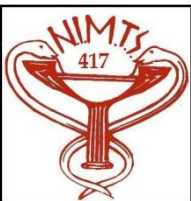


Η φαρμακοκινητική διαφοροποίηση των βιολογικών παραγόντων έχει κλινική σημασία;

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Οι στόχοι στη θεραπεία της ΡΑ

- Πλήρης ύφεση, δηλαδή εξουδετέρωση της νόσου (κύριος στόχος)
- Ανακούφιση από τον πόνο και γενικά έλεγχος όλων των συμπτωμάτων της νόσου
- Πρόληψη των βλαβών των αρθρώσεων και, επομένως, πρόληψη των παραμορφώσεων των αρθρώσεων, των λειτουργικών κινητικών διαταραχών και της αναπηρίας
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών

DMARDs και βιολογικοί παράγοντες στη RA

Συμβατικά DMARDs

- Μεθοτρεξάτη (MTX)
- Σουλφασαλαζίνη (SSZ)
- Λεφλουνομίδα (LEF)
- Κυκλοσπορίνη (CyA)
- Ανθελonoσιακά
- Χρυσός im
- Αζαθειοπρίνη (AZA)

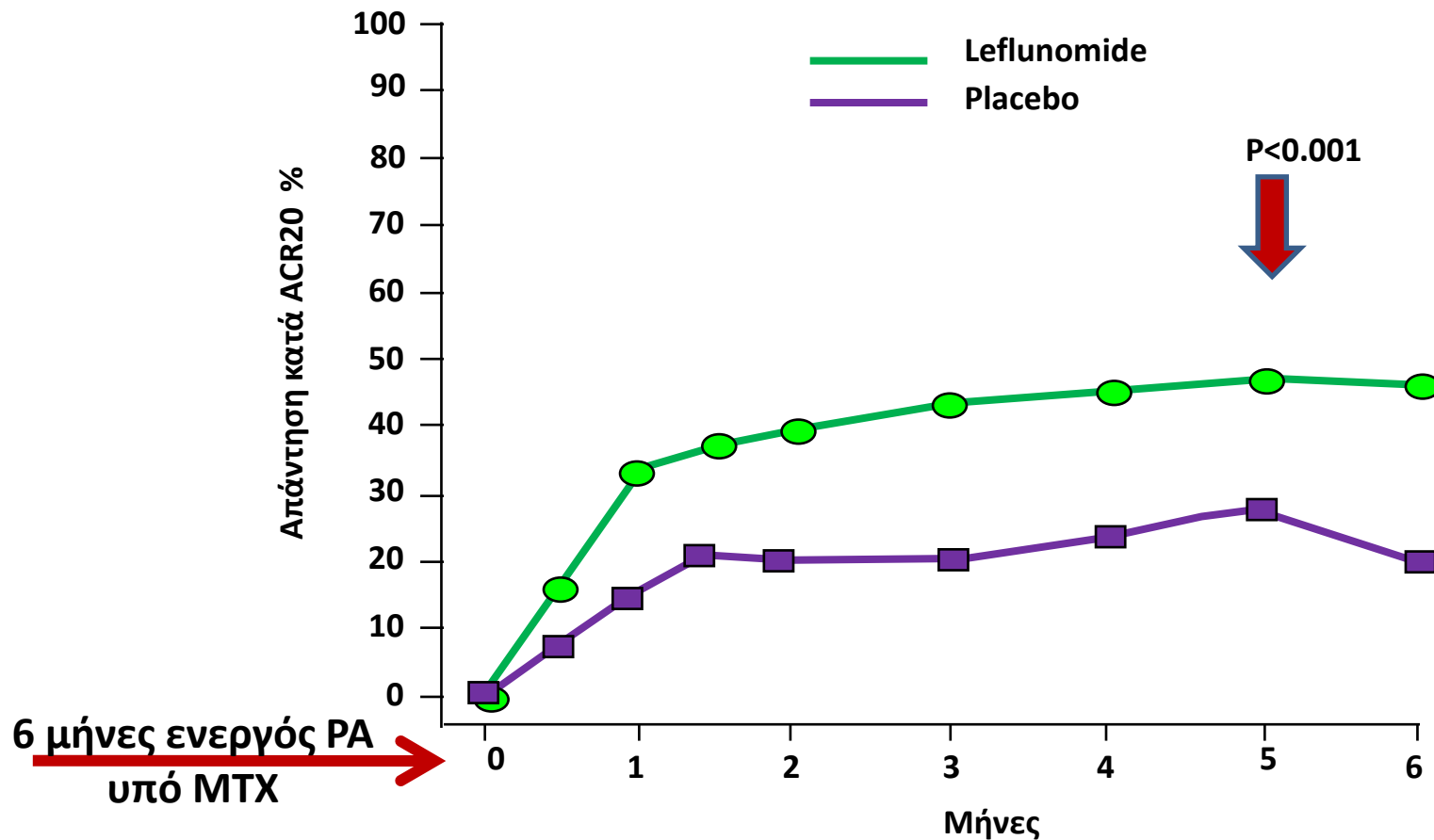
Βιολογικά DMARDs

- Ανταγωνιστές TNF
- IL1 receptor antagonist
- Αναστολέας της IL-6
- Αναστολέας της συνδιέγερσης του T λεμφοκυττάρου
- Μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον των B λεμφοκυττάρων

Οι 4 χρόνοι φαρμακοκινητικής διαφοροποίησης στη θεραπεία της ΡΑ με DMARDS και βιολογικούς παράγοντες

- ✓ **Χρόνος έναρξης δράσης**
- ✓ **Χρόνος μέγιστης απόδοσης**
- ✓ **Χρόνος αποδοχής αναποτελεσματικότητας**
- ✓ **Χρόνος έκπλυσης του φαρμάκου**

Προσθήκη Λεφλουνομίδης σε ασθενείς ανθεκτικούς στη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη





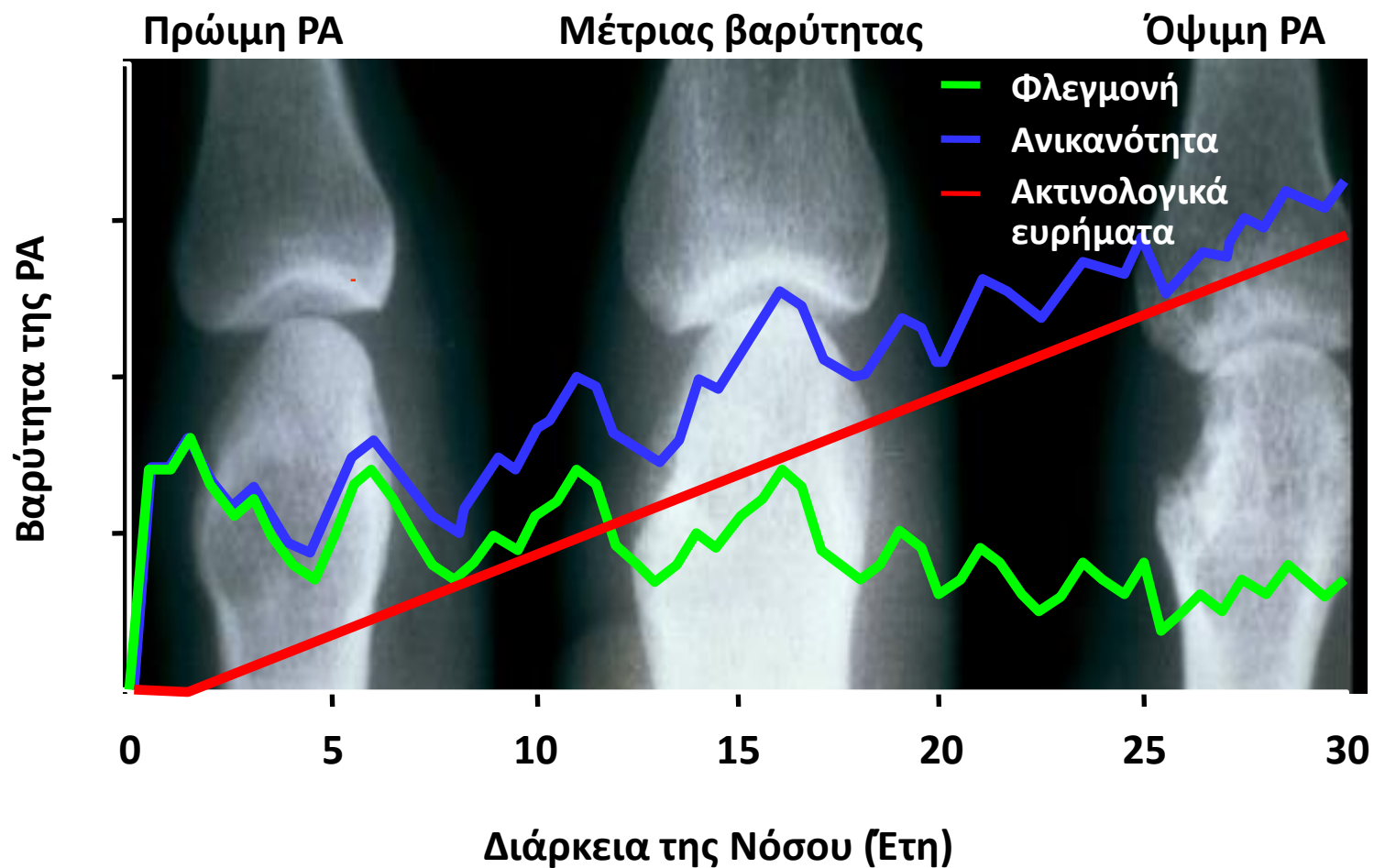
Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force

