

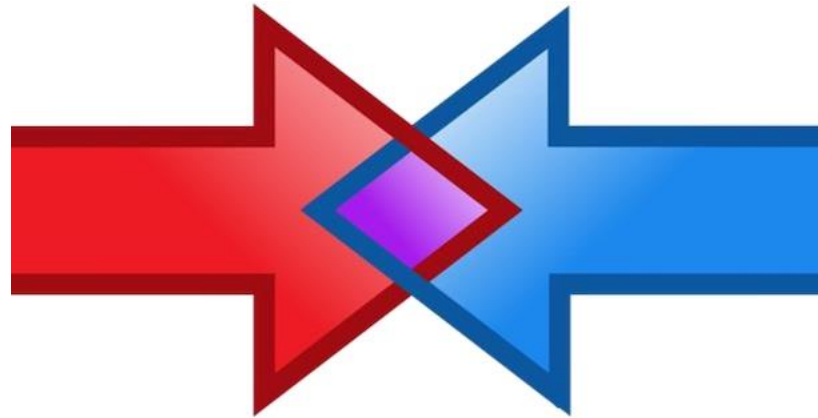


Διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις στο Ρευματολογικό εξωτερικό ιατρείο :

“Ασθενής με RA και δευτερογενή αστοχία σε 2 βιολογικά φάρμακα”

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

Σύγκρουση συμφερόντων



Καμία

Κλινική περίπτωση



Φύλο ημ . Επίσκεψης 2017

Ηλικία: 43 Κάπνισμα : οχι

Ατομικο ιστορικό : ελευθερο,

Δασκάλα, μητέρα ενός παιδιού

- παραπέμπεται από Π/Θ με:
 - **αρθραλγίες**, , κόπωση,
πρωινή δυσκαμψία > 30 min
- Φυσική εξέταση :
 - **συμμετρική πολυαρθρίτιδα**
λοιπά συστήματα : κφ
- Εργαστηριακός έλεγχος :
 - **↑ TKE** , **CRP X4** , **RF X5** , CCP (-)
B/X : κφ

Δχ :

RA (+) – DAS28 : 5,25 (HDA)



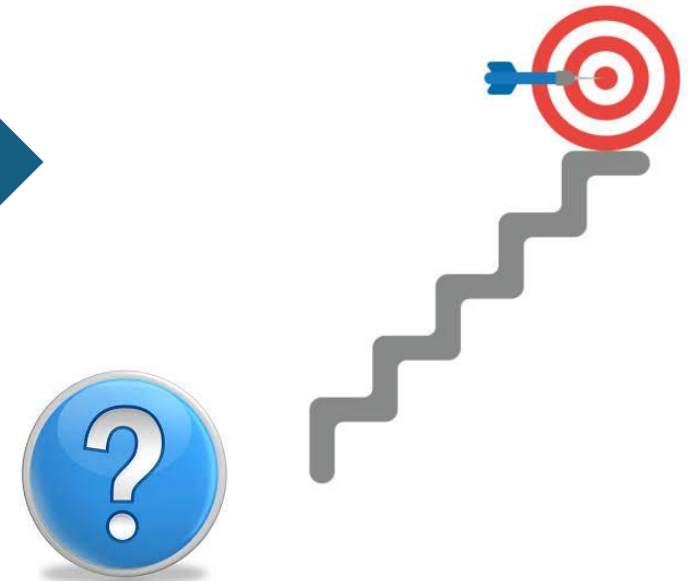
**Έναρξη κορτικοστεροειδών (15mg –prednisone με
γρήγορη μείωση) + MTX 15 mg/week**

Περίπου 10 μήνες μετά ...

- DAS28: 4,35

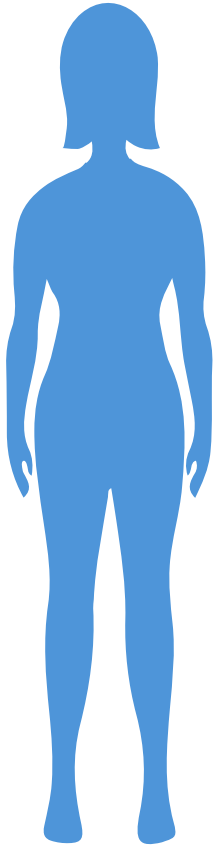


Treat to target



Το επόμενο βήμα

Το επόμενο βήμα



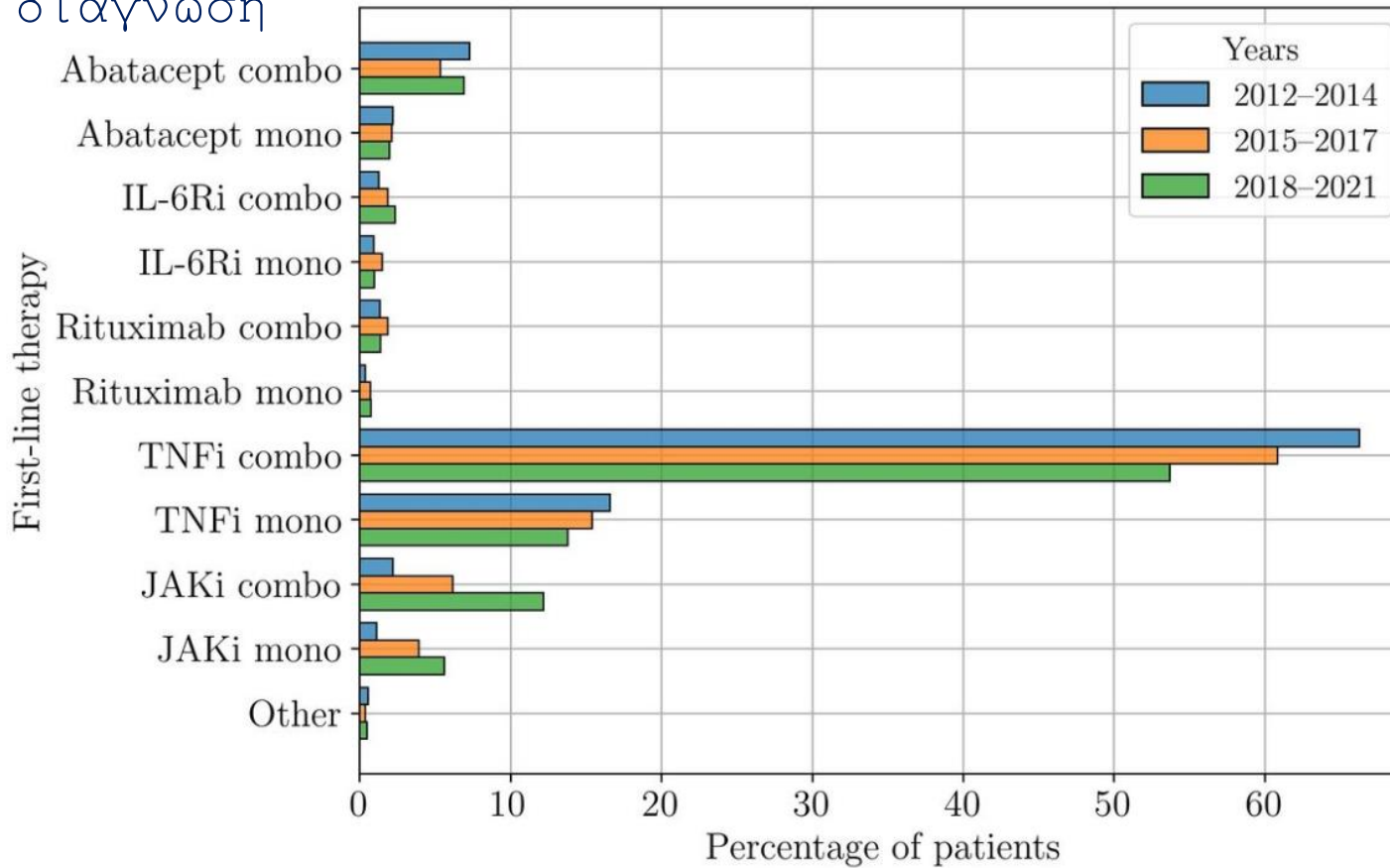
έναρξη ADALIMUMAB
(διατήρηση MTX)

