

**Θεραπευτικοί αλγόριθμοι:
ερευνητικό ή/και κλινικό εργαλείο
στην απόφαση για την έναρξη των
βιολογικών θεραπειών;**

ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΛΕΞΙΟΥ

**ΠΑΝ/ΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Π.Γ.Ν.ΛΑΡΙΣΑΣ**

«Rheuma» ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

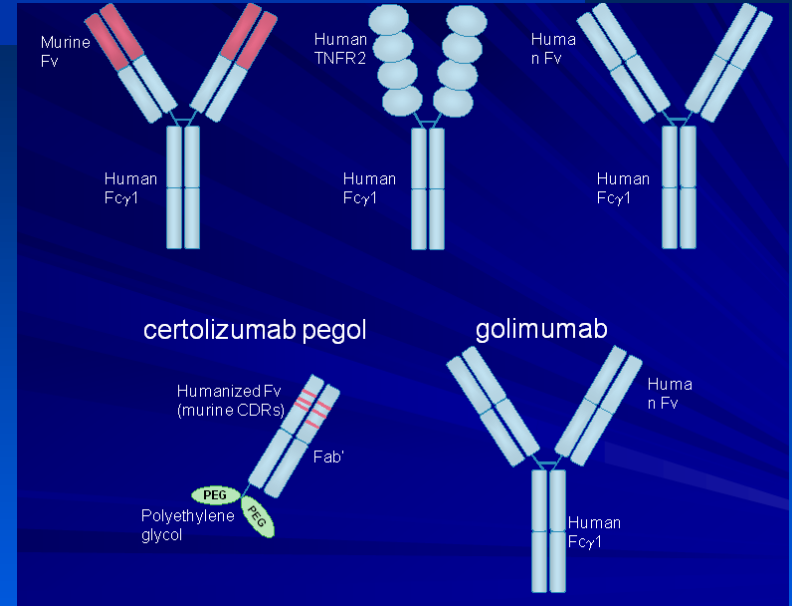
- ΜΣΑΦ
- Κορτικοειδή
- Κλασσικά DMARDs
 - MTX, CsA, SSZ, HCL, LFA, AZA, MMF
 - Gold i.m, Δ – πενικιλλαμίνη, CyS
- Βιολογικά DMARDs
 - Anti-TNF, άλλοι βιολογικοί παράγοντες

Βιολογικά DMARDS

1. **Infliximab**
 2. **Etanercept**
 3. **Adalimumab**
 4. **Certolizumab pegol**
 5. **Golimumab**
- **Abatacept**
 - **Rituximab**
 - **Tocilizumab**
 - **Anakinra**



Οι πέντε αντι-TNFs



Biologic ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Χρήση αρχικά σε «αρθρίτιδες»
 - Με ένδειξη (SPC του φαρμάκου): π.χ RA
 - Με αποτέλεσμα: π.χ abatacept σε PsA (θετικό), anakinra σε RA (αρνητικό)
- Επέκταση σε πολλές ρευματικές νόσους
 - Με ένδειξη: rituximab σε Wegener (FDA)
 - Με αποτέλεσμα

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ- Γιατί;

- Νέα φάρμακα με ίδιους/διαφορετικούς τρόπους δράσης/πρωτεΐνες στόχους
- Νεότερα δεδομένα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων
- Δράσεις σε εξωαρθρικές εκδηλώσεις
- Χρήση κορτικοειδών και άλλων
- Στόχοι θεραπείας

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ- Γιατί;

- Τρόποι/πρωτόκολλα παρακολούθησης/ καταγραφής αποτελεσμάτων
- Νέα απεικονιστικά δεδομένα (υπέρηχοι)
- Νέα διαγνωστικά κριτήρια
- Διαφορετικές θεραπευτικές προσέγγισεις μεταξύ ρευματολόγων
- Φαρμακο-οικονομικό περιβάλλον