1. ***The primary target for treatment of rheumatoid arthritis should be a state of clinical remission.***
2. ***Clinical remission is defined as the absence of signs and symptoms of significant inflammatory disease activity.***
3. ***While remission should be a clear target, based on available evidence low disease activity may be an acceptable alternative therapeutic goal, particularly in established long-standing disease.***
4. ***Until the desired treatment target is reached, drug therapy should be adjusted at least every 3 months.***
5. ***Measures of disease activity must be obtained and documented regularly, as frequently as monthly for patients with high/moderate disease activity or less frequently (such as every 3–6 months) for patients in sustained low disease activity or remission.***

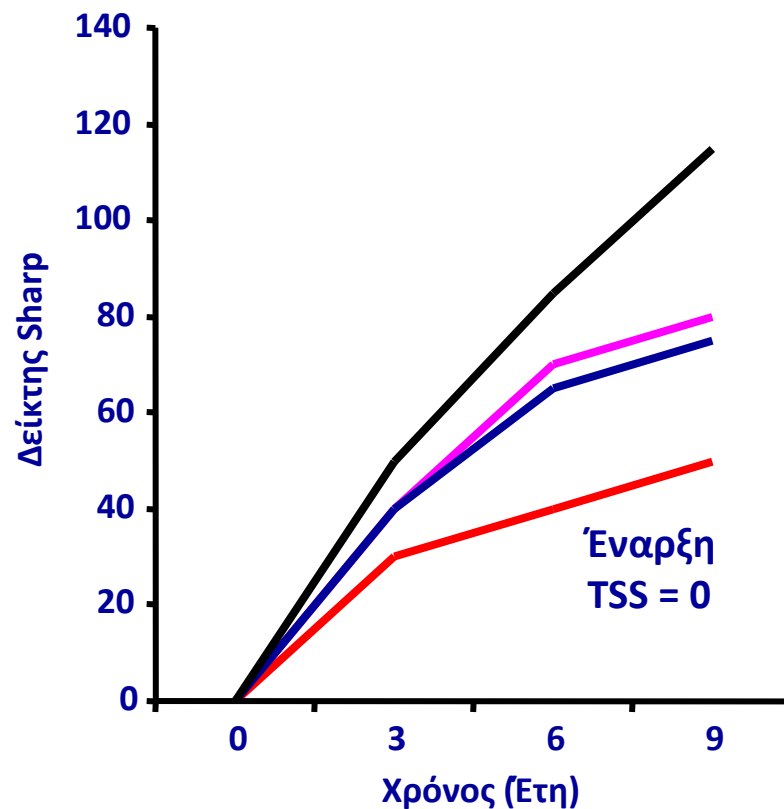
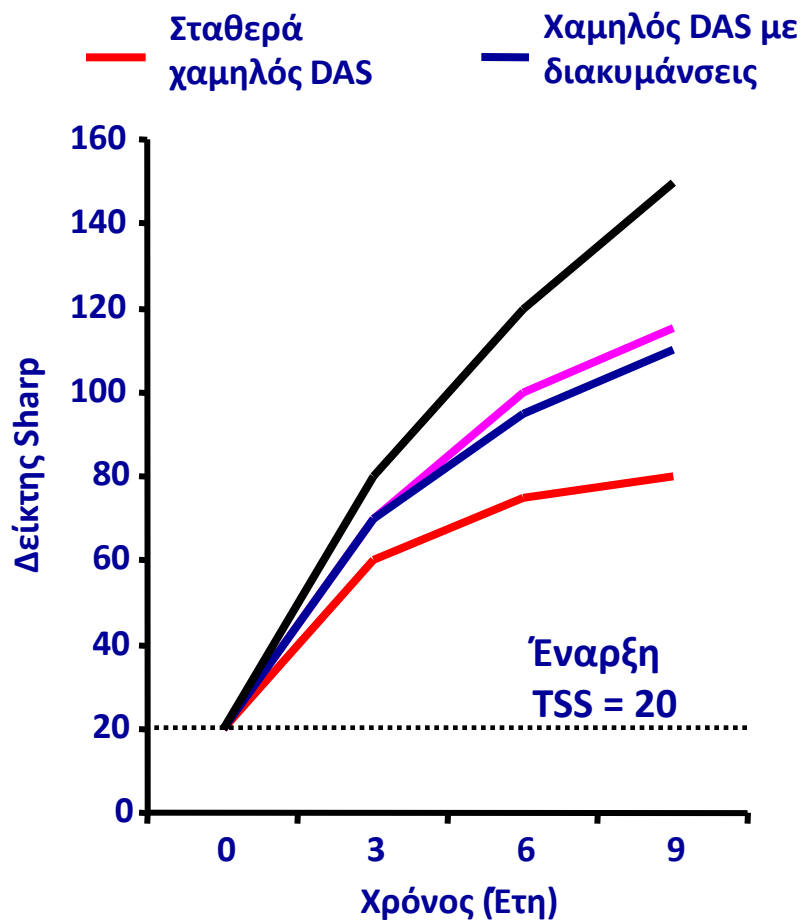
Βιολογικοί παράγοντες, χρόνος και θεραπευτικά διλήμματα στη RA

