DAS 28 CRP in the first six months, that was maintained – on both indices – until the end of the follow-up (8 years from the beginning). Studying RA patients separately, per medication, a very good response in all three treatments was observed which was sustained up to a great degree until the end of the study. The response rates according to ACR 20 in the twelve months were 63% for infliximab, 72% for adalimumab and 61,5% for etanercept. The response rates in the eight years period were 17,8%, 32,4% and 65,4% respectively. The good/moderate response according to the DAS28 CRP in the twelve months period was 34,5%/63,8% for infliximab, 42,6%/54,1% for adalimumab and 60%/40% for etanercept. The comparison of the effectiveness of the three drugs, which concerned RA patients for the first eighteen month therapy, did not show superiority of any anti-TNF therapy over the others.

After examining PsA patients as a whole – regardless of biological treatment – we found out, as in the case of RA patients, a statistically significant reduction in both DAS 28 ESR index and DAS 28 CRP in the first six months, which was maintained – on both indices – until the end of the follow-up (6 years after onset). Studying PsA patients separately, per medication, a very good response to all three drugs, which was sustained up to a great degree until the end of the study was observed. The response rates according to the ACR 20 criteria in the twelve months were 73% for infliximab, 71,4% for adalimumab and 88,9%. for etanercept. The response rates for the eight years were 45,9%, 28,6% and 16,7% correspondingly. There was a similar response in the twelve months period according to PsARC: 75,7%, 66,7% and 93,7% respectively.

After studying AS patients as a whole – regardless of biological treatment – it was shown that the percentage of the active disease according to the BASDAI index decreased from 75,7% to 22,7% from the first six months of treatment. Gradually, this percentage was further reduced in the six years period until the end of the attendance, where it was zeroed. The response rate according to the BASDAI for the first six months reached 66,7% while in the six years period all patients responded. There was a similar improvement of CRP during the time. Examining AS patients separately, per medication, a similar improvement was observed over time with all three drugs.

All three biological treatments were found to have an acceptable safety profile. Studying the total population – regardless of disease – the drug in which most adverse events were remarked was infliximab (96,15% of patients) followed by adalimumab and etanercept with 71,59% and 68,25% respectively. The most frequently occurring adverse event for all the three treatments was infection, with the greater percentage of which to be remarked to infliximab (75%) while the percentage of adalimumab and etanercept was much lower (46,59% and 39,68% correspondingly). The most frequently occurring infections were, in descending order, upper respiratory system infection/common cold, urinary tract infection, gastrointestinal infection, skin mycosis, cold sores, pneumonia, herpes zoster, sinusitis, and pharyngitis. The systemic allergic reactions were more frequent to infliximab (33,33%) and much less frequent to adalimumab and etanercept (2,27% and 1,59% respectively).

Especially for RA patients, the results were similar to those of the total population. The greater percentage of the patients who had experienced at least one adverse event was under the treatment with infliximab and it was a high one (98,65%). The most frequently reported adverse event for all three drugs was the infection, whose highest rate was observed in infliximab again (70,27%) and having a statistically significant difference from the other two regimens. However, there was not any statistical difference among the three drugs as far as the occurrence of serious infections is concerned. The systemic allergic reactions were significantly more frequent in infliximab with a fairly high percentage (39,19%), a rare one in adalimumab (2,67%) while in etanercept no allergic reaction was observed, neither systemic nor local.

In the samples of PsA and AS patients, the most common adverse event for all three drugs was also infection.

Infliximab, as far as the appearance of systemic allergic reactions and other events during infusion (except for allergies) is concerned, appeared to be much better tolerated in AS patients than in RA and PsA patients (systemic allergic reactions in RA and PsA: approximately 40% while in AS: 17,78%; other events during infusion in RA and PsA: about 10% while in AS: 2,22%).

Both adverse events in general and infections and systemic allergic reactions in particular have been occurred more frequently during the first year of the biological treatment. This fact requires more attention by physicians during this period.

As predisposing factor for the significantly more frequent occurrence of the infections was found to be the steroids' intake but only for RA patients and only for those who were under the treatment with infliximab. For the PsA and AS patients – but not for the RA ones – the occurrence of allergic reactions in women in comparison with men was significantly more likely to appear.

Six incidents with TB infection were recorded (5 of pulmonary TB and 1 of extrapulmonary). From all these, 4 appeared in infliximab, 2 in adalimumab, including extrapulmonary TB and none in etanercept. Also, 3 malignant lymphomas appeared (2 in infliximab and 1 in adalimumab), 1 incident of multiple sclerosis (infliximab), 1 incident of optic neuritis (adalimumab), 1 incident of aggravation of heart failure (etanercept) and 1 incident of reactivation of hepatitis B (infliximab).

Studying the survival of anti-TNF α treatment in all three diseases for the whole population – regardless of the administered drug – a survival rate of 31,8% for RA (at the end of the 8-year period) was found while the respect rates for PsA and AS were 50% and 60,8% (at the end of the 6-year period). From the survival curves it seemed that AS patients had a relatively higher survival rate but the difference with the other two diseases was not statistically significant.

Examining the survival for three biological treatments in all patients – regardless of disease – a survival rate of 36,6% for infliximab, 39,7% for adalimumab and 60,5% for etanercept was observed. The survival time was on average significantly lower for the case of infliximab in comparison with the survival time of adalimumab and etanercept, between which there was no a statistically significant difference.

Finally, while studying the survival from the point of view of the treatment for each disease separately, the highest survival rate for etanercept in the AS patients was recorded (88,9%) whereas the lower survival rate in RA patients using infliximab was also recorded

(20%). Particularly in RA, it was also shown that the survival for the infliximab was significantly lower in comparison with the two other treatments that were not statistically different between them ($p=0,089$). Also RA patients, as independent prognostic factors which influence the survival time with statistical significance, were found to be the number of failed DMARDs and the co-administration of methotrexate as well. More specific, it seemed that the survival for those who had failed to > 3DMARDs and those who had not received MTX was significantly lower. In the case of PsA and AS, it didn't seem to be statistically significant differences in the survival among the three drugs nor independent factors that can significantly affect the survival time.

The most common reasons for the discontinuation of the biological treatment for the whole population were ineffectiveness (12,7% of the original patient sample) and followed by systemic allergic reaction (11,7%) and adverse event (9,4%). The above three reasons were also the most common for all combinations between treatment and disease. In the total population, the most common adverse event which resulted in the discontinuation of the biological therapy was tuberculosis infection, followed by pneumonia and psoriasiform rash.

In conclusion, it was shown that all three biological agents that have been studied (infliximab, adalimumab and etanercept) are particularly effective for the three diseases (RA, PsA and AS). In a significant percentage of patients, improvement occurred since the first six months of the treatment and it was maintained until the end of the surveillance (8 years for RA, 6 years for PsA and AS). The comparison of the effectiveness of the three drugs, which concerned RA patients for the first eighteen month therapy, did not show superiority of any anti-TNF therapy over the others.

All three drugs showed an acceptable safety profile. In rheumatoid arthritis, both adverse events in general and infections and systemic allergic reactions in particular were significantly more frequent in infliximab. However, for serious infections, a statistically significant difference between the three drugs was not found.

Survival for all three treatments was satisfactory but in infliximab, in patients with rheumatoid arthritis, was found to be significantly lower compared with adalimumab and etanercept, which had not any difference between them statistically.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κοντογιάννη Α, Σακκάς ΛΙ. Εκτίμηση της δραστηριότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στην καθημερινή πράξη. Ελληνική Ρευματολογία 2007;18:151-6.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson TD Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: the American College of rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum dis 2010;69:1580-8.
3. Σακκάς ΛΙ. Τα νέα κριτήρια ταξινόμησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ελληνική Ρευματολογία 2010;21:165-6.
4. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005;4:130-6.
5. 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.
6. Αθανασίου Π. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας το 2010. Η Ιατρική Σήμερα. Ι.Θ. – τεύχος 58
7. Drosos AA. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2004;3(suppl 1):S20-2.
8. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Rheumatoid arthritis in southern Europe: epidemiological, clinical, radiological, and genetic considerations. Curr Rheum Rev 2005;1:33-6.
9. Aho K, Kaipiainen-Seppänen O, Heliövaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. Semin Arthritis Rheum 1998;27:325-34.
10. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis Rheum 2002;46:625-31.
11. Shichikawa K, Inoue K, Hirota S, Maeda A, Ota H, Kimura M, Ushiyama T, Tsujimoto M. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. Ann Rheum Dis 1999;58:751-6.

12. Βενετσανοπούλου ΑΙ, Αλαμάνος Ι, Δρόσος ΑΑ. Επιδημιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων. *Ελληνική Ρευματολογία* 2005;16:61-8.
13. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis.* 1976 Aug;35(4):361-4.
14. Schumacher HR. Palindromic onset of rheumatoid arthritis. Clinical, synovial fluid, and biopsy studies. *Arthritis Rheum.* 1982 Apr;25(4):361-9.
15. Gordon D, Hastings D. Rheumatoid Arthritis and Other Synovial Disorders: Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hockberg M, Silman A, Smollen J et al, ed. *Rheumatology*, 3rd edn. Philadelphia: Mosby 2003; p.765-80.
16. Matteson E. Rheumatoid Arthritis and Other Synovial Disorders: Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hockberg M, Silman A, Smollen J et al, ed. *Rheumatology*, 3rd edn. Philadelphia: Mosby 2003; p. 781-92.
17. Zikou AK, Alamanos Y, Argyropoulou MI, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, Efremidis SC, Drosos AA. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol* 2005;32:801-6.
18. Zikou AK, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, Efremidis SC, Drosos AA. Magnetic resonance imaging findings of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis. A cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:665-70.
19. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 15;117(10):801-6.
20. Metafratzi ZM, Georgiadis AN, Ioannidou CV, Alamanos Y, Vassiliou MP, Zikou AK, Raptis G, Drosos AA, Efremidis SC. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:338-44.
21. John JT Jr, Hough A, Sergent JS. Pericardial disease in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1979 Mar;66(3):385-90.
22. Nakano KK, Schoene WC, Baker RA, Dawson DM. The cervical myelopathy associated with rheumatoid arthritis: analysis of patients, with 2 postmortem cases. *Ann Neurol.* 1978 Feb;3(2):144-51.
23. Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Prognostic Factors of Radiological Damage in Rheumatoid Arthritis: A 10-year Retrospective Study. *J Rheumatol* 2011;38:44-52.

24. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiha M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
25. Masson-Bessière C, Sebbag M, Durieux JJ, Nogueira L, Vincent C, Girbal-Neuhauser E, Durroux R, Cantagrel A, Serre G. In the rheumatoid pannus, anti-filaggrin autoantibodies are produced by local plasma cells and constitute a higher proportion of IgG than in synovial fluid and serum. *Clin Exp Immunol* 2000;119:544-52.
26. Tămaş MM, Rednic N, Felea I, Rednic S. Ultrasound assessment for the rapid classification of early arthritis patients. *J Investig Med* 2013;61:1184-91.
27. Kosta PE, Voulgari PV, Zikou AK, Drosos AA, Argyropoulou MI. The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R84.
28. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. 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. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-91.
30. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
31. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G, Fokke C, Goodson N, Jeffreson P, Lamb E, Mohammed R, Oliver S, Stableford Z, Walsh D, Washbrook C, Webb F; British Society for Rheumatology; British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the

- management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1167-9.
32. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum.* 2002 Oct;46(10):2553-63.
 33. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.
 34. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, de Koning EJ, Buttgereit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, Bijlsma JW. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
 35. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2591-602.
 36. 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 Jul;68(7):1094-9. doi: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
 37. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study. *J Rheumatol* 2002;29:261-6.
 38. 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 Jan;68(1):33-9.
 39. Drosos AA. Methotrexate intolerance in elderly rheumatoid arthritis patients: what are the alternatives? *Drug Aging* 2003;20:723-36.
 40. Sharp JT, Strand V, Leung H, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum* 2000;43:495-505.

41. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50.
42. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenburg R. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999;353(9149):259-66.
43. Gerards AH, Landewé RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei Thé HS, Laan RF, Dijkmans BA. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):291-6.
44. Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, Zikou AK: Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study. *Rheumatol Int* 19: 113-118, 2000
45. 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 Dec;30(6):451-4.
46. Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, Orozco JA. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:1067-71.
47. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, Lems WF, Ifergan I, Scheper RJ, Assaraf YG, Dijkmans BA. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2130-9.
48. Hasler P. Biological therapies directed against cells in autoimmune disease. *Springer Semin Immunopathol*. 2006 Jun;27(4):443-56.
49. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, Bougias DV, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:822-5.

50. Argyropoulou MI, Glatzouni A, Voulgari PV, Xydis VG, Nikas SN, Efremidis SC, Drosos AA. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Joint Bone Spine* 2005;72:557-61.
51. Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Persistent clinical response of infliximab therapy in patients with refractory rheumatoid arthritis, over a 3-year period. *Curr Clin Pharmacol* 2006;1:103-8.
52. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; 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 Nov 30;343(22):1594-602.
53. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3432-43.
54. Voulgari PV, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Temekonidis TI, Drosos AA. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study. *Am J Med* 2005;118:515-20.
55. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
56. Markatseli TE, Alamanos Y, Saougou I, Voulgari PV, Drosos AA. Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:31-8.
57. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, Zisopoulos D, Skopouli FN, Iliopoulos A, Bertias GK, Geborek P, Drosos AA, Boumpas DT, Sidiropoulos P. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Sep 5. doi:pri: S0049-0172(13)00159-5. 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011.

58. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, Ettliger RE, Cohen S, Koopman WJ, Mohler K, Widmer MB, Blosch CM. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
59. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
60. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
61. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
62. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372(9636):375-82.
63. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. 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.
64. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.

65. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
66. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV, Xydis VG, Nikas SN, Efremidis SC, Drosos AA. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Rheumatol* 2006;33:219-23.
67. Voulgari PV, Drosos AA. Adalimumab for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1349-60.
68. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. 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.
69. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.
70. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante EJ, Churchill M, Park W, Pons-Estel BA, Doyle MK, Visvanathan S, Xu W, Rahman MU. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2272-83.
71. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, Han J, Taylor P. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010;62:917-28.

72. Βοσβοτέκας ΓΚ, Τρόντζας ΠΙ. Πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη (Certolizumab pegol): Ο νεότερος αντι-TNF βιολογικός παράγοντας στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. *Ελληνική Ρευματολογία* 2011;22:188-208.
73. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, Breedveld FC, Furst DE, Lipsky PE; ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-30.
74. Landewé R, van der Heijde D, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006;54:3119-25.
75. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29.
76. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20.
77. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, Drosos AA. The efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab. A comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:257-60.
78. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010;9:574-82.
79. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman B, Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D, Musikic P. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
80. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D; European Group Of Clinical Investigators. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with

- anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2838-46.
81. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, Kremer J, Bear MB, Rich WJ, McCabe D. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
 82. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, Modafferi D, Poulakos J, Sun G. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:927-34.
 83. Konttinen L, Kankaanpää E, Luosujärvi R, Blåfield H, Vuori K, Hakala M, Rantalaiho V, Savolainen E, Uutela T, Nordström D; ROB-FIN Study Group. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol* 2006;25:882-4.
 84. den Broeder AA, de Jong E, Franssen MJ, Jeurissen ME, Flendrie M, van den Hoogen FH. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006;65:760-2.
 85. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, Hanrahan PS, Kraishi MM, Patel A, Sun G, Bear MB; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1062-8.
 86. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1103-11.
 87. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, Keystone EC, Schiff MH, van Riel PL, Weinblatt ME, Weisman MH. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65 Suppl 3:iii2-15.

88. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, Modafferi D, Zhou L, Bell D, Appleton B. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1006-12.
89. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1794-803.
90. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y, McGonagle D, Bejarano V, White J, Emery P. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor alpha blockade. *Arthritis Rheum* 2004;50:725-8.
91. Saxne T, Larsson L, Geborek P. Results of anakinra treatment in rheumatoid arthritis patients previously treated with tumor necrosis factor alpha blockade: comment on the article by Buch et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:3049-50.
92. Langer HE, Missler-Karger B. Kineret: efficacy and safety in daily clinical practice: an interim analysis of the Kineret response assessment initiative (kreative) protocol. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003;23:119-28.
93. 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* 2011;31:1493-9.
94. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:205-11.
95. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
96. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.

97. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007277.
98. Papagoras C, Drosos AA. Abatacept: a biologic immune modulator for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:1113-29.
99. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
100. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IF, Williams GR, Becker JC, Hagerty DT, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-15.
101. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
102. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
103. Nakashima Y, Kondo M, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Saikawa I, Shono E, Suematsu E, Tsuru T, Wada K, Iwamoto Y. 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.
104. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1761-9.
105. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist,

- tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817-29.
106. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1162-7.
 107. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-9.
 108. Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedveld FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S209-10.
 109. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
 110. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
 111. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
 112. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:244-57.
 113. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:1101-5.

114. Food and Drug Administration. Clinical development programs for drugs, devices and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis. US Development of Health and Human Services, Feb 1999, at www.fda.gov/cber/gdlns/rheumcln.pdf.
115. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52:2625-36.
116. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:975-9.
117. Κουτρούμπας Α, Σακκάς ΛΙ. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα: από τη διάγνωση στη θεραπεία. *Ελληνική Ρευματολογία* 2008;19:41-53.
118. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
119. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
120. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9. French.
121. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
122. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
123. Wigley RD, Zhang NZ, Zeng QY, Shi CS, Hu DW, Couchman K, Duff IF, Bennett PH. Rheumatic diseases in China: ILAR-China study comparing the prevalence of rheumatic symptoms in northern and southern rural populations. *J Rheumatol* 1994;21:1484-90.
124. Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J Rheumatol* 1988;15:1407-9.

125. Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum* 1979;22:365-70.
126. Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Ann Rheum Dis* 1985;44:359-67.
127. Σαούγκου Ι. Μελέτη φλεγμονωδών σπονδυλαρθροπαθειών. Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 2011.
128. Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). *J Rheumatol* 1992;19:1591-4.
129. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997;24:496-9.
130. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos AA: Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology* 43: 615-618, 2004
131. Leirisalo-Repo M, Repo H. Gut and spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:23-35.
132. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977;52:641-9.
133. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, van der Horst-Bruinsma IE, Inman R, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Sturrock R, de Vlam K, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
134. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Siakka P, Boki K, Drosos AA, Aslanidis S, Karras D, Pikazis D, Vassilopoulos D, Karassa F, Boumpas DT. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of the Hellenic working group of the 3E Initiative in Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:784-92.
135. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the

- ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
136. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
137. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, Claudepierre P, Flipo RM, Le Loët X, Maillefert JF, Mariette X, Saraux A, Schaevebeke T, Wendling D, Combe B. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74:346-52.
138. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, Zeidler H, Kvien TK, Olivieri I, Dijkmans B, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
139. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-9.
140. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, Dougados M, Géher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling D, Böhm H, van Royen BJ, Braun J; 'ASsessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
141. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004524.
142. Altan L, Bingöl U, Karakoç Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-9.
143. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1330-2.

144. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21.
145. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:160-2.
146. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-93.
147. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
148. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1646-52.
149. Saougou I, Markatseli TE, Voulgari PV, Drosos AA: Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: A 6-year long-term study. *Joint Bone Spine* 2010;77:325-9.
150. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
151. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.
152. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.

153. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
154. Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:494-501.
155. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2112-7.
156. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1462-6.
157. van der Horst-Bruinsma I, Wanders A, van der Heijde A, Fatenejad S. Radiographic results from a long-term multicenter trial of etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:i5.
158. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1450-3.
159. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-75.
160. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-63.
161. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, Braun J, Sieper J. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-81.

162. Jois RN, Gaffney K, Keat A. Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis--unresolved issues. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:899-901.
163. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
164. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol* 2005;32:80-5.
165. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, van der Heijde D; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
166. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on new treatment strategies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. 3):iii61-7.
167. Chatzitheodorou D, Kabitsis C, Papadopoulos NG, Galanopoulou V. Evaluation of the Greek version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability, validity, and factor analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:571-6.
168. Γουλές ΔΙ, Κατσάμπας Α. Ψωριασική νόσος: ψωριασική αρθρίτιδα και ψωρίαση. *Ελληνική Ρευματολογία* 2008;19:192-202.
169. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27:1247-50.
170. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, Drosos AA. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;30:2641-4.
171. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
172. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, Biondi Oriente C. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984;23:246-50.

173. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009;36:361-7.
174. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:672-6.
175. Queiro R, Torre JC, González S, López-Larrea C, Tinturé T, López-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:505-7.
176. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, O'Fallon WM, Crowson CS, Gibson LE, Michet CJ Jr, Gabriel SE. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol* 2002;29:757-62.
177. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:338-43.
178. McNeill ME. Multiple pregnancy-induced remissions of psoriatic arthritis: case report. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:896-7.
179. Ostensen M. Pregnancy in psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988;17:67-70.
180. McHugh NJ, Laurent MR. The effect of pregnancy on the onset of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1989;28:50-2.
181. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992;28):235-7.
182. Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS--is the association real? *J Rheumatol* 1993;20:678-83.
183. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
184. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:834-9.
185. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33:133-8.
186. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991;30:339-45.
187. Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med* 1959;27:454-62.

188. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30:245-50.
189. Jenkinson T, Armas J, Evison G, Cohen M, Lovell C, McHugh NJ. The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol* 1994;33:255-9.
190. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, Mantovani W, Battistel B, Rossi F, Capozzoli N, Baricchi R, Portioli I. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992;51:73-7.
191. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. *Clin Invest Med* 1992;15:371-5.
192. Scarpa R. Peripheral enthesopathies in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:2288-9.
193. Troughton PR, Morgan AW. Laboratory findings and pathology of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:439-63.
194. Laurent MR, Panayi GS, Shepherd P. Circulating immune complexes, serum immunoglobulins, and acute phase proteins in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1981;40:66-9.
195. Wright V. Psoriasis and arthritis; a study of the radiographic appearances. *Br J Radiol* 1957;30:113-9.
196. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998;57:135-40.
197. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD000212. Review
198. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Liu-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):164-73.
199. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol*. 1995 Apr;22(4):675-9.

200. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-7.
201. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, Cathcart ES, Samuelson CO Jr, Solsky MA, Kaplan SB, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-81.
202. Wollina U, Ständer K, Barta U. Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis--short- and long-term toxicity in 104 patients. *Clin Rheumatol* 2001;20:406-10.
203. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008;35:469-71.
204. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
205. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
206. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-93.
207. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Macchioni L, Padula A, Niccoli L, Boiardi L, Portioli I. Therapy with cyclosporine in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:36-43.
208. Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol* 2003;30:458-63.
209. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, Cantini F, Salaffi F, Padula A, Lovino C, Dovigo L, Bordin G, Davoli C, Pasero G, Alberighi OD. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2274-82.

210. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR Jr, Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013-20.
211. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Duell EA, Griffiths CE, Hamilton TA, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Sulfasalazine improves psoriasis. A double-blind analysis. *Arch Dermatol* 1990;126:487-93.
212. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P; Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
213. Nash P, Thaçi D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology* 2006;212:238-49.
214. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
215. Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, Ameglio F. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients--relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:383-7.
216. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9227):385-90.
217. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, Lueftl M, Kalden-Nemeth D, Kalden JR, Manger B. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002;47:506-12.

218. Bondeson J, Maini RN. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: the clinical experience with infliximab (REMICADE). *Int J Clin Pract* 2001;55:211-6.
219. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
220. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
221. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
222. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Enbrel (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum* 2000;43(suppl 9):S403.
223. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. ENBREL (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(suppl 1):146.
224. Wanke LA, Gottlieb AB, Mease PJ, et al. Etanercept improves health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl 9):S76.
225. Ory P, Sharp JT, Salonen D, et al. Etanercept (ENBREL) inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl 9):S196
226. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428-33.
227. Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNFalpha monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis* 2002;61:207-12.
228. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor

- necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
229. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl 9):S381.
 230. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
 231. Langley RG, Leonardi C, Toth D, Hoffman R. Long-term safety and efficacy of adalimumab in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis. In: American Academy of Dermatology Annual Meeting 2005, New Orleans, 2005.
 232. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, Picavet DI, de Rie MA, Bos JD, Tak PP. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:769-73.
 233. Αθανασίου Π. Παθογένεια και θεραπευτική αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας. *Ελληνική Ρευματολογία* 2006;17:25-34.
 234. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained Clinical Response in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Agents: A 5-year Open-Label Observational Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:398-406.
 235. Nikas SN, Voulgari PV, Takalou IP, Katsimbri P, Drosos AA. Healing of psoriatic skin lesions and improvement of psoriatic arthritis resistant to immunosuppressive drugs, after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1665-7.
 236. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Epagelis EK, Alamanos Y, Takalou I, Drosos AA. Infliximab in refractory psoriatic arthritis with severe psoriasis. A two-year experience. *Ann Rheum Dis* 2007;66:270-1.
 237. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Exarchou SA, Alamanos Y, Tsifetaki N, Drosos AA. Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:293-8.
 238. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a

- subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
239. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, Lubrano E, Mathieu A, Cantini F, Olivieri I, Salvarani C, Scarpa R, Scrivo R, Ramonda R, Porru G, D'Angelo S, Catanoso M, Attenu M, Valesini G. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1107-11.
240. Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii78-82.
241. Amor B. Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:677-95, vii.
242. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:911-5.
243. Kvien TK, Glennås A, Melby K, Granfors K, Andrup O, Karstensen B, Thoen JE. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol* 1994;21:115-22.
244. Leino R, Mäkelä AL, Tiilikainen A, Toivanen A. Yersinia arthritis in children. *Scand J Rheumatol* 1980;9:245-9.
245. Hoogkamp-Korstanje JA, Stolk-Engelaar VM. Yersinia enterocolitica infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:771-5.
246. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.
247. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, Alten R, Keitel W, Groh A, Uksila J, Eggens U, Granfors K, Braun J. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1386-96.
248. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:655-8.
249. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, Sanila M, Uksila J, Toivanen A. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:880-4.

250. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M, Solakov P, Altwegg M, Mowinckel P, Plan PA, Vischer T; EULAR. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1113-9.
251. De Keyser F, Elewaut D, De Vos M, De Vlam K, Cuvelier C, Mielants H, Veys EM. Bowel inflammation and the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998 Nov;24(4):785-813, ix-x. Review.
252. Suh GH, Lee GH, Lee J, et al. Arthritis manifestations of inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci* 1998; 13:39-43.
253. Rispo A, Scarpa R, Di Girolamo E, Cozzolino A, Lembo G, Atteno M, De Falco T, Lo Presti M, Castiglione F. Infliximab in the treatment of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *Scand J Rheumatol* 2005;34:387-91.
254. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:74-6.
255. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Mallee C, de Beus WM, de Sonnaville PB, Ewals JA, Breedveld FC, Dijkmans BA. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-15.
256. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis Res Ther*. 2004;6 Suppl 2:S12-8.
257. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98(6):1315-24.
258. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al . Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007 . *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3:iii2-22
259. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61.

260. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
261. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003;48:2085-91.
262. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008;35:1271-6.
263. Σιδηρόπουλος ΠΙ, Φλουρή Ε. επικαιροποίηση των συστάσεων για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλοαρθροπάθειες. *Ελληνική Ρευματολογία* 2008;19:291-310.
264. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
265. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
266. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007;45:1470-5.
267. Bouza E, Díaz-López MD, Moreno S, Bernaldo de Quirós JC, Vicente T, Berenguer J. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1993;153:496-500.
268. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.
269. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.

270. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
271. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, van Vollenhoven RF, Klareskog L. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44.
272. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-904.
273. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
274. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, Levin R, Solomon DH. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1754-64.
275. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
276. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1294-7.
277. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 14;12(6):974-6

278. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1624-5.
279. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004 Sep;53(9):1363-5.
280. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2003 Jul;62(7):686-7.
281. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, Claudepierre P. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004 Jan;31(1):107-9.
282. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, Toussirot E, Miguet JP, Herbein G, Di Martino V. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005 May;64(5):788-9.
283. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyanaka Y, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, Sumii M, Chayama K. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2005 Jan;50(1):163-6.
284. Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, Schena FP, Lapadula G. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2519-20.
285. Robinson H, Walker-Bone K. Anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Apr;48(4):448-50.
286. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):983-9.
287. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2009 Apr;136(4):1182-97.
288. Ντουράκης Σ.Π. Βιολογικοί παράγοντες και ηπατίτιδες. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2011, 28(2): 151-165.

289. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, Esteve M, Rodríguez-Carballeira M, Lacasa JM, Salvador G, Garau J. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Apr;28(4):331-7.
290. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol*. 2009 Jul;28(7):787-91.
291. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):20-34.
292. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004;51:800-4.
293. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, Triolo G, Valentini G, Valesini G; GISEA Group. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35:1944-9.
294. Che H, Lukas C, Morel J Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014 May;81(3):215-21.
295. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):692-701.
296. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
297. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, Sundström C, Bertilsson L, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L, Feltelius N. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.

298. Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
299. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, Sundstrom C, Feltelius N, Eriksson JK, Baecklund E, Askling J. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from sweden. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1282-90.
300. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
301. Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar 31.
302. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
303. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11.
304. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
305. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
306. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S, Bizaki A, Kritikos H, Boumpas DT. Modest but sustained increase of serum high density

- lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:2440-6.
307. Peters MJ, Vis M, van Halm VP, Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, Dijkmans BA, Twisk JW, de Koning MH, van de Stadt RJ, Nurmohamed MT. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:958-61.
308. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2014 Jan;13(1):54-8.
309. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
310. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:1429-34.
311. Jarand J, Zochodne DW, Martin LO, Voll C. Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:1018-20.
312. Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, Konitsiotis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jun 17;16(3):R125. [Epub ahead of print]
313. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ; British Society, for Rheumatology Biologics Register. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2701-2.
314. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(suppl 3): iii28-31.
315. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther* 2006;8:215.

316. Malek A, Sager R, Zakher A, Schneider H. Transport of immunoglobulinG and its subclasses across the in vitro perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:760–767.
317. Nesbitt A, Fossati G, Brown D, et al. Effects of structure of conventional anti- TNFs and certolizumab pegol on mode of action in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl 2):296.
318. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ, van Denderen JC, Dijkmans BA, Wolbink GJ. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:531-5.
319. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, Zhou L, Peloso P. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:40-6.
320. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Miow Lin DC, Lauféron F, Ternant D, Watier H, Goupille P. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
321. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:211-5.
322. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
323. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr;46(4):608-11.
324. Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rimmelzwaan GF, Kroon FP. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):713-6.
325. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, Nisini R, Biselli R, Ferlito C, Podestà E, Cappella A, Milanetti F, Rossi F, Amodeo R,

- Tabacco F, Di Rosa R, Laganà B, D Amelio R. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol.* 2010 Feb;134(2):113-20.
326. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, Levartovsky D, Litinsky I, Kaufman I, Wigler I, Mendelson E, Elkayam O. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006 Feb;65(2):191-4.
327. Καρατσουράκης Θ. Εμβολιασμός έναντι της κοινής γρίπης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε αγωγή με βιολογικούς παράγοντες. *Ελληνική Ρευματολογία* 2010;21:244-9.
328. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, Dougados M, Baldassare A, Ferraccioli G, Chubick A, Udell J, Cravets MW, Agarwal S, Cooper S, Magrini F. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3896-908.
329. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
330. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, Janik JE, Grant N, Nakayama T, White T, Wright G, Kwak L, Gress R, Tosato G, Wilson WH. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood* 2005;106:795-802.
331. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116-28.
332. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA, Gershwin ME. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2008;30:90-8.
333. Gardener GC. Management of Medications in Patients with Rheumatic Diseases during the Perioperative Period. In: *Perioperative Management of Patients with Rheumatic Disease*, Mandell BF. (Ed), Springer, 2012.
334. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E, Pavelka K; Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the

- use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.
335. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
336. Hamaki T, Kami M, Kusumi E, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Mutou Y. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol* 2001;68:292-4.
337. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R171.
338. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal influenza vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;333:43-82.
339. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
340. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, Li T, Schmidely N, Le Bars M, Dougados M. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-54.
341. Rozelle AL, Genovese MC. Efficacy results from pivotal clinical trials with abatacept. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(5 Suppl 46):S30-4.
342. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1819-26.
343. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, Kone-Paut I, Michel M, Dernis E, Khellaf M, Limal N, Job-Deslandre C, Fautrel B, Le Loët X, Sibia J; Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie (SOFREMIP); Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile

- idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.
344. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231. Epub 2013 Sep 6.
345. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696. Epub 2013 Aug 13.
346. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK; PSUMMIT 1 Study Group. 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. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
347. Christopher Ritchlin, Proton Rahman, Arthur Kavanaugh, Iain B McInnes, Lluís Puig, Shu Li, Yuhua Wang, Yaung-Kaung Shen, Mittie K Doyle, Alan M Mendelsohn, Alice B Gottlieb, on behalf of the PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136.
348. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, Saag KG, O'Dell JR, Kazi S. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):640-7. doi: 10.1002/acr.21649.
349. Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis patients

- undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct 7. pii: kev364.
350. L Calabrese, N Zein, and D Vassilopoulos. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov; 63(Suppl 2): ii18–ii24.
351. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):710-2. Epub 2007 Dec 13.
352. Rashmi M. Maganti; John D. Reveille; Frances M. Williams. Therapy Insight: The Changing Spectrum of Rheumatic Disease in HIV Infection. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(8):428-438.
353. Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, Maya Buch, Gerd Burmester, Maxime Dougados, Paul Emery, Cécile Gaujoux-Viala, Laure Gossec, Jackie Nam, Sofia Ramiro, Kevin Winthrop, Maarten de Wit, Daniel Aletaha, Neil Betteridge, Johannes W J Bijlsma, Maarten Boers, Frank Buttgereit, Bernard Combe, Maurizio Cutolo, Nemanja Damjanov, Johanna M W Hazes, Marios Kouloumas, Tore K Kvien, Xavier Mariette, Karel Pavelka, Piet L C M van Riel, Andrea Rubbert-Roth, Marieke Scholte-Voshaar, David L Scott, Tuulikki Sokka-Isler, John B Wong, Désirée van der Heijde. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* Published 25 October 2013, doi:10.1136/annrheumdis-2013-20457.
354. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
355. L Gossec, J S Smolen, S Ramiro, M de Wit, M Cutolo, M Dougados, P Emery, R Landewé, S Oliver, D Aletaha, N Betteridge, J Braun, G Burmester, J D Cañete, N Damjanov, O FitzGerald, E Haglund, P Helliwell, T K Kvien, R Lories, T Luger, M Maccarone, H Marzo-Ortega, D McGonagle, I B McInnes, I Olivieri, K Pavelka, G Schett, J Sieper, F van den Bosch, D J Veale, J Wollenhaupt, A Zink, D van der Heijde.

