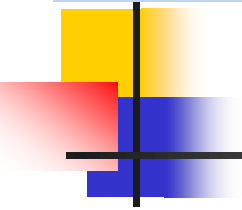


«Το προφίλ του ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει σημασία κατά την επιλογή του βιολογικού παράγοντα;»



Δρ. Παναγιώτης Αθανασίου
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
MSc Διοίκηση Μονάδων Υγείας
Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής
Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

Οι στόχοι στη θεραπεία της ΡΑ



Έλεγχος συμπτωμάτων
της νόσου
-πόνος, οίδημα-

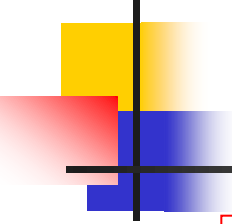
ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΟΙ

Βελτίωση λειτουργικής ικανότητας
και ποιότητας ζωής

ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΟΙ

Αναστολή εξέλιξης
αρθρικής βλάβης-

ΥΦΕΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ



Η ΥΦΕΣΗ ΕΙΝΑΙ ΣΥΝΘΕΤΗ

- **ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΦΕΣΗ:** ACR/DAS κριτήρια, ή φυσιολογικοί δείκτες φλεγμονής και έλλειψη κλινικής αρθρίτιδας
- **ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΥΦΕΣΗ:** έλλειψη υμενίτιδας με ευαίσθητες απεικονιστικές εξετάσεις
- **ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΥΦΕΣΗ:** μη ανιχνεύσιμη νόσος - κλινικοεργαστηριακά - χωρίς εξέλιξη της αρθρικής βλάβης

Η ΥΦΕΣΗ ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΤΑΙ ΜΕ ΣΤΕΝΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ



'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis

Dan Atar, Kåre Inge Birkeland and Till Uhlig

Ann Rheum Dis 2010 69: 629-630
doi: 10.1136/ard.2010.128462

Η σημασία της στενής παρακολούθησης: το παράδειγμα του Σ/Δ και της Α/Υ--Μείωση των επιπλοκών του Σ/Δ όταν καλός γλυκαιμικός έλεγχος--

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

Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Johannes W J Bijlsma, et al.

Ann Rheum Dis 2010 69: 631–637 originally published online March 9, 2010
doi: 10.1136/ard.2009.123919

Recommendations

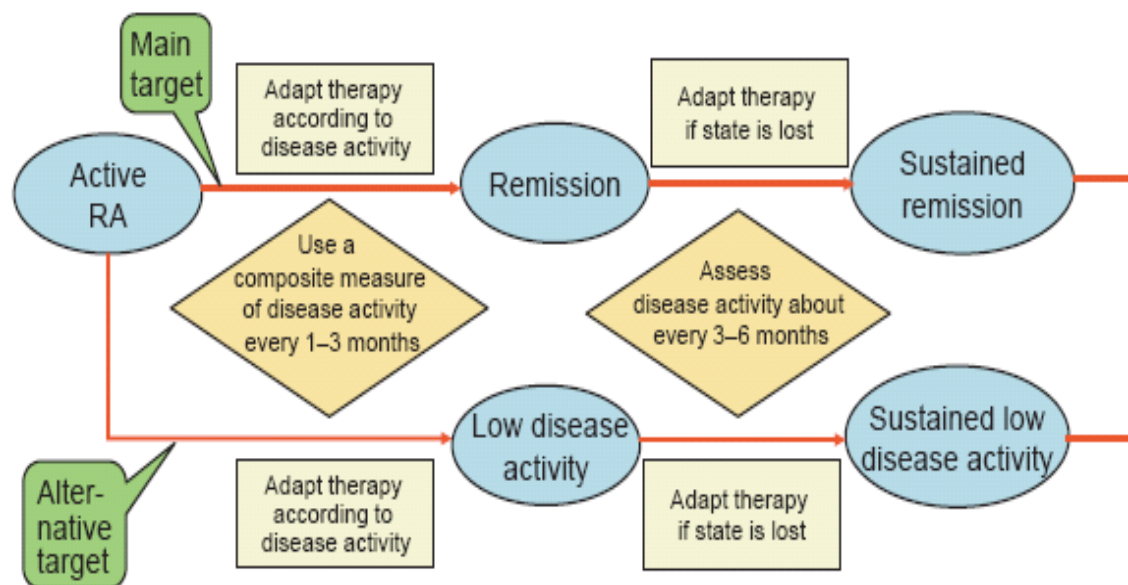
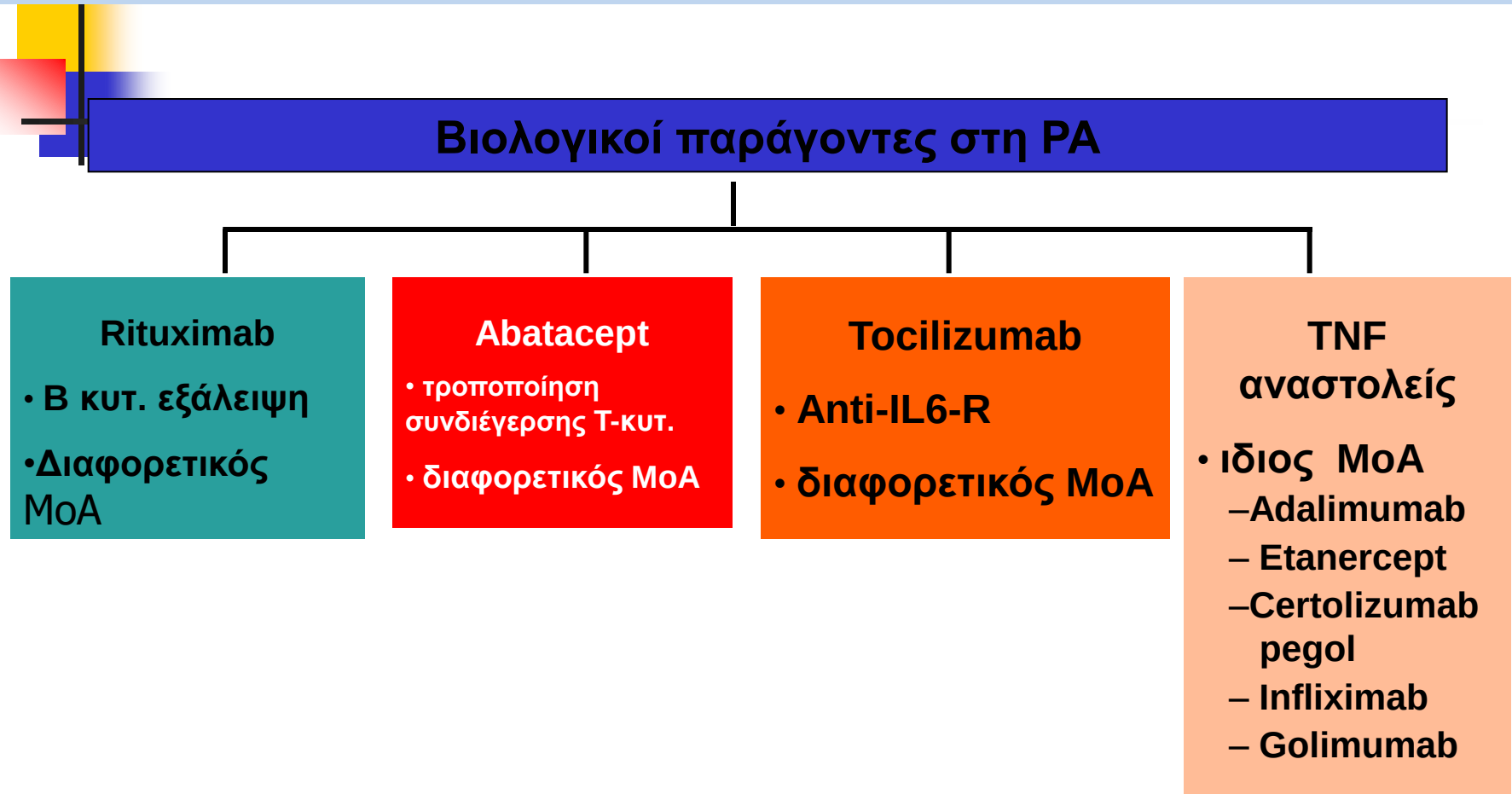
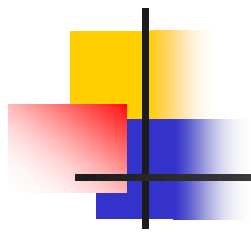


Figure 1 Algorithm for treating rheumatoid arthritis (RA) to target based on the recommendations provided in box 1 and discussed in more detail in the explanatory notes. Indicated as separate threads are the main target (remission and sustained remission) and the alternative target (low disease activity in patients with long-term disease), but the approaches to attain the targets and sustain them are essentially identical. Adaptation of therapy should usually be done by performing control examinations with appropriate frequency and using composite disease activity measures which comprise joint counts.