- Η κλινική πράξη διαφέρει από τις κλινικές μελέτες γιατί προσαρμόζεται στον κάθε ασθενή (Target to Treat) έναντι των μελετών που διατηρούν το πρωτόκολλο στην πορεία του χρόνου
- Η όσον το δυνατόν συχνότερη παρακολούθηση και προσαρμογή της αγωγής έχει συσχετισθεί με καλύτερη έκβαση της RA
- Εφόσον ο θεραπευτικός στόχος είναι η κλινική ύφεση είμαστε ικανοποιημένοι με DAS28 3.6 από 5.6 και πόσο θα περιμένουμε για τελική απόδοση από τον τρέχοντα anti-TNF παράγοντα για να σκεφθούμε αλλαγή του;

Επιδείνωση της RA



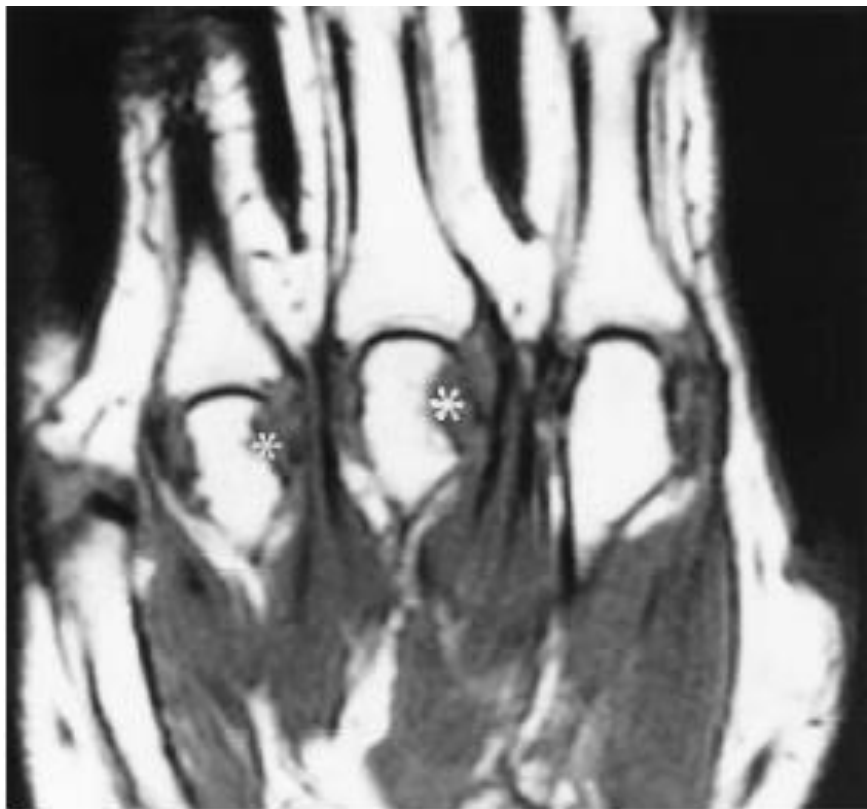
Μείωση της μόνιμης βλάβης της PA με συνεχή έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου*