- European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337. Published Online First 7 December 2015.
356. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, van den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep 24. doi: 10.1002/art.39298.
357. Βλαχογιαννάκος Ι, Παπαθεοδωρίδης Γ, Νταλέκος Γ, Αλεξοπούλου Α, Τριάντος Χ, Χολόγκιτας Ε, Κοσκίνας Ι. Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και θεραπεία της ενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β κατά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Ιούνιος 2015.
358. Calabrese LH, Calabrese C, Kirchner E. The 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Should Include New Standards for Hepatitis B Screening: Comment on the Article by Singh et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):723-4. doi: 10.1002/acr.22865.
359. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, Strangfeld A, Zink A, Mariette X, Finckh A, Canhao H, Iannone F, Zavada J, Morel J, Gottenberg JE, Hyrich KL, Listing J. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 15. pii: annrheumdis-2016-209285. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209285.
360. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glintborg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, Feltelius N, Hetland ML, Askling J; ARTIS Study Group, For the DANBIO Study Group. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2016 May 4. pii: annrheumdis-2016-209270. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209270.
361. Boubouchairopoulou N, Flouri I, Drosos AA, Boki K, Settas L, Zisopoulos D, Skopouli FN, Papadopoulos I, Iliopoulos A, Kyriopoulos J, Boumpas DT, Athanasakis K,

- Sidiropoulos P. Treatment with the first TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologic Therapies improves quality of life especially in young patients with better baseline functional status. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Oct 7.
362. Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, Ballanti E, Sunzini F, Duca I, Perricone R. Remission and low disease activity in a cohort of real-life patients with rheumatoid arthritis treated with first-line antitumour necrosis factor. *J Int Med Res*. 2016 Sep;44(1 suppl):90-94.
363. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Apr 17;9:52. doi: 10.1186/1471-2474-9-52.
364. G Gartlehner, RA Hansen, BL Jonas, P Thieda, and KN Lohr. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2398-408.
365. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 15;148(2):124-34. Epub 2007 Nov 19.
366. Lee YH, Woo JH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Apr;28(6):553-9. Epub 2007 Oct 18.
367. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, Dehoratius R, Kishimoto M, Kremer JM; CORRONA Investigators. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-150573. Epub 2012 Jan 30.
368. Arenere Mendoza M, Manero Ruiz FJ, Carrera Lasfuentes P, Navarro Aznárez H, Pecondón Español A, Rabanaque Hernández MJ. Tumour necrosis factor alpha antagonists in established rheumatoid arthritis: effectiveness comparative study.

- Med Clin (Barc). 2010 May 22;134(15):665-70. doi: 10.1016/j.medcli.2009.09.050. Epub 2010 Apr 2.
369. Desai RJ, Thaler KJ, Mahlknecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B, Mazinianian A, Glechner A, Gopalakrishnan C, Hansen RA. Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Aug;68(8):1078-88. doi: 10.1002/acr.22815.
370. Fafá BP, Louzada-Junior P, Tifton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, Peçanha P, Ranzolin A, Hayata AL, Duarte A, Silveira IG, Costa I, Macieira JC, Guedes-Barbosa LS, Bertolo MB, Sauma MF, Silva MB, Freire M, Scheinberg MA, Fernandes V, Bianchi W, Miranda JR, Pinheiro GR, Carvalho HM, Brenol CV, Pereira IA, de Castro GR, de Moraes JC, Oliveira SK, de Abreu MM, Toledo RA, Pinheiro MM, Vieira WP, Valim V; BIOBADABRASIL. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol*. 2015 May;34(5):921-7. doi: 10.1007/s10067-015-2929-7. Epub 2015 Apr 8.
371. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M; All Departments of Rheumatology in Denmark. 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 Rheum*. 2010 Jan;62(1):22-32. doi: 10.1002/art.27227.
372. Vander Cruyssen B, Durez P, Westhovens R, De Keyser F. Seven-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with severe long-standing refractory disease: attrition rate and evolution of disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R77. doi: 10.1186/ar2997. Epub 2010 May 6.
373. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Physicians. 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. doi: 10.1002/art.24463.
374. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Rosales Z, Gomez A, Lamas JR, Pato E, Jover JA, Abasolo L. Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Scand J Rheumatol*. 2016 Apr 26:1-5.

375. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, Askling J; ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):354-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204128. Epub 2013 Nov 27.
376. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Epagelis EK, Alamanos Y, Takalou I, Drosos AA: Infliximab in refractory psoriatic arthritis with severe psoriasis. A two-year experience. *Ann Rheum Dis* 66: 270-271, 2007.
377. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Exarchou SA, Alamanos Y, Tsifetaki N, Drosos AA: Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study. *Semin Arthritis Rheum* 37: 293-298, 2008.
378. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, Ramdane-Sebbane N, Bacle-Boutry MA, Lemeunier L, Flipo RM, Paccou J. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year "real life" experience. *Joint Bone Spine*. 2015 Jan;82(1):31-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.08.001. Epub 2014 Oct 11.
379. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, Acurcio FA. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int*. 2014 Oct;34(10):1345-60. doi: 10.1007/s00296-014-3006-2. Epub 2014 Apr 13.
380. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):883-90. Epub 2008 Mar 15.
381. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Georgiadis AN, Voulgari PV, Drosos AA: Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 62: 1218-1220, 2003.
382. Nikas SN, Alamanos Y, Voulgari PV, Pliakou XI, Papadopoulos CG, Drosos AA: Infliximab therapy in ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 64: 940-942, 2005.
383. Venetsanopoulou AI, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Markatseli TE, Drosos AA: Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 27: 935-939, 2007.

384. Braun J, X. Baraliakos, J. Brandt, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(5): p. 670-6.
385. Heldmann F, Baraliakos X, Kiltz U, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewé R, Sieper J, Burmester GR, van den Bosch F, de Vlam K, Gaston H, Gruenke M, Witt M, Appelboom T, Emery P, Dougados M, Leirisalo-Repo M, Breban M, Braun J. Clinical experience with the European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): long-term extension over 7 years with focus on clinical efficacy and safety. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2):184-90. Epub 2016 Mar 25.
386. Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci*. 2013 Dec;346(6):455-61. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182926a23.
387. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013 Sep;33(9):2199-213. doi: 10.1007/s00296-013-2772-6. Epub 2013 May 18.
388. Klippel J, Crofford L, Stone J, Weyand C. *Primer on the Rheumatic Disease*. 12th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 2001.
389. Αθανασίου Π, Κώστογλου - Αθανασίου Ι. Η συμβολή των εργαστηριακών εξετάσεων στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η Ιατρική Σήμερα. Ι.Θ – τεύχος 57.
390. Fauci A, Langford C. *Harrison's Rheumatology*. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2006.
391. Klippel J, Stone J, Crofford L, White P. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. New York: Springer Science+Business Media; 2008.
392. Βασιλόπουλος Δ. Προϋποθέσεις για ασφαλή χορήγηση βιολογικών παραγόντων. Τόμος Πρακτικών 3^{ης} Εκπαιδευτικής Διημερίδας «Εξελίξεις στη Γαστρεντερολογία και Ηπατολογία». Αθήνα: Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής, 22-23 Φεβρουαρίου 2008, σελ. 75-80.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Προηγηθείσα λήψη DMARDs και στεροειδών στους ασθενείς με RA

		Πλήθος	Ποσοστό
Θεραπεία με DMARDs	Ναι	177	99,4%
	Όχι	1	0,6%
Θεραπεία με μεθοτρεξάτη p.os.	Ναι	169	95,5%
	Όχι	8	4,5%
Θεραπεία με μεθοτρεξάτη i.m. ή s.c.	Όχι	177	100,0%
Θεραπεία με λεφλουνομίδη	Ναι	41	23,2%
	Όχι	136	76,8%
Θεραπεία με υδροξυγλωροκίνη	Ναι	83	52%
	Όχι	94	46,9%
Θεραπεία με κυκλοσπορίνη	Ναι	121	68,4%
	Όχι	56	31,6%
Θεραπεία με σουλφασαζίνη	Ναι	4	2,3%
	Όχι	173	97,7%
Θεραπεία με πενικιλλαμίνη	Ναι	56	31,6%
	Όχι	121	68,4%
Θεραπεία με χρυσό i.m.	Ναι	66	37,3%
	Όχι	111	62,7%
Θεραπεία με χρυσό p.os.	Ναι	18	10,2%
	Όχι	159	89,8%
Θεραπεία με αζαθειοπρίνη	Ναι	12	6,8%
	Όχι	165	93,2%
Θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη	Ναι	5	2,8%
	Όχι	172	97,2%
Θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη	Ναι	5	2,8%
	Όχι	172	97,2%
Θεραπεία με μεσαλαζίνη	Όχι	177	100,0%
Θεραπεία με στεροειδή per os	Ναι	139	78,5%
	Όχι	38	21,5%

Πίνακας 2. Προηγούμενη λήψη DMARDs και στεροειδών στους ασθενείς με ΨΑ

		Πλήθος	Ποσοστό
Θεραπεία με DMARDs	Ναι	62	96,9%
	Όχι	2	3,1%
Θεραπεία με μεθοτρεξάτη p.os.	Ναι	56	90,3%
	Όχι	6	9,7%
Θεραπεία με μεθοτρεξάτη i.m. ή s.c.	Όχι	62	100%
Θεραπεία με λεφλουνομίδη	Ναι	7	11,3%
	Όχι	55	88,7%
Θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη	Ναι	1	1,6%
	Όχι	61	98,4%
Θεραπεία με κυκλοσπορίνη	Ναι	40	64,5%
	Όχι	22	35,5%
Θεραπεία με σουλφασαζίνη	Όχι	62	100%
Θεραπεία με πενικιλλαμίνη	Ναι	2	3,2%
	Όχι	60	96,8%
Θεραπεία με χρυσό i.m.	Ναι	9	14,5%
	Όχι	53	84,5%
Θεραπεία με χρυσό p.os.	Ναι	3	4,8%
	Όχι	59	95,2%
Θεραπεία με αζαθειοπρίνη	Όχι	62	100%
Θεραπεία με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη	Όχι	62	100%
Θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη	Όχι	62	100%
Θεραπεία με μεσαλαζίνη	Όχι	62	100%
Θεραπεία με στεροειδή per os	Ναι	37	59,7%
	Όχι	25	40,3%

