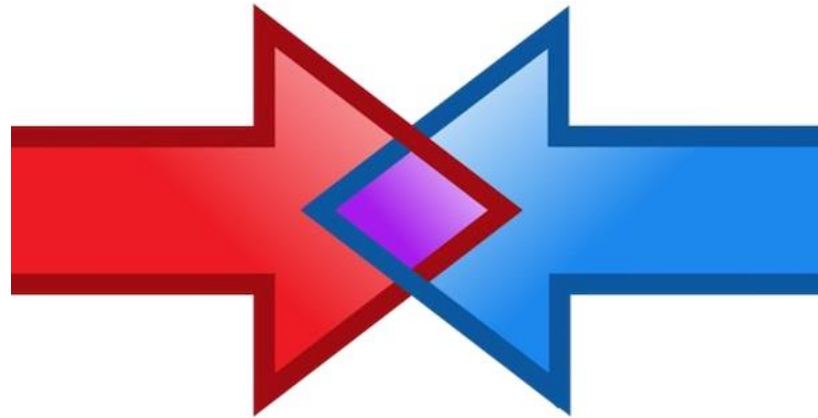




Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης : «Ασθενής με μέτρια ενεργότητα νόσου παρά τη βιολογική και τη στοχευμένη θεραπεία»

Δημήτρης Τσερώνης
Ρευματολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης
Δ ΠΤΚ ,ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Σύγκρουση συμφερόντων



Καμία

Κλινική περίπτωση

- **2013** - 52 ετών ♀ παραπέμπεται από ΠΘ

- αρθραλγίες γονάτων , άκρων χειρών με ΠΔ- 30 min , από έτους
- κακουχία , αδυναμία το τελευταίο τρίμηνο



- **Ατομικό ιστορικό**

- ΑΥ , υπερλιπιδαιμία υπό φαρμακευτική αγωγή
- BMI : 28 , καπνίστρια (20 pack/years)
- τραπεζικός υπάλληλος , έγγαμη με 2 παιδιά



Διαγνωστική προσέγγιση

- **Κλινική εκτίμηση:**
 - συμμετρική φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα**ΕΦΦ-ΜΚΦ-ΠΧΚ-Γονάτων**



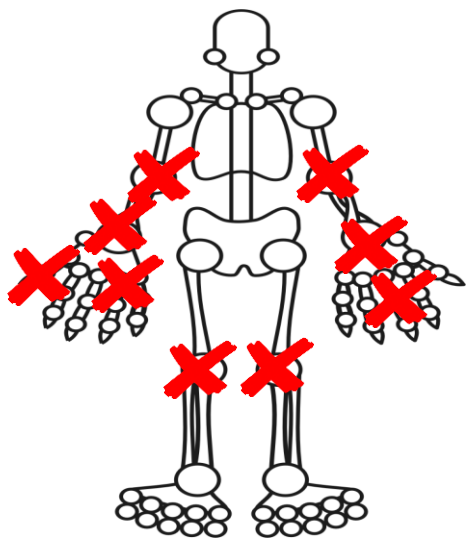
ΟΡΟΘΕΤΙΚΗ ΡΑ

- **Εργαστηριακός έλεγχος**
 - ↑TKE
 - RF x2
 - anti-CCP x 3



Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Αρχική θεραπευτική προσέγγιση

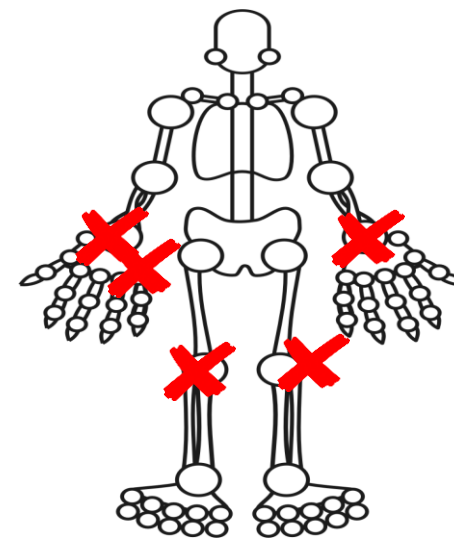


DAS28: 5,25

Υψηλή ενεργότητα νόσου

15mg MTX + Per os prednisone

7-8 μήνες μετά...



DAS28: 4,35

Μέτρια ενεργότητα νόσου

Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Το επόμενο «βήμα» ; ...

Συνέχιση με MTX

Προσθήκη Bdmard



«κίνδυνος» αρθρικής διάβρωσης σε MDA ύπο μονοθεραπεία με Μεθοτρεξάτη

Identifying patients with rheumatoid arthritis with moderate disease activity at risk of significant radiographic progression despite methotrexate treatment

			RF positive	
			No	Yes
CRP mg/L	>40	n	5	24
		Probability SRP (95% CI)	26 (9, 56)	61 (42, 78)
		mTSS, mean (SD) / median (min, max)	10.6 (22.3) / 1.0 (0, 51)	9.0 (12.0) / 3.6 (-2, 41)
	10-40	n	3	15
		Probability SRP (95% CI)	12 (3, 37)	38 (18, 62)
		mTSS, mean (SD) / median (min, max)	0.5 (1.2) / 0.0 (-1, 2)	3.1 (5.4) / 2.0 (-6, 13)
	<10	n	24	23
		Probability SRP (95% CI)	10 (3, 25)	33 (18, 53)
		mTSS, mean (SD) / median (min, max)	0.7 (4.3) / 0.0 (-3, 20)	3.7 (8.5) / 1.0 (-5, 38)