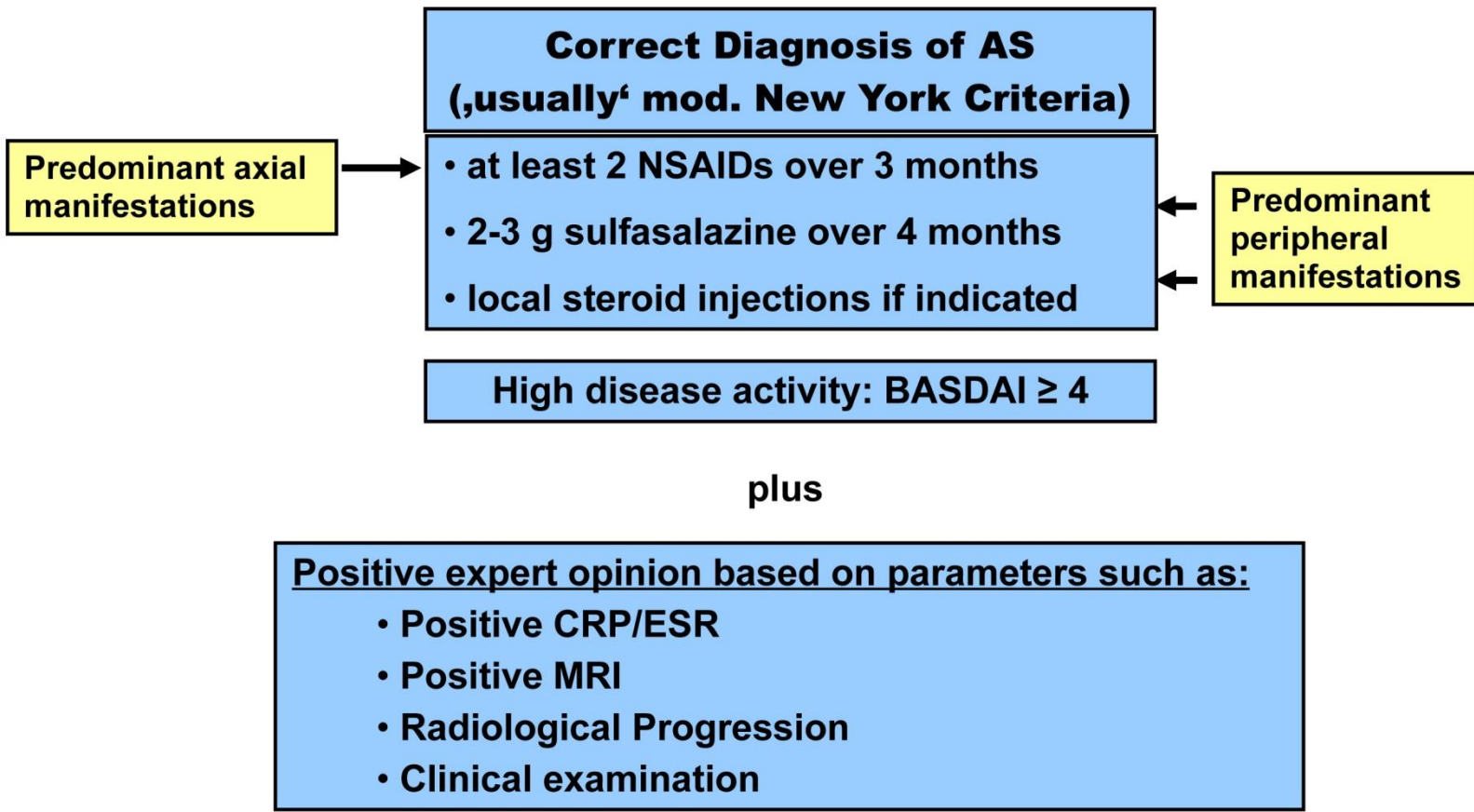
Φαρμακο-οικονομικό περιβάλλον

- Αρνητική λίστα (Μάιος 2011)
- Θεραπευτικά πρωτόκολλα
 - 19 θεραπευτικά πεδία
 - Δύο πηγές (ΕΡΕ – ΕΟΦ)
- Σύσταση ΕΟΠΥΥ
- Ηλεκτρονική συνταγογράφηση – δραστική ουσία
- Αλλαγές νόμων – μεταφορές αρμοδιοτήτων
- «Θετική λίστα» - rebate

«Κατευθυντήριες Οδηγίες»

Recommendations can be considered as advice for performing the task/ action, when applicable, as a marker of quality

ASAS-συστάσεις για την θεραπεία της AS με anti-TNFα



Πότε πρέπει η θεραπεία με anti-TNFα να συνεχίζεται/σταματά σε AS ασθενείς

Improvement should be seen
in the first 6-12 weeks of treatment



BASDAI improvement \geq 50%
or
BASDAI improvement \geq 2 (0-10)

plus

**Positive
expert opinion**

2010 Update των ASAS/EULAR συστάσεων για την θεραπεία της AS

5. Non-steroidal anti-inflammatory drugs

- ▶ NSAID, including Coxibs, are recommended as first-line drug treatment for AS patients with pain and stiffness.
- ▶ Continuous treatment with NSAID is preferred for patients with persistently active, symptomatic disease.
- ▶ Cardiovascular, gastrointestinal and renal risks should be taken into account when prescribing NSAID.