Υπάρχουν τέσσερις θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

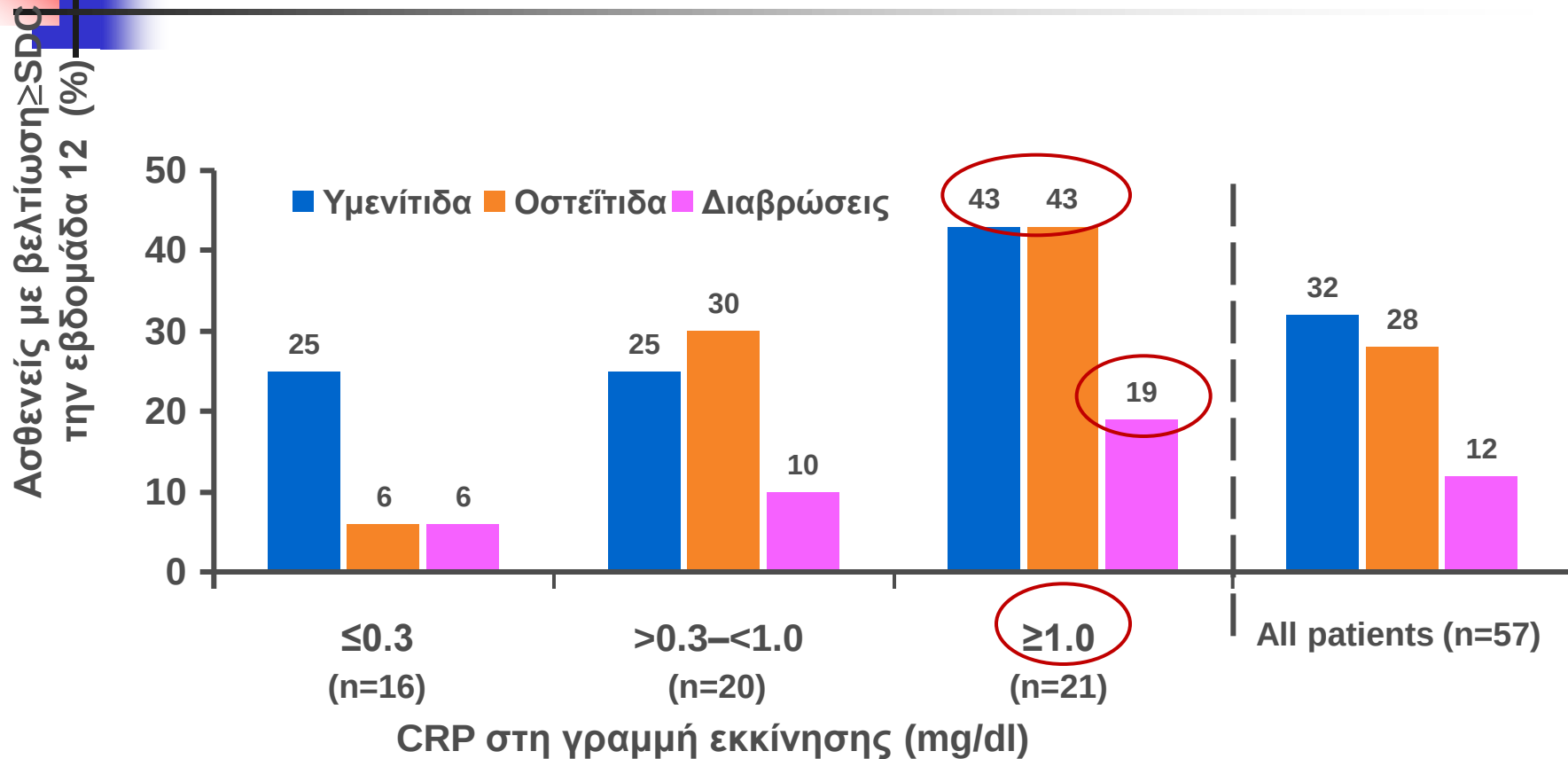


MoA, mechanism of action



Ασθενείς με έντονη ενεργότητα νόσου/φλεγμονή

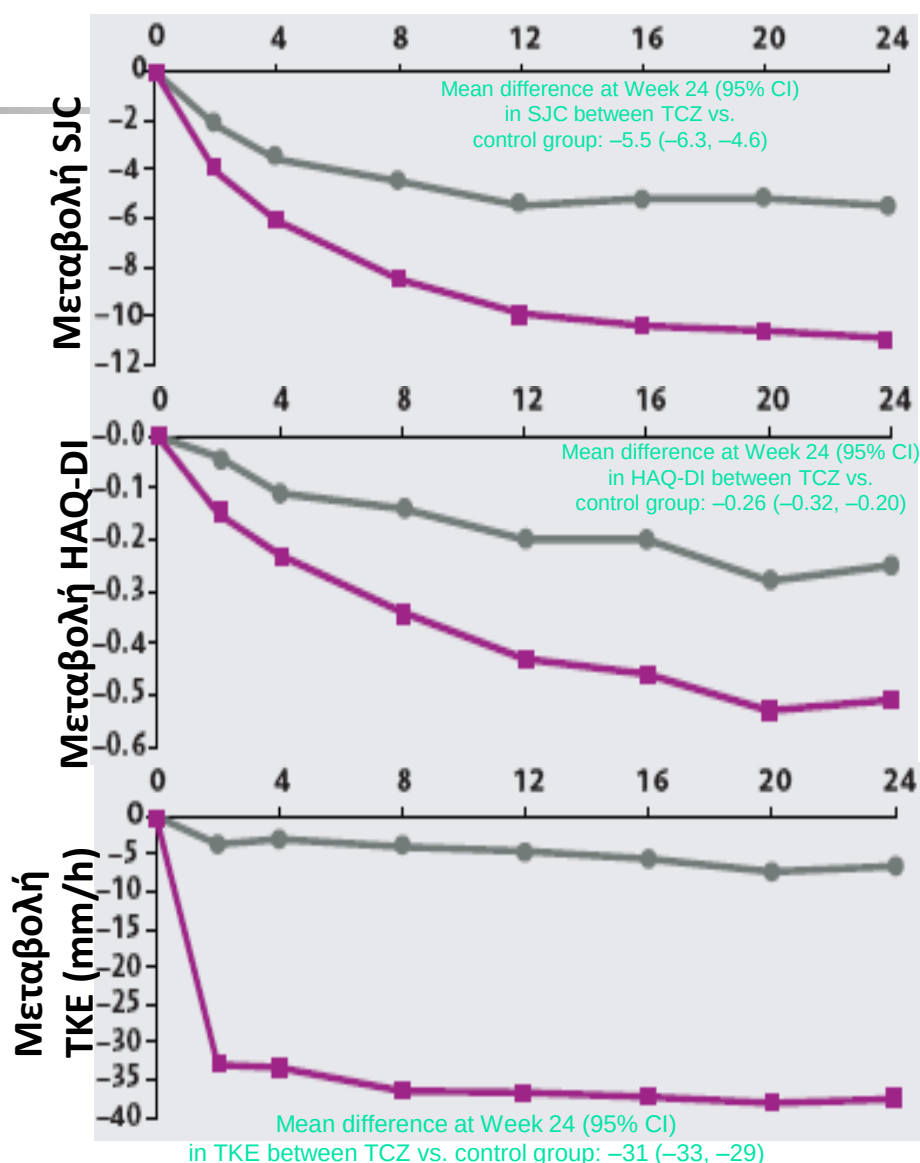
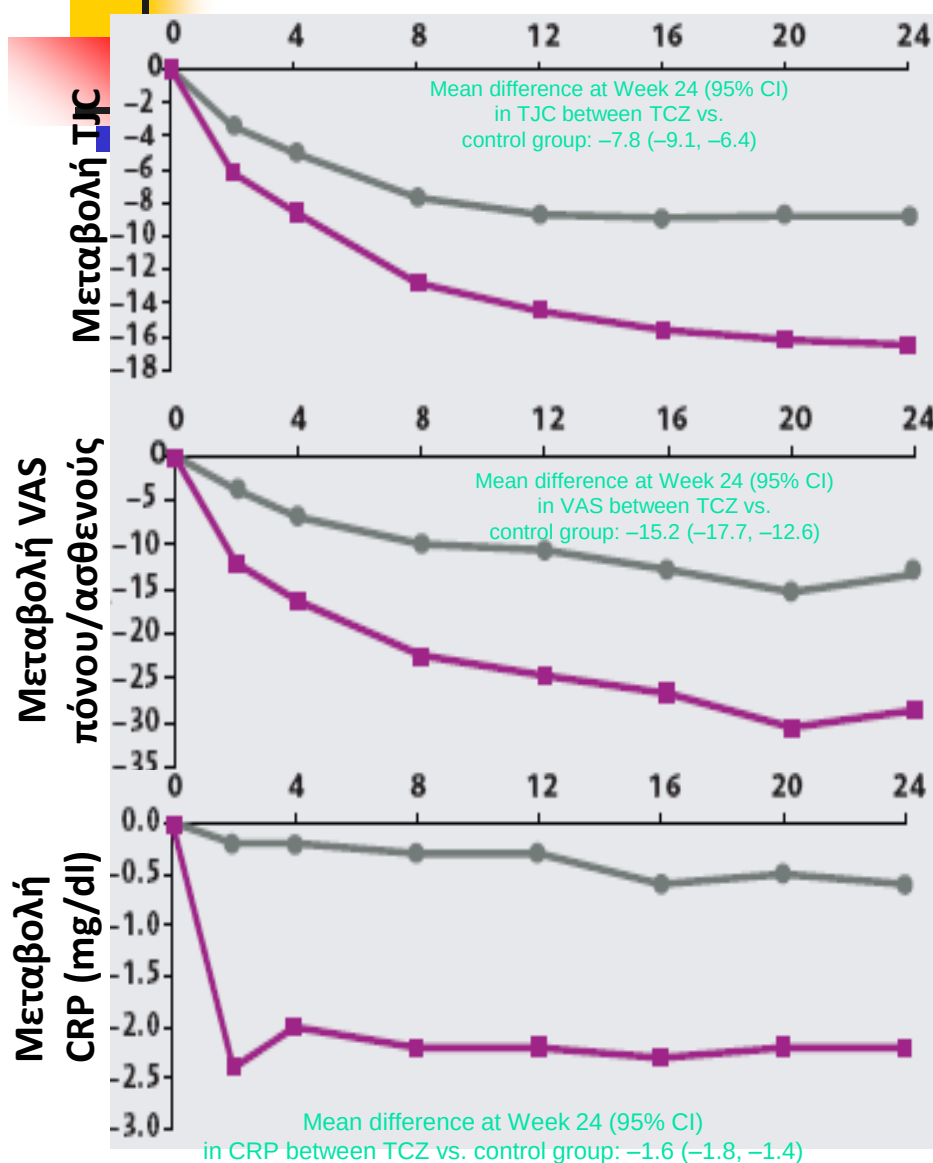
Αποτελεί η CRP προγνωστικό δείκτη καλής ανταπόκρισης σε ασθενείς υπο θεραπεία με Tocilizumab;