Probability of SRP ranges:  0-20%  21-30%  31-40%  41-100%

Αυξημένη πιθανότητα διαβρώσεων σε ασθενείς με MDA και ↑TKE, ↑CRP, RF(+) και ↑↑ RF

Η σημασία της γρήγορης επίτευξης των στόχων σε βάθος χρόνου

Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort

3 έτη μετά την διάγνωση

Table 2 Three-year outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity (group 1) and sustained DAS28 remission (group 2) during the first year of follow-up

Outcome variable	Group 1 (n=107)	Group 2 (n=155)	p Value
mTSS	16.1±14.9	11.2±11.8	0.019
ΔmTSS from day 0*	10.8±6.5	6.5±8.9	0.006
ΔmTSS≥5†(%)	56.0	39.2	0.021
DAS28 remission (%)	27.4	81.0	<0.0001
SDAI remission (%)	13.8	56.0	<0.0001
ACR/EULAR remission‡ (%)	10.3	50.4	<0.0001
HAQ-DI	0.68±0.61	0.21±0.38	<0.0001
HAQ-DI <0.5 (%)	43.7%	80.6	<0.0001
Missed workdays§	157.3±226.2	30.9±75.9	0.001
Missed workdays=0¶ (%)	51.4	67.7	0.007

Data are mean±SD unless indicated.

*Change in mTSS from day 0; †change in mTSS≥5 from day 0; ‡Boolean definition; §mean missed workdays since baseline; ¶percentage of patients without any missed workdays during follow-up.

ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS, van der Heijde modified total Sharp score; SDAI, Simplified Disease Activity Index.

5 έτη μετά την διάγνωση

Table 4 Five-year outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity (group 1) and sustained DAS28 remission (group 2) during the first year of follow-up

Outcome variable	Group 1 (n=107)	Group 2 (n=155)	p Value
DAS28 remission (%)	39.2	80.7	<0.0001
SDAI remission (%)	24.0	59.6	<0.0001
ACR/EULAR remission* (%)	21.5	47.4	0.0003
HAQ-DI	0.58±0.59	0.21±0.38	<0.0001
HAQ-DI <0.5 (%)	51.6	80.7	<0.0001
Missed workdays†	272.2±338.9	45.2±90.2	0.0006
No missed workdays=0‡ (%)	46.7	62.6	0.011

Data are mean±SD unless indicated.

*Boolean definition; †mean missed workdays since baseline; ‡percentage of patients without any missed workdays during follow-up.

ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; SDAI, Simplified Disease Activity Index.

Οι ασθενείς με πρώιμη RA που το πρώτο έτος από την διάγνωση που πετυχαίνουν και διατηρούν την ύφεση έχουν καλύτερη πορεία νόσου σε βάθος χρόνου

Το επόμενο «βήμα» θεραπείας ...



Συνέχιση με MTX



Προσθήκη Bdmard

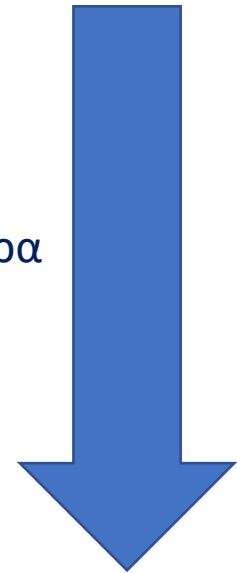


- Εμμένουσα ενεργότητα
- Κάπνισμα
- RF(+), APCA(+)



