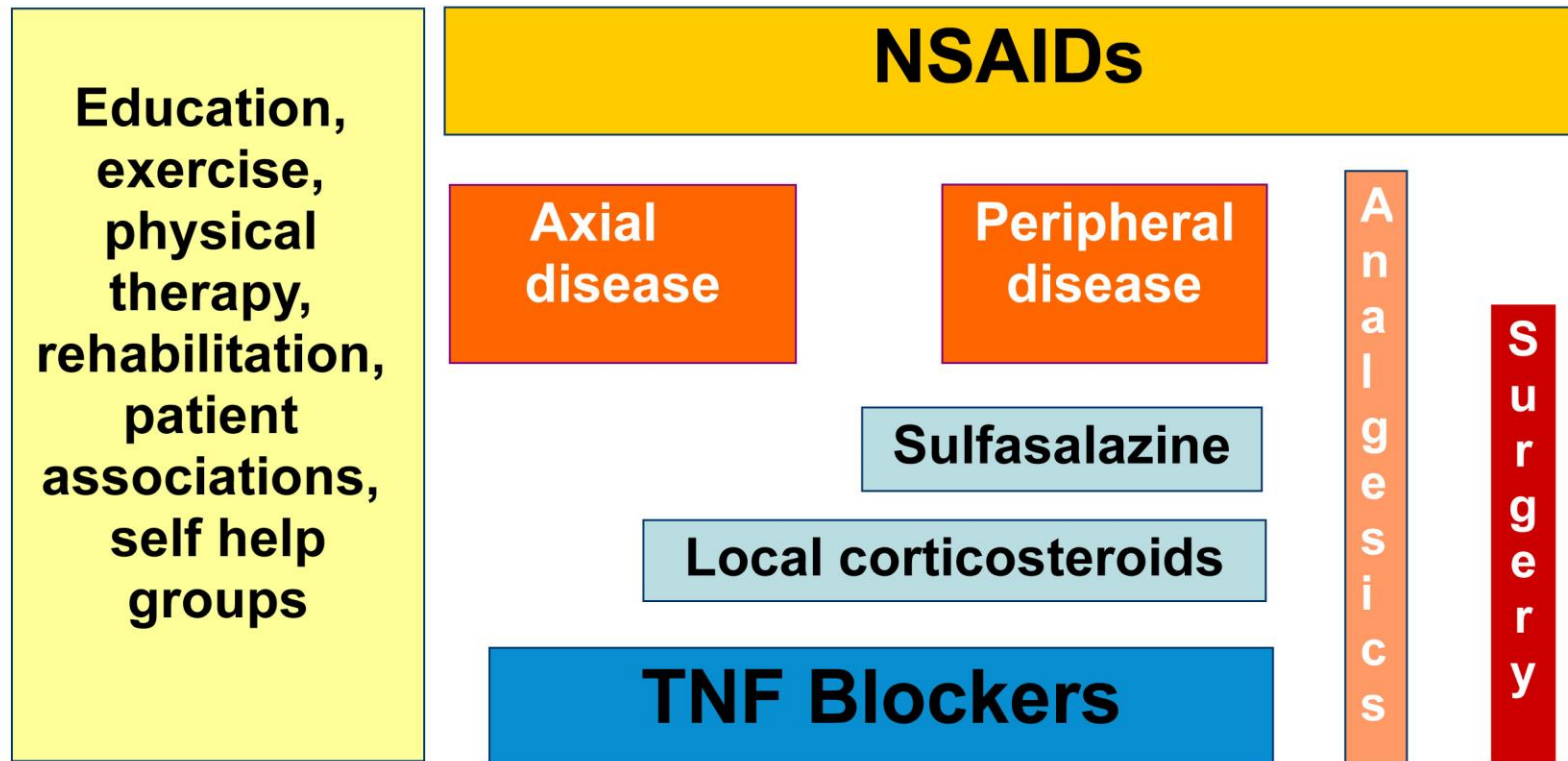


**Πρώιμη έναρξη της βιολογικής θεραπείας στη
RA και τις ΣΠΑ:
Υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση?**

**Δεδομένα στις σπονδυλαρθρίτιδες
«Αντίλογος»**

**Σπύρος Ασλανίδης
Ρευματολόγος**

ASAS/EULAR Recommendations for the Management of Ankylosing Spondylitis



When Should Treatment with TNF α -Blockers Be Continued/Discontinued in Patients with AS?

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



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

plus

**Positive
expert opinion**

ASAS/EULAR Recommendations for the Management of Ankylosing Spondylitis (5/5)

8. There is no evidence for the usefulness of DMARDs, including sulfasalazine and methotrexate, to treat axial disease.
Sulfasalazine may be considered in patients with peripheral arthritis.
9. Anti-TNF therapy should be given to patients with persistently high disease activity and failure of other treatments according to the ASAS recommendations.
There is no evidence for an obligatory use of DMARDs prior to or concomitant with anti-TNF therapy in patients with axial disease.
10. Joint replacement has to be considered in patients with radiographic evidence of advanced hip involvement who have refractory pain and disability, even in young patients.
Spinal surgery is useful in selected patients.

Disease duration, mean $\pm$ SD years

7.5 $\pm$ 9.5

8.0 $\pm$ 8.9

Table 2. Efficacy outcomes at week 16 in patients treated with etanercept or sulfasalazine*