Ταχεία έναρξη δράσης, μείωση CRP, TJC, SJC, HAQ, VAS

Pooled analysis OPTION and TOWARD (1625pt, 1008 TCZ, 617DMARDs)

Mysler EF et al., PANLAR 2008

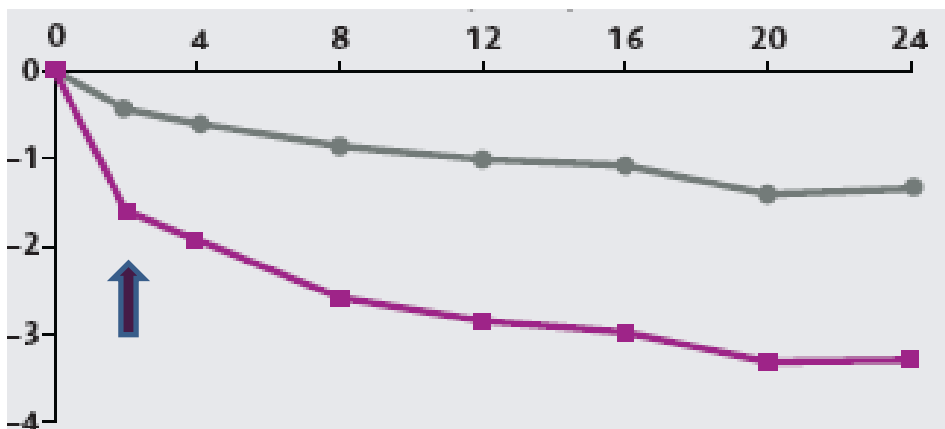


Ταχεία έναρξη δράσης του TCZ

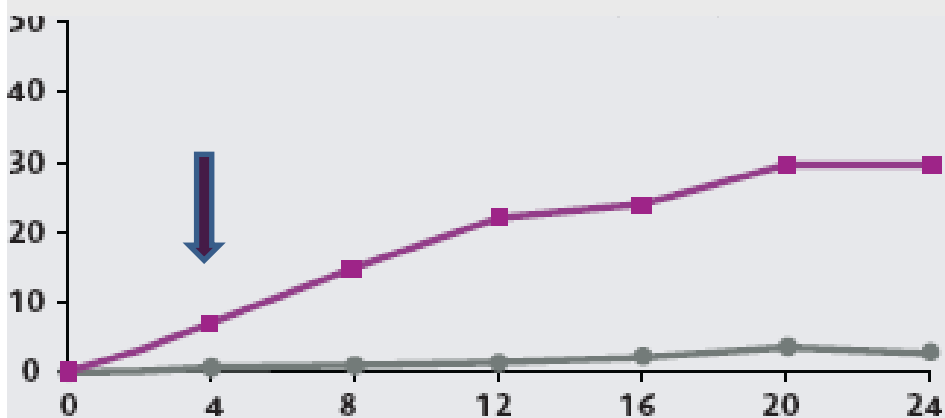
Μείωση DAS28 από την πρώτη έγχυση

Pooled analysis OPTION and TOWARD (1625pt, 1008 TCZ, 617DMARDs)

Μέση μεταβολή DAS28 από τη γραμμική εκκίνησης



Ασθενείς σε ύφεση (%)



Εβδομάδες

TCZ+DMARD

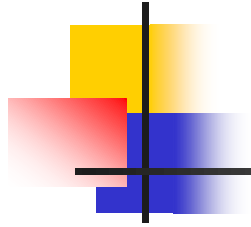
Placebo+DMARD

Αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης



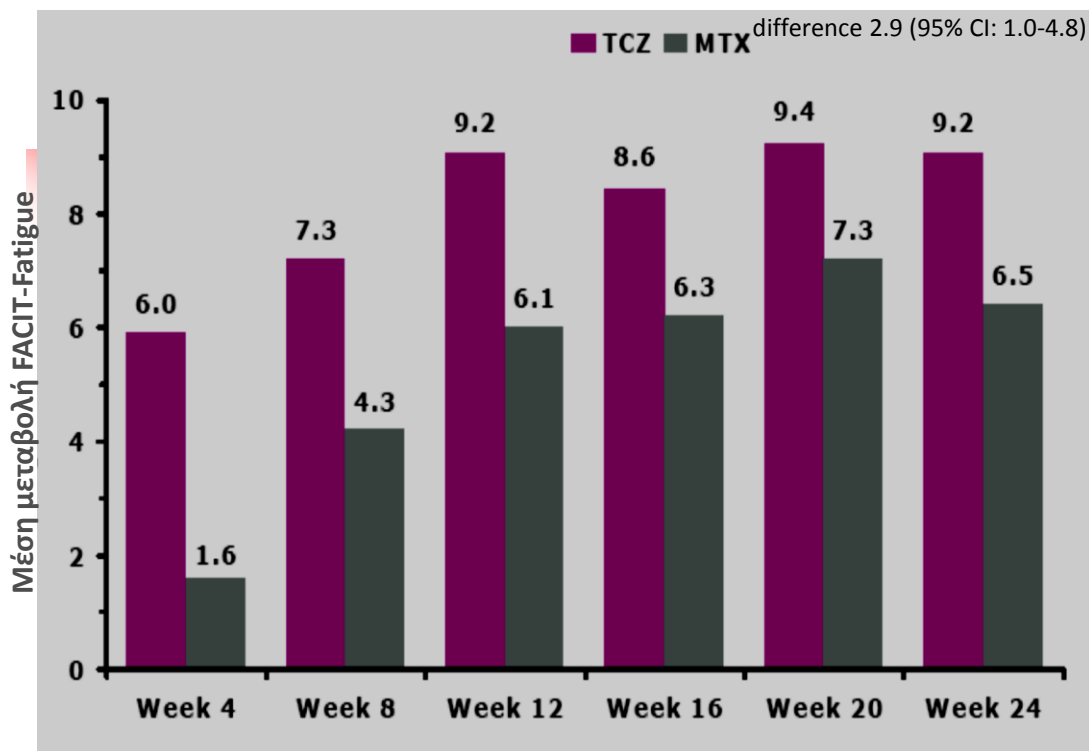
Μελέτη LITHE

- Ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX
- Έντονη ενεργότητα νόσου ($\text{DAS28} \geq 6.5$, $\text{CRP} > 2 \text{ mg/dl}$, $\text{TJC} = 28$, $\text{SJC} = 17$, $\text{RF} +$)
- $\text{TSS} = 25.5$

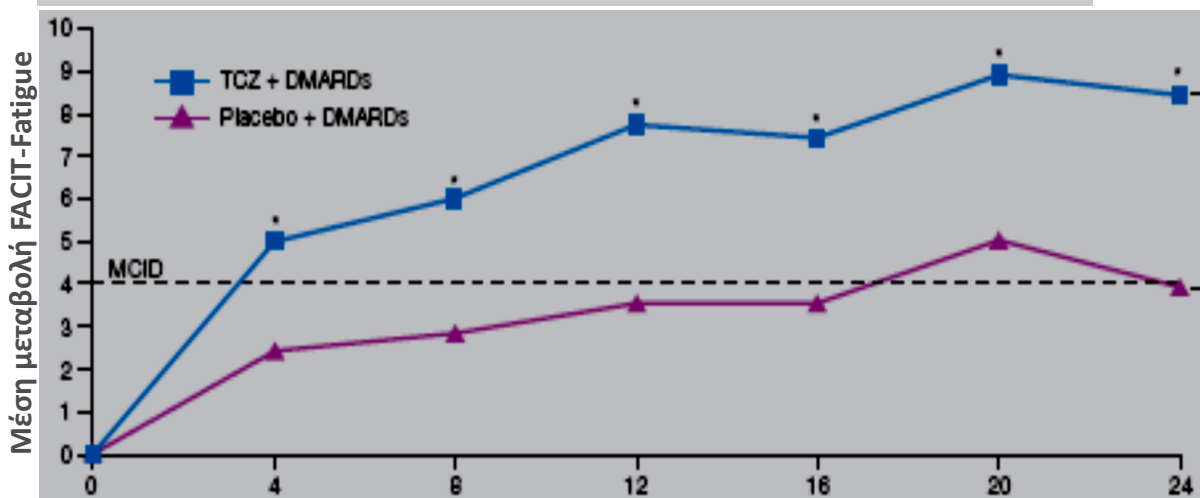


Ασθενείς με συστηματικές εκδηλώσεις αναιμία και κόπωση

Η ποιότητα ζωής (FACIT-F) βελτιώνεται τόσο στη μονοθεραπεία με Tocilizumab (DMARD-naïve) όσο και σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε DMARDs



