

Η επανάσταση των βιολογικών παραγόντων την
τελευταία δεκαετία. Ισορροπημένη σχέση
δραστικότητας, ασφάλειας και ευκολίας χορήγησης
για τον ιδανικό βιολογικό παράγοντα

Γεωργιάδης Ν. Αθανάσιος

Ρευματολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Θεραπεία – ιστορικά δεδομένα

Empirical (1940-50s)

Aspirin

Gold

Steroids

Evidence – Based
(1970 – 80s)

NSAID's

Methotrexate

Cytotoxics

Evidence – Based
(1970 – 80s)

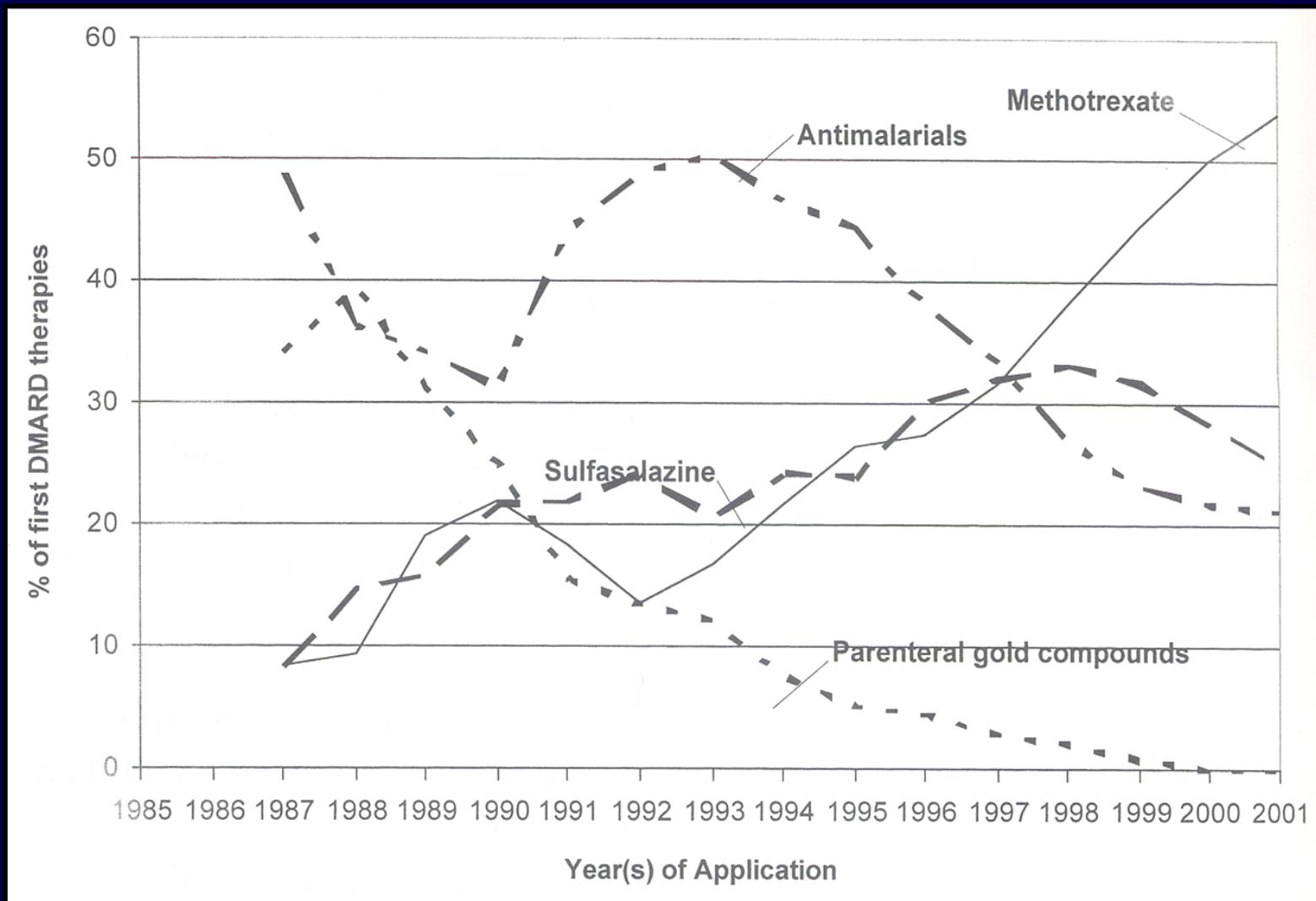
Current therapy

COX-2 inhibitors

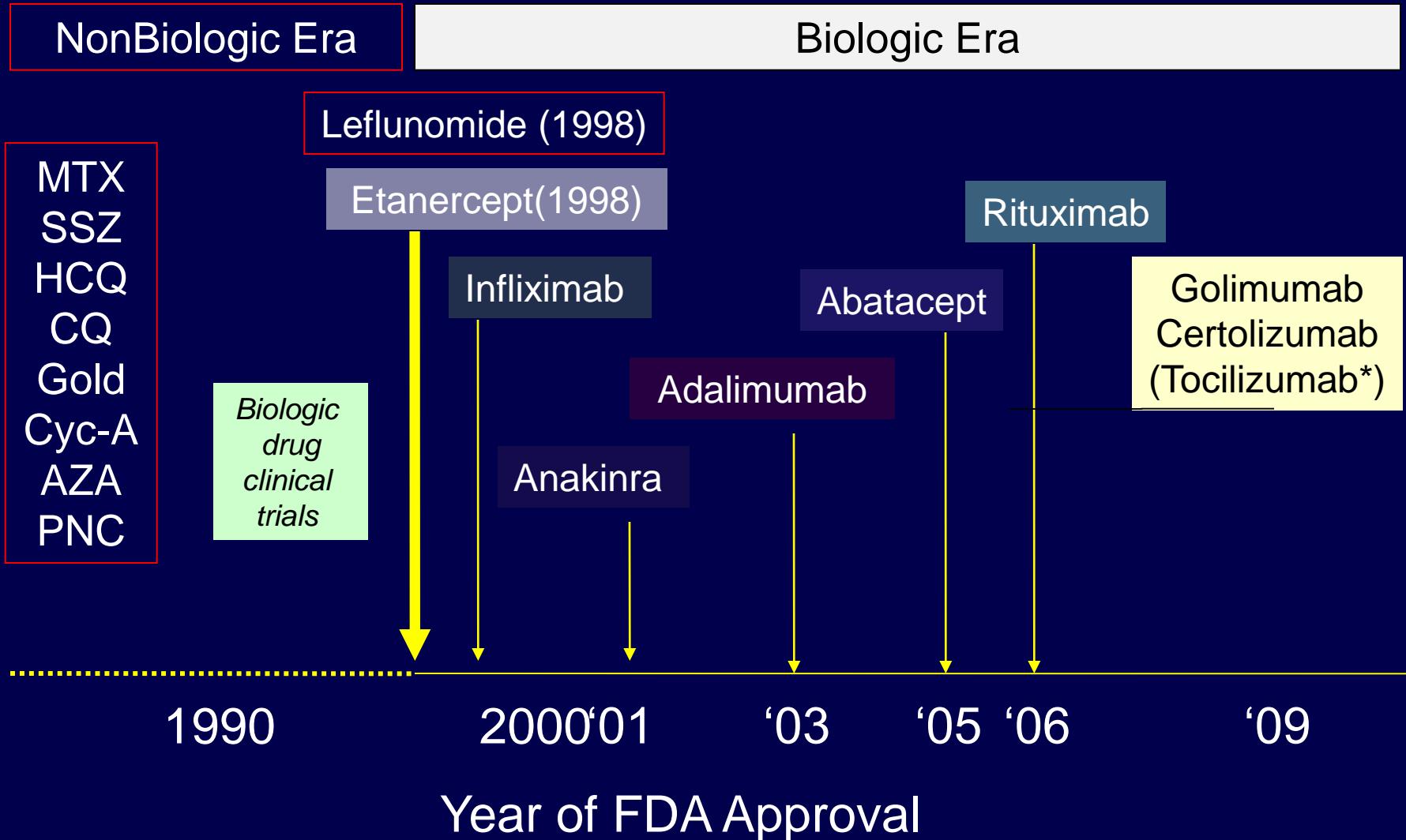
Biologics

DMARD's

Χρησιμοποιούμενα DMARDs στη PA κατά την περίοδο 1985-2000



Θεραπεία – Ιστορικά δεδομένα



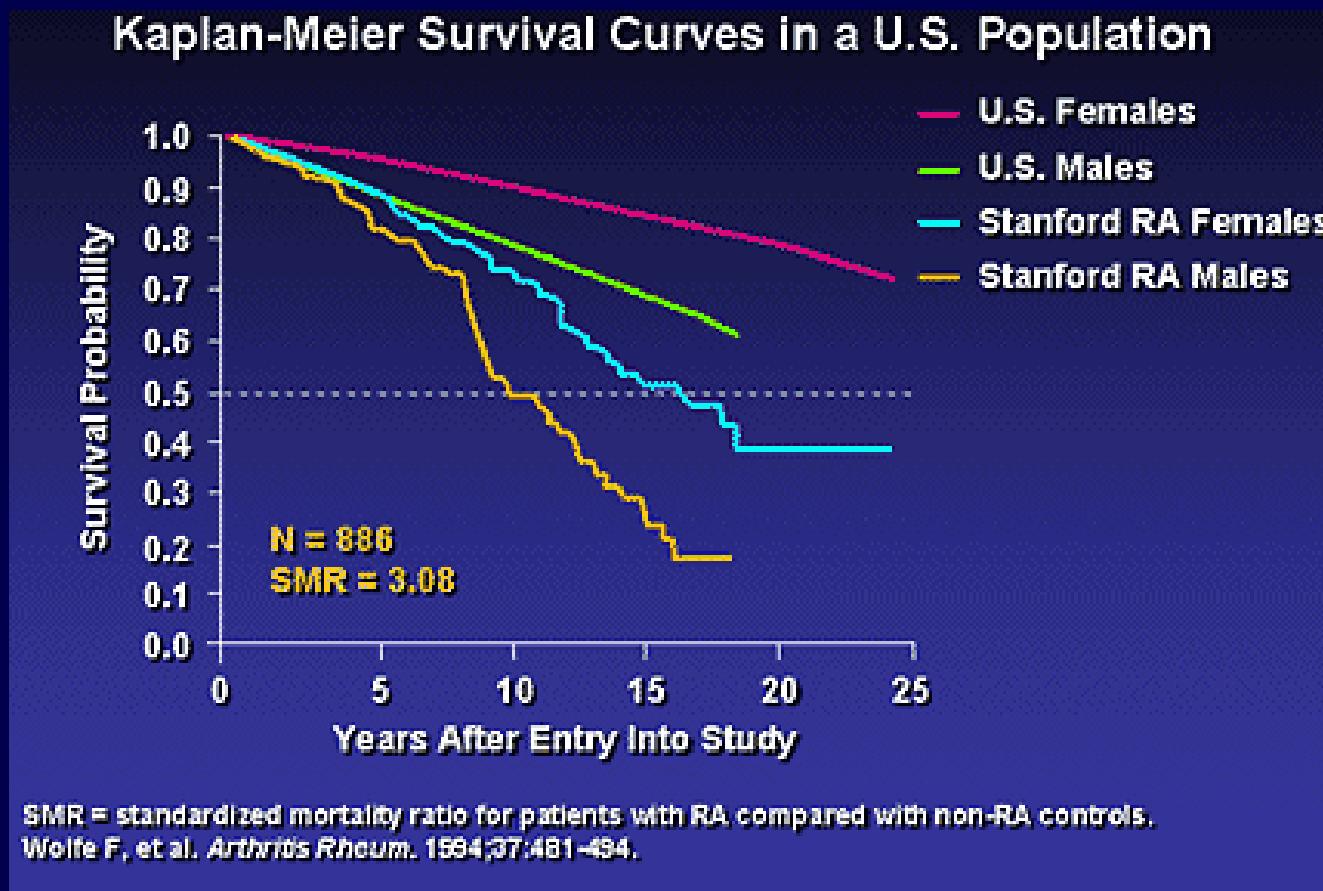
DMARD's / στεροειδή – Συνδυασμός αυτών

- Ανεπαρκής καταστολή ενεργότητας της νόσου
- Αύξηση θνησιμότητας / νοσηρότητας (λήψη στεροειδών)
- Αύξηση καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων
- Σταδιακή αναπηρία

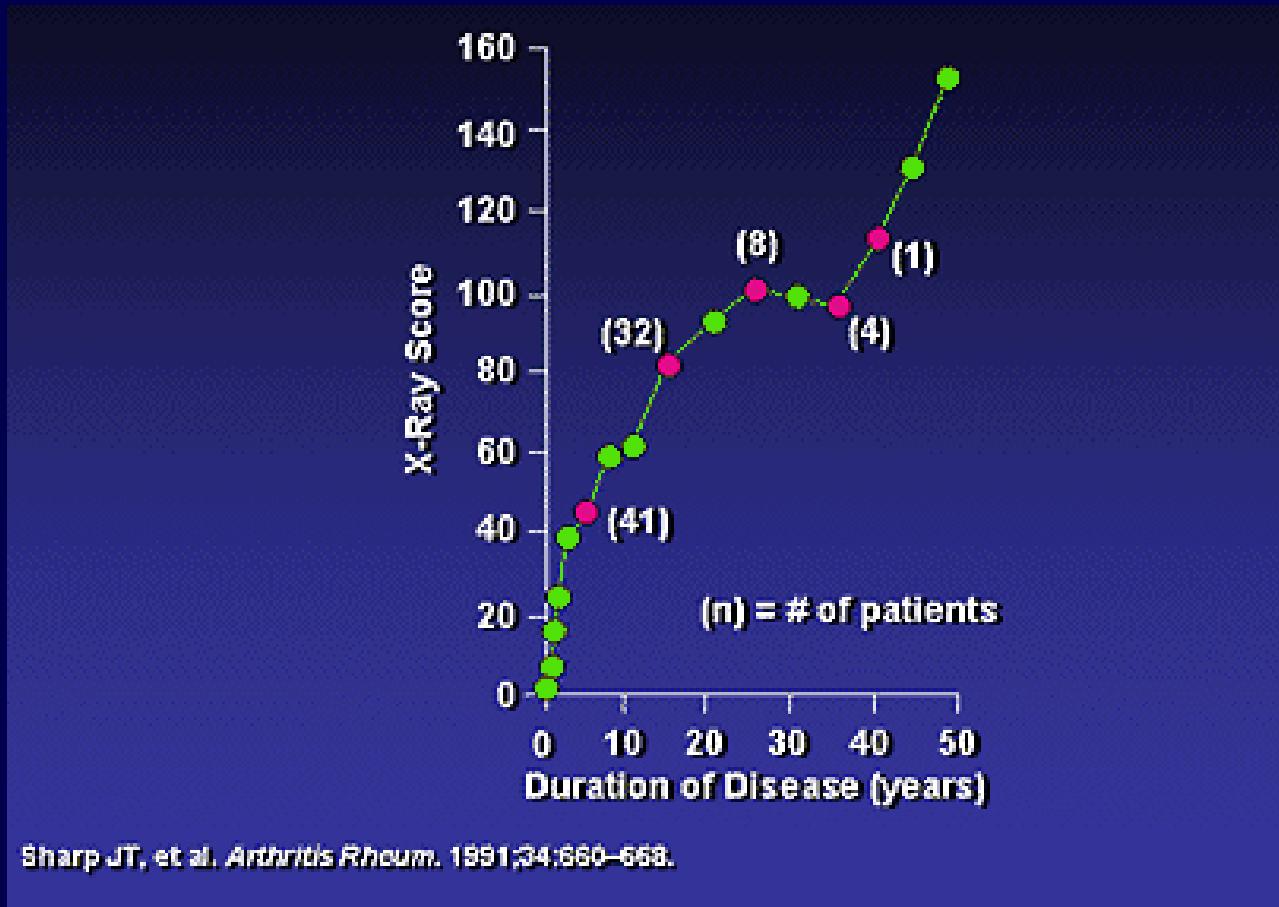
Κλασικά τροποποιητικά της RA φάρμακα

Drug	Mechanism of action	Approximate time to benefit	Route of administration	Usual dose	Toxic effect
Methotrexate	Inhibits DNA purine synthesis, ↑ adenosine- mediated anti- inflammatory effects	1-2 months	pos or by injection	7.5-25 mg once weekly	Myelosuppression, hepatotoxicity, pulmonary fibrosis, nausea, oral ulcers, teratogenic effects
Leflunomide active metabolite A771726	Inhibits de novo pyrimidine synthesis	1-2 months	pos	Loading dose of 100 mg daily for 3 days, followed by 20 mg daily	Gastrointestinal tract, dysfunction, hepatotoxicity, teratogenic
Sulfasalazine	↑ extracellular adenosine ↓ activation of NFkB	2-3 months	pos	2-3 g/day in a twice daily dosing regimen	Gastrointestinal effects, myelosuppression, hepatotoxicity, skin rash
Cyclosporine A	Inhibits IL-2 production and proliferation of T-cells	1-2 months	pos	2.5-3.5 mg/kg per day	Nephrotoxicity, hypertension, hypertrichosis, tremor, gram hyperplasia
Hydroxychloroquine	↑ intracellular pH and interferes with antigen presentation	2-4 months	pos	200-400 mg/day	Retinal toxicity maculopathy, bull's eye

