

Εμπειρία από τις βιολογικές θεραπείες Μια δεκαετία με τα βιολογικά φάρμακα στην Ρ.Α.



**Βιδαλάκη Βαρβάρα
τ. Αναπλ. Διευθύντρια
ΠΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς»**

Η Ρ.Α είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος

Από τις πιο συχνές χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις των αρθρώσεων.

Προσβάλλει 0,5-1% του παγκόσμιου πληθυσμού.



Η αιτία της εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη.

Την τελευταία δεκαετία υπήρξε
μια ραγδαία εξέλιξη
στην κατανόηση
των παθογενετικών μηχανισμών
της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Αποτέλεσμα ήταν
η ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στόχων
και κατά συνέπεια

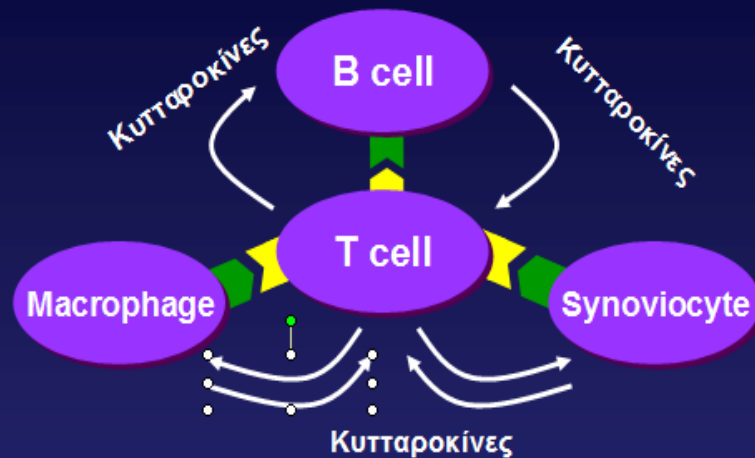
σημαντική πρόοδος στις θεραπευτικές επιλογές για την Ρ.Α

Ένας πολύπλοκος
καταρράκτης
στον οποίο συμμετέχουν
T-κύτταρα, B- κύτταρα,
αντιγόνο-παρουσιαστικά
κύτταρα,
και συνδιεγερτικά μόρια

οδηγεί στη παραγωγή
προφλεγμονωδών
κυτταροκινών
συμπεριλαμβανομένου
ΤΟΥ

Tumor necrosis factor(TNFα)
ιντερλευκινών και άλλων
μεσολαβητών.

Παθогένεια ρευματοειδούς αρθρίτιδας



*Cytokines involved are: GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-2, IL-17, TGF- β , TNF.
GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.*

Στην Ρ.Α

τα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών
παραμένουν χρονίως αυξημένα
και προκαλούν παράταση της φλεγμονής.

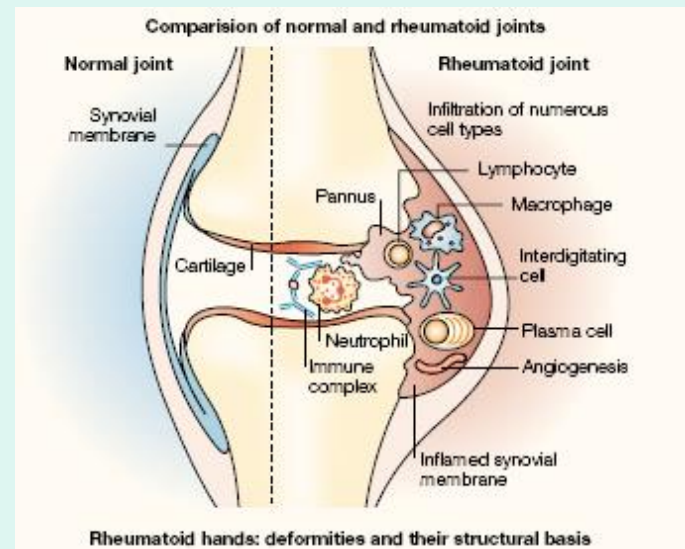
Αυτό οδηγεί σε
καταστροφή του συνδετικού ιστού, του χόνδρου και οστού
με τελικό αποτέλεσμα
την καταστροφή της άρθρωσης.

Ακόμη και
μικρή καθυστέρηση τριών μηνών
στην έναρξη θεραπείας
έχει σημαντική επίπτωση στην α/α εξέλιξη

Έχουν διαβρώσεις
Μέσα σε 4 μήνες 45% των ασθενών
Μέσα σε 1 χρόνο 60% των ασθενών
Μέσα σε 2 χρόνια 93% των ασθενών

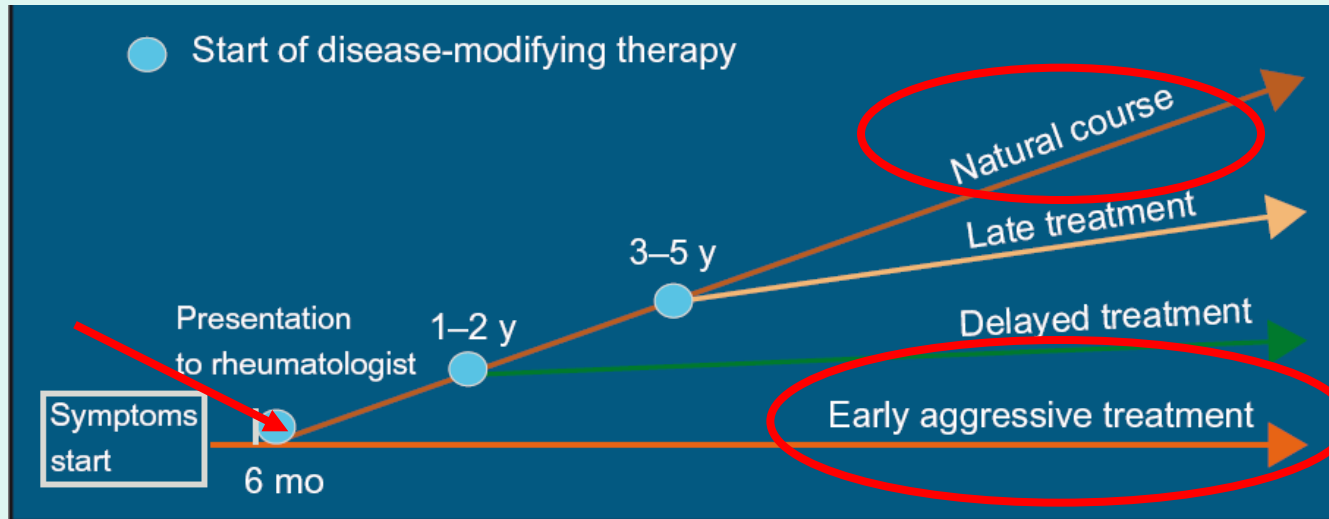
20 χρόνια μετά:
90% έχουν ανικανότητα

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;16:585-591.



McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:350-356.

Ακτινολογική εξέλιξη & θεραπευτική παρέμβαση



Οι νέες
θεραπευτικές
στρατηγικές
συνιστούν
την **έγκαιρη** και
περισσότερο
εντατική
θεραπευτική
αντιμετώπιση.

Το ζητούμενο στη θεραπεία της Ρ.Α
είναι όχι μόνο
να ελέγξουμε τα συμπτώματα της νόσου, αλλά και
να πετύχουμε
αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης
και τελικά να προλάβουμε την αναπηρία

Στην κλινική πράξη ξεκινάμε νωρίς
με ένα
**τροποποιητικό της νόσου φάρμακο
(DMARD)**
κύρια με την Methotrexate.

Ασθενείς που δεν απαντούν ικανοποιητικά
στην αρχική θεραπεία με DMARDs,
ιδιαίτερα εκείνοι με ταχέως εξελισσόμενη
νόσο,

θα πρέπει να είναι υποψήφιοι για
**θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες
μαζί με MTX.**

Αντι-TNF φάρμακα

Ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Έκφραση μορίων προσκόλλησης

τα οποία διευκολύνουν την μεταφορά μεγάλου αριθμού
λευκοκυττάρων στα σημεία της φλεγμονής.

Ρυθμίζει την ενεργοποίηση των
ινοβλαστών
χονδροκυττάρων και οστεοκλαστών.

Ρυθμίζει την έκκριση
άλλων κυτταροκινών
της IL1, IL6 και IL8.

Ευνοεί την αγγειογένεση

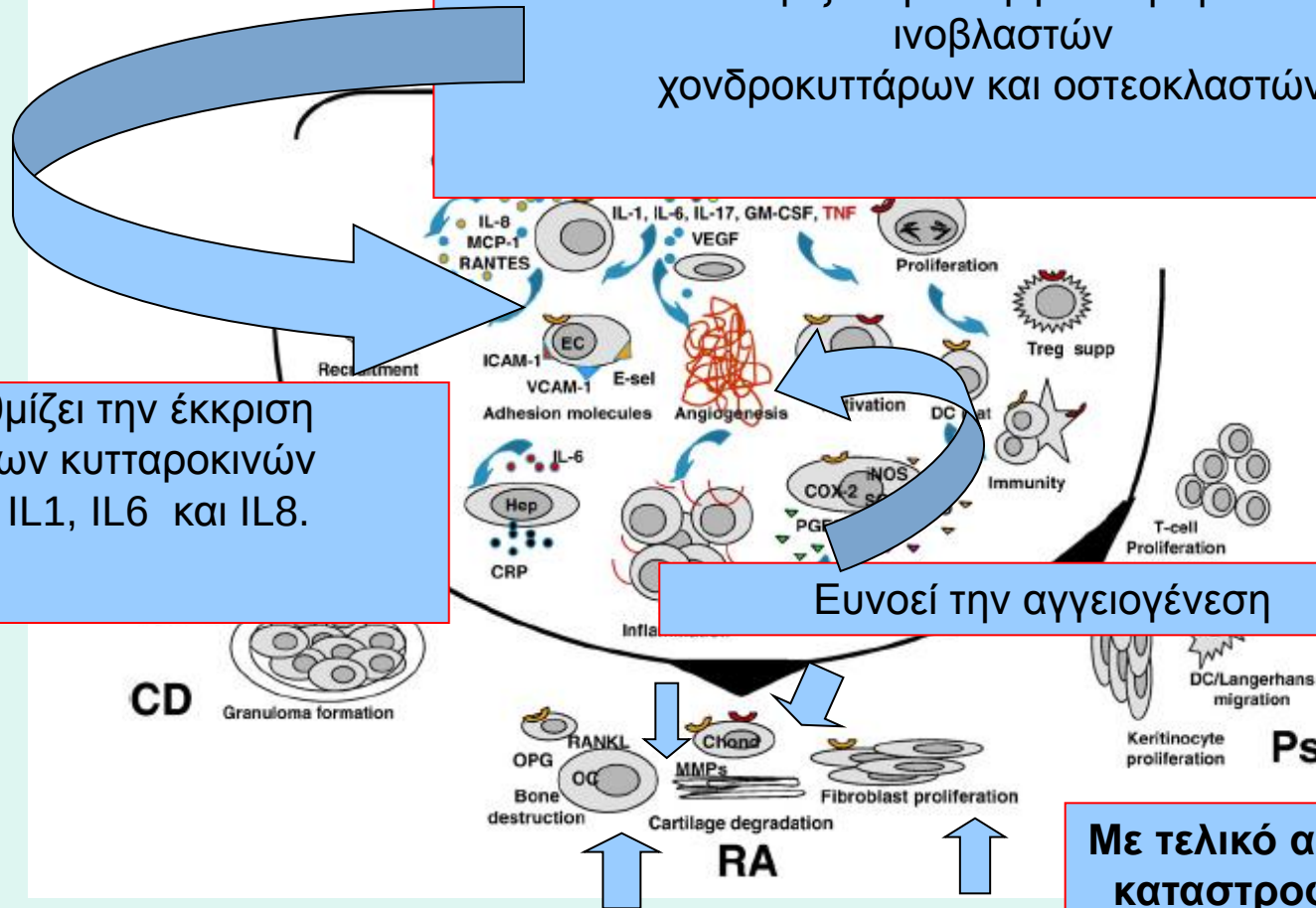
CD
Granuloma formation

RANKL
OPG
OC
Bone
destruction
Chond
MMPs
Cartilage degradation
Fibroblast proliferation
RA

DC/Langerhans
migration
Keratinocyte
proliferation
Ps

Διεγείρει την απελευθέρωση
μεταλλο- πρωτεϊνών

Με τελικό αποτέλεσμα την
καταστροφή του οστού
και του χόνδρου



Το 1992, έγινε από τον Maini και συν.
στο Charing Cross Hospital στο Λονδίνο,
μια μικρή ανοικτή κλινική μελέτη Phase I/II
(χωρίς placebo control)
με στόχο
την **δέσμευση του TNF από αντίσωμα**,
οδηγώντας έτσι σε μια από τις μεγαλύτερες εξελίξεις στην
θεραπεία της Ρ.Α

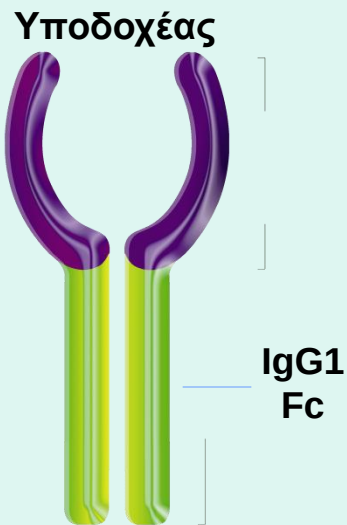
Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, MacFarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of antitumour necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:1552-63.

Σήμερα διαθέτουμε
τρία αντι- TNF φάρμακα
που έχουν έγκριση για χρήση στην Ρ.Α
(infliximab, etanercept και adalimumab).

Τα φάρμακα αυτά
έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης
όσον αφορά την δέσμευση και αδρανοποίηση
του TNF-α.

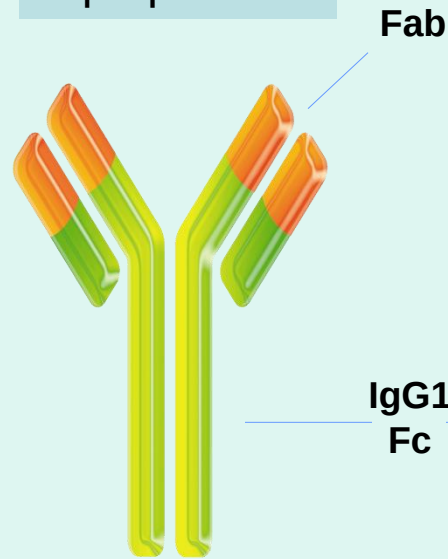
Αντί-TNF παράγοντες

Etanercept



Infliximab

Χιμαιρικό



Adalimumab

Ανθρώπινο



**Ανασυνδυασμένη
πρωτεΐνη σύντηξης**

Από το ligand binding
του υποδοχέα p75 και το
Fc τμήμα της
ανθρώπινης IgG1

**Μονοκλωνικό
αντίσωμα**

Διαφέρουν ως προς

- Μοριακή δομή
- Μηχανισμό δράσης
- Φαρμακοκινητική
- Αποτελεσματικότητα σε άλλες παθήσεις εκτός από την P.A

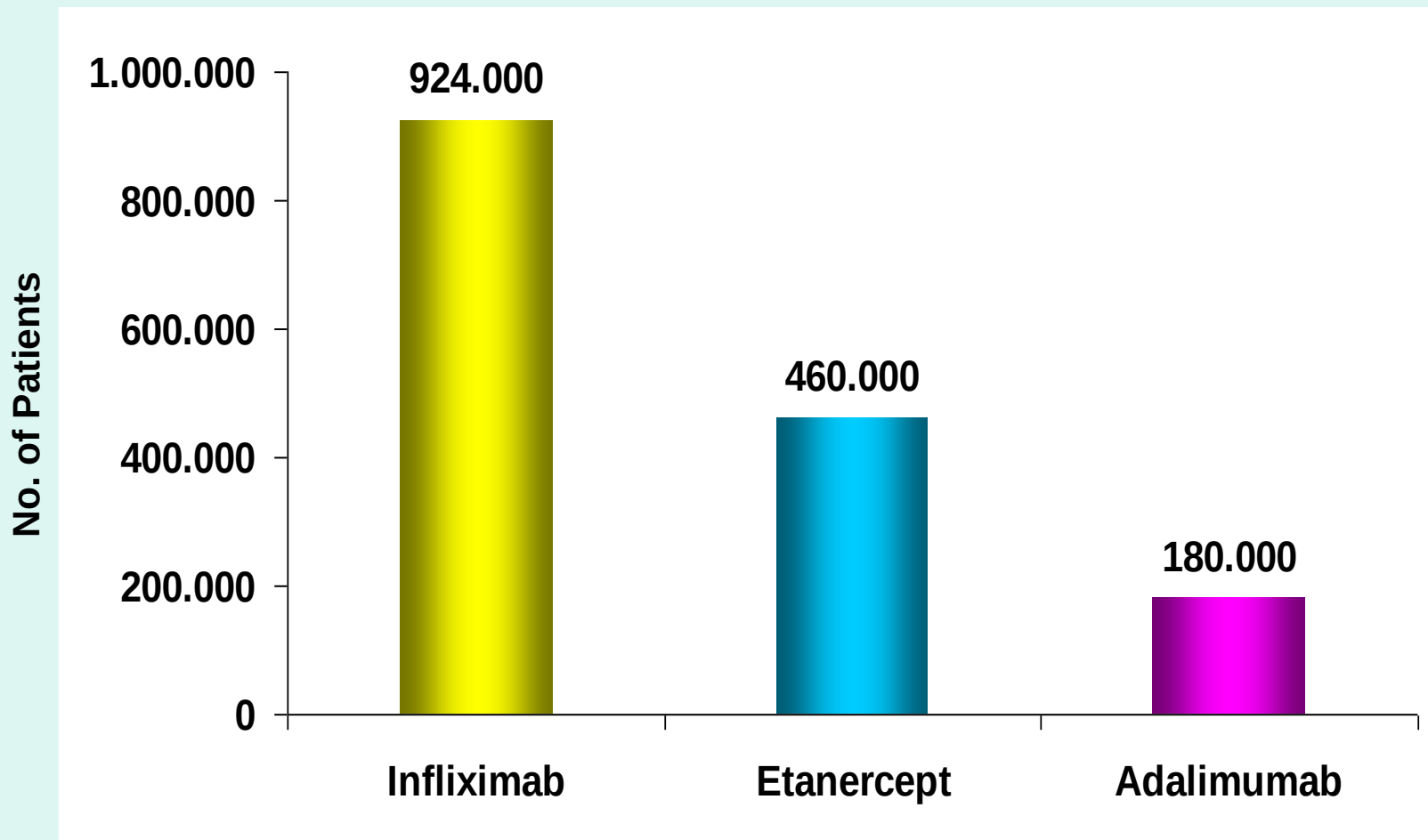
Διαφορές μεταξύ αντί-TNF παραγόντων

- Τα μονοκλωνικά αντισώματα (Infliximab -Adalimumab) **δεσμεύουν** τον διαλυτό και μεμβρανικό TNF
Το Etanercept δεσμεύει τον TNF και την λεμφοτοξίνη α
- Τα μονοκλωνικά αντισώματα προκαλούν **λύση κυττάρων** που εκφράζουν μεμβρανικό TNF, το Etanercept όχι
 - **Διαφορετική φαρμακοκινητική:**
Αρχικά πολύ ψηλές και μετά χαμηλές συγκεντρώσεις (infliximab)
Σχετικά σταθερές συγκεντρώσεις (etanercept, adalimumab)
 - **Διαφορετικός τρόπος χορήγησης**
 - **Διαφορετική ισχύς σύνδεσης με τον TNF**

Διαφορές μεταξύ αντί-TNF παραγόντων

- **Διαφορετικός χρόνος ημιζωής (μέρες)**
(etanercept: 4-8 infliximab: 8-9,5
adalimumab: 10-15)
- **Διαφορά κλινικής αποτελεσματικότητας**
Το Etanercept δεν είναι δραστικό στις κοκκιωματώδεις νόσους (σε v.Crohn, Wegener, σαρκοείδωση)
- **Παραγωγή αντισωμάτων κατά:**
 - Infliximab 7-21%
 - Etanercept <3%
 - Adalimumab 6-12%

Worldwide Patient Exposure to Anti-TNF-a Therapies*



*As of August 2007

Από τις διάφορες μελέτες φάνηκε ότι τα αντι-TNF φάρμακα (infliximab, etanercept και adalimumab)

- **Βελτιώνουν τα σημεία και συμπτώματα της νόσου** (ACR 20, 50, και 70 και DAS 28), καθώς και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HAG).
- **Είναι αποτελεσματικά τόσο σε ασθενείς με πρώιμη νόσο, όσο και σε ασθενείς με μακροχρόνια νόσο** ανθεκτική στα κλασικά DMARDs.
- **Είναι ανώτερα από τα κλασικά DMARDs, όσον αφορά στην πρόληψη της δομικής καταστροφής και ακτινολογικής εξέλιξης**

*Συνδυασμός
αντι-TNF φαρμάκου
με DMARD κύρια MTX*

Θεραπεία συνδυασμού

Ένα σημαντικό δίδαγμα των τελευταίων 10 χρόνων είναι ότι

η προσθήκη ενός αντι-TNF φαρμάκου,
etanercept, adalimumab, ή infliximab

σε ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν

ενεργό νόσο παρά την θεραπεία με
(DMARD) κύρια MTX,

προσφέρει σημαντική κλινική βελτίωση.

Θεραπεία συνδυασμού

Φάνηκε επίσης καθαρά ότι
η χορήγηση
συνδυασμένης θεραπείας
αντι- TNF και MTX
είναι **πιο αποτελεσματική**
από την μονοθεραπεία
κύρια στην ικανότητα
να αναχαιτίζει την α/α εξέλιξη.

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 Received Methotrexate Treatment

Συνέκρινε την αποτελεσματικότητα
και την ασφάλεια του

adalimumab μαζί με MTX

Σε σχέση με μονοθεραπεία με MTX
ή μονοθεραπεία με **adalimumab**

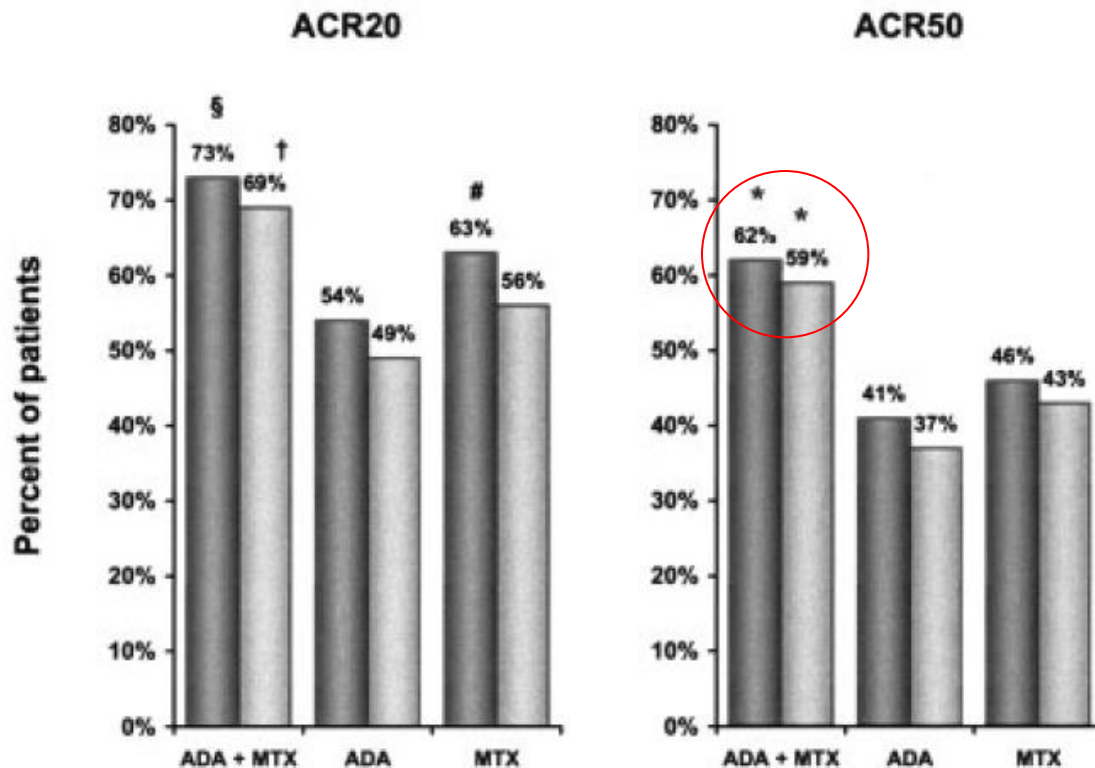
Objective. To compare the efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate (MTX) versus MTX monotherapy or adalimumab monotherapy in patients

Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη,
διπλή- τυφλή
κλινική μελέτη δύο χρόνων.

799 ασθενείς με
πρώιμη (διάρκειας <3 χρόνια)
επιθετική RA,

που δεν είχαν λάβει πριν θεραπεία με
MTX.

PREMIERE: Response to treatment



Με τον συνδυασμό
σημαντικά μεγαλύτερος
αριθμός ασθενών
πέτυχε ACR50
τον 1^ο και 2^ο χρόνο
από ότι ασθενείς σε
μονοθεραπεία με MTX ή
adalimumab

■ Year 1
■ Year 2

PREMIERE: Response to treatment

Response	Adalimumab +MTX	Adalimumab +placebo	MTX +placebo	p
ACR 50, 1 y (%)	62	41	46	<0.001
ACR 50, 2 y (%)	59	37	43	<0.001
Sharp score, change from baseline, 1 y (units)	1.3	3.0	5.7	0.002 vs adalimumab; <0.001 vs MTX
Sharp score, change from baseline, 2 y (units)	1.9	5.5	10.4	0.001
Joint-space narrowing score, 1 y	0.5	1.3	2.4	<0.0001
Joint-space narrowing score, 2 y	0.9	2.6	4.0	<0.001

Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών στο συνδυασμό έδειξε

σημαντικά λιγότερη ακτινολογική επιδείνωση μετά από 1 και 2 χρόνια

Breec από ότι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με MTX ή adalimumab

Adalimumab/MTX better than either alone for early, aggressive RA
[Rheumawire > News; Jan 19, 2006]

Η TEMPO αρχικά περιελάμβανε 682 ασθενείς με ΡΑ
διάρκειας νόσου περίπου 6-7 χρόνων
οι οποίοι δεν είχαν λάβει πριν ικανοποιητική θεραπεία
με methotrexate

Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis

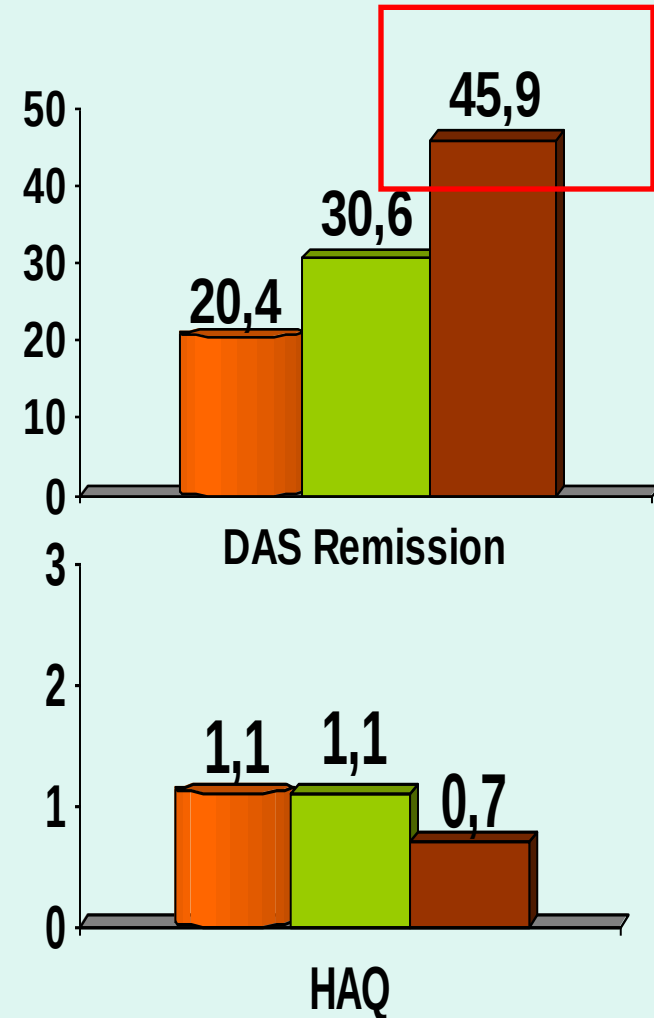
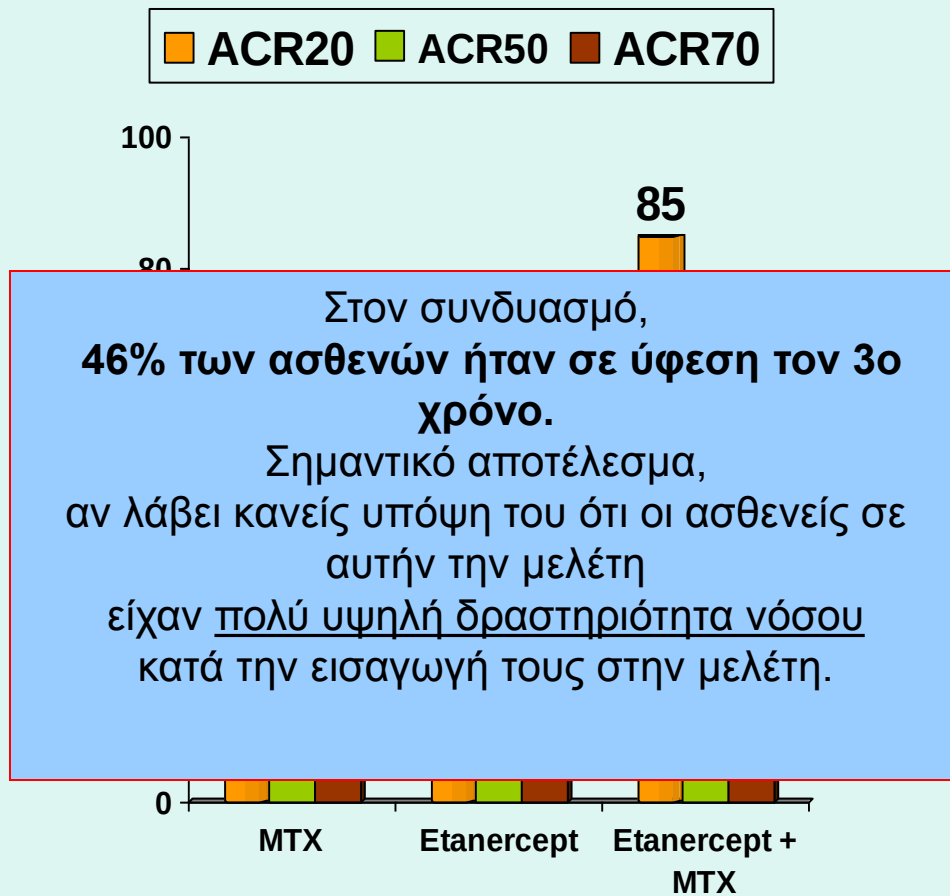
D. van der Heijde,¹ L. Klareskog,² R. Landewé,³ G. A. W. Bruyn,⁴ A. Cantagrel,⁵ P. Durez,⁶
G. Herrero-Beaumont,⁷ Y. Molad,⁸ C. Codreanu,⁹ G. Valentini,¹⁰ R. Zahora,¹¹ R. Pedersen,¹²
D. MacPeck,¹² J. Wajdula,¹² and S. Fatenejad,¹² for the TEMPO Study Investigators

Objective. The Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes (TEMPO) is a 3-year, double-blind, multicenter study evaluating the efficacy and safety of etanercept, methotrexate, and the combination of etanercept plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis (RA). The results after 1 and 2 years of the study have been

previously reported. Here we provide the 3-year clinical and radiographic outcomes and safety of etanercept, methotrexate, and the combination in patients with RA.

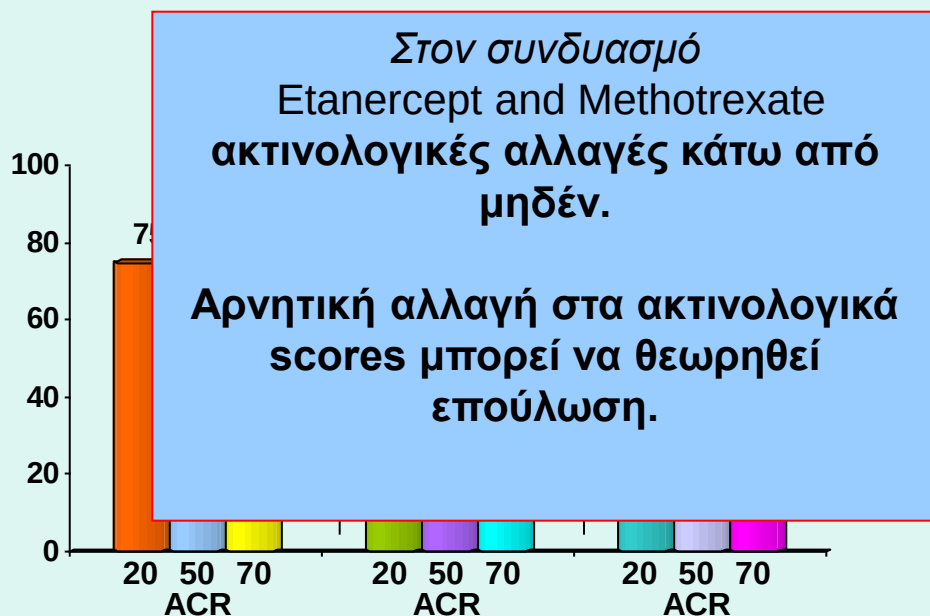
Methods. In this randomized, double-blind, multicenter TEMPO study, 682 patients received etanercept 25 mg twice weekly, methotrexate ≤ 20 mg weekly, or the combination. Key efficacy assessments included the Disease Activity Score (DAS) and the DAS in 28 joints.

Αποτελεσματικότητα στα 3 χρόνια της μελέτης TEMPO

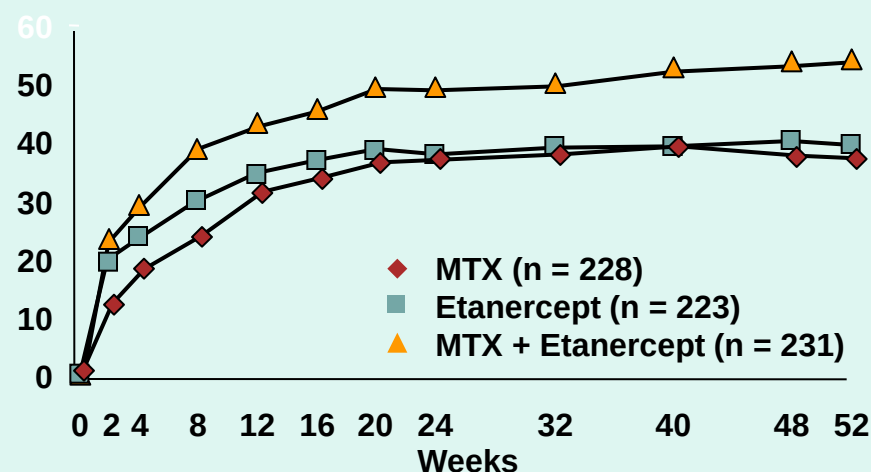


MTX Etanercept Etanercept + MTX

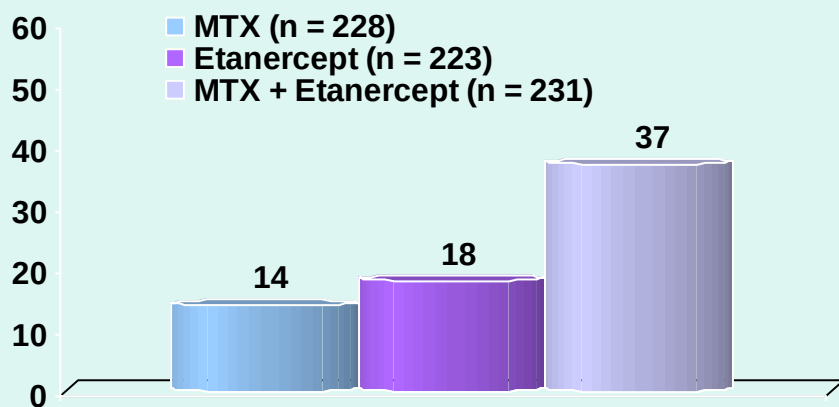
Αποτελεσματικότητα τον 1^ο χρόνο



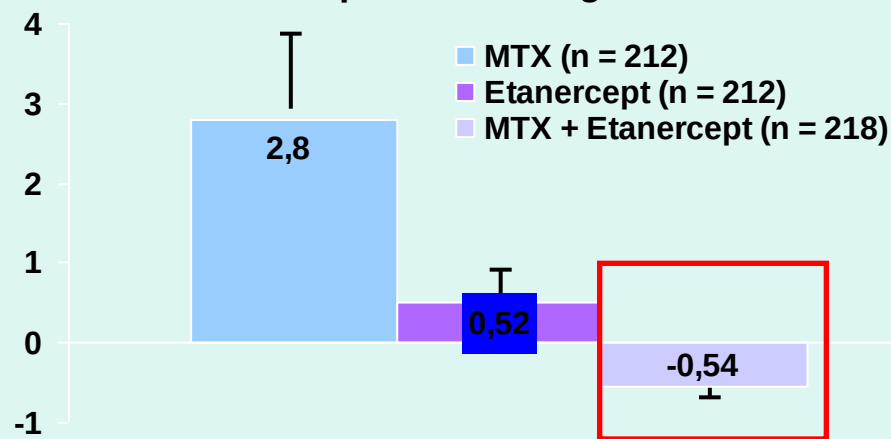
Improvement from Baseline in Functional Disability (HAQ) [%]



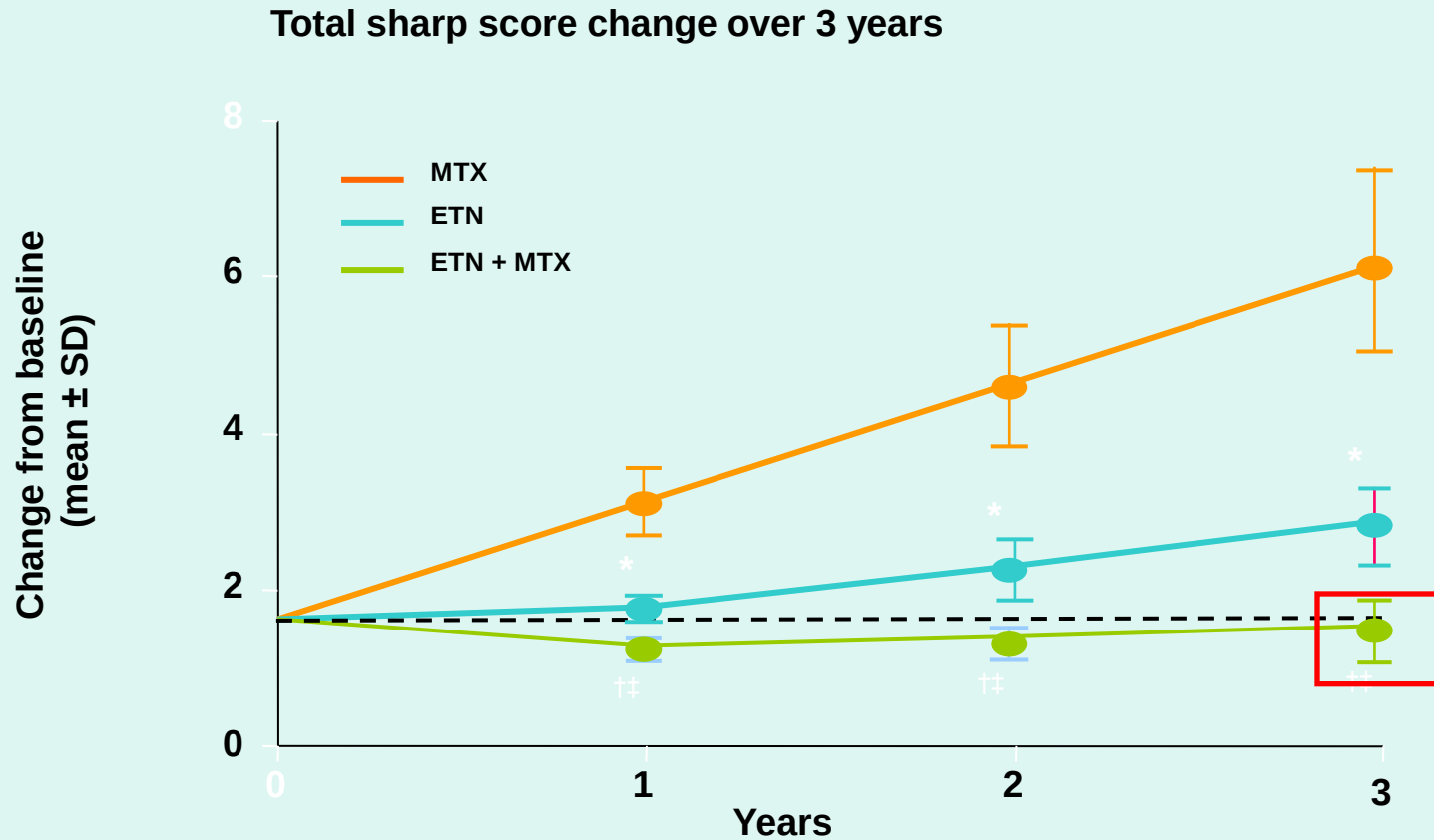
Clinical Remissions (DAS < 1.6) at 52 Weeks



Total Sharp Score Change From Baseline



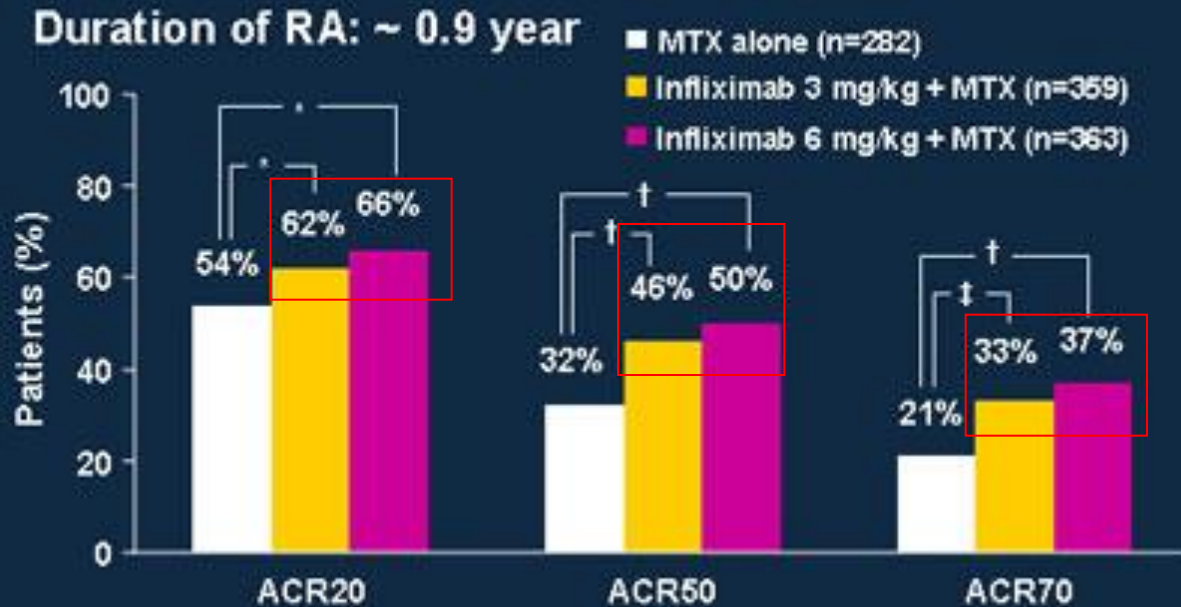
Ακτινολογικά δεδομένα στα 3 χρόνια της μελέτης TEMPO



$p < 0.05$ * ETN vs MTX, † combo vs MTX ‡ combo vs ETN

Περισσότεροι ασθενείς
από αυτούς που έλαβαν από την
αρχή
infliximab και MTX
πέτυχαν ACR 20,50,70 απάντηση
μετά από 54 βδομάδες
από αυτούς που έλαβαν μόνο MTX

ASPIRE Trial: ACR Responses at Week 54

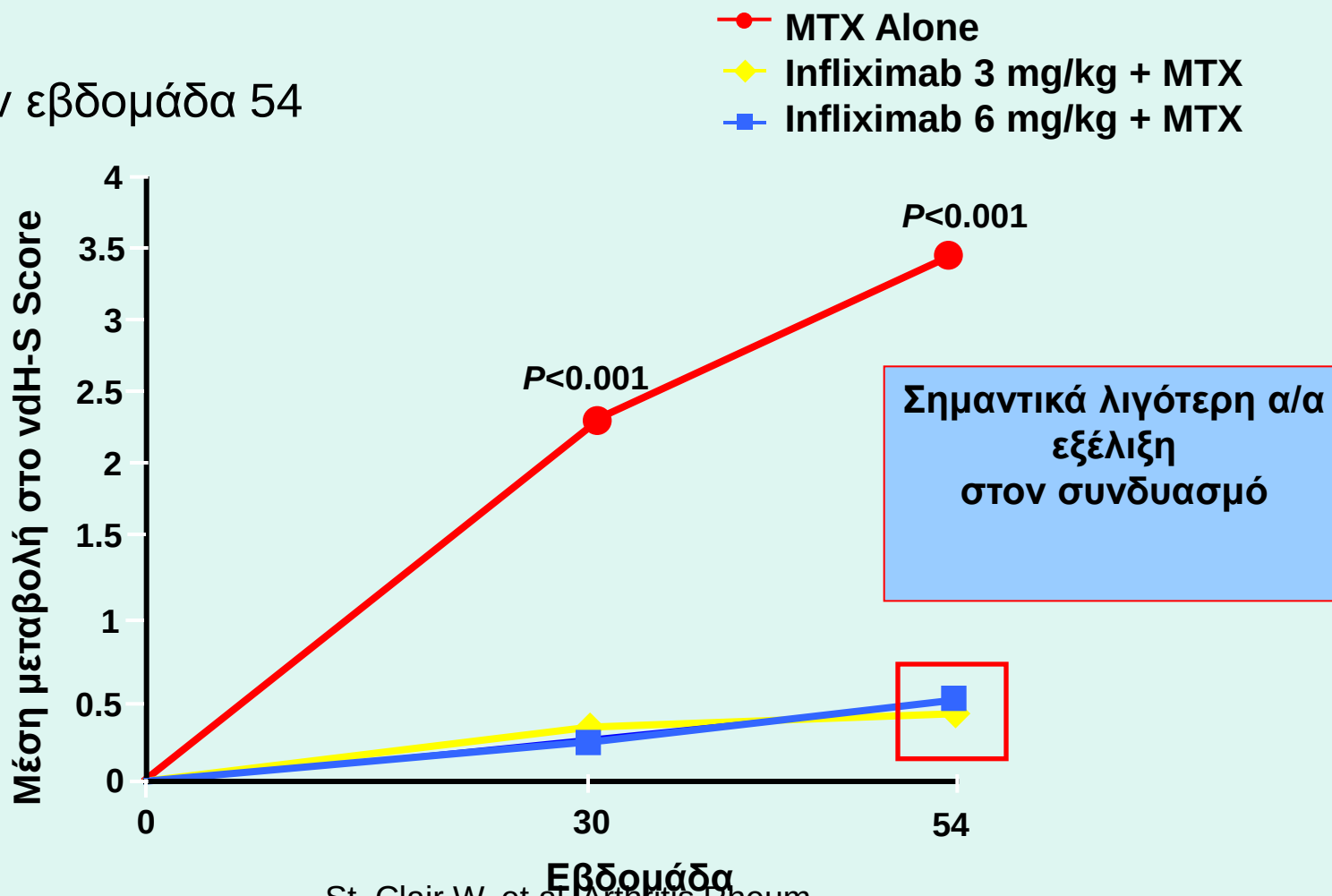


* $P=0.028$; † $P=0.001$; ‡ $P=0.002$. MTX ≤ 20 mg qw.