Ανάλογες μεταβολές
4.61 (95% CI: 0.91, 8.31)
παρατηρήθηκαν και σε αντι-TNF
ανθεκτικούς ασθενείς



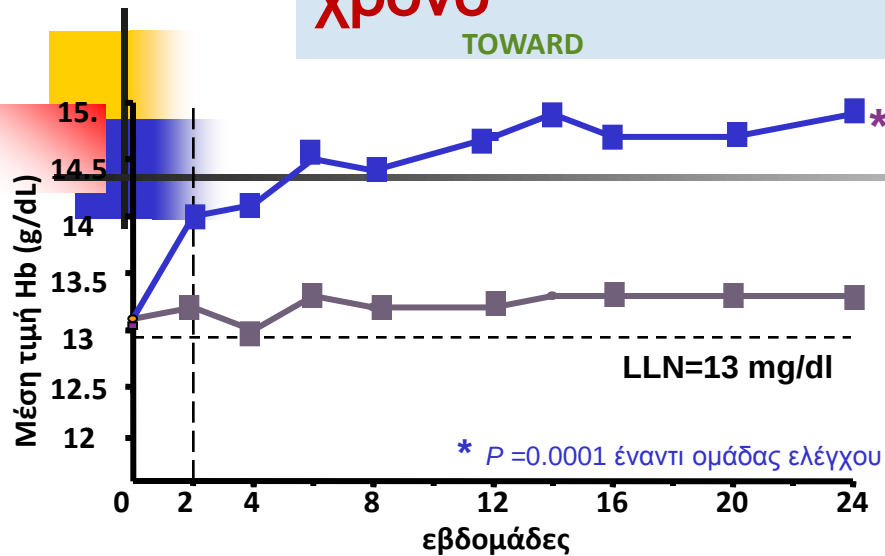
Kremer J et al, ACR 2008, No. 991

Sebba A et al., EULAR 2008, FRI 0174

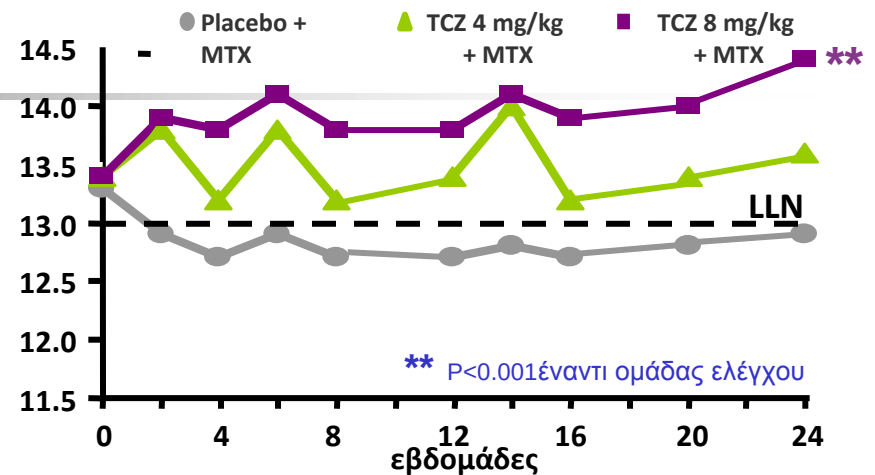
Bonfiglioli B et al., PANLAR 2010, post.90

Αύξηση της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με το χρόνο

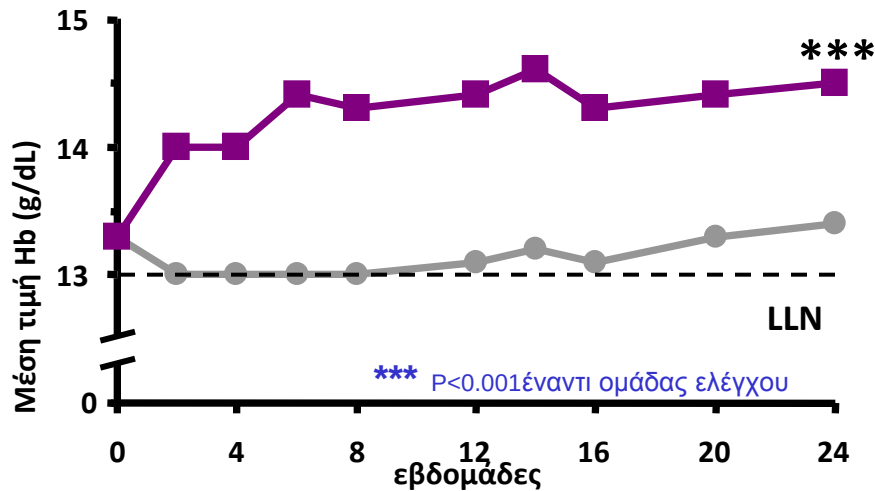
TOWARD



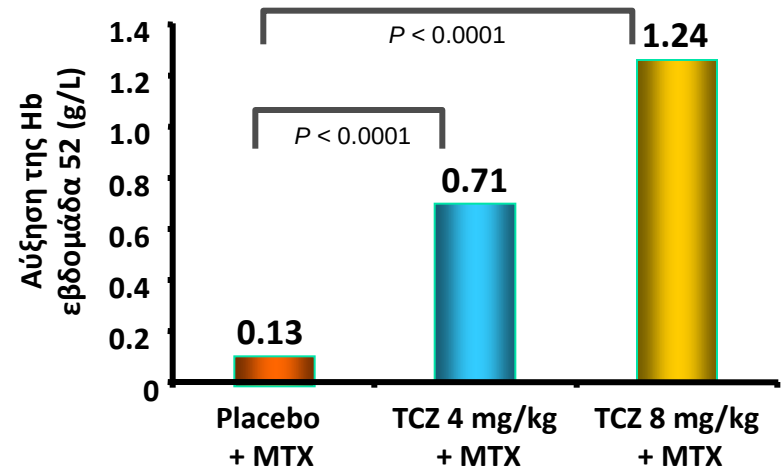
RADIATE



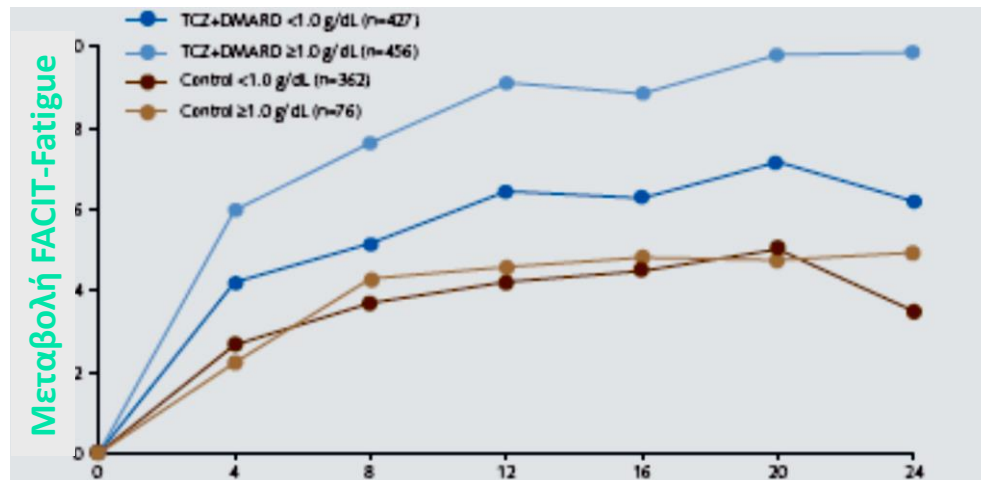
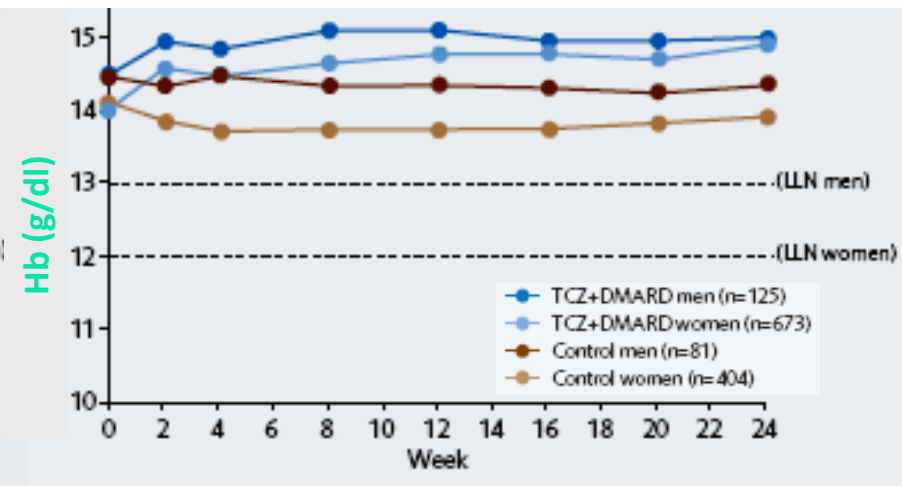
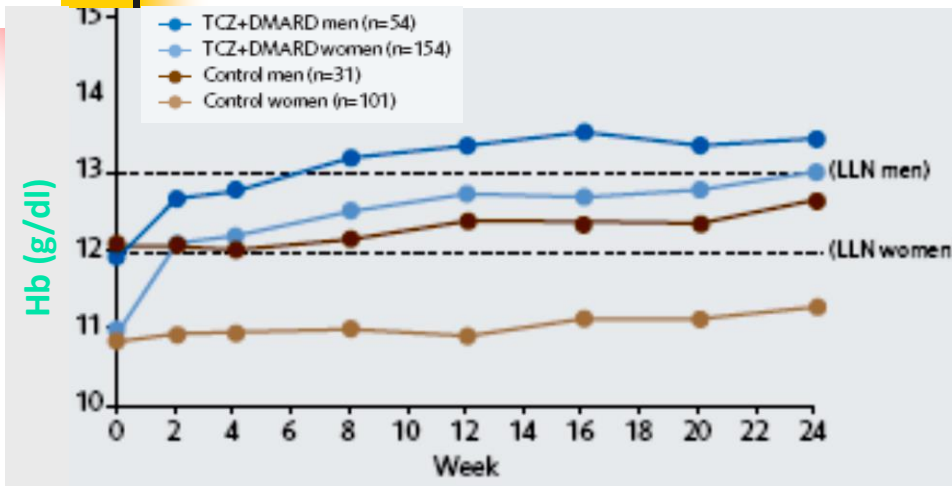
AMBITION