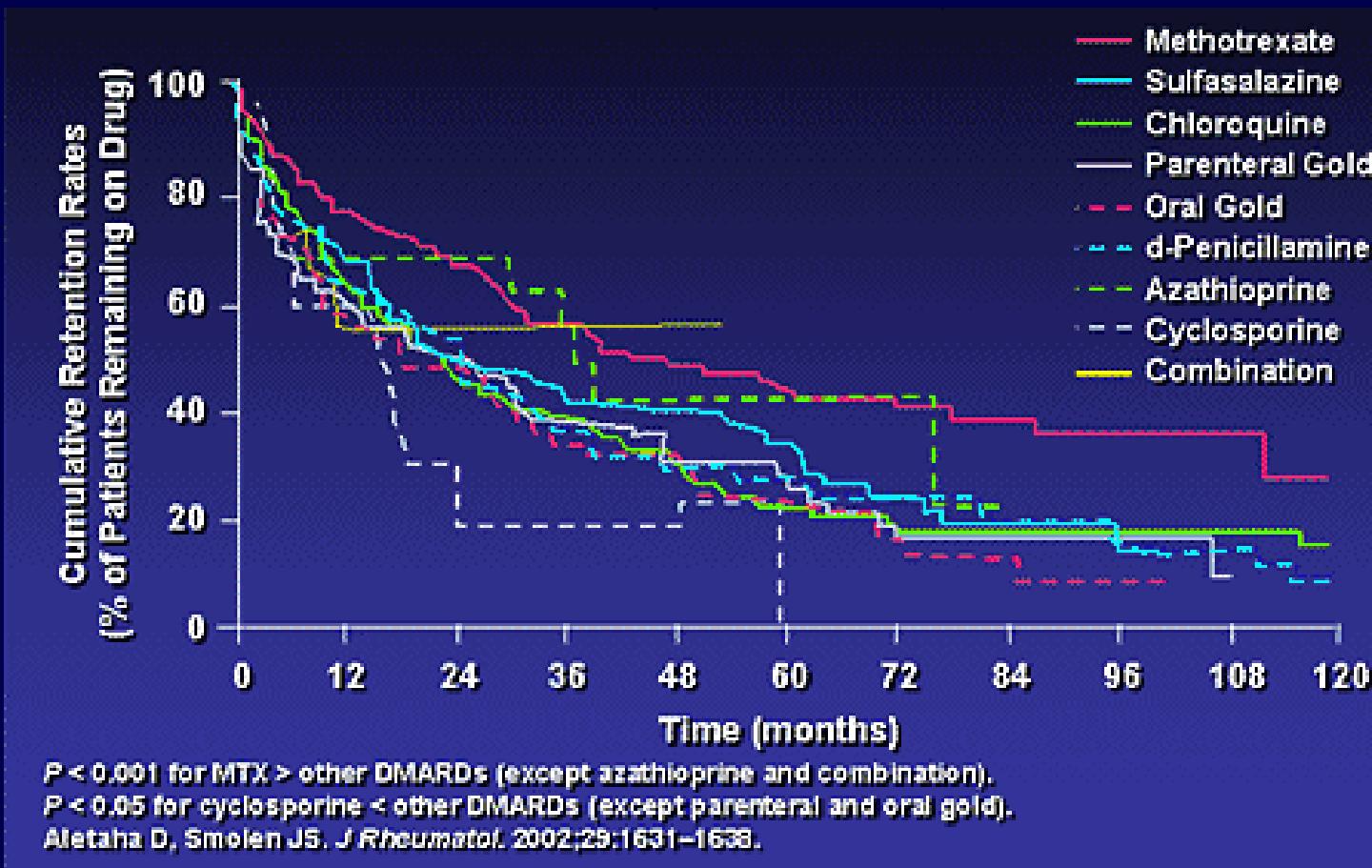
Πρώιμη θνησιμότητα σε ασθενείς με PA (περίοδος πριν τις βιολογικές θεραπείες)



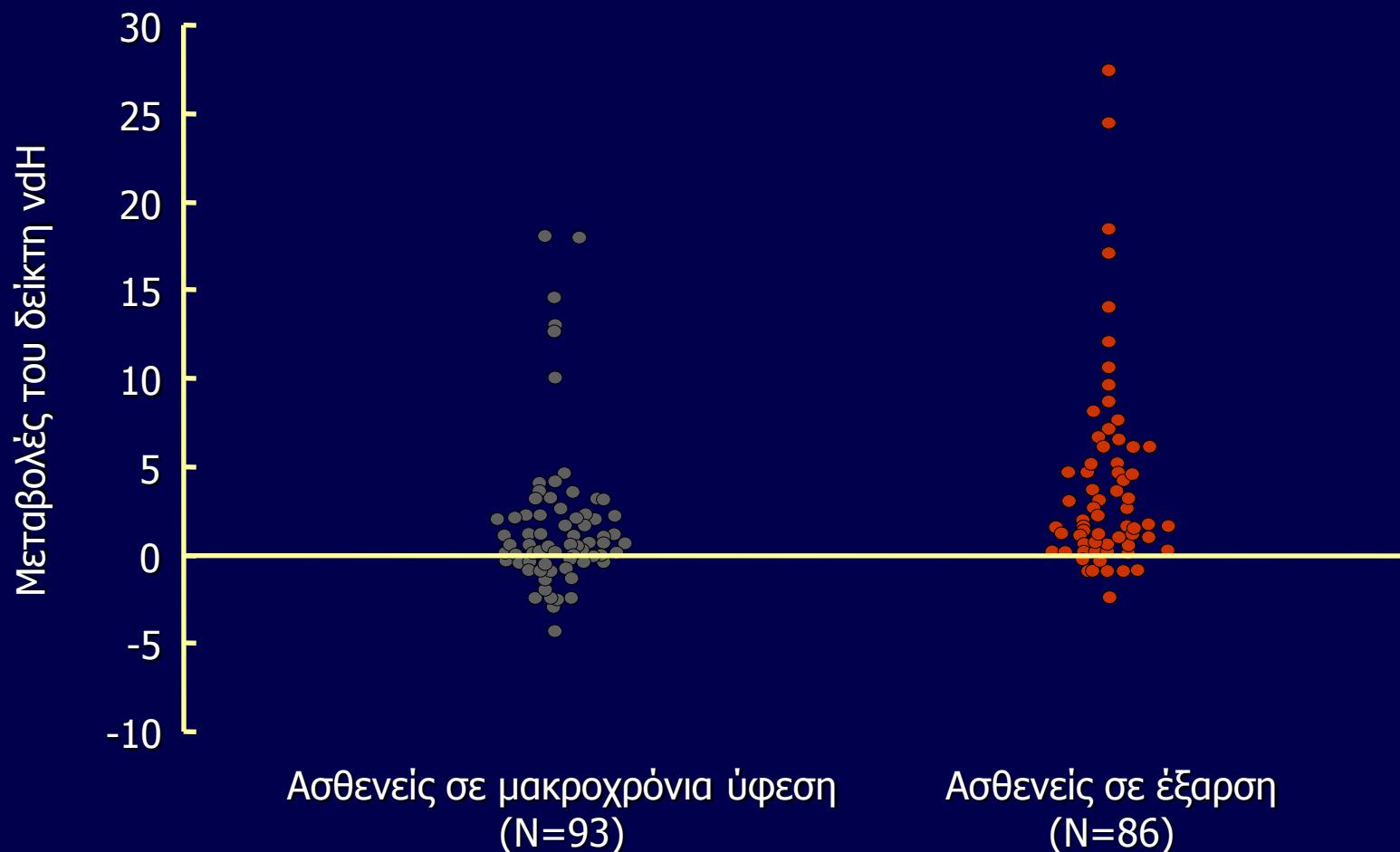
Ακτινολογική εξέλιξη της PA



DMARD'S – δραστικά , χωρίς μακροχρόνια αποτελεσματικότητα



Ακτινολογική εξέλιξη υπό DMARD παρά την έφεση της νόσου



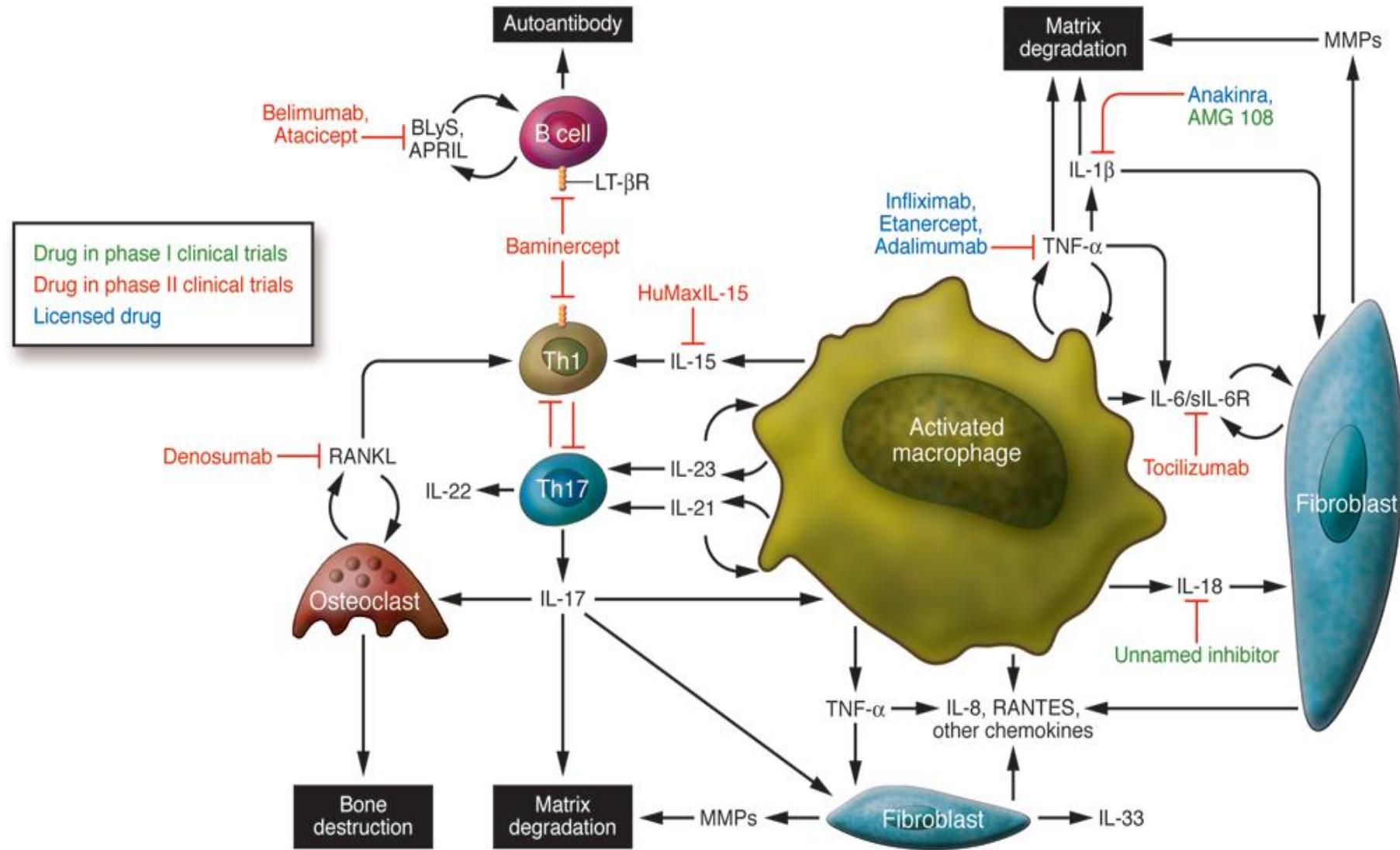
vdH-S, Sharp/van der Heijde score.
Molenaar ETH, et al. Arthritis Rheum. 2004;50(1):36-42.

Θεραπεία – ιστορικά δεδομένα

Άλμα προόδου την τελευταία δεκαετία

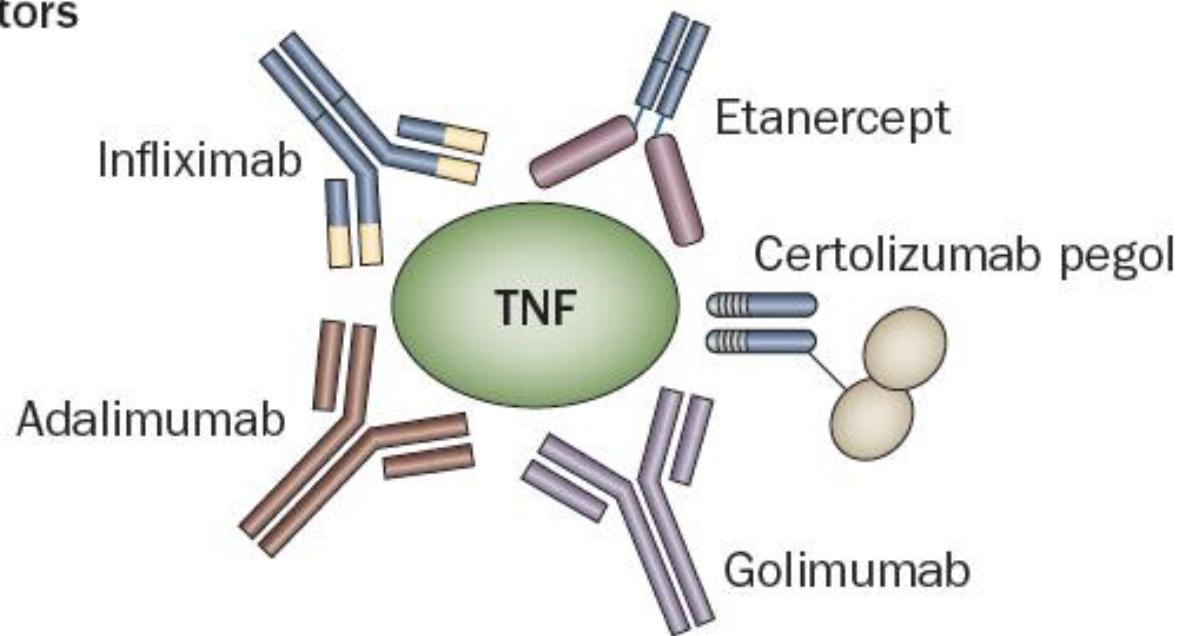
- Φλεγμονώδη αυτοάνοσα νοσήματα όπως, η RA, PsA και η AS, μοιράζονται παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.
- Τα τελευταία χρόνια, αναπτύχθηκαν, διάφορες βιολογικές θεραπείες αποτελεσματικές και ασφαλείς για τη θεραπεία ανθεκτικών νοσημάτων στα DMARD's

Κοινοί αυστηρολογικοί μηχανισμοί

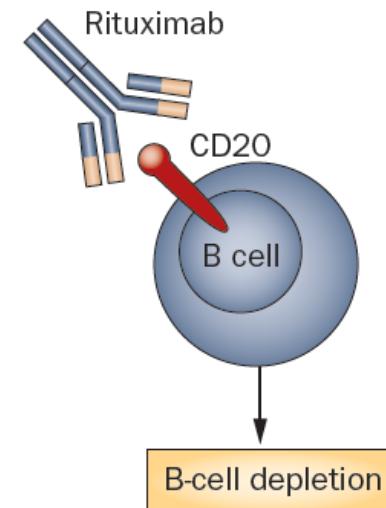
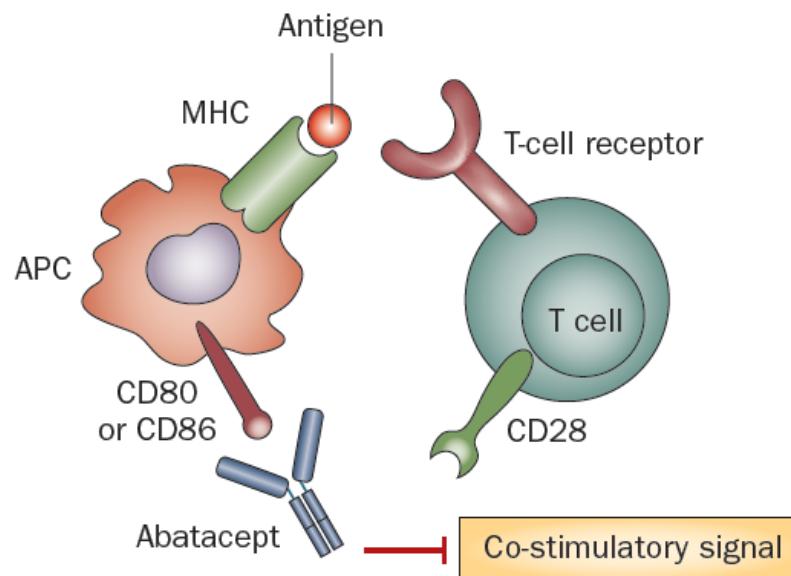
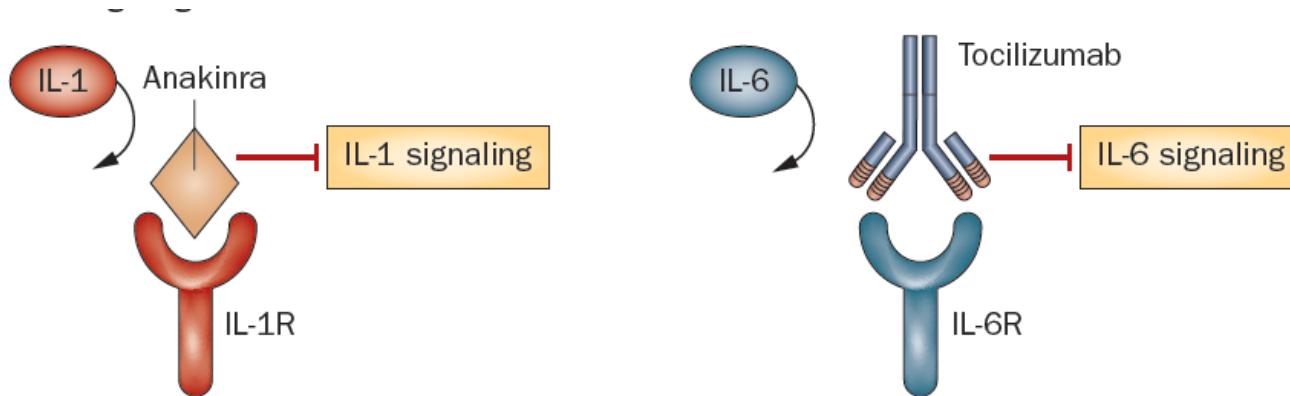