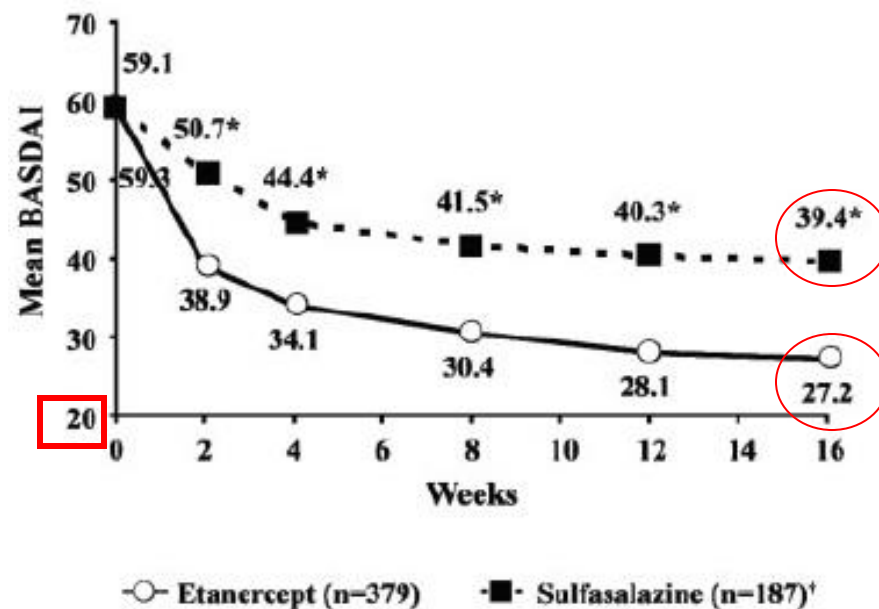
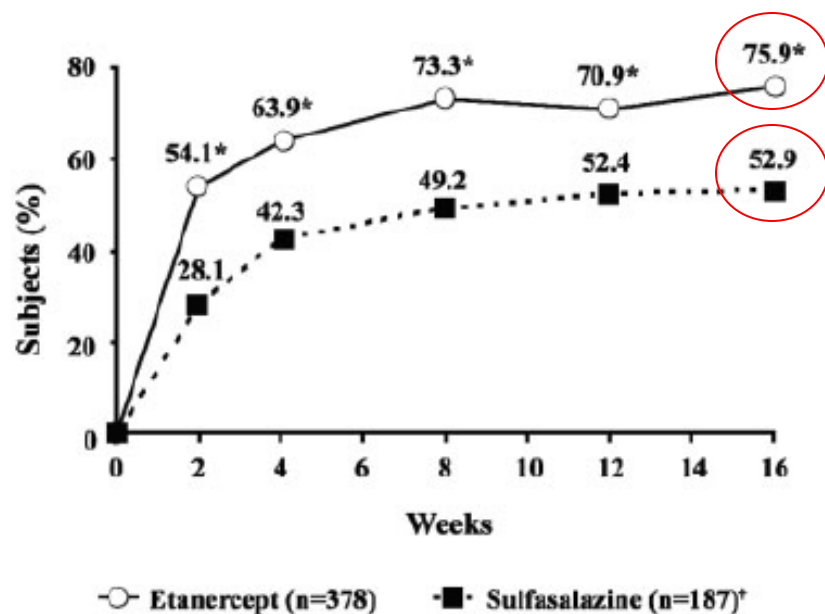
	<u>Etanercept</u> (n = 379)	<u>Sulfasalazine</u> (n = 187)	Treatment differences	<i>P</i> †
BASMI, mm on VAS	2.78 (2.56, 3.01)	3.21 (2.87, 3.55)	−0.64 (−0.87, 0.40)	<0.0001
BASFI, mm on VAS	28.72 (26.14, 31.29)	39.35 (35.56, 43.14)	−10.70 (−14.43, −6.97)	<0.0001
Physician's global assessment of disease activity, mm on VAS	22.31 (20.37, 24.26)	34.56 (31.20, 37.91)	−12.30 (−15.80, −8.80)	<0.0001
Patient's global assessment of disease activity, mm on VAS	29.57 (27.01, 32.13)	44.87 (40.88, 48.85)	−15.18 (−19.57, −10.79)	<0.0001
Back pain, mm on VAS				
Total	28.00 (25.38, 30.61)	41.91 (37.87, 45.96)	−14.57 (−19.01, −10.12)	<0.0001
Nocturnal	25.42 (22.81, 28.04)	41.19 (37.17, 45.21)	−15.88 (−20.40, −11.35)	<0.0001
Spinal mobility on modified Schober test, cm	4.38 (4.14, 4.62)	4.05 (3.73, 4.38)	0.45 (0.17, 0.73)	0.0018
Tender joint count (baseline >0)	3.11 (2.35, 3.88)	4.26 (2.71, 5.81)	−1.31 (−2.40, −0.22)	0.0187
Swollen joint count (baseline >0)	1.33 (0.82, 1.85)	2.82 (0.98, 4.66)	−1.44 (−2.79, −0.09)	0.0371
CRP, mg/liter	6.42 (5.39, 7.44)	13.88 (11.49, 16.28)	−7.86 (−9.84, −5.89)	<0.0001
Patient's global assessment of peripheral joint arthritis, mm on VAS‡	23.89 (20.75, 27.03)	35.59 (30.37, 40.81)	−13.82 (−19.13, −8.50)	<0.0001

Disease duration, mean $\pm$ SD years

7.5 $\pm$ 9.5

8.0 $\pm$ 8.9

**Primary Endpoint: Proportion of Subjects
Who Achieved ASAS 20 at Week 16**



ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου?
- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μη ακτινολογική αξονική προσβολή σε σχέση με εγκατεστημένη ΑΣ?
- Μπορεί να διακοπεί η θεραπεία με αTNF αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν νωρίτερα?
- Μπορεί η ακτινολογική εξέλιξη να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί με πρωιμότερη θεραπεία?

Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου ?

ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΛΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

- Μικρή διάρκεια νόσου (<10 y)
 - Ασθενείς σε ETA (n=69) ή INF (n=30)

Rudwaleit, ARD, 2008

– ? <5 y σε ασθενείς με INF

- Υψηλή CRP
- Νεαρότερη ηλικία

Haibel, Curr Opin Rheumatol, 2010

Predictive Value of a Combination of Parameters Indicating BASDAI 50 Response to Anti-TNF α -Therapy