LITHE

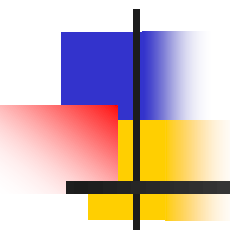


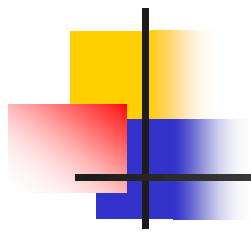
Αύξηση της αιμοσφαιρίνης από τις πρώτες 2 εβδομάδες



- Η αύξηση της Hb είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με Hb < LLN
- Η βελτίωση της κόπωσης συσχετίστηκε με αύξηση της Hb

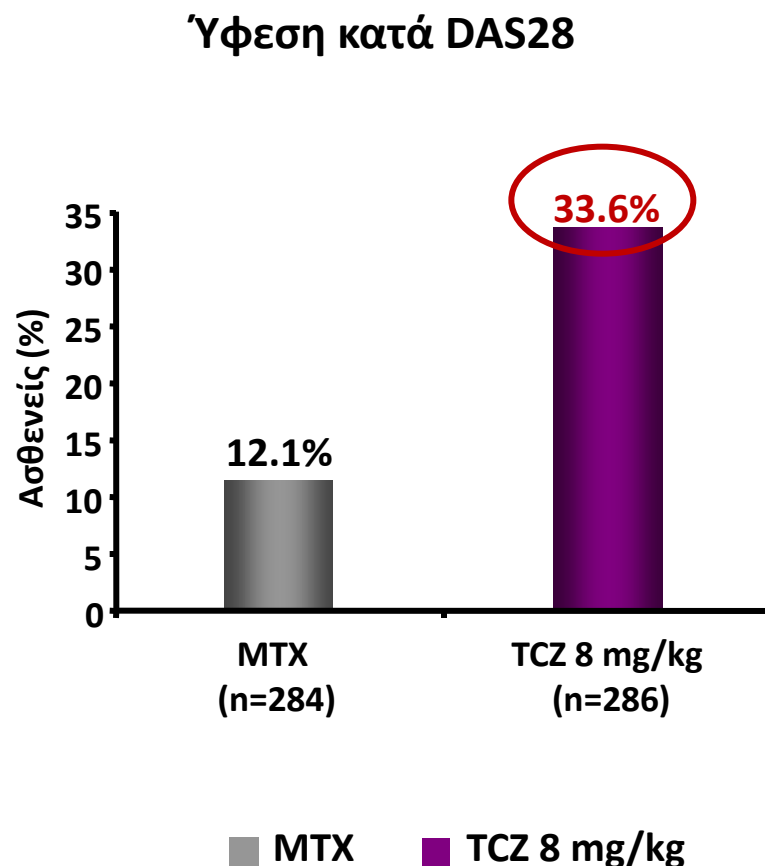
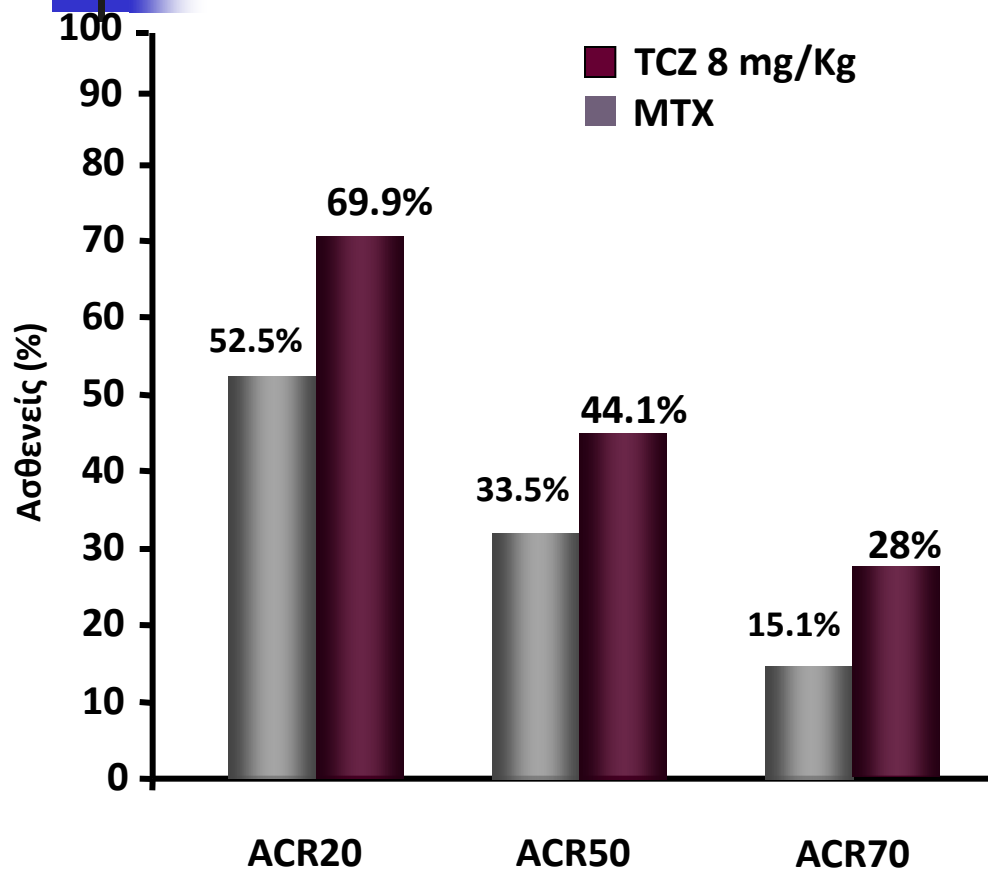
Οι Βιολογικοί Παράγοντες στο Θεραπευτικό Τοπίο χωρίς τη Στήριξη της Μεθοτρεξάτης