TNF αναστολείς

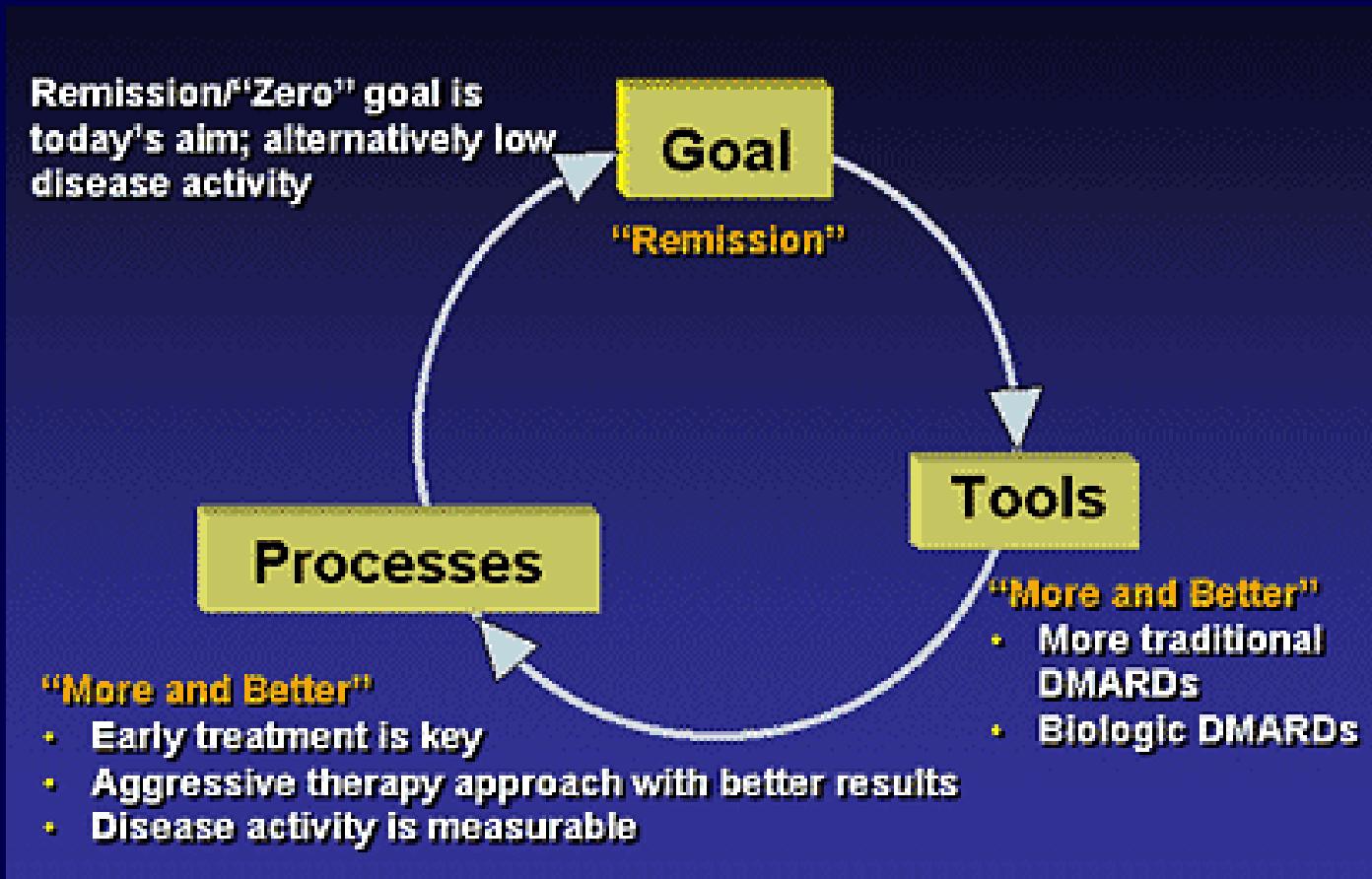
TNF inhibitors



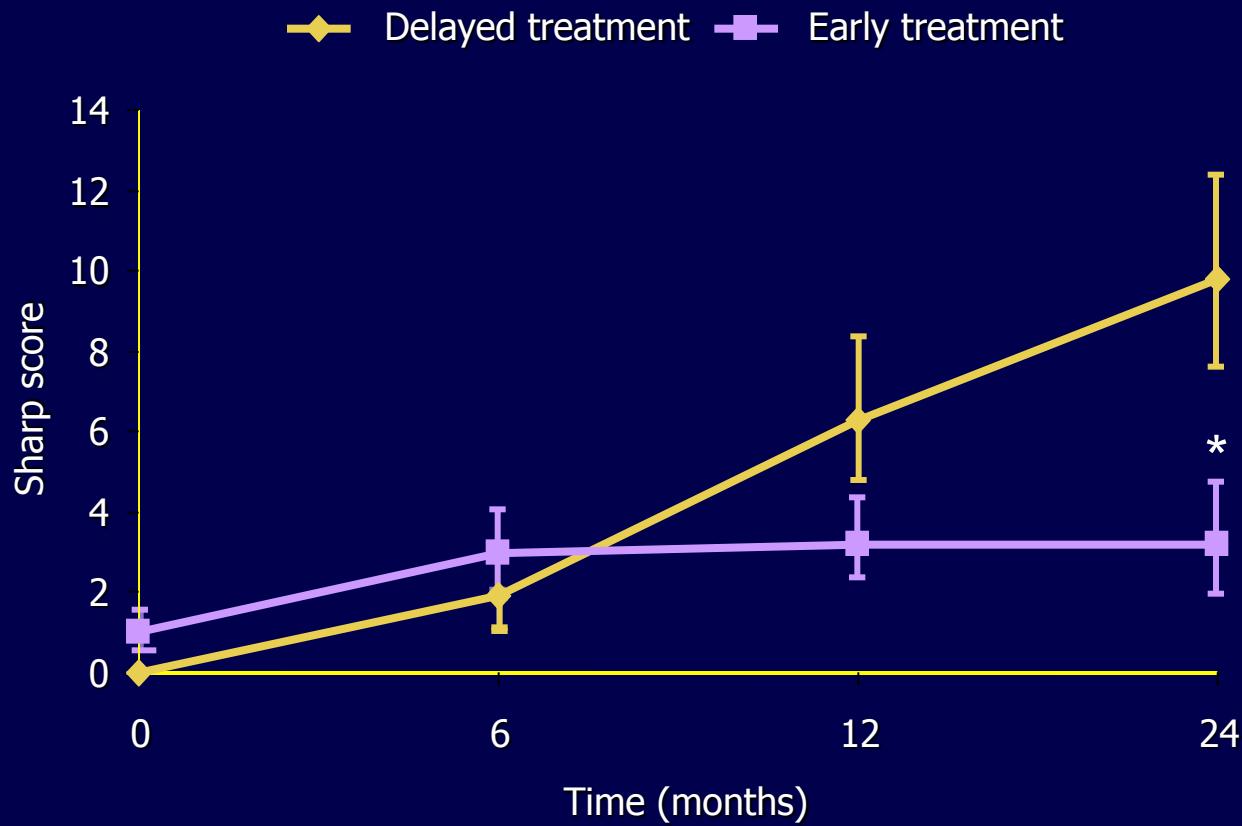
Άλλοι βιολογικοί παράγοντες



Βιολογικοί παράγοντες και DMARD's (πλησιάζουν το στόχο θεραπείας)



Θεραπεία: άμεση θεραπεία καλύτερη έκβαση



* p<0.05 compared with delayed treatment group

Patients were treated with chloroquine or AZA

Lard LR, et al. Amm j Med. 2001; 111: 446-451.

Χρήση των anti-TNF στα φλεγμονώδη νοσήματα

- Ο TNF, παρουσιάζει υψηλές συγκεντρώσεις, σε ασθενείς με RA, PsA και AS
- Διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στον καταρράκτη φλεγμονής σε συνεργασία με την οικογένεια των ILs.
- Οι anti-TNF παράγοντες, έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα τους και στα 3 φλεγμονώδη νοσήματα (RA, PsA και AS)

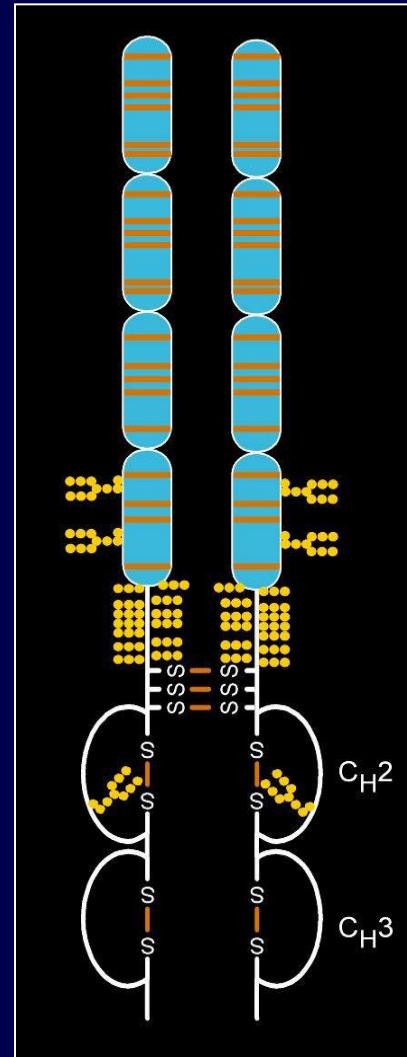
Etanercept

Διμερής ανασυνδυασμένη πλήρως ανθρωποποιημένη διαλυτή πρωτεΐνη, χαμηλής ανοσογονικότητας.

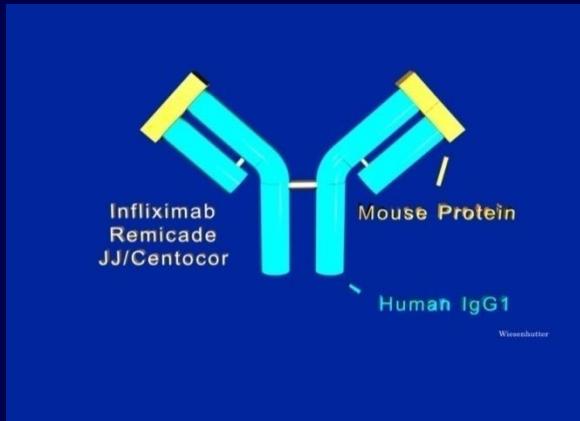
Αποτελείται από το διαλυτό τμήμα του ανθρώπινου TNF (p75) σε συνδυασμό με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG1.

Δεν δεσμεύει το συμπλήρωμα και δεν προκαλεί λύση του κυττάρου

Δεσμεύει τον διαλυτό TNF- α και TNF- β και εμποδίζει την ενεργοποίηση του TNF-R



Infliximab



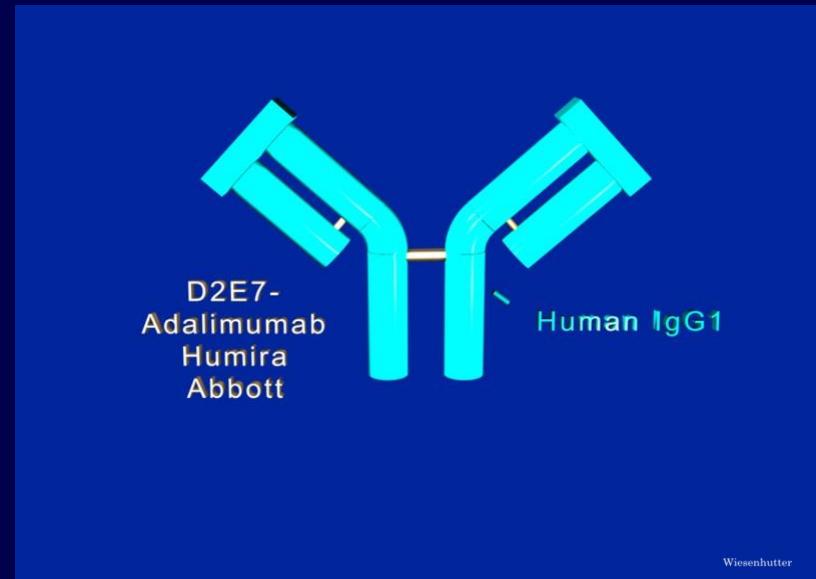
Ανθρωποποιημένο
μονοκλωνικό αντίσωμα

Η δεσμευτική περιοχή του
TNF προέρχεται από
τμήμα αντι-TNF ποντικιού
συνδεδεμένο με σταθερή
περιοχή του IgG1 κάππα
ανθρώπινου αντισώματος.
Χιμαιρικό μόριο

Adalimumab

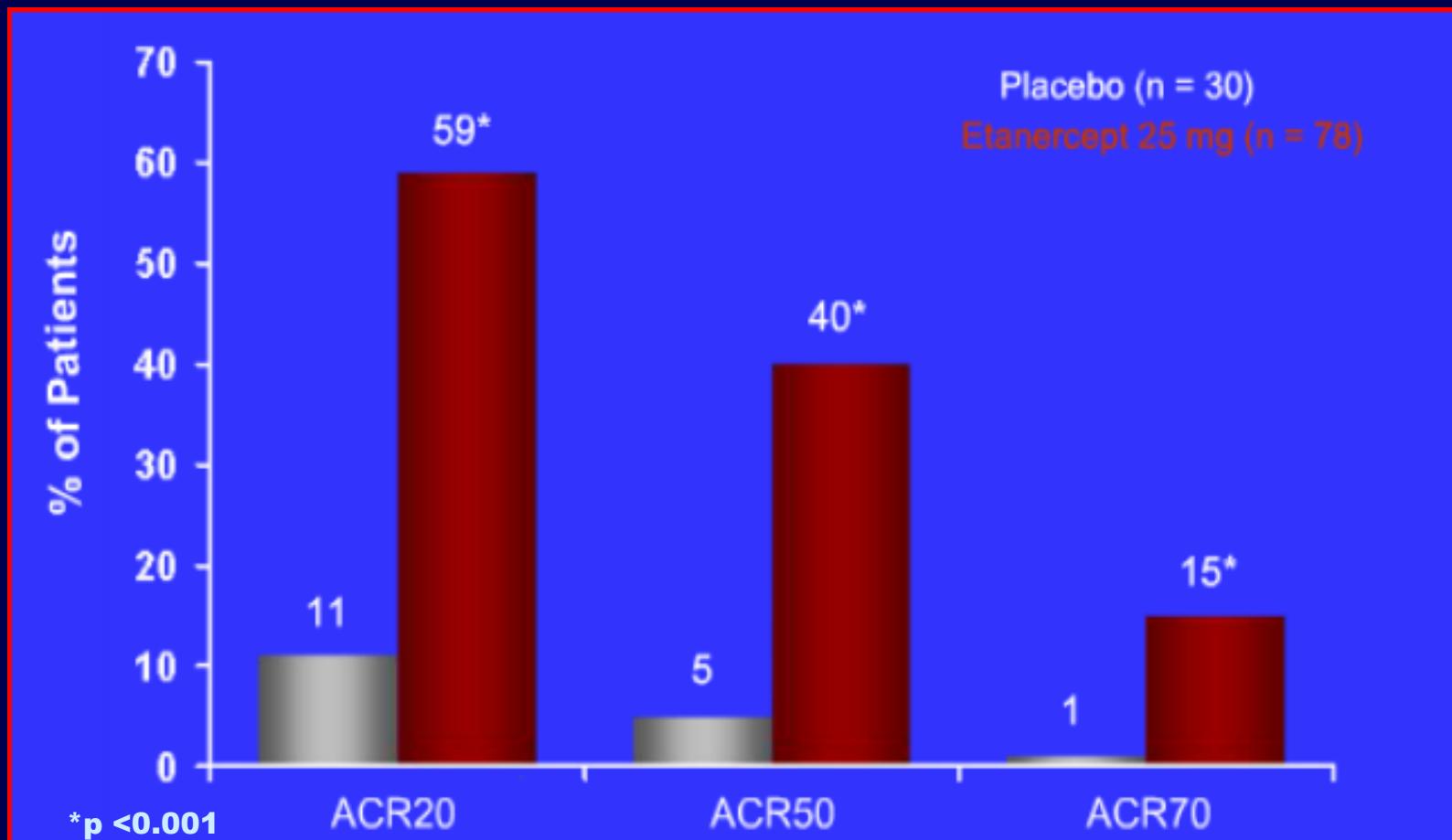
Πλήρως ανασυνδυασμένο,
ανθρώπινο μονοκλωνικό
αντίσωμα IgG1 κάππα.