- **Επίτευξη στόχου**
(DAS28 : 3,1)
- **Μείωση MTX**
(15mg → 10 mg)
- **Διακοπή κορτιζόνης**

□ 6015 bio-naïve RA

- 77% γυναίκες
- 58 ετών (μέση ηλικία)
- 3 έτη διάγνωση νόσου

Τι επιλέγουν οι περισσότεροι ;



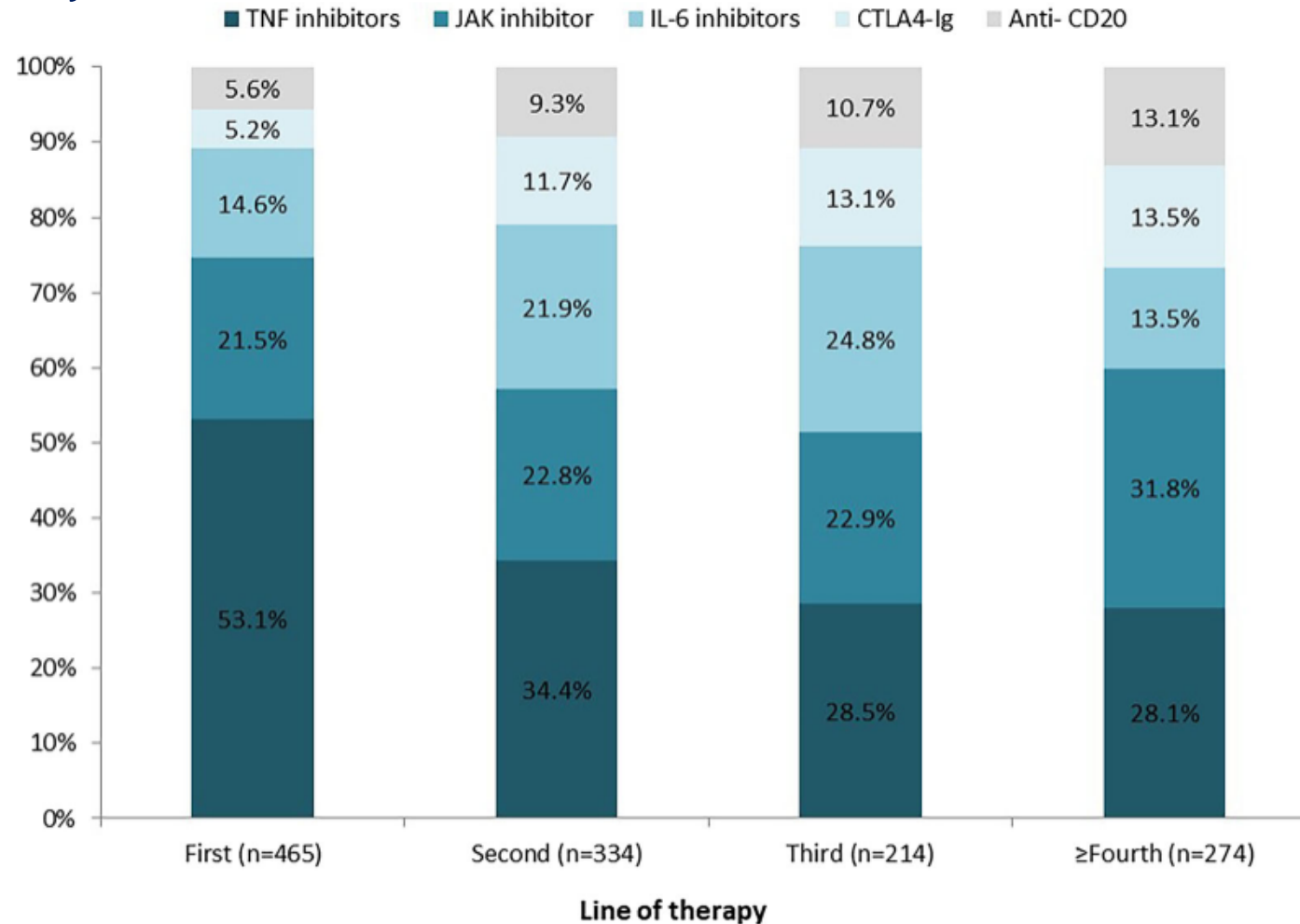
80 % - TNF(i) ως πρώτη επιλογή

□ 753 RA

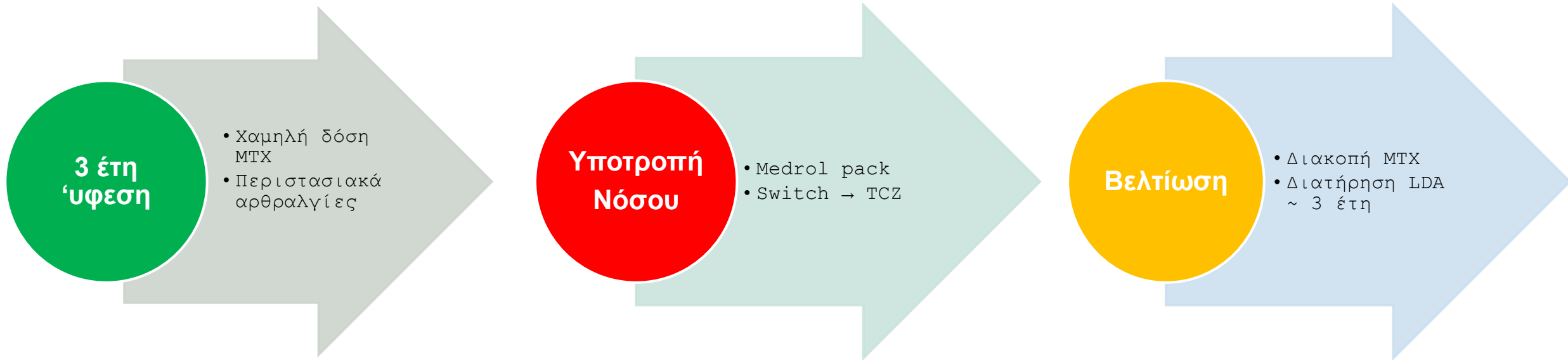
- 1287 θεραπείες
- 61,8 % treatment naïve)
- 80% γυναίκες

Τι επιλέγουν οι περισσότεροι ;

- 2015– 2018



Η πορεία τα επόμενα έτη



Η παρούσα κατάσταση της ασθενούς.. Σύνοψη της πορείας νόσου

- Το «σήμερα» - 01/2025

- Tocilizumab + MTX (επανέναρξη)

- Χαμηλή δόση κορτιζόνης – 5 mg/ ημερησίως

- DAS28 : 4,7

- 2017- σύνοψη της μέχρι τότε πορείας



- 8 χρόνια παρακολούθησης
- MTX, 2 bDMARDs - μερική ανταπόκριση
- περιστασιακή χρήση κορτιζόνης
- υπολειπόμενη Μέτρια ενεργότητα νόσου