Πίνακας 3. Ποσοστά φύλου ανά βιολογική θεραπεία στους ασθενείς με RA

			Πλήθος	Ποσοστό
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	Φύλο		
		Άνδρας	14	18,9%
		Γυναίκα	60	81,1%
	adalimumab (humira)	Φύλο		
		Άνδρας	14	18,7%
		Γυναίκα	61	81,3%
etanercept (enbrel)	Φύλο			
	Άνδρας	3	10,3%	
	Γυναίκα	26	89,7%	

Πίνακας 4. Ηλικία κατά την έναρξη και χρονική διάρκεια νόσου στους ασθενείς με RA

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
infliximab (remicade)	Ηλικία κατά την έναρξη	57,03	12,11	74
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	13,85	6,65	74
adalimumab (humira)	Ηλικία κατά την έναρξη	54,79	13,30	75
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	13,48	8,82	75
etanercept (enbrel)	Ηλικία κατά την έναρξη	55,76	14,38	29
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	16,14	11,53	29

Πίνακας 5. Ποσοστά φύλου ανά βιολογική θεραπεία στους ασθενείς με ΨΑ

			Πλήθος	Ποσοστό
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	Φύλο		
		Άνδρας	23	62,2%
		Γυναίκα	14	37,8%
	adalimumab (humira)	Φύλο		
		Άνδρας	1	14,3%
		Γυναίκα	6	85,7%
etanercept (enbrel)	Φύλο			
	Άνδρας	14	70,0%	
	Γυναίκα	6	30,0%	

Πίνακας 6. Ηλικία κατά την έναρξη και χρονική διάρκεια νόσου στους ασθενείς με ΨΑ

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
infliximab (remicade)	Ηλικία κατά την έναρξη	47,54	12,48	37
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	9,61	7,53	36
adalimumab (humira)	Ηλικία κατά την έναρξη	55,57	11,53	7
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	17,71	6,21	7
etanercept (enbrel)	Ηλικία κατά την έναρξη	52,10	14,12	20
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	11,50	6,17	20

Πίνακας 7. Ποσοστά φύλου ανά βιολογική θεραπεία στους ασθενείς με ΑΣ

				Πλήθος	Ποσοστό
Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)	infliximab (remicade)	Φύλο	Ανδρας	42	93,3%
			Γυναίκα	3	6,7%
	adalimumab (humira)	Φύλο	Ανδρας	3	50,0%
			Γυναίκα	3	50,0%
	etanercept (enbrel)	Φύλο	Ανδρας	11	78,6%
			Γυναίκα	3	21,4%

Πίνακας 8. Ηλικία κατά την έναρξη και χρονική διάρκεια νόσου στους ασθενείς με ΑΣ

Κύρια θεραπεία (βιολογικός παράγοντας)		Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση	Πλήθος
infliximab (remicade)	Ηλικία κατά την έναρξη	43,56	12,93	45
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	13,76	9,91	45
adalimumab (humira)	Ηλικία κατά την έναρξη	45,67	8,98	6
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	3,67	7,55	6
etanercept (enbrel)	Ηλικία κατά την έναρξη	46,64	14,60	14
	Χρονική διάρκεια νόσου (έτη)	14,57	10,45	14

Πίνακας 9. Όλα τα συμβάματα που καταγράφηκαν κατά την έγχυση/ένεση (εκτός αλλεργικών αντιδράσεων)

Κεφαλαλγία κατά την έγχυση
 Πυρετός κατά την έγχυση
 Άλγος τραχήλου με αντανάκλαση στην ωμοπλάτη κατά τη διάρκεια της έγχυσης
 Προκάρδιο άλγος κατά την έγχυση
 Μυαλγίες κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης
 Ζάλη αμέσως μετά την έγχυση
 Αίσθημα αδυναμίας - αιμωδιών κατά τη διάρκεια της έγχυσης
 Αρθραλγίες κατά την έγχυση
 Αιφνίδιο άλγος στην ΟΜΣΣ κατά τη διάρκεια της έγχυσης

Πίνακας 10. Όλες οι κακοήθειες νεοπλασίες που καταγράφηκαν

Λέμφωμα Non Hodgkin, υψηλού βαθμού κακοήθειας, Β - προέλευσης
 Λέμφωμα Non Hodgkin, Β - κυτταρικής προέλευσης, με επιμέρους χαρακτήρες συμβατούς με διάχυτο Β-λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα
 Λέμφωμα Non Hodgkin, Β - κυτταρικής αρχής
 Ca λάρυγγα (φωνητικών χορδών)
 Ca πνεύμονα
 Ca προστάτη
 Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένα
 Ca ουροδόχου κύστεως
 Ca ήπατος
 Ca μαστού in situ
 Βασικοκυτταρικό Ca δέρματος

Πίνακας 11. Όλες οι καρδιαγγειακές διαταραχές που καταγράφηκαν

Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας
 Στηθαγχικό επεισόδιο
 Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
 Περικαρδιακή συλλογή
 Αίσθημα παλμών
 Έκτακτες συστολές
 Κολπική μαρμαρυγή
 Έντονος S1 τόνος
 Ήπια διάταση ανιούσας αορτής
 Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
 Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο - υπαραχνοειδής αιμορραγία
 Πνευμονική εμβολή
 Θρόμβωση ελάσσονος σαφηνούς φλέβας
 Επιπολής φλεβοθρόμβωση

Πίνακας 12. Όλες οι διαταραχές που καταγράφηκαν από το νευρικό σύστημα

Κεφαλαλγία
Αιμωδίες άκρου - άκρων
Αιμωδίες ΑΜΣΣ
Κράμπες κάτω άκρων
Καυσαλγίες πελμάτων
Τρόμος
Επιδείνωση νόσου Parkinson
Πάρηση προσωπικού κεντρικού τύπου
Επεισόδιο δυσαρθρίας
Απώλεια στήριξης στο έδαφος
Αστάθεια βάδισης
Πτώση άκρου ποδός
Πάρηση κοινού περονιαίου νεύρου
Πτώση βλεφάρου
Υποτροπή επιληπτικών κρίσεων
Μεθερπητική νευραλγία
Διαταραχές μνήμης
Οπτική νευρίτιδα

Πίνακας 13. Όλες οι διαταραχές που καταγράφηκαν από το αναπνευστικό σύστημα

Πλευριτική συλλογή
Δύσπνοια στην κόπωση
Δύσπνοια σε ηρεμία
Βήχας
Υποτρίζοντες βάσεων
Τρίζοντες βάσεων άμφω
Επιδείνωση βρογχικού άσθματος

Πίνακας 14. Όλες οι διαταραχές που καταγράφηκαν από το γαστρεντερικό σύστημα

Κοιλιακό άλγος
Ναυτία – έμετοι
Επιγαστραλγία - ερυγές
Επιγαστραλγία - διάρροιες
Συμπτωματολογία ΓΟΠ
Επιγαστραλγία - τάση για έμετο
Δυσκοιλιότητα
Διάρροιες
Μέλαινες κενώσεις
Κιρσοραγία οισοφάγου επί εδάφους κίρρωσης ήπατος
Εναλλαγές δυσκοιλιότητας - διάρροιας
Μεταγευματικό αίσθημα πληρότητας οπισθοστερνικά

Πίνακας 15. Όλες οι διαταραχές ήπατος - χοληφόρων που καταγράφηκαν

Αύξηση τρανσαμινασών
Αύξηση γGT
Αύξηση έμμεσης χολερυθρίνης
Εξωφυτικό μόρφωμα χοληδόχου κύστεως

Πίνακας 16. Όλες οι διαταραχές νεφρών και ουροφόρων οδών που καταγράφηκαν

Αύξηση κρεατινίνης
Αύξηση ουρίας και κρεατινίνης
Ασυμπτωματική πυουρία
Αιματουρία μικροσκοπική
Αιματουρία μακροσκοπική
Κωλικός νεφρού
Συχνουρία
Λευκωματουρία
Επιδείνωση προϋπάρχουσας ΧΝΑ
Δυσουρικά ενοχλήματα (αδιευκρίνιστα)
Υδρονέφρωση

Πίνακας 17. Η διαταραχή που καταγράφηκε από το ενδοκρινικό σύστημα

Απορρύθμιση Σ.Δ.

Πίνακας 18. Όλες οι διαταραχές που καταγράφηκαν από το αναπαραγωγικό σύστημα

Μηνορραγίες

Μητρορραγία

Δυσμηνόρροια

Διαταραχές εμμήνου ρύσεως (γενικά)

Στυτική δυσλειτουργία

Φλεγμονή γυναικολογικών αναπαραγωγικών οργάνων (πυελίτιδα)

Πίνακας 19. Όλες οι οφθαλμικές διαταραχές που καταγράφηκαν

Απώλεια οπτικής οξύτητας

Σκοτώματα οπτικού πεδίου

Ιριδοκυκλίτιδα

Κερατίτιδα

Επιπεφυκίτιδα (αδιευκρίνιστη)

Αλλεργική επιπεφυκίτιδα

Ξηροφθαλμία

Πίνακας 20. Όλες οι διαταραχές ΩΡΛ που καταγράφηκαν

Εμβοές ωτός

Ωταλγία

Επιδείνωση γνωστής βαρηκοΐας

Μείωση ακουστικής ικανότητας

Βράγχος φωνής

Οίδημα λάρυγγα

Ρινική συμφόρηση

Ρινορραγία

Συμπτωματολογία ρινίτιδας (γενικά)

Αλλεργική ρινίτιδα

Φλεγμονή ρινός

Φαρυγγαλγία

Λευκωπές αλλοιώσεις βλεννογόνου παρειάς

Δυσκαταποσία

Χειλίτιδα (αδιευκρίνιστη)

Ξηροστομία

Παχυβλεννογονίτιδα ιγμορείων

Πίνακας 21. Όλες οι διαταραχές που καταγράφηκαν από το μυοσκελετικό σύστημα

Οσφυαλγία (γενικά)
 Χαμηλή οσφυαλγία
 Οσφυο-ισχιαλγία
 Άλγος ισχίου
 Διάχυτα μυοσκελετικά άλγη άνω άκρων
 Αρθραλγίες
 Μονοαρθρίτιδα με πυρετό
 Τενοντίτιδα αντίχειρα
 Κάταγμα (ύστερα από κάκωση)
 Ρήξη προσθίου χιαστού (ύστερα από κάκωση)
 Ρήξη κύστης Baker
 Μυϊκή αδυναμία

Πίνακας 22. Όλες οι διαταραχές δέρματος και υποδορίου ιστού που καταγράφηκαν

Δακτυλιοειδές κοκκίωμα
 Εξάνθημα ομοιάζον με δακτυλιοειδές κοκκίωμα
 Ψωριασιόμορφο εξάνθημα
 Δερματίτιδα ΠΔΚ με στοιχεία εκ στάσεως
 Αλωπεκία
 Τριχόπτωση
 Κνιδωτικό εξάνθημα
 Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα
 Ερύθημα δέρματος - κνησμός
 Διάχυτος κνησμός
 Μελαχρωματική πλάκα κορμού
 Αγγειϊτιδικό εξάνθημα χεριών
 Βλατιδώδες εξάνθημα δακτύλων χεριών
 Άτονο έλκος κνήμης
 Υποδερματίτιδα
 Πορφύρα κάτω άκρων
 Λειχηνοειδής βλάβη
 Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής
 Κερατοδερμία πελμάτων
 Σπίλος (γενικά)
 Συνδεσμικός δυσπλαστικός σπίλος ράχης ρινός
 Σύνθετος δυσπλαστικός σπίλος δέρματος
 Δυσπλαστικός σπίλος
 Αποφολιδωτικό εξάνθημα
 Φλυκταινώδης δερματοπάθεια παλαμών και πελμάτων
 Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα
 Δερματίτιδα (αδιευκρίνιστη)
 Υπερτρίχωση προσώπου