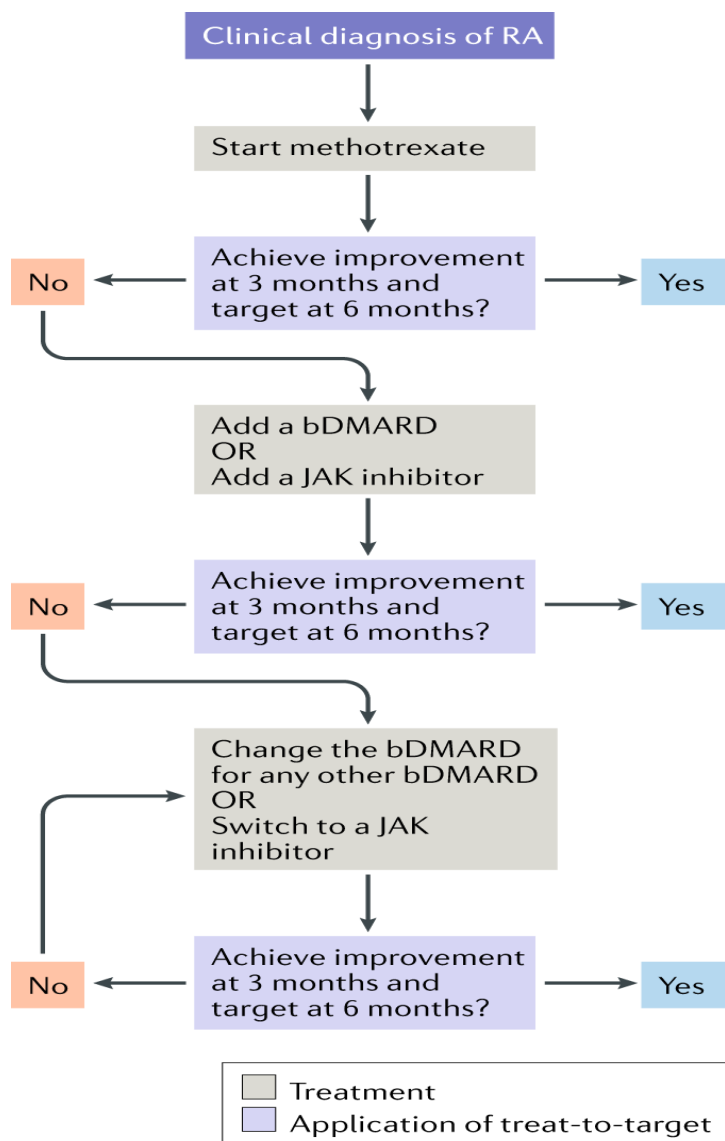
έναρξη **Etanercept**
-συνέχιση MTX

1 έτος αργότερα



βελτίωση ... αλλά όχι **LDA/REM**
συνέχιση **ETN** ?

Treat-to-target in rheumatoid arthritis — are we there yet?



The road to remission...

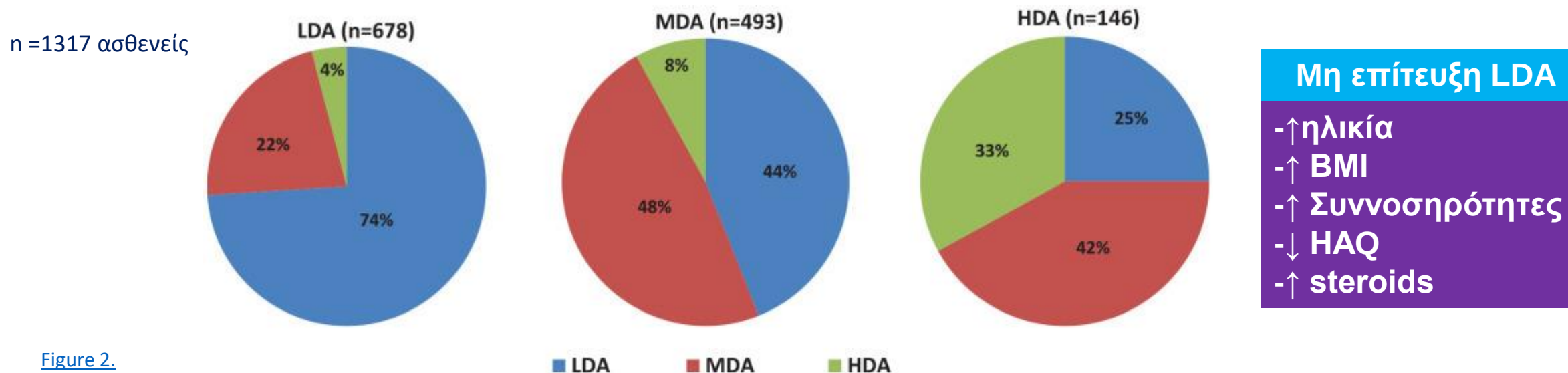
Table 1 | Results from selected clinical trials that used a treat-to-target approach^a

Trial	Target	Outcome for standard care group	Outcome for treat-to-target or tight control group
TICORA ²⁵	DAS-determined remission	16%	65%
CAMERA ²⁶	DAS-determined remission	37%	50%
FIN-RACo ²³	ACR preliminary remission criteria	NA	11–25%
SWEFOT ²⁷	EULAR good response criteria	NA	25–39% of methotrexate non-responders
BeSt ²⁸	HAQ-DI	NA	0.6
RACAT ²⁹	Improvement in DAS28	NA	0.21–0.23

«χαμηλά» ποσοστά επίτευξης στόχου

Οι επίτευξη του θεραπευτικού στόχου – Real world Data

- Οι αλλαγές των «κατηγοριών ενεργότητας» σε ένα έτος παρακολούθησης



Συμπέρασμα : 43 % δεν πέτυχε τον θεραπευτικό στόχο (LDA/REM) σε ένα έτος παρακολούθησης,

Οι πραγματικές «αλλαγές» θεραπείας σε ενεργό νόσο– Real world data

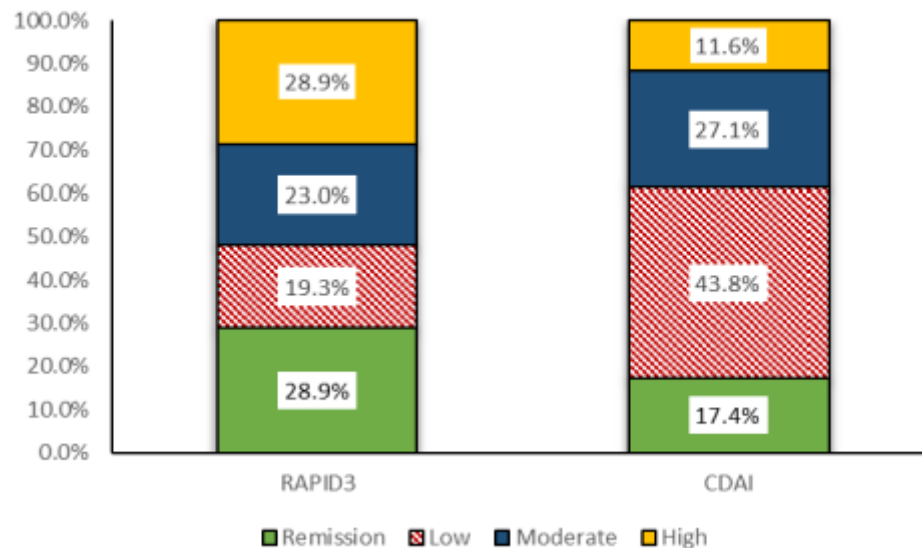
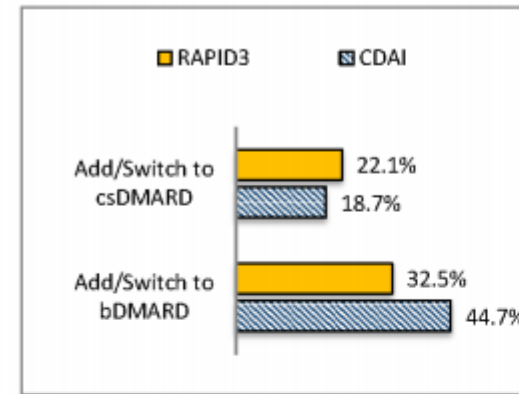