Οι συν-ανησυχίες με τον ασθενή

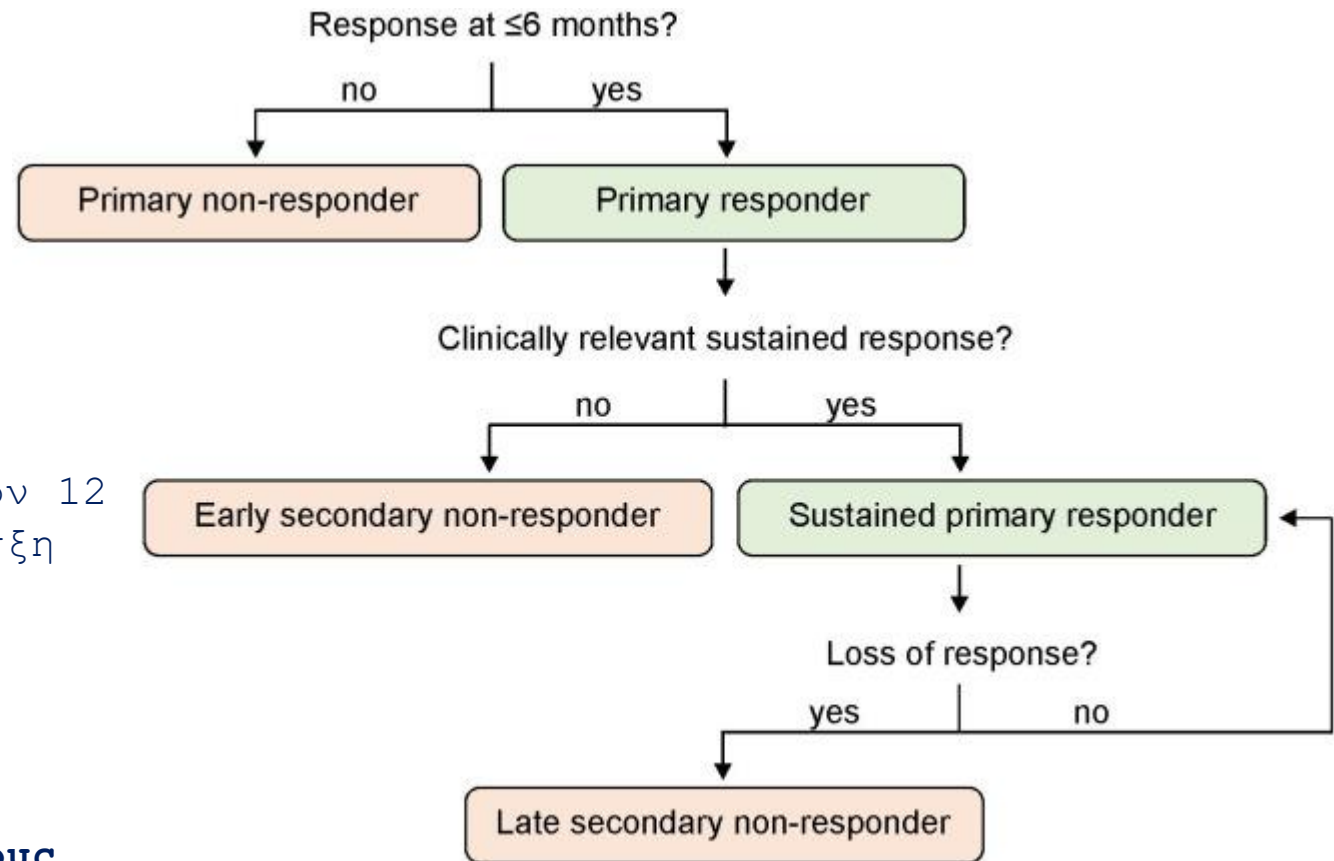
- Τι πήγε λάθος στην διαχείριση ;
- Ποιο είναι το επόμενο βήμα ;
(Μπορούμε πλέον να πετύχουμε τον στόχο ;))

- Δεν με «πιάνουν» τα φάρμακα
- Δεν θα μπορέσω να κόψω ποτέ την κορτιζόνη



Αποτυχία ή Αστοχία ;

- **Primary non-response:** μη ανταπόκριση ή επίτευξη στόχου **3- 6 μήνες** από την έναρξη θεραπείας
- **Early secondary non-response :** αδυναμία διατήρησης της ανταπόκρισης για τουλάχιστον 12 μήνες από την έναρξη θεραπείας ή μη επίτευξη στόχου σε 2 συνεχόμενες επισκέψεις
- **late secondary non-response :** απώλεια της ανταπόκρισης/αδυναμία διατήρησης του **στόχους** μετά από 12 μήνες διατήρησης του στόχου /ανταπόκρισης



Τι πήγε λάθος για την ασθενή μας ;

- μήπως έπρεπε να είμαστε πιο επιθετικοί στην αρχική μας προσέγγιση ;

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.

Η γρήγορη επίτευξη της ύφεσης ευνοεί την διατήρηση του στόχου σε βάθος χρόνου

Τι πήγε λάθος για την ασθενή μας ;

- Επιλέξαμε το σωστό φάρμακο ;

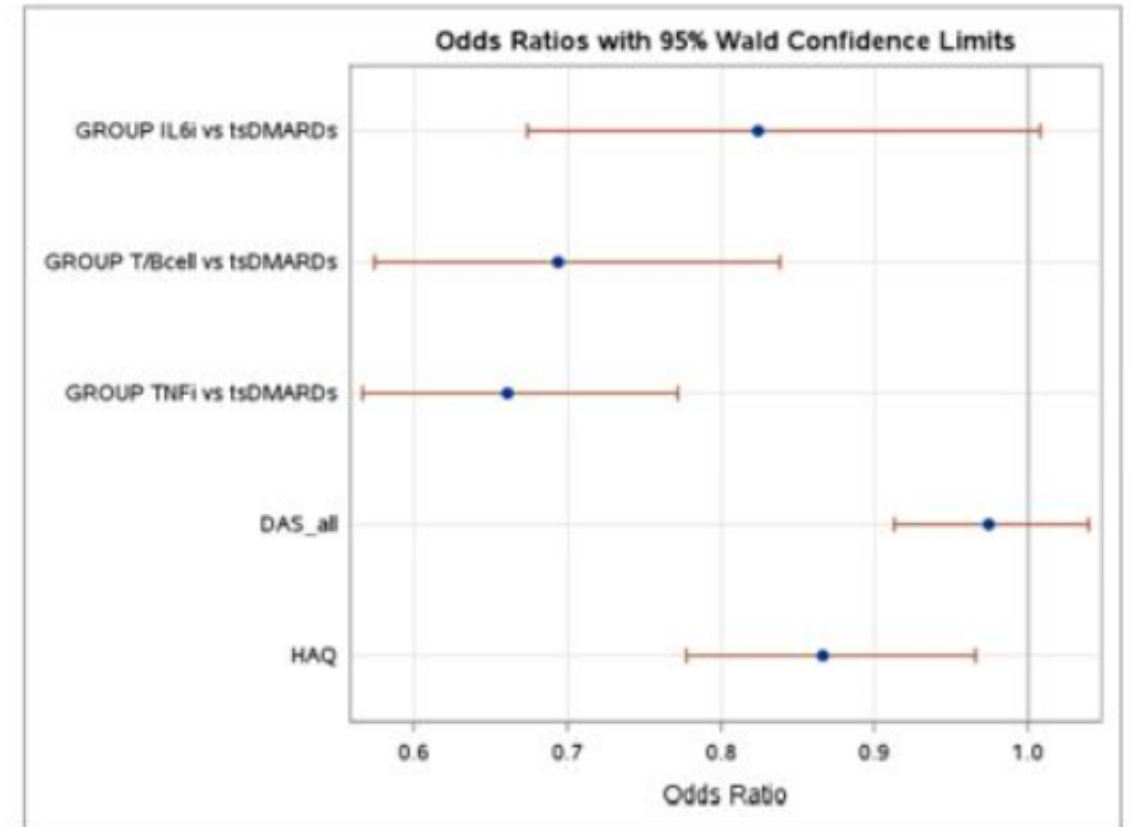
n : 5471 ασθενείς με ΡΑ

Table 1: Baseline characteristics of TARDIS patients

	ALL	TNFi	B/T cell	IL6i	tsDMARDs	p-value
number	6355	2483	1081	969	1822	
Age (years)	57 (49-66)	55 (46-65)	60 (52-68)	58 (49-68)	58 (50-67)	<0.001
Gender (women)	4664, 73%	1816, 73%	779, 72%	700, 72%	1369, 75%	0.207
Weight (kg)	71 (62-82)	70 (62-81)	71 (64-83)	73 (64-84)	71 (61-82)	0.330
Disease duration (years)	6 (2-13)	4 (2-10)	8 (4-16)	6 (2-13)	8 (3-14)	<0.001
HAQ (0-3)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	<0.001
PGA (0-100)	70 (52-80)	70 (50-80)	70 (55-80)	70 (55-80)	70 (50-80)	0.079
CRP (mg/l)	7.1 (2.7-16.8)	6.1 (2.5-14.3)	8.0 (2.9-18.0)	10.0 (3.4-23)	7.0 (2.4-16.0)	<0.001
ESR (mm/h)	20 (9-36)	18 (8-32)	22 (10-38.5)	27 (12-43)	20 (9-35)	<0.001
TJC28	7 (4-12)	7 (4-12)	8 (5-12)	7 (4-12)	7 (4-11)	0.003
SJC28	5 (2-8)	5 (2-8)	5 (3-8)	5 (3-8)	4 (2-8)	<0.001
DAS28	4.79 (4.13-5.40)	4.72 (4.13-5.40)	4.93 (4.27-5.64)	4.88 (4.28-5.59)	4.72 (4.11-5.43)	<0.001
Bio-Experienced (yes)	3198, 50%	811, 33%	723, 67%	572, 59%	1092, 60%	<0.001
Therapy prolongation (yes)	5046, 79%	1911, 77%	837, 77%	779, 80%	1519, 83%	<0.001