6. Analgesics

- ▶ Analgesics, such as paracetamol and opioid (like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated, and/or poorly tolerated.

7. Glucocorticoids

- ▶ Corticosteroid injections directed to the local site of musculoskeletal inflammation may be considered.
- ▶ The use of systemic glucocorticoids for axial disease is not supported by evidence.

8. Disease-modifying antirheumatic drugs

- ▶ There is no evidence for the efficacy of DMARD, including sulfasalazine and methotrexate, for the treatment of axial disease.
- ▶ Sulfasalazine may be considered in patients with peripheral arthritis.

9. Anti-TNF therapy

- ▶ Anti-TNF therapy should be given to patients with persistently high disease activity despite conventional treatments according to the ASAS recommendations.
- ▶ There is no evidence to support the obligatory use of DMARD before or concomitant with anti-TNF therapy in patients with axial disease.
- ▶ There is no evidence to support a difference in efficacy of the various TNF inhibitors on the axial and articular/enthesal disease manifestations; but in the presence of IBD a difference in gastrointestinal efficacy needs to be taken into account.
- ▶ Switching to a second TNF blocker might be beneficial especially in patients with loss of response.
- ▶ There is no evidence to support the use of biological agents other than TNF inhibitors in AS.

ΑΣ: ΠΑΛΙΟ vs ΝΕΟ

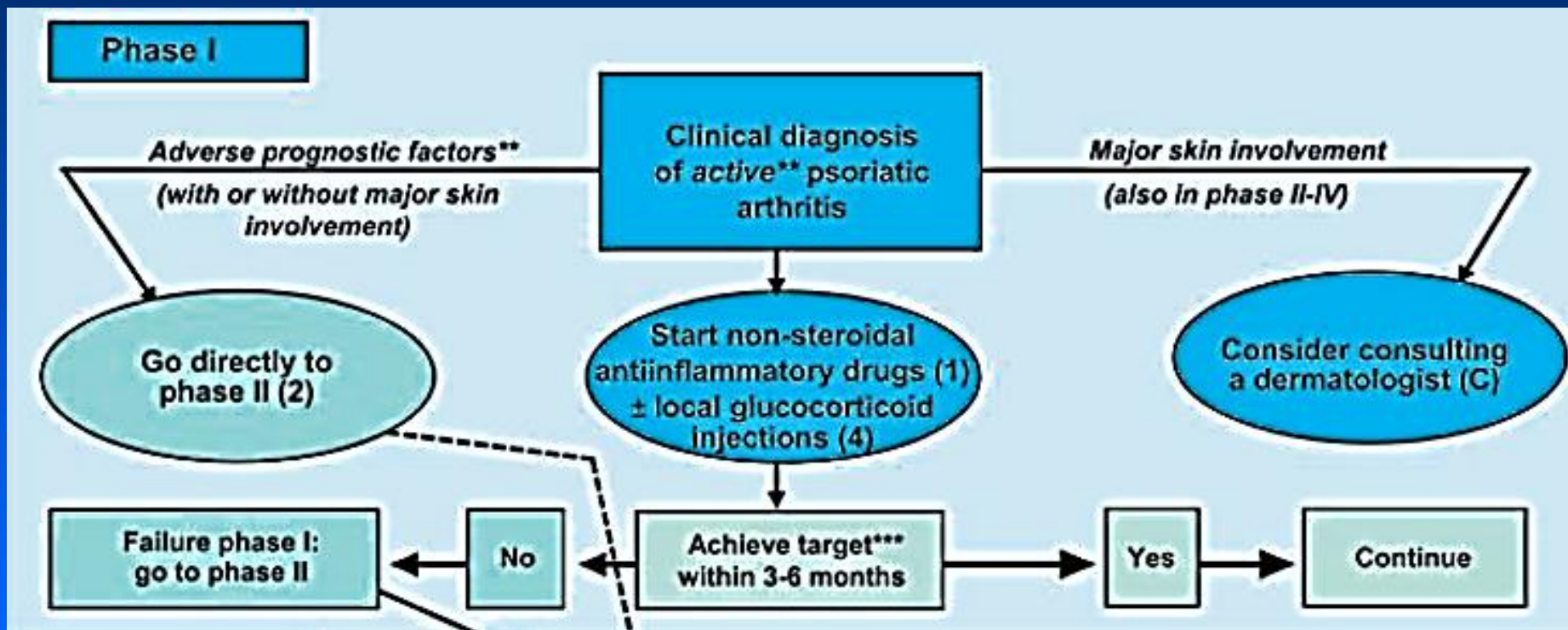
- **2006**

- πιο σαφείς οδηγίες θεραπείας
- οδηγίες συνέχισης/διακοπής αντι-TNF α
- γνώμη ειδικού (μειονέκτημα;)