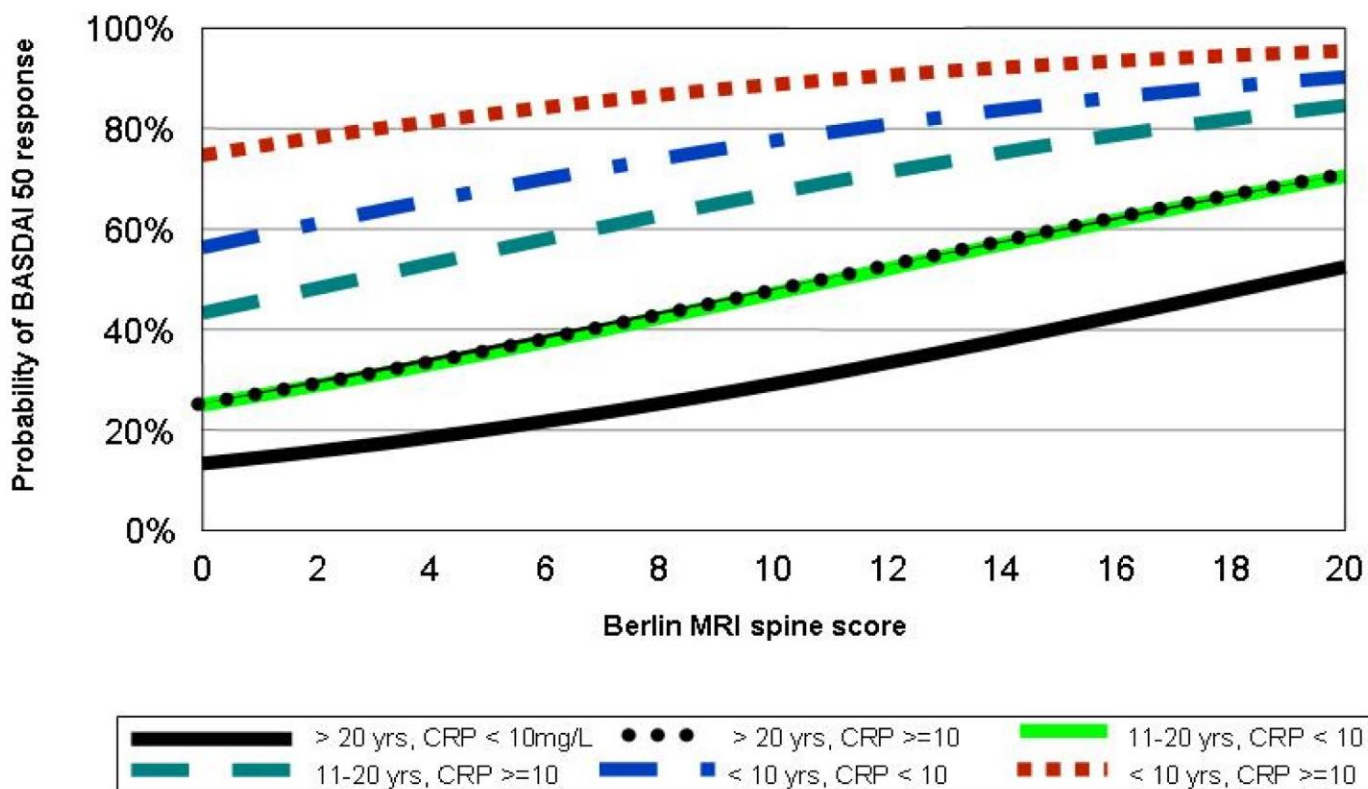
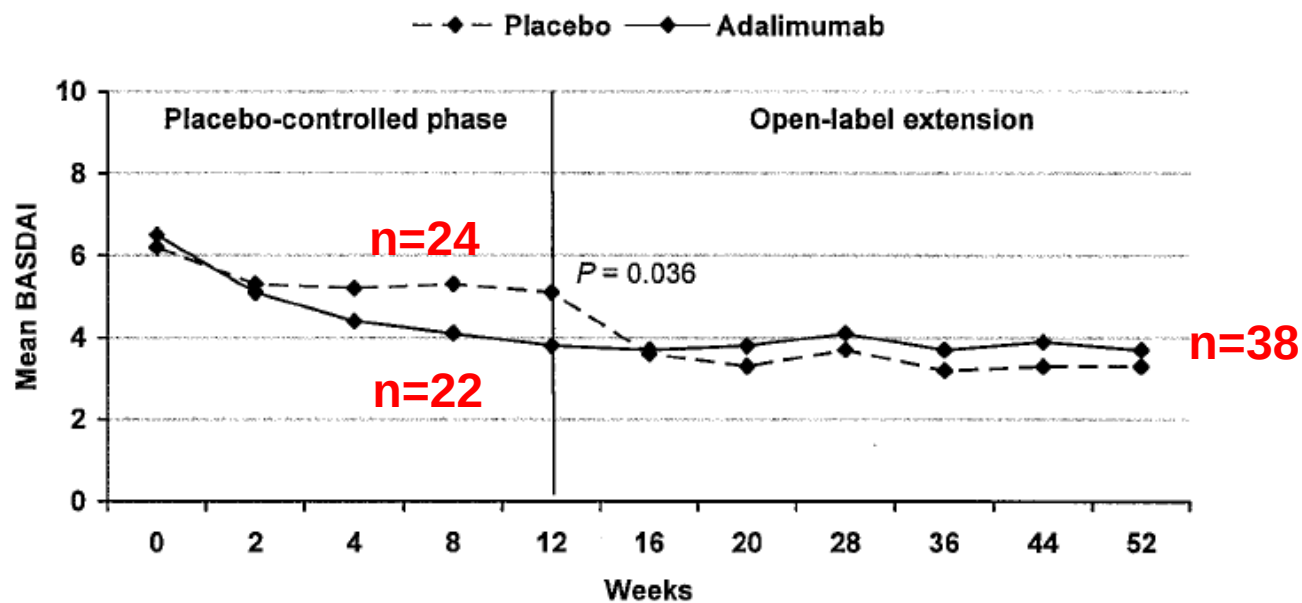


Table 1 Baseline clinical, demographic and MRI characteristics of patients with MRI of the spine, sacroiliac (SI) joints or of both sites