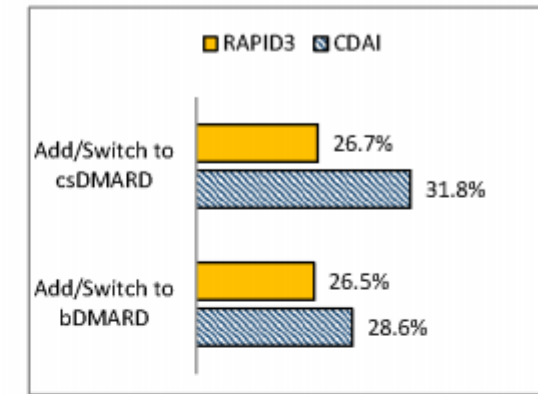
Figure 1 : Disease Activity Instruments Used and Disease Activity Categorization at Baseline (n=40,256 RAPID3 and n=17,430 CDAI patients)

Συμπέρασμα : 1/3 δεν άλλαξε
θεραπεία και ως μην πέτυχε
τον θεραπευτικό στόχο

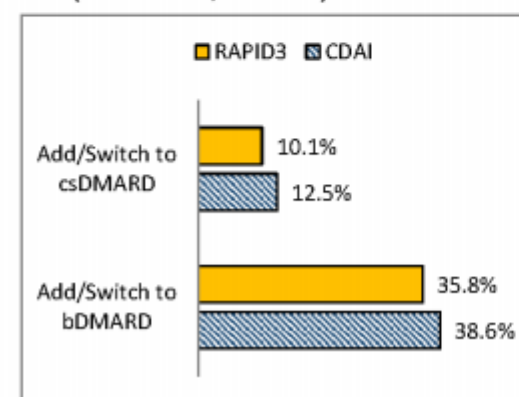
2a. Mono csDMARD
(N_{RAPID3}=852, N_{CDAI}=342)



2b. Mono bDMARD
(N_{RAPID3}=604, N_{CDAI}=217)



2c. Combo csDMARD
(N_{RAPID3}=218, N_{CDAI}=88)



2d. Combo bDMARD
(N_{RAPID3}=662, N_{CDAI}=257)

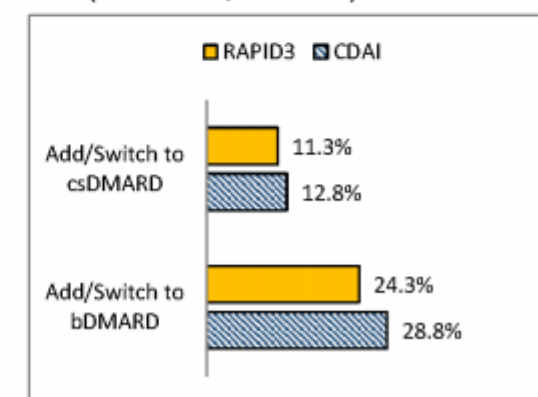
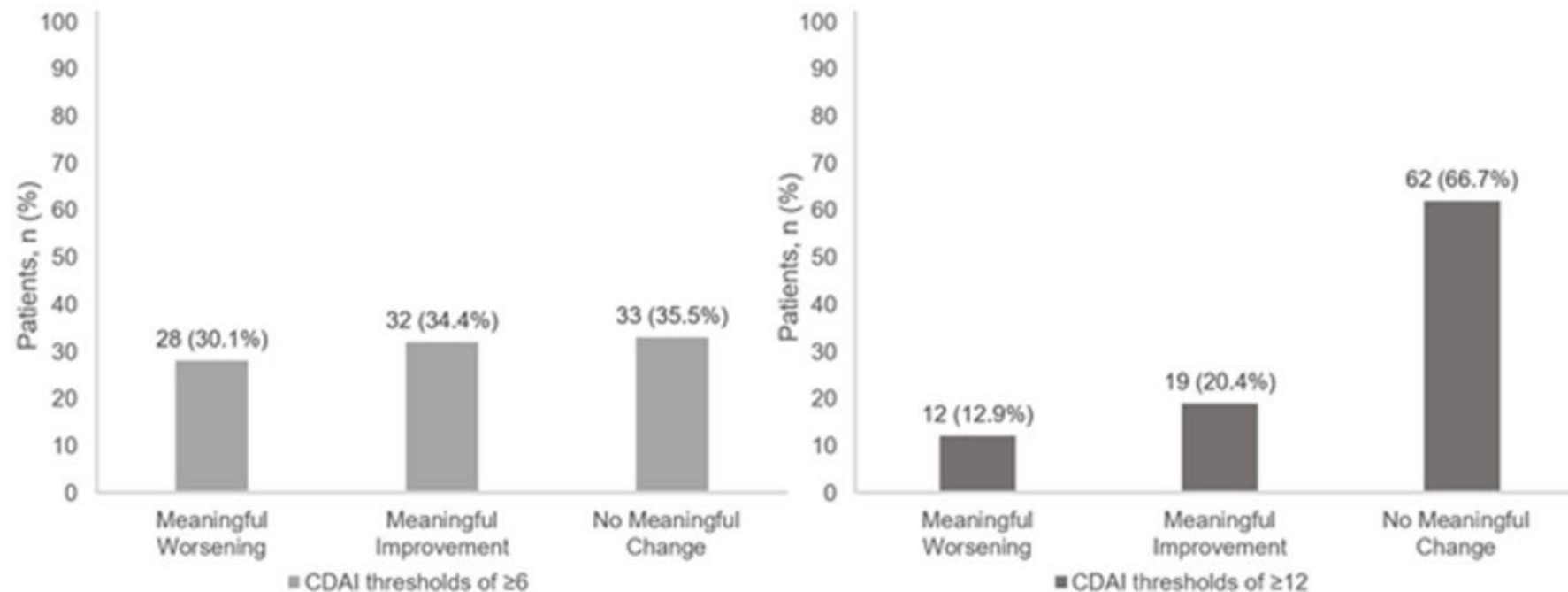