St. Clair et al. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432.

Ο συνδυασμός Remicade + MTX αναστέλλει την ακτινολογική εξέλιξη

Έως την εβδομάδα 54



Είναι εφικτή η ύφεση;

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

Paul Emery, Ferdinand C Breedveld, Stephen Hall, Patrick Durez, David J Chang, Deborah Robertson, Amitabh Singh, Ronald D Pedersen, Andrew S Koenig, Bruce Freundlich

Διπλή- τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη
(70 κέντρα σε Ευρώπη, Λατινική Αμερική, Ασία και Αυστραλία),
24 μηνών διάρκειας,
από Οκτώβριο 2004 έως Φεβρουάριο 2006,
με παράλληλες ομάδες, εξωτερικών ασθενών.

Findings 274 participants were randomly assigned to receive combined treatment and 268 methotrexate monotherapy. 132 of 265 (50%, 95% CI 44–56%) patients who took combined treatment and were available for assessment achieved clinical remission compared with 73 of 263 (28%, 23–33%) taking methotrexate alone (effect difference 22%, 95% CI 13–30, $p < 0.0001$). 487 evaluable patients had severe disease (DAS28 > 5.1). 196 of 274 (71%) and 135 of 230 (59%, 53–65%), respectively, achieved radiographic non-progression (20–98% $p < 0.0001$). Serious adverse events were similar between groups.

Η COMET
είναι η πρώτη μελέτη
που είχε
σαν το κύριο τελικό
σημείο αξιολόγησης
την ύφεση

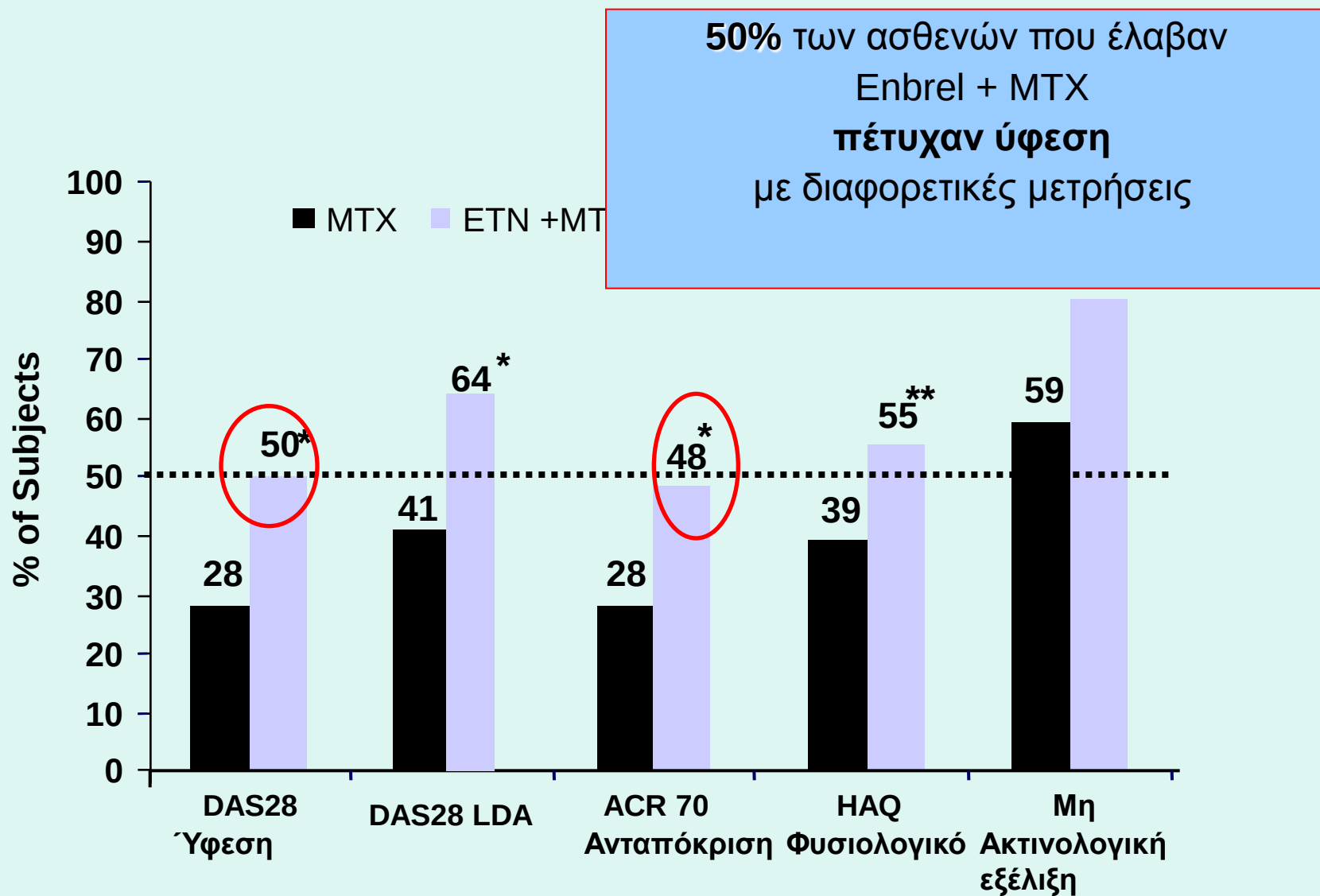
ment of early rheumatoid arthritis. *Lancet* 2008; 372: 375–8.
rheumatoid arthritis (COMET) comparing methotrexate monotherapy with

te-to-severe rheumatoid arthritis (DAS28 > 5.1) treated up from 7.5 to 10.0 mg a week with etanercept 50 mg a week. 28 joints (DAS28) were assessed. Patients were allocated with random numbers. Analysis was by intention to treat. Study is registered with ClinicalTrials.gov NCT00229717.

Είχε ασθενείς με
πρώιμη ΡΑ
διάρκεια <2 χρόνια
Χωρίς
προηγούμενη λήψη
MTX

Με DAS 28 ≥ 3.2

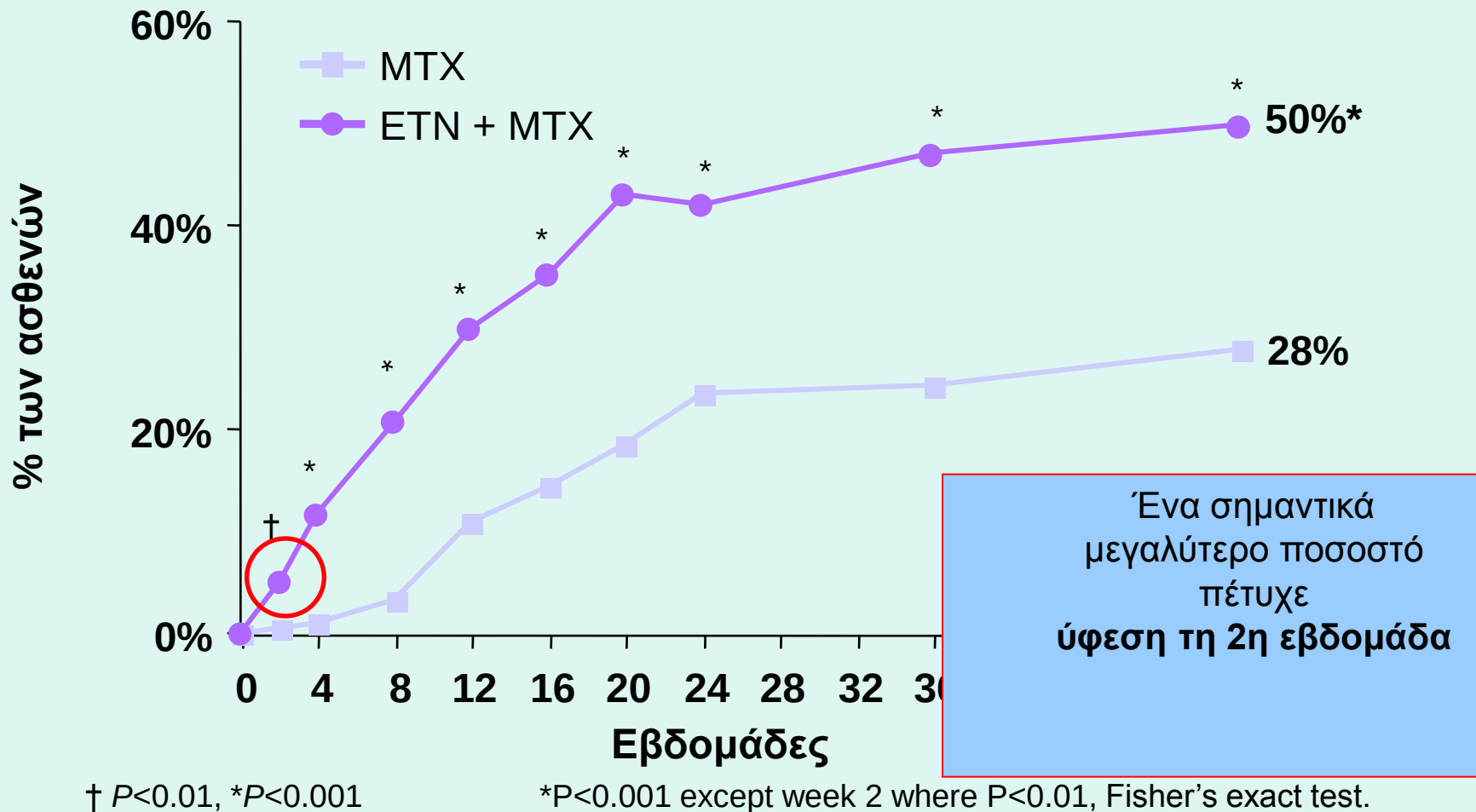
COMET: Σύνοψη αποτελεσμάτων τον 1^ο χρόνο



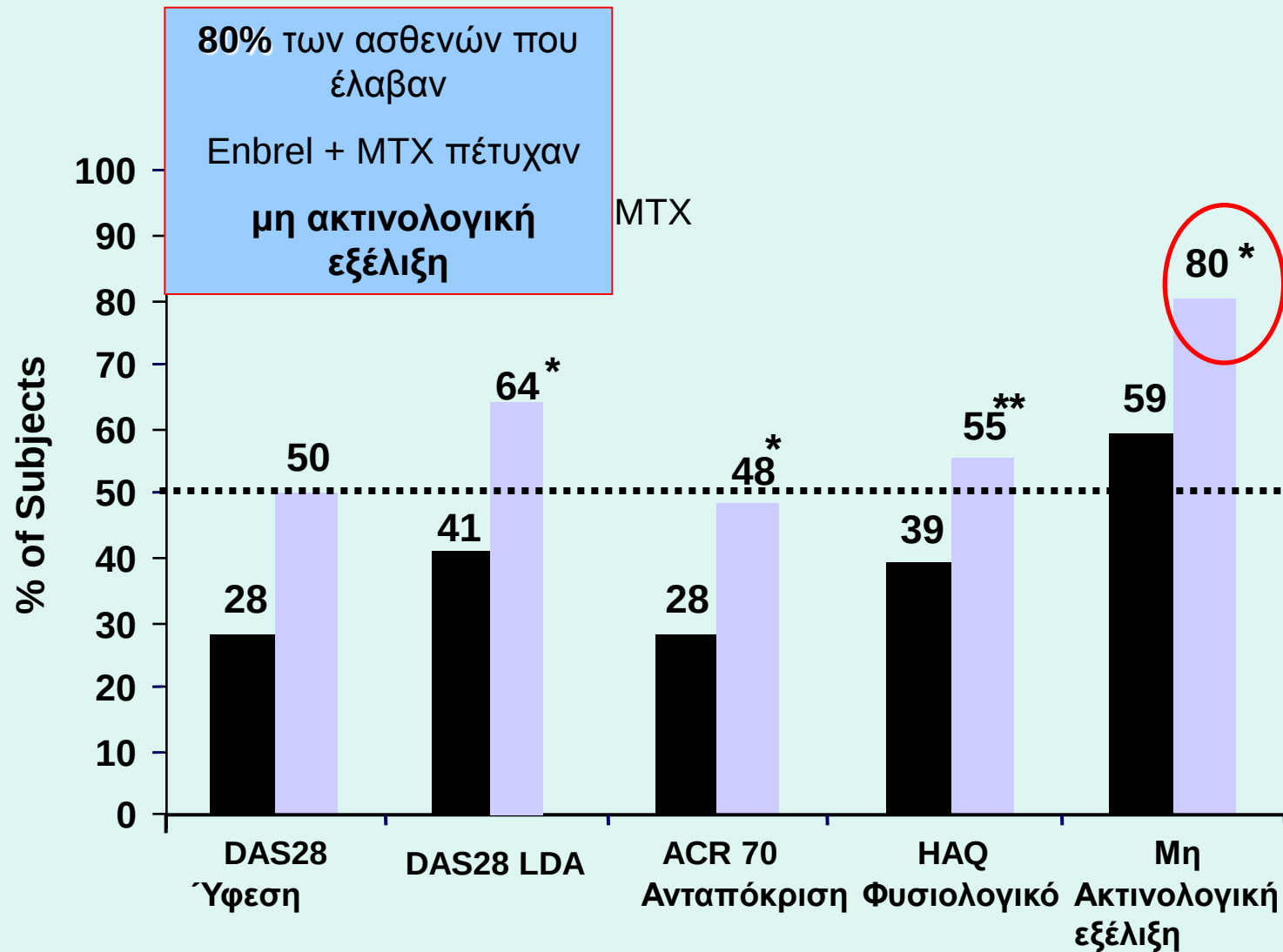
* $P < 0.0001$

** $P = 0.0004$

Ποσοστό ασθενών σε ύφεση κατά DAS28 για την διάρκεια της μελέτης COMET



COMET: Σύνοψη αποτελεσμάτων τον 1^ο χρόνο



Θεραπευτική προσέγγιση

Έφοδος-συντήρηση

Induction-maintenance

Θεραπευτική προσέγγιση έφοδος-συντήρηση «induction-maintenance»

**Μία νέα θεώρηση στην θεραπεία της Ρ.Α είναι
η επίτευξη ύφεσης με
αρχική χορήγηση θεραπείας με βιολογικούς
παράγοντες (induction)
και ακολούθως
η διατήρηση της ύφεσης με κλασικά DMARD
(maintenance)**

Αυτή η προσέγγιση υποστηρίχθηκε κύρια από μελέτες
χορήγησης infliximab σε πρώιμη Ρ.Α

Πρώιμη χορήγηση του Infliximab στην πρώιμη, με δυσμενή πρόγνωση RA

Ομάδες θεραπειάς

- 3 mg/kg infliximab 0, 2, 6, κάθε 8 εβδομάδες + MTX 7.5 mg κάθε 1 εβδομάδα*
- μόνο MTX

σουλφασαλαζίνη
υδροξυχλωροκίνη
πρεδνιζολόνη

Ανοιχτή φάση



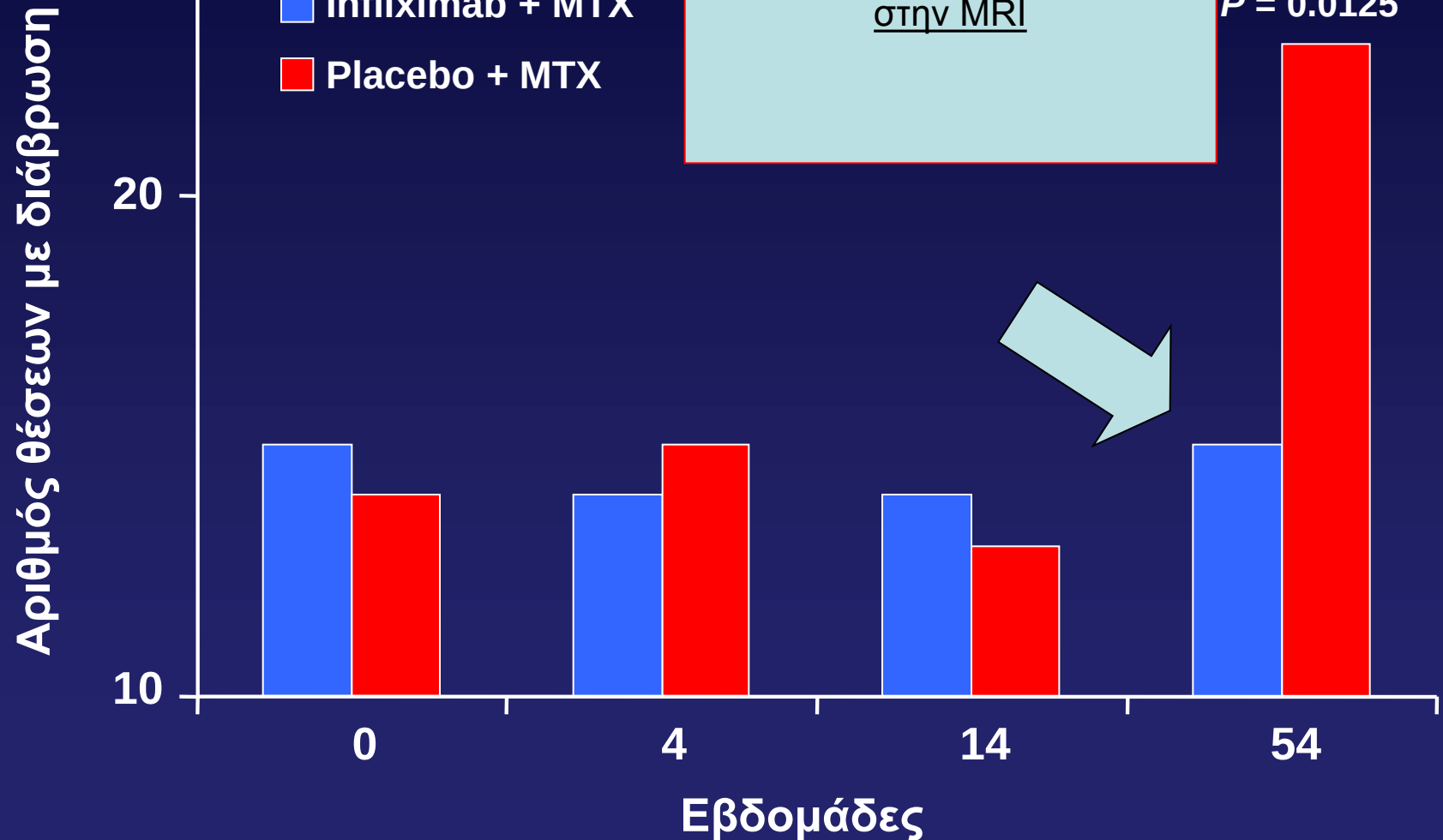
Τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη
20 ασθενείς, με πρώιμη P.A (<12μήνες)
κακής πρόγνωσης
που δεν είχαν λάβει πριν θεραπεία

* Αυξανόμενο σε 15 mg την εβδομάδα 14, έως και 25 mg εάν δεν επιτευχθεί ύφεση

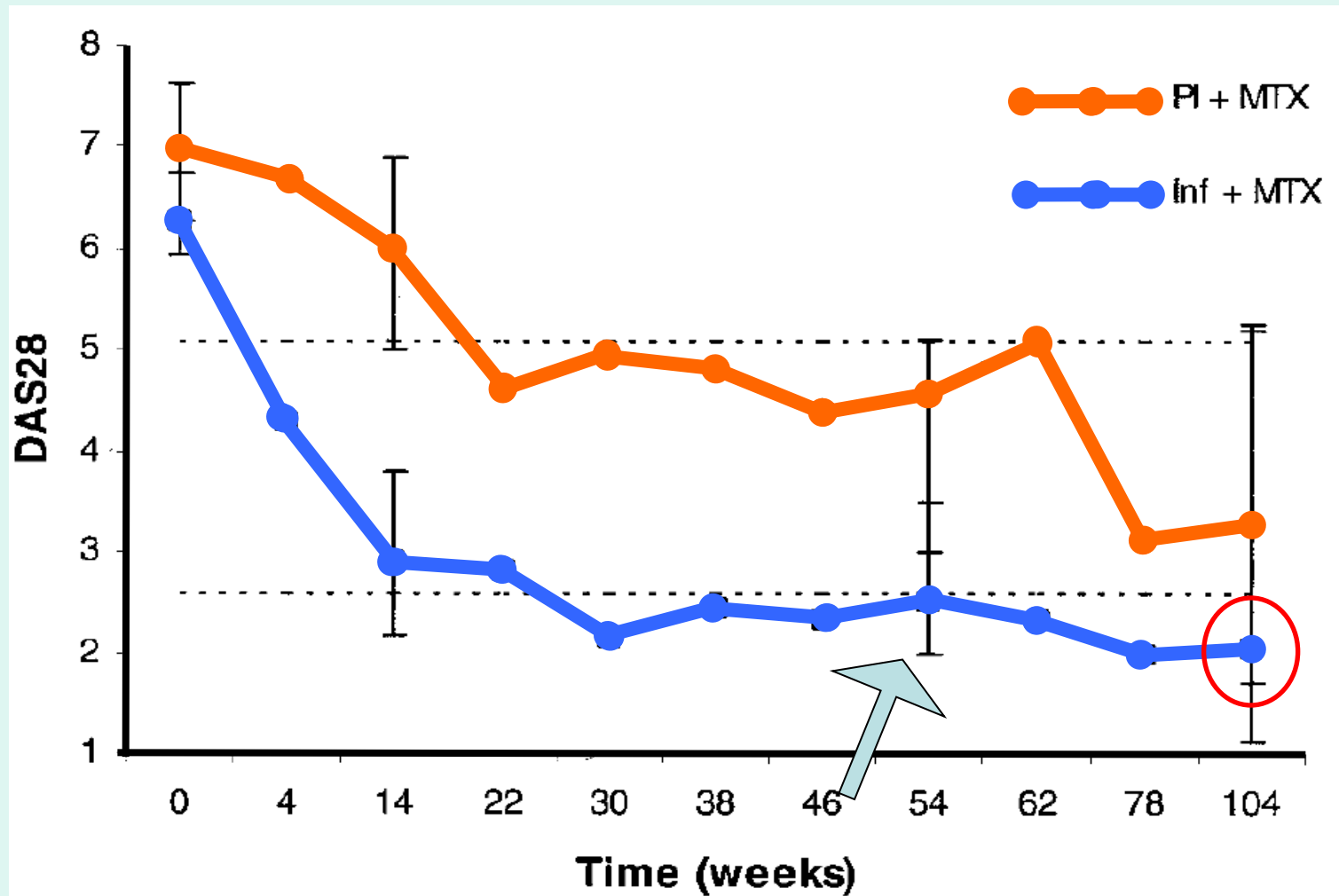
ΑΠΟΤΕΛ Αριθμός θέσεων

Μετά ένα χρόνο η ομάδα που
έλαβε συνδυασμό
(infliximab με MTX)
είχε
καλύτερα MRI scores
και δεν είχε νέες διαβρώσεις
στην MRI

$P = 0.0125$



Κλινική ανταπόκριση (DAS28) και διατήρηση μετά τη διακοπή της θεραπείας με Remicade (54 εβδ.)



Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 61, No. 1, January 15, 2009, pp 4–12
DOI 10.1002/art.24367
© 2009, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Patient-Reported Outcomes in a Randomized Trial Comparing Four Different Treatment Strategies in Recent-Onset Rheum

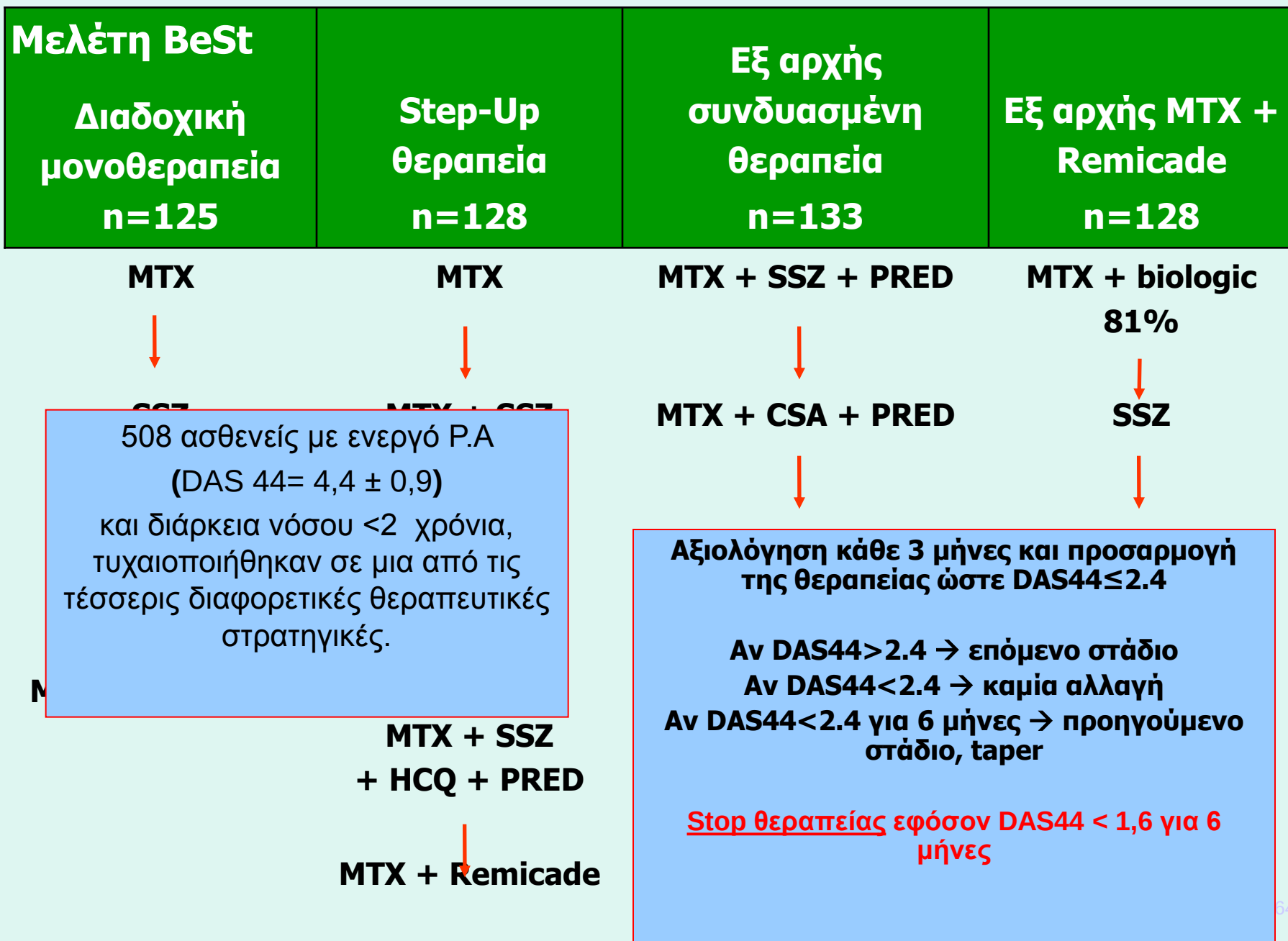
S. M. VAN DER KOOIJ,¹ J. K. DE VRIES-BOUW
J. A. P. M. EWALS,³ K. H. HAN,⁴ J. M. W. H.
D. VAN ZEBEN,⁸ F. C. BREEDVELD,¹ T. W. J.

Objective. To investigate the effectiveness of 4 di on 2-year patient-reported outcomes, including fu
Methods. A total of 508 patients with recent-onse combination therapy, both starting with methotr prednisone, or 4) initial combination therapy with

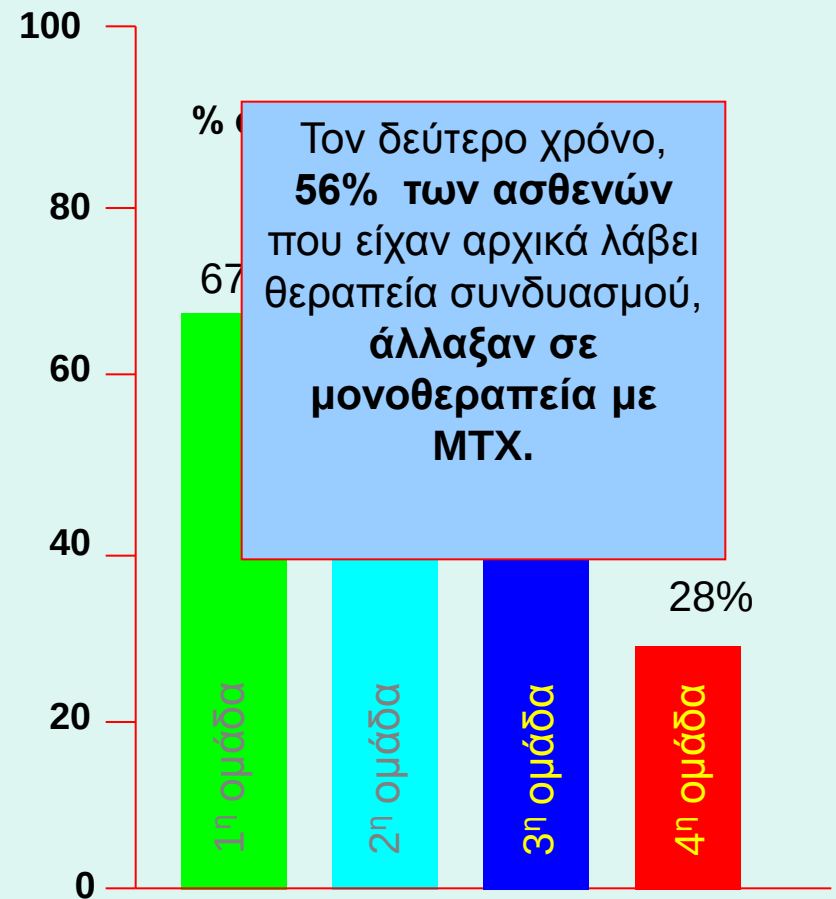
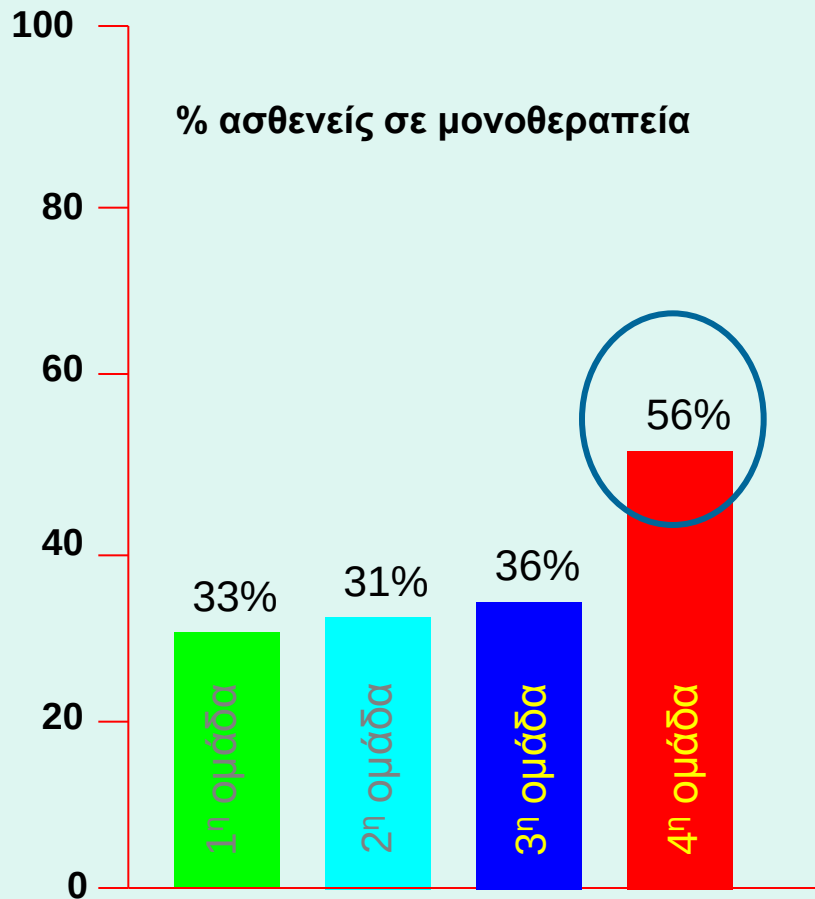
Η μελέτη **BeSt (Behandel Strategieën)** σε
 μια προσπάθεια να ορίσει το σωστότερο
 θεραπευτικό σχήμα
 σε ασθενείς με πρώιμη P.A.,
 αξιολόγησε
 τέσσερις διαφορετικές θεραπευτικές
 στρατηγικές.

Η μελέτη BeSt είχε στόχο
να αποκαλύψει τη θεραπευτική στρατηγική που θα
φέρει γρήγορα και μακροχρόνια τον ασθενή με
ρευματοειδή αρθρίτιδα σε ύφεση DAS<1,4
Συνδύασε αυστηρό έλεγχο και
γρήγορη παρέμβαση.

4 θεραπευτικές στρατηγικές στην πρώιμη PA



2ο έτος: Μελέτη BeSt :



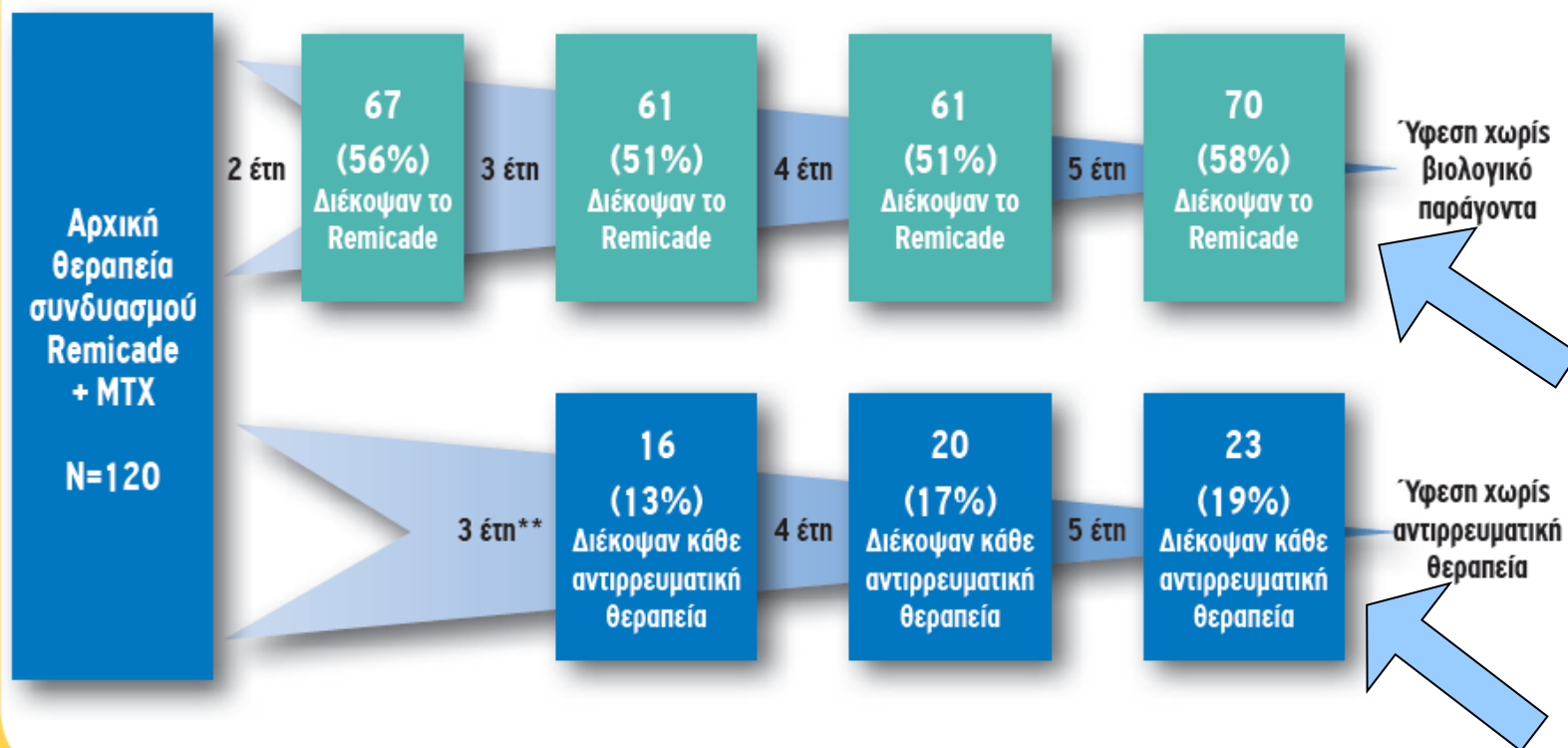
Μελέτη BeSt

Επέκταση στα 5 χρόνια

Μετά τον πρώτο χρόνο,
αυτοί που ελάμβαναν
μονοθεραπεία με MTX και είχαν
DAS 28 < 1,6 για τουλάχιστον 6 μήνες,
διέκοψαν όλα τα φάρμακα.

Εάν το DAS 28 > 1,6 ξανάρχιζαν το
προηγούμενο DMARD.

Αποτελέσματα για την ομάδα των ασθενών που έλαβαν αρχική θεραπεία Remicade+MTX στη μελέτη BeSt



* Η σταδιακή απόσυρση των φαρμάκων ήταν επιτρεπτή

Τα πρωτόκολλα αυτά (induction-maintenance)
μας διδάσκουν ότι
**θα μπορούν τα αντι-TNF φάρμακα
να χρησιμοποιούνται για περιορισμένο χρονικό
διάστημα**
σε εκείνη την φάση της νόσου
που θεωρούνται περισσότερο απαραίτητα και
έχουν την μεγαλύτερη πιθανότητα να φέρουν βελτίωση.

**Εάν αυτά τα αποτελέσματα
επιβεβαιωθούν και από μεγαλύτερες μελέτες
αυτή η θεραπευτική προσέγγιση
(induction-maintenance)
θα μπορούσε να είναι η απάντηση
στα οικονομικά προβλήματα που
προκύπτουν
από την χρήση βιολογικών παραγόντων.**

Tight control στην θεραπεία της P.A

Έχει δειχθεί ότι στην καθημερινή κλινική πράξη,
οι Ρευματολόγοι

δεν χρησιμοποιούν αντικειμενικές μετρήσεις
για να καθοδηγούν τις θεραπευτικές αποφάσεις,
με αποτέλεσμα να υπάρχει

**μεγάλη καθυστέρηση (πάνω από 6 μήνες) στην αλλαγή
θεραπείας**

και τελικά απογοητευτικά αποτελέσματα κατά ACR.

Tight control στην θεραπεία της P.A

**Η θεραπεία προσαρμόζεται
χωριστά στον κάθε ένα ασθενή με P.A.
με την βοήθεια
αντικειμενικών κριτηρίων παρακολούθησης,
με στόχο την επίτευξη
χαμηλής δραστηριότητας νόσου ή και
ύφεσης
σε σύντομο χρονικό διάστημα.**

Οι ασθενείς χωρίζονταν σε δύο ομάδες

- **Ομάδα εντατικής φροντίδας (intensive care):**

Παρακολούθηση των ασθενών κάθε μήνα

Ρύθμιση αγωγής βάσει αντικειμενικών κριτηρίων

- **Ομάδα συνηθισμένης φροντίδας (routine care):**

Παρακολούθηση των ασθενών κάθε τρεις μήνες

Ρύθμιση αγωγής βάσει υποκειμενικών κριτηρίων του
θεράποντα ιατρού.