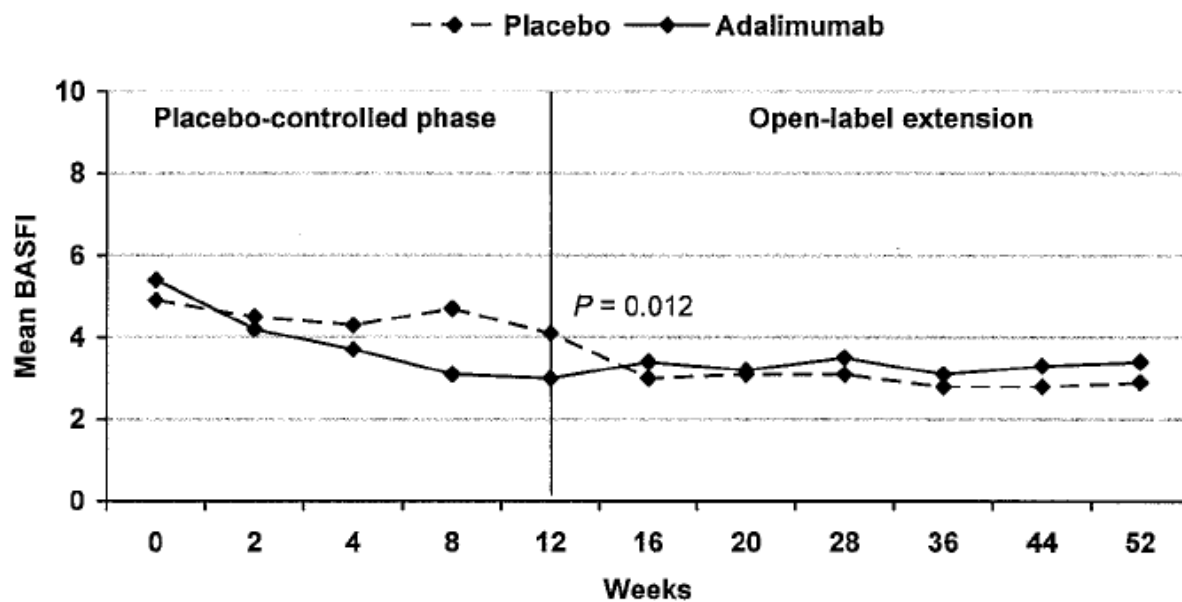
MRI 62 / 99	MRI spine (n = 46)	MRI sacroiliac joints (n = 42)	MRI spine and sacroiliac joints (n = 26)
Demographic and clinical parameters:			
Age (years)†	38.1 (9.0)	37.9 (9.0)	38.1 (9.6)
Disease duration (years)	14.6 (8.8)	14.5 (8.9)	13.9 (9.2)
Male sex (%)	65.2	59.5	57.7
HLA-B27 positive (%)	89.1	87.8	84.6
BASDAI at baseline	6.5 (1.2)	6.5 (1.3)	6.6 (1.4)
BASFI at baseline	5.5 (2.1)	5.1 (2.1)	5.4 (2.2)
BASMI at baseline	3.7 (2.1)	3.6 (2.0)	3.8 (2.0)
CRP at baseline	24.4 (23.7)	23.1 (18.6)	22.5 (17.5)
Patients (%) with:			
CRP >6 mg/litre†	73.9	71.4	73.1
CRP >25 mg/litre	37.0	38.1	38.5
MRI:			
Berlin MRI spine score:			
Total spine (range)	5.2 (6.1) (0–23)	–	4.7 (6.3) (0–23)
Cervical spine (range)	0.5 (1.4) (0–6)	–	0.4 (1.3) (0–6)
Thoracic spine (range)	3.8 (4.5) (0–16)	–	3.5 (4.7) (0–14)
Lumbar spine (range)	0.9 (1.3) (0–4)	–	0.8 (1.2) (0–4)
MRI SI joints score (range)	–	2.3 (2.6) (0–10)	2.2 (2.4) (0–8)
Patients (%) with MRI spine score ≥1	73.9	–	65.4
Patients (%) with MRI SI joint score ≥1	–	61.9	65.4
Clinical response			
ASAS 20 response (%)	73.9	73.8	73.1
ASAS 40 response (%)	56.5	61.9	57.7
ASAS 5/6 response (%)	58.7	66.7	61.5
BASDAI 50 response (%)	54.3	61.9	57.7

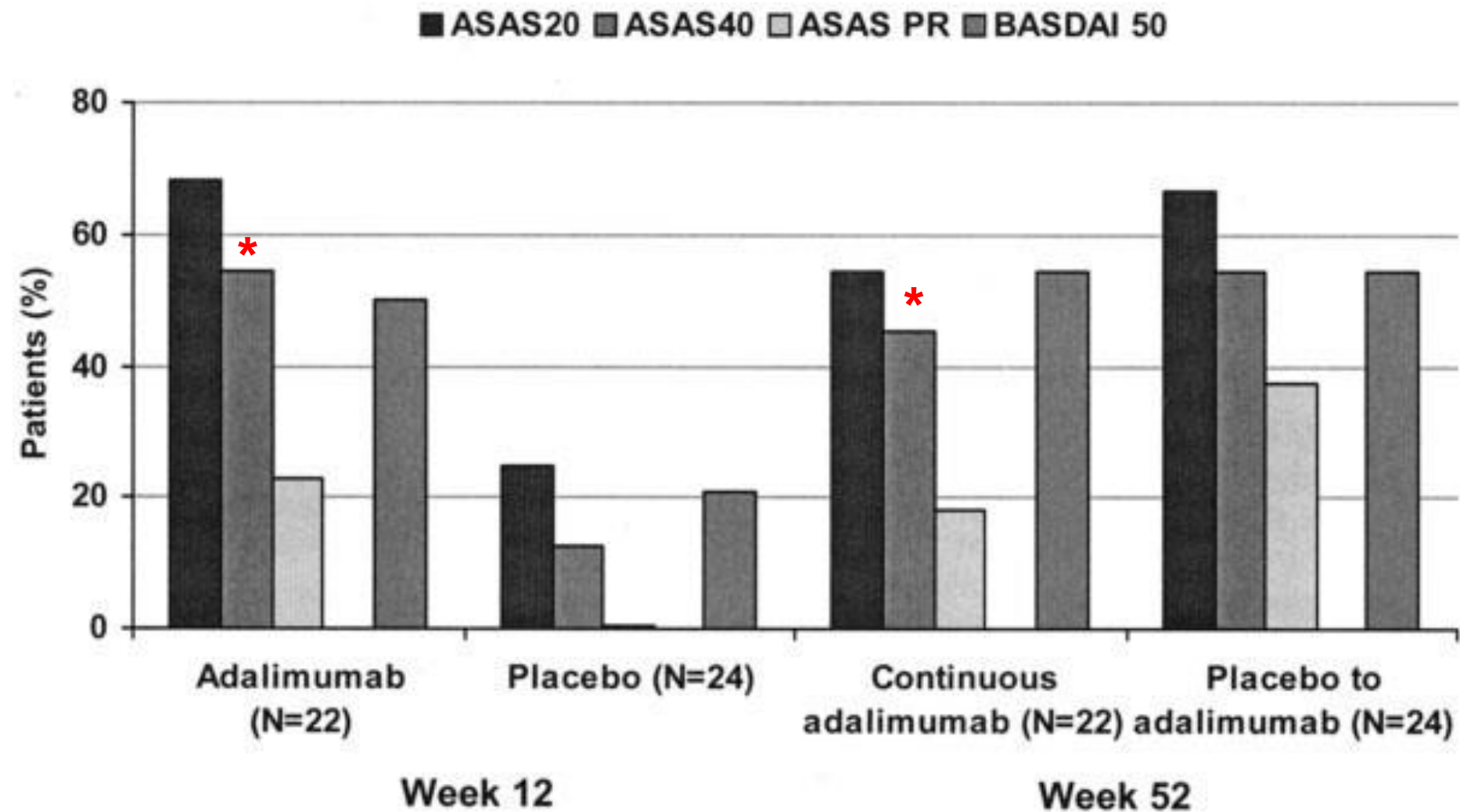
ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου?
- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μη ακτινολογική αξονική προσβολή σε σχέση με εγκατεστημένη ΑΣ?
- Μπορεί να διακοπεί η θεραπεία με αTNF αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν νωρίτερα?
- Μπορεί η ακτινολογική εξέλιξη να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί με πρωιμότερη θεραπεία?