* Ασθενείς RF +

Welsing et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93

Η υμενίτιδα προηγείται της οστικής βλάβης

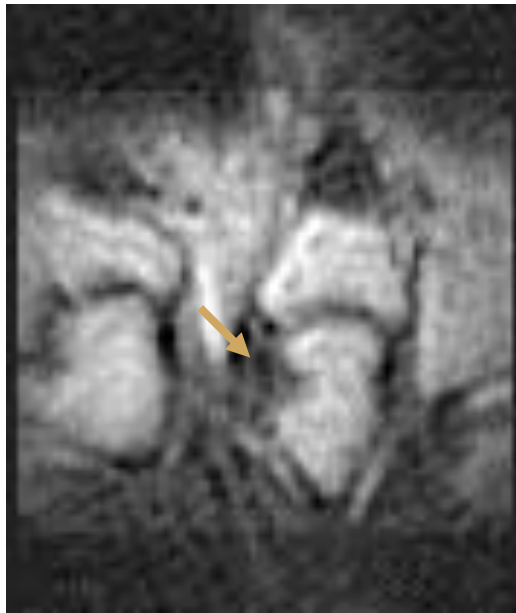


Η T1-ακολουθία της χειρός του ασθενούς με
πρώιμη PA δείχνει περιαρθρικό οστικό
οίδημα

- Μελέτη με MRI
 - 31 ασθενείς με πρώιμη PA
 - 31 υγιείς μάρτυρες
- 68% των ασθενών με PA είχαν οστικό οίδημα έναντι 10% των μαρτύρων ($P < 0.0001$)
- 97% των ασθενών με πρώιμη PA είχαν υμενίτιδα των ΜΚΦ σε χορήγηση Gd-DTPA

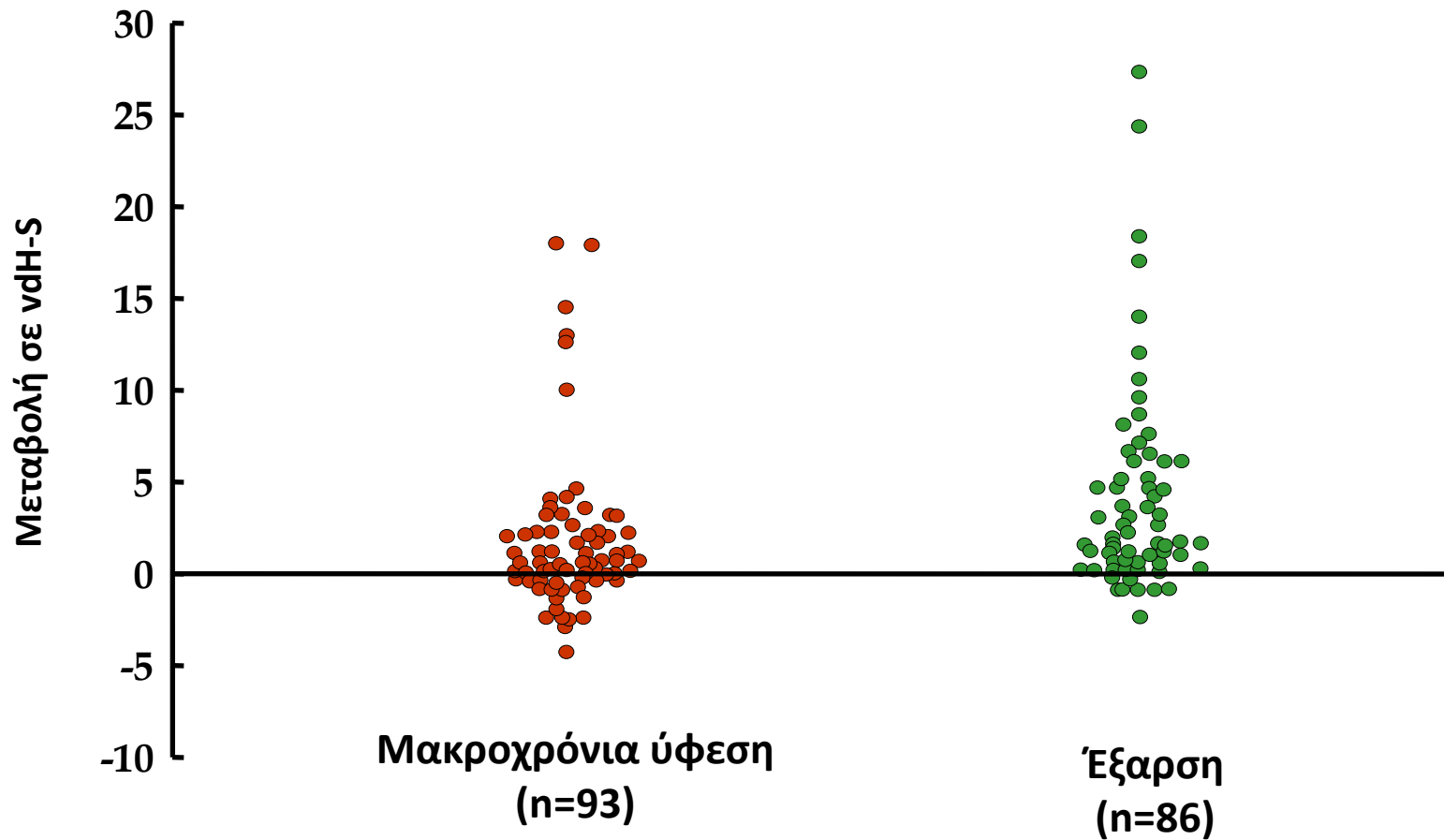
Η δομική βλάβη επέρχεται πριν να γίνει εμφανής στην απλή ακτινογραφία