Όλα τα μονοκλωνικό αντι-TNFs δεσμεύονται στην κυτταρική μεμβράνη και στον διαλυτό TNF (οδηγούν σε απόπτωση των κυττάρων που εκφράζουν επιφάνεια τους TNF)



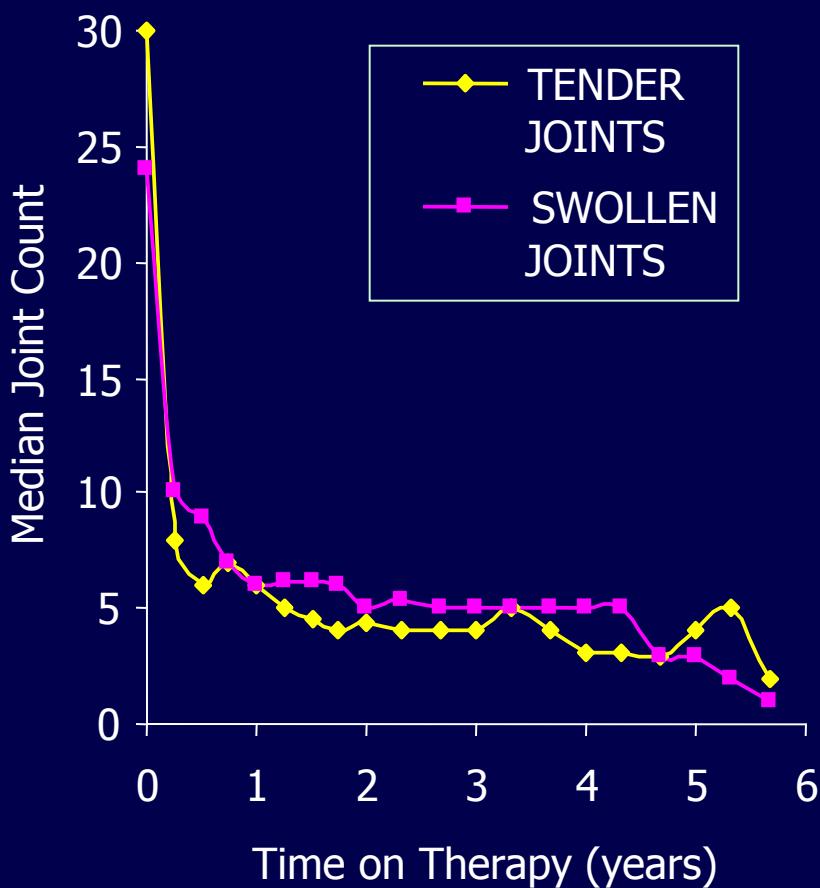
Όλα τα μονοκλωνικά δεσμεύουν μόνο τον TNF-άλφα (όχι τον TNF- β)

Βελτίωση συμπτωμάτων σε μονοθεραπεία με anti-TNF (Etanercept)

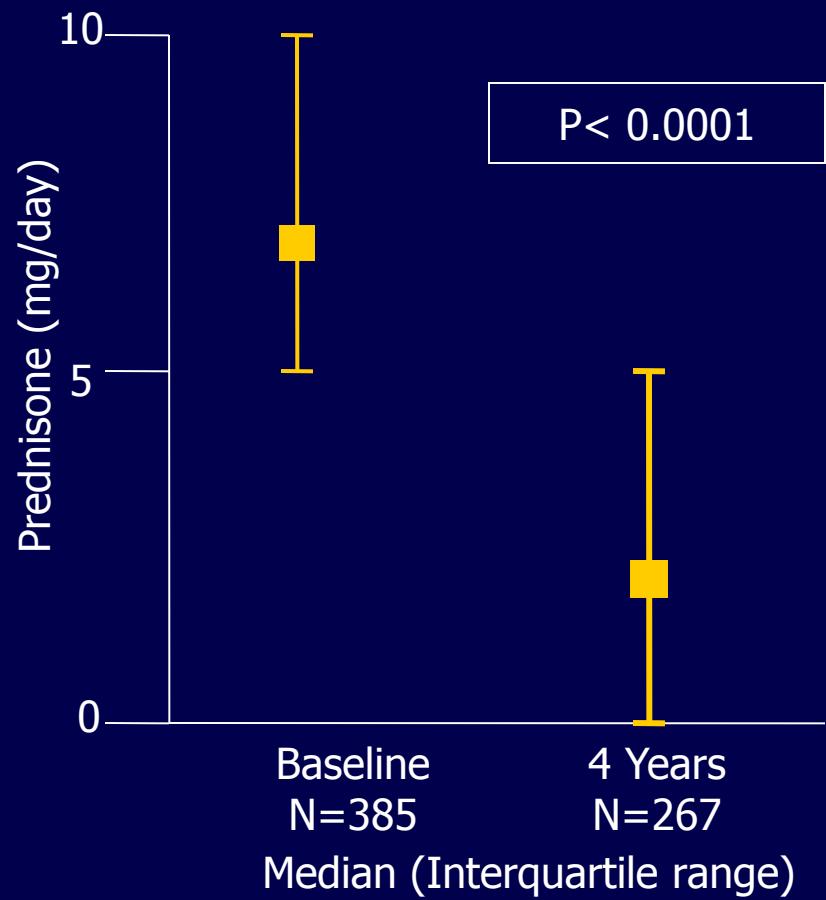


Etanercept: Παρατεταμένο όφελος παρά τη μείωση των στεροειδών

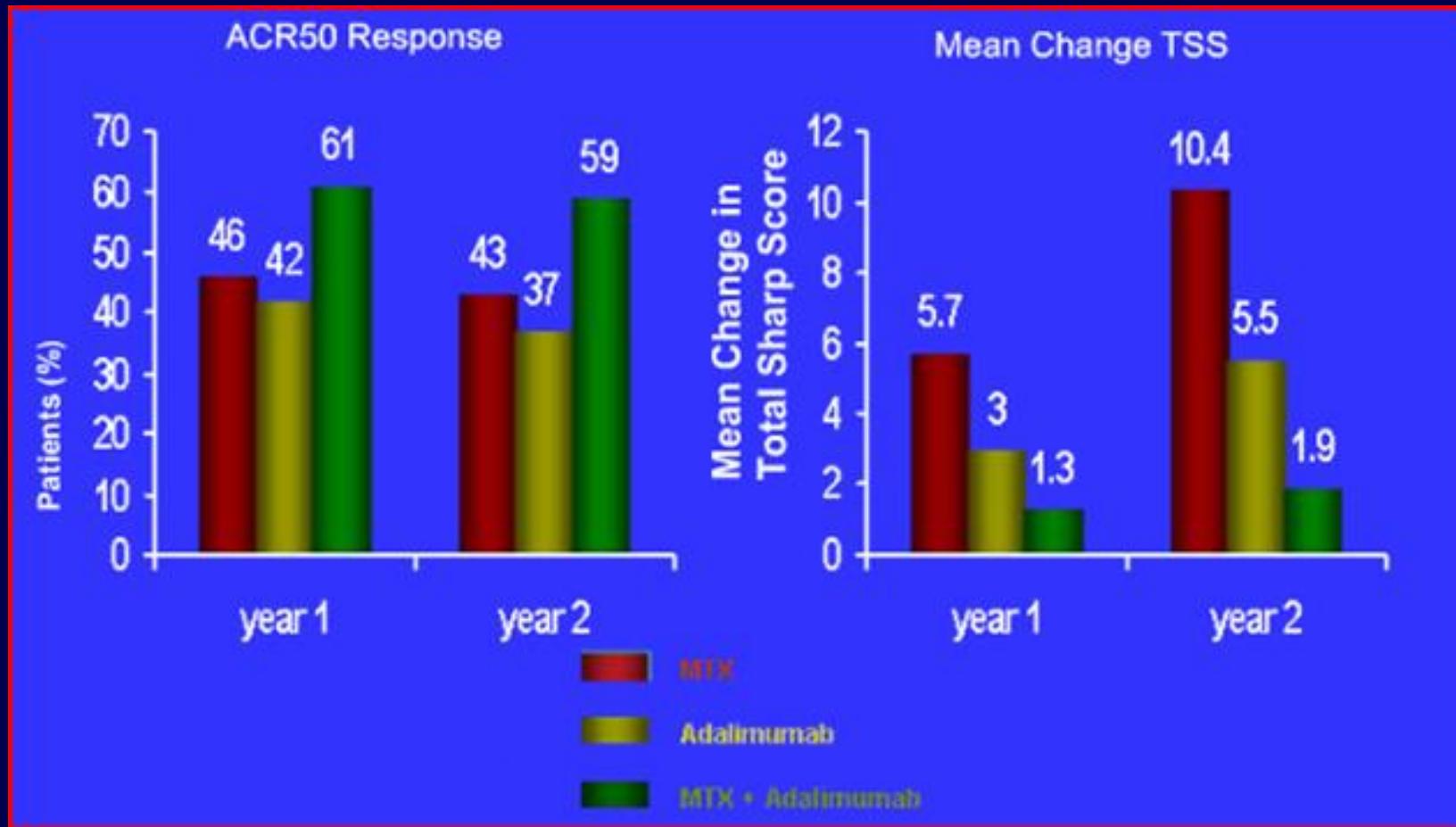
Long-Term Efficacy



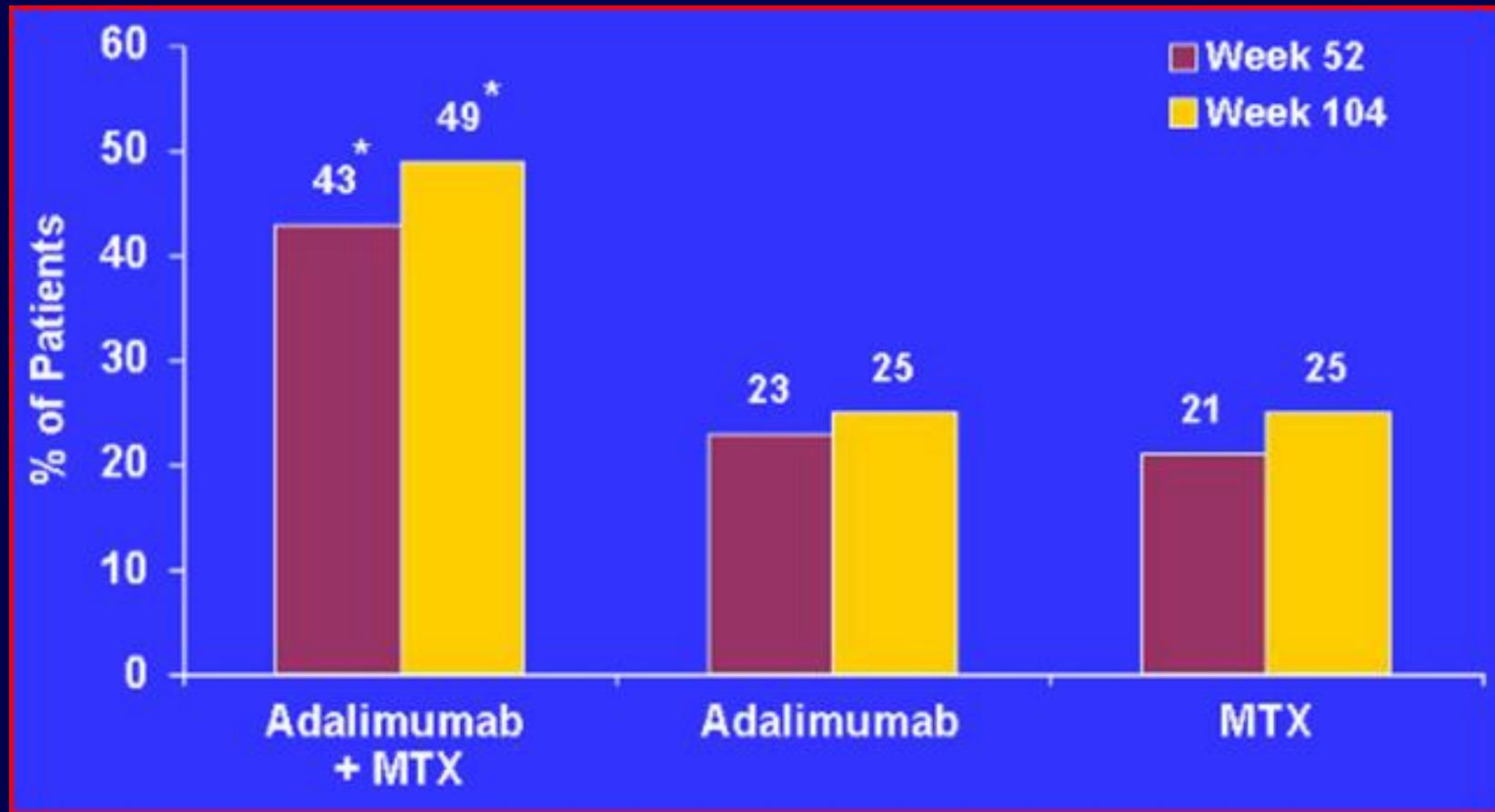
Reduction in Corticosteroids



Καλύτερη έκβαση σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με MTX & Anti TNF α (Adalimumab)



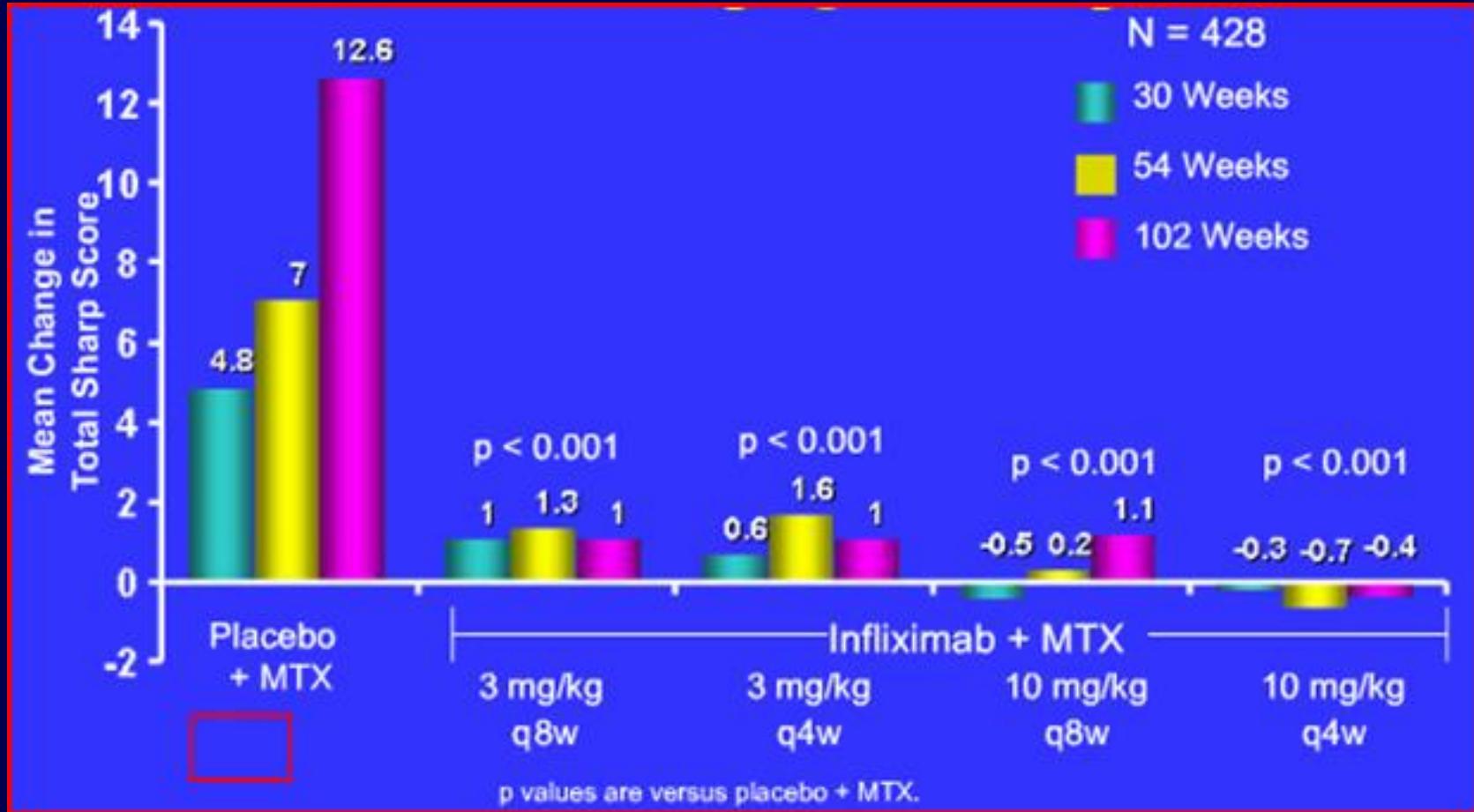
Οι μισοί ασθενείς σε MTX & Anti TNFα παρουσιάσαν κλινική βελτίωση DAS28<2.6: δεδομένα 2ετίας



* $p<0.001$ vs adalimumab alone and MTX alone

Breedveld FC Arthritis Rheum 2006; 54(1): 26-37.

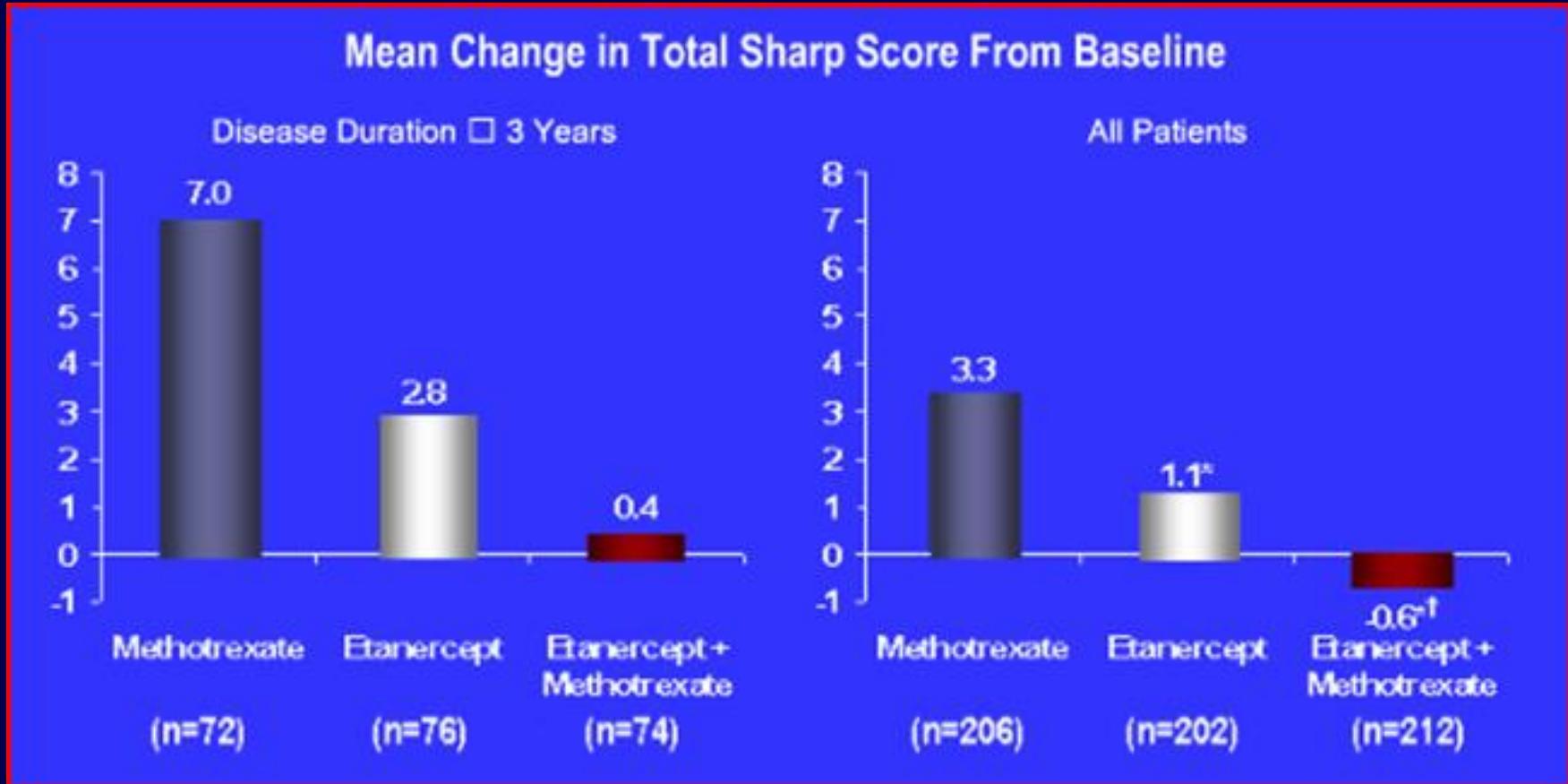
Ο συνδυασμός MTX & Anti TNF α ελαττώνει την ακτινολογική πρόοδο (Infliximab)



Maini R et al. Lancet. 1999; 354: 1931-1939

Lipsky PE et al. N Engl Med. 2000; 343: 1594-1603.