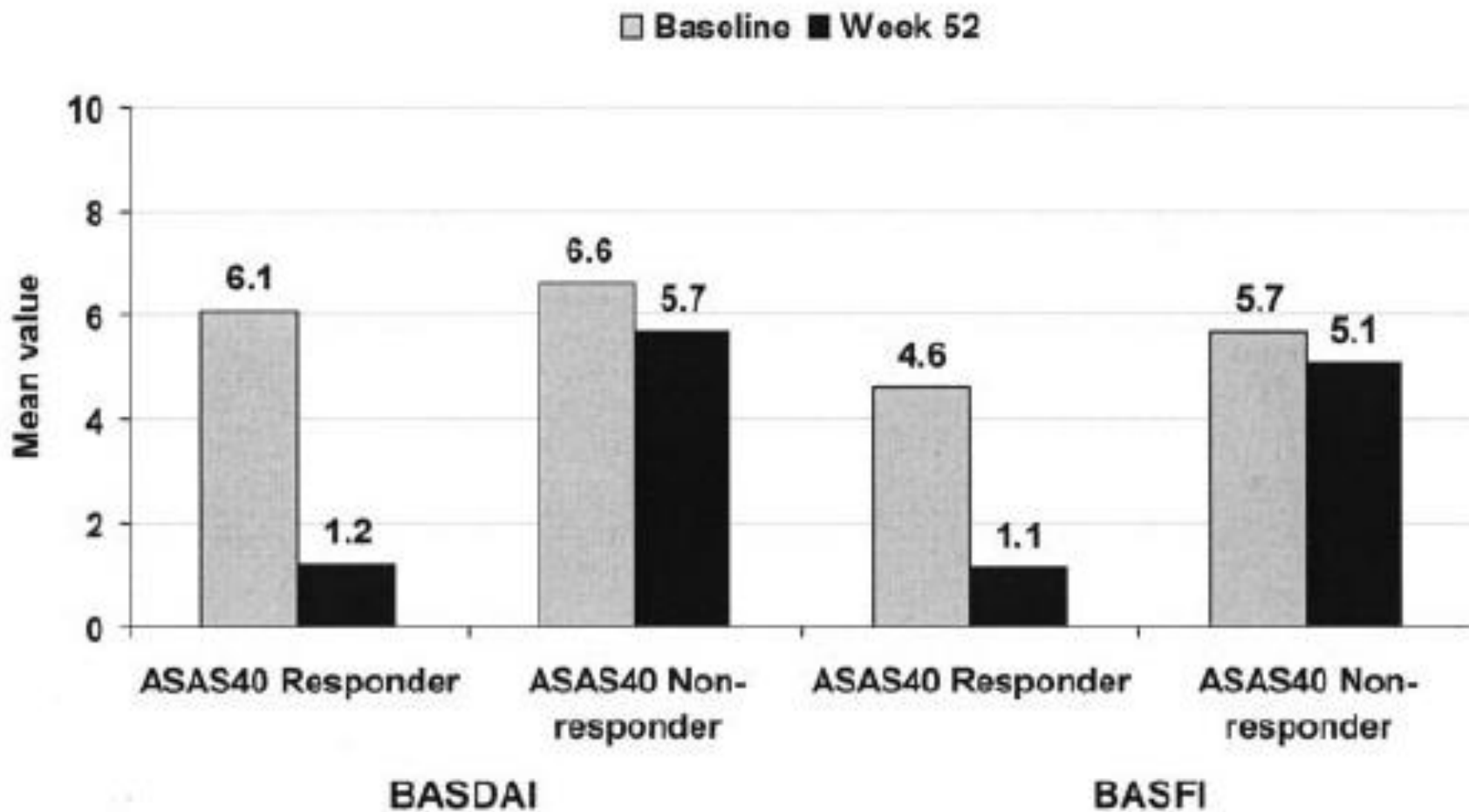


A





Haibel, A&R, 2008



ASAS40 responders n=23

ASAS40 nonresponders n=23

Haibel, A&R, 2008

Table 3. Summary of subgroup analyses for BASDAI 50 and ASAS40 responders at week 52* **45 ασθενείς**

Baseline characteristic	No. of patients	BASDAI 50 responders at week 52		ASAS40 responders at week 52	
		No. (%) of patients	<i>P</i>	No. (%) of patients	<i>P</i>
HLA-B27					
Positive	31	20 (64.5)	0.11	17 (54.8)	0.53
Negative	14	5 (35.7)		6 (42.9)	
MRI†					
Positive	29	17 (58.6)	0.76	16 (55.2)	0.75
Negative	15	8 (53.3)		7 (46.7)	
HLA-B27 and MRI†					
B27 positive, MRI negative	15	8 (53.3)	0.13	7 (46.7)	0.59
B27 negative, MRI positive	13	5 (38.5)		6 (46.2)	
B27 positive and MRI positive	16	12 (75.0)		10 (62.5)	
Sex					
Male	20	13 (65.0)	0.37	11 (55.0)	0.77
Female	25	12 (48.0)		12 (48.0)	
CRP					
>6 mg/liter	17	14 (82.4)	0.006	13 (76.5)	0.013
≤6 mg/liter	28	11 (39.3)		10 (35.7)	
Disease duration					
≤3 years	15	12 (80.0)	0.014	11 (73.3)	0.006
4–10 years	23	12 (52.2)		12 (52.2)	
>10 years	7	1 (14.3)		0 (0)	
Age at study entry					
≤30 years	15	13 (86.7)	0.001	12 (80.0)	0.005
31–40 years	18	10 (55.6)		9 (50.0)	
>40 years	12	2 (16.7)		2 (16.7)	