Number given are median, (IQR) or number, proportion. TNFi = tumour necrosis factor inhibitor, ts= targeted synthetic, HAQ= health assessment questionnaire, PGA= Patient Global assessment; CRP= C-reactive protein; ESR= erythrocyte sedimentation rate; TJC= tender joint count; SJC= Swollen joint Count; DAS28 = disease activity score based on the 28joints, Therapy prolongation = patient received same therapy at next visit

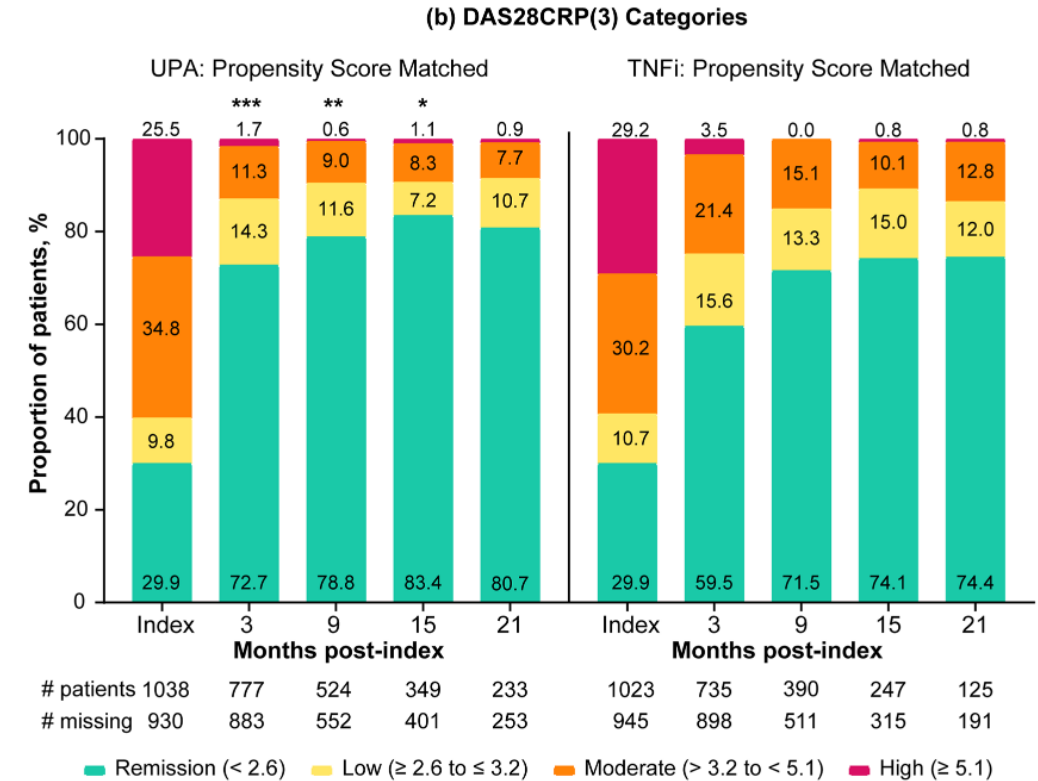
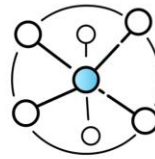
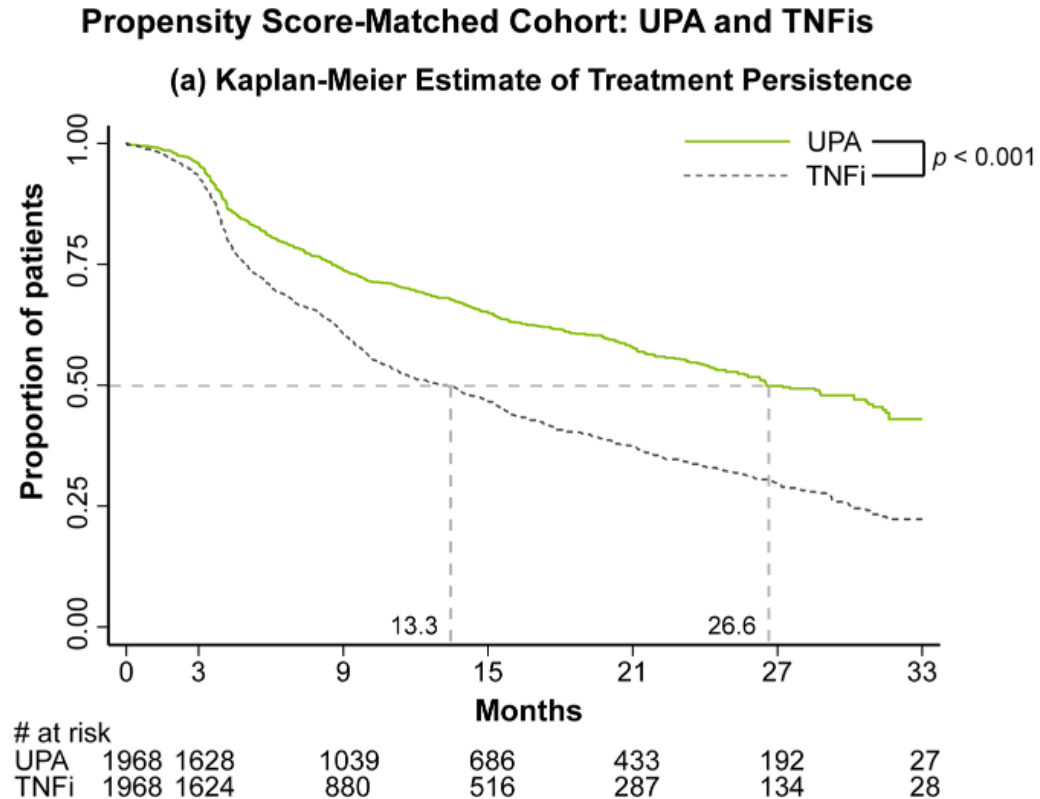
Fig1: Multivariate logistic regression predicting prolongation of therapy



Η έναρξη με tsDMARDs επιμήκυνε την συνέχιση της αγωγής σε σχέση με την έναρξη bDMARDs