Δισκοειδές εξάνθημα
 Εξάνθημα πεταλούδας
 Εκζεματοειδής βλάβη άκρων ποδών
 Ερύθημα πελμάτων με άλγος
 Λιποδερματοσκλήρυνση
 Δικτυωτή πελίδνωση
 Παρασιτική κνήφη
 Υποδόριο οζίδιο
 Ονυχοδυστροφία
 Ονυχόλυση
 Λεύκη
 Θυλακίτιδα κάτω άκρων

Πίνακας 23. Όλες οι διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων που καταγράφηκαν

Λευκοπενία
 Λευκοκυττάρωση
 Αναστροφή λευκοκυτταρικού τύπου
 Ηωσινοφιλία
 Θρομβοπενία
 Θρομβοκυττάρωση
 Πανκυτταροπενία
 Πολυερυθραιμία
 Αναιμία (αδιευκρίνιστης αιτιολογίας)
 Αναιμία σιδηροπενική
 Αναιμία μεγαλοβλαστική
 Αυξημένος Μέσος όγκος ερυθρών (MCV)
 Αναιμία χρόνιας νόσου
 Υπερνατριαιμία
 Υπονατριαιμία
 Υποκαλιαιμία
 Υπερασβεστιαιμία
 Υποφωσφαταιμία
 Υπερουριχαιμία
 Αυξημένη CHOL και / ή TRG
 Αυξημένη Gluc νηστείας
 Αύξηση παραθορμόνης
 Αύξηση CPK
 Αύξηση LDH
 Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης
 Διαταραχή πήκτικότητας
 Θετικά ANA

Θετικά anti - ENA
 Θετικά anti - ds DNA
 Θετικά αντισώματα κατά καρδιολιπίνης
 Θετικά ANCA
 Αυξημένα anti - TPO
 Υπεργαμμασφαιριναιμία - πιθανή μονοκλωνική γαμμαπάθεια
 Μονοκλωνική μπάντα στην Η/Φ πρωτεϊνών

Πίνακας 24. Όλες οι διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών) που καταγράφηκαν

Θετικοποίηση mantoux
 Α/φία θώρακος: ινωδοσκληρυντικές αλλοιώσεις κορυφής πνεύμονα
 Α/φία θώρακος: αποτιτανωμένα μορφώματα στους πνεύμονες
 CT θώρακος: ίνωση πνεύμονα
 U/S κοιλίας: λέπτυνση φλοιού νεφρών
 CT κοιλίας: διάταση ΠΚΣ νεφρού
 MRI εγκεφάλου: μικροϊσχαιμικού τύπου αλλοιώσεις
 ΗΜΓ/ΗΝΓ: πίεση περονιαίου νεύρου στην κεφαλή της περόνης
 U/S καρδιάς: διάταση αριστερής κοιλίας
 U/S καρδιάς: διάταση κόλπων
 ΗΚΓ: μιτροειδικά Ρ

Πίνακας 25. Όλες οι ψυχιατρικές διαταραχές που καταγράφηκαν

Αγχώδεις εκδηλώσεις
 Καταθλιπτική εικόνα
 Έξαρση κατάθλιψης
 Νευροφυτικές διαταραχές
 Διαταραχές ύπνου
 Ψυχολογικά προβλήματα (αδιευκρίνιστα)

Πίνακας 26. Όλες οι διαταραχές γενικής φύσεως που καταγράφηκαν

Εμπύρετο υπό διερεύνηση
Δεκατική πυρετική κίνηση
Ρίγος
Έλκη στοματικού βλεννογόνου
Καύσος γλώσσας
Γωνιακή χειλίτιδα
Οίδημα γνάθου
Απώλεια βάρους
Οιδήματα κάτω άκρων
Εκχυμώσεις
Εύκολη κόπωση
Αίσθημα αδυναμίας - καταβολής
Ζάλη
Ίλιγγος
Προλιποθυμικό επεισόδιο
Λιποθυμικό επεισόδιο
Συγκοπτικό επεισόδιο
Άλγος αριστερού υποχονδρίου
Άλγος δεξιάς πλευροδιαφραγματικής γωνίας
Άτυπα θωρακικά άλγη
Αλλεργική αντίδραση σε τροφή
Αλλεργική αντίδραση σε άγνωστο αλλεργιογόνο
Αγγειοοίδημα
Flashing προσώπου
Εξέλκωση δακτύλου ποδιού
Διόγκωση λεμφαδένων
Παροδική αύξηση αρτηριακής πίεσης - υπερτασική κρίση
Τετανία σε έδαφος υποπαραθυρεοειδισμού

**Πίνακας 27. Όλες οι νέες νόσοι που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της βιολογικής
θεραπείας**

Αρτηριακή υπέρταση
Ορθοστατική υπόταση
Στεφανιαία νόσος
Καρδιακή ανεπάρκεια
Βαλβιδοπάθεια - ανεπάρκεια αορτής
Βαλβιδοπάθεια - στένωση αορτής
Βαλβιδοπάθεια - ανεπάρκεια μιτροειδούς
Βαλβιδοπάθεια - στένωση μιτροειδούς
Βαλβιδοπάθεια - ανεπάρκεια τριγλώχινας
ΚΚΑ - Βηματοδότηση
Αθηρωμάτωση καρωτίδων
Μικροαγγειοπάθεια εγκεφάλου
Ανεύρυσμα εγκεφάλου
Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής
Περιφερική αγγειοπάθεια
Δυσλιπιδαιμία
Σακχαρώδης διαβήτης
Ίνωση πνεύμονα
Διάμεση πνευμονοπάθεια
Πνευμονική υπέρταση
Μικτού τύπου πνευμονοπάθεια
Αναπνευστική ανεπάρκεια
Γαστρίτιδα
Πεπτικό έλκος
Υπερπλαστικός πολύποδας στομάχου
Χρόνια δωδεκαδακτυλίτιδα
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Οισοφαγίτιδα
ΓΟΠ με οισοφαγίτιδα
Διαφραγματοκήλη
Λιπώδης διήθηση ήπατος
Αιμαγγείωμα ήπατος
Λιθίαση χοληδόχου κύστεως
Ηπατίτιδα Β
Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Ασκήτης υπό διερεύνηση
Ευερέθιστο έντερο
Αιμορροϊδοπάθεια
Κοιλιοκάκη
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Νεφρολιθίαση
Κύστες νεφρών
Υπερτροφία προστάτη
Χρόνια προστατίτιδα
Κιρσοκήλη
Ενδομητρίωμα
Ινομύωμα μήτρας
Πρόπτωση μήτρας

Ενδοτραχηλικός πολύποδας
Κύστη ωοθήκης
Λειομύωμα
Ινοκυστική μαστοπάθεια
Καλοήθης εξεργασία μαστού
Οφθαλμικός καταρράκτης
Γλαύκωμα
Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
Γεροντική εκφύλιση ωχράς
Πτερύγιο οφθαλμού
Ακουστική νευρίτιδα
Σκολίωση ρινικού διαφράγματος
Υπερτροφία κάτω ρινικών κογχών
Μόρφωμα ρινός υπό διερεύνηση
Οζίδια φωνητικών χορδών
Θυρεοειδοπάθεια (γενικά)
Υποθυρεοειδισμός - Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
Υπερθυρεοειδισμός
Όζος/όζοι θυρεοειδούς
Πολυοζώδης βρογχοκήλη
Υπερπαραθυρεοειδισμός
Καλοήθης υπερπλασία θύμου αδένος
Αδένωμα επινεφριδίων
Οστεοπενία
Οστεοπόρωση
Κατάθλιψη
Μυοτονική μυοπάθεια
Σκλήρυνση κατά πλάκας
Νόσος Parkinson
Guillain - Barré
Πολυνευροπάθεια αισθητικοκινητικού τύπου
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
Ωλένια νευρίτιδα
Ριζιτική συνδρομή ΟΜΣΣ
Μυελοπάθεια ΑΜΣΣ
Αλλοιώσεις τύπου RA ατλαντοαξονικής διάρθρωσης
Σπονδυλολίθωση στην ΑΜΣΣ
Γενικευμένη οστεοαρθρίτιδα
Οστεοαρθρίτιδα ισχίου
Οστεοαρθρίτιδα γόνατος
Ινομυαλγία
Κήλη μέσης γραμμής
Δερματίτιδα εξ επαφής
Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
Μονοκλωνική γαμμαπάθεια IgG-λ

Πίνακας 28. Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της βιολογικής θεραπείας

Αρθροπλαστική ισχίου
Αρθροπλαστική γόνατος
Αποκατάσταση κατάγματος μηριαίου
Αποκατάσταση κατάγματος ωλένης
Αποκατάσταση μεταταρσίων
Αποκατάσταση 1ης μεταταρσιοφαλαγγικής
Αποκατάσταση ρήξης προσθίου χιαστού
Αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων
Αφαίρεση υπερπλαστικού πολύποδα στομάχου
Billroth II
Σκωληκοειδεκτομή
Χολοκυστεκτομή
Αιμορροϊδεκτομή
Ολική υστερεκτομή
Αφαίρεση ινομυωμάτων
Αφαίρεση πολύποδα μήτρας
Αποκατάσταση πρόπτωσης μήτρας
Διερεύνηση υπερπλασίας ενδομητρίου
Απόξεση τραχήλου μήτρας
Ωθηκεκτομή και σύστοιχη σαλπινγεκτομή
Αφαίρεση ύποπτης εξεργασίας μαστού
Ολική θυρεοειδεκτομή
Εγχείρηση οφθαλμικού καταρράκτη
Αφαίρεση πολύποδα φωνητικών χορδών
Προστατεκτομή
Αποκατάσταση ομφαλοκήλης
Πλαστική αποκατάστασης βουβωνοκήλης
Διάνοιξη σηπτικής φλεγμονής αντιβραχίου
Αφαίρεση βασικοκυτταρικού Ca
Αφαίρεση σπίλου
Αφαίρεση σμηγματογόνου κύστης
Λιθοτριψία

Πίνακας 29. Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 1 ^ο έτος	12	245	4,9%
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 2 ^ο έτος	5	201	2,5%
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 3 ^ο έτος	2	169	1,2%
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 4 ^ο έτος	1	142	0,7%
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 5 ^ο έτος	1	123	0,8%
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 6 ^ο έτος	4	118	3,4%
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 7 ^ο έτος	4	60	6,7%
ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ κατά το 8^ο έτος	5	50	10%

Πίνακας 30. Κακοήθη νεοπλασμάτα ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 1 ^ο έτος	3	245	1,2%
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 2 ^ο έτος	1	201	0,5%
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 3 ^ο έτος	3	169	1,8%
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 4 ^ο έτος	1	142	0,7%
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 5 ^ο έτος	1	123	0,8%
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 6 ^ο έτος	2	118	1,7%
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 7^ο έτος	2	60	3,3%
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ κατά το 8 ^ο έτος	1	50	2%