Figure 2a-2d : Treatment Changes through 1 year for Patients in Moderate/High Disease Activity at baseline (limited to patients who had a visit with a disease activity measurement occurring 7-12 months after the index visit ; n=3,249 RAPID3 and n=1,146 CDAI patients)

Βελτίωση αλλά όχι LDA/REM... *To change or not to change*

- Οι «αλλαγές» :



93% των ασθενών που βελτιώθηκε αλλά δεν πέτυχε LDA/REM δεν άλλαξε θεραπεία στο έτος

....επιστροφή στην ασθενή μας

- 2 χρόνια μετά την έναρξη θεραπείας...



Συνέχιση MTX

- συζήτηση με την πάσχουσα για οριοθέτηση στόχων
- DAS28: 4,40

3-4 έτη αργότερα

Αλλαγή σε 2 tnf(I) -ADA

- Αναφερόμενη βελτίωση
- DAS28 : 3,9 – 4,30

Εμμένουσα μέτρια ενεργότητα νόσου

Μέτρια Ενεργότητα Νόσου... είναι τελικά μία μόνο κατηγορία;

DAS28: 3,2

DAS28: 5,1

REM/LDA

Moderate Disease Activity

High Disease Activity



T : 2
S : 2 DAS28: 3,36
VAS : 40
TKE : 10



T : 10
S : 10 DAS28: 4,83
VAS : 40
TKE : 10

Μέτρια Ενεργότητα Νόσου... είναι όλοι οι ασθενείς ίδιοι;

- Οι παράγοντες που καθορίζουν την κατηγορία

TABLE 4

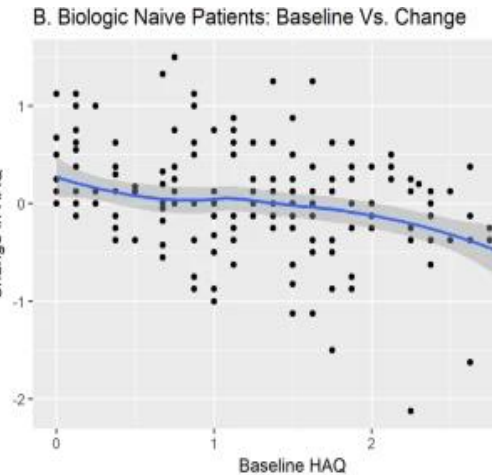
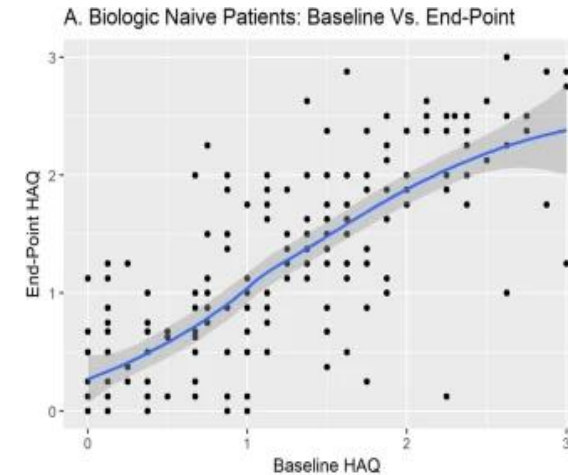
Identified prognostic factors and reported thresholds for patients with moderate RA

Factor	Threshold for progression	Sources
DAS28	>4.2 at baseline	Kiely <i>et al.</i> , 2011 [20] Nikiphorou <i>et al.</i> , 2015 [28]
Presence of anti-CCP antibodies	(Presence at baseline)	Alemao <i>et al.</i> , 2014 [8] Alemao <i>et al.</i> , 2016 [7] Kroot <i>et al.</i> , 2000 [21] Barra <i>et al.</i> , 2013 [10]
PDUS	PDUS score ≥ 1 at baseline	De Miguel <i>et al.</i> , 2015 [14]