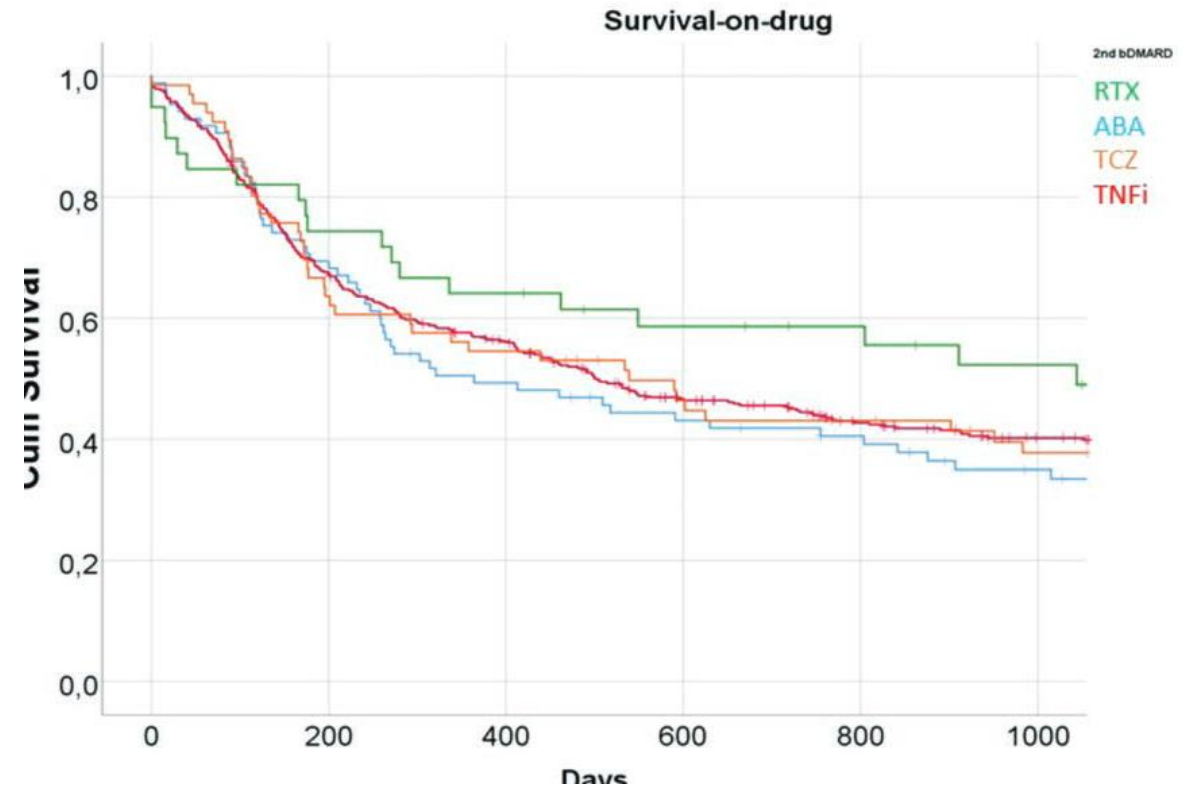
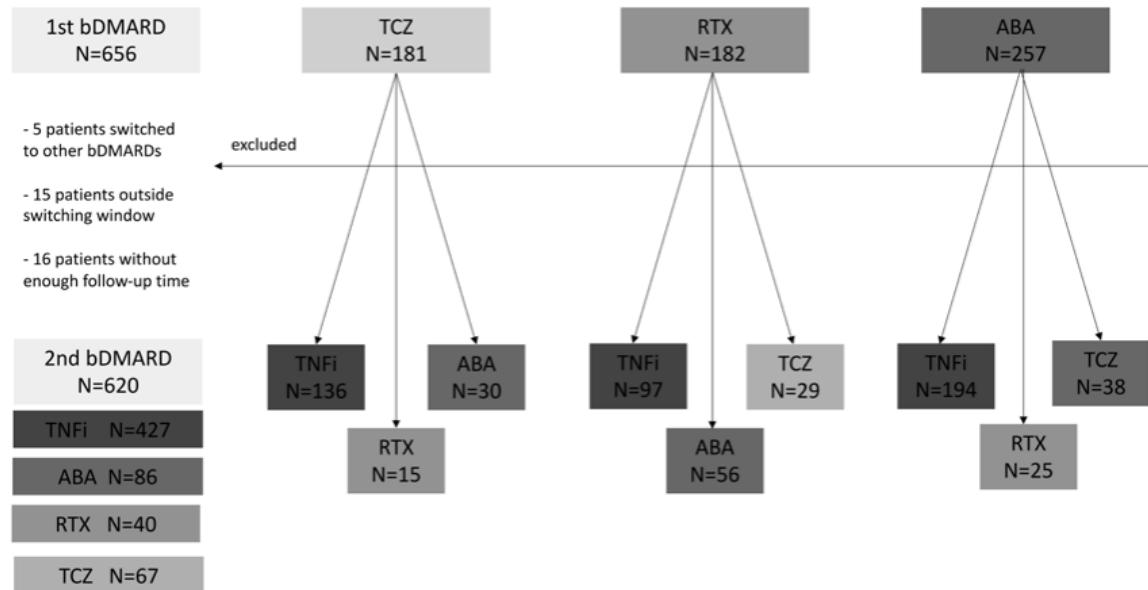
Τι πήγε λάθος για την ασθενή μας ;

- Επιλέξαμε το σωστό φάρμακο ;



↑ «επιβίωση» JAKis έναντι TNFi , ↑ επίτευξη στόχων

Αν δεν επιλέγαμε TNFi ως πρώτο bDMARD ;



70 % - παραμονή στους 6 μήνες , 60% - παραμονή στους 12 μήνες ο δεύτερος βιολογικός

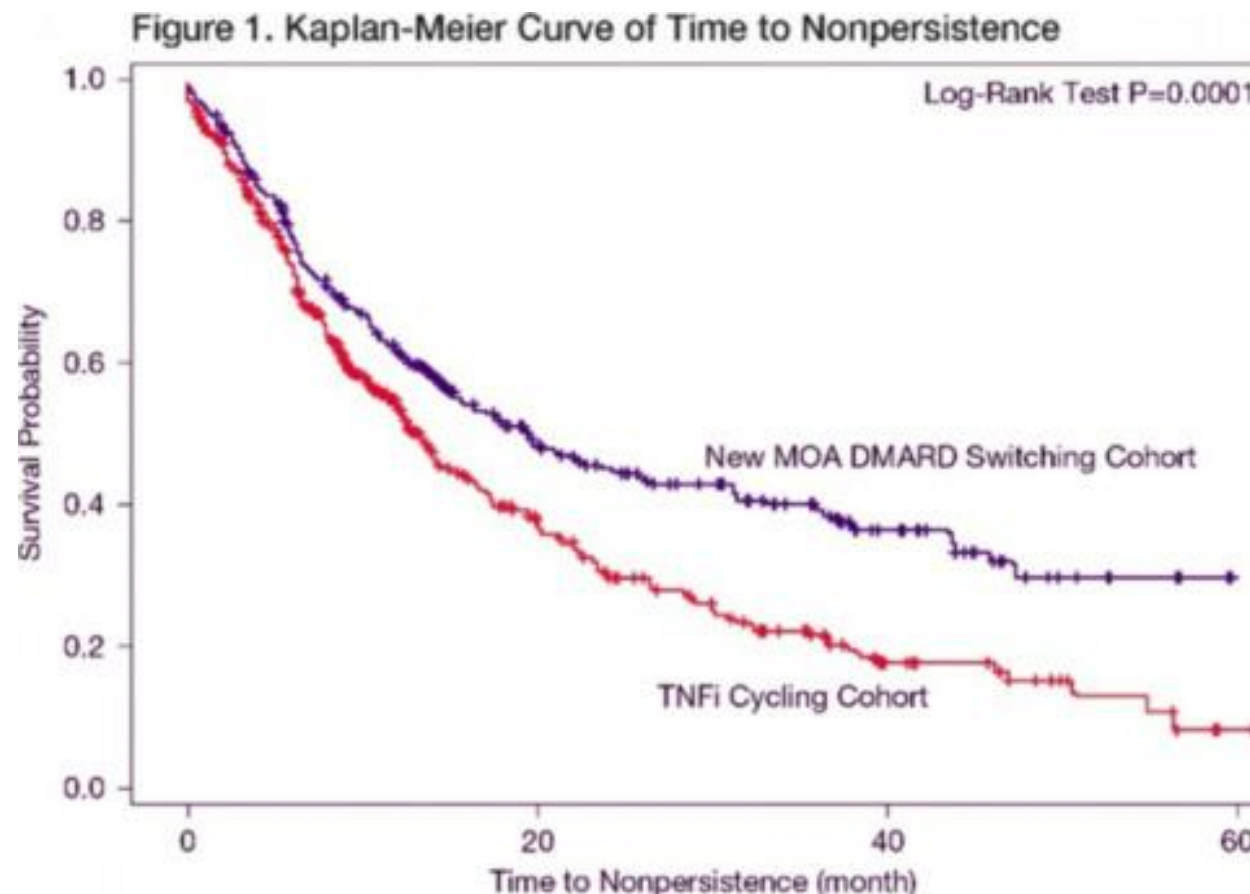
Τι πήγε λάθος για την ασθενή μας ;

- Μετά την αποτυχία του πρώτου επιλέξαμε σωστά το δεύτερο;

- 613 PA
-332 , TNFi cyclers
-281 new MOA switchers
- Παρακολούθηση : 30 μήνες



51% λιγότερο πιθανό να παραμείνουν οι TNFi-cyclers σε σχέση με αλλαγή κατηγορίας





10. If a bDMARD or tsDMARD* has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD** should be considered; if one TNF or IL-6 receptor inhibitor therapy has failed, patients may receive an agent with another mode of action or a second TNF-/ IL-6R-inhibitor**.