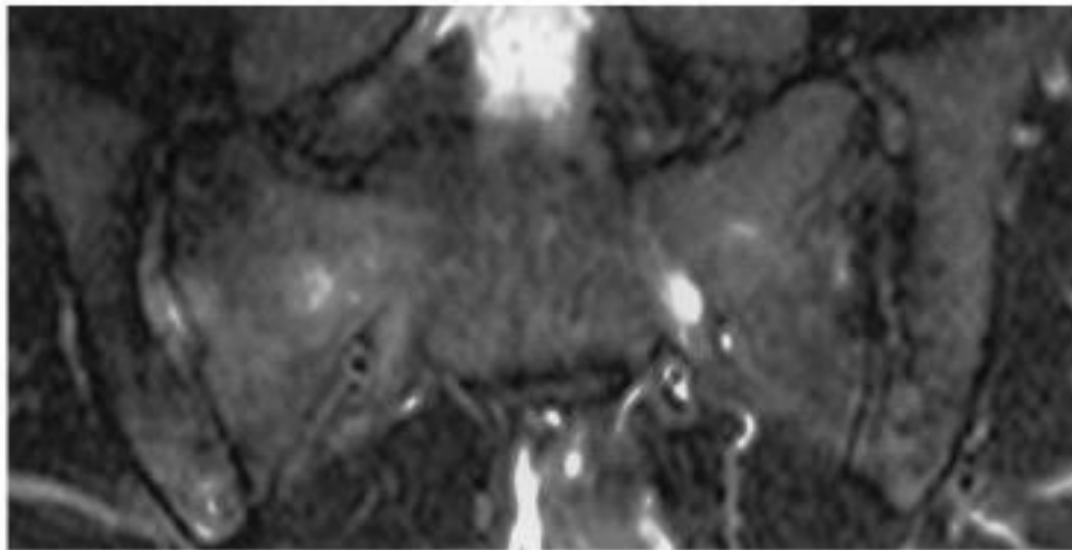
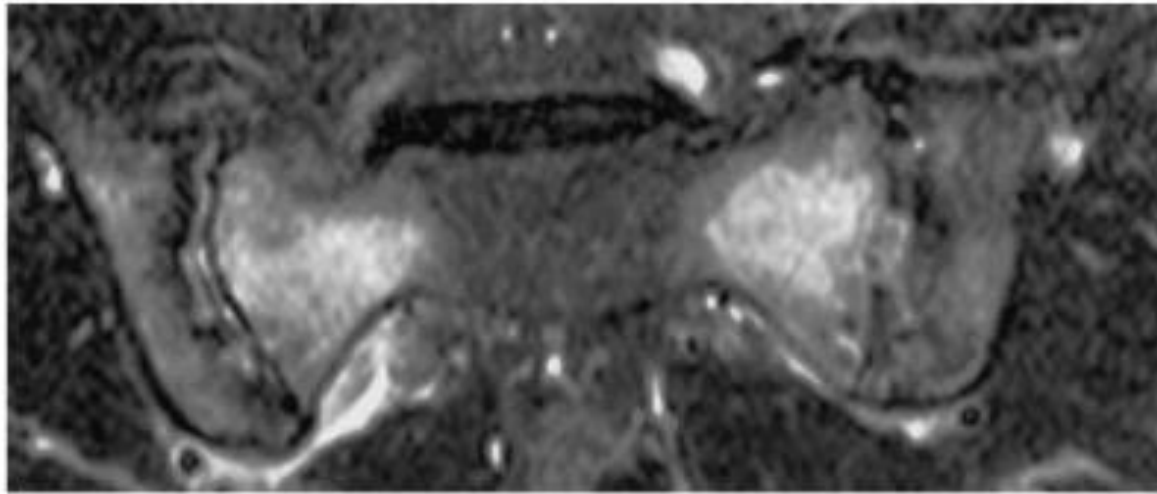
Clinical and Imaging Efficacy of Infliximab in HLA-B27-Positive Patients With Magnetic Resonance Imaging-Determined Early Sacroiliitis

n=40

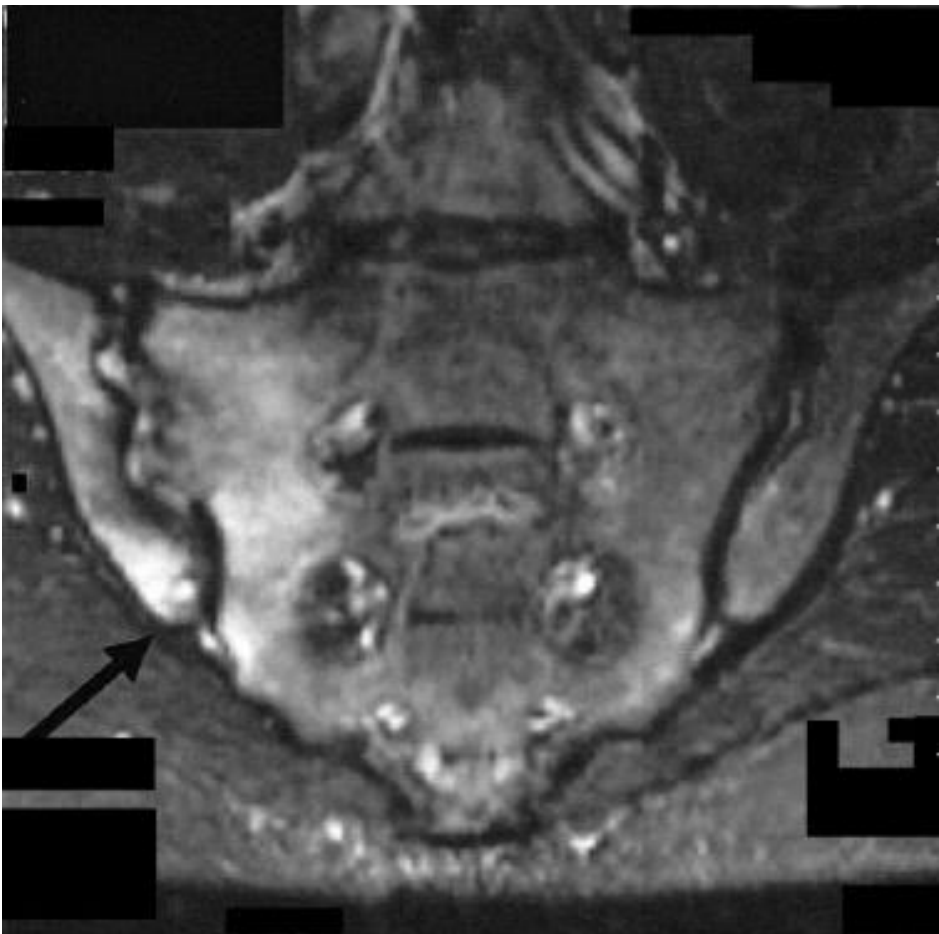
Mean duration of back pain, months 13.4 17.2