- Η MRI δείχνει ευρήματα επερχομένων διαβρώσεων πριν την α/α



ΜΚΦ αρθρώσεις

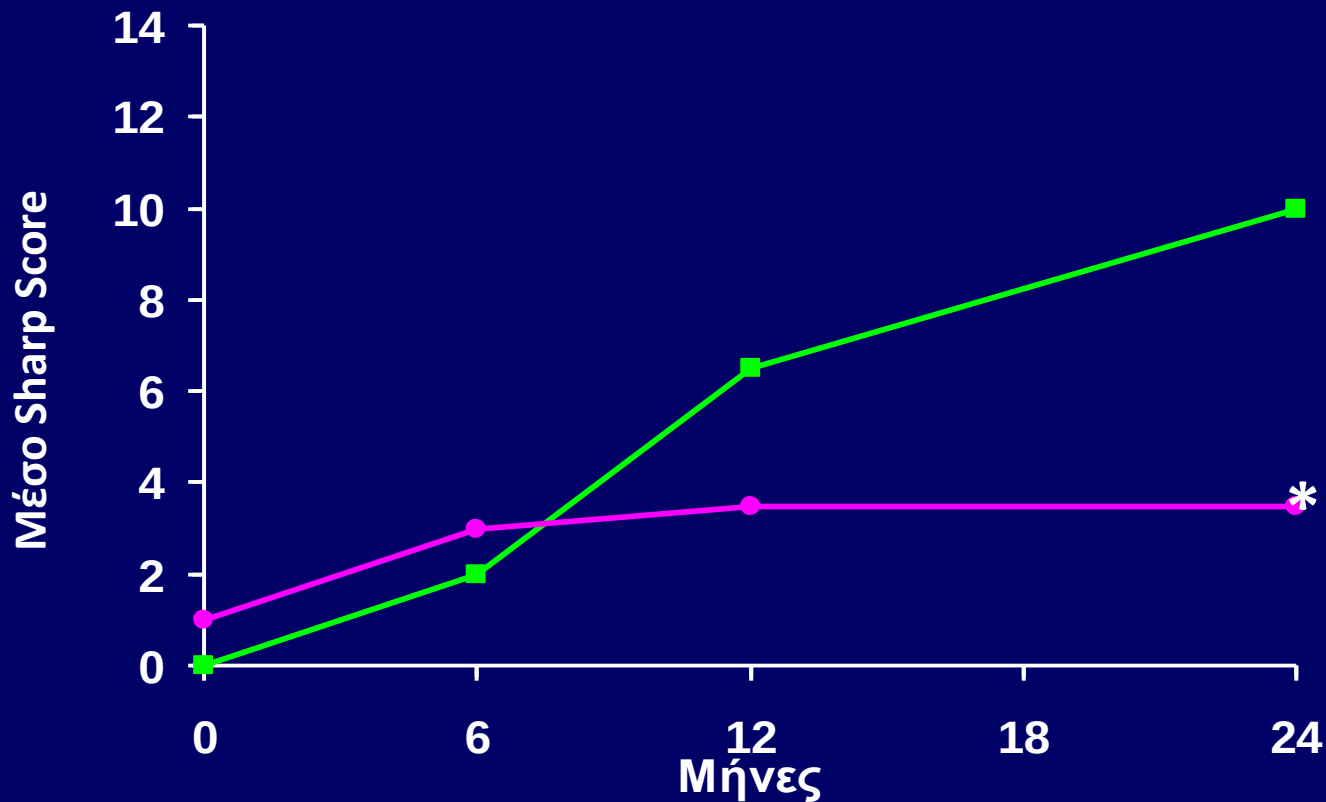
Ακτινολογική επιδείνωση ασθενών με ΡΑ σε ύφεση



vdH-S, δείκτης van der Heijde/Sharp

Πρώιμη θεραπεία με DMARDs αναστέλλει την ακτινολογική επιδείνωση

- Καθυστερημένη θεραπεία (μέσος χρόνος καθυστέρησης, 123 μέρες; n=109)
- Πρώιμη θεραπεία (μέσος χρόνος καθυστέρησης, 15 μέρες; n=97)