**Περισσότεροι ασθενείς επιτυγχάνουν
χαμηλή δραστηριότητα νόσου ή και
ύφεση**

καθώς και αναστολή της α/α εξέλιξης,

όταν η θεραπεία κατευθύνεται από

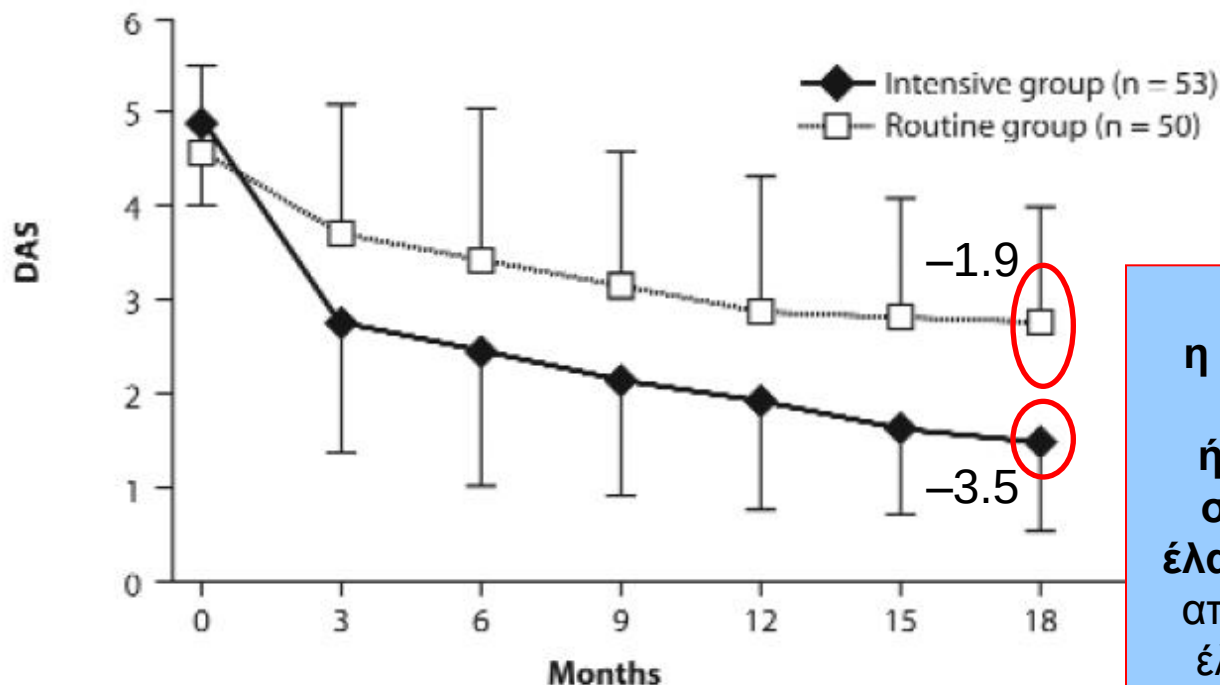
αυστηρό και συχνό έλεγχο

με την χρήση

αντικειμενικών κριτηρίων παρακολούθησης

Mean DAS scores in the TICORA study.

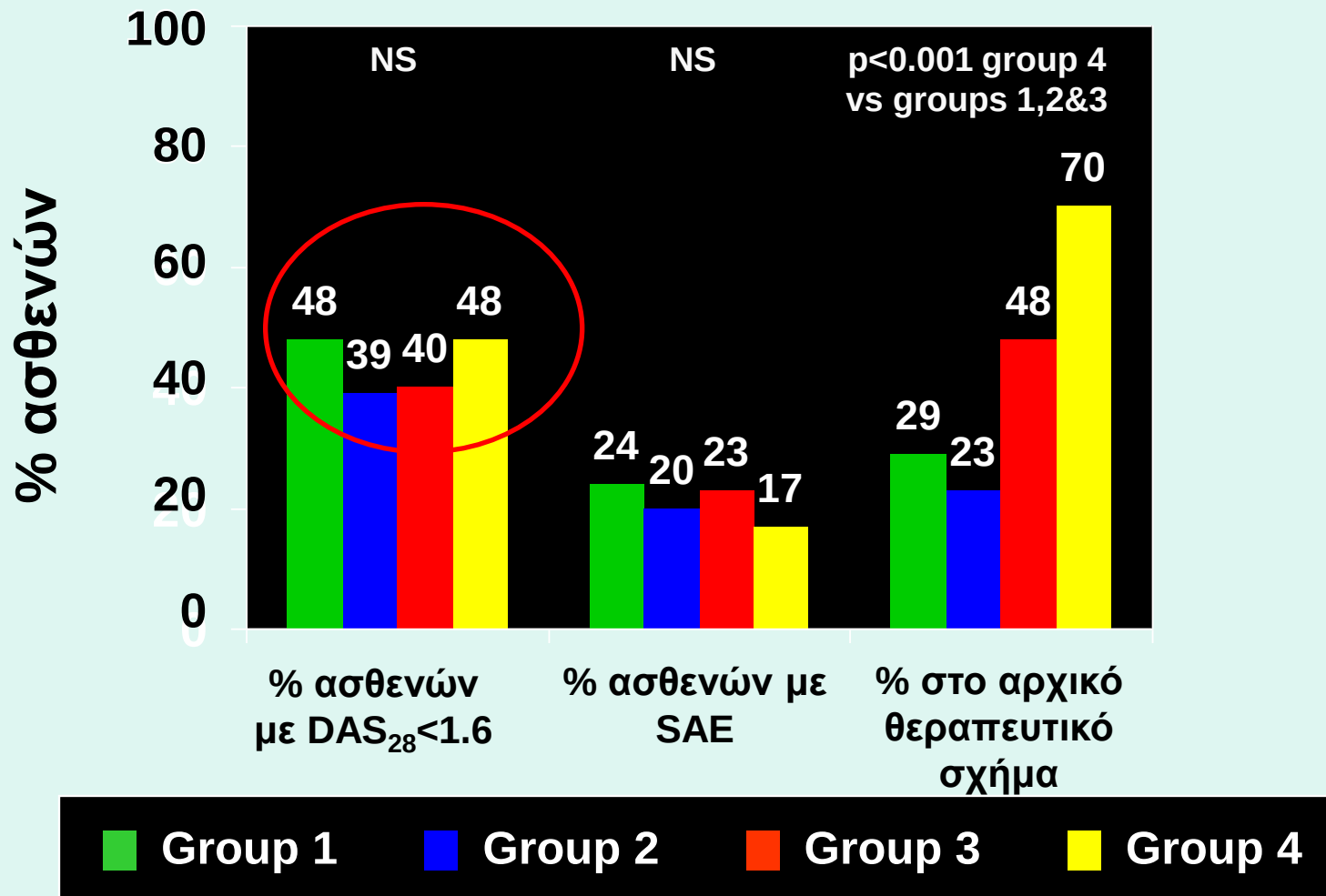
Grigor, et al. Lancet 2004;364:263-9.



Στους 18 μήνες
η μέση μείωση του
DAS
ήταν μεγαλύτερη
στην ομάδα που
έλαβε intensive care
από την ομάδα που
έλαβε routine care

$P < 0.0001$, intensive vs routine after 3 months.

BeSt: Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια μετά από 3 έτη θεραπείας



***Αποτυχία στην θεραπεία
με αντι-TNF φάρμακα***

Τα αντι-TNF φάρμακα αποτελούν σημαντική πρόοδο στην
θεραπεία της Ρ.Α
εξασφαλίζοντας στους ασθενείς
σημαντική κλινική και α/α βελτίωση.
Περίπου σε 1/3 των ασθενών
η θεραπεία με αντι- TNF αποτυγχάνει
λόγω παρενεργειών ή αναποτελεσματικότητας

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.

Ostergaard M, Unkerskov J, Linde L, et al. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: Results from the nationwide Danish DANBIO database. Scand J Rheumatol 2007;36:151-4.

Remission rates with DMARD and TNF inhibitors (RCTs)

Συμπερασματικά από τα διάφορα RCTs , φαίνεται ότι

approximately 12 months' treatment

Treatment	Early RA	Advanced RA	
LEF + MTX	—	10% (6 mo)	DAS28
SSZ + MTX	32% (10 mo)	—	
Etanercept	25%	15% (6 mo)	SDAI
Etanercept + MTX	43%	27% (6 yrs)	
Infliximab + MTX	33%	10%	CDAI
Adalimumab + MTX	46%	23%	
Abatacept + MTX	—	10% (6 mo)	GAS
Rituximab + MTX	—	12% (6 mo)	

25-46% των ασθενών
στην πρώιμη P.A
επιτυγχάνουν ύφεση
(ACR 70)

10-27% των ασθενών
στην εγκατεστημένη P.A
επιτυγχάνουν ύφεση
(ACR 70)

54-75%
δεν επιτυγχάνουν ύφεση

73-90%
δεν επιτυγχάνει ύφεση

Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114-23.
Cohen SB, Emery P, Greenwald et al. Results of a multicenter, randomized, controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of rituximab in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:2096-106.

Lancet 1997;350:309-18.
Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1594-603.
Jager JP, et al. TEMPO (Trial of the Efficacy of Methotrexate with Radiographic Parameters) study: therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in early rheumatoid arthritis: double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2004;363:675-81.
St. Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004;50:3432-43.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of the treatment of early rheumatoid arthritis with a daily oral regimen of low-dose prednisone combined with methotrexate or with sulfasalazine.

Τι κάνουμε αν αποτύχει η αντί-TNF θεραπεία;

- **Βελτιστοποίηση της χορήγησης DMARD;**
(πχ MTX στην ανώτερη ασφαλή δόση)
- **Κορτικοειδή;** (per os, ενδομυϊκά, ενδαρθρικά)
- **Αύξηση δόσης αντί-TNF παράγοντα ή μείωση του μεσοδιαστήματος χορήγησης;**
- **Αλλαγή σε άλλο αντι- TNF παράγοντα ;**
- **Αλλαγή σε άλλο βιολογικό παράγοντα ;**

***Αύξηση της δόσης
ή
μείωση του μεσοδιαστήματος
μεταξύ των δόσεων***

Αύξηση της δόσης σε ασθενείς σε θεραπεία με Infliximab ή etanercept

Ariza et al. Rheumatology Oxford 2007;46: 529-32

Ανασκόπηση 15 μελετών
8483 ασθενείς

	Patients, n	Dose Escalation/n % (95% CI)	Days to Dose Escalation	Dose Increase/n % (95% CI)	Decreased Interval/n % (95% CI)	Effectiveness
Infliximab	5862	2716/5099 53.2 (51.9–54)	128–254	1957/4445 44 (42.6–45.5)	175/2106 8.3 (7.2–9.6)	ACR20: 27%–36% ACR20: 13% DAS28: -0.46, -0.66
Etanercept	2621	435/2493 17.4 (16–19)	123	435/2493 17.5 (16–19)	—	—

Η τροποποίηση του
σε ασθενείς

Υψηλές δόσεις Infliximab σχετίζονται με
λιγότερα HACA αντισώματα
αλλά
περισσότερες παρενέργειες

σε ένα ποσοστό ασθενών είναι αποτελεσματική.

Αύξηση της δόσης είναι σπανιότερη στο etanercept

***Αλλαγή
από ένα αντί- TNF σε άλλο***

Switching αντι-TNF

Αν και υπάρχει έλλειψη RCTs
τόσο από την κλινική εμπειρία αλλά και από
αρκετές μέχρι σήμερα αναφορές
φαίνεται ότι
**η αλλαγή από ένα αντί- TNF σε άλλο
είναι ασφαλής και αποτελεσματική.**

van Vollenhoven RF. Switching between biological agents. Clin Exp Rheumatol 2004;22:819–36.

Smolen JS, Aletaha D, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861–74.

ReAct study

Rheumatology 2007; 1 of 9

Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice

Objective. To evaluate the effectiveness of intravenous (i.v.) tumour necrosis factor (TNF) antagonists in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) who had failed to respond to conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Methods. ReAct (Research in Active Rhe

40 mg subcutaneously every other week
adalimumab effectiveness included Am

Results. Of 6610 patients, 899 had a hi

from adalimumab treatment. At week 12, 23% had a good EULAR response. In a

score <0.5 . The allergic adverse event rate was 1.3% in TNF-antagonist-exposed patients and 4.3%

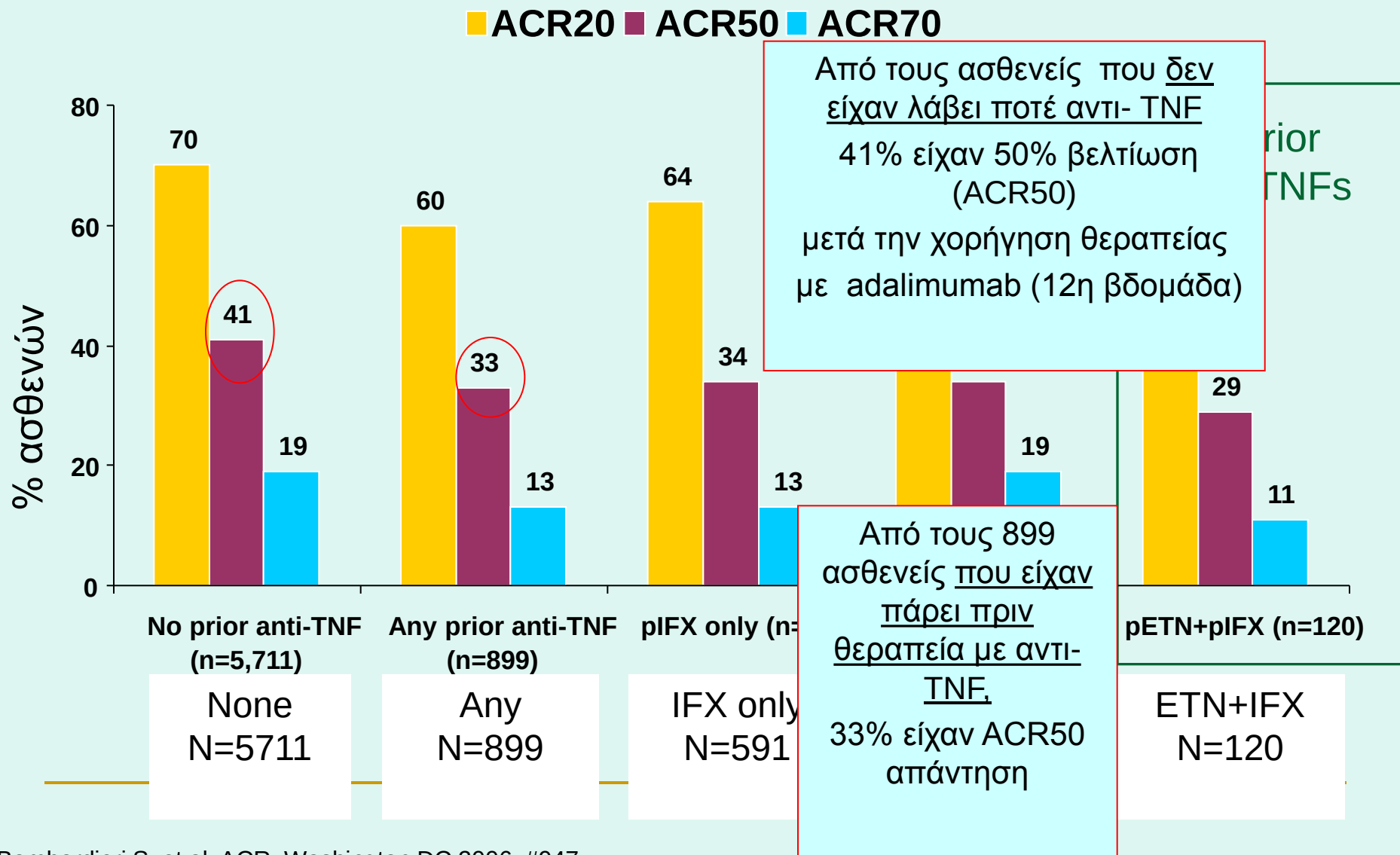
significantly increased risk of serious infection

448 κέντρα στην Ευρώπη και Αυστραλία για τον έλεγχο της ασφαλείας και αποτελεσματικότητας του adalimumab

899 ασθενείς με προηγούμενη λήψη

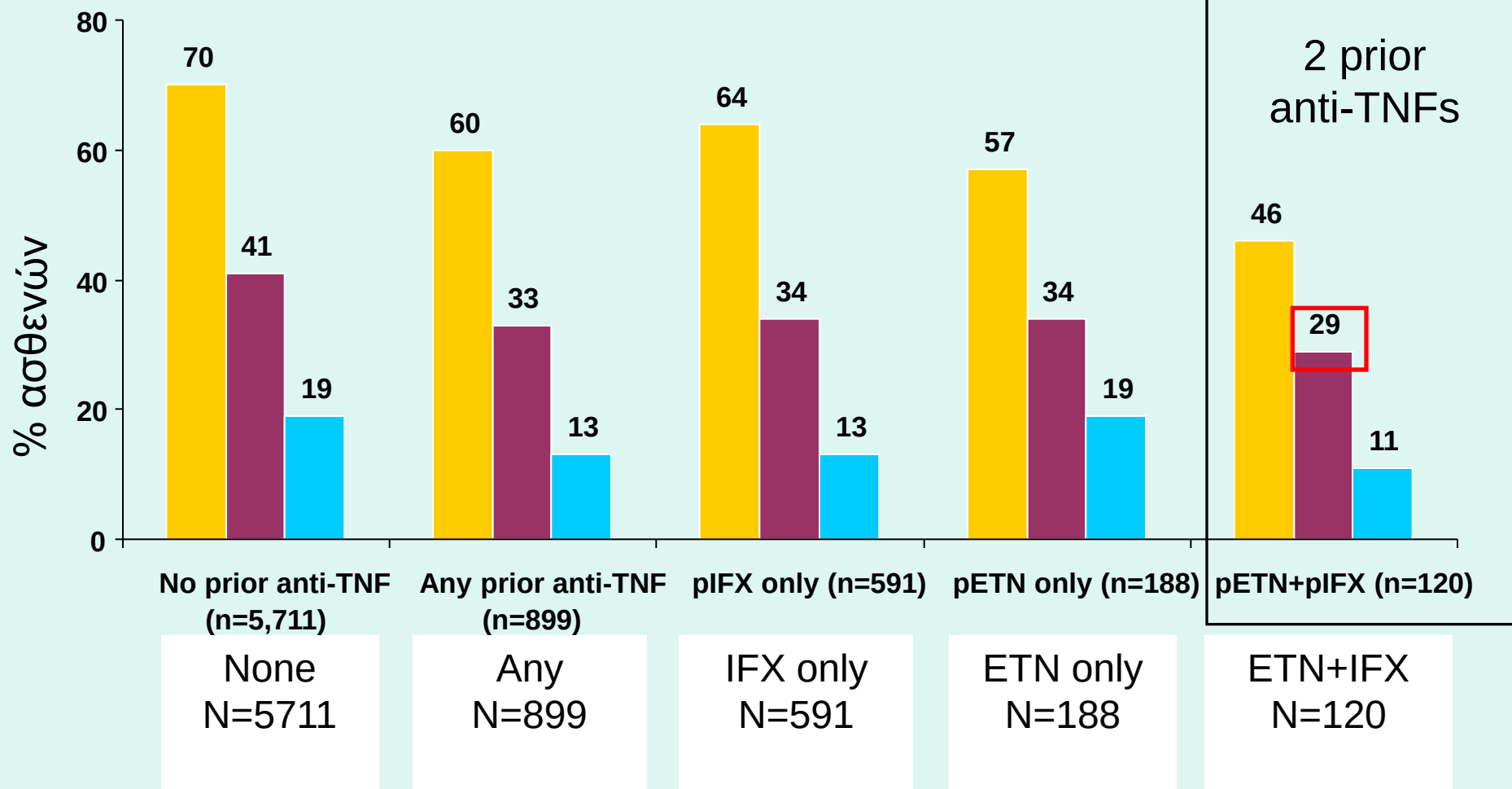
Etanercept ή infliximab

ReAct open-label (Research in Active Rheumatoid Arthritis)

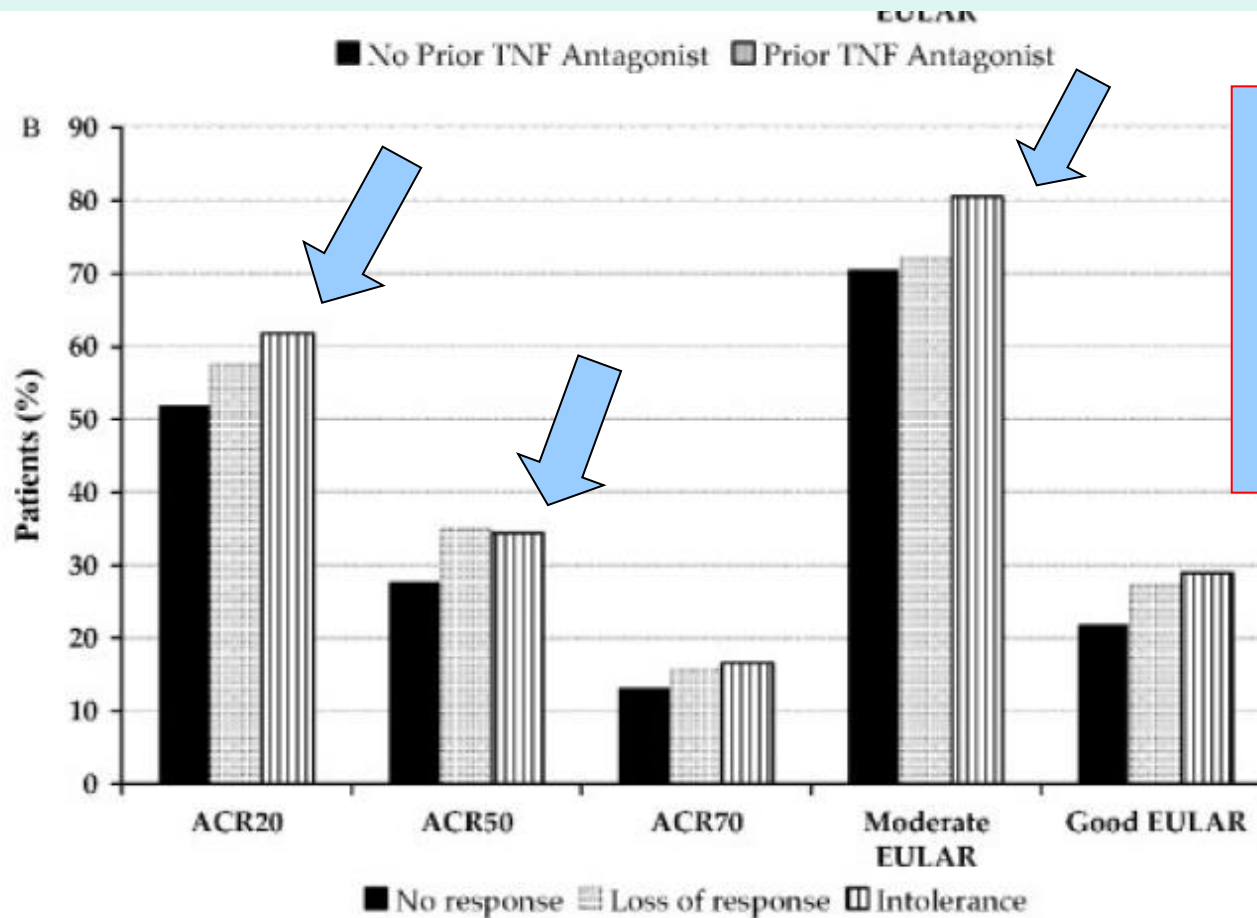


■ ACR20 ■ ACR50 ■ ACR70

29% ασθενών πέτυχαν
ACR 50
με τον τρίτο αντι TNF



ReAct study (Research in Active Rheumatoid Arthritis)



Περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν ACR και EULAR απαντήσεις από την ομάδα των ασθενών που σταμάτησαν τον προηγούμενο αντι- TNF λόγω δυσανεξίας

195 ασθενείς

327 ασθενείς

190 ασθενείς

Μελέτες Εναλλαγής αντι-TNF

Switching αντι-TNF

- Δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες
 - **~25 περίπου μελέτες**
(ανοικτές μελέτες παρατήρησης, αναδρομικές μελέτες και καταγραφές από registries) έχουν ασχοληθεί με το θέμα.

Μελέτες Εναλλαγής αντι-TNF

Συμπεράσματα

- Αποτυχία ή δυσανεξία σε ένα αντι-TNF δεν προδικάζει την αποτυχία ή δυσανεξία και σε ένα άλλο. Αρκετοί ασθενείς που είχαν ανεπαρκή απάντηση στον πρώτο αντι-TNF εμφανίζουν σημαντική βελτίωση σε ένα δεύτερο.
- Δεν γνωρίζουμε εάν ή απάντηση στον δεύτερο ή στον τρίτο αντι-TNF, είναι σημαντικά διαφορετική από την απάντηση στον πρώτο.
- Η πιθανότητα να παραμείνει ο ασθενής στον δεύτερο αντι-TNF, είναι λιγότερη από ότι στον πρώτο.
- Δεν παρατηρήθηκε αύξηση ανεπιθυμητών ενεργειών με τον 2ο ή τον 3ο αντι-TNF παράγοντα, ακόμα και αν ο λόγος διακοπής ήταν δυσανεξία στον προηγούμενο.

Μελέτες Εναλλαγής αντι-TNF

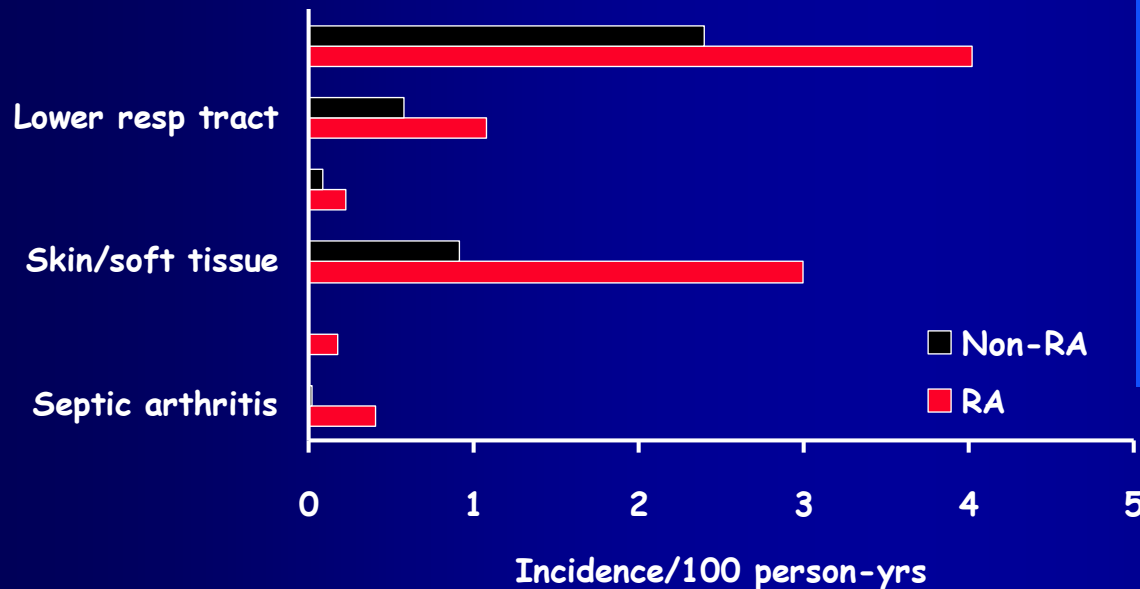
Συμπεράσματα

- Καλύτερη απάντηση και μεγαλύτερη πιθανότητα να παραμείνουν στον καινούργιο αντι- TNF, έχουν οι ασθενείς που διέκοψαν λόγω δευτερογενούς απώλειας ανταπόκρισης.
- Εάν ο ασθενής εμφανίσει πρωτογενή έλλειψη ανταπόκρισης, είναι καλύτερα να αλλάξουμε κατηγορία αντι-TNF (μονοκλωνικό αντίσωμα σε πρωτεΐνη σύντηξης και το αντίθετο)

***Ασφάλεια
των αντι- TNF φαρμάκων***

***Αντι-TNF φάρμακα
και
λοιμώξεις***

Incidence of Infections in Subjects With/Without RA



Είναι γνωστό ότι
οι ασθενείς με Ρ.Α
εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο
βακτηριακών λοιμώξεων
(περίπου διπλάσιο)
σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό

Risk proportional to disease severity

P.A και λοιμώξεις

**Ο TNF είναι κεντρική κυτταροκίνη
με σημαντικό ρόλο
στην άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων
και ιδιαίτερα των ενδοκυττάρων.**

Άρα η δέσμευση του TNF
με τα αντι- TNF φάρμακα σε ασθενείς με P.A
θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση των λοιμώξεων.

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Τα RCTs δείχνουν **διαφορετικά αποτελέσματα**
όσον αφορά τις σοβαρές λοιμώξεις
σε ασθενείς με Ρ.Α και αντι- TNF φάρμακα
σε σύγκριση με την ομάδα placebo

.

Μερικές μελέτες
δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο
στην ομάδα με αντι- TNF

Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003;30:2563–71.

Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:1232–42.

Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;363:675–81.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in

Αντι- TNF φάρμακα και Λοιμώξεις

**Άλλες δείχνουν
πιθανά αυξημένο κίνδυνο**

Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:353–63.

Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508–16.

**Λίγες δείχνουν
στατιστικά αυξημένο κίνδυνο**

Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. 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.

St.Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432–43.

**The safety of anti-Tumor Necrosis Factor treatments
in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted
pooled analyses of serious adverse events**

John Paul Leombruno, Thomas R. Einarson and Edward C Keystone

Ann Rheum Dis published online 27 Aug 2008;

Η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση
με αναζήτηση στην βιβλιογραφία όλων των RCTs
που αναφέρονταν στην χρήση αντι-TNFs στην Ρ.Α
μέχρι τον Δεκέμβριο του 2007.

18 RCTs με 8.808 ασθενείς με Ρ.Α
(θεραπεία > 0.8 χρόνια κατά μέσο όρο)

Αναζητήθηκαν δεδομένα
ασφάλειας και παράγοντες κινδύνου.

Effects of recommended and high doses of anti-TNFs on serious adverse events

Leombruno et al. Ann Rheum Dis

Adverse Event	Biologic	Recommended Dose Anti-TNF vs. Placebo					
		Studies	N	Pt Years	Meta-analysis (Odds Ratio)	Exposure Adjusted Meta-analysis (Risk Ratio)	Simple Exposure Adjusted Pooled (Risk Ratio)
Death	Ο κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις δεν ήταν αυξημένος όταν οι ασθενείς λάμβαναν τις συνιστώμενες δόσεις αντι-TNF						2.86 (0.71-11.52)
							2.16 (0.53-8.85)
							0.36 (0.12-1.06)
							1.13 (0.57-2.27)
Serious Adverse Events							1.05 (0.84-1.3)
							0.85 (0.62-1.18)
							1.03 (0.80-1.33)
							1.00 (0.87-1.16)
Serious Infections	Anti-TNFs	16	6351	5642	1.21 (0.89-1.63)	1.07 (0.81-1.43)	1.08 (0.81-1.43)
	Adalimumab	6	2660	2406	1.53 (0.83-2.81)	1.47 (0.79-2.71)	1.41 (0.77-2.59)
	Etanercept	5	1984	2072	0.89 (0.56-1.42)	0.81 (0.52-1.27)	0.86 (0.56-1.31)
	Infliximab	5	1707	1164	1.46 (0.86-2.47)	1.19 (0.73-1.94)	1.18 (0.74-1.90)
Lymphomas	Anti-TNFs	17	6756	5419	1.26 (0.52-3.06)	1.26 (0.53-3.01)	2.41 (0.37-15.59)
	Adalimumab	6	2660	2406	1.07 (0.28-4.09)	1.06 (0.29-3.97)	1.04 (0.14-7.95)
	Etanercept	6	2407	1850	1.42 (0.27-7.61)	1.43 (0.27-7.70)	3.86 (0.24-62.21)
	Infliximab	5	1707	1164	1.42 (0.27-7.62)	1.43 (0.28-7.29)	2.50 (0.16-39.47)
Non-Cutaneous Cancers and Melanomas	Anti-TNFs	17	6772	5397	1.31 (0.69-2.48)	1.21 (0.63-2.32)	1.40 (0.69-2.83)
	Adalimumab	6	2660	2406	1.37 (0.49-3.89)	1.34 (0.47-3.82)	1.74 (0.52-5.85)
	Etanercept	6	2405	1827	1.11 (0.42-2.96)	0.95 (0.34-2.65)	0.86 (0.34-2.22)
	Infliximab	5	1707	1164	1.70 (0.39-7.32)	1.63 (0.37-7.07)	3.48 (0.56-21.7)
Non-Melanoma Skin Cancers	Anti-TNFs	15	5416	4738	1.27 (0.67-2.42)	1.01 (0.42-2.44)	1.41 (0.41-4.91)
	Adalimumab	6	2453	2406	1.37 (0.49-3.89)	0.66 (0.15-2.92)	0.52 (0.05-4.99)
	Etanercept	5	1981	1465	1.03 (0.38-2.77)	2.02 (0.43-9.31)	2.42 (0.39-15.06)
	Infliximab	4	982	867	1.70 (0.39-7.32)	0.61 (0.11-3.42)	0.34 (0.03-4.14)

Effects of recommended and high doses of anti-TNFs on serious adverse events

Adverse Event	Biologic	High-Dose Anti-TNF vs. Placebo					
		Studies	N	Pt Years	Meta-analysis (Odds Ratio)	Exposure Adjusted Meta-analysis (Risk Ratio)	Simple Exposure Adjusted Pooled (Risk Ratio)
Death	Adalimumab	3	560	184	1.13 (0.18-7.30)	1.18 (0.17-8.11)	1.32 (0.17-10.04)
	Etanercept	0	NA	NA	NA	NA	N/A
	Infliximab	5	1535	1437	0.58 (0.23-1.5)	0.64 (0.28-1.48)	0.73 (0.29-1.82)
	Anti-TNFs	8					0.78 (0.33-1.84)
Serious Adverse Events	Adalimumab	2					0.71 (0.4-1.24)
	Etanercept	0					N/A
	Infliximab	4					1.00 (0.78-1.29)
	Anti-TNFs	6	2265	1559	1.04 (0.80-1.36)	0.84 (0.57-1.24)H	0.92 (0.73-1.16)
Serious Infections	Adalimumab	3	560	184	5.77 (0.90-36.91)	5.16 (0.74-36.18)	14.26 (1.18-171.8)
	Etanercept	0	NA	NA	NA	NA	NA
	Infliximab	5	1882	1437	1.89 (1.18-3.02)	1.76 (0.70-4.43)H	1.63 (1.04-2.55)
	Anti-TNFs	8	2442	1621	2.07 (1.31-3.26)	1.99(0.90-4.37)H	1.83 (1.18-2.85)
Lymphomas	Adalimumab	3	560	184	1.00 (0.10-10.15)	1.00 (0.10-10.42)	1.00 (0.06-18.00)
	Etanercept	0	NA	NA	NA	NA	NA
	Infliximab	5	1873	1437	1.22 (0.21-7.13)	1.16 (0.19-7.18)	2.46 (0.15-40.24)
	Anti-TNFs	8	2433	1621	1.14 (0.28-4.61)	1.10 (0.26-4.62)	1.54 (0.17-13.82)
Non-Cutaneous Cancers and Melanomas	Adalimumab	3	560	184	2.38 (0.32-17.45)	2.25 (0.29-17.31)	4.32 (0.33-56.45)
	Etanercept	0	NA	NA	NA	NA	NA
	Infliximab	5	1883	1437	3.19 (0.79-12.93)	3.44 (0.84-14.14)	4.18 (0.69-25.54)
	Anti-TNFs	8	2443	1621	2.91 (0.93-9.15)	3.04 (0.95-9.68)	5.31 (0.88-31.97)
Non-Melanoma Skin Cancers	Adalimumab	3	560	184	0.60 (0.08-4.62)	0.56 (0.07-4.28)	0.28 (0.03-3.13)
	Etanercept	0	NA	NA	NA	NA	NA
	Infliximab	4	1159	1141	1.20 (0.25-5.87)	0.91 (0.19-4.40)	2.67 (0.40-17.77)
	Anti-TNFs	7	1719	1325	0.93 (0.27-3.15)	0.75 (0.21-2.60)	1.33 (0.29-6.22)

Οι υψηλές αντι- TNF δόσεις συσχετίστηκαν με διπλάσια αύξηση του κινδύνου σοβαρών λοιμώξεων

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Leombruno et al. Ann Rheum Dis

Βρέθηκε ότι
ο κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις
είναι αυξημένος
στην αρχική φάση της θεραπείας
και μειώνεται μετά.
($p=0.035$).

Αντι- TNF φάρμακα και Λοιμώξεις

Τα RCTs, συνήθως περιλαμβάνουν:

*Μικρό αριθμό ασθενών, αυστηρά επιλεγμένο,
Δεν περιλαμβάνουν ασθενείς με συν-νοσηρότητα
Ο χρόνος παρακολούθησης είναι σύντομος.*

Τα ανωτέρω θα μπορούσαν να έχουν
μειώσει την στατιστική τους δύναμη.

The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis

Daniel E. Furst, MD

Objectives: To assess the risk of serious and nonserious bacterial and viral infections associated with the use of biologic therapy (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, rituximab) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Information was derived from PubMed, EMBASE, and the Cochrane register and database of systematic reviews and relevant congress abstracts up to February 2008.

Για να διαπιστωθεί ο κίνδυνος
σοβαρών και μη σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων
καθώς και ιογενών λοιμώξεων
που σχετίζονται με τις βιολογικές θεραπείες
(infliximab, etanercept, adalimumab,
anakinra, abatacept),
σε ασθενείς με Ρ.Α

Ελήφθησαν πληροφορίες
από PubMed, EMBASE,
και Cochrane
σχετικά με
• κλινικές μελέτες
• register
• συστηματικές
ανασκοπήσεις
• και
• congress abstracts
μέχρι και τον Φεβρουάριο
του 2008.

of infections and serious infections with abatacept and rituximab may be similar to those with TNF inhibitors. To date, there have been no reports from clinical trials of increased opportunistic infections with abatacept or rituximab.

Conclusions: All marketed TNF inhibitors for compared to control RA appear to have a similar risk of serious and nonserious infections compared with DMARDs. Although studies with abatacept and rituximab are less definitive and longer periods of patient exposure to these agents are needed before an assessment of their risks can be made.

The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis

Daniel E. Furst, MD

Τα αντι- TNF φάρμακα φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών και μη σοβαρών λοιμώξεων συγκρινόμενα με τα κλασικά DMARDs, ιδίως στην αρχική φάση της θεραπείας.

Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο όταν χορηγούνται μαζί με MTX.

The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis

Daniel E. Furst, MD

Πιο συχνές θέσεις λοίμωξης είναι

- ***Το αναπνευστικό σύστημα***
(συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας)
- ***Το δέρμα και τα μαλακά μόρια***
 - *και*
- ***Το ουροποιητικό σύστημα.***

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Τα μεγάλα Registries τα οποία
προσομοιάζουν με την καθημερινή κλινική πράξη
δίδουν διαφορετικές πληροφορίες
σχετικά με το θέμα
των σοβαρών λοιμώξεων

Rates of Serious Infection, Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy

Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register

W. G. Dixon, K. Watson, M. Lunt, K. L. Hyrich, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, A. L. Silman, and D. R. M. Syme, *et al.*
British Society for Rheumatology Biologics Register

Objective. To determine whether serious infection is higher in anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)-treated rheumatoid arthritis (RA) patients compared with RA patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Methods. This was a national population-based study of 7,664 anti-TNF-treated RA patients and 1,352 DMARD-treated patients with severe RA. Data were obtained from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infections, stratified by site and duration, were included in the analysis.

Results. Between December 2001 and September 2005, there were 525 serious infections in the anti-TNF-treated cohort and 56 in the comparison cohort (9,868 and 1,352 person-years of followup, respectively). The rates of serious infections were similar in both groups, with no significant differences in the rates of serious infections in the anti-TNF-treated cohort compared with the comparison cohort in any of the sites or tissues.

Η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη παρενεργειών σε ασθενείς με σοβαρή Ρ.Α που λαμβάνουν αντι-TNF

7,664 με αντι-TNF και
1,352 με DMARD.

Δεκέμβριος 2001 και Σεπτέμβριος 2005

British Society for I

Αφού γινόταν προσαρμογή για ηλικία, φύλο, σοβαρότητα νόσου, συνοσηρότητα, εξωαρθρικές εκδηλώσεις, κάπνισμα και χρήση στεροειδών,

δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων στην ομάδα που ελάμβανε αντι-TNF

Table 3. Rates of all serious infections

	DMARD	Anti-TNF
Person-years	1,352	9,868
Person-years per person, median (IQR)	0.94 (0.48–1.43)	1.26 (0.75–1.96)
No. of infections	56	525
Rate of infections/1,000 person-years (95% CI)	41.4 (31.4–53.5)	53.2 (48.9–57.8)
IRR overall	Referent	1.28 (0.94–1.76)
Adjusted for age and sex	Referent	1.47 (1.07–2.01)
Adjusted for age, sex, disease severity, comorbidity, extraarticular manifestations, steroid use, and smoking	Referent	1.03 (0.68, 1.57)

* 95% CI = 95% confidence interval (see Table 1 for other definitions).

Η θεραπεία με αντι-TNF
δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων σε σχέση με τα DMARD

British Society for Rheumatology Biologics Register

Δεν υπήρχαν διαφορές
μεταξύ των τριών αντι-TNF φαρμάκων
όσον αφορά τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων

Table 4. Rates of all serious infections, by drug*

	DMARD (n = 1,354)	Etanercept (n = 3,596)	Infliximab (n = 2,878)	Adalimumab (n = 1,190)
Person-years	1,352	4,075	4,618	1,175
No. of infections	56	209	255	61
Rate of infections/1,000 person-years (95% CI)	41.4 (31.4–53.5)	51.3 (44.7–58.5)	55.2 (48.8–62.2)	51.9 (39.9–66.2)
Adjusted IRR†	Referent	0.97 (0.63–1.50)	1.04 (0.68–1.61)	1.07 (0.67–1.72)

British Society for Rheumatology Biologics Register

Οι ασθενείς που ελάμβαναν αντι-TNF
είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων
δέρματος και μαλακών μορίων

Table 5. Rates of site-specific infections*

	DMARD		Anti-TNF		Adjusted IRR (95% CI)†
	No.	Incidence rate/ 1,000 person-years	No.	Incidence rate/ 1,000 person-years	
Lower respiratory tract	36	26.6 (18.7–36.7)	203	20.6 (17.9–23.6)	0.77 (0.46–1.31)
Skin and soft tissue	4	3.0 (0.8–7.6)	118	12.0 (9.9–14.3)	4.28 (1.06–17.17)
Bone and joint	4	3.0 (0.8–7.6)	68	6.9 (5.4–8.7)	1.12 (0.32–3.88)
Urinary tract	3	2.2 (0.5–6.5)	45	4.6 (3.3–6.1)	1.70 (0.32–9.03)

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Θεραπεία με αντι-TNF φάρμακα:

- Δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ασθενή με ενεργό λοίμωξη.
- Πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανισθεί σοβαρή λοίμωξη.
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις είναι σχετική αντένδειξη

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Φυματίωση

Ήδη από την είσοδό των αντι-TNF φαρμάκων στην αγορά
ήταν γνωστή ή ικανότητα τους
να αναζωπυρώσουν την λανθάνουσα TB

(γνωστός ο ρόλος του TNF- α στην άμυνα του οργανισμού εναντίον
του M. tuberculosis ειδικότερα στην δημιουργία κοκκιώματος)

Ασθενείς με Ρ.Α έχουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν φυματίωση,

**Ο κίνδυνος αυτός τετραπλασιάζεται
εάν λάβουν αγωγή με αντι-TNF φάρμακα.**

Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2008;20:138–44.
Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;4:757–90.