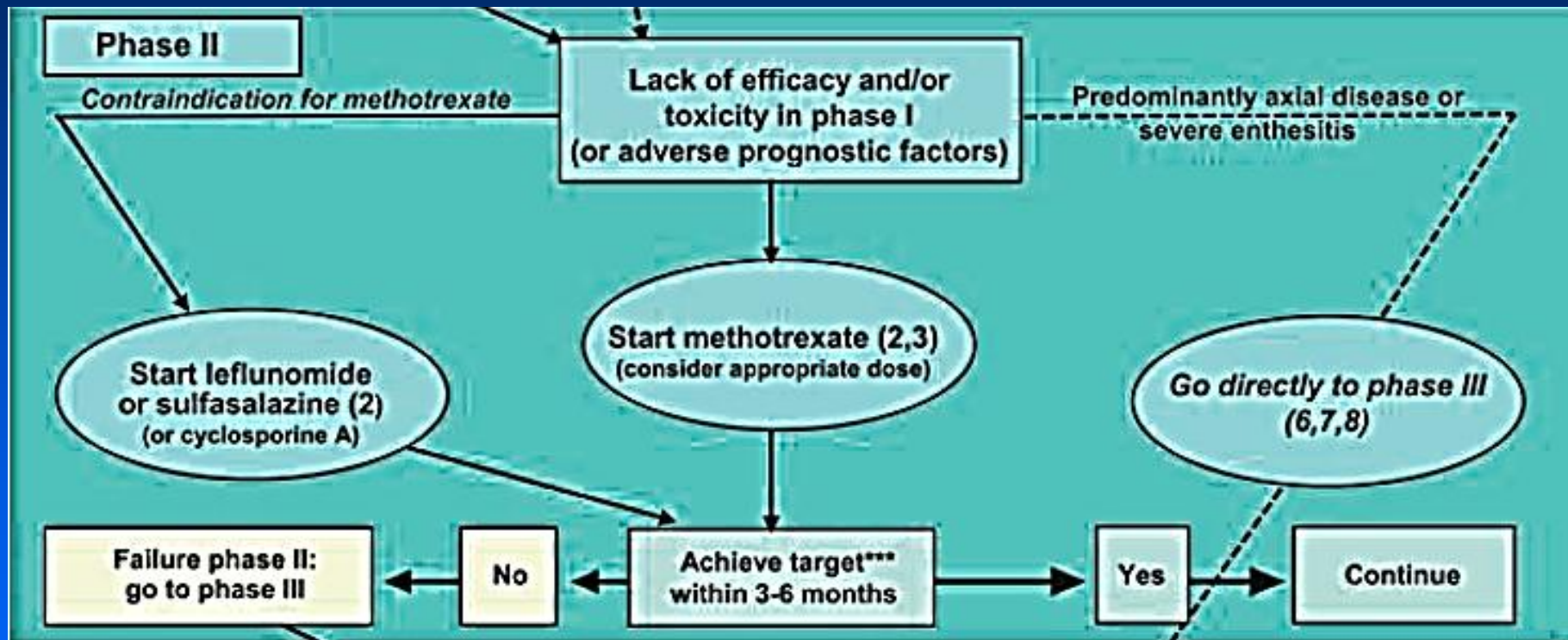
- **2010**

- κατάργηση cutoff point BASDAI 4.0
- αναφορά αλλαγής των