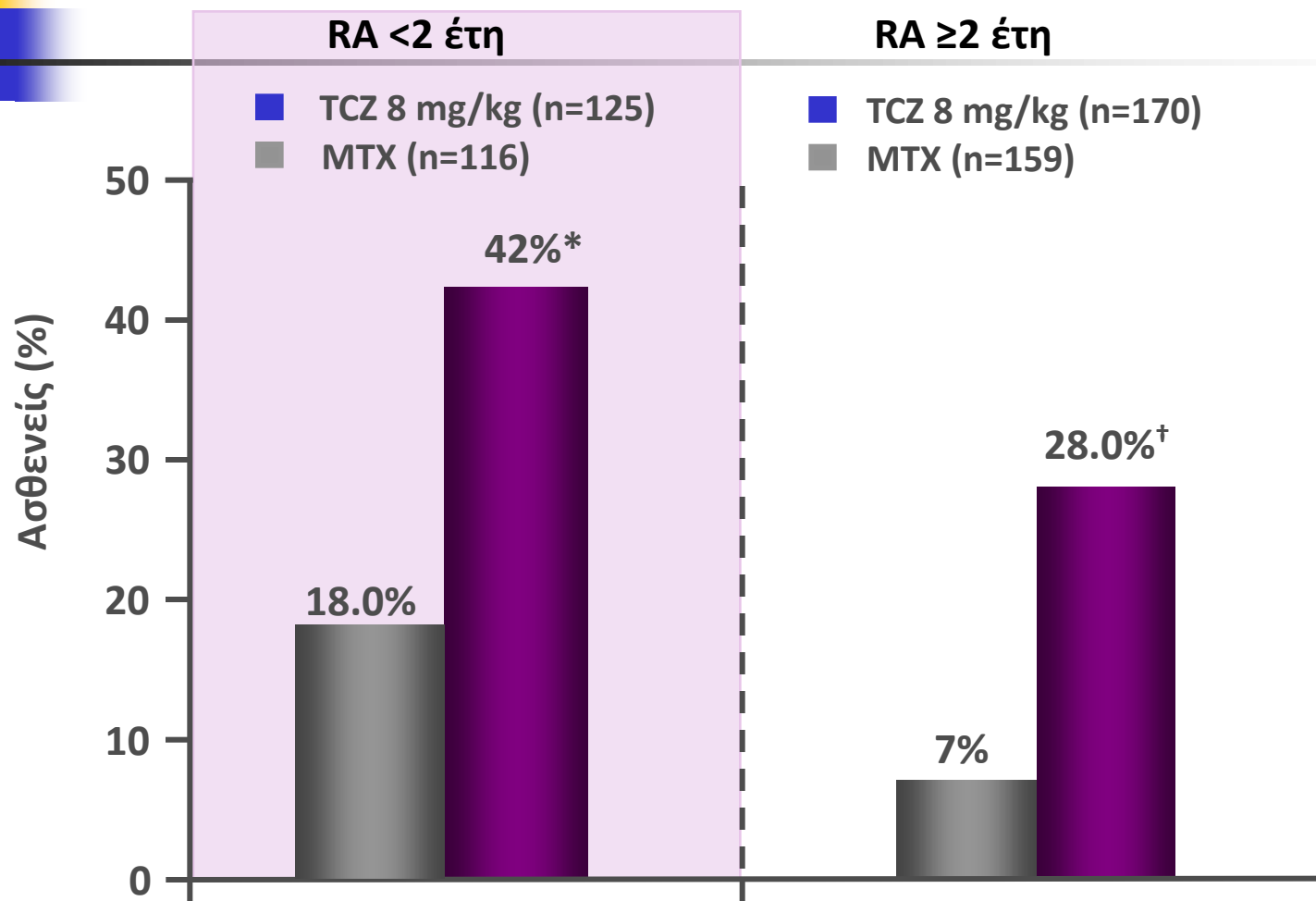


Ασθενείς με δυσανεξία στη μεθοτρεξάτη/DMARDs

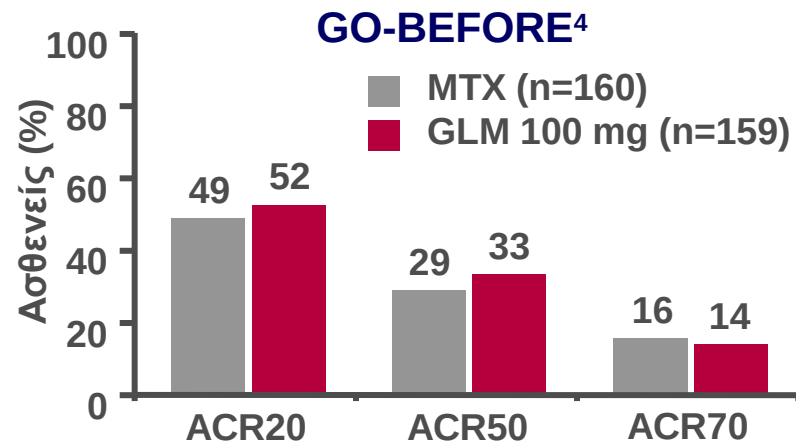
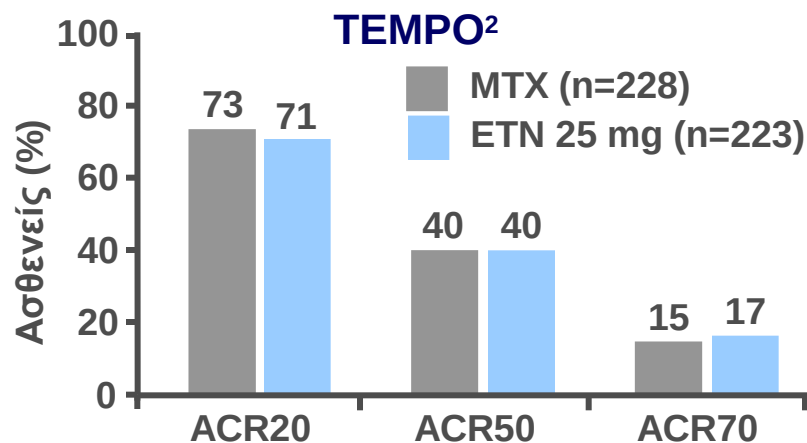
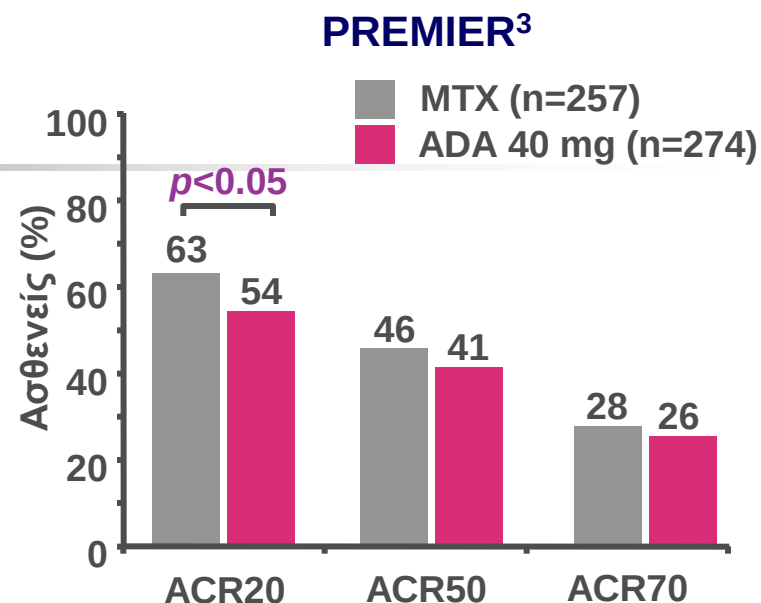
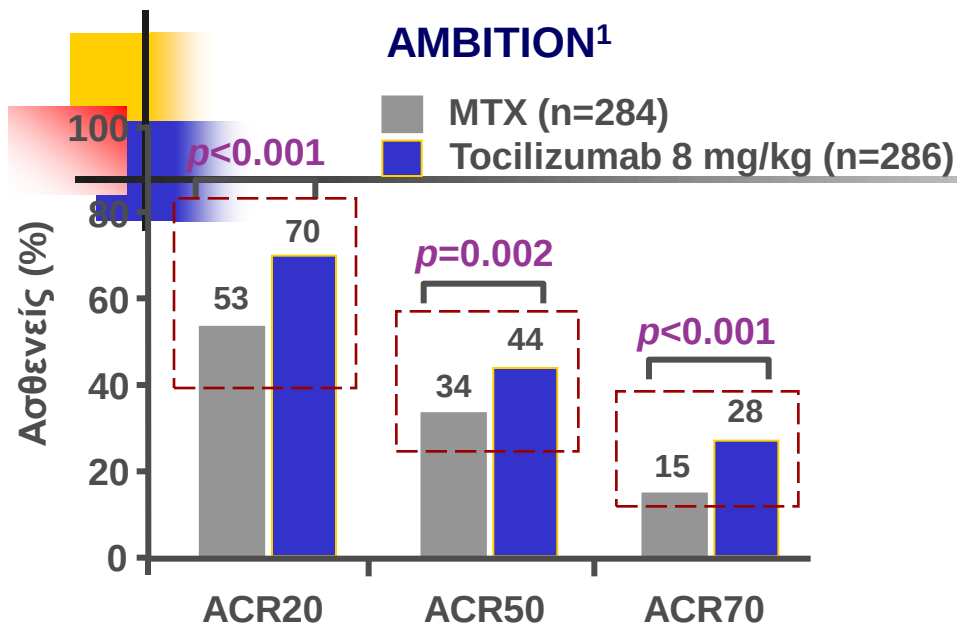
Μελέτη AMBITION: Το RoACTEMRA είναι βιολογικός παράγοντας με αποδεδειγμένη υπεροχή έναντι της MTX



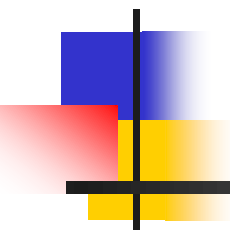
Υψηλά ποσοστά ύφεσης (DAS28<2.6) σε ασθενείς με πρώιμη RA, σε μονοθεραπεία (AMBITION)



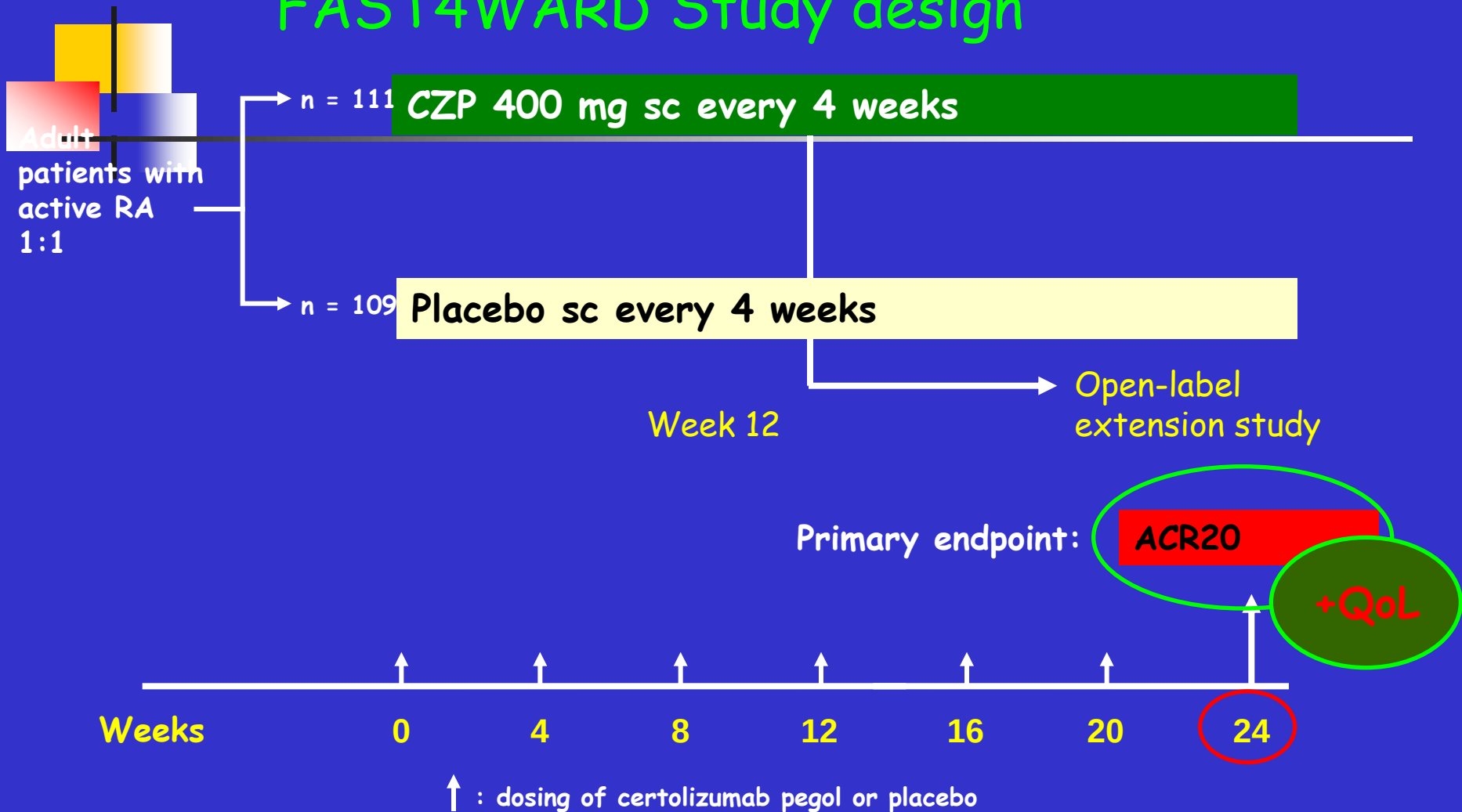
Το Tocilizumab είναι βιολογικός παράγοντας που έχει δείξει υπεροχή έναντι της MTX (ACR ανταποκρίσεις)