Πίνακας 31. Καρδιαγγειακά συμβάματα ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 1 ^ο έτος	6	245	2,4%
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 2 ^ο έτος	4	201	2%
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 3 ^ο έτος	3	169	1,8%
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 4 ^ο έτος	1	142	0,7%
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 5 ^ο έτος	2	123	1,6%
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 6^ο έτος	6	118	5%
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 7 ^ο έτος	0	60	0%
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ κατά το 8 ^ο έτος	1	50	2%

Πίνακας 32. Διαταραχές του νευρικού συστήματος ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 1^ο έτος	33	245	13,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 2 ^ο έτος	20	201	9,9%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 3 ^ο έτος	11	169	6,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 4 ^ο έτος	2	142	1,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 5 ^ο έτος	3	123	2,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 6 ^ο έτος	4	118	3,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 7 ^ο έτος	2	60	3,3%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 8 ^ο έτος	2	50	4%

Πίνακας 33. Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 1 ^ο έτος	7	245	2,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 2 ^ο έτος	6	201	3%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 3^ο έτος	8	169	4,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 4 ^ο έτος	1	142	0,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 5 ^ο έτος	1	123	0,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 6 ^ο έτος	2	118	1,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 7 ^ο έτος	0	60	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 8 ^ο έτος	0	50	0%

Πίνακας 34. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 1 ^ο έτος	10	245	4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 2^ο έτος	10	201	5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 3 ^ο έτος	2	169	1,2%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 4 ^ο έτος	4	142	2,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 5 ^ο έτος	3	123	2,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 6 ^ο έτος	1	118	0,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 7 ^ο έτος	1	60	1,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 8 ^ο έτος	0	50	0%

Πίνακας 35. Διαταραχές ήπατος - χοληφόρων ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 1^ο έτος	77	245	31,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 2 ^ο έτος	45	201	22,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 3 ^ο έτος	13	169	7,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 4 ^ο έτος	4	142	2,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 5 ^ο έτος	6	123	4,9%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 6 ^ο έτος	4	118	3,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 7 ^ο έτος	3	60	5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΟΣ - ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ κατά το 8 ^ο έτος	2	50	4%

Πίνακας 36. Διαταραχές νεφρών και ουροφόρων οδών ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 1 ^ο έτος	17	245	6,9%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 2 ^ο έτος	8	201	4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 3 ^ο έτος	6	169	3,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 4 ^ο έτος	1	142	0,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 5 ^ο έτος	3	123	2,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 6 ^ο έτος	4	118	3,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 7 ^ο έτος	1	60	1,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΟΥΡΟΦΟΡΩΝ ΟΔΩΝ κατά το 8^ο έτος	4	50	8%

Πίνακας 37. Διαταραχές ενδοκρινικού συστήματος ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 1 ^ο έτος	1	245	0,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 2 ^ο έτος	0	201	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 3 ^ο έτος	0	169	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 4 ^ο έτος	0	142	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 5 ^ο έτος	0	123	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 6^ο έτος	1	118	0,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 7 ^ο έτος	0	60	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 8 ^ο έτος	0	50	0%

Πίνακας 38. Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 1 ^ο έτος	3	245	1,2%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 2 ^ο έτος	3	201	1,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 3 ^ο έτος	1	169	0,6%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 4 ^ο έτος	2	142	1,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 5 ^ο έτος	1	123	0,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 6 ^ο έτος	3	118	2,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 7^ο έτος	2	60	3,3%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 8 ^ο έτος	0	50	0%

Πίνακας 39. Οφθαλμικές διαταραχές ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 1 ^ο έτος	5	245	2%
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 2 ^ο έτος	0	201	0%
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 3 ^ο έτος	1	169	0,6%
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 4 ^ο έτος	0	142	0%
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 5 ^ο έτος	1	123	0,8%
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 6^ο έτος	4	118	3,4%
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 7 ^ο έτος	0	60	0%
ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 8 ^ο έτος	1	50	2%

Πίνακας 40. Διαταραχές ΩΡΛ ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 1^ο έτος	15	245	6,1%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 2 ^ο έτος	7	201	3,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 3 ^ο έτος	6	169	3,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 4 ^ο έτος	4	142	2,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 5 ^ο έτος	4	123	3,2%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 6 ^ο έτος	3	118	2,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 7 ^ο έτος	1	60	1,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΩΡΛ κατά το 8 ^ο έτος	0	50	0%

Πίνακας 41. Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 1^ο έτος	16	245	6,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 2 ^ο έτος	5	201	2,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 3 ^ο έτος	2	169	1,2%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 4 ^ο έτος	3	142	2,1%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 5 ^ο έτος	2	123	1,6%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 6 ^ο έτος	4	118	3,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 7 ^ο έτος	0	60	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ κατά το 8 ^ο έτος	1	50	2%

Πίνακας 42. Διαταραχές δέρματος και υποδορίου ιστού ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 1 ^ο έτος	27	245	11%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 2^ο έτος	37	201	18,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 3 ^ο έτος	6	169	3,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 4 ^ο έτος	11	142	7,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 5 ^ο έτος	8	123	6,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 6 ^ο έτος	10	118	8,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 7 ^ο έτος	3	60	5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ κατά το 8 ^ο έτος	6	50	12%

Πίνακας 43. Διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 1^ο έτος	59	245	24%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 2 ^ο έτος	34	201	16,9%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 3 ^ο έτος	20	169	11,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 4 ^ο έτος	8	142	5,6%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 5 ^ο έτος	11	123	8,9%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 6 ^ο έτος	16	118	13,5%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 7 ^ο έτος	7	60	11,7%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ κατά το 8 ^ο έτος	2	50	4%

Πίνακας 44. Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων (εκτός αιματολογικών) ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 1 ^ο έτος	2	245	0,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 2 ^ο έτος	2	201	1%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 3 ^ο έτος	2	169	1,2%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 4 ^ο έτος	2	142	1,4%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 5 ^ο έτος	0	123	0%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 6 ^ο έτος	1	118	0,8%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 7^ο έτος	2	60	3,3%
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ) κατά το 8 ^ο έτος	1	50	2%

Πίνακας 45. Ψυχιατρικές διαταραχές ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 1^ο έτος	6	245	2,4%
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 2 ^ο έτος	2	201	1%
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 3 ^ο έτος	3	169	1,8%
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 4 ^ο έτος	1	142	0,7%
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 5 ^ο έτος	1	123	0,8%
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 6 ^ο έτος	2	118	1,7%
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 7 ^ο έτος	1	60	1,7%
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 8 ^ο έτος	0	50	0%

Πίνακας 46. Γενικές διαταραχές ανά χρονική στιγμή στο σύνολο των ασθενών

	Ανεπιθύμητες ενέργειες	ασθενείς	Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 1^ο έτος	33	245	13,5%
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 2 ^ο έτος	23	201	11,4%
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 3 ^ο έτος	11	169	6,5%
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 4 ^ο έτος	5	142	3,5%
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 5 ^ο έτος	8	123	6,5%
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 6 ^ο έτος	4	118	3,4%
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 7 ^ο έτος	5	60	8,3%
ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ κατά το 8 ^ο έτος	6	50	12%

ΦΟΡΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΦΥΛΛΟ 1 σελ.1

Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, ΠΓΝΙωαννίνων

Καθηγητής: Αλέξανδρος Α. Δρόσος

Ερευνητής: Χρήστος Γ. Παπαδόπουλος, Ρευματολόγος

(Το φύλλο 1 συμπληρώνεται μόνο στην έναρξη)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κωδικός ασθενούς _ _ _ _ *

Φύλο: Άνδρας Γυναίκα

Ημ/νία γέννησης _ _ / _ _ / _ _ _ _

A/A ασθενούς _ _ _

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΝΑΡΞΗΣ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ημ/νία 1^{ου} follow up _ _ / _ _ / _ _ _ _

Νόσημα

Έτος έναρξης συμπτωματολογίας _ _ _ _

Εκτίμηση από τον ιατρό επιπέδου καταστροφής / αγκύλωσης:

- λιγότερο καταστροφική νόσος
- νόσος με σοβαρές διαβρώσεις / αγκυλώσεις

Συμπτωματολογία φλεγμονώδους σπονδυλίτιδας:

- Ναι
- Όχι

Ύψος (σε cm) _ _ _

Βάρος (σε Kg) _ _ _

* Αποτελείται από τέσσερα κεφαλαία γράμματα. Τα δύο πρώτα είναι τα δύο πρώτα γράμματα του ονόματος του ασθενή. Τα δύο τελευταία είναι τα δύο πρώτα γράμματα του επωνύμου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ 1 σελ. 2

Βιολογικός παράγοντας

Ημ/νία έναρξης τωρινού βιολογικού παράγοντα _ _ / _ _ / _ _ _ _

Συνδυασμός με DMARD ή μονοθεραπεία;

Εάν συνδυασμός με DMARD, επιλέξτε:

- προσθήκη σε παρόν DMARD
- έναρξη μαζί με DMARD

Ένδειξη έναρξης βιολογικού παράγοντα:

- αποτυχία / δυσανεξία σε DMARD Σε πόσα DMARDs;
- χωρίς προηγηθείσα θεραπεία με DMARD
- επιθυμία ασθενούς

Ποιά DMARDs έχει λάβει ο ασθενής; (προηγούμενη και τρέχουσα θεραπεία). (επιλέξτε περισσότερα από ένα)

- Μεθοτρεξάτη p.os.
- Μεθοτρεξάτη im ή sc
- Λεφλουνομίδη
- Υδροξυχλωροκίνη
- Κυκλοσπορίνη
- Σουλφασαλαζίνη
- Πενικιλλαμίνη
- Χρυσός im
- Χρυσός p.os.
- Αζαθειοπρίνη
- IVIG
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Μεσαλαζίνη

Εάν ο ασθενής απέτυχε σε προηγούμενους βιολογικούς παράγοντες, ποιοί ήταν αυτοί; (μπορούν να αναφερθούν περισσότεροι από ένας)

.....

.....

.....

Έλαβε ο ασθενής στεροειδή p.os.; (προηγούμενη και τρέχουσα θεραπεία)

- Ναι
- Όχι

(ακολουθως συμπληρώνεται το φύλλο 2)

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κωδικός ασθενούς _ _ _ _

Α/Α ασθενούς _ _ _

Αριθμός follow up

Ημ/νία follow up _ _ / _ _ / _ _ _ _

Μεσοδιάστημα follow up: (χρόνος που μεσολάβησε από την προηγούμενη εξέταση)

- 6 μήνες
- 1 έτος

ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δόση βιολογικού παράγοντα και μεσοδιάστημα χορήγησής του: (πχ. infliximab 400mg / 2 μήνες)(Μόνον για το infliximab να αναφέρονται και τα mg ανά κιλό βάρους σώματος, π.χ. 3mg/Kg B.Σ.)

..... mg /

Τρέχουσα θεραπεία με DMARDs.

- Ναι
- Όχι

Εάν ναι, αναφέρατε τα DMARDs και τη δοσολογία τους. (πχ. κυκλοσπορίνη 50mg / 2 φορές την ημέρα) *

..... mg /

..... mg /

..... mg /

Τρέχουσα θεραπεία με στεροειδή p.os.

- Ναι
- Όχι
- Περιστασιακά

* Για τη μεθοτρεξάτη και το χρυσό αναφέρατε την οδό χορήγησης (p.os. ή im/sc)

Εάν ναι, επιλέξτε το στεροειδές και αναφέρατε τη δόση του ανά ημέρα.

- πρεδνιζολόνη (prezolon) mg / ημέρα
- μεθυλπρεδνιζολόνη (medrol) mg / ημέρα

Τρέχουσα θεραπεία με ΜΣΑΦ.