α -TNFs μεταξύ τους

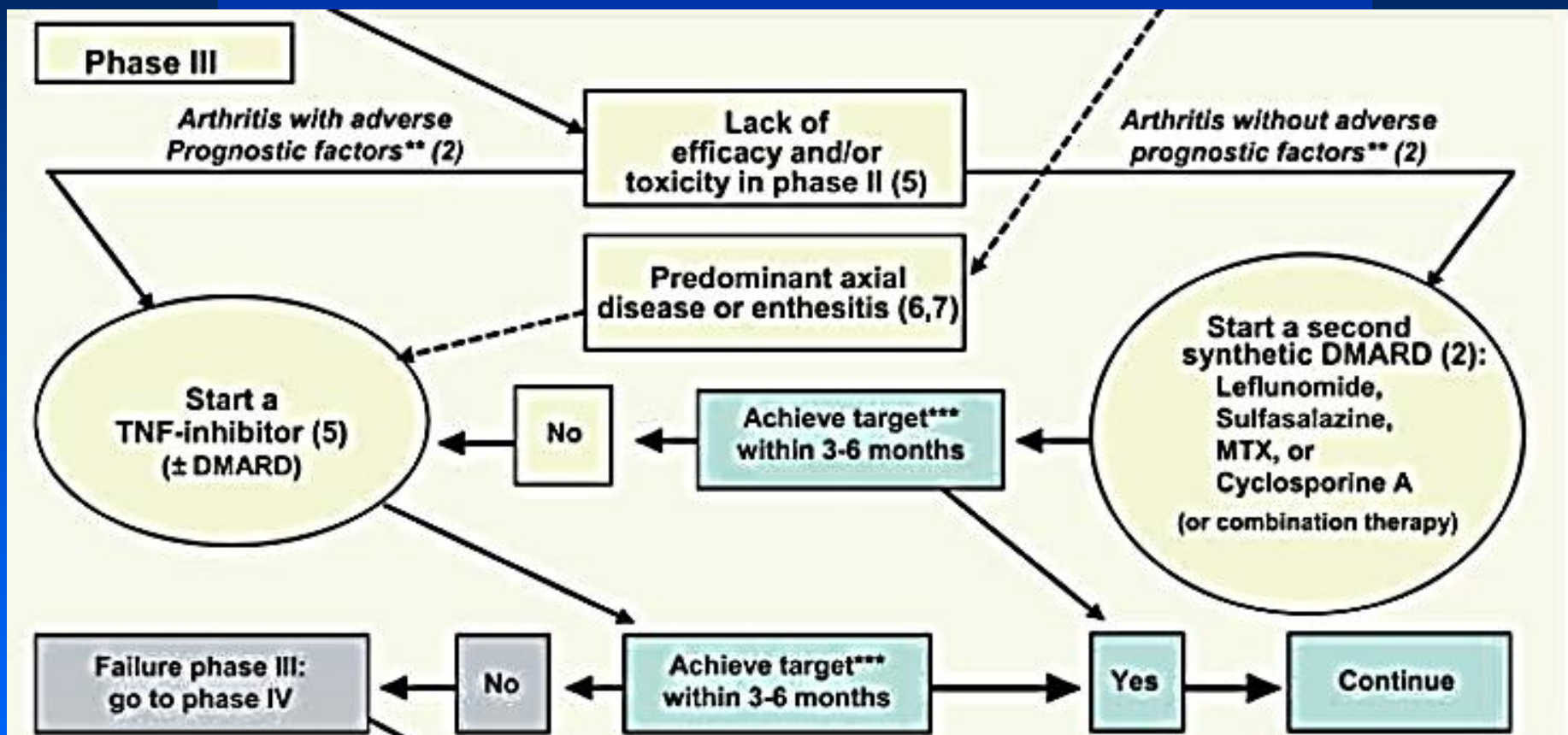
PsA – Κατευθυντήριες οδηγίες EULAR: Φάση I