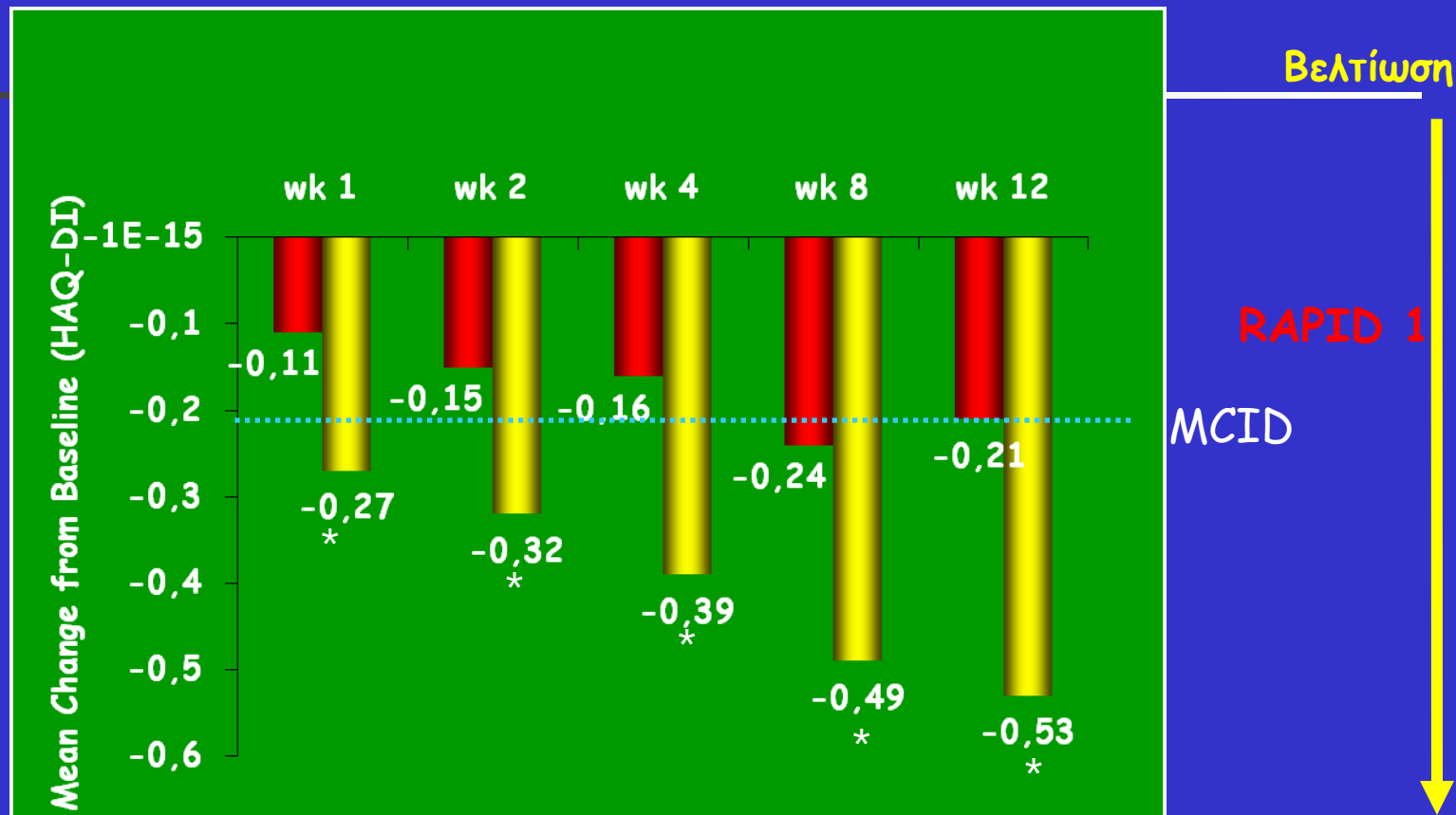
**Ο Πεγκυλιωμένος αντι-TNF
Υποδόριος Παράγοντας
Προσφέρει Πιθανώς Κάποιο
Σημαντικό Πλεονέκτημα;**



FAST4WARD Study design



Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ-DI στις 12 Εβδομάδες



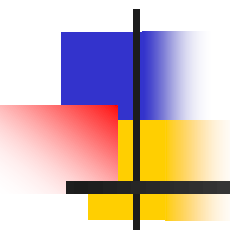
■ Placebo + MTX Q2W (n = 199)

■ CZP 200 mg + MTX Q2W (n = 393)

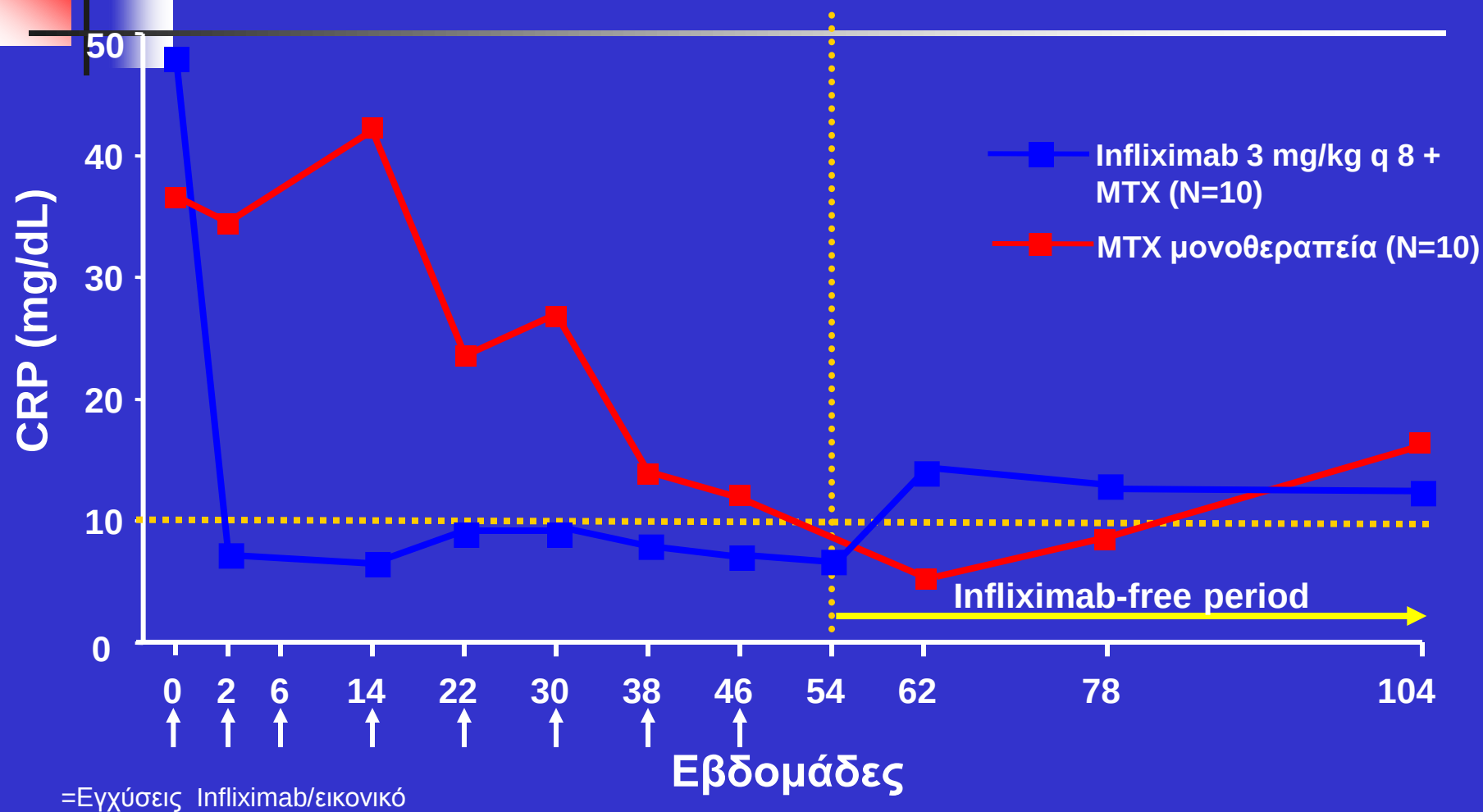
Strand V, et al. Arthritis Rheum 2007; 56(suppl): 393