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Φυματίωση

Από τις περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί
**> 50% αφορούν εξω-πνευμονική νόσο και
25% διάσπαρτη νόσο (disseminated).**

Οι περισσότερες προέρχονται από την Ευρώπη και
αφορούν ασθενείς με γνωστό ιστορικό TB.

Εμφανίζονται μέσα στους
2-5 πρώτους μήνες θεραπείας με αντι-TNF φάρμακα

Risk of Tuberculosis in Tumor Necrosis Factor Antagonist-Treated Patients with Incomplete Prevention of Latent Infection

JUAN J. GÓMEZ-REINO,¹ LORETO CARMONA,² AND MIGUEL ÁNGEL DESCALZO,² FOR THE BIOBADASER GROUP

Objective. To evaluate the causes of tuberculosis (Tb) in patients treated with tumor necrosis factor (TNF) antagonists included in the Spanish Society of Rheumatology (Sociedad Española de Reumatología) after latent tuberculosis infection (LTBI).

Methods. Incidence rate of active tuberculosis (ATB) in patients entering BIOBADASER (BioBADASER, a cohort of patients with incomplete or complete prevention of latent infection). ATB rates in BIOBADASER were compared with rates in the EMECAR (Estudio de la prevalencia de artritis reumatoide en España) arthritis cohort. In addition, rates of compliance with TNF antagonist recommendations. In addition, rates of compliance with TNF antagonist recommendations. In addition, rates of compliance with TNF antagonist recommendations.

Results. Following March 2002, a total of 5,198 patients treated with a TNF antagonist were registered in BIOBADASER. Recommendations were fully followed in 15 patients (0.28%). When recommendations were not followed, the major failure in compliance with TNF antagonist recommendations was the major failure in compliance with TNF antagonist recommendations.

15 περιπτώσεις TBC καταγράφηκαν.
(172 ανά 100,000 ασθενείς/έτη 95% CI)

improve clinical practice.

KEY WORDS. Infliximab; Etanercept; Adalimumab; Tuberculosis; Compliance; Guidelines.

Ισπανικό Registry (BIOBADASER).

Συνολικά 5,198 ασθενείς

με ρευματικές παθήσεις

που λαμβάνουν θεραπεία με αντι- TNF

καταγράφηκαν

μετά τον Μάρτιο του 2002 και μέχρι τον
Ιανουάριο 2006

Οι κατευθυντήριες οδηγίες ακολουθήθηκαν
πλήρως σε 2,655 ασθενείς

Η πιθανότητα να αναπτύξει κανείς TBC

ήταν 7 φορές μεγαλύτερη
όταν δεν ακολουθήθηκαν οι
κατευθυντήριες οδηγίες
(IRR 7.09, 95% CI)

sis factor
Sociedad
erculosis

ulated in
mplete or
umatoid
with TNF
ab were

Recommendations were fully followed in 15 patients (0.28%). When recommendations were not followed, the major failure in compliance with TNF antagonist recommendations was the major failure in compliance with TNF antagonist recommendations.

Recommendations were fully followed in 15 patients (0.28%). When recommendations were not followed, the major failure in compliance with TNF antagonist recommendations was the major failure in compliance with TNF antagonist recommendations.

W. G. Dixon, K. Watson, M. Lunt, K. L. Hyrich, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, A. J. Silman, and D. P. M. Symmons, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register

defense in the skin and soft tissues beyond that in other tissues.

Data from the British Society of Rheumatology: Intracellular Bacterial Infection

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Patient Years (pyrs)	4075	4618	1175
Rate of Serious Infections* (95% CI)	51.2 (44.7-57.7)	55.2 (48.8-61.6)	51.9 (39.9-63.9)
Salmonella*			one
Legionella*			one
Mycobacterium fortuitum*			one
Mycobacterium tuberculosis*	0.49	1.52	0.85
Listeria*	0.25	0.22	0.85

Τα μονοκλωνικά αντισώματα φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τον μεμβρανικό TNFα και μεγαλύτερο κίνδυνο να προκαλέσουν TBC από το etanercept

* events/1000 p/yrs

Dixon et al, Arthritis & Rheumatism 2006; 54: 2368

***Αντι-TNF φάρμακα
και
Λεμφώματα***

Ο κίνδυνος λεμφώματος είναι ιδιαίτερα αυξημένος
σε εκείνη την ομάδα ασθενών με P.A, που έχουν πολύ σοβαρή νόσο.
Ο κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με την έντονη φλεγμονή και όχι με την λαμβανόμενη αγωγή.

Association of Chronic Inflammation, Not Its Treatment, With Increased Lymphoma Risk in Rheumatoid Arthritis

Eva Baecklund,¹ Anastasia Iliadou,² Johan Askling,² Anders Ekbom,³ Carin Backlin,⁴
Fredrik Granath,² Anca Irinel Catrina,² Richard Rosenquist,⁴ Nils Feltelius,⁵
Christer Sundström,⁴ and Lars Klareskog²

Είναι γνωστό ότι
οι ασθενείς με P.A έχουν
αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν λέμφωμα.

(from a population-based RA cohort of 74,651 RA patients), and 378 controls. Information on disease characteristics and treatment from onset of RA until lymphoma diagnosis was abstracted from medical records. Lymphoma specimens were reclassified and tested for Epstein-Barr virus (EBV). Relative risks (odds ratios [ORs]) for lymphomas (by subtype) associated with deciles of cumulative disease activity were assessed, as were ORs associated with drug treatments.

Results. The relative risks of lymphoma were only modestly elevated up to the seventh decile of cumulative disease activity. Thereafter, the relative risk increased

dramatically (OR ninth decile 9.4 [95% confidence interval 3.1–28.0], OR tenth decile 61.6 [95% confidence interval 21.0–181.0]). Most lymphomas (48%) were of the diffuse large B cell type, but other lymphoma subtypes also displayed an association with cumulative disease activity. Standard nonbiologic treatments did not increase lymphoma risk. EBV was present in 12% of lymphomas.

Conclusion. Risk of lymphoma is substantially increased in a subset of patients with RA, those with very severe disease. High inflammatory activity, rather than its treatment, is a major risk determinant.

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with an increased occurrence of lymphomas (1–5), amounting to an average doubling of the lymphoma risk (2–5). There are, however, indications of marked variations in risk between patients (1,6,7). In a pilot study of 41 Swedish patients with RA-associated lymphoma occurring between 1965 and 1984, we observed an association between high disease activity and lymphoma risk (6).

Αντι-TNF φάρμακα και λέμφωμα

Δεν είναι σαφές εάν τα αντι- TNF φάρμακα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος.

Μόνο λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης των λεμφωμάτων μεταξύ των ασθενών με Ρ.Α που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-TNF και αυτών που δεν λαμβάνουν.

Geborek P, Baldstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphoma. Ann Rheum Dis 2005;64:699-703.

89.710 ασθενείς/έτη

19.591 ασθενείς με Ρ.Α

Έκθεση σε αντι-TNF: 10.815 ασθενείς

95 λεμφώματα ανευρέθηκαν συνολικά

**Δεν βρέθηκε αυξημένη επίπτωση
λεμφωμάτων σε ασθενείς με αντι-TNF**

The Effect of Methotrexate and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy on the Risk of Lymphoma in Rheumatoid Arthritis in 19,562 Patients During 89,710 Person-Years of Observation

Frederick Wolfe¹ and Kaleb Michaud²

Objective. To ascertain the relationship between anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy, methotrexate (MTX), and the risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis (RA). This report updates our previous report during 29,314 person-years of followup.

Methods. Participants in the National Data Bank for Rheumatic Diseases (NDB) longitudinal study of long-term outcomes of RA completed semiannual questionnaires from 1998 through 2005, during 89,710 person-years of followup. Lymphoma reports were vali-

MTX therapy compared with patients who received MTX treatment alone was 1.1 (95% CI 0.6–2.0 [$P = 0.710$]). Infliximab and etanercept considered individually also were not associated with a risk of lymphoma.

Conclusion. In a study of lymphoma in 19,591 RA patients over 89,710 person-years of followup, which included exposure to anti-TNF therapy in 10,815 patients, we did not observe evidence for an increase in the incidence of lymphoma among patients who received anti-TNF therapy.

Αντι-TNF φάρμακα και λέμφωμα

**Οι αντι-TNF παράγοντες αντενδείκνυνται
σε ασθενείς με
διάγνωση ή θεραπεία
λεμφοϋπερπλαστικής νόσου.**

***Αντι-TNF φάρμακα
και
κακοήθειες***

Αντι-TNF φάρμακα και κακοήθειες

Ο TNF έχει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ανοσία

που είναι απαραίτητη

για την επαγρύπνηση και έγκαιρη καταστροφή των κακοήθων κυττάρων.

Ο πιθανός ρόλος των αντι- TNF φαρμάκων στην ανάπτυξη συμπαγών όγκων δεν είναι επαρκώς γνωστός.

Αντι-TNF φάρμακα και κακοήθειες

**Τα αποτελέσματα
των περισσότερων μελετών και των Registry
είναι καθησυχαστικά.**

**Η συχνότητα συμπαγών όγκων
σε ασθενείς σε θεραπεία με αντι- TNF
είναι συγκρίσιμη με εκείνη
του γενικού πληθυσμού.**

Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες

The safety of anti-Tumor Necrosis Factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analyses of serious adverse events

John Paul Leombruno, Thomas R. Einarson and Edward C Keystone

Ann Rheum Dis published online 27 Aug 2008;

Η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση με αναζήτηση στην βιβλιογραφία όλων των RCTs

που αναφέρονταν στην χρήση αντι-TNFs στην Ρ.Α μέχρι τον Δεκέμβριο του 2007.

**18 RCTs με 8.808 ασθενείς με Ρ.Α
(θεραπεία > 0.8 χρόνια κατά μέσο όρο)**

**Αναζητήθηκαν δεδομένα
ασφάλειας και παράγοντες κινδύνου.**

**Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για
λέμφωμα, καρκίνους δέρματος,
μελάνωμα και μη δερματικούς καρκίνους
σε ασθενείς που ελάμβαναν τις συνιστάμενες δόσεις
αντι-TNF**

Adverse Event	Biologic	Studies	N	Pt Years	Meta-analysis (Odds Ratio)	Exposure Adjusted Meta-analysis (Risk Ratio)	Simple Exposure Adjusted Pooled (Risk Ratio)
Death	Adalimumab	6	2660	2406	2.04 (0.64-6.51)	1.95 (0.61-6.21)	2.86 (0.71-11.52)
	Etanercept	6	2404	2164	2.34 (0.67-8.12)	2.22 (0.66-7.46)	2.16 (0.53-8.85)
	Infliximab	5	1707	1164	0.62 (0.21-1.79)	0.48 (0.17-1.40)	0.36 (0.12-1.06)
	Anti-TNFs	17	6771	5734	1.39 (0.74-2.62)	1.23 (0.66-2.29)	1.13 (0.57-2.27)
Serious Adverse Events	Adalimumab	4	1912	1814	1.12 (0.86-1.45)H	0.75 (0.40-1.44)H	1.05 (0.84-1.3)
	Etanercept	5	1827	980	1.04 (0.73-1.47)	0.96 (0.71-1.29)	0.85 (0.62-1.18)
	Infliximab	4	1664	1164	1.17 (0.86-1.59)	0.98 (0.76-1.26)	1.03 (0.80-1.33)
	Anti-TNFs	13	5403	3948	1.11 (0.94-1.32)	0.94 (0.77-1.15)H	1.00 (0.87-1.16)
Serious Infections	Adalimumab	6	2660	2406	1.53 (0.83-2.81)	1.47 (0.79-2.71)	1.41 (0.77-2.59)
	Etanercept	5	1984	2072	0.89 (0.56-1.42)	0.81 (0.52-1.27)	0.86 (0.56-1.31)
	Infliximab	5	1707	1164	1.46 (0.86-2.47)	1.19 (0.73-1.94)	1.18 (0.74-1.90)
	Anti-TNFs	16	6351	5642	1.21 (0.89-1.63)	1.07 (0.81-1.43)	1.08 (0.81-1.43)
Lymphomas	Adalimumab	6	2660	2406	1.07 (0.28-4.09)	1.06 (0.29-3.97)	1.04 (0.14-7.95)
	Etanercept	6	2407	1850	1.42 (0.27-7.61)	1.43 (0.27-7.70)	3.86 (0.24-62.21)
	Infliximab	5	1707	1164	1.42 (0.27-7.62)	1.43 (0.28-7.29)	2.50 (0.16-39.47)
	Anti-TNFs	17	6756	5419	1.26 (0.52-3.06)	1.26 (0.53-3.01)	2.41 (0.37-15.59)
Non-Cutaneous Cancers and Melanomas	Adalimumab	6	2660	2406	1.37 (0.49-3.89)	1.34 (0.47-3.82)	1.74 (0.52-5.85)
	Etanercept	6	2405	1827	1.11 (0.42-2.96)	0.95 (0.34-2.65)	0.86 (0.34-2.22)
	Infliximab	5	1707	1164	1.70 (0.39-7.32)	1.63 (0.37-7.07)	3.48 (0.56-21.7)
	Anti-TNFs	17	6772	5397	1.31 (0.69-2.48)	1.21 (0.63-2.32)	1.40 (0.69-2.83)
Non-Melanoma Skin Cancers	Adalimumab	6	2453	2406	1.37 (0.49-3.89)	0.66 (0.15-2.92)	0.52 (0.05-4.99)
	Etanercept	5	1981	1465	1.03 (0.38-2.77)	2.02 (0.43-9.31)	2.42 (0.39-15.06)
	Infliximab	4	982	867	1.70 (0.39-7.32)	0.61 (0.11-3.42)	0.34 (0.03-4.14)
	Anti-TNFs	15	5416	4738	1.27 (0.67-2.42)	1.01 (0.42-2.44)	1.41 (0.41-4.91)

Αντι-TNF φάρμακα και κακοήθειες

Ασθενείς που αρχίζουν ή λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα ελέγχονται για νεοπλασία σύμφωνα με τις οδηγίες για το φύλο και την ηλικία που ισχύουν και στον γενικό πληθυσμό.

Τα αντι-TNF φάρμακα αντενδείκνυνται σε ασθενείς με διάγνωση ή θεραπεία νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου την τελευταία πενταετία (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος).

Η θεραπεία με αντι-TNF πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης νεοπλασίας (πρώτη εκδήλωση ή υποτροπή)

Αντι-TNF φάρμακα

Συμπεράσματα

- Είναι αποτελεσματικά στην θεραπεία της Ρ.Α, κύρια σε συνδυασμό με DMARDs
- Είναι ικανά να αναχαιτίζουν την α/α εξέλιξη
- Είναι καλά ανεκτά και αρκετά ασφαλή

ANAKINRA

Anakinra- Kineret

**Ανασυνδυασμένη μορφή του ανθρώπινου ανταγωνιστή
του υποδοχέα της IL-1**

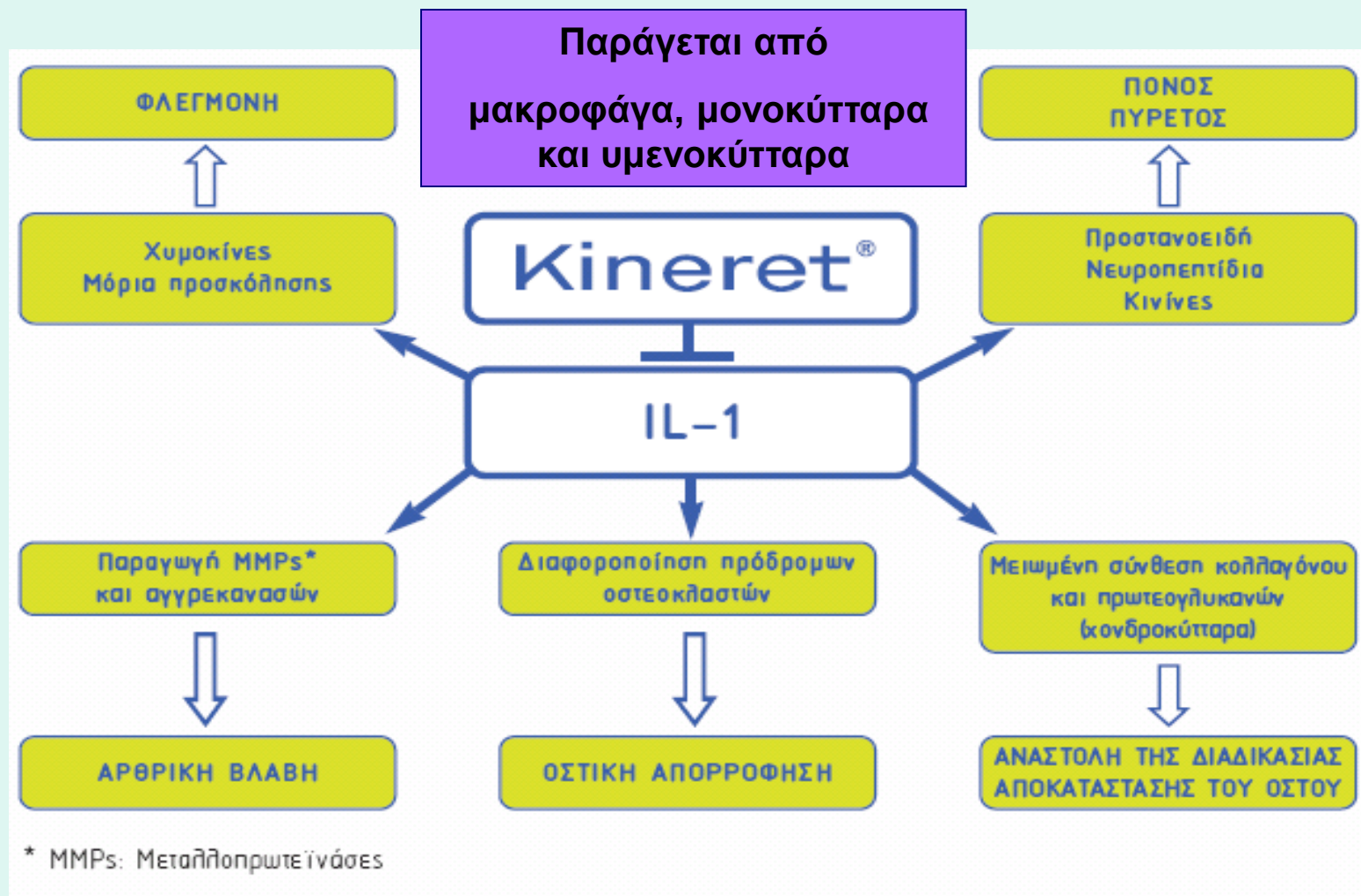
Παράγεται με τεχνολογία DNA, σε σύστημα έκφρασης του Escherichia coli

– 153 αμινοξέα

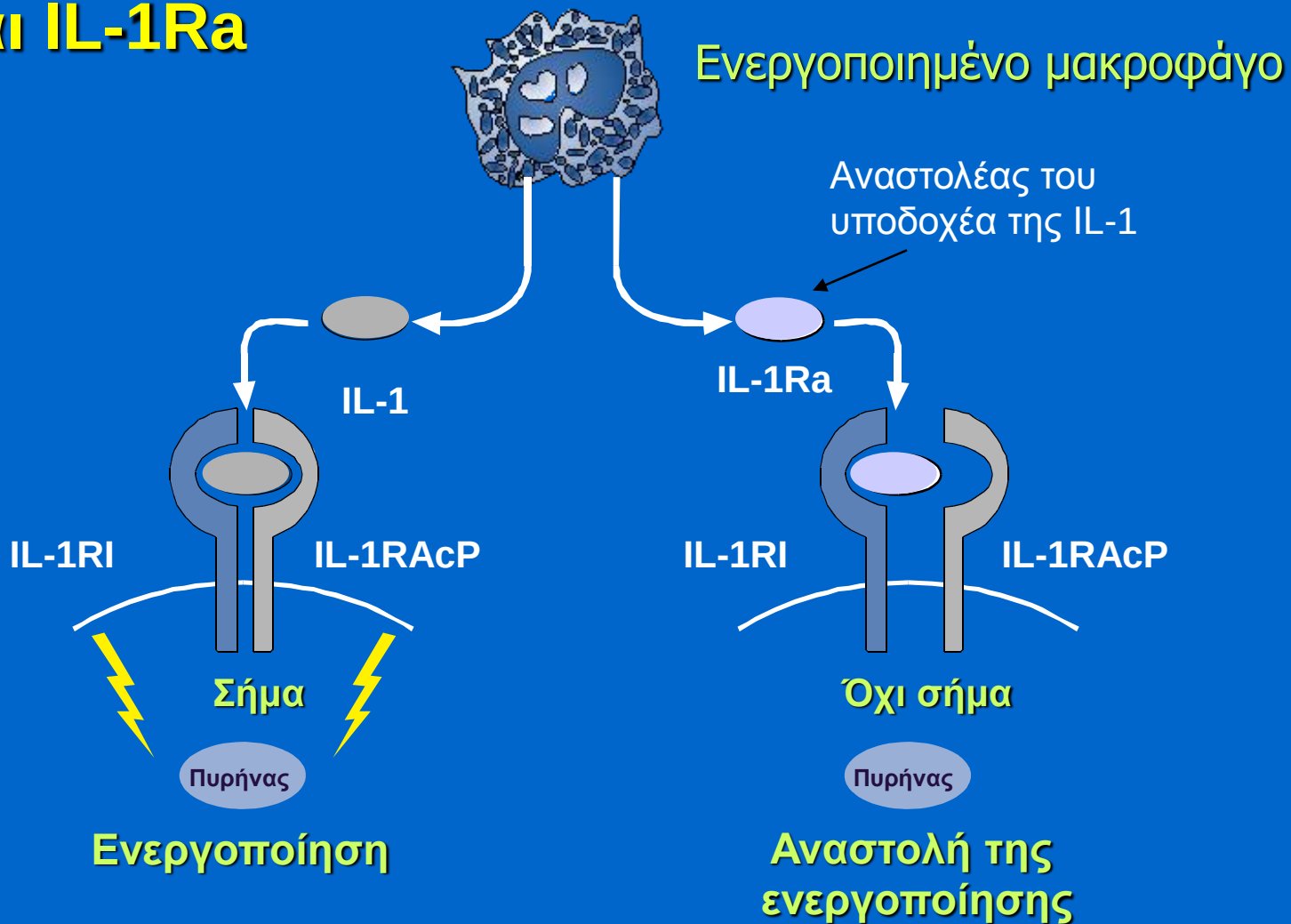
– 17.3 kDa

**Πανομοιότυπο με τον ενδογενή IL-1Ra, εκτός από την προσθήκη μιας
μεθειονίνης στο αμινο – τελικό άκρο.**

Η IL-1 στην καταστροφική πορεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ)



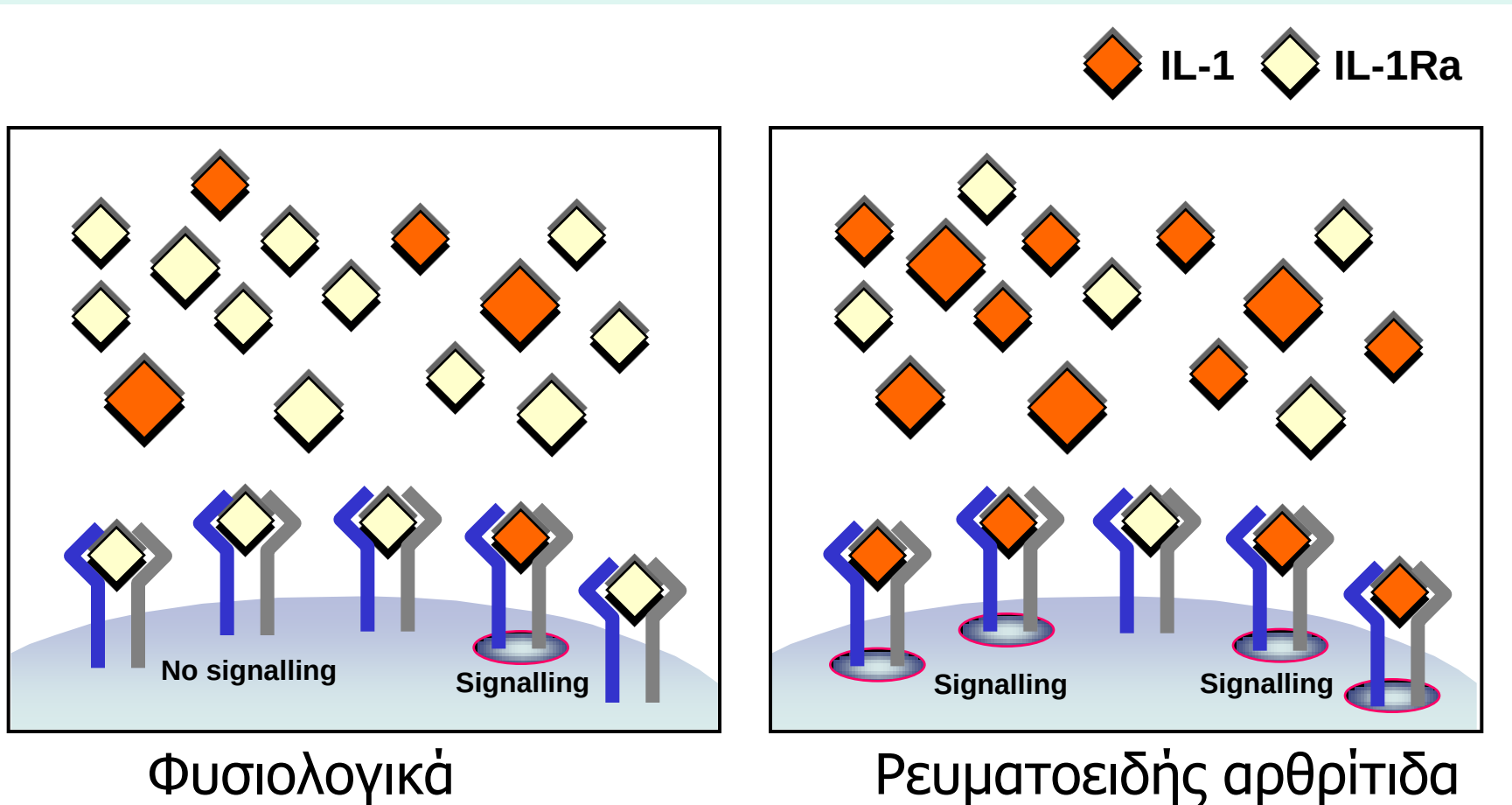
IL-1 και IL-1Ra



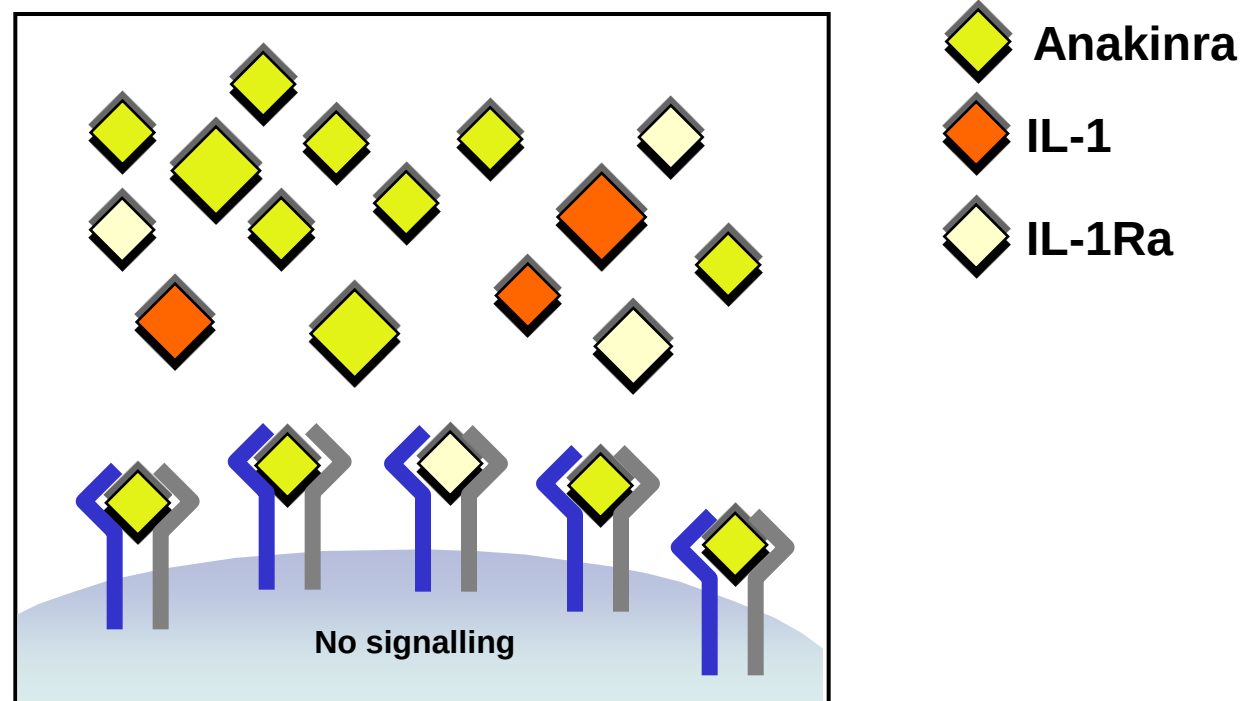
IL-1Ra = interleukin-1 receptor antagonist
IL-1RI = IL-1 receptor type I
IL-1RAcP = IL-1 receptor accessory protein

Bresnihan B. BioDrugs. 2001;18:87-97;
Dinarello C. Blood. 1996;87:2095-2147.

Διαταραχή ισορροπίας μεταξύ IL-1 και IL-1Ra: Οι τιμές του ενδογενούς IL-1Ra δεν επαρκούν για την εξουδετέρωση της δράσης της IL-1



Η θεραπεία με Anakinra αναστέλλει τη δράση της IL-1 στη RA



Anakinra

**Χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ενεργού P.A
μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX
μετά την αποτυχία ενός τουλάχιστον DMARD.
σε δόση 100 mgr/ημερ σε Υ.Δ ένεση**

Δεν υπάρχουν μελέτες για την χορήγησή του σαν πρώτο
DMARD στην P.A

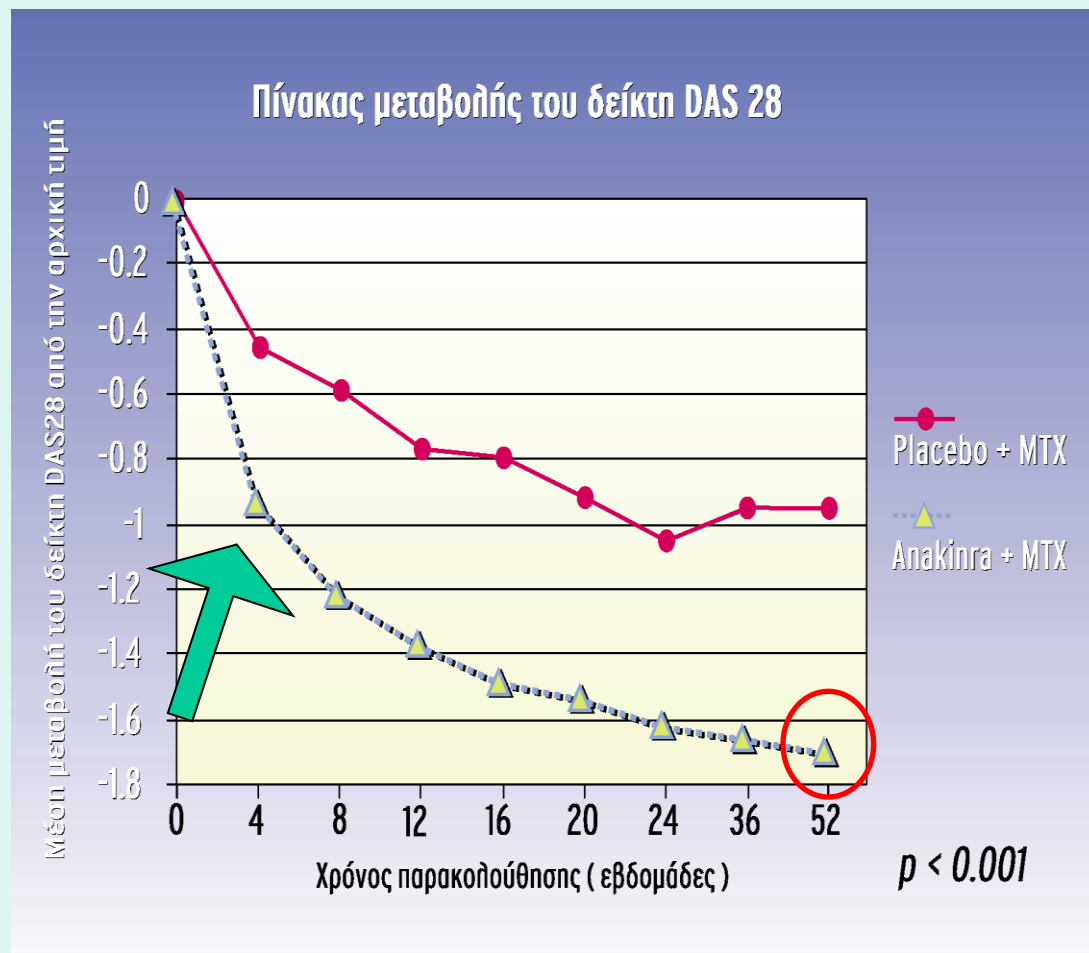
Φαίνεται να έχει σημαντική αποτελεσματικότητα
στα περιοδικά σύνδρομα σχετιζόμενα με κρουοπυρίνη ,
στην νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και
στην νόσο Still ενηλίκων.

Anakinra

Προκαλεί σημαντική βελτίωση
στα σημεία, συμπτώματα
και
εργαστηριακά ευρήματα της νόσου
μέσα σε 16 βδομάδες.

Επιβραδύνει τον ρυθμό της α/α εξέλιξης

Σημαντική ύφεση της δραστηριότητας της ΡΑ



Μεγάλη, πολυκεντρική
τυχαιοποιημένη
διπλή -τυφλή, ελεγχόμενη με placebo
μελέτη

Το Anakinra μαζί με MTX
οδηγεί σε σημαντικές
βελτιώσεις στη μέση μεταβολή
του δείκτη DAS28
από την αρχική τιμή

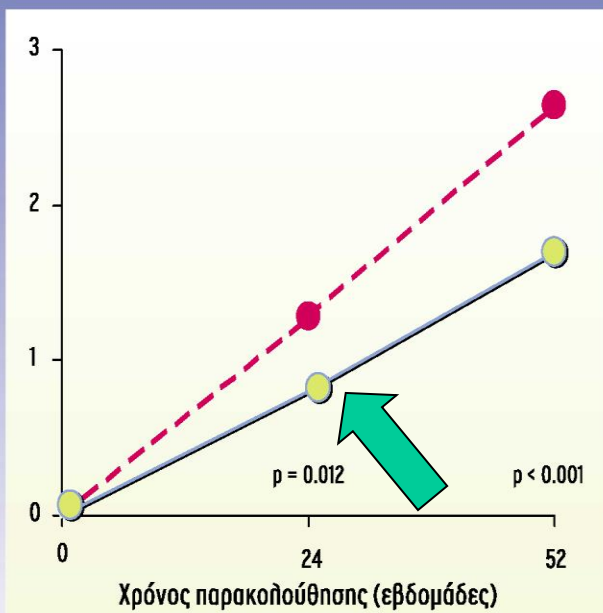
Η βελτίωση του δείκτη DAS28
εκδηλώνεται
από τον πρώτο μήνα

και συνεχίζεται σε όλη τη
διάρκεια της θεραπείας

Σημαντική αναστολή της εξέλιξης της αρθρικής βλάβης από τον 6^ο μήνα θεραπείας

Ακτινογραφική Αξιολόγηση

Μέση μεταβολή του τροποποιημένου συνολικού δείκτη Sharp από την αρχική τιμή



Placebo + MTX

Anakinra + MTX

$p < 0.001$

– 36% μικρότερη μέση μεταβολή του συνολικού τροποποιημένου δείκτη Sharp στους ασθενείς που λαμβάνουν Anakinra συγκριτικά με εκείνους που λαμβάνουν μόνο MTX

LAVORO ORIGINALE

**Anakinra, antagonista umano ricombinante
del recettore dell'IL-1, nella pratica clinica.
Outcome in 60 pazienti con artrite reumatoide severa**
*Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice.
Outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis*

C. Botsios, P. Sfriso, A. Furlan, P. Ostuni, M. Biscaro, U. Fiocco, S. Todesco, L. Punzi

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università Azienda Ospedaliera di Padova

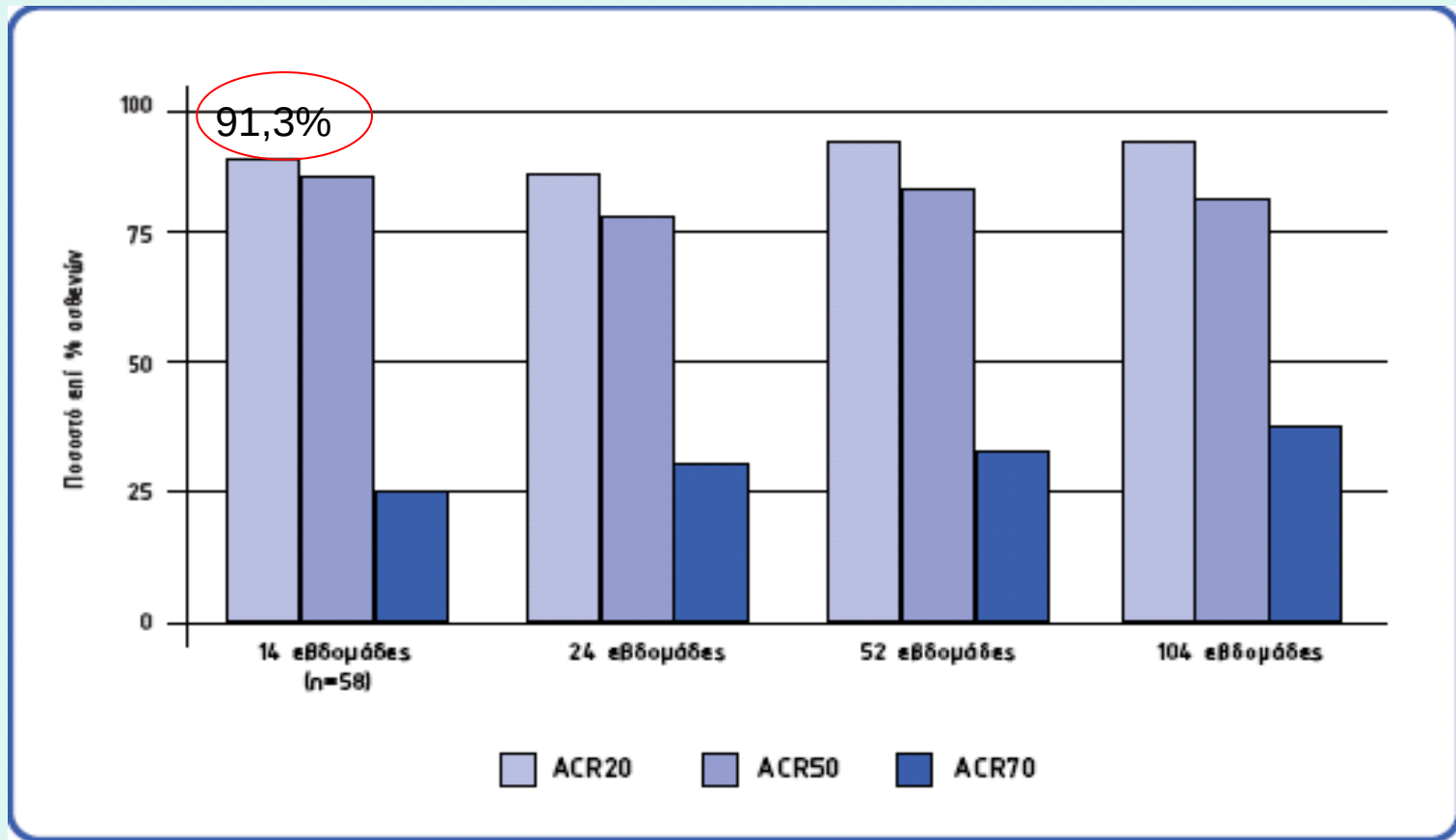
60 ασθενείς με ενεργό P.A (DAS28>3,2)
και
ανεπαρκή ανταπόκριση στις συμβατικές
θεραπείες
(Μάρτιο 2003-Ιανουάριο 2006).

16 ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως
θεραπεία με αντι-TNF φάρμακα.

**Το 55% των ασθενών,
παρουσίαζε διάφορες
συν-νοσηρότητες**
Υπέρταση-33
Σ.Δ-3
Ηπατίτιδα Β-2
και ηπατίτιδα C-2.

Ανακίνηση σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδα Αποτελεσματικότητα σε διάστημα 2 ετών

Ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70 σε διάστημα 2 ετών



Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study

G. Karanikolas¹, D. Charalambopoulos¹, G. Vaiopoulos², A. Andrianakos³, A. Rapti⁴, D. Karras⁵, E. Kaskani⁶ and P. P. Sfikakis¹

Objective. To assess the efficacy and safety of adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis (RA) receiving monotherapy with non-biological DMARDs.

Methods. A 48-week comparative, prospective study was conducted in 128 patients receiving MTX ($n=48$), or LEF ($n=42$), or CSA ($n=38$) monotherapy.

Results. At 24 and 48 weeks the patient percentage of patients achieving ACR50, while 15 and 23% met ACR70. Significant improvement in CRP and haemoglobin from baseline was observed at 24 weeks (-1.90 ; $P<0.0001$), as well as at study end (-2.1 ; $P<0.0001$). Response in terms of pain and DAS28 in patients treated with anakinra was significantly better than in patients receiving MTX, LEF or CSA monotherapy. Side effect profile was similar, with no serious adverse events reported. Anakinra was well tolerated, with no opportunistic infections or new safety concerns.

Conclusion. Considering the limitations of anakinra as a monotherapy, it may be a useful option for many RA patients with inadequate response to non-biological DMARDs in clinical practice.

KEY WORDS: Rheumatoid arthritis, Anakinra, Methotrexate, Leflunomide, Cyclosporin-A combination therapy.