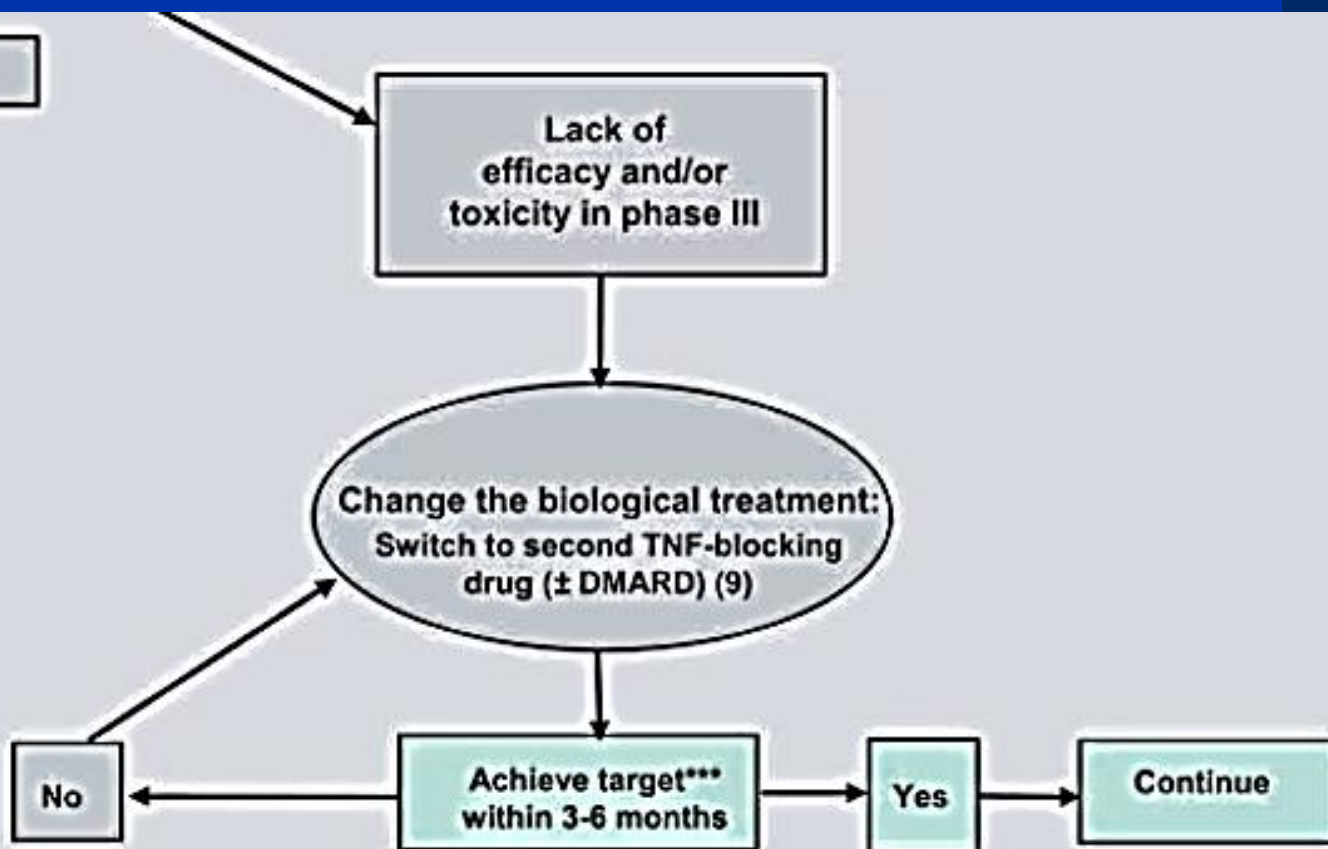
PsA – Κατευθυντήριες Οδηγίες EULAR: Φάση II