Table 3. Results of clinical and functional assessments at week 16*

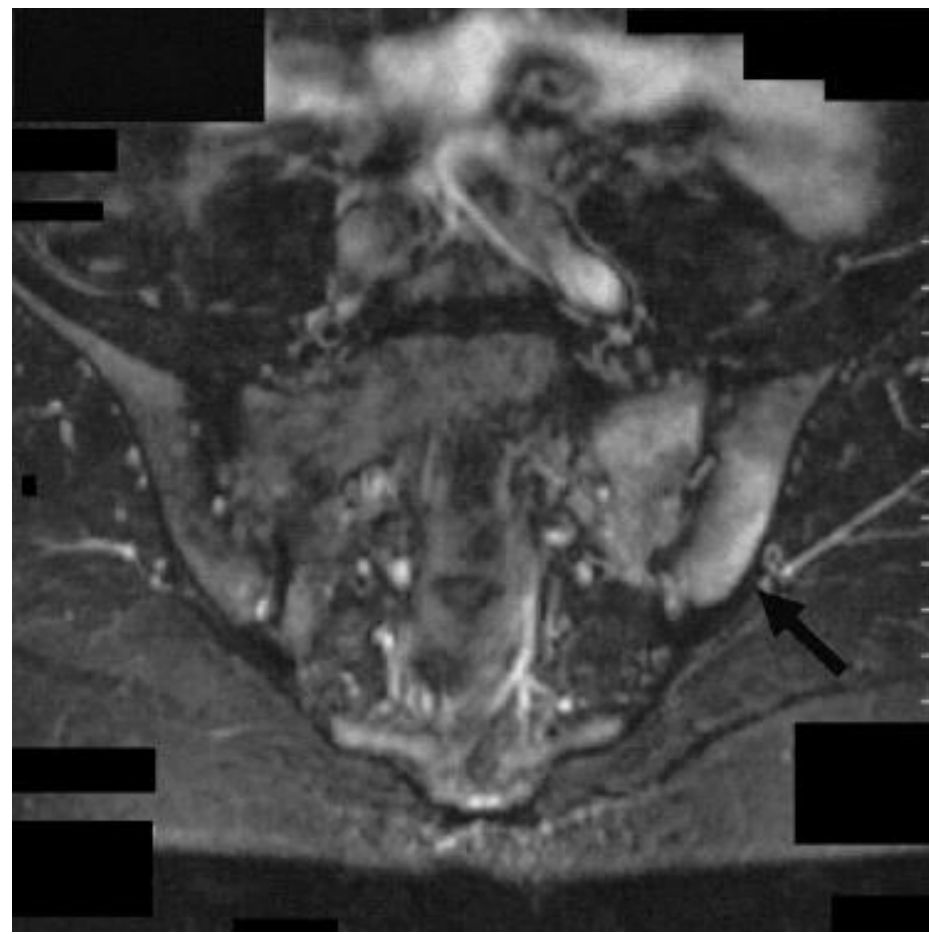
	Placebo (n = 20)	Infliximab (n = 20)	<i>P</i>
BASDAI score, mean ± SD	−0.75 ± 2.42	−3.41 ± 2.53	0.002
BASFI score, mean ± SD	−0.47 ± 2.25	−2.70 ± 2.36	0.004
C-reactive protein, mg/liter	−1.5 (−6.6, 0.5)	−4.0 (−10.0, 0.0)	0.702
HAQ disability index score	−0.13 (−0.38, 0.00)	−0.44 (−0.93, −0.13)	0.065
Chest expansion	0.000 (−1.000, 1.500)	1.000 (0.000, 1.875)	0.095
Lumbar flexion, cm	0.00 (−0.50, 1.00)	0.50 (0.00, 1.00)	0.270
ASQoL score	−1.00 (−4.50, 0.75)	−6.18 (−10.00, −2.25)	0.007
ASAS40 response, no./no. tested (%)	3/17 (17.6)	11/18 (61.1)	0.009
ASAS5/6 response, no./no. tested (%)	2/15 (13.3)	8/18 (44.4)	0.053
ASAS partial remission, no./no. tested (%)	2/16 (12.5)	10/18 (55.6)	0.009



ΕΝΑΛΛΑΓΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΧΩΡΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Εβδομάδα 0



Εβδομάδα 12

Table 1. Working definition of inflammatory back pain, according to the criteria described by Calin et al (ref. 10)*

Question/response	Points
Age at onset of back discomfort, years	
≥ 40	0
< 40	1
Onset	
Insidious	1
Not insidious	0
Persistence of back discomfort, months	
< 3	0
≥ 3	1
Associated with morning stiffness	
No	0
Yes	1
Response to exercise	
Improves	1
No improvement	0

* A score of ≥ 4 indicates the presence of inflammatory back pain.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου?
- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μη ακτινολογική αξονική προσβολή σε σχέση με εγκατεστημένη ΑΣ?
- **Μπορεί να διακοπεί η θεραπεία με αTNF αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν νωρίτερα?**
- Μπορεί η ακτινολογική εξέλιξη να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί με πρωιμότερη θεραπεία?

Μπορεί να διακοπεί η θεραπεία με αTNF αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν νωρίτερα?

- Θεραπεία με INFL σε ασθενείς με μακρά νόσο
 - Όλοι οι ασθενείς (πλην ενός) εμφάνισαν υποτροπή
- Θεραπεία με ETA σε ασθενείς με ΑΣ
 - Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή
- Θεραπεία με ADA σε ασθενείς χωρίς ακτινολογική προσβολή
 - Η πλειοψηφία (87%) των ασθενών εμφάνισαν υποτροπή

Μπορεί να διακοπεί η θεραπεία με αTNF αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν νωρίτερα?