Συγκριτική προοπτική μελέτη

48 εβδομάδων

σε 128 ασθενείς με ενεργό P.A

(DAS 28 6,81)

παρά την θεραπεία με

MTX ή LEF ή CSA

στους οποίους προστέθηκε ANK.

response to

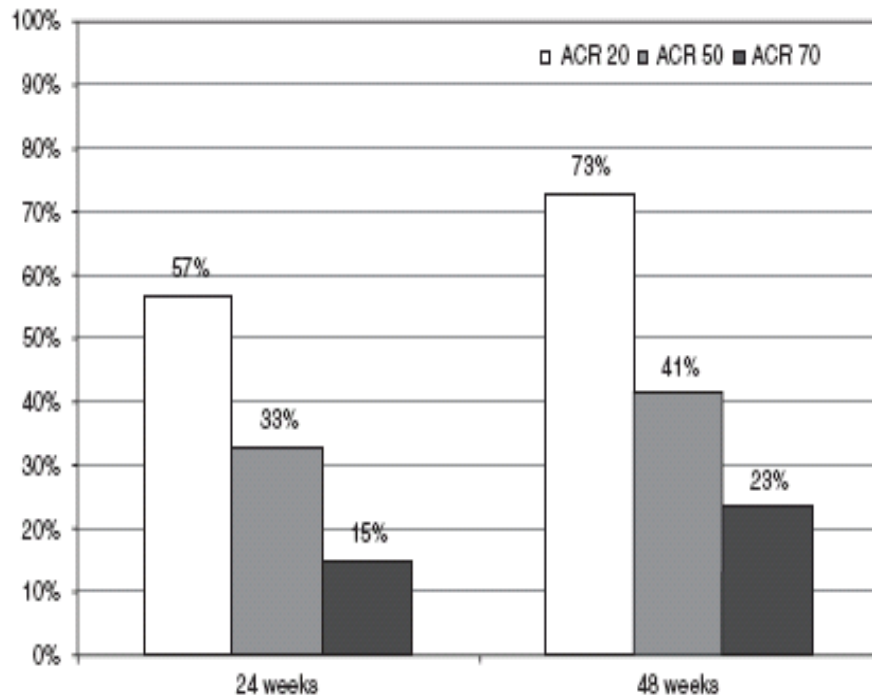
[6.81], despite
cream topical

and 41% met
global disease
5% CI – 1.46,
cantly weaker
was injection-
of them due to

ted treatment

Σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΡΑ επιτυγχάνει τις ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70, μετά από 1 έτος θεραπείας με Anakinra

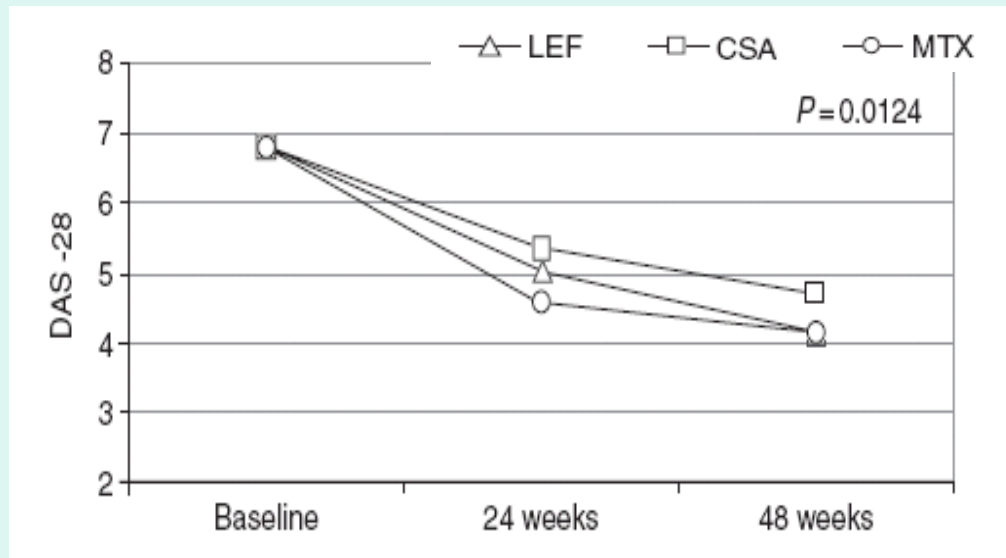
Ποσοστά (%) ACR ανταποκρίσεων στους 6 μήνες και το 1 έτος συνδυαστικής θεραπείας με Anakinra σε 128 ασθενείς με ΡΑ



- **Στους 6 μήνες:** 57%, 33% και 15% των ασθενών πέτυχε τις ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70 αντίστοιχα
- **Στο 1 έτος:** 73%, 41% και 23% των ασθενών πέτυχε τις ανταποκρίσεις ACR20, ACR50 και ACR70 αντίστοιχα

Το Anakinra σε συνδυασμό με DMARDs οδηγεί σε σημαντική ύφεση της δραστηριότητας της ΡΑ

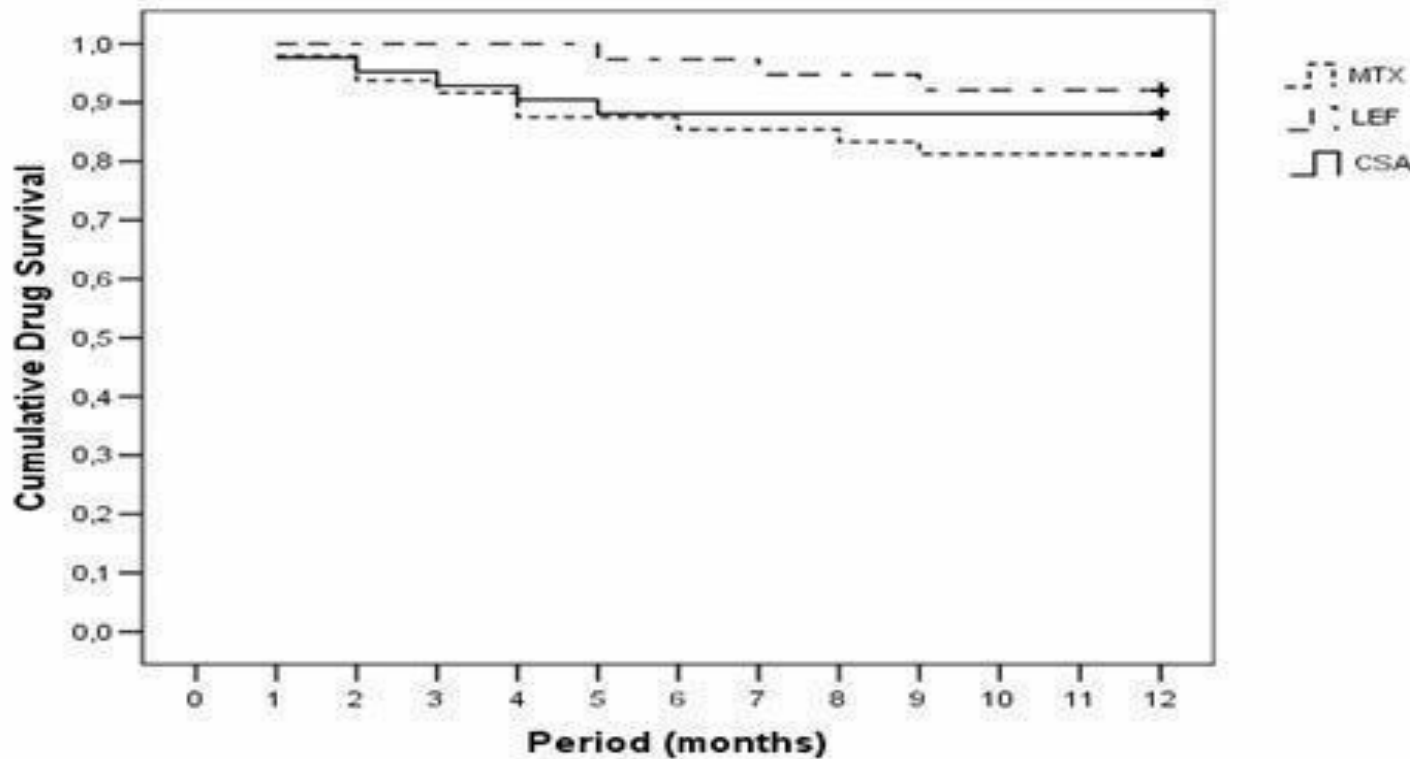
Βελτίωση του δείκτη DAS28 σε διάστημα 1 έτους στις 3 ομάδες θεραπείας του Kineret® (MTX, LEF, CSA)



- Στους 6 μήνες: μείωση του δείκτη DAS28 (-1.68, $p < 0.0001$)
- Στο 1 έτος: μείωση του δείκτη DAS28 (-2.24, $p < 0.0001$)
- DAS28 < 3.2 (όριο χαμηλής δραστηριότητας της νόσου): 27 ασθενείς (21%)
- **DAS28 < 2.6 (κλινική ύφεση): 18 ασθενείς (14%)**

Βέλτιστη συμμόρφωση στη θεραπεία με Anakinra, και ελαχιστοποίηση των drop-outs

Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis for the anakinra combinations



Δεν υπάρχουν head to head μελέτες σύγκρισης
με τα αντι-TNF φάρμακα.

**Το *Anakinra* θεωρείται
λιγότερο αποτελεσματικό από τα αντι-TNF**

.

Μελέτες με χορήγηση *Anakinra*
σε ασθενείς με Ρ.Α και αποτυχία σε αντι- TNF,
έδειξαν διαφορετικού τύπου απαντήσεις.

ΑΝΑΚΙΝΡΑ

Ασφάλεια

Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist (r-metHuIL-1ra), in Patients With Rheumatoid Arthritis

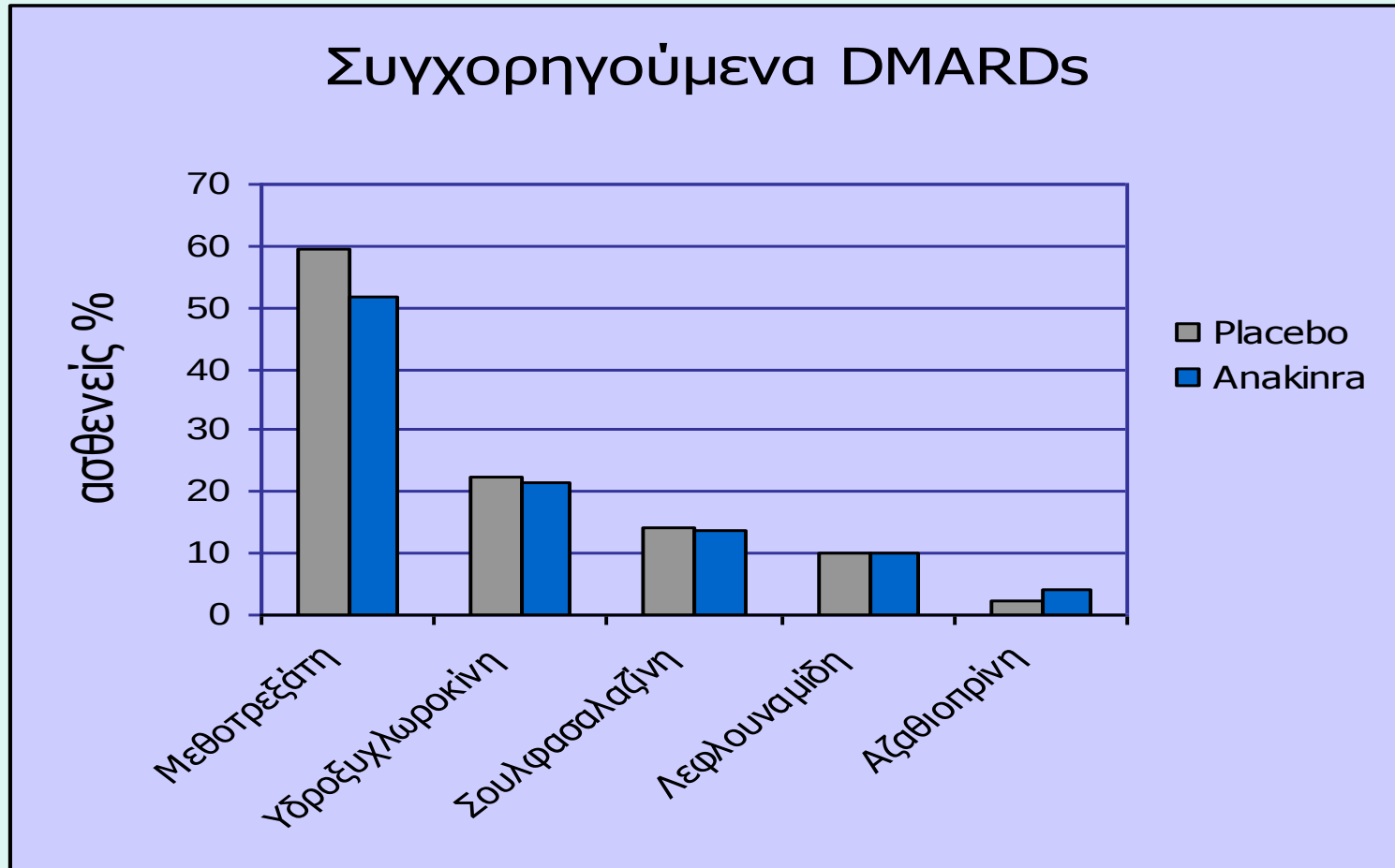
A Large, International, Multicenter, Placebo-Controlled Trial

Roy M. Fleischmann,¹ Joy Schechtman,² Ralph Bennett,³ Malcolm L. Handel,⁴
Gerd-Rudiger Burmester,⁵ John Tesser,⁶ Dennis Modafferi,⁷ Jennifer Poulakos,⁷
and Gordon Sun,⁷ for the 990757 Study Group

**Η πρώτη, μεγάλη πολυκεντρική
(9 χώρες)
Τυχαιοποιημένη
ελεγχόμενη με placebo,
προοπτική μελέτη
σχετικά με την ασφάλεια του Anakinra**

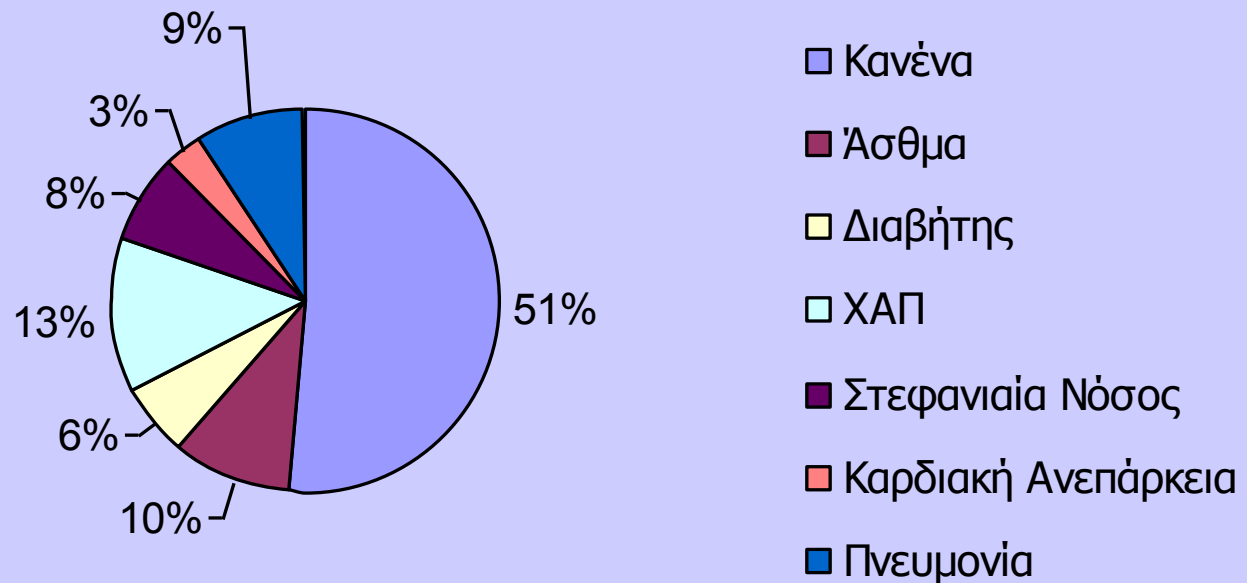
**Σε 1400 ασθενείς με ΡΑ με
ευρύ φάσμα ως προς την
δραστηριότητα της νόσου
Με άλλα συνυπάρχοντα
νοσήματα
Με ταυτόχρονη χορήγηση
άλλων DMARDs
**Αντικατοπτρίζει την
καθημερινή κλινική πράξη****

Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα λαμβάνόμενα κατά την έναρξη της μελέτης



Συνυπάρχοντα νοσήματα

Ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα, που έλαβαν Anakinra (%)



Επέκταση της Safety study σε διάστημα 3 ετών

Αρχική φάση - 6 μήνες
Τυχαιοποιημένη - διπλά
τυφλή

2η φάση (ανοιχτή)
επέκταση της αρχικής - 30 μήνες

Ασθενείς σε Anakinra
N=1116

Συνέχιση της θεραπείας
με Anakinra
N=1116

Ασθενείς σε placebo
N=230

Αλλαγή σε Anakinra
N=230

1346 ασθενείς σε Anakinra

Το Anakinra παρουσιάζει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το εικονικό φάρμακο

Συνολικά οι συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ, ήταν παρόμοια για κάθε έτος θεραπείας με Anakinra και επίσης παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου στο πρώτο εξάμηνο της μελέτης.

Η πιο συχνή παρενέργεια ήταν η τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης

Αθροιστική συχνότη

	Αριθμός συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη (Ε)			
Συμβάν				
Σοβαρές ΑΕ	22.3	26.5	27.7	27.1
Σοβαρές Λοιμώξεις	1.6	5.2	5.5	5.4
Θάνατοι	0.8	0.6	0.6	0.7

Το Anakinra παρουσιάζει παρόμοιο προφίλ ασφαλείας με το εικονικό φάρμακο

Αθροιστική συχνότητα εμφάνισης Α

Συμβάν	Εικονικό φάρμακο 6 μήνες (E=120.9)	(E=120.9)		
Αριθμός συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη (E)				
Σοβαρές ΑΕ	22.3	26.5	27.7	27.1
Σοβαρές Λοιμώξεις	1.6	5.2	5.5	5.4
Θάνατοι	0.8	0.6	0.6	0.7

Η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης θεραπείας με Anakinra ήταν ελαφρώς υψηλότερη στην ομάδα του Anakinra
(5.37 συμβάντα/100 ασθενείς-έτη)

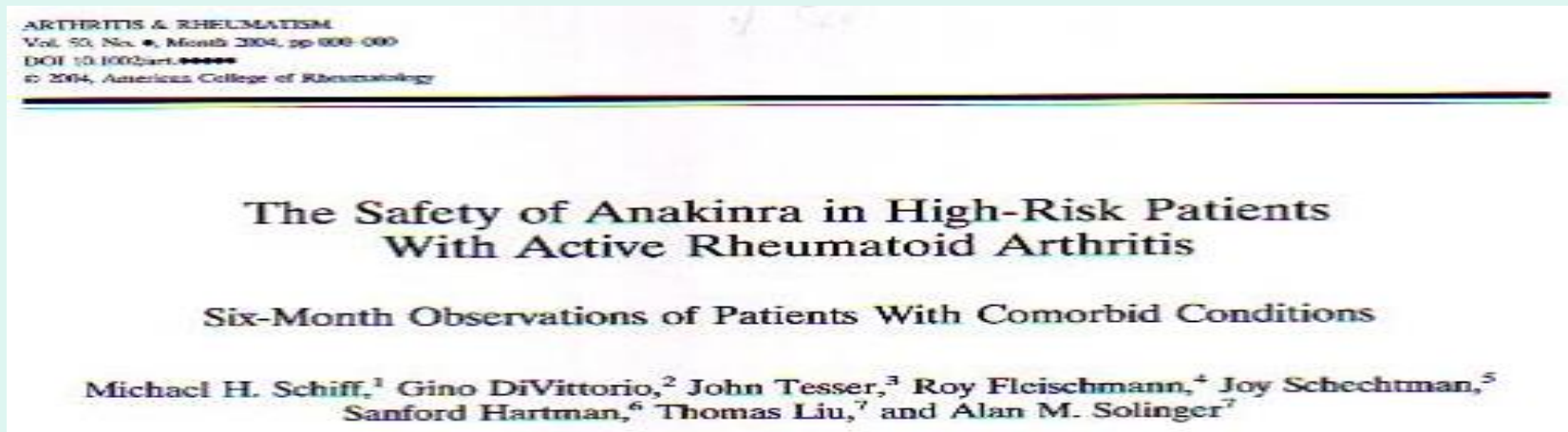
Εάν ο ασθενής δεν ελάμβανε κορτικοειδή η συχνότητα αυτή ήταν χαμηλότερη
2,87συμβάντα/100 ασθενείς- έτη

Ασφάλεια μετά από 3 έτη συνεχούς χορήγησης Anakinra

Δεν αναφέρθηκε
καμία περίπτωση επανενεργοποίησης φυματίωσης και
κανένα περιστατικό άλλης ευκαιριακής λοίμωξης.

Η επίπτωση εμφάνισης κακοηθειών
στους ασθενείς που έλαβαν Anakinra
ήταν παρόμοια με την αναμενόμενη για το γενικό
πληθυσμό με RA

Μετα-ανάλυση της Safety Study που αφορά τον υποπληθυσμό ασθενών με P.A και συνυπάρχοντα νοσήματα (υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση παρενεργειών)



- Τα ποσοστά εμφάνισης ΑΕ ή σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, είναι παρόμοια με αυτά που αφορούν το συνολικό πληθυσμό της μελέτης
- Το υψηλό προφίλ ασφάλειας του Anakinra συνεχίζει να υφίσταται ακόμα και για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου

ANAKINRA Ασφάλεια: Συμπεράσματα

**Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων
είναι ελαφρώς υψηλότερη στο Anakinra
από εκείνη που παρατηρείται
σε ασθενείς με P.A που λαμβάνουν κλασικά DMARD**

Δεν φαίνεται να υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης
με αυξημένη εμφάνιση φυματίωσης.

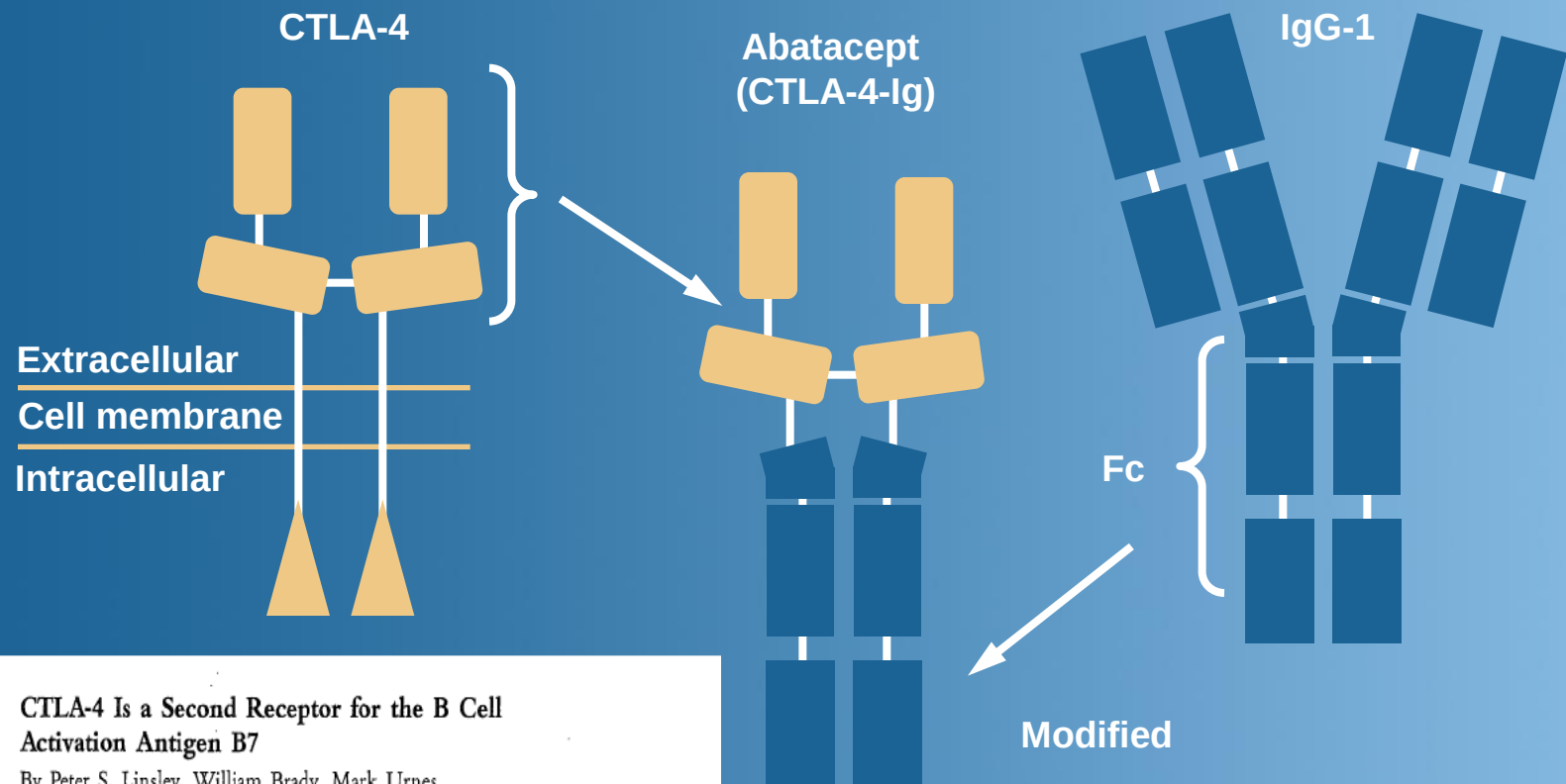
**Η χρήση του μαζί με αντι- TNF αντενδείκνυται
διότι ενώ δεν βελτιώνει την κλινική απάντηση,
αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων .**

ANAKINRA

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς
με μη ανταπόκριση σε αντι-TNF φάρμακα
ιδιαίτερα σε αυτούς τους ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα
(υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση παρενεργειών).

Abatacept

Abatacept είναι ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη σύντηξης αποτελούμενη από CTLA-4 και τροποποιημένο Fc τμήμα της IgG-1



CTLA-4 Is a Second Receptor for the B Cell Activation Antigen B7

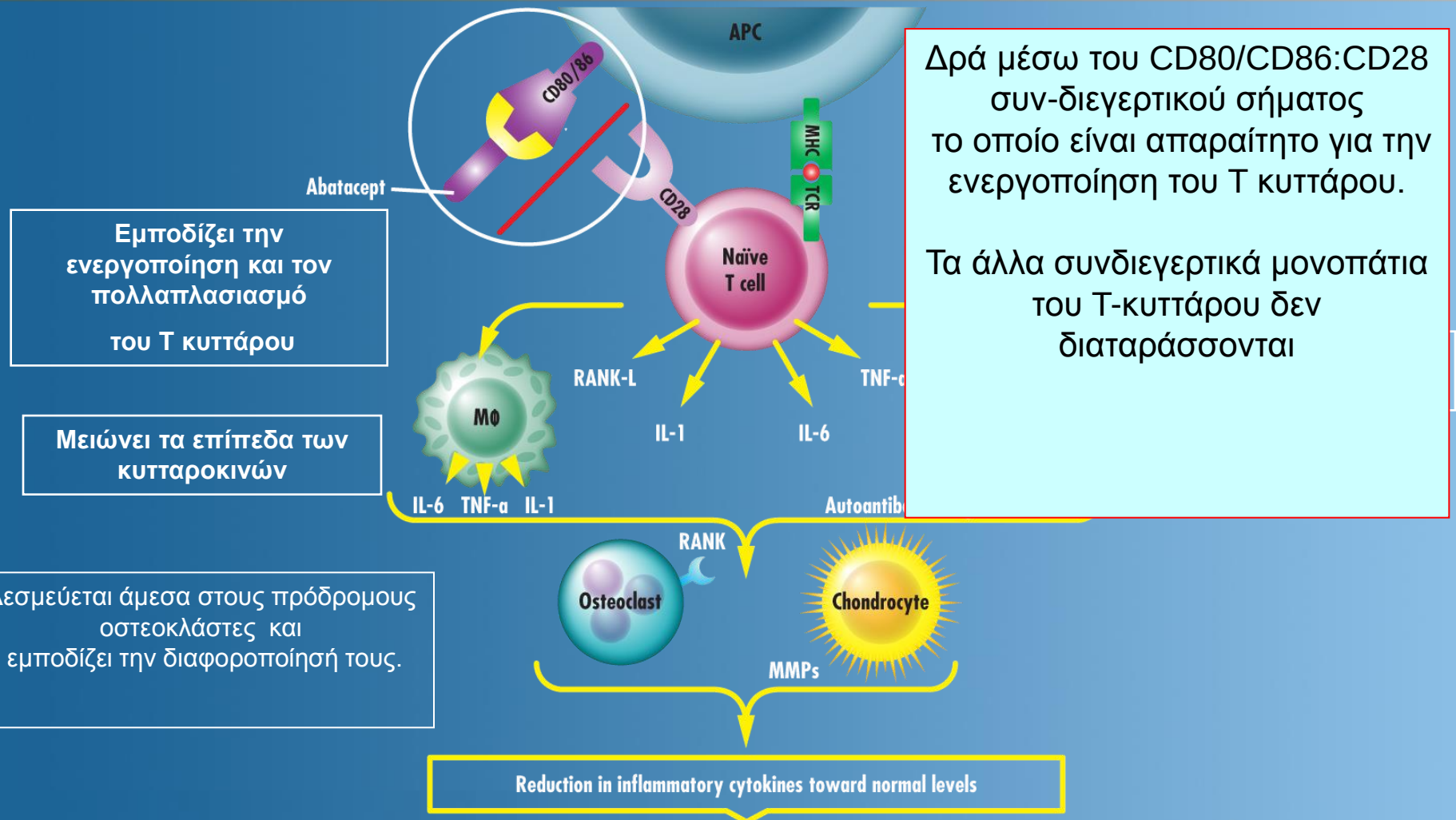
By Peter S. Linsley, William Brady, Mark Urnes,
Laura S. Grosmaire, Nitin K. Damle, and Jeffrey A. Ledbetter

From the Oncogen Division, Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Seattle,
Washington 98121

J. Exp. Med. © The Rockefeller University Press
Volume 174 September 1991 561-569

First description of *in vitro* activity
in immunological assays

Abatacept: Ανήκει σε μια καινούργια κατηγορία φαρμάκων γνωστών ως «ρυθμιστικά της συνδιέγερσης»



Abatacept ενδείξεις

Abatacept, σε συνδυασμό με MTX,
ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς
με μέτρια ως βαρεία ενεργό P.A
οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απάντηση ή μη ανοχή
στην θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα
συμπεριλαμβανομένου και τουλάχιστον ενός αντι- TNF
παράγοντα.(Δεκέμβριος του 2005)

Χορηγείται σε δόση περίπου 10mg/kg Ε.Φ την 0,2,4 εβδομάδα
και μετά ανά μήνα.

**Δεν επιτρέπεται η χορήγησή του Abatacept, μαζί με
αντι- TNF ή anakinra.**

Abatacept ενδείξεις

Με την θεραπεία συνδυασμού με abatacept και MTX έχει
δειχθεί

- Σημαντική μείωση της δραστηριότητας της νόσου
 - Βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και
- Μείωση της εξέλιξης της αρθρικής καταστροφής.

AIM Trial Διπλή-τυφλή και ανοικτή μακρά περίοδος (LTE): Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate*

Annals of Internal Medicine

ARTICLE

Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis

A Randomized Trial

Joel M. Kremer, MD; Harry K. Genant, MD; Larry W. Moreland, MD; Jacek Szechinski, MD; Tracy Li, PhD; Zhiyu Ge, PhD; Jean-Claude

Background: The selective co-stimulation modulator abatacept demonstrated efficacy for treating rheumatoid arthritis in early clinical studies.

Objective: To evaluate the effects of abatacept in patients with persistent, active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment.

Design: Controlled, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Setting: 10 clinical sites in the United States and Europe.

Patients: 100 patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment.

Οι ασθενείς είχαν:
ΜΔΝ= 9 χρόνια,
Υψηλή δραστηριότητα νόσου
DAS28>6,8
ΚΑΙ
79%-82% θετικό P.Π

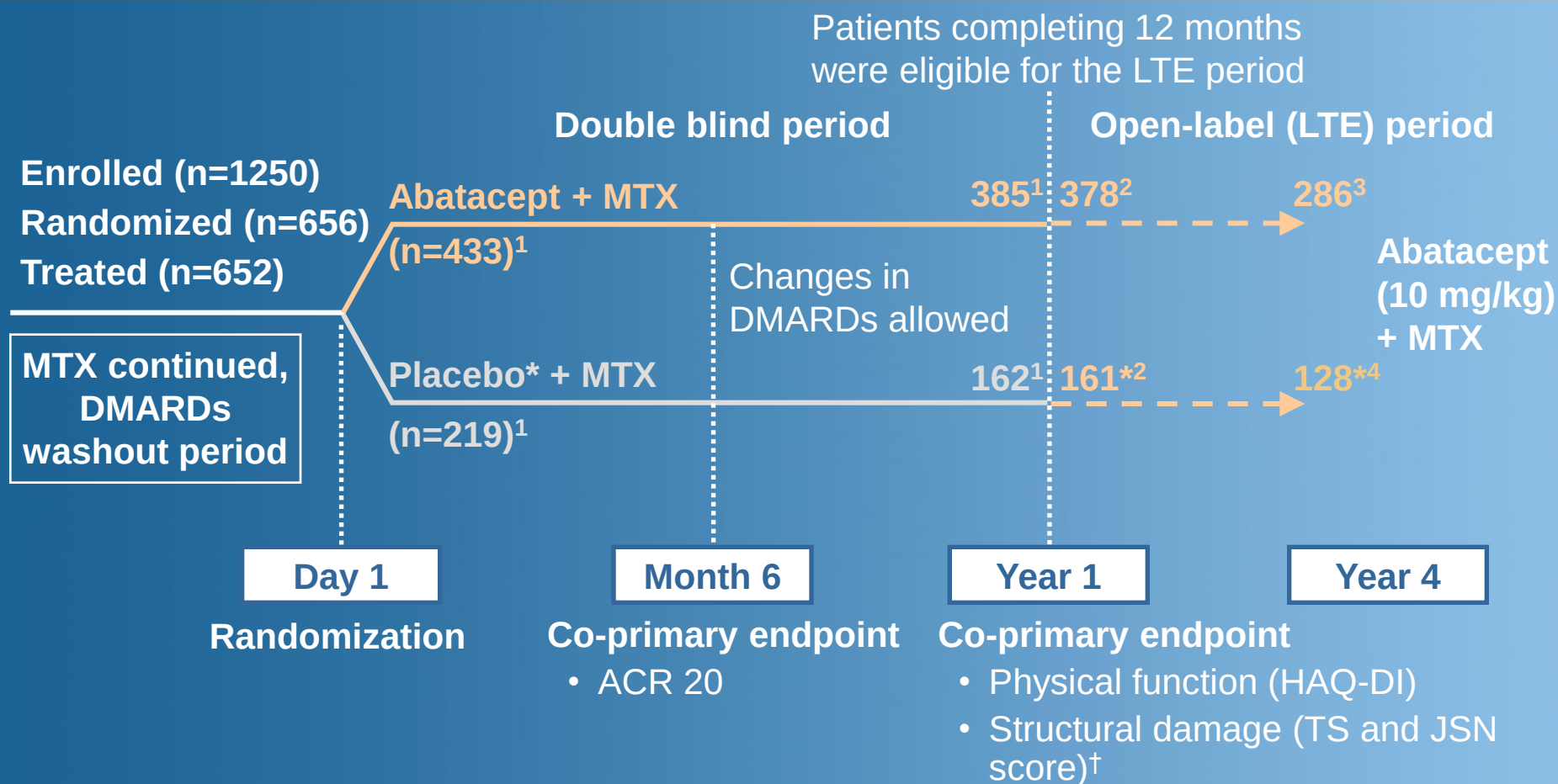
Πολυκεντρική φάση III*, τυχαιοποιημένη, διπλή –τυφλή ελεγχόμενη με Placebo μελέτη σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Abatacept

σε ασθενείς με ενεργό P.A και ανεπαρκή απάντηση στην Methotrexate

placebo (difference, 22.7 percentage points [CI, 15.6 to 29.8 percentage points]), respectively ($P < 0.001$ for all). Physical function significantly improved in 63.7% versus 39.3% of patients ($P < 0.001$). At 1 year, abatacept statistically significantly slowed the progression of structural joint damage compared with placebo. Abatacept-treated patients had a similar incidence of adverse events (87.3% vs. 84.0%; difference, 3.3 percentage points [CI, -2.5 to 9.1 percentage points]) and a higher incidence of prespecified serious infections (2.5% vs. 0.9%; difference, 1.6 percentage points).

AIM: Study Design

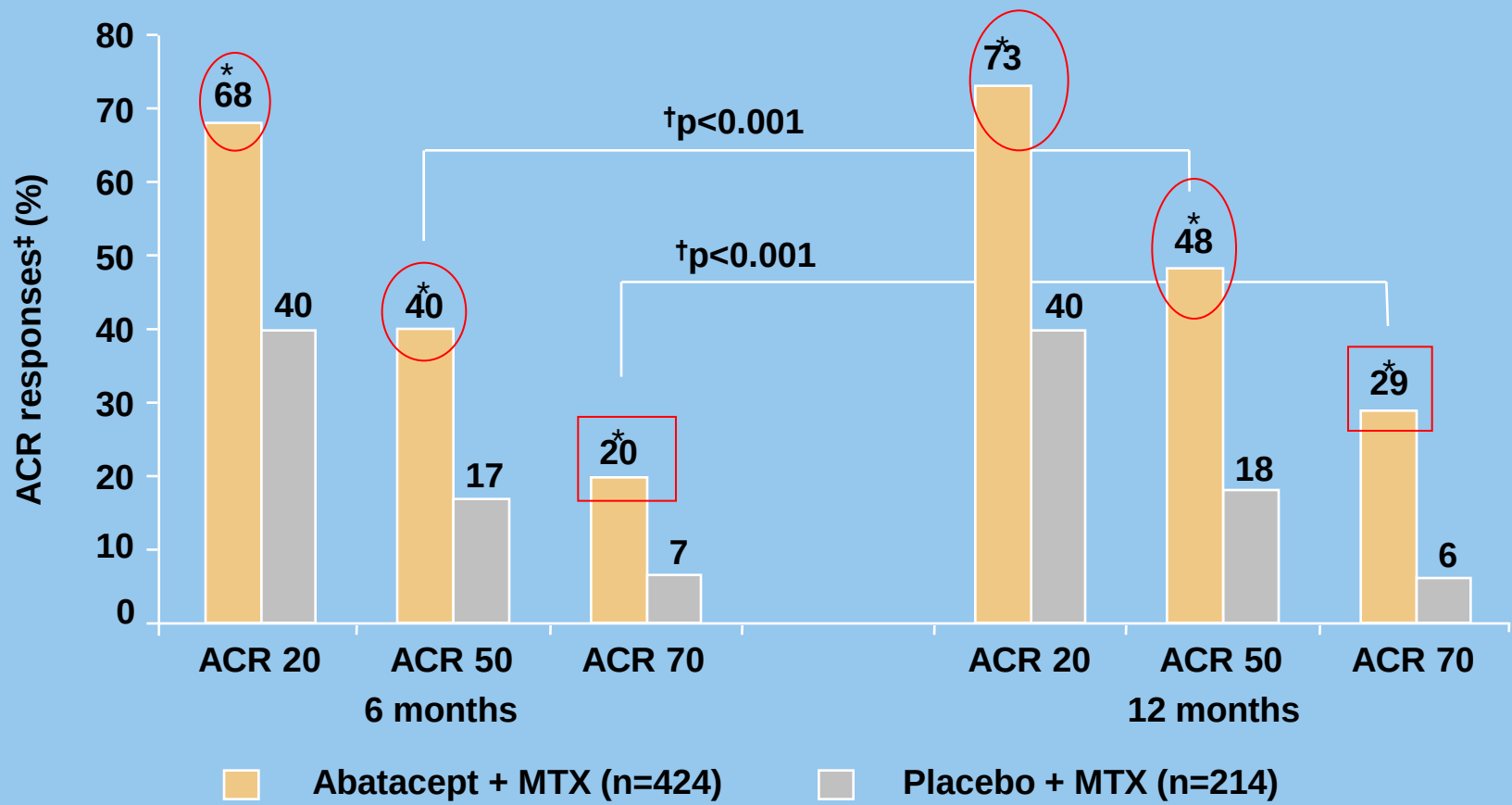
AIM



1. Kremer JM, et al. *Ann Intern Med* 2006;**144**:865–76; 2. Kremer JM, et al. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:953–63; 3. Kremer JM, et al. *Arthritis Rheum* 2008;**58**(Suppl 9):308. Abstract number 379. 4. Data on file

Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα με Abatacept πέτυχαν ACR20,50,70, απάντηση στους 6 και 12 μήνες, συγκρινόμενοι με την ομάδα Placebo. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στους 6 μήνες αυξήθηκε στους 12 μήνες

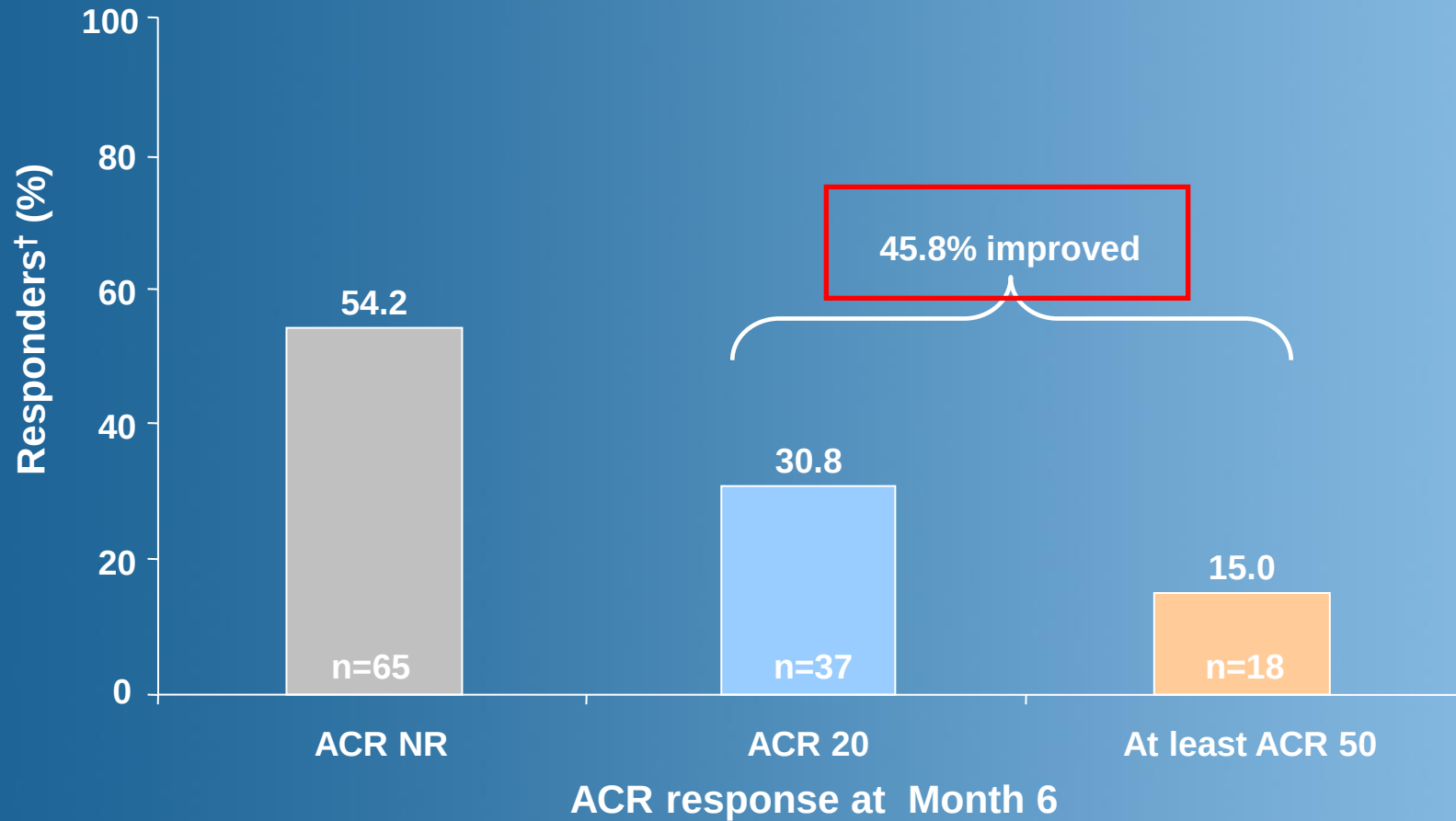
AIM



*1. Kremer J, et al. *Ann Intern Med* 2006;**144**:865–76; 2. EU abatacept SPC 2007.