Ασθενείς με πρώιμη θεραπευτική απόκριση σε anti-TNFα: Αλλαγή του Total Sharp Score στη 2ετία (Etanercept).



* $p<0.05$ vs. MTX

† $p<0.05$ vs. etanercept

Bathon et al. N Engl Med. 2000; 343 (1): 1586-1593.

Νεώτεροι υποδόριοι anti-TNFα βιολογικοί παράγοντες

Certolizumab pegol (Cimzia), πεκυλιωμένο Fab τμήμα ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος (υποδόρια χορήγηση 200mg κάθε 2^η εβδομάδα)

Golimumab (Simponi) ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (υποδόρια χορήγηση 50 mg σε 1 δόση κάθε μήνα)

Βιολογικοί παράγοντες διαφορετικής δράσης

- Ρυθμιστικά μόρια της συνδιέγερσης των Τ-λεμφοκυττάρων.
- Μονοκλωνικά αντισώματα κατά της IL-1, IL-6 και CD20
- Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ελαττωμένη απόκριση σε Anti TNFα βιολογικούς παράγοντες
- Συνδυάζονται με MTX

Anakinra (Kineret)

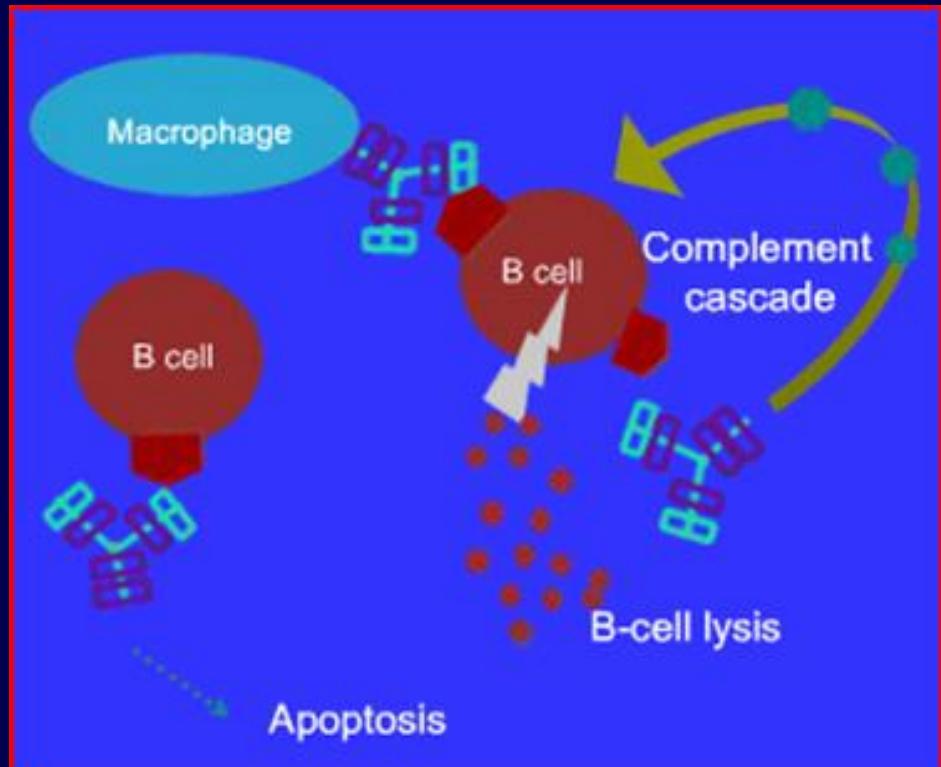
Ανασυνδυασμένη μορφή του ανταγωνιστή του
υποδοχέα της Ιντερλευκίνης 1β (IL-1Ra)

Πρωτεΐνη αποτελούμενη από 153 αμινοξέα και μοριακό
βάρος 17.3 kD

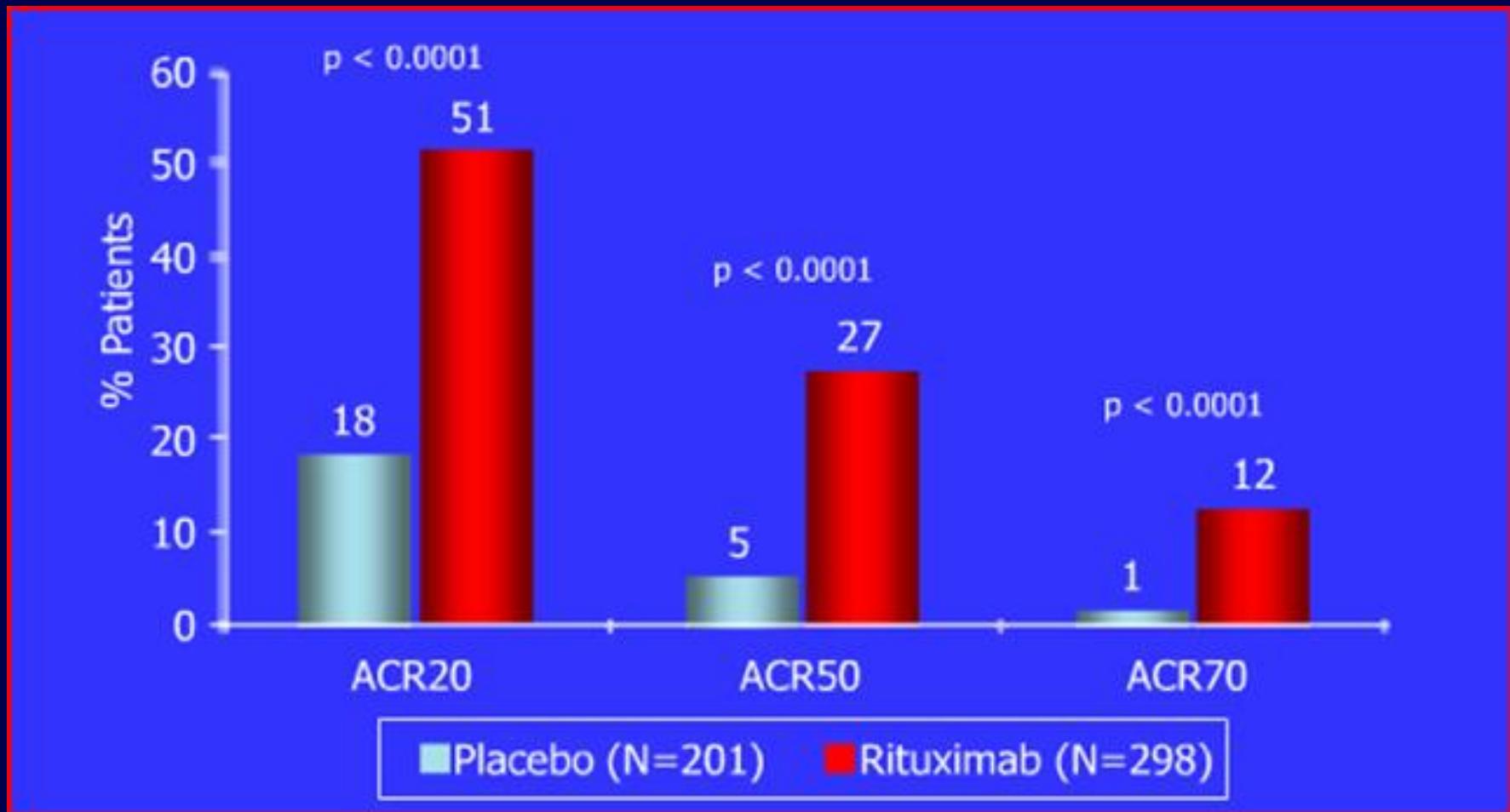
Διαφέρει από τον φυσικό IL-1Ra στο ότι περιέχει
κατάλοιπο μεθειονίνης στο NH₂-τελικό του άκρο

Rituximab (Μηχανισμός δράσης)

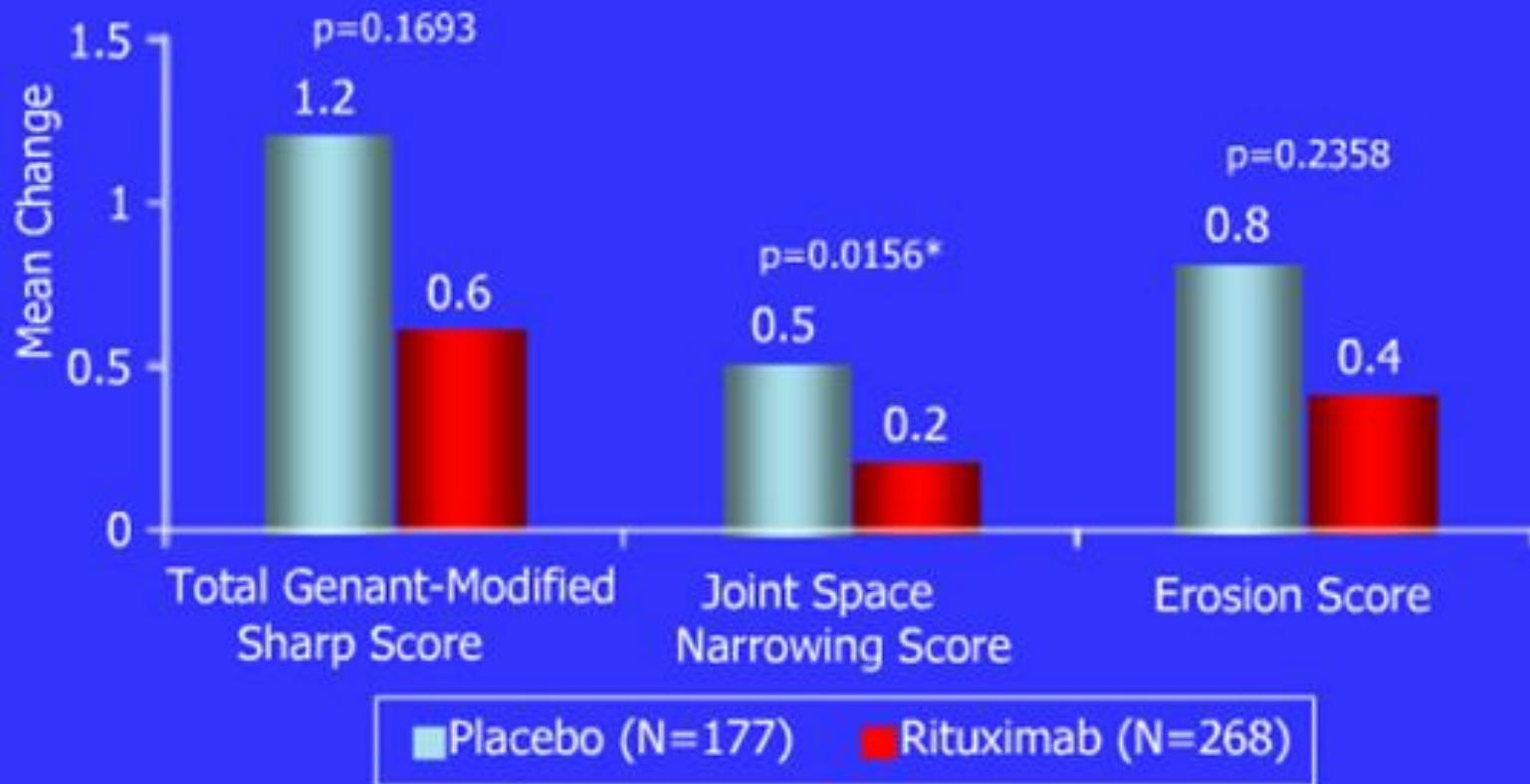
- Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της CD20 πρωτεΐνης στην επιφάνεια των B κυττάρων.
- Προκαλεί λύση των B κυττάρων με τη διαμεσολάβηση του συμπληρώματος.
- Προκαλεί κυτταροτοξικότητα με τη μεσολάβηση των μακροφάγων και των Natural Killers (NK)
- Επάγει την απόπτωση μέσω του συστήματος των κασπασών 3 και 9



Rituximab therapy: ACR responses at 6 months



Rituximab therapy: Radiographic endpoints at 6 months



*Statistically significant

24 Placebo and 30 rituximab patients were missing x-rays at week 24

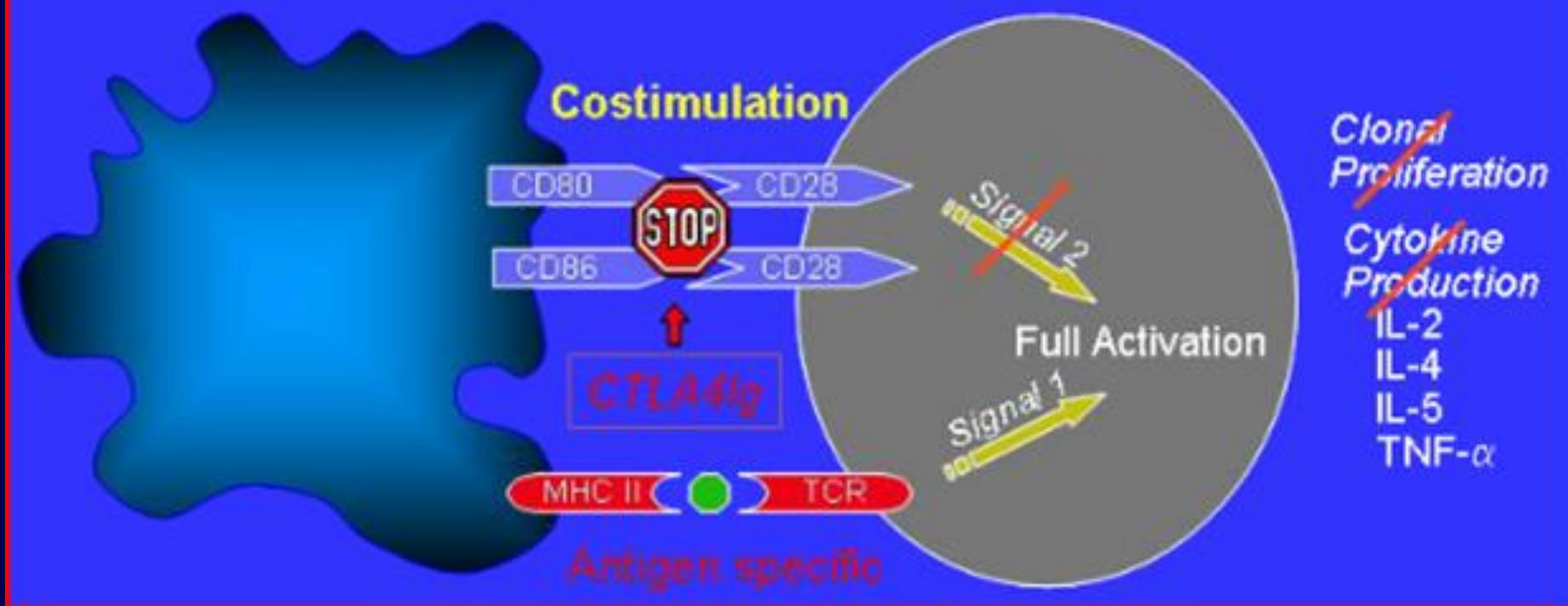
Abatacept

- Πρωτεΐνη σύντηξης
- Η πρώτη του είδους «αναστολείς συνδιεγερτικών μορίων», στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- Αποτρέπει την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων μέσω της σύνδεσης με τα CD80 και CD86 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