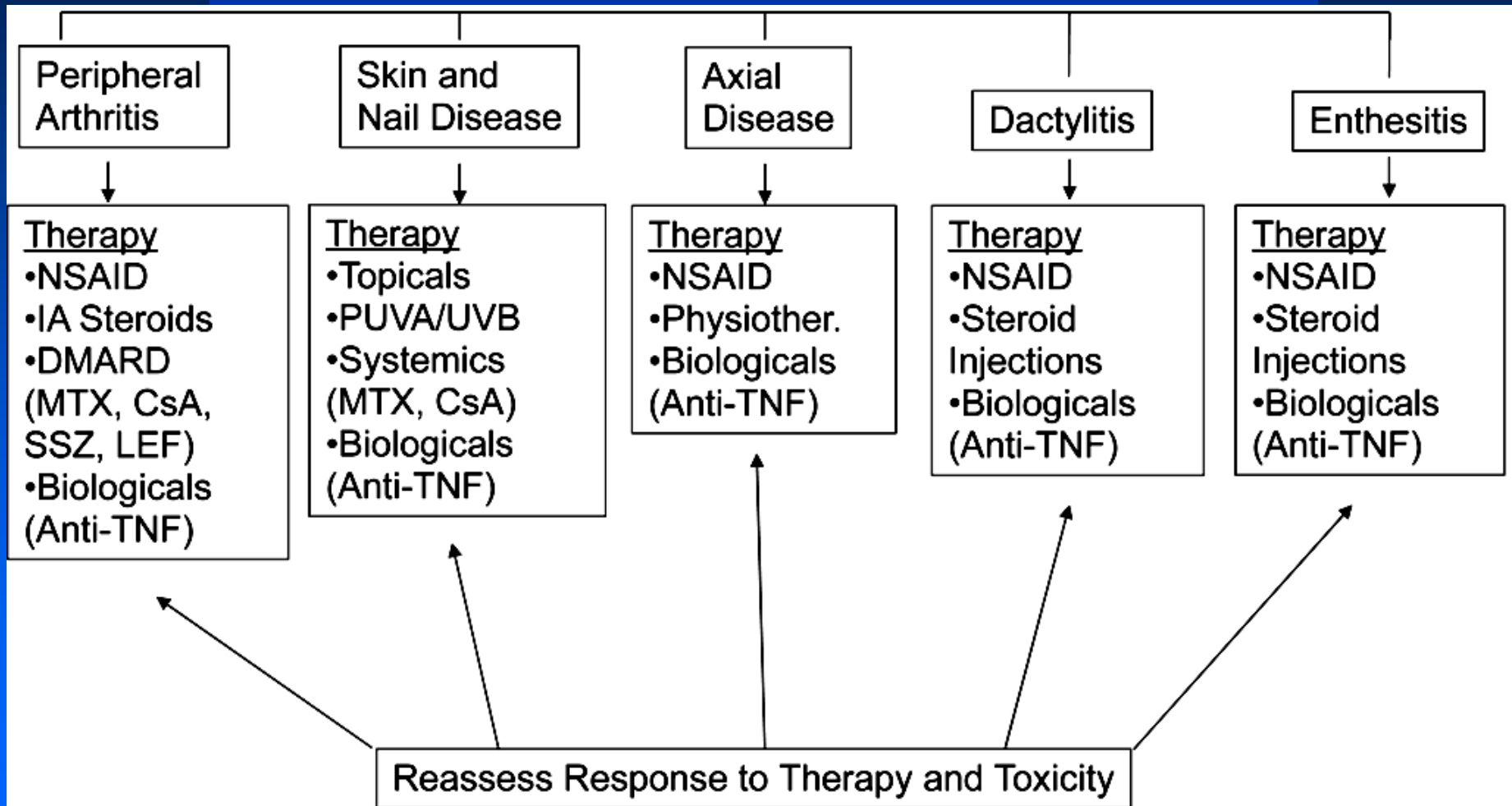
PsA - Κατευθυντήριες Οδηγίες EULAR: Φάση III



ΡsA–Κατευθυντήριες Οδηγίες EULAR: Φάση IV



GRAPPA οδηγίες θεραπείας για PsA



ΠΑΛΙΟ vs ΝΕΟ

- **2006**

- όχι θεραπευτικές στρατηγικές – στόχοι
- δυσκολία στην εφαρμογή

- **Συστάσεις 2010**

- πιο συγκροτημένες → πιο εφαρμόσιμες
- όχι αναφορά σε τοπικές θεραπείες
- συχνά βασίζονται σε γνώμες ειδικών

RA – Κατευθυντήριες οδηγίες EULAR

Ασθενής με RA

RA με
επιβαρυντικούς
προγνωστικούς
δείκτες
(RF, anti-CCP,
CRP, SJC,
Erosions)

DMARDs
(Μονοθεραπεία/συνδυασμοί)
±
Πρεδνιζολόνη (<7.5 mg/ημ)

3-6 μήνες ↓ (-)

Anti-TNFα + DMARD

Adalimumab
Certolizumab pegol
Etanercept
Golimumab
Infliximab

Τροποποίηση
δόσης/
συχνότητας
χορήγησης
anti-TNFα
(Infliximab)

Αλλαγή anti-TNFα
παράγοντα
(switching)

Αλλαγή βιολογικού παράγοντα

Rituximab
+ DMARD

Abatacept
+ DMARD

Tocilizumab
+ DMARD

Διαστάσεις ποιότητας οδηγιών

- **Σκοπός** αναφέρεται στη συνολική επιδίωξη των οδηγιών, στις ειδικές ερωτήσεις υγείας, και στον πληθυσμό στόχο
- **Εμπλοκή προσώπων** επικεντρώνεται στο κατά πόσο οι οδηγίες αναπτύχθηκαν από τα «σωστά» πρόσωπα και παριστούν τις απόψεις των χρηστών τους
- **Στερεότητα εξέλιξης** σχετίζεται με την διαδικασία συλλογής και σύνθεσης των δεδομένων, τις μεθόδους σχηματοποίησης των οδηγιών, και την ανανέωση τους
- **Καθαρότητα παρουσίασης** (γλώσσα, δομή, και φόρμα)
- **Εφαρμοσιμότητα** αναφέρεται σε φραγμούς και διευκολύνσεις στην υλοποίηση, στρατηγικές βελτίωσης λήψης, και πηγές εμπλοκής της εφαρμογής των οδηγιών
- **Ανεξαρτησία ομάδας επεξεργασίας**