* $P < 0.05$ vs delayed-treatment group

Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial

Catriona Grigor, Hilary Capell, Anne Stirling, Alex D McMahon, Peter Lock, Ramsay Vallance, Wilma Kincaid, Duncan Porter

Summary

Background Present treatment strategies for rheumatoid arthritis include use of disease-modifying antirheumatic drugs, but a minority of patients achieve a good response. We aimed to test the hypothesis that an improved outcome can be achieved by employing a strategy of intensive outpatient management of patients with rheumatoid arthritis—for sustained, tight control of disease activity—compared with routine outpatient care.

Methods We designed a single-blind, randomised controlled trial in two teaching hospitals. We screened 183 patients for inclusion. 111 were randomly allocated either intensive management or routine care. Primary outcome measures were mean fall in disease activity score and proportion of patients with a good response (defined as a disease activity score <2.4 and a fall in this score from baseline by >1.2). Analysis was by intention-to-treat.

Findings One patient withdrew after randomisation and seven dropped out during the study. Mean fall in disease activity score was greater in the intensive group than in the routine group (-3.5 vs -1.9 , difference 1.6 [95% CI 1.1 – 2.1], $p<0.0001$). Compared with routine care, patients treated intensively were more likely to have a good response (definition, $45/55$ [82%] vs $24/55$ [44%], odds ratio 5.8 [95% CI 2.4 – 13.9], $p<0.0001$) or be in remission (disease activity score <1.6 ; $36/55$ [65%] vs $9/55$ [16%], 9.7 [3.9–23.9], $p<0.0001$). Three patients assigned routine care and one allocated intensive management died during the study; none was judged attributable to treatment.

Lancet 2004 ; 364: 263–69

Gartnavel General Hospital, Glasgow G12 0YN, UK (C Grigor MBChB, A Stirling RGN, R Vallance FRCR, W Kincaid FRCR, D Porter MBChB); Centre for Rheumatic Diseases, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK (H Capell MD); Department of Statistics, Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow, UK (A D McMahon PhD); and Deloitte and Touche, Glasgow, UK (P Lock MSc)

Correspondence to: Dr Duncan Porter
duncan.porter@northglasgow.scot.nhs.uk

Sulfasalazine 500 mg daily, increasing every week to target dose of 40 mg/kg per day (or maximum tolerated dose)



Sulfasalazine 40 mg/kg per day
Methotrexate 7.5 mg per week
Folic acid 5 mg per week
Hydroxychloroquine 200–400 mg per day (<6.5 mg/kg per day)



Triple therapy with monthly increments of methotrexate dose by 2.5–5.0 mg per week (maximum 25 mg per week)



Triple therapy with weekly 500 mg increments of sulfasalazine dose (maximum 5 g per day in divided doses if tolerated)



Addition of prednisolone in enteric-coated tablets 7.5 mg daily



Change triple therapy to:
Ciclosporin 2–5 mg/kg per day
Methotrexate 25 mg per week
Folic acid 5 mg per week