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών στην ομάδα Abatacept που ήταν ACR Non-responders τον 3 μήνα (n=120*), πέτυχαν τουλάχιστον ACR 20 τον 6^ο μήνα

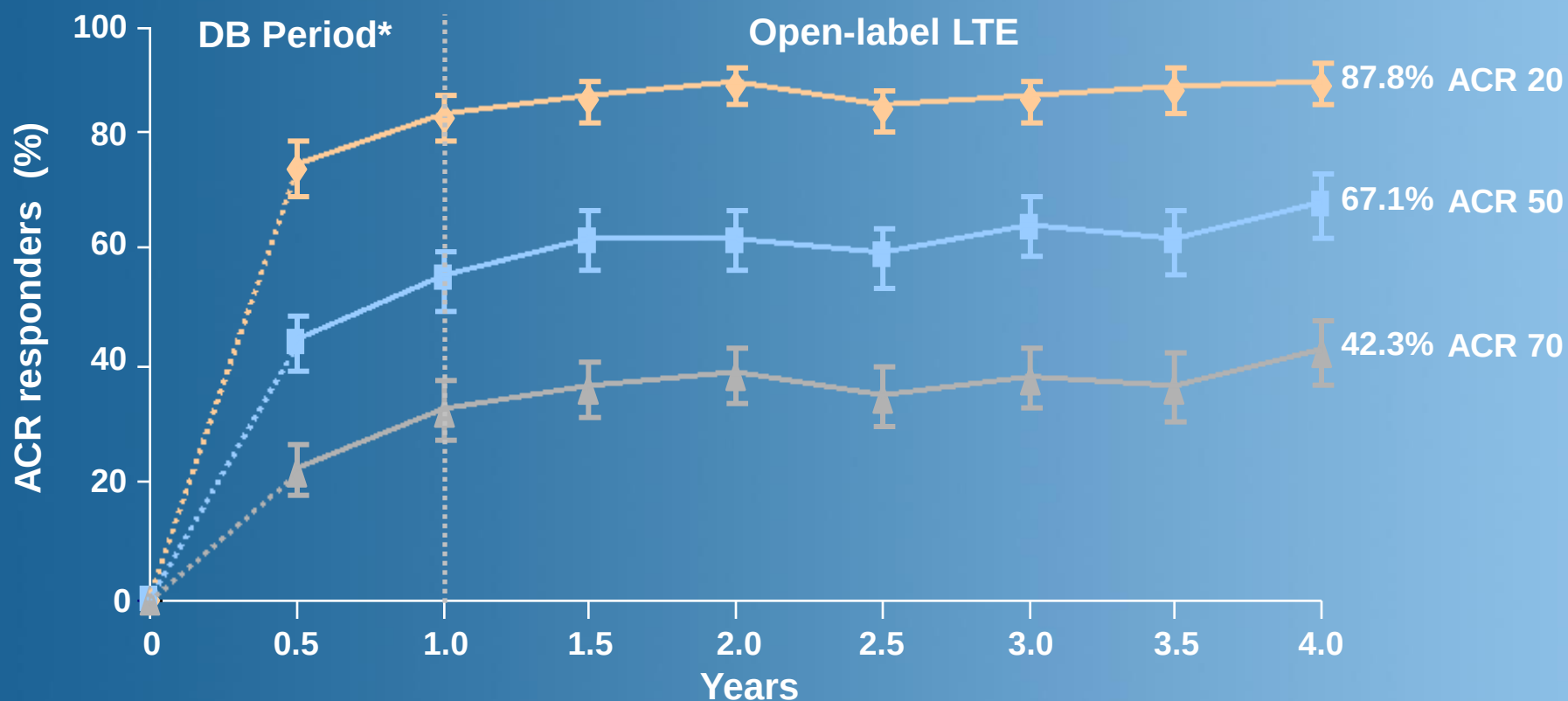
AIM



*Figure adapted from Schiff M, et al. *Arthritis Rheum* 2008;58(Suppl 9):546. Poster number 1021

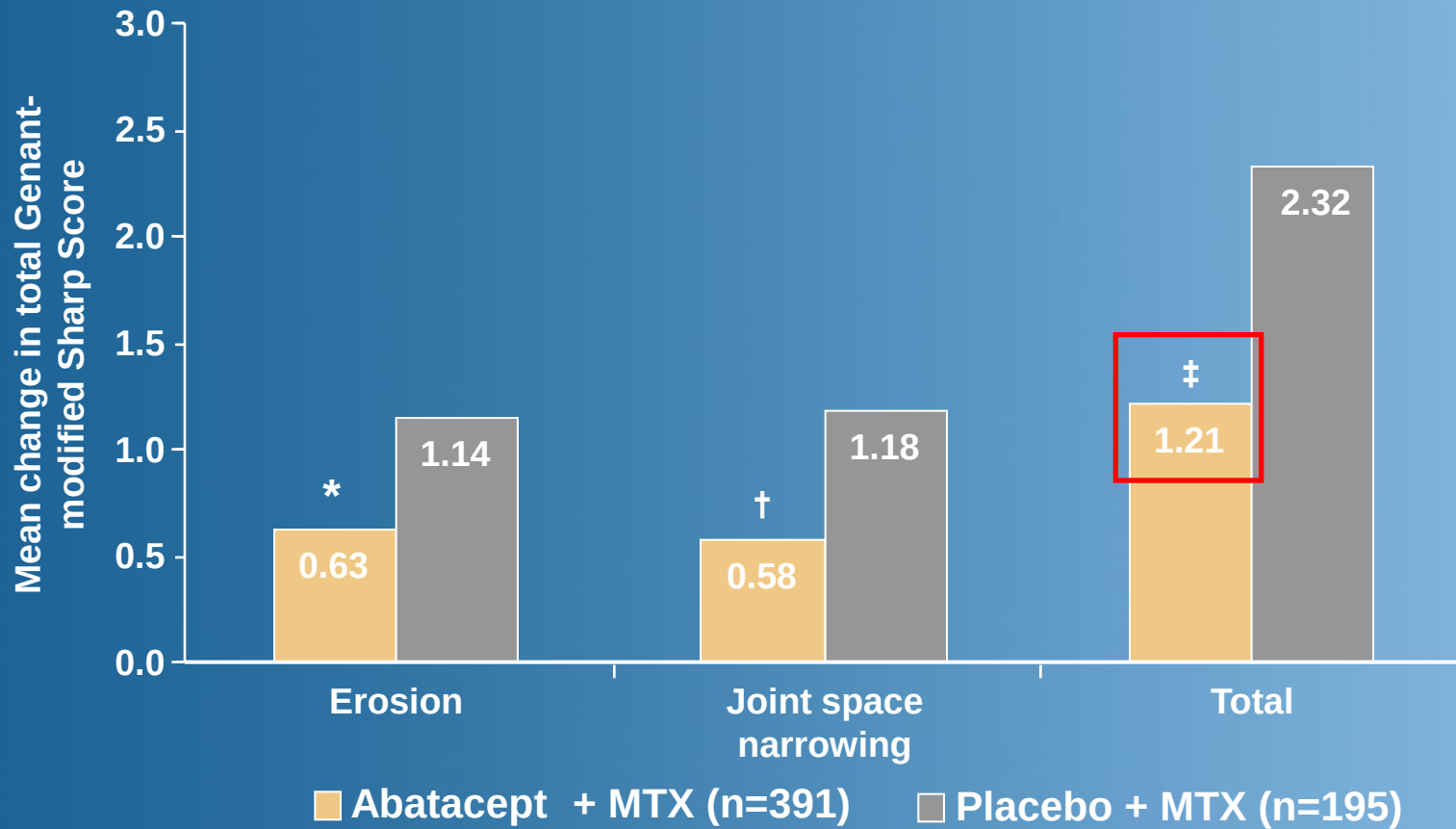
Το ποσοστό των ασθενών με Abatacept που πέτυχε ACR απαντήσεις ήταν αυξανόμενο στα 4 χρόνια

AIM LTE



Abatacept μείωσε σημαντικά τον ρυθμό δομικής καταστροφής σε ένα έτος

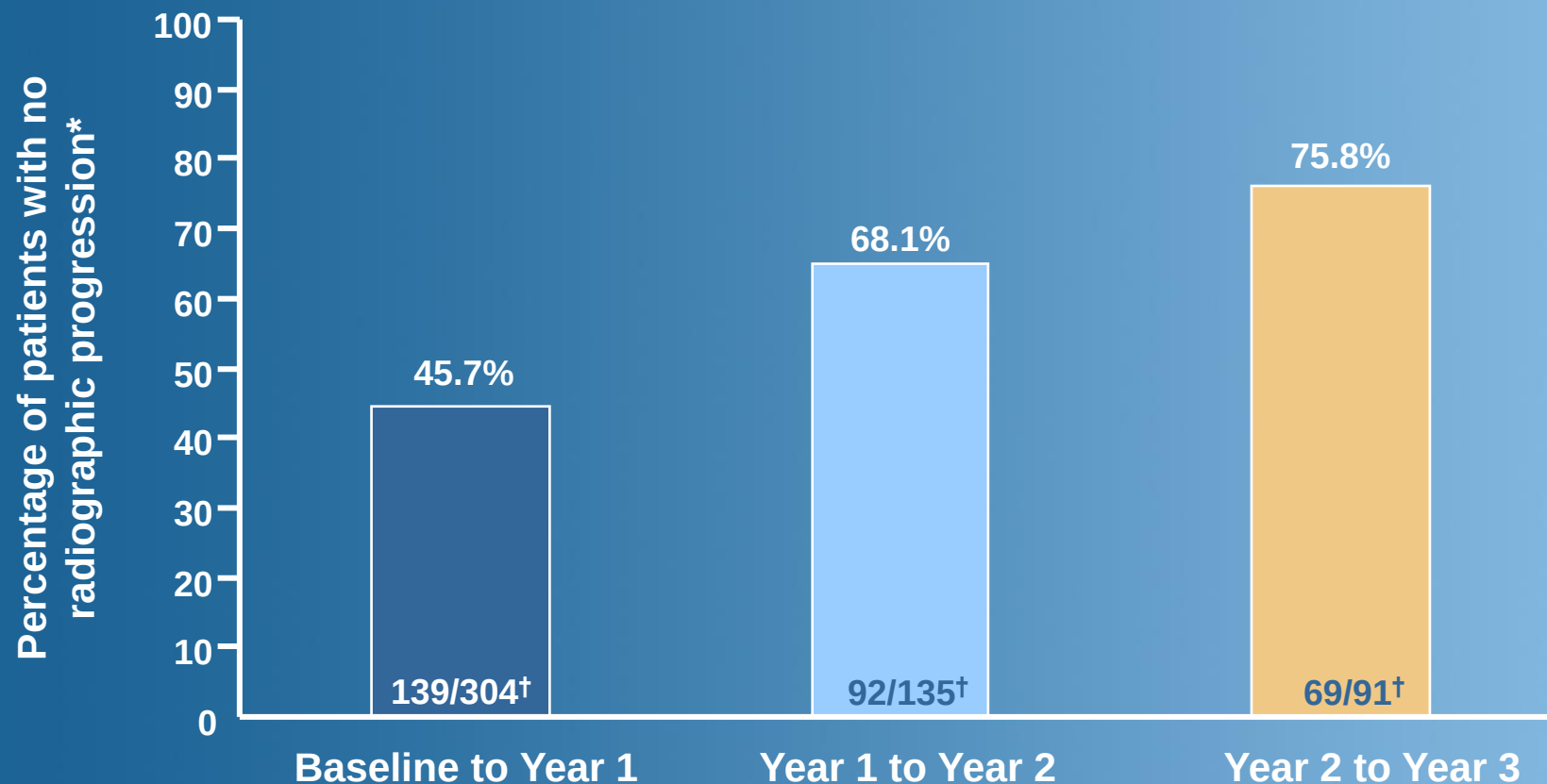
AIM



*Kremer J, et al. *Ann Intern Med* 2006;144:865–76; EU abatacept SPC 2007.

Το ποσοστό των ασθενών χωρίς α/α εξέλιξη ήταν αυξανόμενο στα 3 χρόνια θεραπείας με Abatacept

AIM LTE



Υψηλός ρυθμός παραμονής στο φάρμακο μετά από 4 χρόνια θεραπείας με Abatacept

AIM LTE

	DB period	LTE Period*		
Discontinuations, n (%)	Year 1 n=433	Year 2 n=378	Year 3 n=332	Year 4 n=311
Total	48 (11.1)	46 (12.2)	21 (6.3)	22 (7.1)
Loss of efficacy	13 (3.0)	9 (2.4)	3 (0.9)	5 (1.6)
Adverse events	18 (4.2)	15 (4.0)	5 (1.5)	10 (3.2)

Από τους 378 ασθενείς που έλαβαν από την αρχή θεραπεία με abatacept και μπήκαν στην LTE,
οι **286 (75,7%)** συμπλήρωσαν τα 4 χρόνια.

Ρυθμός διακοπής ανά έτος, περίπου 10%

ATTAIN Trial Double Blind (DB) and Long-term Extension (LTE) Periods: Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders

Σκοπός: Η διαπίστωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του ORENCIA (Abatacept)

σε ασθενείς με ενεργό P.A και ανεπαρκή απάντηση σε αντι-TNF θεραπεία

(INF ή etanercept για 3 τουλάχιστον μήνες).

Οι ασθενείς είχαν:

ΜΔΝ=11-12 χρόνια,
Υψηλή δραστηριότητα νόσου

DAS 28=6,9
και
73% είχαν θετικό P.Π

NEW ENGLAND JOURNAL of

ORIGINAL ARTICLE

Rheumatoid Arthritis
Necrosis Factor

M.D., Jean-Claude Becker, M.D.,
Michael Luggen, M.D., Yvonne Sherrer, M.D.,
Charles Birbara, M.D., Jane Box, M.D., Kannan Natarajan, Ph.D.,
Isaac Nuamah, Ph.D., Tracy Li, Ph.D., Richard Aranda, M.D.,
David T. Hagerty, M.D., and Maxime Dougados, M.D.

BACKGROUND

From Stanford University Medical Center, Stanford, Calif. (M.C.G.); Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J. (J.-C.B., K.N., I.N., T.L., R.A., D.T.H.); the Denver Arthritis Clinic, Denver (M.S.); the University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati (M.L.); the

A substantial number of patients with sustained response to tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a selective costimulation modulator.

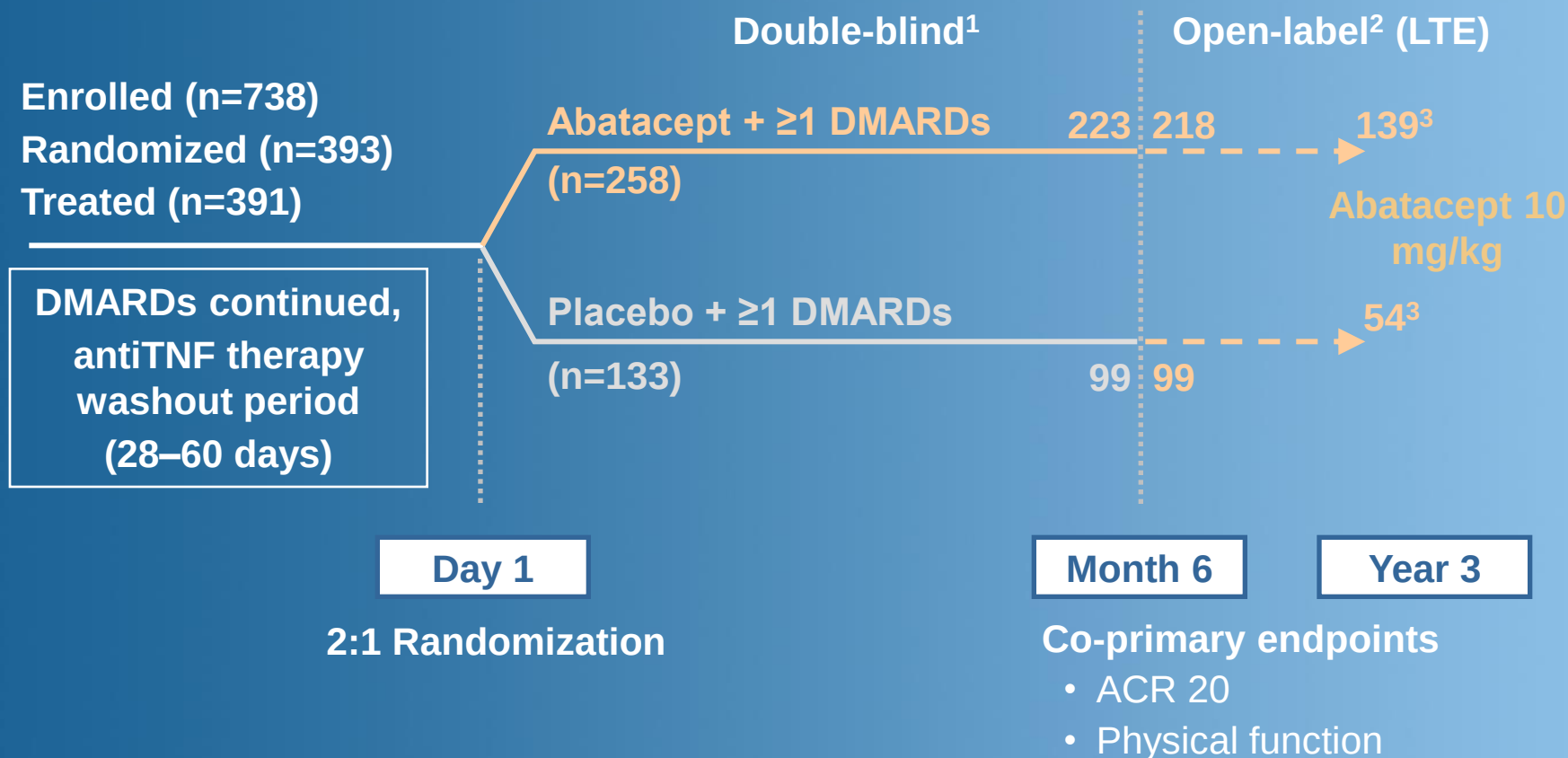
ATTAIN Trial :

Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders

Φάσης III, πολυκεντρική
τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή
ελεγχόμενη με Placebo μελέτη.

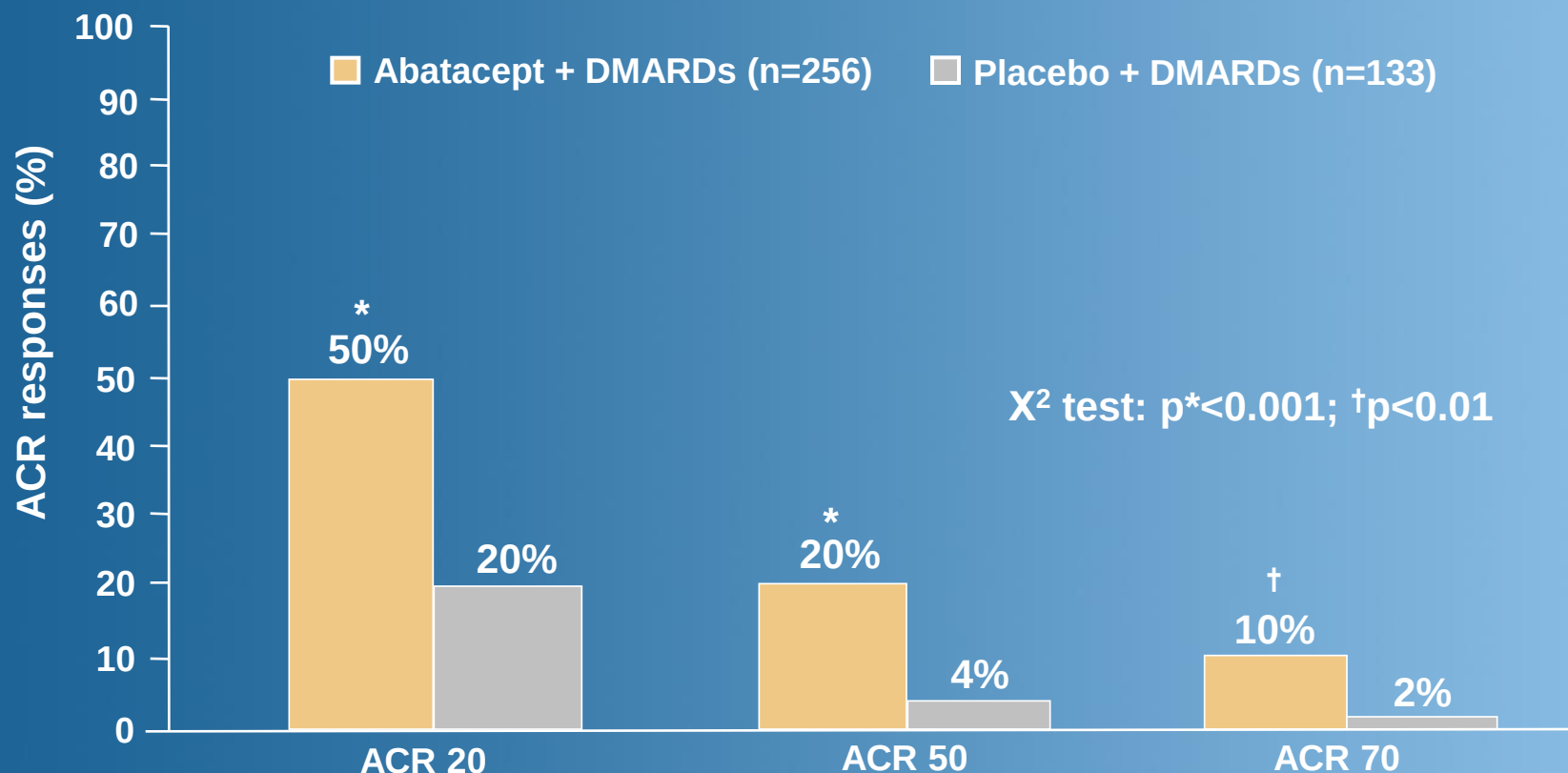
ATTAIN: Study Design

ATTAIN



Abatacept στους 6 μήνες, έδειξε σημαντική βελτίωση στις ACR απαντήσεις σε σχέση με το Placebo, στους ασθενείς που δεν είχαν απαντήσει στα αντι- TNF

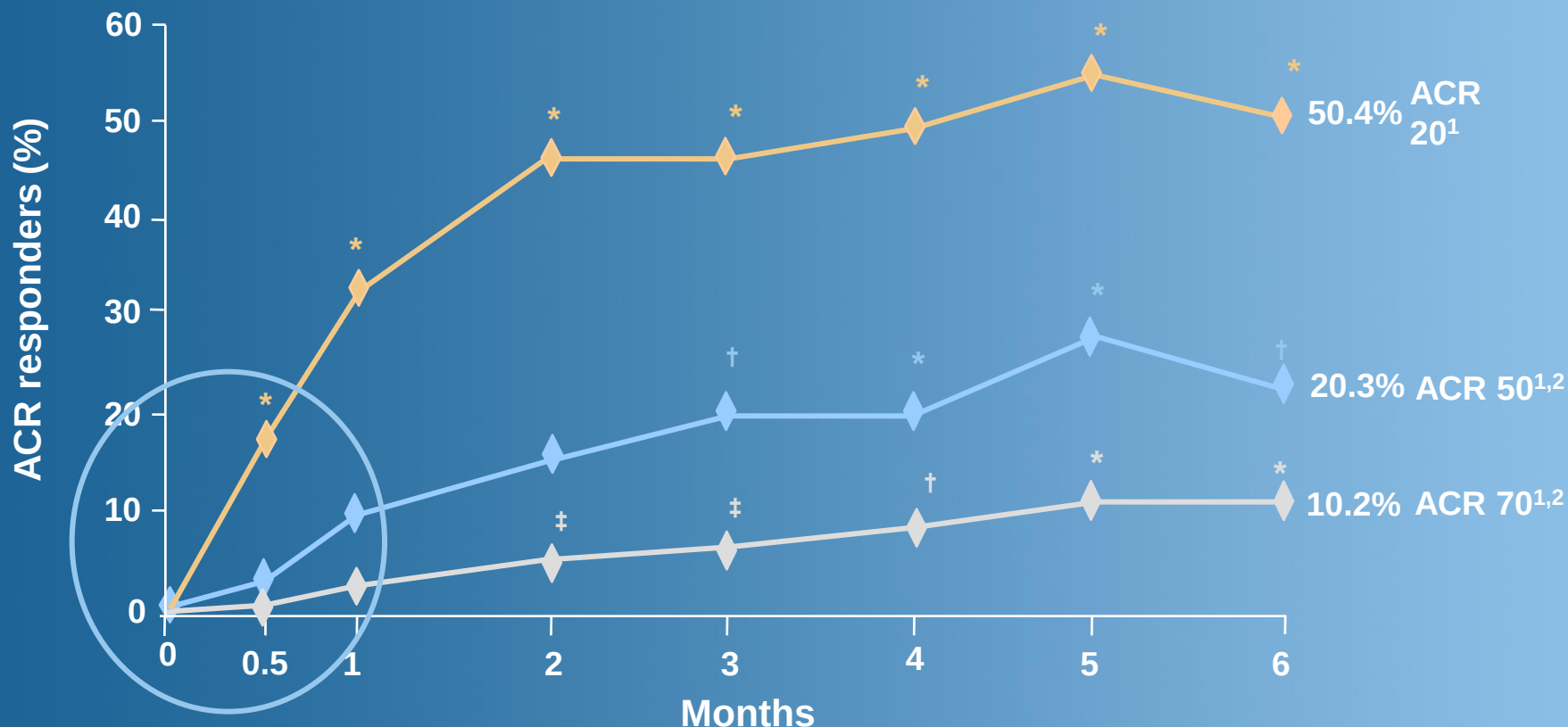
ATTAIN



*1. Genovese M, et al. *NEJM* 2005;353:1114–23; 2. EU abatacept SPC 2007.

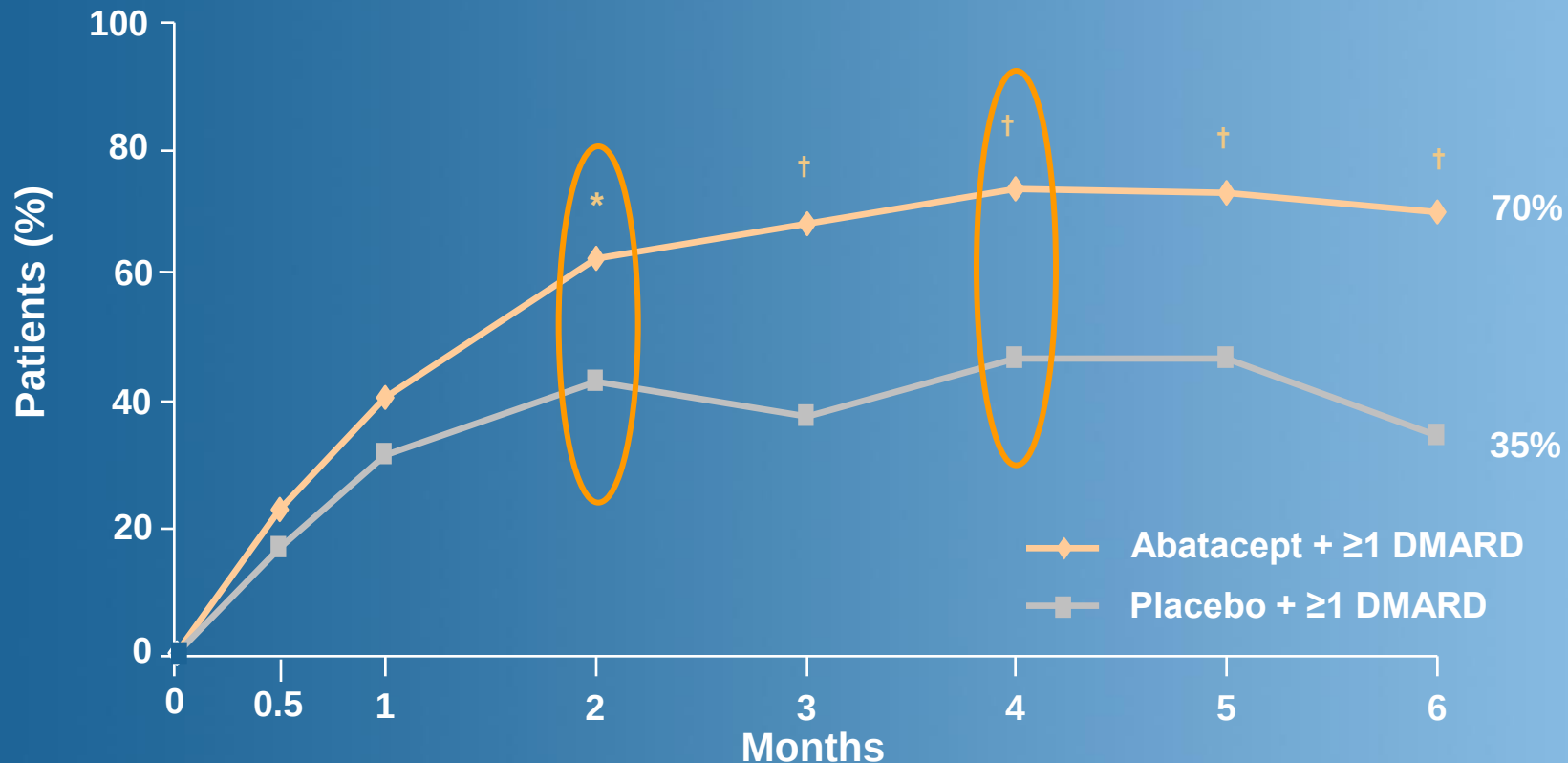
Στατιστικά σημαντική απάντηση διαπιστώθηκε σε ορισμένους ασθενείς με ανεπιτυχή θεραπεία στα αντι-TNF, ήδη από την 15 ημέρα θεραπείας με Abatacept.

ATTAIN



Μεγάλο ποσοστό των ασθενών με Abatacept πέτυχε μείωση $>1,2$ του DAS28 (CRP) από τον 2^ο μήνα

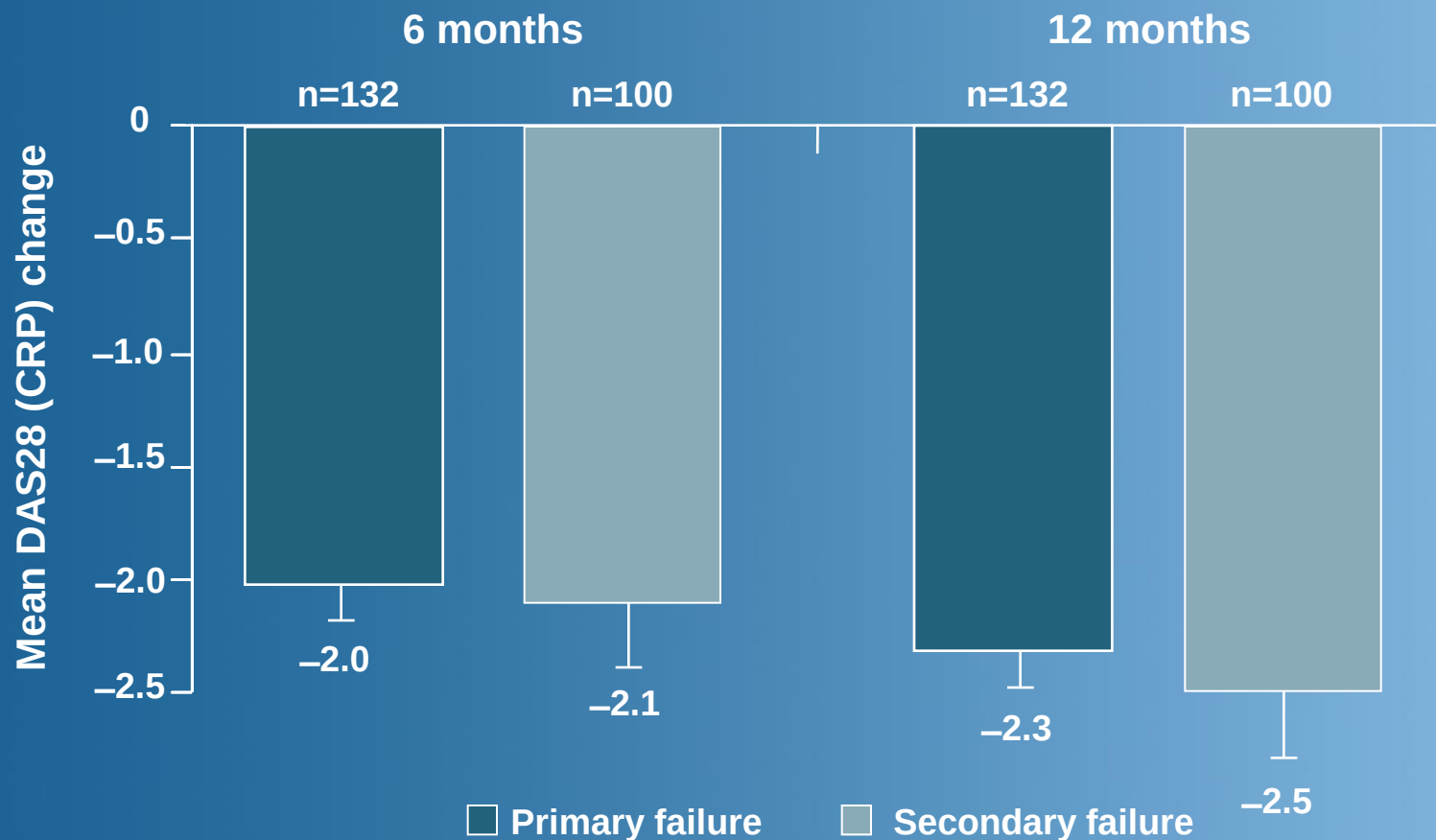
ATTAIN



- Τον 4^ο μήνα , ~70% των ασθενών με abatacept είχαν βελτίωση του DAS28 (CRP) ≥ 1.2

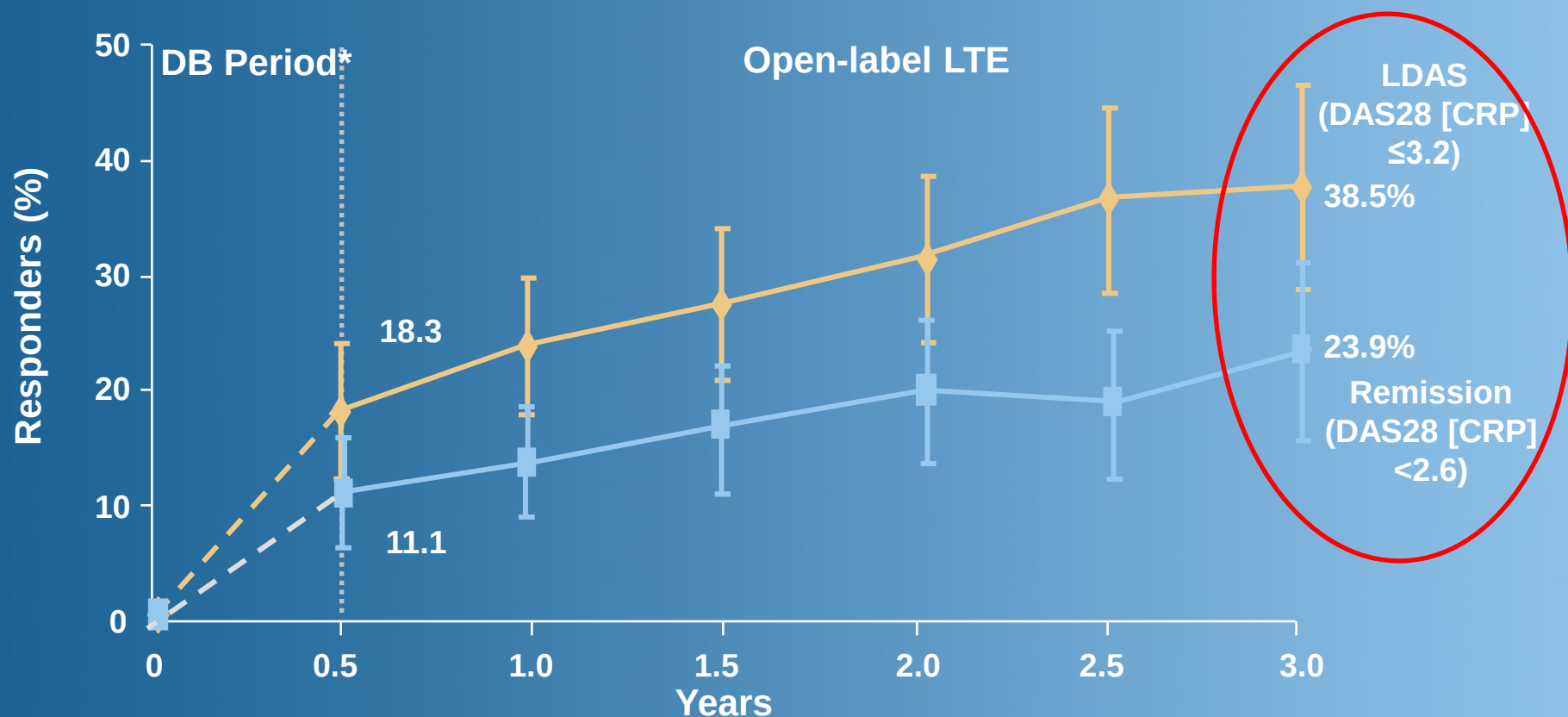
Παρόμοια μείωση του DAS28 (CRP) στους ασθενείς σε θεραπεία με Abatacept ,ανεξάρτητα από την αιτία της αποτυχίας στον Anti-TNF

ATTAIN LTE



Ένα αυξανόμενο ποσοστό ασθενών σε θεραπεία με Abatacept πέτυχε ύφεση στα 3 χρόνια

ATTAIN LTE



Υψηλός ρυθμός παραμονής στη θεραπεία με Abatacept στα 3 χρόνια.

ATTAIN LTE

Reason for discontinuation, n (%)	6-month DB period ¹ (n=258)	LTE period* ² (n=218)
Total	35 (13.6)	79 (36.2)
Adverse event	9 (3.5)	13 (6.0)
Lack of efficacy	14 (5.4)	39 (17.9)

Από τους 218 ασθενείς με abatacept που μπήκαν στην LTE,
οι 139 (64%) συνέχισαν στα 3 χρόνια

1. Genovese MC, et al. *NEJM* 2005;**353**:1114–23; 2. Data on file.

Συμπεράσματα

Abatacept στους ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση στους αντι-TNF παράγοντες

- Στατιστικά σημαντική βελτίωση κατά ACR ήδη από την 15 μέρα σε ορισμένους ασθενείς
- Σημαντική αλλαγή του DAS28 (CRP) (≥ 1.2) ήδη από τον 2^ο μήνα
- Βελτίωση στην δραστηριότητα της νόσου ήταν ίδια ανεξάρτητα από το είδος του αντι-TNF ή την αιτία διακοπής του
- Υψηλός ρυθμός παραμονής στο φάρμακο (ATTAIN)
 - 63.8% των ασθενών παρέμεναν στο φάρμακο μετά από 3 χρόνια και είχαν σταθερή βελτίωση στα σημεία και συμπτώματα της νόσου, στην δραστηριότητα της νόσου και στην λειτουργικότητα.

ATTEST trial:*
**(Abatacept or infliximab versus placebo, a Trial for Tolerability,
Efficacy
and Safety in Treating RA)**



Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate

M Schiff, M Keiserman, C Coddling, S Songcharoen, A Berman, S Nayiager, C Saldate, T Li, R Aranda, J-C Becker, C Lin, P LN Cornet and M Dougados

Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή
ελεγχόμενη με Placebo μελέτη φάσης III,
του Abatacept ή Infliximab σε συνδυασμό με Methotrexate σε
ασθενείς με Ρ.Α και ανεπαρκή απάντηση στην Methotrexate

ATTEST: Σχεδιασμός της μελέτης

ATTEST

MTX-inadequate responders

Enrolled (n=748)

Randomized and
treated (n=431)

MTX continued,
DMARD washout
period (≥28 days)

Day 1

3:2:3 Randomization

Abatacept + MTX (n=156)

Placebo + MTX (n=110)

Infliximab* + MTX (n=165)

147

107

152

Month 6

Primary endpoint

- Change in disease activity (DAS28 [ESR])

139

104

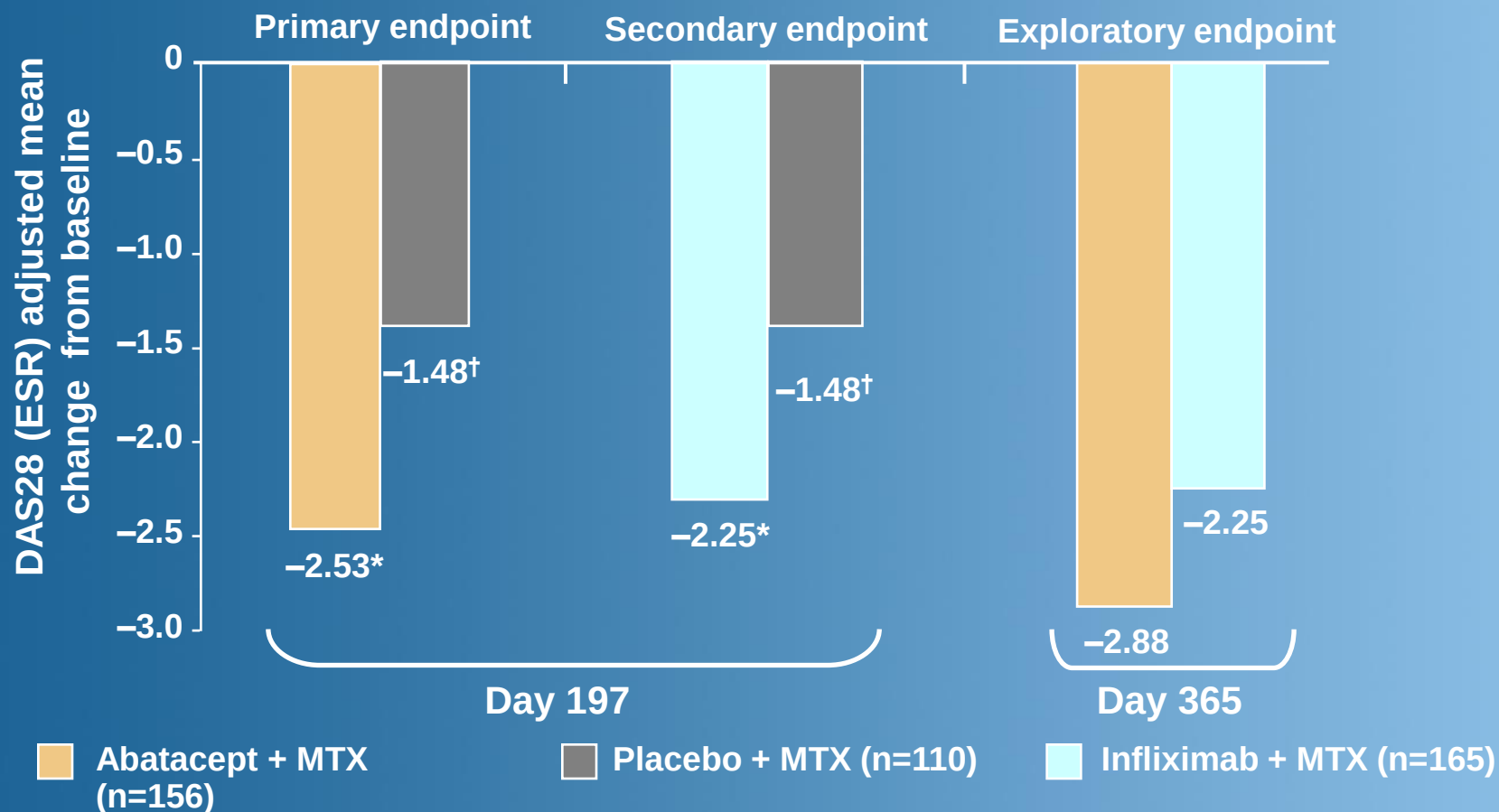
141

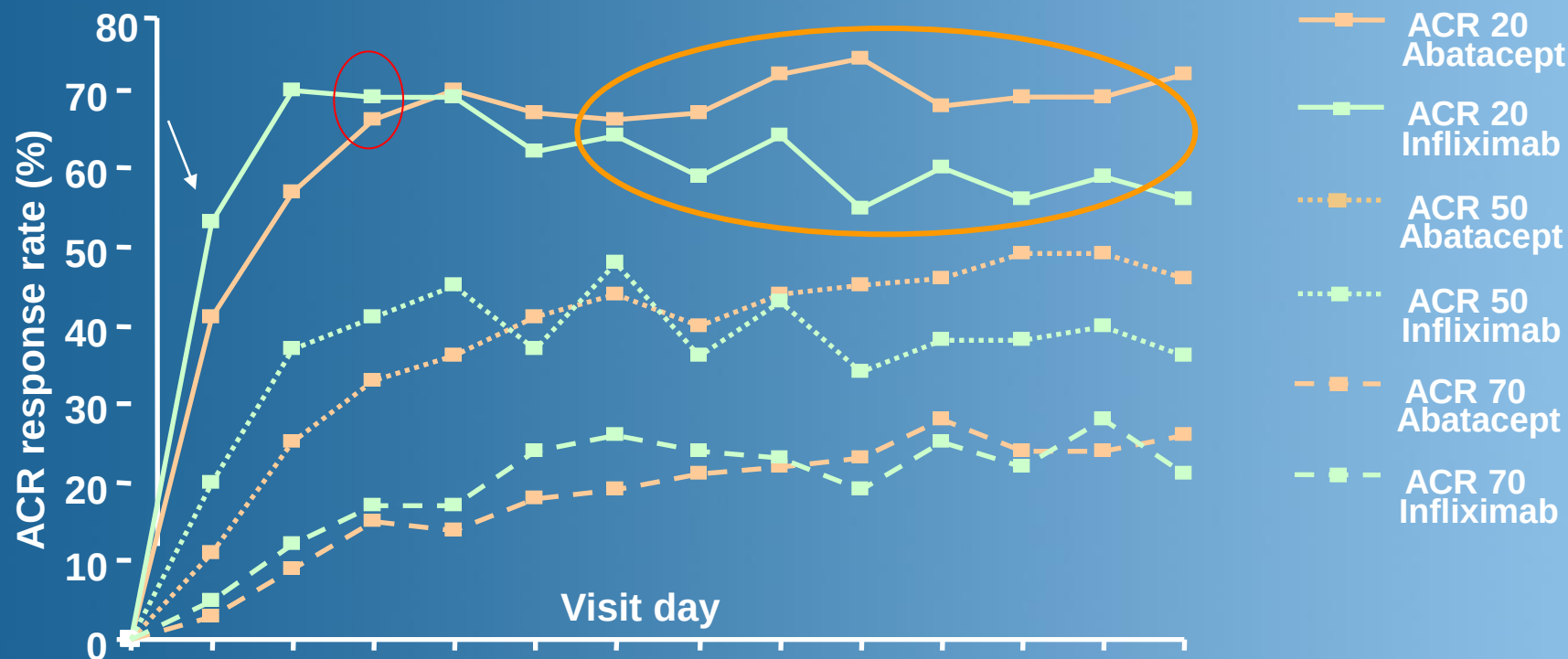
Month 12

Abatacept

Σημαντική βελτίωση του DAS28 και στις δύο ομάδες σε σχέση με το placebo, τόσο στους 6 μήνες όσο και στον 1 χρόνο

ATTEST





Τον 12ο μήνα, περισσότεροι ασθενείς διατήρησαν την απάντηση ACR 20 στην ομάδα του abatacept, σε σχέση με το infliximab

Την 85η ημέρα παρόμοιες απαντήσεις και στα δύο φάρμακα.