MCID= ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά = 0.22

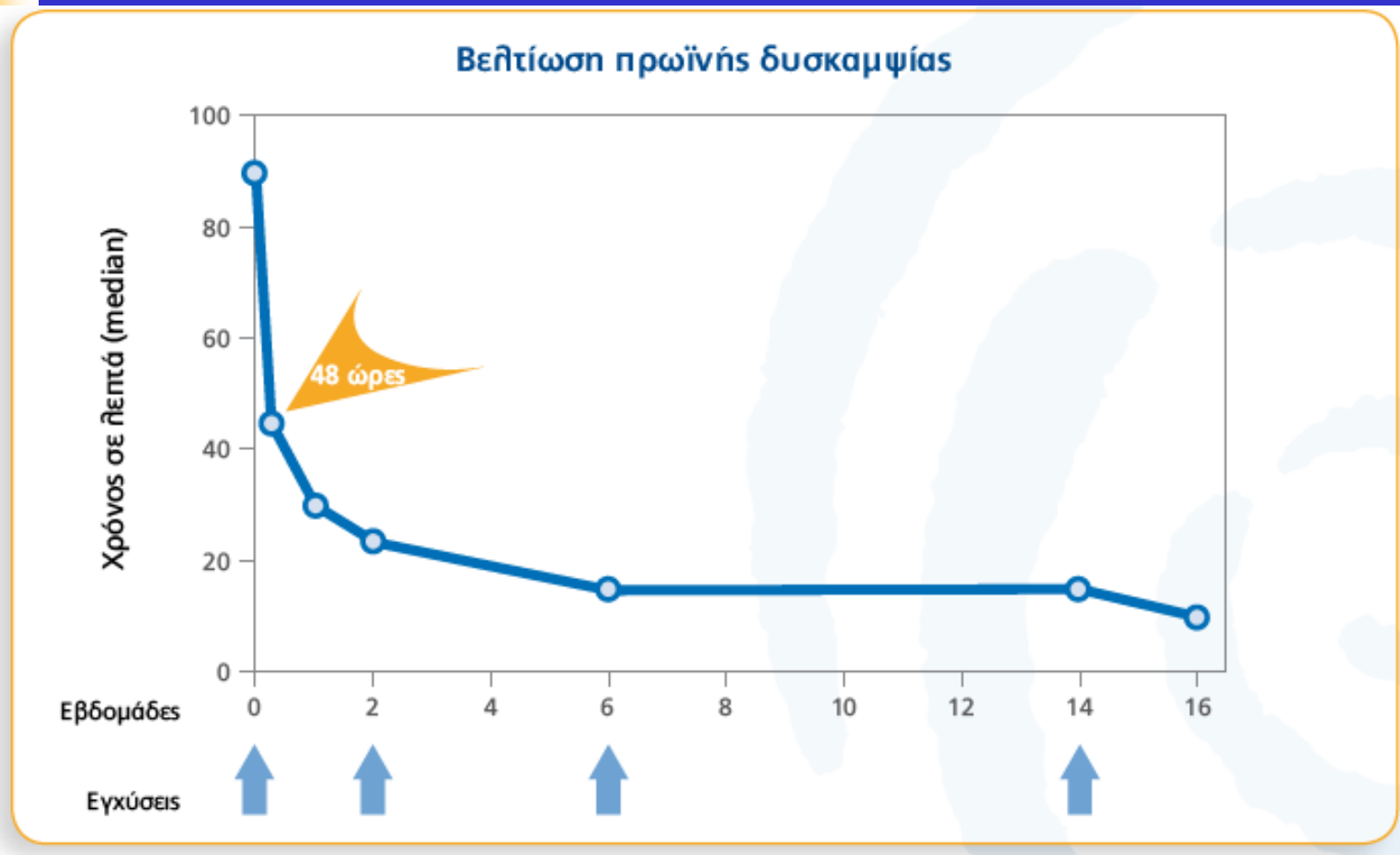
Η Ενδοφλέβια Χορήγηση του Remicade (Infliximab) Εξακολουθεί να Παραμένει Σταθερή Αξία



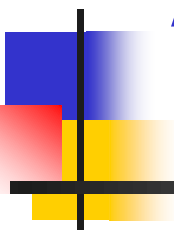
Ταχεία καταστολή της φλεγμονής, με μία μόνο έγχυση Infliximab



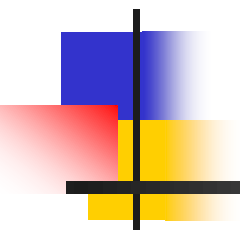
> **50%** βελτίωση της πρωινής δυσκαμψίας, μέσα στις πρώτες 48 ώρες



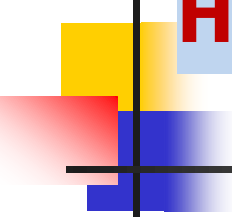
**Η Μηνιαία Υποδόρια Χορήγηση
Βιολογικού Παράγοντα Οδηγεί σε
Καλύτερη Συμμόρφωση του
Ασθενούς και Συνεπώς σε
Βελτιωμένη Ποιότητα Ζωής**



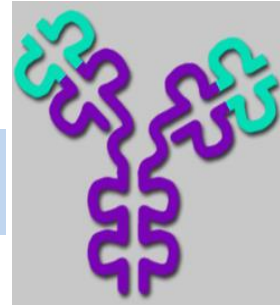
Golimumab



Ασθενείς οροθετικοί - RF-anti-CCP



Η ένδειξη της ριτουξιμάμπης στη P/A



αφορά μόνο ένα πληθυσμό: TNF IR

- 1) Ενισχυμένη ανταπόκριση στους οροθετικούς (RF/anti-CCP) έναντι των οροαρνητικών**
- 2) Χορήγηση κάθε 6 M μέχρι την επίτευξη ύφεσης της νόσου**
- 3) Βελτίωση της ποιότητας ζωής, αναστολή του ρυθμού εξέλιξης της αρθρικής καταστροφής ακτινολογικά**



Ριτουξιμάμπη: στους οροθετικούς (RF/anti-CCP): -ΕΝΙΣΧΥΜΕΝΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ-

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΟΝ TNF IR ΠΛΗΘΥΣΜΟ

- **Κλειστές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες
μεταανάλυση REFLEX-Tak**
- **Ανοικτή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη
SMART TRIAL- Sellam**
- **Αρχεία Βιολογικών παραγόντων
CERRERA –Πανερωπαϊκό Αρχείο Ριτουξιμάμπης
RABBIT-Γερμανικό Αρχείο Βιολογικών Παραγόντων**

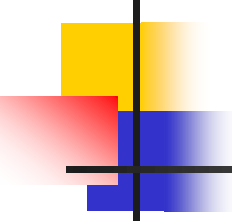
MAbTHERA: PROFILE ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Σε ποιόν?
Οροθετικούς
ασθενείς

Πότε?
Αμέσως
μετά την
1^η TNFi
αποτυχία

Πως?

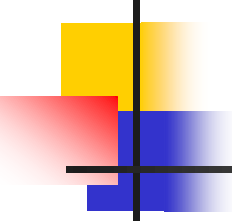
Επαναλαμβανόμενοι
κύκλοι κάθε 6M μέχρι την
ύφεση ή LDA και min. 1
έτος μετά (EULAR 2010)



Βελτίωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά από θεραπευτική αντιμετώπιση με βιολογικούς παράγοντες

- **Οι βιολογικοί παράγοντες, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν έγκαιρα, βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα**
- **Τα ανωτέρω ισχύουν και για τους αντι-TNFα παράγοντες και για τους νεότερους βιολογικούς παράγοντες με στοχευμένη δράση, όπως είναι η ριτουξιμάμπη και η τοσιλιτσουμάμπη**

Αθανασίου Π et al. Ιατρική 2011 (in press)



Συμπέρασμα

- Συζητείται εάν το προφίλ του ασθενούς με RA υποδεικνύει τον τρόπο αντιμετώπισης
- Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες έχουν θέση στην αντιμετώπιση της RA
- Η μακρά χρονική πορεία των αντι-TNFα παραγόντων καταδεικνύει τη σημαντική προσφορά τους στην ύφεση της νόσου
- Η προσθήκη των νέων αντι-TNFα παραγόντων όπως είναι η πεγκυλιωμένη σερτολιτσουμάμνη και η γκολιμουμάμνη ανοίγουν νέους ορίζοντες
- Πρέπει να γίνει όμως ιδιαίτερη μνεία στους οροθετικούς ασθενείς όπου η χρήση της ριτουξιμάμνης έχει δείξει πολύ καλά αποτελέσματα
- Σε ασθενείς με έντονη ενεργότητα της νόσου, συστηματικές εκδηλώσεις ή αντοχή στη μεθοτρεξάτη η τοσιλιτσουμάμνη έχει πολύ καλά αποτελέσματα