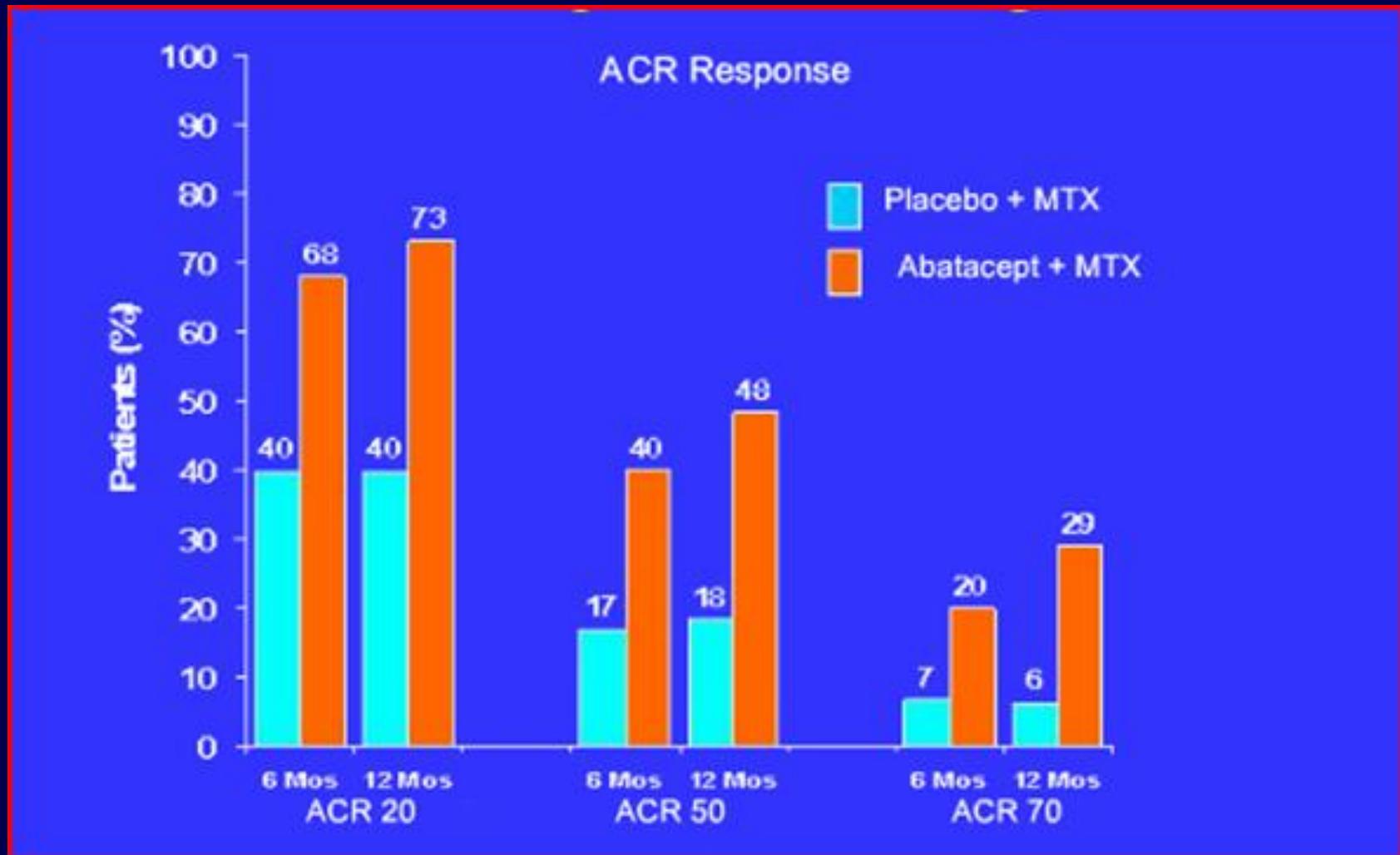
Abatacept

Antigen Presenting Cell

T Lymphocyte

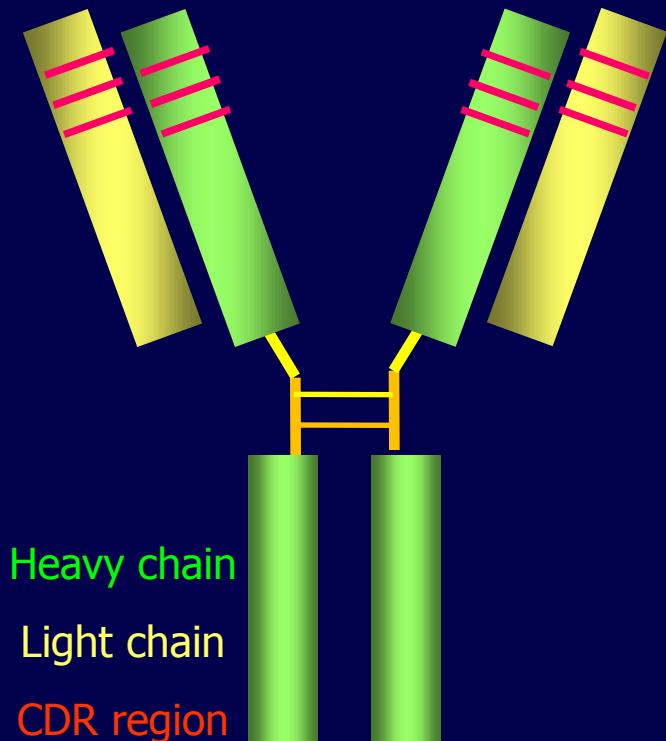


Abatacept σε ασθενείς με RA με μειωμένη απόκριση στην MTX



Kremer et al. Annals of Internal Medicine. 2006; 144: 865-876.

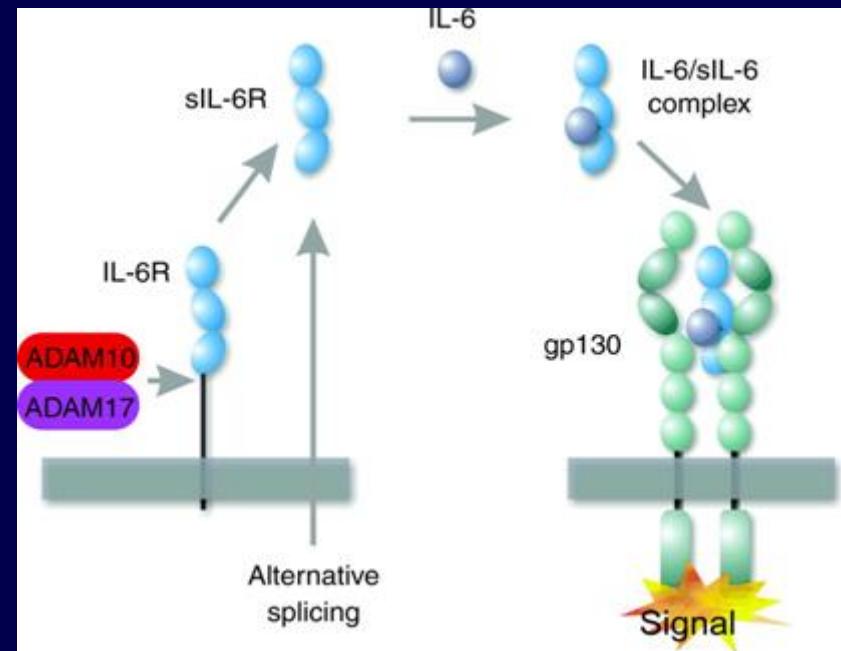
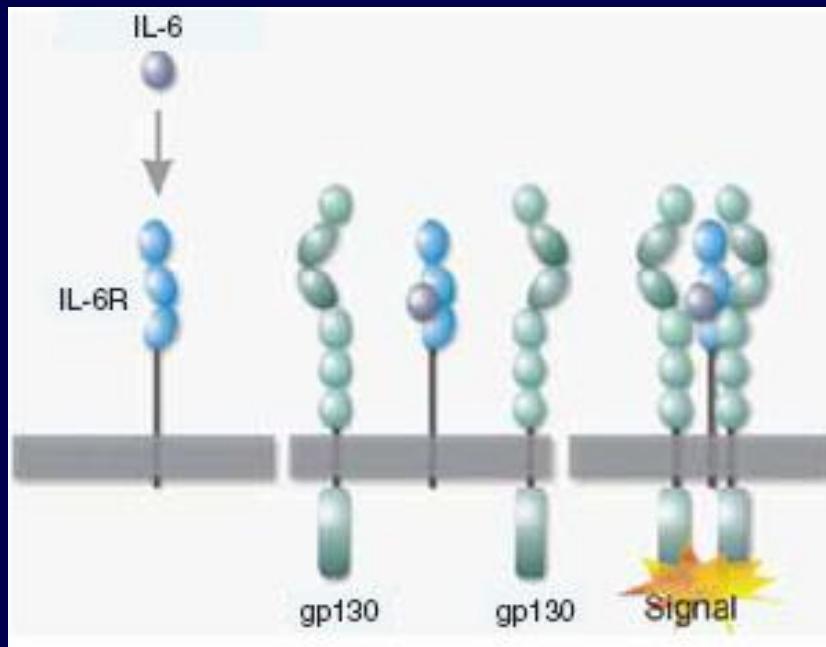
Tocilizumab



- Ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 (150 Kd).
- Προσδένει στο διαλυτό και το μεμβρανικό τμήμα της IL-6R.

Tocilizumab – Μηχανισμός δράσης

Signaling of IL-6 via Membrane Bound and Soluble Receptors

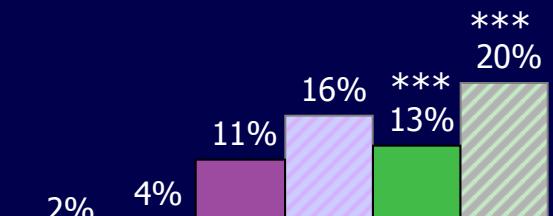
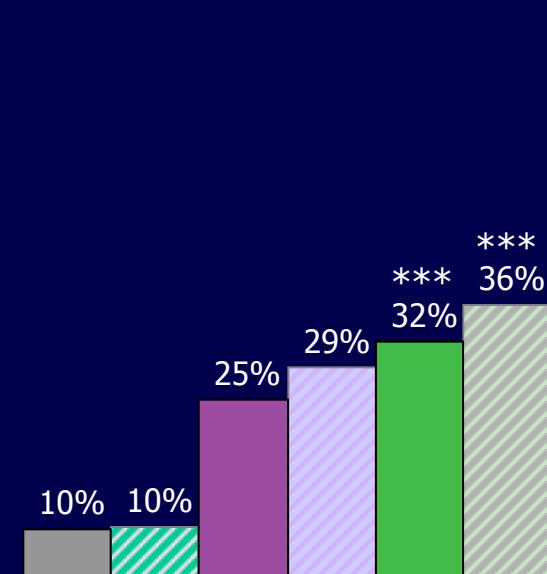
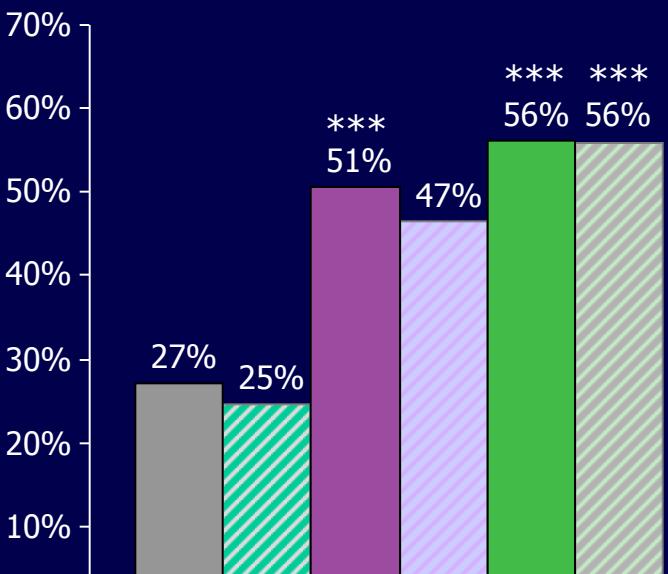


Signaling via the mIL-6R:
Restricted expression on hepatocytes,
neutrophils, subsets of T-cells

Trans-signaling via the sIL-6R:
Expands the IL-6 responsiveness to all
cells expressing gp130 signaling complex

Ελαττωμένη απόκριση στη MTX: ACR20, ACR50, ACR70 Response at Week 24 and 52

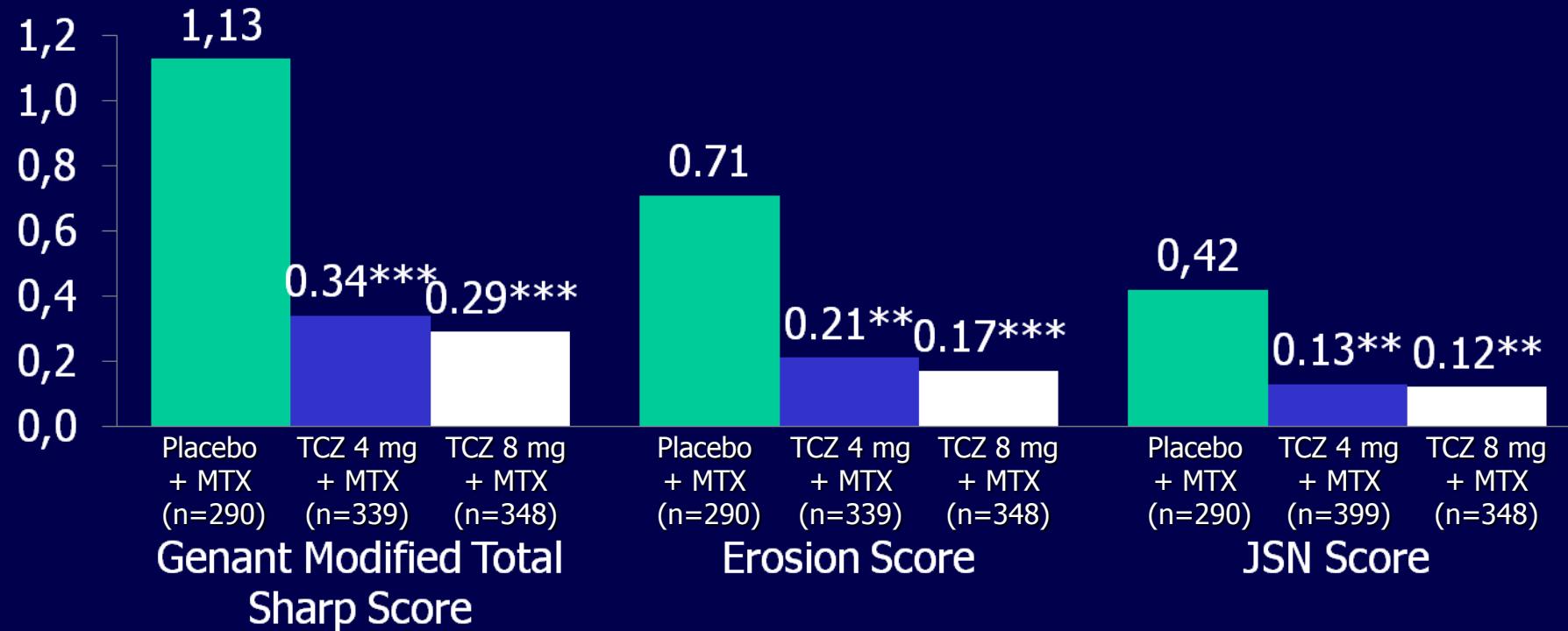
% Responders



*** p < 0.0001, TCZ vs. Placebo + MTX

Ελαττωμένη απόκριση στη MTX: Radiographic Scores at Week 52

Mean Change



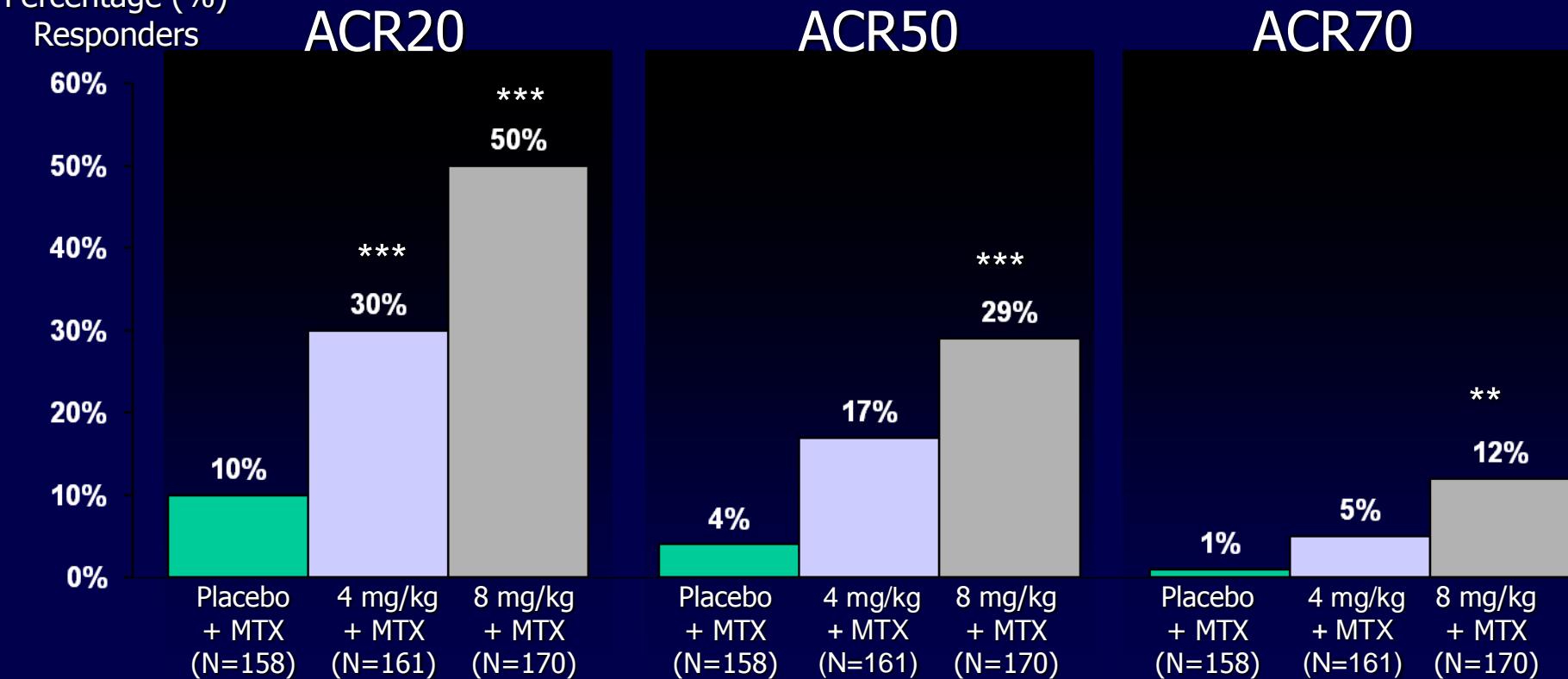
** p<0.01, *** p<0.0001, TCZ Vs. Placebo + MTX

Genant Modified Total Sharp Score (TSS), mean at BL:

Placebo + MTX = 28.49, TCZ 4 mg/kg + MTX = 28.73, TCZ 8 mg/kg + MTX=28.81

Ελαττωμένη απόκριση σε Anti-TNF: ACR20, ACR50, ACR70 Response Rates at Week 24

Percentage (%)
Responders



** p<0.01 *** p<0.0001, TCZ vs. Placebo + MTX

Πλεονεκτήματα των βιολογικών παραγόντων

Ταχεία έναρξη δράσης

Βελτίωση δεικτών ποιότητας ζωής

Αναστολή εξέλιξης ακτινολογικών βλαβών

Μακροχρόνια διατήρηση αποτελεσματικότητας

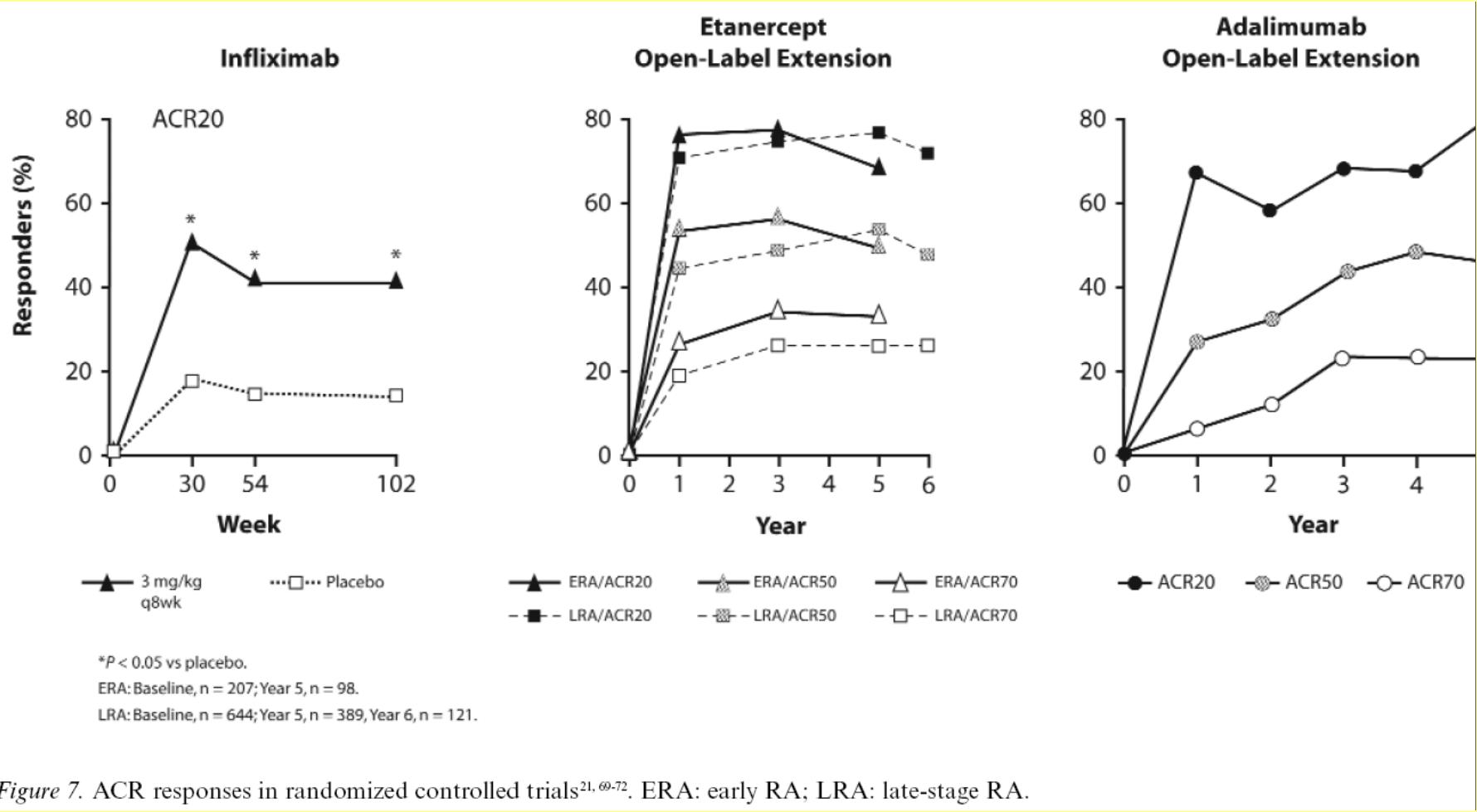
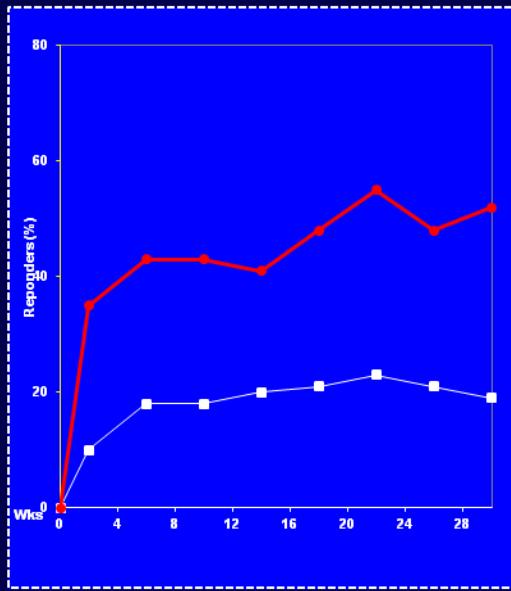
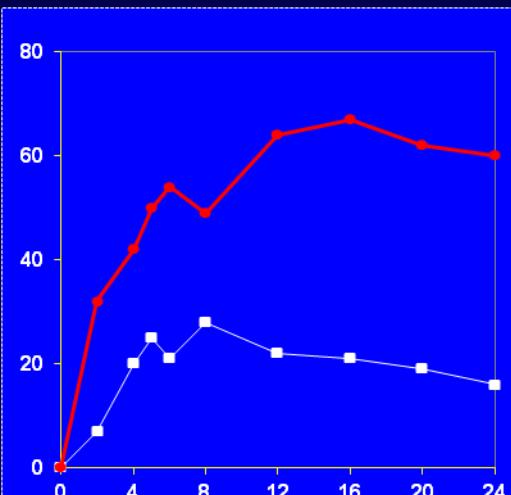


Figure 7. ACR responses in randomized controlled trials^{21, 60-72}. ERA: early RA; LRA: late-stage RA.

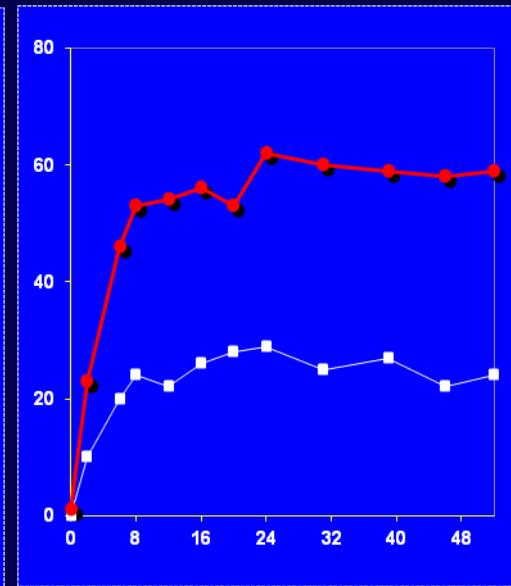
Ταχεία θεραπευτική απάντηση ACR20



Infliximab+MTX vs Placebo



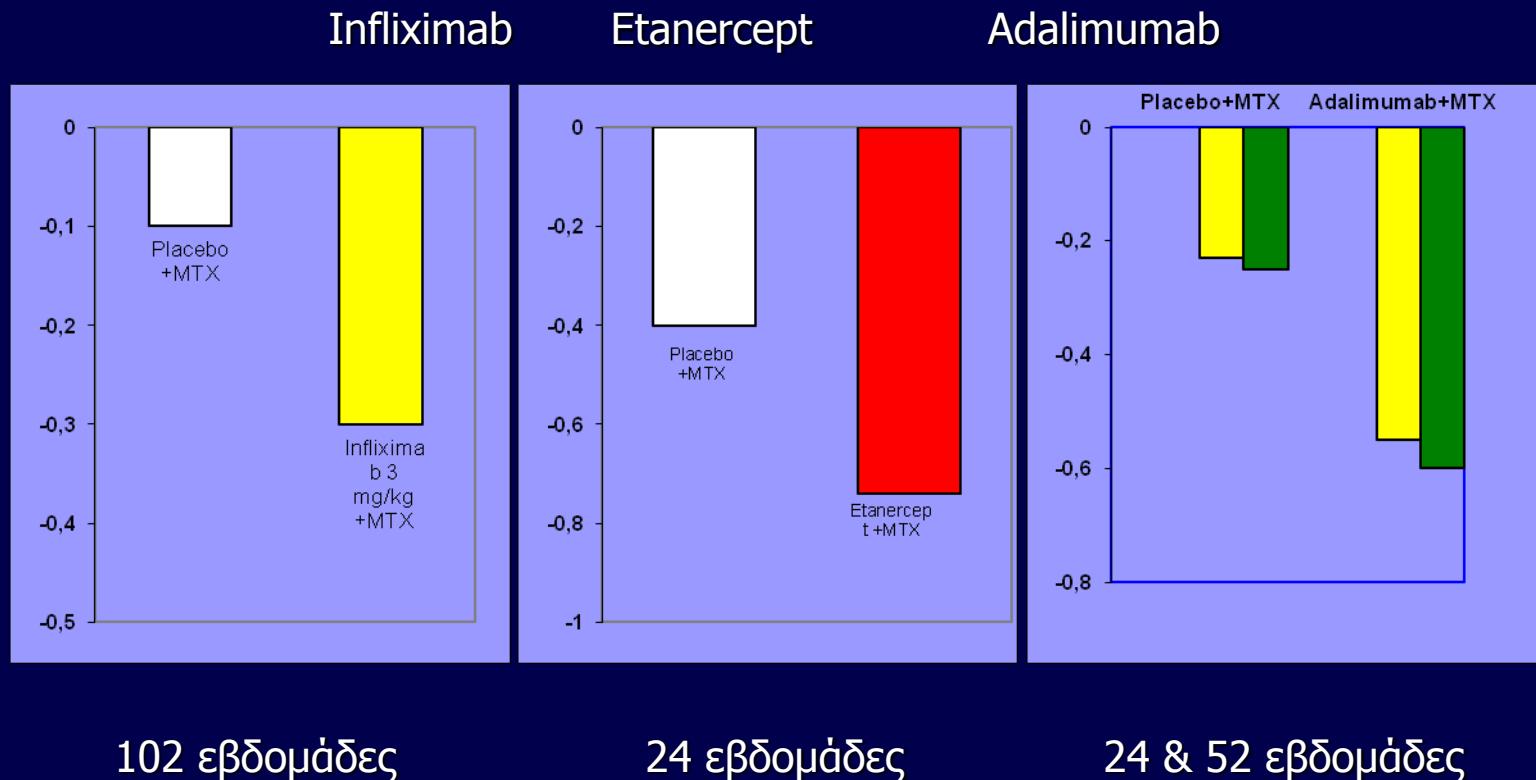
Etanercept+MTX vs Placebo



Adalimumab+MTX vs Placebo

Lipsky PE et al. Arthritis Rheum. 1999
Weinblatt ME et al. N Engl J Med. 1999;340:253-259.
Keystone EC, et al. Arthritis Rheum 2002;46(Suppl.):Abstract 468.

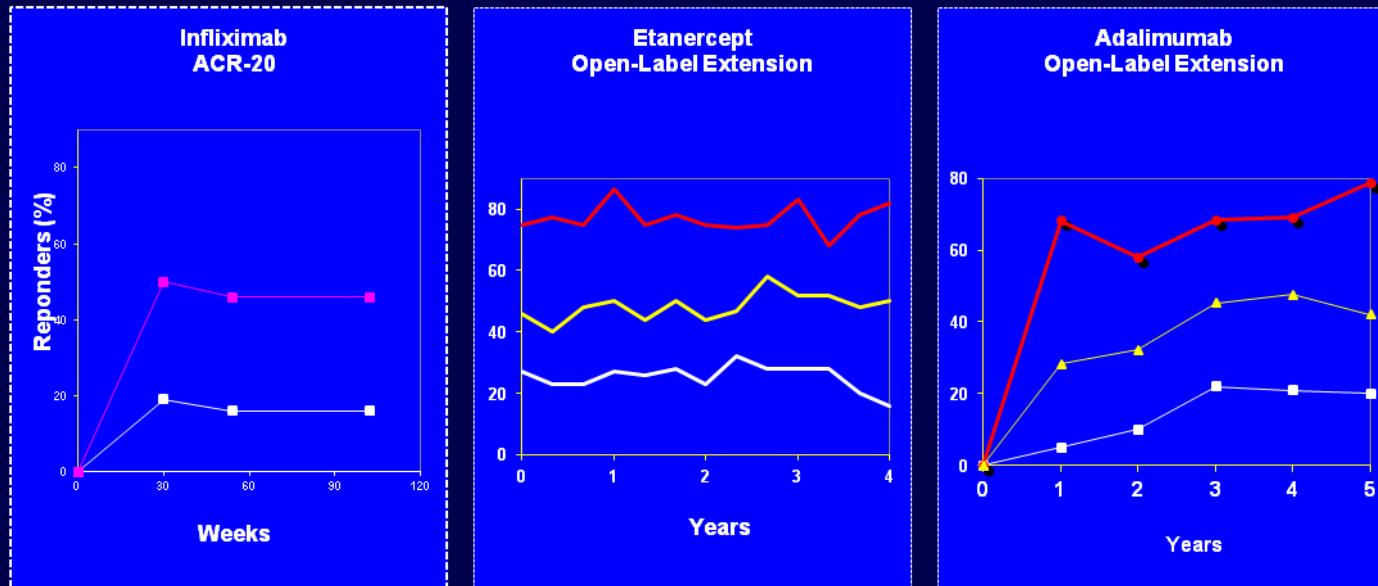
Βελτίωση HAQ κατά την διάρκεια της θεραπείας



Lipsky PE, et al. Arthritis Rheum 2000;43(Suppl.):S269.
Weinblatt ME et al. N Engl J Med. 1999;340:253-259
Welborne F, et al. Arthritis Rheum 2002;46 (Suppl.):S518.

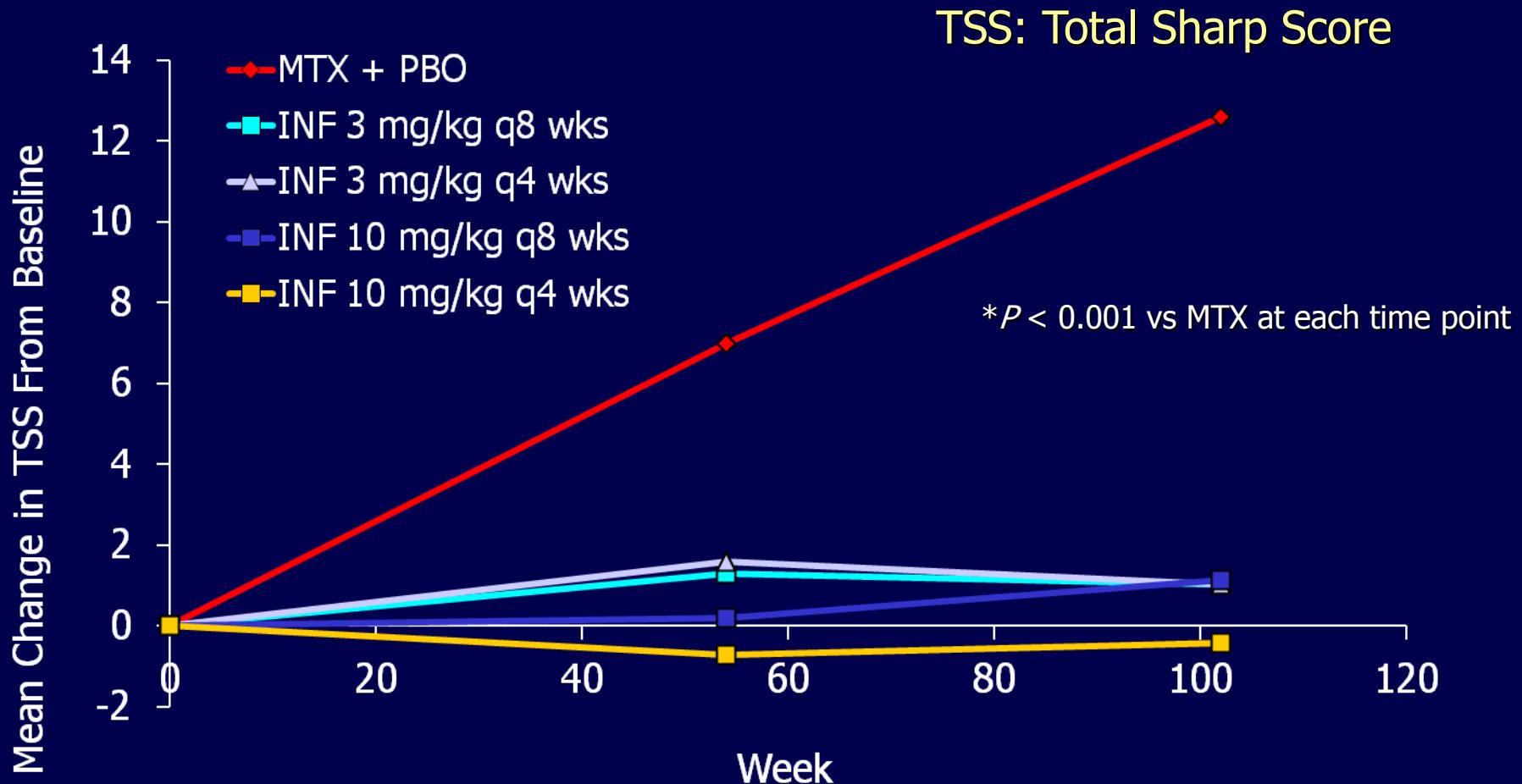
Μακροχρόνια διατήρηση κλινικού αποτελέσματος