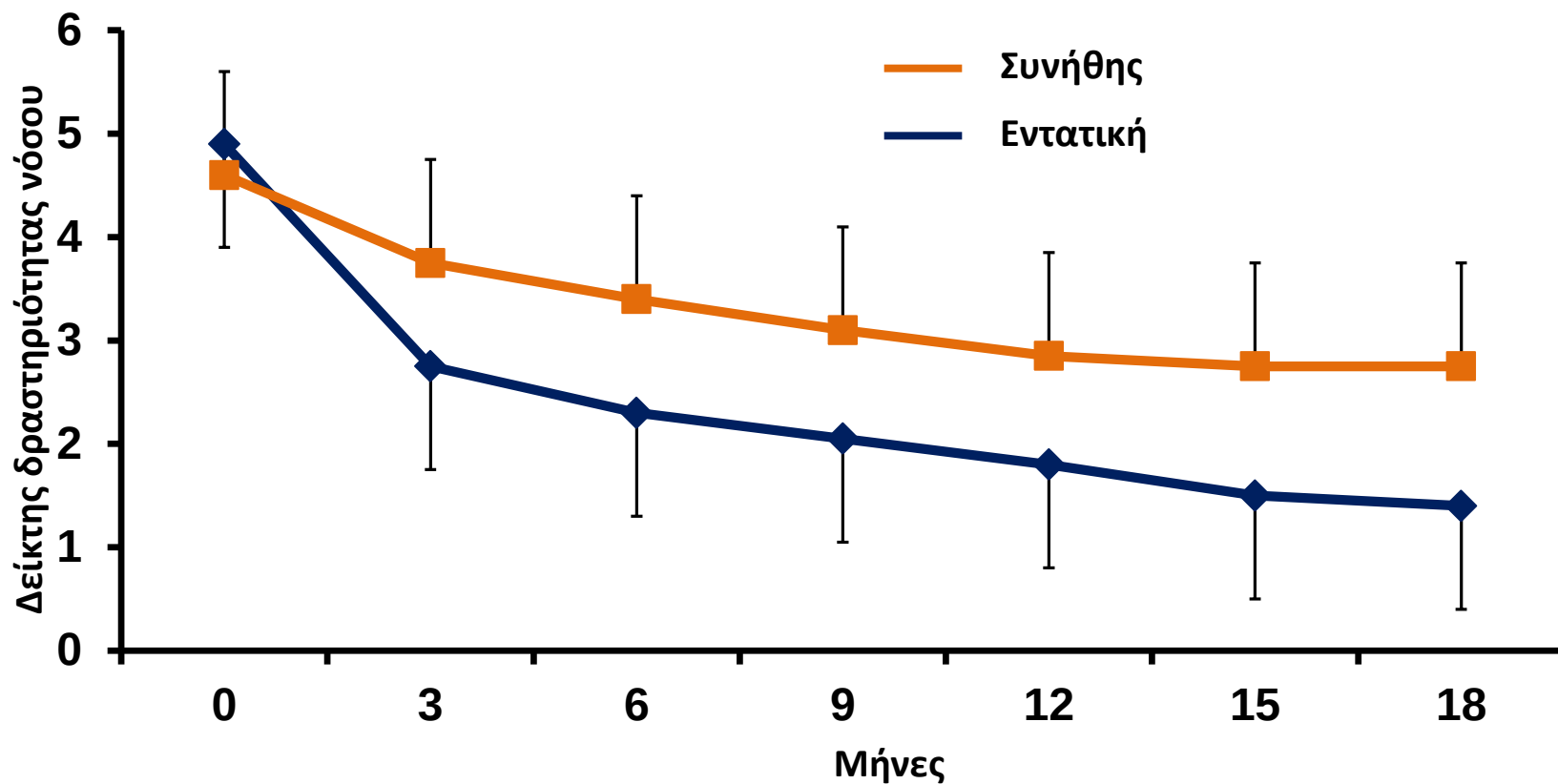


Change to alternative disease-modifying antirheumatic drug therapy (leflunomide or sodium aurothiomalate)

Η μελέτη TICORA

- Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην ομάδα της εντατικής θεραπείας εξετάζονταν ανά μήνα από τον ίδιο ρευματολόγο
- Σε κάθε επίσκεψη ΙΑ έγχυση ΚΣ, όπου υπήρχε φλεγμονή, έως 3 αρθρώσεις τη φορά
- Μετάπτωση σε επόμενο βήμα για DAS28 >2.4
- Στην ομάδα της συνήθους αντιμετώπισης εξέταση στο Ρευματολογικό ιατρείο ανά 3 μήνες

Η εντατική θεραπεία της PA βελτιώνει τη δραστηριότητα της νόσου, την ακτινολογική εξέλιξη, τη φυσική δραστηριότητα και την ποιότητα ζωής (TICORA study)



**Η ακριβής γνώση της φαρμακοκινητικής του κάθε
φαρμάκου είναι εξαιρετικά σημαντική επειδή
προστατεύει τους ασθενείς που θα απαντήσουν μερικώς
αλλά και αυτούς που δεν θα απαντήσουν από
παρατεινόμενη παραμονή σε ενεργό φάση της νόσου**



Έχετε
προβλήματα
στις σχέσεις
σας με το άλλο
φύλο;

Όχι, έχουμε
πάντοτε
ρεύμα



Έπεσα σε
ρευματολόγους

COSTA
NAVARINO
be part of our story

Arrive Explore Experience Discover



BeSt: Δραστηριότητα της νόσου μετά 1 έτος