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Switching to a bDMARD or tsDMARD of a different class is conditionally recommended over switching to a bDMARD or tsDMARD belonging to the same class for patients taking a bDMARD or tsDMARD who are not at target: The

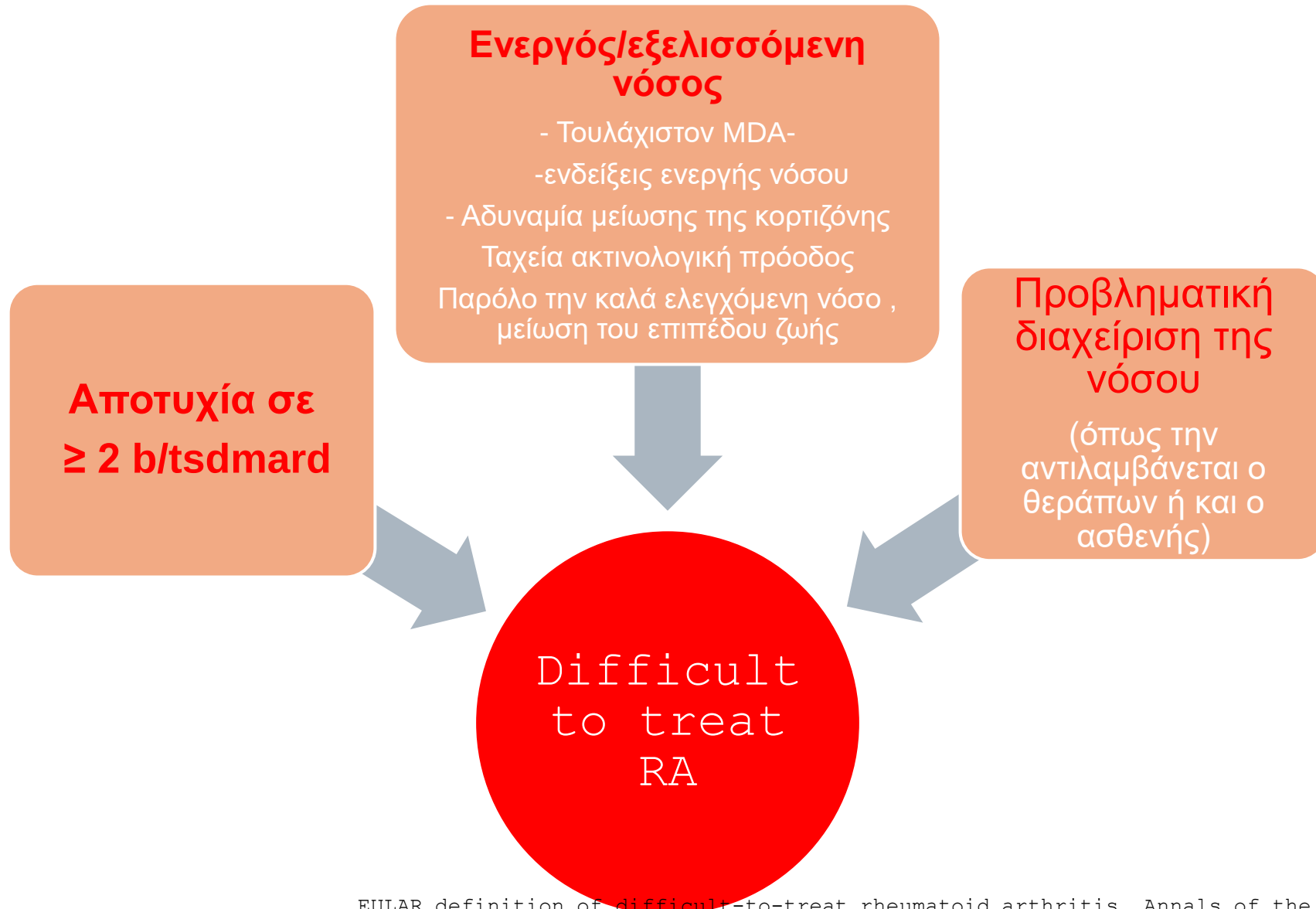
- 402 ασθενείς με ΡΑ :
 - 10% δευτεροπαθή
 αστοχία (πολλαπλή)



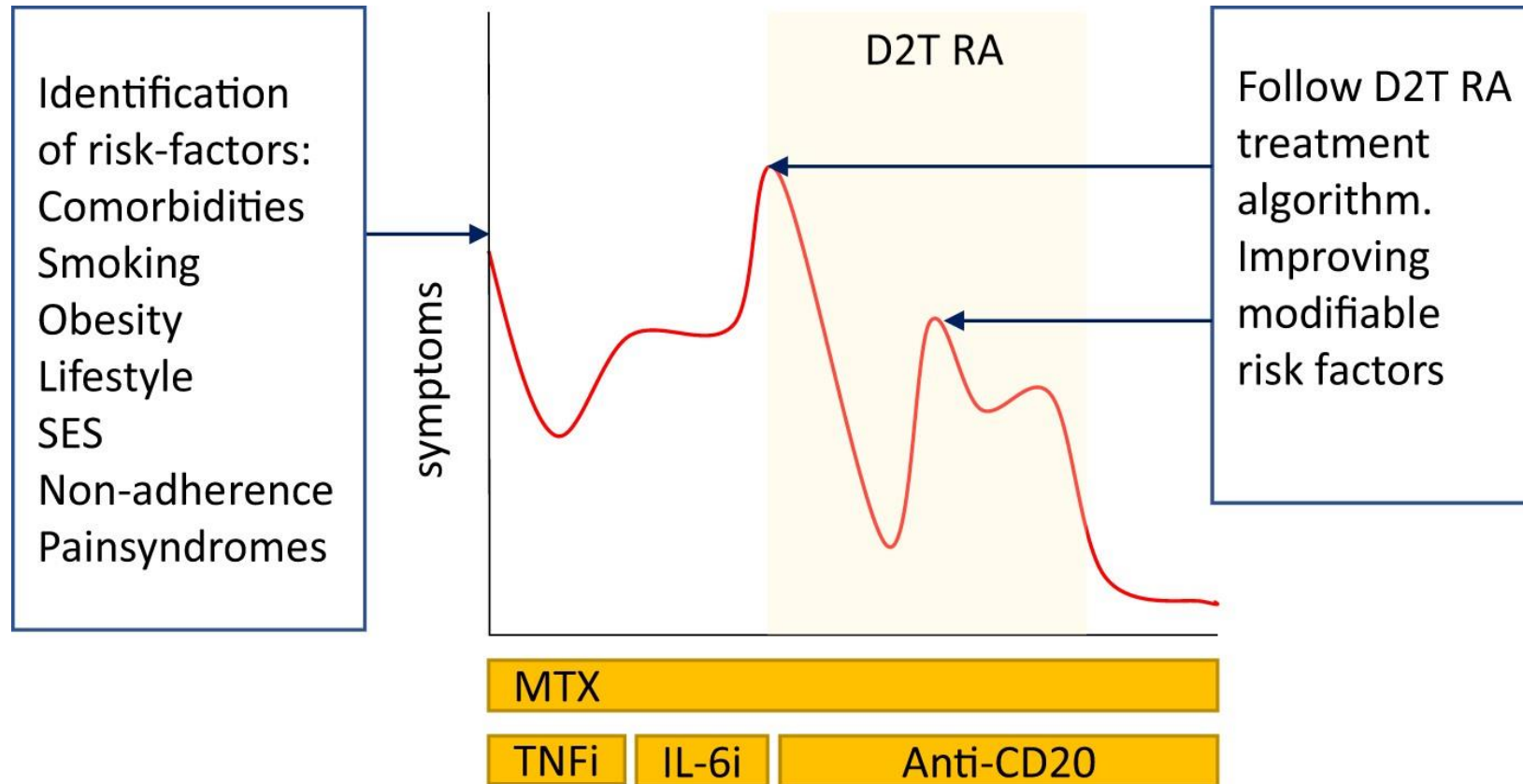
VARIABLE	Bivariate, OR (95%CI)	Multivariate, OR (95%CI)
Age at diagnosis	0.99 (0.96–1.0)	–
Sex (Female vs male)	1.67 (0.58–4.73)	5.94 (0.92–38.20)
Age at cDMARD treatment	0.98 (0.95–1.01)	–
Age at bDMARD treatment	0.97 (0.93–1.00)	0.95 (0.90–0.99)
Time between diagnosis and bDMARD treatment	0.94 (0.89–1.00)	–
BMI (kg/m ²)	1.01 (0.94–1.09)	–
Comorbidities	1.05 (0.71–1.55)	–
Erosions (ref yes)	4.07 (1.79–9.26)	3.26 (1.18–9.00)
Extra-articular manifestations (ref yes)	2.81 (1.0–7.52)	2.14 (0.59–7.78)
RF (ref positive)	0.63 (0.19–2.04)	–
ACPA (ref positive)	0.67 (0.24–1.87)	–
Concurrent methotrexate (ref yes)	1.83 (0.66–5.10)	–
Previous cDMARDs	3.54 (2.05–6.1)	–
ESR (mm/h)	1.01 (0.99–1.03)	–
CRP (mg/dl)	1.02 (0.99–1.05)	–
Tender joint count	1.08 (1.02–1.14)	–
Swollen count joint	1.11 (1.02–1.21)	–
DAS-28 baseline	1.77 (1.2–2.6)	2.29 (1.39–3.76)
DAS-28 at 6 month	2.29 (1.59–3.29)	–
ΔDAS-28 (ref < 1.2)	0.22 (0.09–0.52)	11.12 (3.34–26.82)
HAQ	1.13 (1.03–1.23)	1.09 (0.92–1.29)
Smoking status (ref never smokers)	1.18 (0.54–2.55)	–