- Ναι
- Όχι
- Περιστασιακά

Τρέχουσα θεραπεία με απλά αναλγητικά.

- Ναι
- Όχι
- Περιστασιακά

Αντι – Tb προφυλακτική αγωγή (ισονιαζίδη ή ριφαμπικίνη).

- Ναι
- Όχι

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ

Σφαιρική εκτίμηση ασθenoύς (0 – 100mm) _ _ _

Σφαιρική εκτίμηση άλγους (0 – 100mm) _ _ _

ΤΚΕ _ _ _

CRP _ _ _ Όριο φυσιολογικής τιμής του εργαστηρίου (πχ. φ.τ. < 6 ή φ.τ. < 0,5): φ.τ. < _ _ _

Αριθμός αρθρώσεων με οίδημα (από 28 αρθρώσεις) _ _

Αριθμός αρθρώσεων με ευαισθησία (από 28 αρθρώσεις) _ _

Σφαιρική γνώμη εξεταστή (0 – 100mm) _ _ _

DAS 28 _ _

HAQ _ _ _

BASDAI (0 – 10cm) _ _ (συμπληρώνεται μόνον για αγκυλοποιητικούς ασθενείς)

BASFI (0 – 10cm) _ _ (συμπληρώνεται μόνον για αγκυλοποιητικούς ασθενείς)

Ένταση πρωινής δυσκαμψίας (0 – 10cm) _ _ (με βάση το 5^ο ερώτημα του BASDAI – συμπληρώνεται μόνον για αγκυλοποιητικούς ασθενείς)

Διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας (0 – 10cm) _ _ (με βάση το 6^ο ερώτημα του BASDAI – συμπληρώνεται μόνον για αγκυλοποιητικούς ασθενείς)

Δακτυλίτιδα χεριών

- Ναι
- Όχι

Αριθμός δακτύλων με δακτυλίτιδα στα χέρια

Δακτυλίτιδα ποδιών

- Ναι
- Όχι

Αριθμός δακτύλων με δακτυλίτιδα στα πόδια

Βάρος (σε Kg) _ _ _

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ *

Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες;

- Ναι
- Όχι

Συστηματική αλλεργική αντίδραση

- Ναι
- Όχι

Χρονική συσχέτιση αλλεργικής αντίδρασης με την έγχυση / ένεση

- άμεση
- μέσα στις επόμενες ημέρες (επιβραδυνόμενη)

Σοβαρότητα αλλεργικής αντίδρασης

- θανατηφόρος
- απειλητική για τη ζωή
- σοβαρή
- μέτρια
- ήπια

Ανάγκη νοσηλείας λόγω της αλλεργικής αντίδρασης

- Ναι
- Όχι

Έκβαση αλλεργικής αντίδρασης

- θάνατος
- ανάρρωση χωρίς συνέπειες

* Αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος από το προηγούμενο αναγραφόμενο follow up έως το τρέχον (δηλαδή 6 μήνες ή 1 έτος).

Τοπική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης / ένεσης

ΦΥΛΛΟ 2 σελ. 4

- Ναι
- Όχι

Χρονική συσχέτιση τοπικής αντίδρασης με την έγχυση / ένεση

- άμεση
- μέσα στις επόμενες ημέρες (επιβραδυνόμενη)

Σοβαρότητα τοπικής αντίδρασης

- σοβαρή
- μέτρια
- ήπια

Ανάγκη νοσηλείας λόγω της τοπικής αντίδρασης

- Ναι
- Όχι

Έκβαση αλλεργικής αντίδρασης

- ανάρρωση με συνέπειες
- ανάρρωση χωρίς συνέπειες

Συμβάματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης (εκτός των αλλεργικών αντιδράσεων)

- Ναι
- Όχι

Αναφέρατε τα συμβάματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης (πχ. κεφαλαλγία, πυρετός κ.α.) (μπορούν να αναφερθούν περισσότερα από ένα)

.....

.....

.....

Σοβαρότητα του συμβάματος (επιλέξτε για κάθε σύμβαμα ξεχωριστά)

- θανατηφόρο
- απειλητικό για τη ζωή
- σοβαρό
- μέτριο
- ήπιο

Ανάγκη νοσηλείας λόγω του συμβάματος (επιλέξτε για κάθε σύμβαμα ξεχωριστά)

- Ναι
- Όχι

- θάνατος
- ανάρρωση χωρίς συνέπειες
- ανάρρωση με συνέπειες
- όχι ανάρρωση επί του παρόντος
- άγνωστη έκβαση

Άλλες παρενέργειες / συμβάματα

- Ναι
- Όχι

(Αναφέρατε παρενέργειες / συμβάματα από κάθε οργανικό σύστημα, πχ. λοιμώξεις (κοινό κρυολόγημα, αμυγδαλίτιδα, μυκητίαση δέρματος κ.α.), κακοήθη νεοπλασματα, καρδιαγγειακά συμβάματα, διαταραχές από το νευρικό, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και άλλα συστήματα, γενικής φύσεως διαταραχές (ζάλη, απώλεια βάρους κ.α.), διαταραχές αιματολογικών εξετάσεων (λευκοπενία, θρομβοπενία, σιδηροπενική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, θετικά ANA – τίτλος και φθορισμός τους, θετικά anti-ds DNA κ.α.), καθώς και διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων εκτός των αιματολογικών (θετικοποίηση manτουx, διάταση κόλπων στο U/S καρδιάς κ.α.)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Αίτιο λοίμωξης (συμπληρώνεται μόνον για τις λοιμώξεις – αναφέρατε, εάν είναι γνωστό, το ακριβές αίτιο κάθε λοίμωξης, πχ. Staphylococcus aureus, ιός ανεμευλογιάς – έρπητα ζωστήρα κ.α.)

.....

.....

.....

Αιτιολογική συσχέτιση παρενέργειας με το βιολογικό παράγοντα (επιλέξτε για κάθε παρενέργεια ξεχωριστά)

- δυνατή
- πιθανή
- απίθανη
- αδύνατο να αξιολογηθεί

Χρονική συσχέτιση παρενέργειας με το βιολογικό παράγοντα (επιλέξτε για κάθε παρενέργεια ξεχωριστά)

- άμεση
- απώτερη

Σοβαρότητα παρενέργειας (επιλέξτε για κάθε παρενέργεια ξεχωριστά)

- θανατηφόρος
- απειλητική για τη ζωή
- σοβαρή
- μέτρια
- ήπια

Ανάγκη νοσηλείας λόγω της παρενέργειας (επιλέξτε για κάθε παρενέργεια ξεχωριστά)

- Ναι
- Όχι

Έκβαση παρενέργειας (επιλέξτε για κάθε παρενέργεια ξεχωριστά)

- θάνατος
 - ανάρρωση χωρίς συνέπειες
 - ανάρρωση με συνέπειες
 - όχι ανάρρωση επί του παρόντος
 - άγνωστη έκβαση
-

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΕΑΣ (ΧΡΟΝΙΑΣ) ΝΟΣΟΥ *

ΦΥΛΛΟ 2 σελ. 7

Έγινε διάγνωση νέας (χρόνιας) νόσου;

- Ναι
- Όχι

Αναφέρατε τις νέες νόσους (πχ. αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, οστεοπόρωση κ.α.)

.....

.....

.....

.....

.....

Αιτιολογική συσχέτιση νόσου με το βιολογικό παράγοντα (επιλέξτε για κάθε νόσο ξεχωριστά)

- δυνατή
- πιθανή
- απίθανη
- αδύνατο να αξιολογηθεί

Χρονική συσχέτιση νόσου με το βιολογικό παράγοντα (επιλέξτε για κάθε νόσο ξεχωριστά)

- άμεση
- απώτερη

Σοβαρότητα νόσου (επιλέξτε για κάθε νόσο ξεχωριστά)

- θανατηφόρος
- απειλητική για τη ζωή
- σοβαρή
- μέτρια
- ήπια

Ανάγκη νοσηλείας λόγω της νόσου (επιλέξτε για κάθε νόσο ξεχωριστά)

- Ναι
- Όχι

Έκβαση νόσου (επιλέξτε για κάθε νόσο ξεχωριστά)

- θάνατος
- ανάρρωση χωρίς συνέπειες
- ανάρρωση με συνέπειες
- όχι ανάρρωση επί του παρόντος
- άγνωστη έκβαση

* Αναφέρονται όλες οι νέες (χρόνιες) νόσοι που διαγνώστηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος από το προηγούμενο αναγραφόμενο follow up έως το τρέχον (δηλαδή 6 μήνες ή 1 έτος).

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ *

ΦΥΛΛΟ 2 σελ. 8

Διενεργήθηκε κάποια χειρουργική επέμβαση;

- Ναι
- Όχι

Αναφέρατε τις χειρουργικές επεμβάσεις

.....

.....

.....

ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ / ΛΟΓΟΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ

Συνέχιση χορήγησης του τωρινού βιολογικού παράγοντα;

- Ναι
- Όχι
- Συνέχιση με pretreatment
- Προσωρινή διακοπή
- Άγνωστο – Διακοπή παρακολούθησης

Εάν όχι συνέχιση, τότε επιλέξτε:

- Διακοπή
- Αλλαγή

Αλλαγή σε ποιόν βιολογικό παράγοντα;

.....

Κύριος λόγος διακοπής ή αλλαγής του βιολογικού παράγοντα. (επιλέξτε *μόνον ένα λόγο*)

- Αναποτελεσματικότητα
- Αλλεργική αντίδραση
- Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα
- Επιθυμία ασθενούς
- Μακροχρόνια ύφεση νόσου
- Διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας
- Θάνατος
- Πολλαπλά προβλήματα υγείας
- Διάγνωση νέας νόσου (εκτός κακοήθους νεοπλασίας)
- Άλλος λόγος
- Άγνωστος λόγος

* Αναφέρονται όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις που διενεργήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του μεσοδιαστήματος από το προηγούμενο αναγραφόμενο follow up έως το τρέχον (δηλαδή 6 μήνες ή 1 έτος).

Εάν ο κύριος λόγος ήταν ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρατε ποια

.....

Εάν ο κύριος λόγος ήταν η διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας αναφέρατε ποια

.....

Εάν ο κύριος λόγος ήταν η διάγνωση νέας νόσου (εκτός κακοήθους νεοπλασίας) αναφέρατε ποια

.....

Εάν υπήρξε άλλος κύριος λόγος αναφέρατε ποιος

.....

Ποια η αιτία θανάτου;

.....

Δευτερεύοντες λόγοι διακοπής ή αλλαγής του βιολογικού παράγοντα. (επιλέξτε περισσότερους από έναν)

- Αναποτελεσματικότητα
- Αλλεργική αντίδραση
- Ανεπιθύμητη ενέργεια / άλλο σύμβαμα
- Επιθυμία ασθενούς
- Μακροχρόνια ύφεση νόσου
- Πολλαπλά προβλήματα υγείας
- Διάγνωση νέας νόσου (εκτός κακοήθους νεοπλασίας)
- Άλλος λόγος

Εάν ο δευτερεύων λόγος ήταν ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρατε ποια

.....

Εάν ο δευτερεύων λόγος ήταν η διάγνωση νέας νόσου (εκτός κακοήθους νεοπλασίας) αναφέρατε ποια

.....

Εάν υπήρξε άλλος δευτερεύων λόγος αναφέρατε ποιος

.....