Γρηγορότερη έναρξη απάντησης με το infliximab

Abatacept :Ολοκληρωμένα δεδομένα ασφάλειας

Ολοκληρωμένα δεδομένα ασφάλειας από 8 διπλές- τυφλές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με placebo, πολυεθνικές μελέτες

4150 ασθενείς που
έλαβαν abatacept
>10,000 ασθενής/έτη και
>2.5χρόνια ανά ασθενή

Phase IIb Studies

Phase III Studies

ABA¹
2 or 10
mg/kg
+MTX
(n=287*)

ABA²
2 mg/kg
+ETN
(n=107*)

ABA³
10 mg/kg
+MTX
(n=16*)

AIM
ABA^{4,5}
10 mg/kg
+MTX
(n=594*)

ATTAIN
ABA⁶
10 mg/kg
+DMARD
(n=357*)

ASSURE
ABA^{7,8}
10 mg/kg
+DMARD
(n=1343*)

ATTEST
ABA^{9,10}
10 mg/kg
+DMARD
(n=396*)

ARRIVE
ABA¹¹
10 mg/kg
+DMARD
(n=1046*)



Ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας του abatacept σε ασθενείς με Ρ.Α
από διπλές- τυφλές μελέτες: 2 φάσης II και 3 φάσης III (AIM, ATTAIn και ASSURE)

Integrated Safety Summary

Preferred term, n (%)	Abatacept n=1955	Placebo n=989
Patients with Serious infections	58 (3)	19 (1.9)
Pneumonia	9 (0.5)	5 (0.5)
Cellulitis	5 (0.3)	2 (0.2)
Urinary tract infection	4 (0.2)	1 (0.1)
Bronchitis	4 (0.2)	0
Diverticulitis	Η συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς με abatacept ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη με το Placebo	Η συχνότερα αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη στο abatacept και στο placebo ήταν η πνευμονία
Pyelonephritis		
Localised infection		
Bronchopneumonia		
Infected skin ulcer	2 (0.1)	0
Sinusitis	2 (0.1)	0
Subcutaneous abscess	2 (0.1)	0

*Data are for the five core studies
Sibilia J, et al. *Clin Exp Rheum* 2007;**25**(Suppl 46):S46–56.

Σοβαρές λοιμώξεις σε θεραπεία πάνω από ένα χρόνο με Abatacept ή Infliximab

ATTEST

Events, n (%)	Abatacept + MTX (n=156)	Infliximab + MTX (n=165)
Infections and infestations	2 (1.0)	14 (8.5)
Pneumonia	Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα του infliximab.	3 (1.8)
Infection skin ulcer		0
Sinusitis		0
Bronchitis		1 (0.6)
Cellulitis	0	1 (0.6)
Encephalitis herpetic	Σε ένα χρόνο περισσότερες λοιμώξεις καθώς και σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στην ομάδα του infliximab από του abatacept.	1 (0.6)
Erysipelas		1 (0.6)
Gastroenteritis		1 (0.6)
Herpes zoster		1 (0.6)
Lung infection (pseudomonas)		1 (0.6)
Peritoneal tuberculosis		1 (0.6)
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia		1 (0.6)
Postoperative wound infection		1 (0.6)
Lobar pneumonia	0	1 (0.6)
Pulmonary tuberculosis	0	1 (0.6)
Septic shock	0	1 (0.6)

Επίπτωση ευκαιριακών λοιμώξεων στις κλινικές μελέτες του Abatacept. (4150 ασθενείς με P.A- >10.000 ασθ/έτη)

Integrated Safety Summary

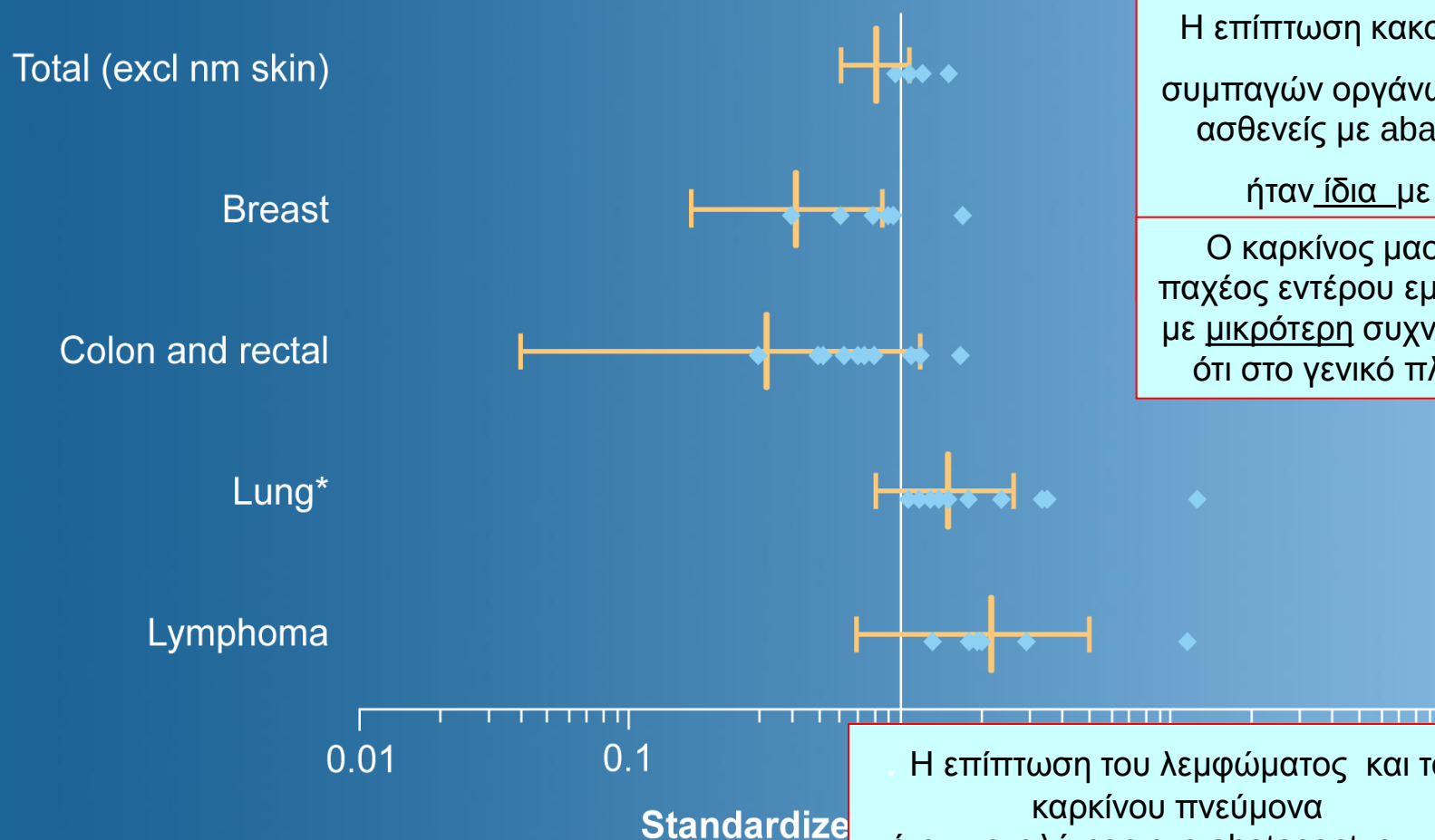
Number of events (Events/100 patient-years)	Abatacept cumulative period*
Total abatacept exposure, patient-years	10,365
<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	6 (0.06)
Aspergillosis	2 (0.02)
Blastomycosis	1 (0.01)
Systemic candida	1 (0.01)

- Οι περισσότερες περιπτώσεις TB εμφανίσθηκαν σε χώρες που ή νόσος ενδημεί . Μεξικό (3) και Ταϊλανδή Πορτογαλία και Βραζιλία Brazil (από μια περίπτωση ή κάθε μία)



Standardized Incidence Ratios (SIR) κακοηθειών από δημοσιευμένες μελέτες σε ασθενείς σε θεραπεία με Abatacept σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (SEER)

Integrated Safety Summary



Η επίπτωση κακοηθειών συμπαγών οργάνων στους ασθενείς με abatacept ήταν ίδια με την

Ο καρκίνος μαστού και παχέος εντέρου εμφανίσθηκε με μικρότερη συχνότητα από ότι στο γενικό πληθυσμό

Η επίπτωση του λεμφώματος και του καρκίνου πνεύμονα ήταν μεγαλύτερη στο abatacept αν και ήταν μέσα στην αναμενόμενη για ασθενείς με P.A

Αντιδράσεις κατά την έγχυση που έχουν αναφερθεί στην διπλή- τυφλή περίοδο στις 5 κλινικές μελέτες κορμού του Abatacept

Integrated Safety Summary

Acute infusional AEs ¹	Abatacept (n=1650)	Placebo (n=834)
Total patients with acute infusion reactions, %	9.8	6.7

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στις μελέτες AIM, ATTAIn και ASSURE
Συνήθως ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα. (<1% των ασθενών)

Μία περίπτωση αναφυλαξίας αναφέρθηκε

Υπόταση, ουρτικάρια, δύσπνοια, αναφέρθηκαν σε <0.6% των ασθενών με
abatacept

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΜΟΝΗ ΣΑΣ



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΟΜΟΝΗ ΣΑΣ



Autoimmunity and Anti-TNF- α Therapy

- Both etanercept and infliximab are associated with the formation of autoantibodies
 - 20% to 50% antinuclear antibodies
 - 15% to 20% anti-dsDNA antibodies, usually IgM
 - 16% to 26% anticardiolipin antibodies
- Usually unassociated with clinical signs of disease
- Rare reversible cases of drug-induced lupus
- The role of autoantibodies on the efficacy of anti-TNF therapy remains unclear

***Αντι-TNF φάρμακα
και
Θνητότητα***

Αντι-TNF φάρμακα και Θνητότητα

**Οι περισσότερες μελέτες
δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο θανάτου
σε ασθενείς σε θεραπεία με αντι- TNF φάρμακα.**

Άλλωστε φαίνεται ότι η διατήρηση της νόσου σε ύφεση με τα αντι-
TNF φάρμακα
μπορεί να μειώσει την πρόωρη θνητότητα και
τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Jacobsson LT, Turresson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumour necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:1213–8.

Effects of recommended and high doses of anti-TNFs on serious adverse events

The safety of anti-Tumor Necrosis Factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analyses of serious adverse events

John Paul Leombruno, Thomas R. Einarson and Edward C Keystone

Ann Rheum Dis published online 27 Aug 2008;

Adverse Event	Biologic	Recommended Dose Anti-TNF vs. Placebo					
		Studies	N	Pt Years	Meta-analysis (Odds Ratio)	Exposure Adjusted Meta-analysis (Risk Ratio)	Simple Exposure Adjusted Pooled (Risk Ratio)
Death	Adalimumab	6	2660	2406	2.04 (0.64-6.51)	1.95 (0.61-6.21)	2.86 (0.71-11.52)
	Etanercept	6	2404	2164	2.34 (0.67-8.12)	2.22 (0.66-7.46)	2.16 (0.53-8.85)
	Infliximab	5	1707	1164	0.62 (0.21-1.79)	0.48 (0.17-1.40)	0.36 (0.12-1.06)
	Anti-TNFs	17	6771	5734	1.39 (0.74-2.62)	1.23 (0.66-2.29)	1.13 (0.57-2.27)
Serious Adverse Events	Adalimumab	4	1912	1814	1.12 (0.86-1.45) ^H	0.75 (0.40-1.44) ^H	1.05 (0.84-1.3)
	Etanercept	5	1827	980	1.04 (0.73-1.47)	0.96 (0.71-1.29)	0.85 (0.62-1.18)
	Infliximab	4	1664	1164	1.17 (0.86-1.59)	0.98 (0.76-1.26)	1.03 (0.80-1.33)
	Anti-TNFs	13	5403	3948	1.11 (0.94-1.32)	0.94 (0.77-1.15)^H	1.00 (0.87-1.16)
Serious Infections	Adalimumab						(0.77-2.59)
	Etanercept						0.56-1.31)
	Infliximab						(0.74-1.90)
	Anti-TNFs						0.81-1.43)
Lymphomas	Adalimumab						(0.14-7.95)
	Etanercept						0.24-62.21)
	Infliximab	5	1707	1164	1.42 (0.27-7.62)	1.43 (0.28-7.29)	2.50 (0.16-39.47)
	Anti-TNFs	15	8752	5412	1.22 (0.55-2.68)	1.22 (0.55-2.68)	0.41 (0.07-15.59)
Non-Cutaneous Cancers and Melanomas	Adalimumab						-5.85)
	Etanercept						-2.22)
	Infliximab						-21.7)
	Anti-TNFs						-2.83)
Non-Melanoma Skin Cancers	Adalimumab						-4.99)
	Etanercept						15.06)
	Infliximab						-4.14)
	Anti-TNFs	15	5416	4738	1.27 (0.67-2.42)	1.01 (0.42-2.44)	1.41 (0.41-4.91)

Ο κίνδυνος θανάτου
δεν ήταν αυξημένος
με τα αντι-TNF σε συνιστάμενες δόσεις

Η μεγαλύτερη review μέχρι τον Δεκέμβριο του 2007.
18 RCTs με 8.808 ασθενείς με Ρ.Α οι οποίοι έλαβαν
θεραπεία αντι-TNFs για περισσότερο από μέσο όρο 0.8
χρόνια

Αντι-TNF φάρμακα και Θνησιμότητα Registry

Μειωμένη θνησιμότητα
σε ασθενείς με Ρ.Α και θεραπεία με αντι-TNF”

Αντι-TNFs HR 0.72 → Swedish Registry
HR 0.32 → Spanish Registry

MTX (HR 0.82)

➤ Αυξημένη θνησιμότητα με στεροειδή (**HR 1.6**)

***Αντι-TNF φάρμακα
και
Καρδιαγγειακά νοσήματα***

Αντι-TNF φάρμακα και καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα TNF-α

**Μελέτες με αντι-TNF φάρμακα
δεν έχουν δείξει όφελος
από την χρήση τους στη καρδιακή ανεπάρκεια.**

Το FDA έχει αναφέρει περιπτώσεις
καρδιακής ανεπάρκειας
μετά από θεραπεία με αντι- TNF

Kwon HJ, Côté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med 2003;138:807-11.

***Αντι-TNF φάρμακα
και
κύηση***

Αντι-TNF και κύηση

Τα αντι-TNF φάρμακα απαγορεύονται στην κύηση (κατηγορία B)

Κατηγορία B= Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο, αλλά δεν υπάρχουν αρκετές και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες.

Αντι-TNF και κύηση

British Society for Rheumatology Biologics Registry

32 γυναίκες με αρθρίτιδα και αντι-TNF

91% συνέχισαν την κύηση

76% υγιή παιδιά

24% αποβολές πρώτου τριμήνου

Η πορεία της κύησης ήταν ίδια με την αναφερόμενη για τον γενικό πληθυσμό

Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος συγγενών

αναμαλίων του εμβρύου ή βλάβης της μητέρας.

* Hyrich KL, et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 170-176

Αντι-TNF και κύηση

BIOBADASER (Spanish registry)

14 εγκυμοσύνες σε 13 γυναίκες με αντι-TNF

7 υγιή έμβρυα χωρίς επιπλοκές

1 αποβολή

3 εκτρώσεις

**Συμπέρασμα: Η θεραπεία με αντι-TNF δεν προκαλεί
τερατογένεση**

Garcia J, Joven B, Ruiz T, et al. Pregnancy in women receiving anti-TNF-alpha therapy: experience in Spain [abstract FRI0107]. Ann Rheum Dis 2006;65 Suppl 2;317.

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

HCV, HBV Hepatitis and HIV

Κάθε ασθενής που θα λάβει αντι-TNF
φάρμακα πρέπει να ελέγχεται για
HBV (HBsAg, antiHBs, antiHBc)
HCV και
HIV

Συμπερασματικά

Σε ασθενείς με ηπατίτιδα C

**Η χορήγηση αντι-TNF φαρμάκων
δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη.**

**Φαίνεται ότι τα αντι- TNF είναι ασφαλή
ίσως και βοηθητικά στην ηπατίτιδα C.**

**Πρέπει όμως τα αντι-TNF φάρμακα,
να χορηγούνται με προσοχή**

**Σε όλη δε την διάρκεια χορήγησής τους, να
παρακολουθούνται σε τακτικά διαστήματα
οι τιμές των τρανσαμινασών και του ιϊκού
φορτίου.**

Συμπερασματικά

Σε ασθενείς με λανθάνουσα ηπατίτιδα Β

**Η χορήγηση αντι-TNF φαρμάκων
έχει τον κίνδυνο
να προκαλέσει αναζωπύρωση της
ηπατίτιδας Β**

Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή
παράλληλα με αντιϊικά φάρμακα (lamivudine).

Συνιστάται συχνή παρακολούθηση της
ηπατικής λειτουργίας και του ιϊκού φορτίου

Συμπερασματικά

Σε ασθενείς με λανθάνουσα ηπατίτιδα Β

**Ασθενείς με λανθάνουσα λοίμωξη HBV,
πρέπει να παρακολουθούνται στενά
για τυχόν εμφάνιση κλινικών ή
εργαστηριακών ενδείξεων ηπατικής
νόσου,**

**σε όλη την διάρκεια της θεραπείας αλλά και
αρκετούς μήνες μετά την διακοπή της.**

Συμπερασματικά

Σε ασθενείς με λανθάνουσα ηπατίτιδα Β

Η απόφαση σχετικά με
την χορήγηση ή όχι αντιϊκής θεραπείας
σε αυτούς τους ασθενείς
καθώς και
για το είδος του φαρμάκου,
την χρονική στιγμή και την συνολική διάρκεια χορήγησης
ΤΟΥ

πρέπει να εξατομικεύονται
πάντα σε συνεννόηση με ειδικό και έμπειρο ηπατολόγο,
σταθμίζοντας για τον κάθε ασθενή το όφελος- κίνδυνο.

HIV/AIDS

Τι γνωρίζουμε

Σε όλα τα στάδια της HIV λοίμωξης παρατηρείται μια υπερ-έκφραση του TNFa.

Ο TNFa εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό του ιού και την εξάλειψη των CD4+ T κυττάρων.

Ο TNFa ενοχοποιείται για πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις του AIDS όπως πυρετός και καχεξία.

Συμπερασματικά Σε ασθενείς με HIV/AIDS

**Η παρουσία του ιού του HIV
θεωρείται σχετική αντένδειξη
για την χορήγηση αντι-TNFφαρμάκων.**

**Πάντως η ασφάλεια χορήγησης
αντι-TNF φαρμάκων
σε ασθενείς θετικούς για HIV
δεν είναι γνωστή.**

Συμπερασματικά Σε ασθενείς με HIV/AIDS

**Η χορήγηση αντι-TNF φαρμάκων σε ασθενείς με HIV,
λαμβάνομένου υπόψη του κινδύνου εμφάνισης
ευκαιριακών λοιμώξεων, κακοηθειών αλλά και απώλειας
του ελέγχου της νόσου,
θα πρέπει να γίνεται σε επιλεγμένους με μεγάλη
προσοχή ασθενείς.**

Χρειάζονται σίγουρα μεγάλες μελέτες και έρευνα.

Ελληνικές συστάσεις για την χρήση των αντι-TNF στην Ρ.Α

Ασθενείς με εγκατεστημένη Ρ.Α

- **Αποτυχία σε >/1 κλασικά DMARDs ή συνδυασμούς αυτών**
(MTX ή Leflunomide θα πρέπει να έχει οπωσδήποτε χρησιμοποιηθεί)
Διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 3 μήνες,
σε επαρκή δόση.
- **Να έχουν ενεργό νόσο**

Όριο ενεργότητας ικανό για έναρξη θεραπείας με βιολογικό παράγοντα

- DAS28>5,1 (ή >6 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία)
- DAS28>3,2 (ή >3 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία) και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (>2)

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- Ρευματοειδής παράγων
- Αντι-CCP
- Διαβρώσεις σε άκρα χέρια και πόδια σε α/α
- HAQ>1
- Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων

Ελληνικές συστάσεις για την χρήση των αντι-TNF στην P.A

Πρώιμη νόσος (<6-9 μήνες)

- Συνιστάται να λάβουν αρχικά κλασικά DMARDs.
- Οι αντι-TNF μπορούν να χρησιμοποιηθούν **σαν πρώτη θεραπεία** (σε συνδυασμό με MTX) σε ασθενείς με:
 1. Υψηλή ενεργότητα νόσου (DAS28>5,1 ή >6 αρθρώσεις με οίδημα και >6 αρθρώσεις με ευαισθησία) και
 2. Παρουσία 2/5 επιβαρυντικών προγνωστικών δεικτών.

Ελληνικές συστάσεις για την χρήση των βιολογικών παραγόντων στην Ρ.Α

Κριτήρια διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας

- Βελτίωση του DAS 28 $<1,2$ και τρέχον DAS 28 $>5,1$

Ή

- $<30\%$ βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων και ενεργείς αρθρώσεις >6 με οίδημα και ευαισθησία.

Αποτελεσματικότητα των αντι-TNF+MTX όπως προκύπτει από τα RCT σε ασθενείς με Ρ.Α

		71-92% των ασθενών δεν πέτυχε ύφεση νόσου
ACR20		40-77%
ACR50		21-55%
ACR70		8-29%

Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, et al. 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;343:1594-602.

Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair W, et al. 102-wk clinical and radiologic results from the ATTRACT Trial: a 2 year randomized, controlled phase 3 trial of infliximab (Remicade®) in pts with active RA despite MTX [abstract 1216]. Arthritis Rheum 2000;43 Suppl:S269.

Bathon JM, Fleischmann RM, van der Heijde D, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006;33:234-43.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:1051-65.

Breedveld FC, Rau R, van Riel PLC, van de Putte LBA, Schattenkirchner M, Kupper H. Sustained efficacy over 5 years with adalimumab (Humira™) in patients with active rheumatoid arthritis [abstract 198]. Arthritis Rheum 2003;48 Suppl:118.



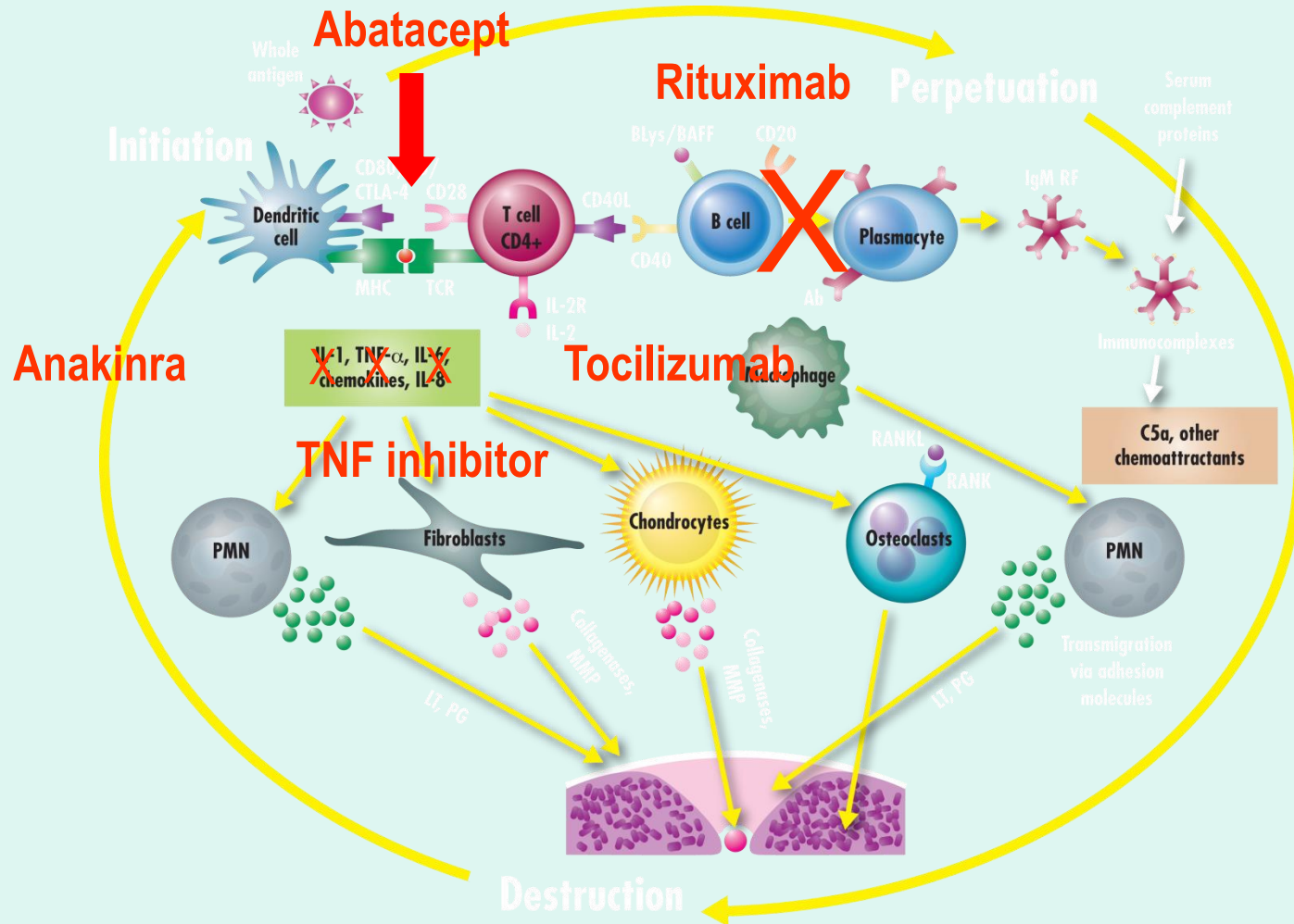
Clinical trials in rheumatoid arthritis

Clinical studies	n	Drug	Comparator	Prior MTX	Double blind duration (y)
ATTRACT*	428	IFX + MTX	MTX	YES	2
ASPIRE	1049	IFX + MTX	MTX	NO	1
Moreland	234	ETA	Placebo	YES	0.5
(Weinblatt)	89	ETA + MTX	MTX	YES	0.5
TEMPO*	682	ETA + MTX	ETA & MTX	IN PART	1
ERA	632	ETA	MTX	NO	1
(ARMADA)*	271	ADA + MTX	MTX	YES	0.5
D011*	544	ADA	Placebo	YES	0.5
PREMIER	799	ADA + MTX	ADA & MTX	NO	2
D019*	619	ADA + MTX	MTX	YES	1

* Posthoc early RA subanalysis performed

() phase 2

Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis (RA)



Ανεπαρκής απάντηση

- Αποτυχία να επιτευχθεί χαμηλή δραστηριότητα νόσου με κλινικά κριτήρια (DAS 28 ίσο ή λιγότερο από 2.4)
- Αδυναμία να διακοπεί η α/α εξέλιξη παρά την επίτευξη χαμηλής δραστηριότητας νόσου

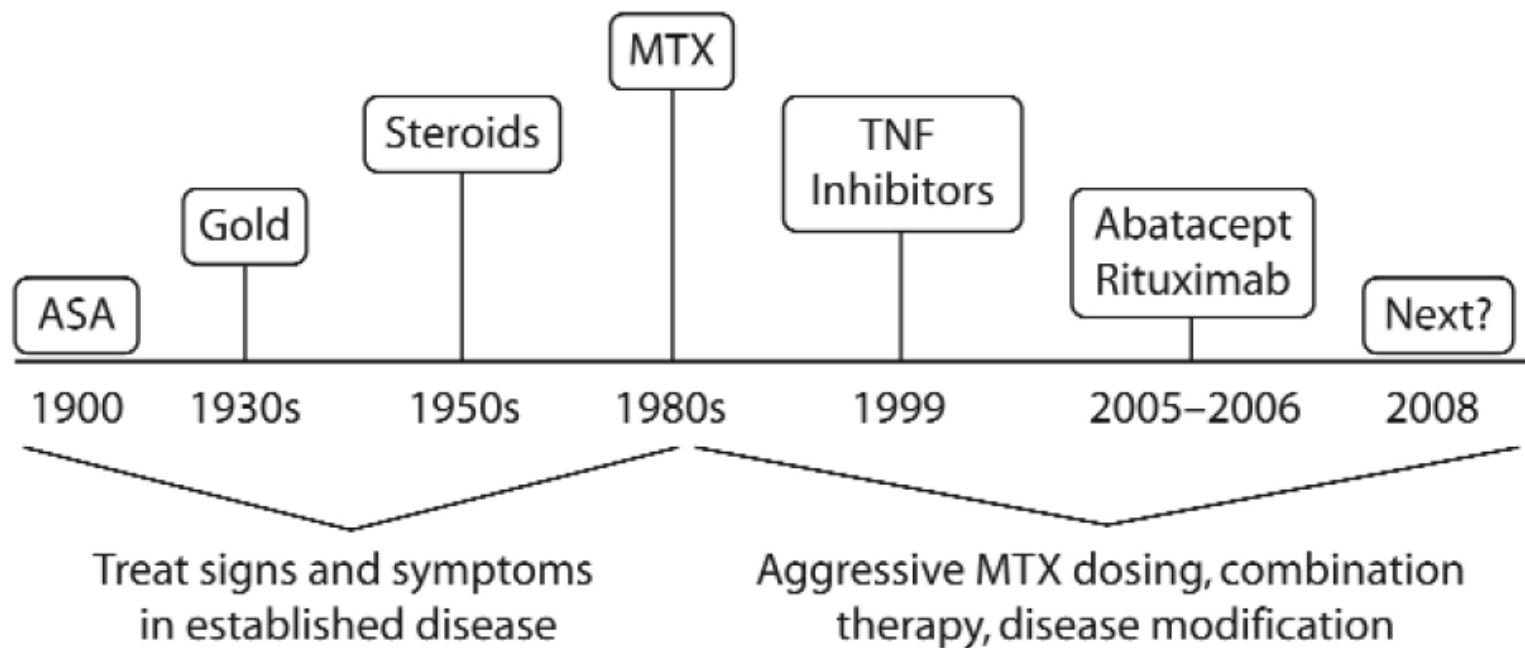


Figure 1. RA medication timeline. ASA: acetylsalicylic acid.

Μετρήσεις αποτελεσματικότητας

- **Ποιοτικές παράμετροι**

Συνολική εκτίμηση του θεραπευτή
πρωινή δυσκαμψία,
εξέταση των επώδυνων αρθρώσεων,
μαζί με Ht, ΤΚΕ, CRP και ANA.

- **Ποσοτικοί παράμετροι**

Θεσμοθετημένες μετρήσεις όπως DAS 28,
ACR, HAQ, και ενίοτε α/α και σπανιότερα
MRI δεδομένα

Step-up strategy

The TICORA Study:

Σύγκριση **εντατικής** έναντι **συμβατικής** θεραπείας

- 2 κέντρα της Γλασκώβης (1999-2001)
- 18 μήνες, 110 ασθενείς με RA με ενεργότητα DAS $\geq 2,4$
- Όχι προηγούμενη λήψη συνδυασμών DMARDs

**Προσθήκη ή αλλαγή DMARDs
ή αύξηση των δόσεων
κάθε 3 μήνες εφόσον DAS > 2,4**



cost-effectiveness. the ASPIRE

- Πολλά ιδρύματα δεν επικροτούν αυτή την άποψη λόγω του υψηλού κόστους που έχει η θεραπεία συνδυασμού.
- Η μελέτη ASPIRE προσπάθησε να μελετήσει την σχέση όφελους-κόστους (cost-effectiveness).
- Μελέτησε το αποτέλεσμα της θεραπείας σε ασθενείς με πρώιμη P.A on the employment status με
- infliximab και βρήκε ότι την εβδομάδα 54 οι employment
- rates ήταν ίδιοι στους ασθενείς με infliximab
- και MTX και σε αυτούς με μόνο MTX, η πιθανότητα όμως να παραμείνουν στην εργασία τους ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς με τον συνδυασμό

Smolen JS, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:716-22.

Ταχέως εξελισσόμενη

- Θέλουμε να αναγνωρίσουμε αυτούς τους ασθενείς οι οποίοι έχουν νόσο με μεγαλύτερη πιθανότητα να εξελιχθεί γρήγορα και επιθετικά. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς που έχουν
- θετικό ρευματοειδή παράγοντα
- θετικά αντι- anticyclic citrullinated peptide (CCP),
- Αυξημένους δείκτες φλεγμονής, C-reactive protein (CRP) και TKE
- Ακτινολογικές βλάβες ήδη από την έναρξη της νόσου.
- Αυτοί οι ασθενείς έχουν χειρότερη πρόγνωση και μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαταραγμένη φυσική λειτουργικότητα και άρα είναι οι ασθενείς οι οποίοι πρέπει να λάβουν γρήγορα εντατική θεραπεία, σε μια προσπάθεια να αλλάξουμε την πορεία της νόσου και να προλάβουμε τις δομικές βλάβες.

- Σε μια ανάλυση της μελέτης ATTRACT, σε μια ομάδα ασθενών με πρώιμη P.A (≤ 3 χρόνια διάρκεια) έδειξε ότι σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη νόσο παρά την θεραπεία με MTX, η γρήγορη έναρξη θεραπείας με infliximab μπορεί να προλάβει την ακτινολογική εξέλιξη καλύτερα πληρέστερα από το αν χορηγηθεί αργότερα στην πορεία της νόσου.
- Συμπερασματικά φαίνεται ότι η έγκαιρη χορήγηση βιολογικής θεραπείας στα αρχικά στάδια της P.A σε ασθενείς που έχουν επιθετική νόσο και έχουν αποτύχει στην θεραπεία με MTX είναι αποτελεσματική.

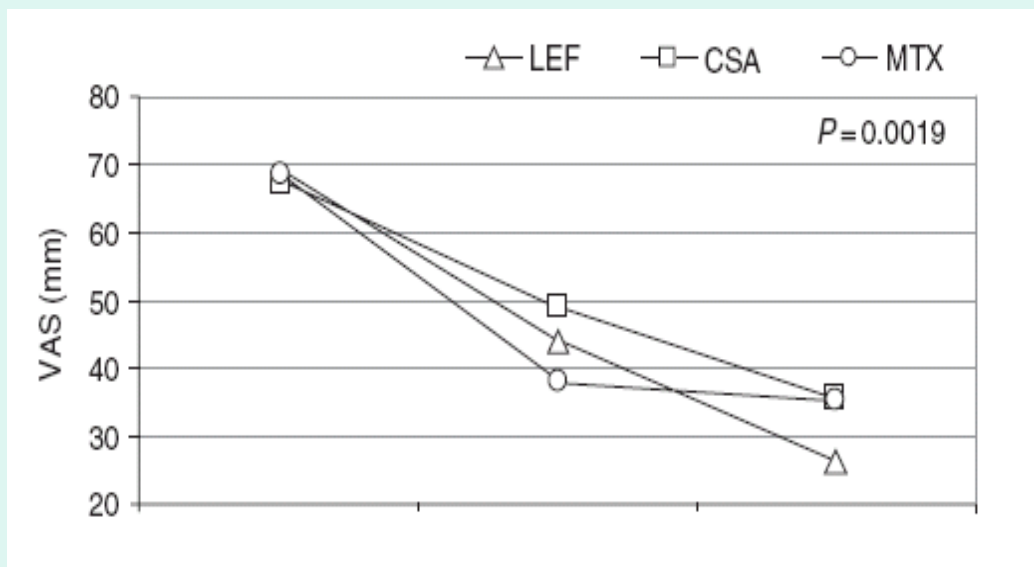
Στόχοι Θεραπείας στην Ρ.Α

- Έλεγχος της φλεγμονής γρήγορα
- Αναστολή α/α εξέλιξης
- Πρόληψη ανικανότητας
- Βελτίωση ποιότητας ζωής και
- Πρόκληση ύφεσης ή και θεραπείας

Source: Lipsky et al.,⁵ Kremer et al.,⁶
Breedveld et al.⁷

Σημαντική βελτίωση του πόνου με Anakinra

Βελτίωση του πόνου μέσω της κλίμακας VAS σε διάστημα 1 έτους στις 3 ομάδες θεραπείας του Anakinra (MTX,LEF,CSA)



- Σημαντική βελτίωση του πόνου στους 6 μήνες και στο 1 έτος συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε και στις 3 ομάδες ασθενών που έλαβαν Anakinra

Αντι-TNF φάρμακα και κακοήθειες

Οι ασθενείς με Ρ.Α,
συγκρινόμενοι με τον γενικό πληθυσμό,
έχουν αυξημένη συχνότητα
καρκίνου δέρματος
και ίσως και
καρκίνου πνεύμονα.

***Αντι-TNF φάρμακα
σε σύγκριση με την MTX***

Μελέτη ERA (early RA study)

Η μελέτη ERA (early RA study)

σύγκρινε

το etanercept με μονοθεραπεία με MTX
σε ασθενείς με Ρ.Α διάρκειας < 3 χρόνια

Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002;46:1443–50.

Μελέτη ERA (early RA study)

Δύο χρόνια

	ACR20	Μέση αλλαγή TSS	EROSION SCORE
MTX	59%	3,2 units	1,86 units
ETA	72%	1,3 units	0,66 units
P	0,005	0,001	0,001

Παρά το ότι και οι δύο ομάδες έδειξαν παρόμοια ACR απάντηση μετά από ένα και δύο χρόνια

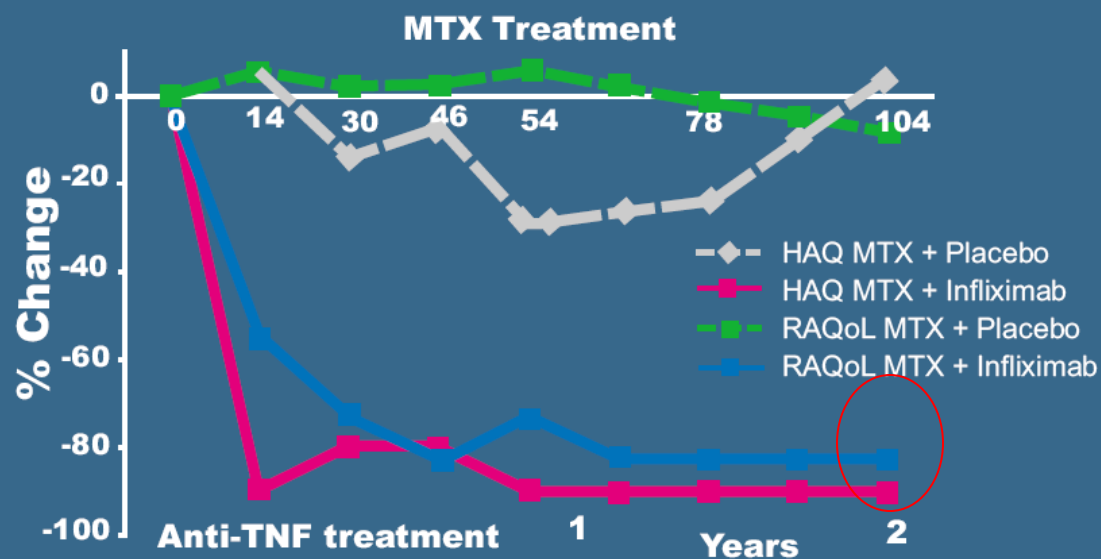
Η ομάδα ασθενών με etanercept παρουσίασε σημαντικά λιγότερη ακτινολογική πρόοδο στις 6 και 24 μήνες.

**Αν και οι βιολογικές θεραπείες
μπορεί να δοθούν σαν αρχική
θεραπεία**

**σε ασθενείς με σοβαρή Ρ.Α,
τόσο το υψηλό κόστος όσο και
η ανησυχία για την ασφάλεια τους
οδήγησε στην χορήγησή τους
μετά την αρχική θεραπεία με
τροποποιητικά της νόσου φάρμακα
(DMARD).**

Στα 2 χρόνια
ένα χρόνο μετά την
διακοπή του Infliximab
**70% των ασθενών
διατήρησαν
την ύφεση και την
HAQ**

Figure 2. Sustained Remission Achieved



HAQ=Health Assessment Questionnaire; MTX=methotrexate; RAQoL=Rheumatoid Arthritis Quality of Life; TNF=tumor necrosis factor.