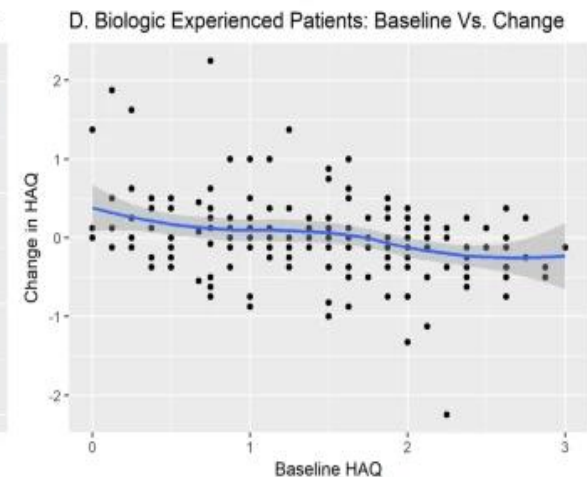
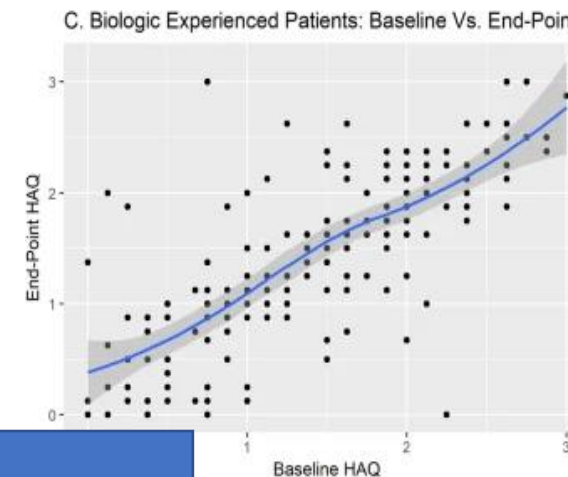
Abbreviations: DAS28: 28-joint DAS; PDUS: power Doppler ultrasound.

DAS28 >4,2 , (+) APCA, υπερηχογραφική υμενίτιδα, ↓ HAQ, εμφανίζονται ως δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες MDA

1



2



Μέτρια Ενεργότητα Νόσου... οι υποκατηγορίες

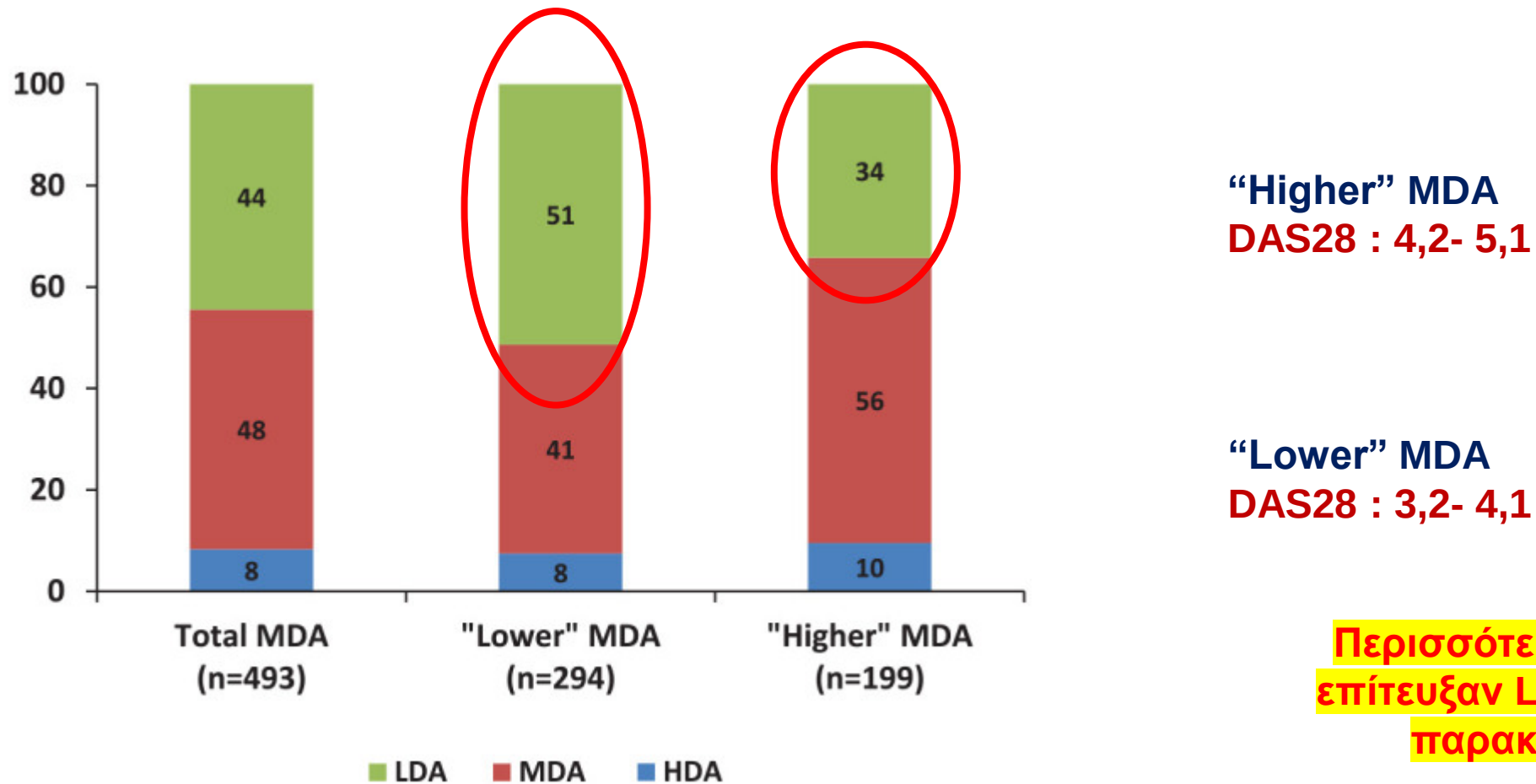
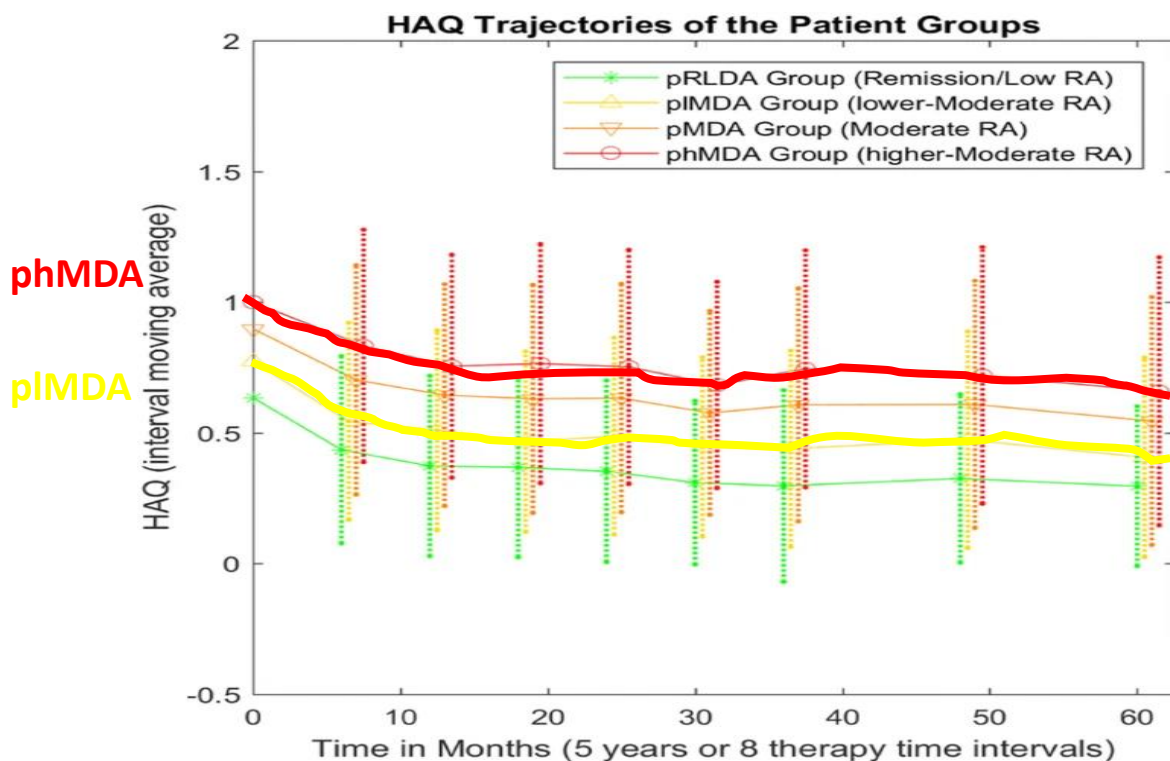