ACR20/50/70 θεραπευτική απάντηση



Lipsky PE et al. Arthritis Rheum. 2000;43 (suppl):S269.
Moreland LW, et al. Arthritis Rheum. 2002;46(suppl):S532.
Breedveld FC et al. ACR 2003

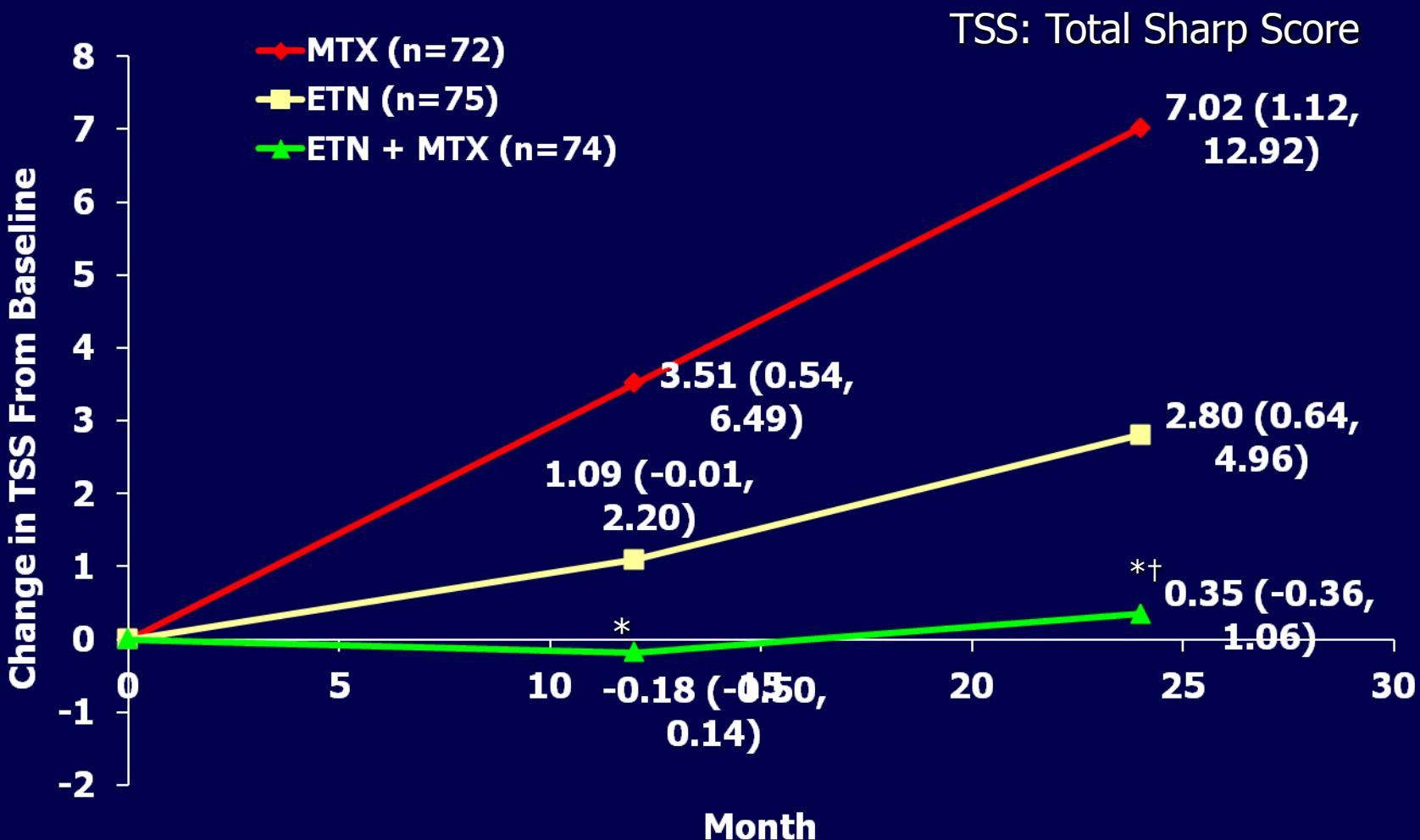
ATTRACT: Change in TSS Over Time



Lipsky PE, et al. N Engl J Med. 2000;343:1594-602.
Maini RN, et al. Arthritis Rheum. 2004;50(4):1051-65.

TEMPO: Change in TSS Over Time

(Disease Duration ≤ 3 yrs)



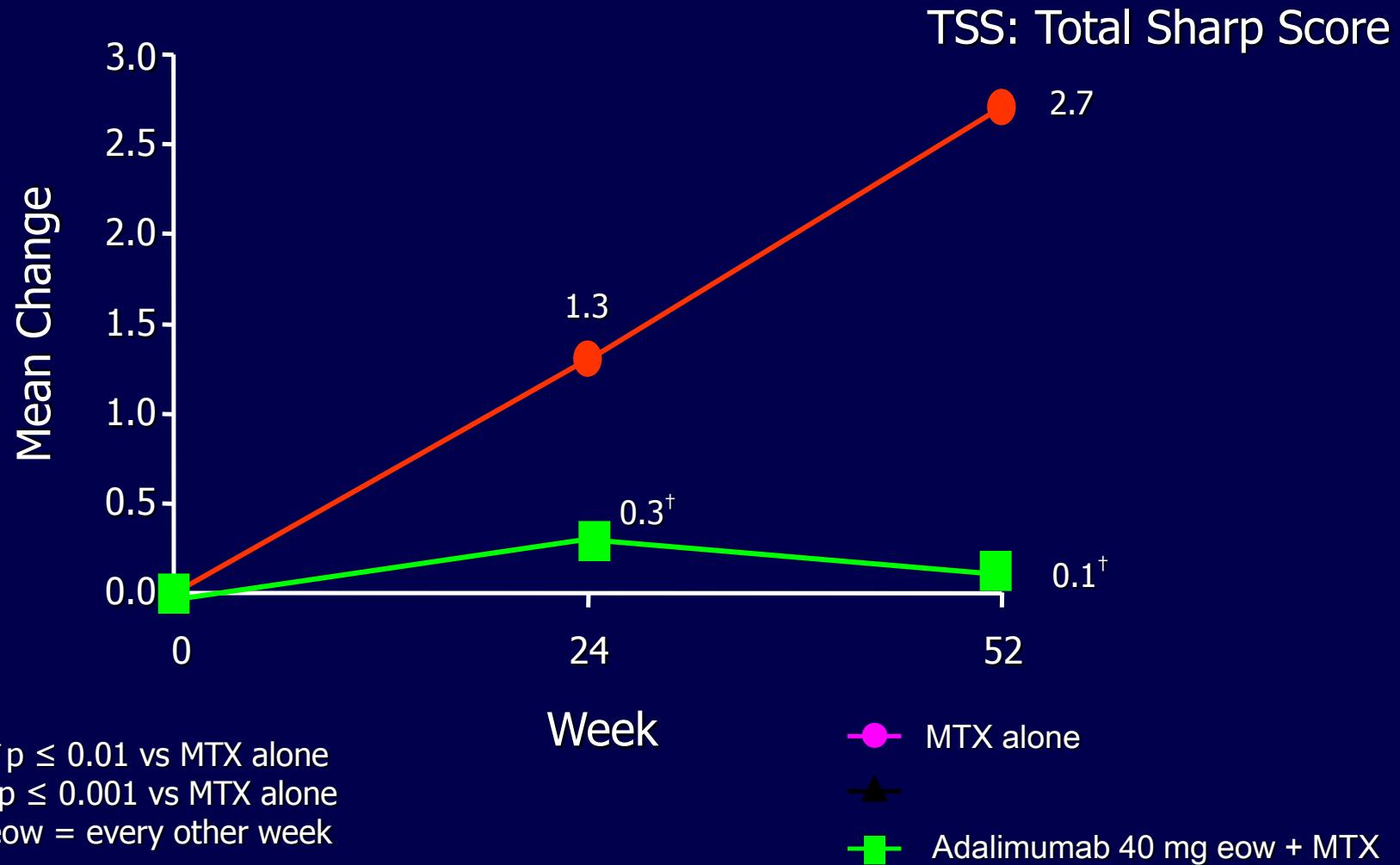
van der Heijde D, et al. 2004;

* $P < 0.05$ vs MTX

† $P < 0.05$ vs ETN

Adalimumab + MTX: Primary X-Ray Analysis

Mean Change in Total Sharp Score at 52 Weeks



Gartlehner G, et al.

The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis

J Rheumatol 2006;33:2398-408

- Οι anti-TNF παράγοντες δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους
- Η επιλογή του anti-TNF μπορεί να γίνει σταθμιζόντας: συνυπάρχοντα προβλήματα, τρόποι χορήγησης, δόσεις και προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, κόστος και προβλήματα με τα ασφαλιστικά ταμεία

Αντι-TNF παράγοντες vs anakinra στη θεραπεία της PA

- Anakinra (ILra) λιγότερο αποτελεσματικό σε σύγκριση με αντι-TNFα
- Πρόβλημα η καθημερινή υποδόρια ένεση (τοπικές αντιδράσεις)

Ασφάλεια στη χορήγηση των βιολογικών παραγόντων

- Μη σοβαρές λοιμώξεις
- Σοβαρές λοιμώξεις
- Ευκαιριακές λοιμώξεις: TB, ιστοπλάσμωση, λιστερίωση, ασπεργίλλωση, τοξοπλάσμωση, κλπ
- Μειωμένη ή αργοπορημένη απάντηση εμβολίων (ινφλουένζας, ηπατίτιδας, πνευμονιόκοκκου)
- Αντιδράσεις δέρματος στην έκχυση
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Νεοπλασίες: δέρμα, λέμφωμα
- Προσβολή ΚΝΣ: απομυελίνωση, λευκοεγκεφαλοπάθεια
- Ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών

Αυτοάνοσα νοσήματα επαγόμενα από βιολογικούς παράγοντες

SLE or lupus-like syndromes

Vasculitis

Psoriasis

Sardoidosis

Demyelinating CNS Disease

Demyelinating peripheral neuropathies

Antiphospholipid syndrome or APS-like features

Interstitial lung diseases

Ocular Autoimmne Diseases

Autoimmune Hepatitis

Inflammatory myopathies

Immunogenicity: Antidrug antibodies

Immunogenicity with anti-TNF agents					
	INF	ETA	ADA	CZP	GOL
Monotherapy	+++	+	+	ND	ND
With MTX	+	+/-	+/-	+	ND

Clinical Consequences

Drug resistance

Increased clearance

Inactivation of product

Drug Reactions

definite mechanism unclear



Taken from Table 1, Fig 6 – Tracey D, et al. Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of action: A comprehensive review. Pharmacology & Therapeutics 117 (2008) 244–279.

Διαφορές στην ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων

Παρενέργειες	Αντι-TNFα	Αντι-IL-1	Abatacept	Rituximab
Λοιμώξεις	√	√	√	√
Σοβαρές λοιμώξεις	√	√	√	√
Ευκαιριακές λοιμώξεις	√	√	;	;
Αλλεργικές αντιδράσεις δέρματος	√	√	√	√
Νεοπλασίες δέρματος	√	√	√	;
Λέμφωμα	;	;	;	×
Ασφάλεια στην εγκυμοσύνη	;	;	;	;
Καρδιακή ανεπάρκεια	√	✗	✗	✗
Ηπατοξικότητα	√	✗	✗	✗
Χρήση στην ηπατίτιδα C	√	;	;	;
Απομυελίνωση	√	✗	✗	✗
Λευκοεγκεφαλοπάθεια	✗	✗	✗	√
Μείωση ανοσοσφαιρινών	✗	✗	✗	√

Ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε ασθενείς ετανερσέπτη: παρόμοια με το εικονικό φάρμακο και σταθερά μέσα στον χρόνο

SAE / patient-year in North America

	Controlled Trials		Long-Term Etanercept							
	Control	Etanercept	Yr 1	Yr 2	Yr 3	Yr 4	Yr 5	Yr 6	Overall	
Early RA	0.11	0.09	0.11	0.08	0.08	0.08	0.19	--	0.09	
Advanced RA	0.20	0.13	0.14	0.13	0.16	0.11	0.12	0.25	0.14	

Ποσοστά σοβαρών ανεπιθήμητων συμβαμάτων σε ασθενείς ετανερσέπτη: παρόμοια με το εικονικό φάρμακο και σταθερά διαχρονικά

Serious Infections / patient-year in North America

	Controlled Trials		Open-label Etanercept							
	Control	Etanercept	Yr 1	Yr 2	Yr 3	Yr 4	Yr 5	Yr 6	Overall	
Early RA	0.031	0.024	0.031	0.022	0.030	0.028	0.034	--	0.028	
Advanced RA	0.050	0.043	0.054	0.033	0.048	0.037	0.050	0.00	0.044	

Σταθερά τα ποσοστά εμφάνισης κακοήθειας σε βάθος χρόνου

All Etanercept Clinical Trials

Malignancies / 100 patient-years

Controlled Trial		All Etanercept Experience						
Control	Etanercept	Yr 1	Yr 2	Yr 3	Yr 4	Yr 5	Yr 6	Overall
1.0	0.9	0.8	0.6	0.6	1.1	0.8	1.4	0.8

GOLIMUMAB : Reported Adverse Events in Phase 3 24-week Trials

GO-FORWARD	PBO+MTX (n=134)	GOL100mg+PBO (n=133)	GOL50mg+MTX (n=212)	GOL100mg+MTX (n=105)
S. Infections	1 (0.7%) 0.02 (<0.01-0.10)	4 (3%) 0.05 (0.02-0.11)	2 (0.9%) 0.02 (<0.01-0.06) 0	5 (4.8%) 0.08 (0.03-0.17)
Malignancies	1 (0.7%); 0.02 (<0.01-0.10)	2 (1.5%); 0.02 (<0.01-0.06)	0	1 (1.0%); 0.01 (<0.01-0.06)
Active TB	0	0	0	0
Death	0	1 – ileus, aspn PNA		0
GO-AFTER	PBO (n=155)	GOL100mg (n=152)	GOL50mg (n=152)	
S. Infections	5 (3%)	5 (3%)	1 (1%)	
Malignancies	1(1%)	1 (1%)	1 (1%)	
Early RA trial	PBO+MTX (n=160)	GOL100+PBO (n=157)	GOL50mg+MTX (n=158)	GOL100mg+MTX (n=159)
S. Infections	3 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	7 (4.4%)
Malignancies	2 (1.3%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
TB	0	1	0	0
Death	0	0	1 - suicide	1 – postop CRArrest

Partial Data from tables: Keystone EC, et al GO-FORWARD. Ann Rheum Dis 2009;68:789–796.Smolen J, et al. GO-AFTER. Lancet 2009; 374: 210–21.Emery P, et al. Arthritis Rheum. 2009;60(8):2272-83.

CERTOLIZUMAB : Reported Adverse Events in 3 Phase 3 Trials

RAPID 2 -24 w Results - n (%)	PBO+MTX (n=125)	CZP200mg+MTX (n=248)	CZP400mg+MTX (n=246)	
S. Infections	0	8 (3.2%)	6 (2.4)	5 TB cases
Death	0	1 (0.4)	1 (0.4)	Testicular CA
Cancer		1 (0.4)	1 (0.4)	colon CA
FAST4WARD -24 w n (%); per 100 pyrs	PBO (n=109)	CZP400mg (n=111)		
S. Infections	0	2 (1.8%); 4/100 pyrs		No deaths No cancers
RAPID 1 -52w n; per 100 pyrs	PBO+MTX (n=199)	CZP200mg+MTX (n=393)	CZP400mg+MTX (n=390)	
S. Infections	2.2/100 pyrs	5.3/100 pyrs	7.3/100 pyrs	5 TB Cases
TB	0	0.7/100 pyrs	1.0/100 pyrs	12 Cancers –
Death	1; 1.1/100 pyrs	2; 0.7/100 pyrs	3; 1.3/100 pyrs *4 in text	11 CZP

Partial Data from Tables: Smolen J, et al. RAPID 2. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):797-804.

Fleischmann R, et al. FAST4WARD. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):805-11.

Keystone E, et al. RAPID 1. Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3319-29..

Tocilizumab: ασφάλεια

Λοιμώξεις

Ρινοφαρυγγίτιδα

Δεν αυξήθηκαν οι περιπτώσεις ΤΒ

Διαταραχή εργαστηριακών παραμέτρων

57% (4mg), 76% (8mg)

Αύξηση τρανσαμινασών

CHARISMA: ήπιες, παροδικές

↑↑TOC+MTX (11%) vs TOC alone (6%)

Αύξηση της ολικής χοληστερόλης – 44%

Maini R, et al. Arthritis Rheum 2003;48 Suppl:S652; Nishimoto N, et al. Arthritis Rheum 2004;50:1761-9; Emery P, et al. Arthritis Rheum 2008;58Suppl:S617.

'Έλεγχος πριν τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων

- Πλήρης κλινική εξέταση
- Μέτρηση ενεργότητας νόσου
- Γενική αίματος
- 'Έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
- 'Έλεγχος εγκυμοσύνης
- Δοκιμασία Mantoux
- Ακτινογραφία θώρακα
- Όλα τα απαραίτητα εμβόλια
- Πιθανός έλεγχος για ANA, ds-DNA, ACL

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

- Αναστολείς προσκολλητικών μορίων
- Αναστολείς κυτταροκινών
- Τροποποίηση κινασών
- Θεραπείες εξάλειψης B κυττάρων
- Αναστολείς συμπληρώματος
- Αναστολείς χυμοκινών
- Τροποποίηση RANK-RANKL

Συμπεράσματα

- Η θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να αρχίσει αμέσως με φάρμακα τροποποιητικά της νόσου
- Η πρώιμη ανοσοπαρέμβαση φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ακτινολογική και κλινική εξέλιξη

Συμπεράσματα

Πρώιμη διάγνωση



Πρώιμη ανοσοπαρέμβαση



Στόχος η πλήρης ύφεση



Αναστολή των ακτινολογικών αλλοιώσεων

Στόχοι Θεραπείας