**Νεότεροι ασθενείς , ↑ DAS28 , ↓ HAQ , διαβρώσεις , καθυστερημένη διάγνωση -
 secondary failure**

έχει η ασθενής μας D2T-RA ;



οι παράγοντες που δυσχεραίνουν την αντιμετώπιση της νόσου



έχει όμως η ασθενής μας «αληθή» φλεγμονή ?

- 1,591 ασθενείς με PA

– 247 D2T (16,8%) , 40 poly-refractory (2,7%) (αποτυχία σε όλες τις θεραπείες)

107 D2T υπό MSUS



61 – ενεργός υμενίτιδα



- SJC
- CRP
- DAS28



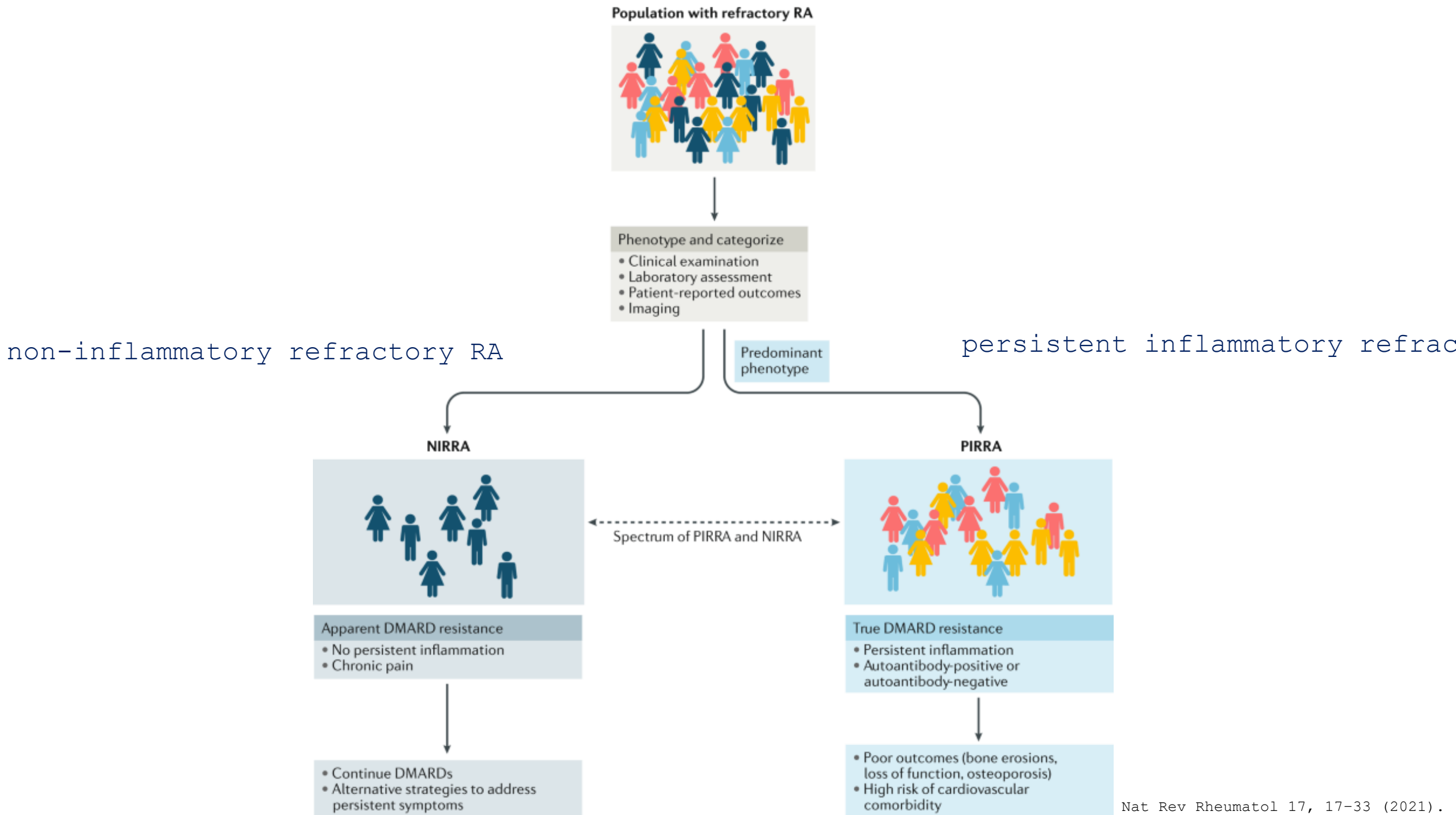
46 – όχι υμενίτιδα



- BMI
- Ινομυαλγία



- 40 % των D2T δεν έχουν φλεγμονώδη αίτια
- Το κάπνισμα συσχετίστηκε με αποτυχία σε πολλαπλά bDmard