ΠΟΙΟΤΗΤΑ: Πεδίο 1

- Οι γενικοί στόχοι των οδηγιών έχουν περιγραφεί ακριβώς
 - Οι ερωτήσεις υγείας που καλύπτονται από την οδηγία έχουν περιγραφεί ακριβώς
 - Ο πληθυσμός (ασθενείς, κοινό, κλπ.) στον οποίο οι οδηγίες πρόκειται να εφαρμοστούν, έχει περιγραφεί ακριβώς
- RA, PsA = νέα κριτήρια
 - AS → Ν.Υόρκης κριτήρια (1994)

ΠΟΙΟΤΗΤΑ: Πεδίο 2

- Η ομάδα εξέλιξης των οδηγιών περιλαμβάνει πρόσωπα από όλες τις σχετιζόμενες επαγγελματικές ομάδες
 - Οι απόψεις και προτιμήσεις του πληθυσμού στόχου (ασθενείς, κοινό, κλπ.) εκφράστηκαν
 - Οι χρήστες των οδηγιών έχουν περιγραφεί καθαρά
 - Συστηματικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για την έρευνα δεδομένων
 - Τα κριτήρια επιλογής των δεδομένων έχουν περιγραφεί
 - Η ισχύ και οι περιορισμοί των δεδομένων έχουν περιγραφεί
- **RA, PsA, AS = ναι σε όλα**

ΠΟΙΟΤΗΤΑ: Πεδίο 3

- Οι μέθοδοι σχηματοποίησης των οδηγιών έχουν περιγραφεί καθαρά
 - Βελτίωση υγείας, παρενέργειες και ρίσκο έχουν όλα ληφθεί υπόψη στη σχηματοποίηση των οδηγιών
 - Υπάρχει σαφής σύνδεση οδηγιών και δεδομένων που τις υποστηρίζουν
 - Παρέχεται διαδικασία ανανέωσης των οδηγιών
- **RA, PsA, AS = ναι σε όλα**

ΠΟΙΟΤΗΤΑ: Πεδίο 4

- Οι οδηγίες είναι σαφείς και χωρίς αμφιβολίες
 - **RA = ναι**
 - **PsA, AS = ασάφειες σε συστάσεις**
- Διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις ή θέματα υγείας παρουσιάζονται ευκρινώς
- Οι κύριες οδηγίες είναι εύκολα αναγνωρίσιμες

ΠΟΙΟΤΗΤΑ: Πεδίο 5

- Οι οδηγίες αναφέρουν διευκολύνσεις/φραγμούς στην εφαρμογή
 - Οι οδηγίες παρέχουν συμβουλές/εργαλεία για το πώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρακτική
 - Οι πιθανές εμπλοκές πηγής εφαρμογής οδηγιών έχουν ληφθεί υπόψη
 - Οι οδηγίες παρουσιάζουν κριτήρια παρακολούθησης/ελέγχου
- **RA: DAS, SDAI, CDAI – AS: BASDAI**
 - **PsA: όχι αντίστοιχα εργαλεία**
 - **RA: Στενός έλεγχος. PsA, AS: ανάλογα**

Μερικά επιπλέον σημεία...

- Η εμπλοκή των ασθενών είναι ουσιώδης για την επιτυχή εφαρμογή των νέων στρατηγικών (δεν είναι απλά επιθυμητή – απαιτείται!)
- Έκβαση - απάντηση ασθενών (QoL και θέματα παραγωγικότητας) έγιναν πολύ σημαντικά
- Ο χρόνος με τον ασθενή – νέες προσεγγίσεις (suffering, self-positioning towards the disease) παίζουν σημαντικό ρόλο

Μερικά επιπλέον σημεία...

- Η αναγνώριση και θεραπεία πρώιμης/πολύ πρώιμης νόσου είναι σημαντική!
- Απαιτείται στενή παρακολούθηση (μερικών) ασθενών, με σύνθετες μετρήσεις και αλλαγή θεραπείας (όταν χρειάζεται)
- Η αναγνώριση παραγόντων δυσμενούς πρόγνωσης είναι θεμελιώδης