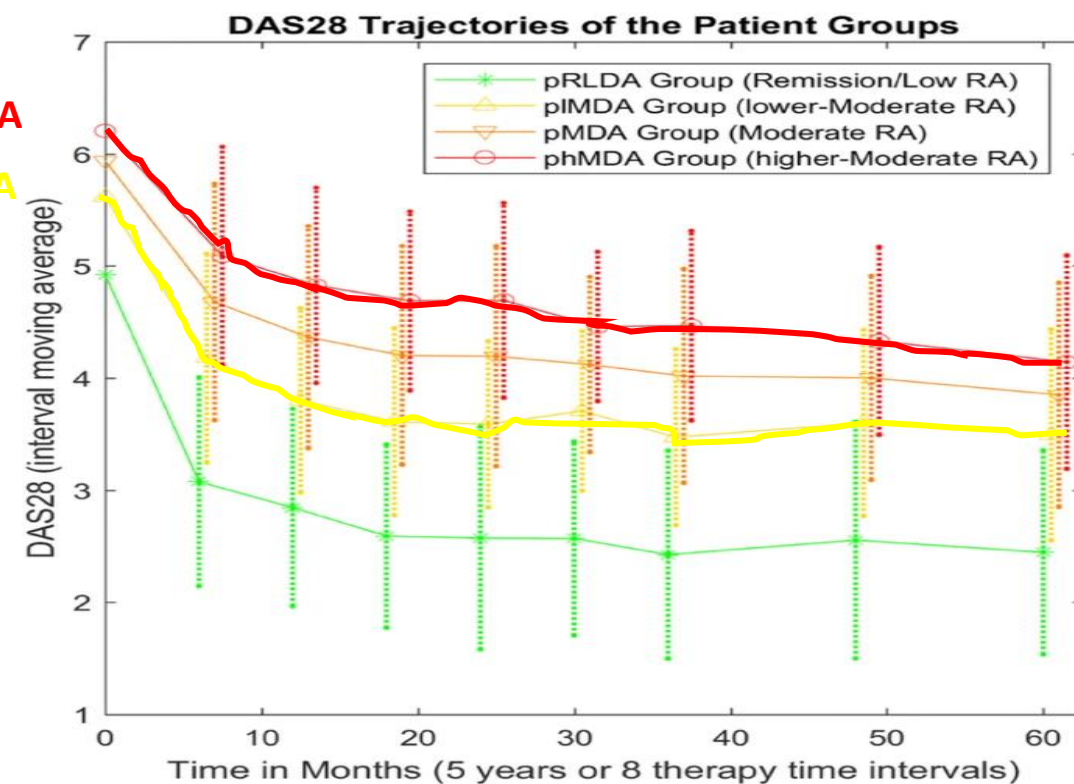
Fig.3 Outcomes among patients with moderate disease activity (MDA; $n = 493$) in one year follow up

persistence **Low MDA** vs persistence **High MDA** ... διαφορετικοί «κόσμοι» ;