Ο αλγόριθμος διαχείρισης της ανθεκτικής νόσου

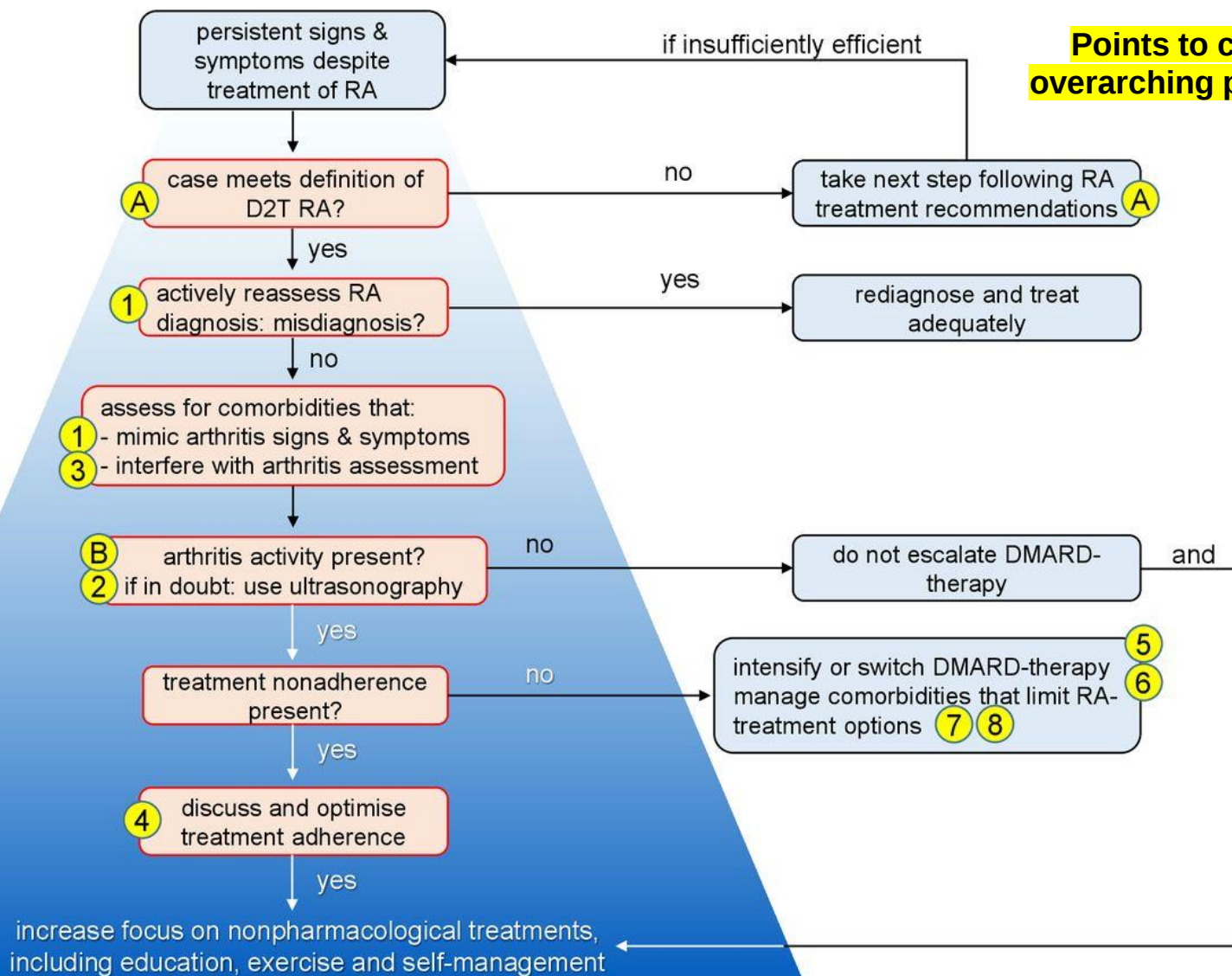
Ανθεκτική ΡΑ

Αναθεώρηση της νόσου και αξιολόγηση συννοσηροτήτων

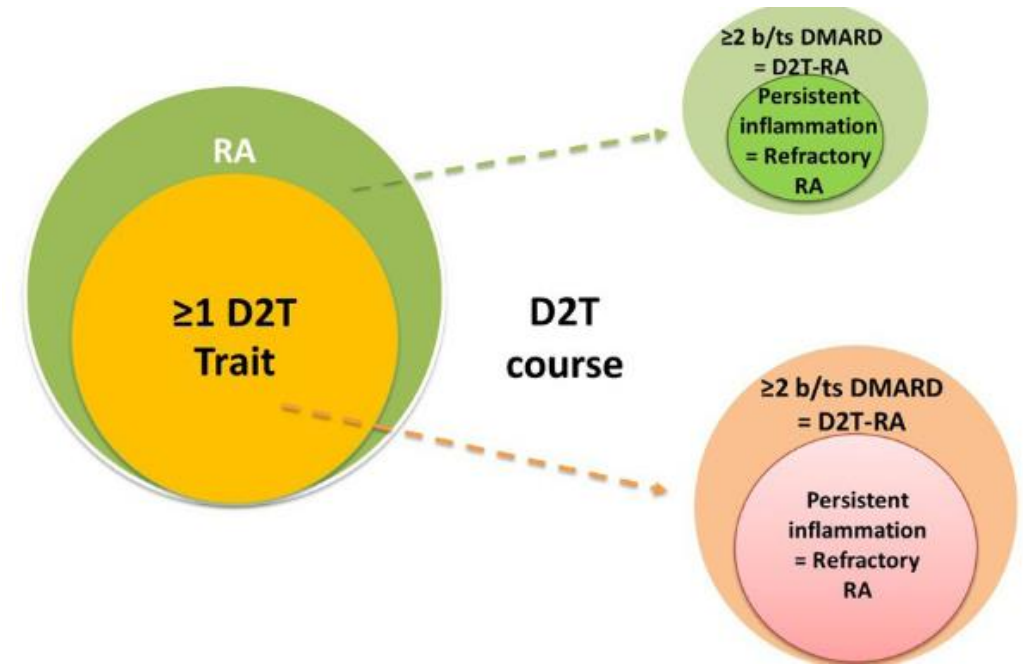
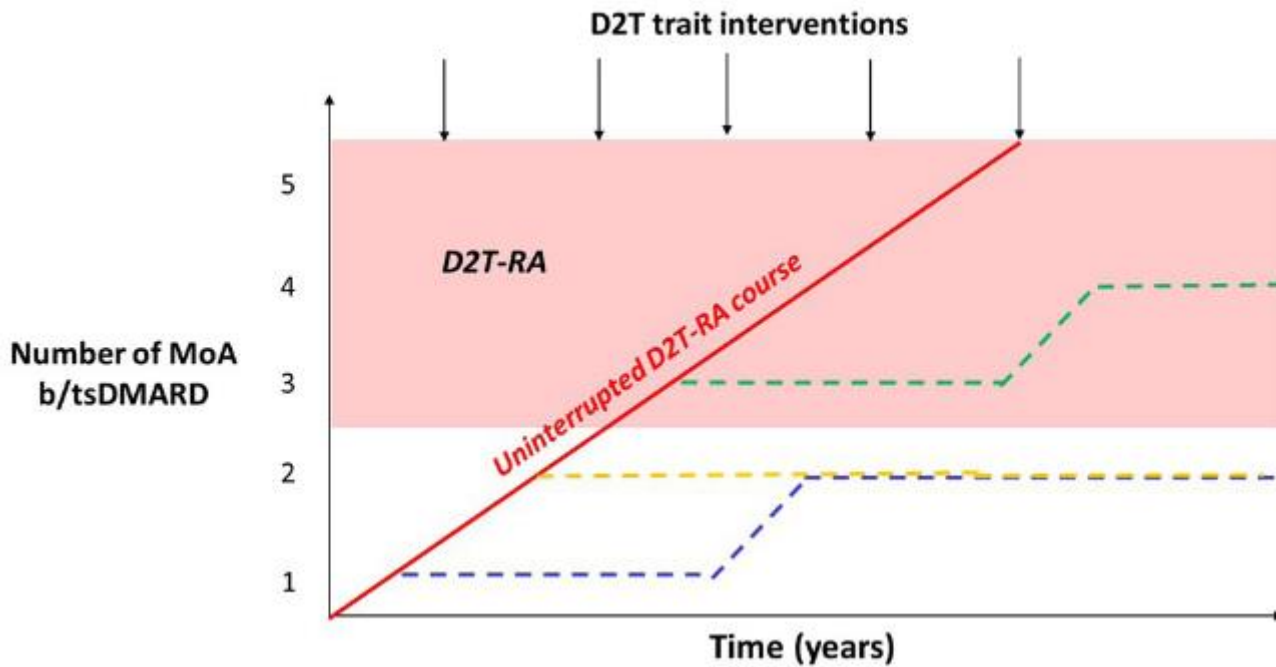
Τροποποίηση θεραπείας και διαχείριση των συννοσηροτήτων

Έμφαση σε μη φαρμακευτικά μέσα : Εκπαίδευση, self management, άσκηση

Points to consider :11
overarching principles : A, B



παρέμβαση πριν η νόσος γίνει «αληθής» D2T



Επιστροφή στην ασθενή μας

- Επανεκτίμηση - 02/2025
 - TCZ → Baricitinib 4mg/ ημερησίως
 - Medrol pack (bridging)
 - Διατήρηση της MTX στο θεραπευτικό σχήμα
- 
- Λίγες ημέρες πριν ..
 - Βελτίωση – DAS28 : 4,0
 - Απόσυρση της κορτιζόνης
 - Σκέψη για διακοπή MTX

Take home message!



- Η T2T προσέγγιση και ο στενός έλεγχος της νόσου επιμηκύνει την παραμονή των θεραπευτικών επιλογών
- Στην καθημερινή κλινική πράξη η δευτεροπαθής αποτυχία των βιολογικών παραγόντων δεν αφορά πάντα απώλεια ανταπόκρισης

Η ανθεκτική RA δεν αφορά πάντα νόσο με υπολειπόμενη ενεργότητα (συννοσηρότητες , κ.α)

- Η D2T-RA είναι δυναμική κατάσταση νόσου (αναστρέψιμη κάποιες φορές) και δεν αντιμετωπίζεται πάντα με αλλαγές φαρμάκων

Σας ευχαριστώ

!