Source: Quinn et al.¹³

Dutch Rheumatoid Arthritis Anti-TNF-a Monitoring (DREAM) registry

Η επιβίωση των αντι-TNF φαρμάκων κυμαινόταν

- Για ένα χρόνο, από 59-80%
- Για δύο χρόνια, από 49-74%

Αιτία διακοπής της θεραπείας ήταν:

- Απώλεια αποτελεσματικότητας, σε 35% των ασθενών
 - Παρενέργειες, σε 42% των ασθενών

Υπάρχουν πολλές ερωτήσεις αναπάντητες που χρειάζονται διερεύνηση

- Ασθενείς που δεν απάντησαν στον πρώτο αντι- TNF θα απαντήσουν σε ένα δεύτερο; (Πρωτογενής έλλειψη ανταπόκρισης)
- Ασθενείς που απάντησαν στον πρώτο αντι- TNF αλλά έχασαν την καλή απάντηση στην πορεία της νόσου, θα απαντήσουν σε ένα δεύτερο; (Δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης)
- Ασθενείς που απάντησαν ικανοποιητικά στον πρώτο αντι- TNF αλλά διέκοψαν λόγω τοξικότητας, θα απαντήσουν σε ένα δεύτερο χωρίς να εμφανίζουν τοξικότητα;

Ασφάλεια αντι- TNF φαρμάκων

**Τα αντι- TNF φάρμακα
μπορεί να προκαλέσουν διάφορες
παρενέργειες.**

Οι κυριότερες είναι:

- Λοιμώξεις
- Λεμφώματα και Καρκίνο
- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις
- Απομυελινωτική νόσο
- Ηπατική νόσο
- Αιματολογικές διαταραχές

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Ευκαιριακές Λοιμώξεις

Έχουν περιγραφεί ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με
αντι- TNF φάρμακα

- Histoplasmosis,
- Listeriosis,
- Πνευμονική aspergillosis,
- Πνευμονία από *pneumocystis carinii*,
- Coccidiomycosis,
- Nocardiosis,
- Toxoplasmosis,
- Candidiasis,
- Cryptococcosis.

Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody 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.

Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. Clin Infect Dis 2006;43:95–100.

Το ενδιαφέρον στον τομέα αυτόν
αυξήθηκε πολύ γρήγορα
και πολλές εταιρείες
άρχισαν να παράγουν και να ελέγχουν
αντι-TNF φάρμακα.

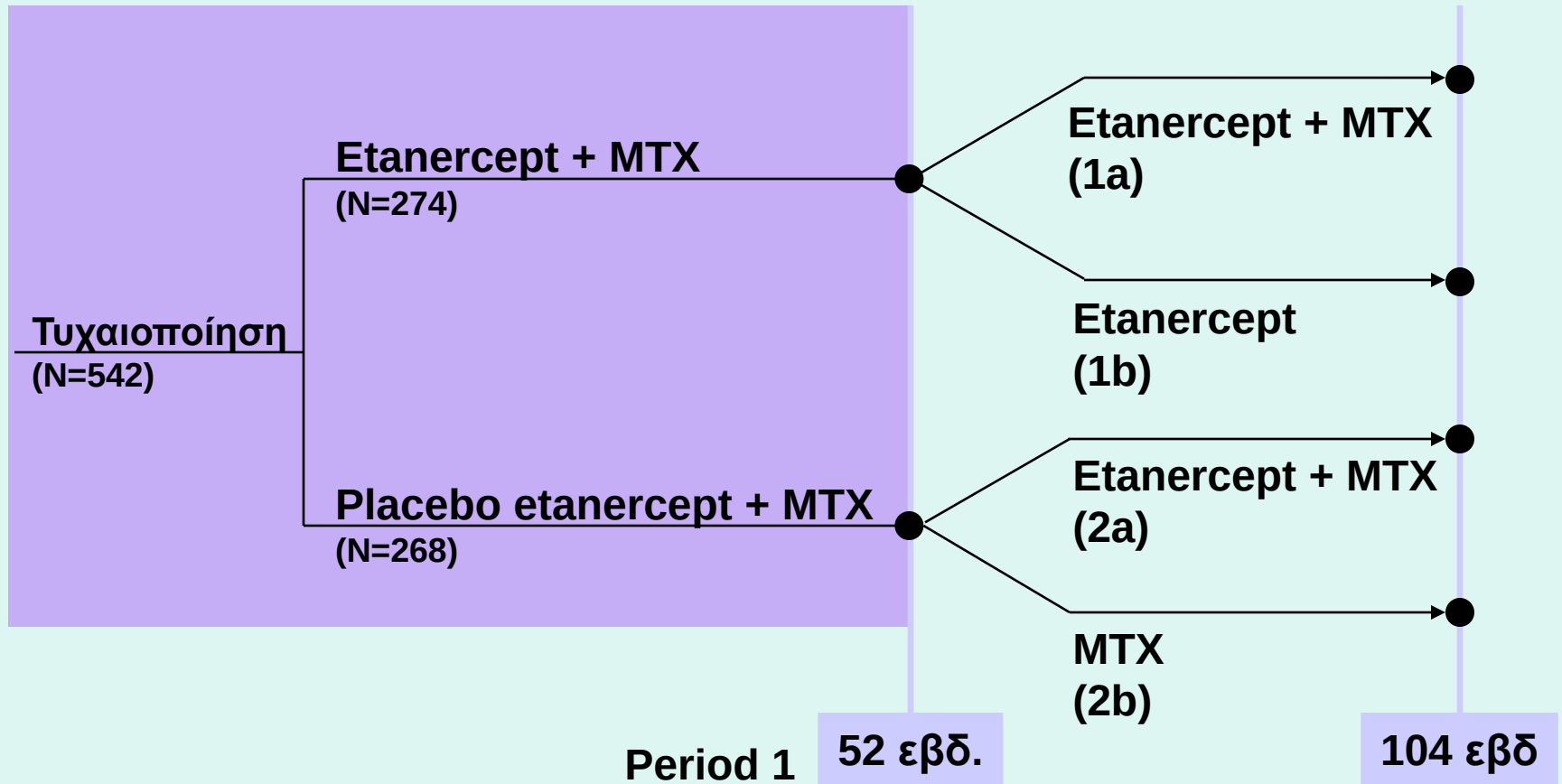
**Το etanercept ήταν το πρώτο αντι-TNF
φάρμακο**

που πήρε αποδοχή από τις ΗΠΑ
για την θεραπεία της Ρ.Α

τον Νοέμβριο του 1998,
ένα χρόνο πριν το infliximab.

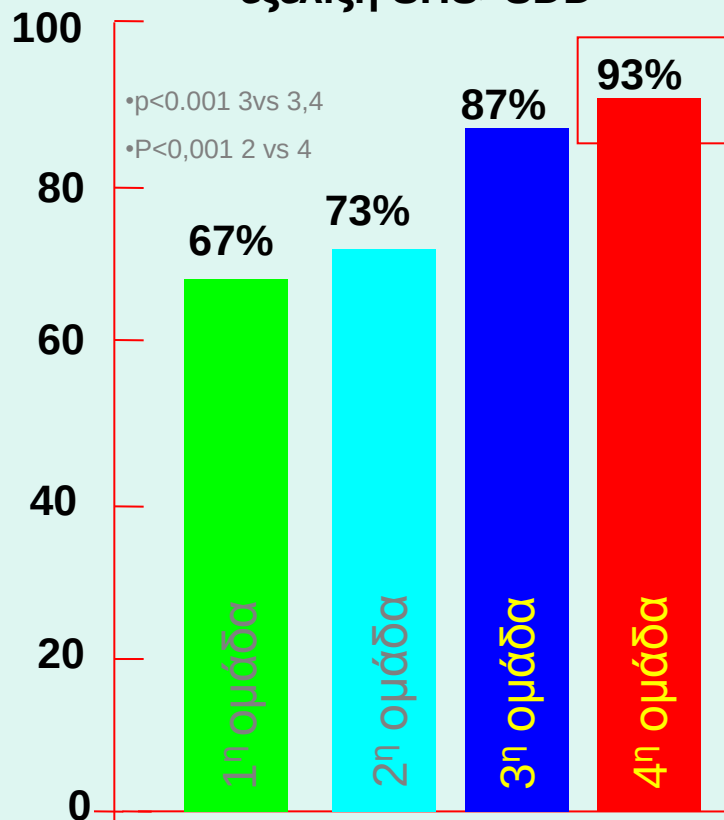
Σχεδιασμός της μελέτης COMET

Διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

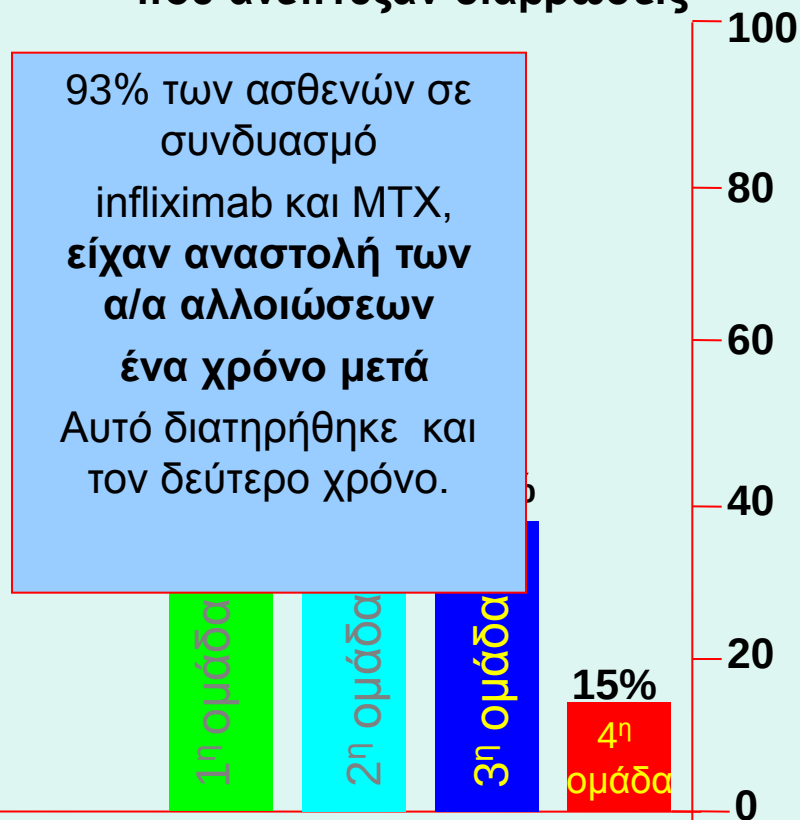


1ο έτος: Μελέτη BeSt

%ασθενείς χωρίς ακτινολογική
εξέλιξη SHS>SDD



% ασθενείς χωρίς διαβρώσεις
που ανέπτυξαν διαβρώσεις



***Θεραπεία της P.A
με εντατική φροντίδα***

Intensive care- Tight control

TICORA study

Επιπρόσθετα η ομάδα intensive care
είχε
**μεγαλύτερη πιθανότητα
να πετύχει ύφεση με DAS <1.6**

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Τα Registries διαφέρουν μεταξύ τους ως προς

- Τον πληθυσμό που αναλύουν
(εθνικές, κοινωνικοοικονομικές και γεωγραφικές διαφορές)
- Τον πληθυσμό που χρησιμοποιούν σαν control group,
(άλλοτε είναι ασθενείς με P.A που δεν παίρνουν αντι-TNF,
άλλοτε είναι ο γενικός πληθυσμός της χώρας)
- Τις κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούν
σχετικά με το ποιοι ασθενείς
πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τα αντι- TNF.

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Φυματίωση

Υπάρχουν πλέον

σαφείς και αυστηρές οδηγίες

για τον έλεγχο των ασθενών για ενεργό ή
λανθάνουσα λοίμωξη

πριν την έναρξη αγωγής με αντι-TNF φάρμακα,
καθώς και για

την προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων
σε ασθενείς με λανθάνουσα λοίμωξη.

BIOBADASER.

Table 3. Incidence rate (IR) of active tuberculosis stratified by tumor necrosis factor (TNF) antagonist after September 2003*

TNF antagonist	Patient-years	Cases	IR per 100,000 (95% CI)
Infliximab	1,303	5	383 (159–921)
Etanercept	1,740	2	114 (28–459)
Adalimumab	565	1	176 (24–1,254)

* 95% CI = 95% confidence interval.

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 57, No. 5, June 15, 2007, pp 756–761
DOI 10.1002/art.22768
© 2007, American College of Rheumatology

Τα μονοκλωνικά αντισώματα φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τον μεμβρανικό TNFα

και μεγαλύτερο κίνδυνο να προκαλέσουν TBC από το etanercept

Μετα-ανάλυση της Safety Study που αφορά τις ταυτόχρονες θεραπείες

Concomitant Medication Use in a Large, International, Multicenter, Placebo Controlled Trial of Anakinra, a Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist, in Patients with Rheumatoid Arthritis

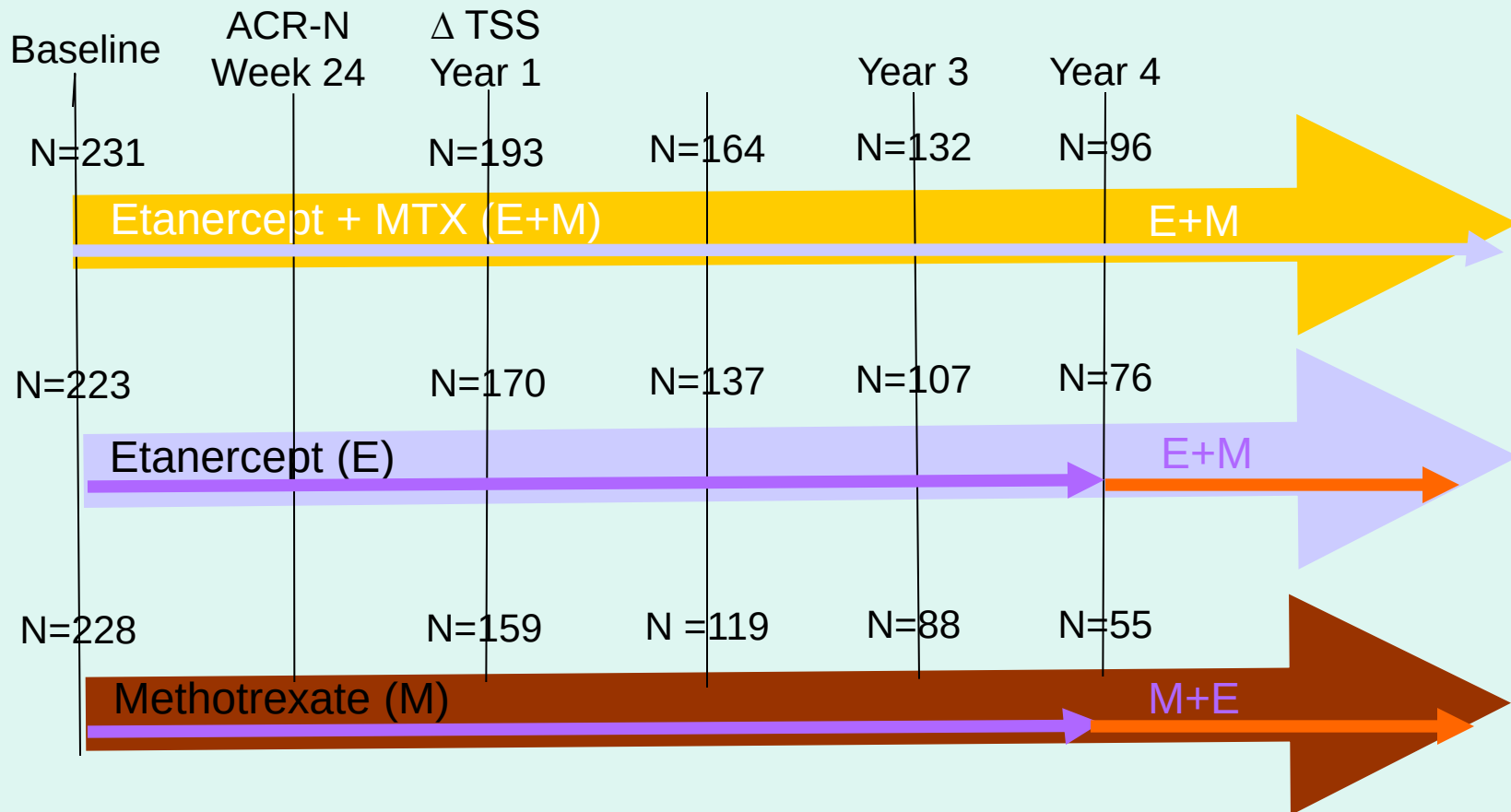
JOHN TESSER, ROY FLEISCHMANN, ROBIN DORE, RALPH BENNETT, ALAN SOLINGER, TENGSHANG JOH, DENNIS MODAFFERL and JOY SCHECHTMAN, for the 990757 Study Group

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν ένα ή περισσότερα φάρμακα για τη ΡΑ, μπορούν με ασφάλεια να προσθέσουν το Anakinra στο θεραπευτικό τους σχήμα

Abatacept

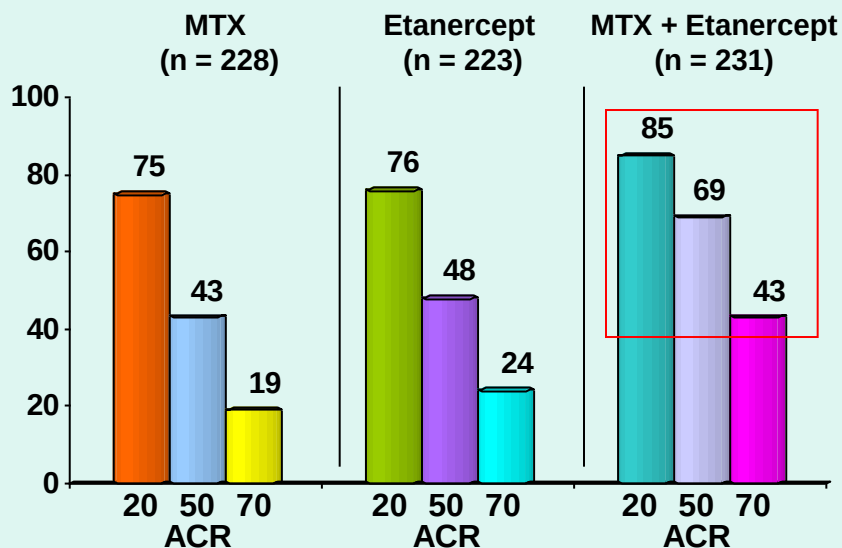
Abatacept είναι ή μόνη κατά κυττάρου θεραπεία
η οποία
τροποποιεί την ανοσολογική απάντηση
νωρίς
στον ανοσολογικό καταρράκτη

Σχεδιασμός της μελέτης TEMPO

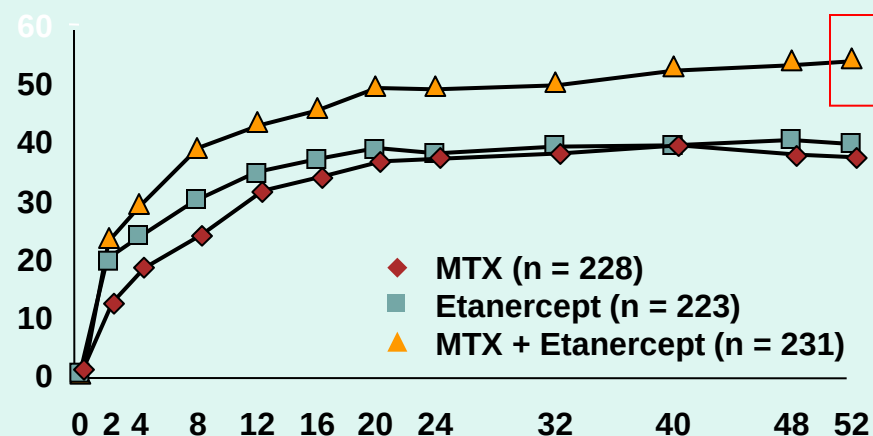


Αποτελεσματικότητα τον 1^ο χρόνο

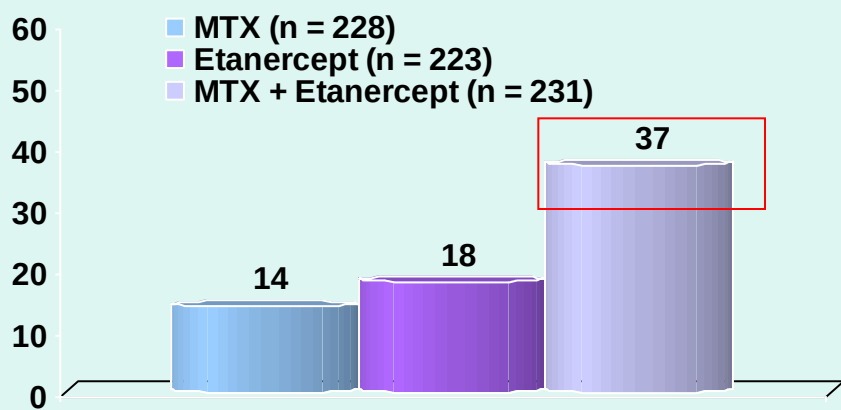
ACR Responses at 52 Weeks



Improvement from Baseline in Functional Disability (HAQ) [%]



Clinical Remissions (DAS < 1.6) at 52 Weeks



Η μελέτη TEMPO έδειξε ότι οι ασθενείς με P.A που έλαβαν **θεραπεία με συνδυασμό etanercept και MTX** απάντησαν σημαντικά καλύτερα από αυτούς που έλαβαν μόνο MTX ή μόνο etanercept (ACR, HAQ και DAS)

Μελέτη ΤΕΜΠΟ

Σύνοψη

Ο συνδυασμός
**δεν συσχετίστηκε με αυξημένη
τοξικότητα**
ούτε και όταν χορηγήθηκε
για μεγάλο χρονικό διάστημα.

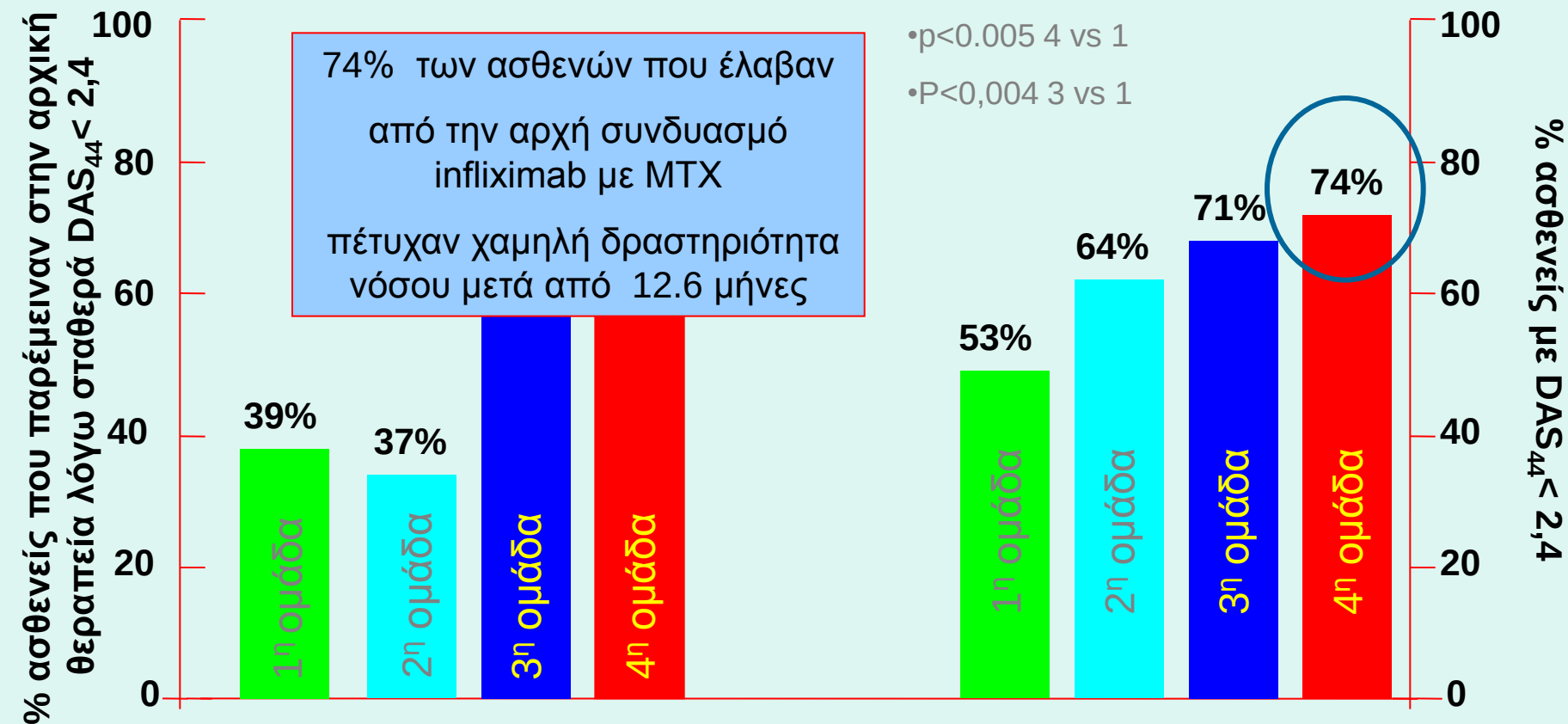
Σύνοψη COMET:

Ο συνδυασμός
ήταν συγκρίσιμος με την μονοθεραπεία
όσον αφορά στην ασφάλεια των ασθενών

Quinn MA, et al. Arthritis Rheum. 2005;52:27-35

**Τα σημαντικά οφέλη
στην λειτουργικότητα και
την ποιότητα ζωής των ασθενών
(ACR και DAS 28)
και στα α/α scores,
διατηρήθηκαν για τα επόμενα 2 χρόνια
παρά την απομάκρυνση του infliximab
μετά τον πρώτο χρόνο.**

1ο έτος: Μελέτη BeSt



Μελέτη BeSt

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι
η αρχική θεραπεία συνδυασμού
μπορεί προοδευτικά να μειωθεί
σε μονοθεραπεία με DMARDs
ή
ακόμη και ύφεση χωρίς φάρμακα

Αναποτελεσματικότητα αντί-TNF Παραγόντων

— Πρωτογενής έλλειψη ανταπόκρισης

(Primary loss of response)

- Ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία εξ αρχής
(6-12 εβδομάδες)

— Δευτερογενής απώλεια ανταπόκρισης

(Secondary loss of response ή acquired drug resistance)

- Ο ασθενής αρχικά ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη θεραπεία, αργότερα όμως η ανταπόκριση χάνεται

**Φαίνεται ότι στα διάφορα registries
τα οποία και αντανakλούν την καθημερινή
κλινική πράξη,
τα ποσοστά των ασθενών που απαντούν
στη θεραπεία, είναι μικρότερα
από αυτά που προκύπτουν από τις
διάφορες RCTs**

Ίσως αυτό να οφείλεται στο ότι
**οι ασθενείς στην καθημερινή κλινική
πράξη έχουν λιγότερο ενεργό νόσο
όταν ξεκινούν τα αντι-TNF φάρμακα .**

**Άρα υπάρχει πάντα
ένας μεγάλος αριθμός ασθενών
οι οποίοι έχουν ανεπαρκή απάντηση,
καθώς και
ένα μικρό ποσοστό περίπου 5%-10%,
που δεν απαντά καθόλου
στην θεραπεία με αντι-TNF**

Αντι-TNF φάρμακα και λοιμώξεις

Swedish National Registry

**Βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων
σε ασθενείς με Ρ.Α και αντι- TNF**

**Ο οποίος ήταν στατιστικά σημαντικός
μόνο κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας,
(RR 1,43 CI:1,18-1,73)
ενώ χανόταν αργότερα.**

Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF- antagonists. Ann Rheum Dis 2007;66:1339-44.

Συμπεράσματα

It's good to feel better

but

it's better to feel good

Γνωρίζουμε πλέον ότι
οι περισσότεροι ασθενείς
δεν απαντούν ικανοποιητικά στα
DMARDs
είτε δοθούν μόνα τους
είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους.

Όμως ακόμη και από εκείνους που
απαντούν
πολύ καλά ή καλά στα DMARDs,
25%-50%
θα εμφανίσει πρόοδο στις
ακτινολογικές βλάβες.

Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: What is the evidence? *Rheumatology*. 2001;40:1211-1220.

4 μελέτες ασχολήθηκαν με την σύγκριση της «Tight control» τακτικής με την «Routine care» στην θεραπεία της Ρ.Α

Table 1 Characteristics of the tight control studies

Study	Interventions/groups	n	Medication at the start	Frequency of assessment	Inclusion criteria	Disease duration
FIN-RACo	Combination therapy*	97	SSZ, MTX, HCQ, predn	3 months (variable)	ARA criteria RA, 18–65 yr, symptoms <2 yr, active disease ≥3 SJ and 3 of: ≥28 mm/h ESR or ≥19 mg/l CRP, ≥29 min/ms, >5 SJ or >10 TJ	<2 yr
	Mono therapy	98	SSZ ± predn	3/6 months (clinical decision/variable)		
TICORA	Intensive management*	55	DMARD, i.a. steroid	1 month (DAS)	18–75 yr, disease duration <5 yr, active disease (DAS>2.4)	<5 yr
	Routine management	55	DMARD mono	3 months (clinical decision)		
BeSt	Sequential mono therapy*	126	MTX	3 months (DAS44)	ACR criteria RA, ≥18 yr, disease duration ≤2 yr, active disease: ≥6 of 66 SJ, ≥6 of 68 TJ, ≥28 mm/h ESR, ≥20 mm VAS global health	≤2 yr
	Step-up combination therapy*	121	MTX	3 months (DAS44)		
	Initial combination therapy + h.d. predn*	133	MTX, SSZ, predn	3 months (DAS44)		
	Initial combination therapy + infliximab*	128	MTX, infliximab	3 months (DAS44)		
CAMERA	Intensive strategy group*	151	MTX	1 month (computer decision program)	ACR criteria RA, >16 yr, early RA (<1 yr)	<1 yr
	Conventional strategy group	148	MTX	3 months (clinical decision)		

P.A και λοιμώξεις

**Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται σε ασθενείς με
μακροχρόνια σοβαρή νόσο με έντονο φλεγμονώδες
στοιχείο και
ύπαρξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων,
ιδιαίτερα δε σε άτομα με μεγάλη ηλικία,
συν-νοσηρότητα
και
χρήση κορτικοειδών.**

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.

Ρόλος του TNF-α στην φλεγμονή

Ο TNF-α αποτελεί μία από της κυριότερες
προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Στην Ρ.Α
**είναι υπεύθυνος για την διατήρηση της φλεγμονής
και τελικά
την καταστροφή του οστού και του χόνδρου**

Θεωρείται ότι ο ρόλος του στην φλεγμονή
είναι ισχυρότερος από εκείνο της IL1 και IL6.

Θεραπευτική προσέγγιση έφοδος-συντήρηση «induction-maintenance»

Φαίνεται λοιπόν ότι
ο γρήγορος έλεγχος της φλεγμονής με
επιθετική στην αρχή θεραπεία
(induction therapy)

οδηγεί σε βελτίωση
της λειτουργικότητας,
της ποιότητας ζωής και
αναστολή της δομικής βλάβης.

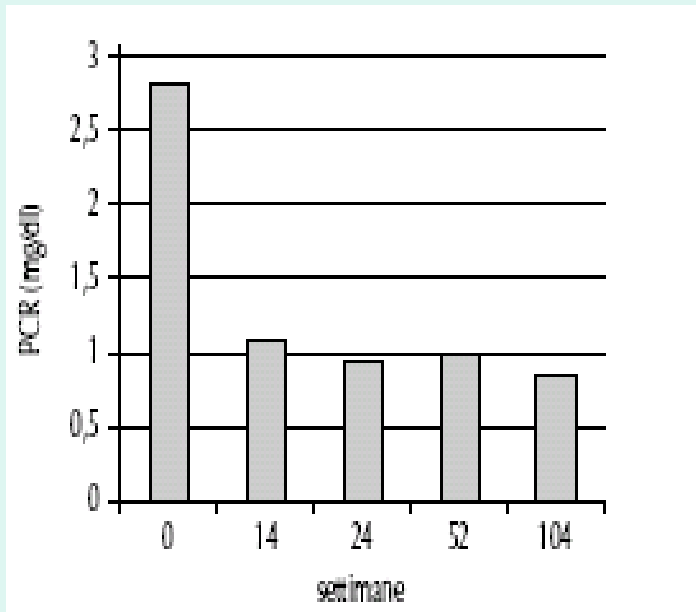
Συμπεράσματα

- Έγκαιρη διάγνωση
- Έγκαιρη έναρξη επιθετικής θεραπείας
- Εντατική παρακολούθηση και έγκαιρη τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής (με την χρήση θεσμοθετημένων μετρήσεων ενεργότητας νόσου, λειτουργικής ικανότητας καθώς και παρακολούθηση α/α εξέλιξης) με στόχο την επίτευξη ύφεσης της νόσου ή χαμηλής δραστηριότητας.

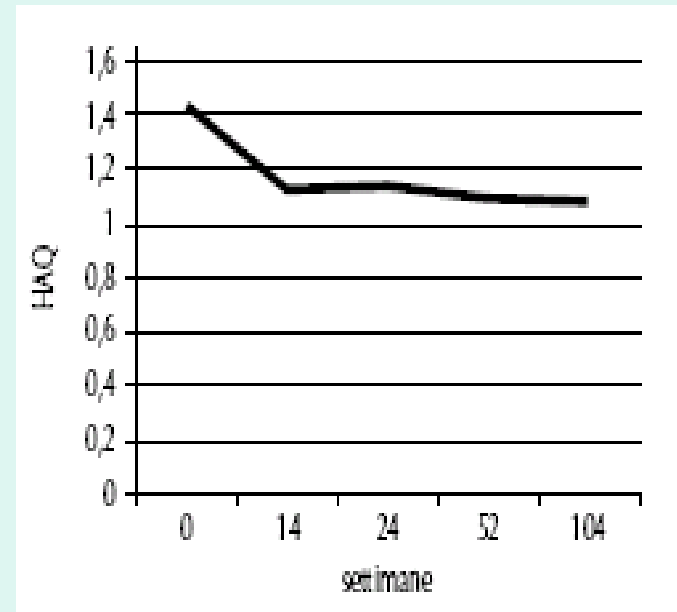
- Να αρχίζουμε με DMARDs και ίσως μικρές δόσεις κορτικοειδών.
- Εάν σε 2-3 μήνες δεν έχουμε ικανοποιητική απάντηση με αντικειμενικά κριτήρια να αρχίζουμε αντι-TNF φάρμακα
- Τα αντι-TNF φάρμακα είναι πιο αποτελεσματικά στην P.A όταν συνδυάζονται με την MTX (μειώνουν την φλεγμονή και αναχαιτίζουν την α/α εξέλιξη.
- Αν δεν έχουμε θεραπευτική απάντηση, αλλαγή σε άλλο αντι- TNF ή σε άλλο βιολογικό παράγοντα.
- Αν έχουμε πλήρη ύφεση να μειώσουμε ή και να διακόψουμε φάρμακα

Γρήγορη κλινική ανταπόκριση από τον 1^ο μήνα θεραπείας με διάρκεια στο αποτέλεσμα

Μεταβολή της τιμής της CRP από την έναρξη
της μελέτης σε διάστημα 2 ετών



Μεταβολή του δείκτη HAQ από την έναρξη
της μελέτης σε διάστημα 2 ετών



Στους 6 μήνες με Anakinra

- 93% των ασθενών λαμβάνει >90% των δόσεων
- 43.8% των ασθενών λαμβάνει το 100% των δόσεων

Στα 3 έτη με Anakinra

- Οι ασθενείς έλαβαν το 95% των δόσεων για τα έτη 0-1, 0-2 και 0-3

Clinical remission: DAS28 <2,6

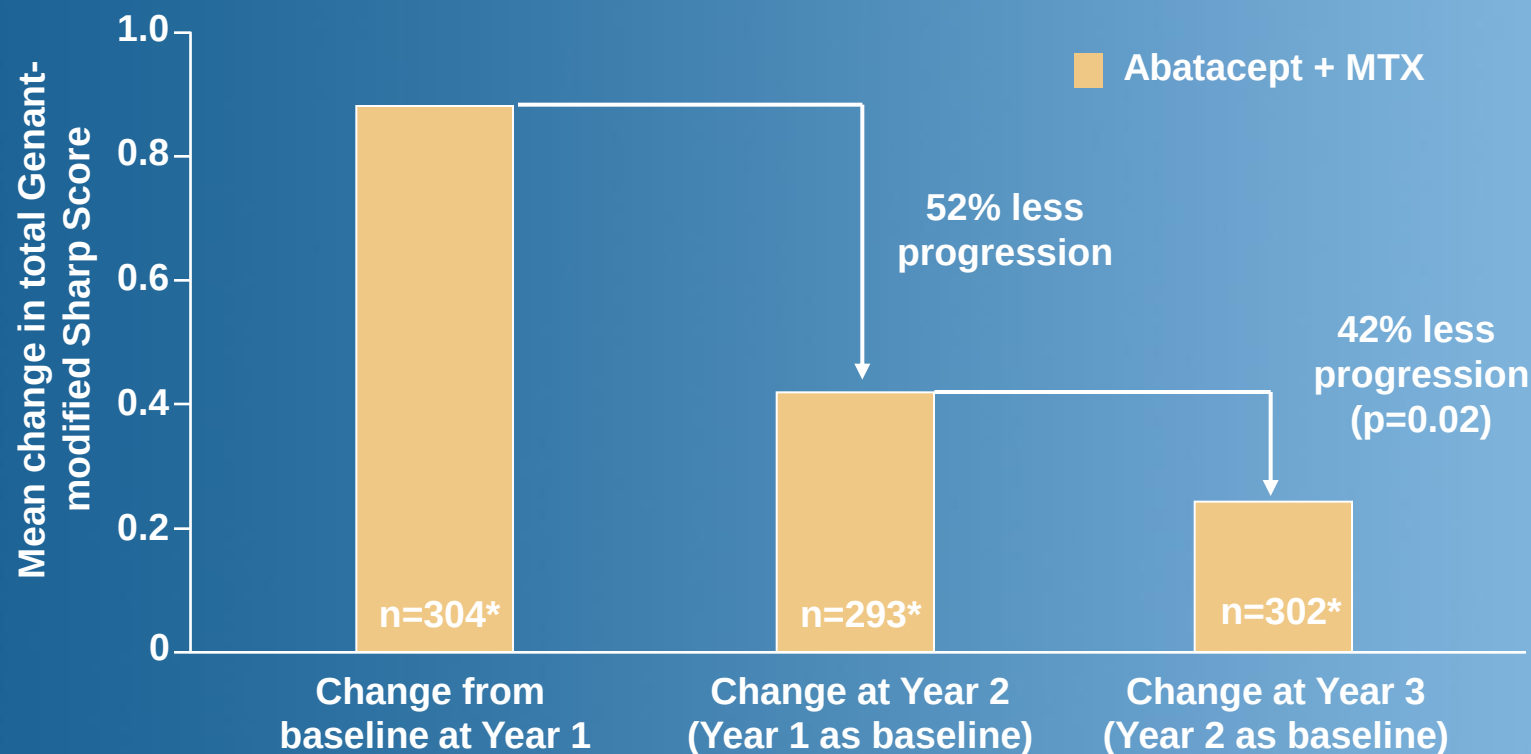
Good clinical response: DAS28 reduction at least 1,2 points from baseline

Moderate clinical response: DAS28 reduction 0,6-1,2 points when basal DAS $\leq 5,1$

No response: DAS28 reduction was the same or <1,2 points when basal DAS >5,1
DAS28 reduction was the same or <0,6 points when basal DAS $\leq 5,1$

Μείωση στον ρυθμό εξέλιξης της δομικής καταστροφής κατά την διάρκεια των 3 χρόνων θεραπείας με Abatacept

AIM LTE



*Data are presented for patients originally randomized to abatacept plus MTX who entered the OL LTE period, received at least one dose of abatacept after Year 1 and had radiographs at baseline and at Years 1, 2 and 3; Linear mixed-model analysis of abatacept patients versus placebo; All patients received a fixed dose of abatacept in the open-label (OL) period after Year 1 (~10 mg/kg). Placebo patients were switched to abatacept in the OL period

Genant H, et al. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**(Suppl 2):193. Poster number THU0178.

Συμπεράσματα

Abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή απάντηση στην MTX

- Σημαντική βελτίωση στην δραστηριότητα της νόσου ήδη από τον δεύτερο μήνα.
- Προοδευτικά βελτιούμενη απάντηση από τον 3^ο έως τον 6^ο μήνα στην μελέτη AIM.
- Υψηλός ρυθμός παραμονής στο φάρμακο.
- Διατήρηση της βελτίωσης στα σημεία και συμπτώματα της νόσου, στην λειτουργικότητα και στην αναστολή της α/α εξέλιξης, κατά την διάρκεια των 3 χρόνων στην μελέτη AIM

Συμπεράσματα
Abatacept ολοκληρωμένη περίληψη δεδομένων ασφάλειας
(10,365 ασθενείς/ έτη).Μέχρι 5 χρόνια

Λοιμώξεις

Η συχνότητα παρέμενε σταθερή στην διπλή/ τυφλή φάση και στην φάση επέκτασης, χωρίς επιπλέον αύξηση.

Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως βακτηριακές .

Ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση ήταν σπάνιες

Κακοήθειες

Συνολικά ίδιος κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας αναφέρθηκε κατά την διάρκεια της διπλής/τυφλής και της συνολικής περιόδου μελέτης χωρίς αύξηση της συχνότητας στην διάρκεια του χρόνου

Αυτοάνοσες παθήσεις

Η συχνότητα αυτοανόσων παθήσεων παρέμενε σταθερή (συμπεριλαμβανόμενης και της ψωρίασης) παρά την αύξηση του χρόνου έκθεσης στο φάρμακο

Αντιδράσεις έγχυσης σπάνιες και γενικά ήπιες ή μέτριες.

Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008

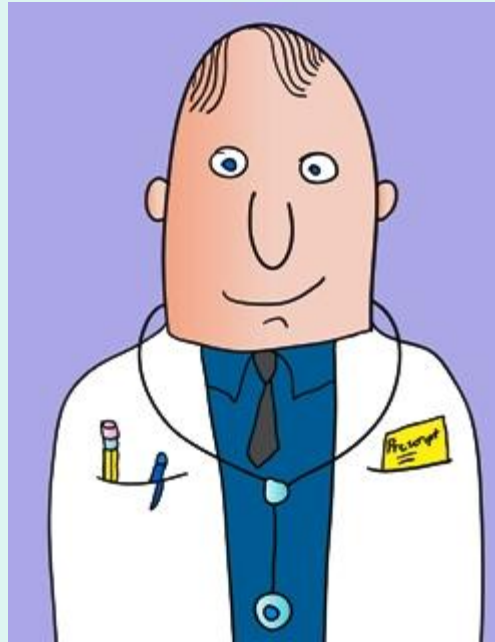
- Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία ένδειξη που να συνδέει τη χορήγηση Anakinra με αυξημένη επίπτωση φυματίωσης
- Αυξημένη πιθανότητα φυματίωσης ή αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης έχει αναφερθεί με όλους τους αναστολείς του TNF-α
- Άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του TNF-α
 - Πρόσφατη μελέτη (British registry): συχνότητα ενδοκυττάρων λοιμώξεων σε ασθενείς με RA που έλαβαν αντι-TNF (200/100000)
 - Σημαντικά υψηλότερη συχνότητα συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν DMARDs ή κορτικοστεροειδή
- Αυξημένη επίπτωση βακτηριακών λοιμώξεων με τη χορήγηση αντι-TNF (σχετικός κίνδυνος 2.3-3)

Step-up vs step-down strategy

The Best Study:

Σύγκριση **επιθετικής** έναντι **εντατικής** θεραπείας
σε πολύ πρώιμη και πολύ ενεργό νόσο

- RCT, Ολλανδία, 5 χρόνια, 508 ασθενείς με PA χωρίς θεραπεία
- Very early (med. 24 εβδ.), very active (med. $DAS_{44} = 4,4 \pm 0,9$)
- Προσθήκη ή αλλαγή φαρμάκου κάθε 3 μήνες εφόσον $DAS_{44} > 2,4$
- Μετατροπή σε μονοθεραπεία εφόσον $DAS_{44} \leq 2,4$ για 6 μήνες
- Stop θεραπείας εφόσον $DAS_{44} < 1,6$ για 6 μήνες











© 2005 Xalkida