- DAS28 cutoff 4,2 ...



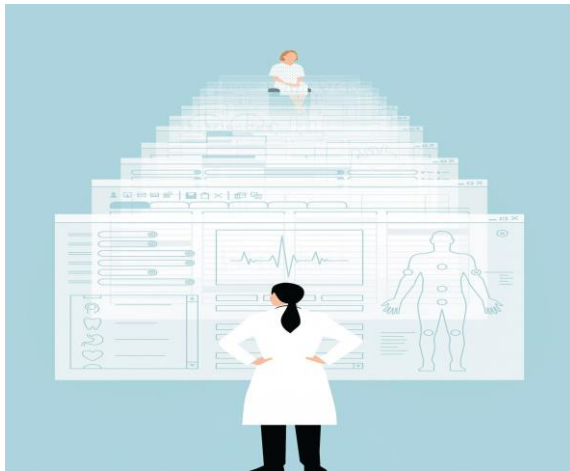
phMDA
pIMDA



Καλύτερη έκβαση σε βάθος
πενταετίας και λιγότερες
λοιμώξεις οι ασθενείς με pIMDA

....και πάλι πίσω στην ασθενή μας

- 2019- σύνοψη της μέχρι τότε πορείας



αλλαγή κατηγορίας βιολογικού

Αλλαγή σε TOCILIZUMAB

1 χρόνο μετά

- 6 χρόνια παρακολούθησης
- MTX, 2 TNF (i) - μερική ανταπόκριση
- περιστασιακή χρήση κορτιζόνης
- υπολοιπόμενη Μέτρια ενεργότητα νόσου
- DAS28 : 4,10- 4,5

- **Ηπία επιδείνωση**
- **DAS28 : 4,6**
- **Απογοήτευση της ασθενούς**



....το σήμερα



- 2020- η ώρα του «καινούργιου»

1 έτος μετά - 03/2021

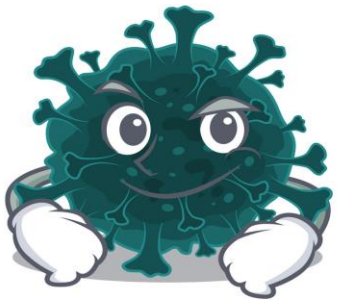
- Έναρξη Tofacitinib

Εν μέσω πανδημίας

- Μικρή βελτίωση ...αλλά πάλι όχι LDA

- DAS28 : 4,0

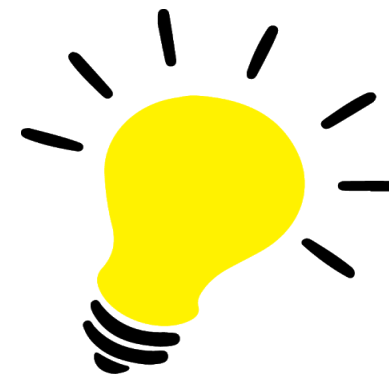
συνέχιση της Μεθοτρεξάτης



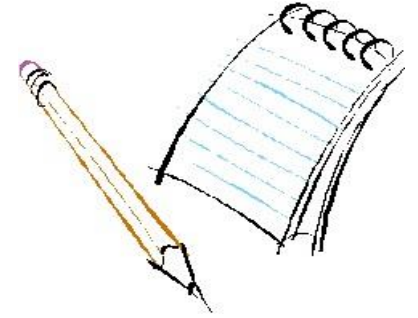
Διατήρηση της παρούσας αγωγής

Μελλοντικές σκέψεις για την ασθενή μας...

- Διατήρηση της τωρινής αγωγής ; ...παρόλο που δεν πετύχαμε τον στόχο
- Step up σε Rituximab ; ...*last but not least*
- Switch σε διαφορετικό JAK(i) ; ... *JAK(i) vs JAK(i) –no DATA yet*
- TNF(i) cycling ; ... *Ξανά από την αρχή*
- Άλλο ;.... *feel free to comment*



Take home notes...



- Σε πρώιμη PA η γρήγορη επίτευξη της LDA/REM και η διατήρησή τους , εξασφαλίζει καλύτερη πορεία νόσου σε βάθος χρόνου
- Treat-to-Target στρατηγική με αυστηρή επίτευξη του θεραπευτικού στόχου δεν είναι πάντα ρεαλιστική
- Η μέτρια ενεργότητα νόσου αποτελεί μια ετερογενή ομάδα ασθενών και χρήζει εξατομίκευση των στόχων από ασθενή σε ασθενή
- Σε εγκατεστημένη PA , τα χαμηλά επίπεδα της μέτριας κατηγορίας ενεργότητας, είναι ένας αποδεκτός στόχος



Σας ευχαριστώ !!!