- 8/20 (40%) ασθενείς σε θεραπεία με INFL παρέμειναν χωρίς αγωγή, σε καλή κλινική κατάσταση
 - Περίοδος παρακολούθησης 40 εβδομάδων

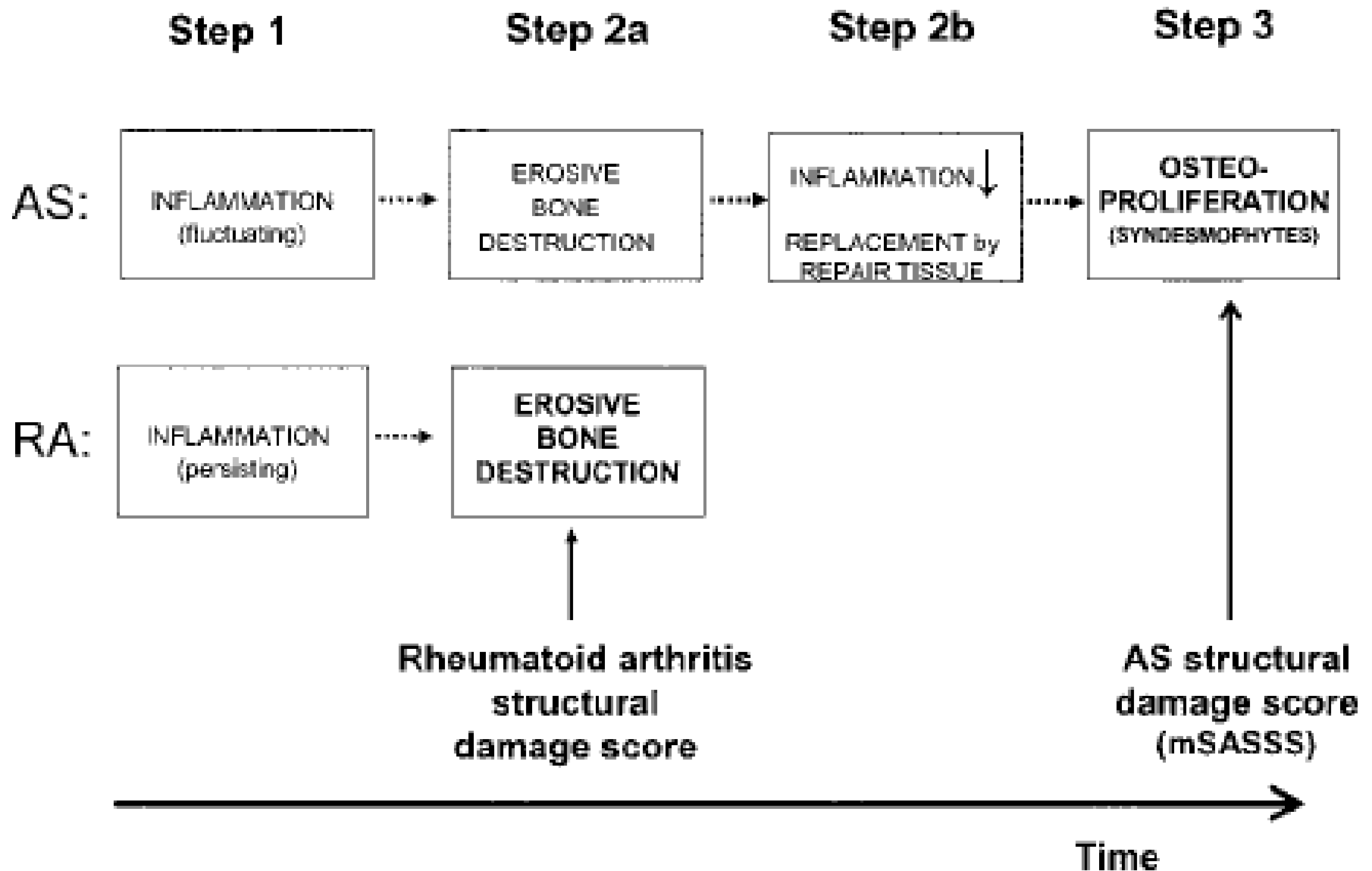
ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μικρότερη διάρκεια νόσου?
- Είναι πιο αποτελεσματική η θεραπεία σε ασθενείς με μη ακτινολογική αξονική προσβολή σε σχέση με εγκατεστημένη ΑΣ?
- Μπορεί να διακοπεί η θεραπεία με αTNF αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν νωρίτερα?
- Μπορεί η ακτινολογική εξέλιξη να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί με πρωιμότερη θεραπεία?

Μπορεί η ακτινολογική εξέλιξη να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί με πρωιμότερη θεραπεία?

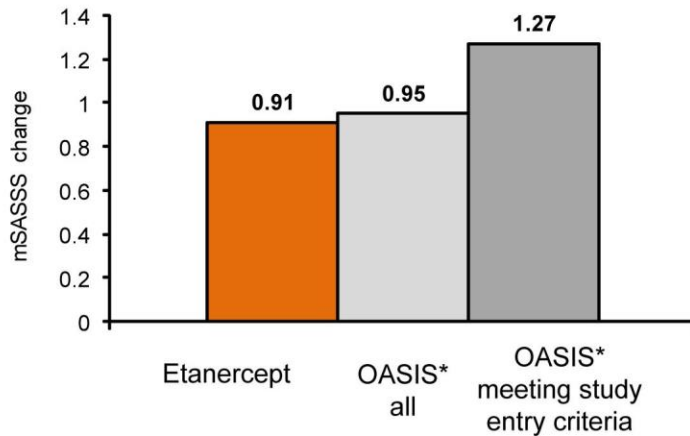
- Η συσχέτιση δομικής βλάβης και φλεγμονής είναι λιγότερο ξεκαθαρισμένα στην ΑΣ από ότι στη ΡΑ
- Η δομική βλάβη στην ΑΣ καθορίζεται από οστική απώλεια και ανάπτυξη διαβρώσεων, αλλά και από ανάπτυξη νέου οστού που οδηγεί στη δημιουργία συνδεσμοφύτων και αγκύλωσης

ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΤΗ ΡΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣ

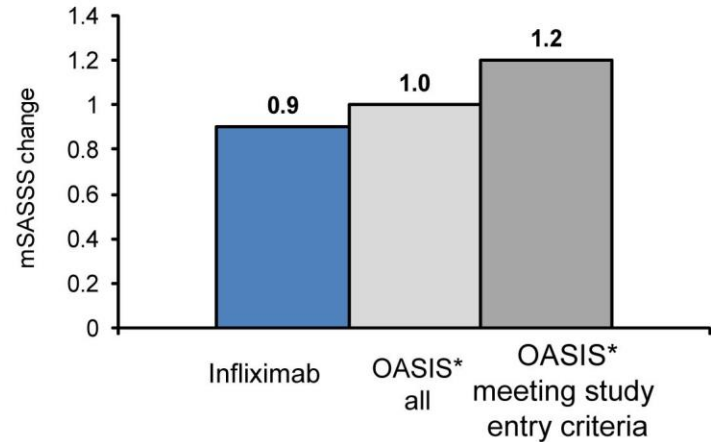


Anti-TNF α -Therapy over 2 Years Does not Inhibit Radiographic Progression in AS

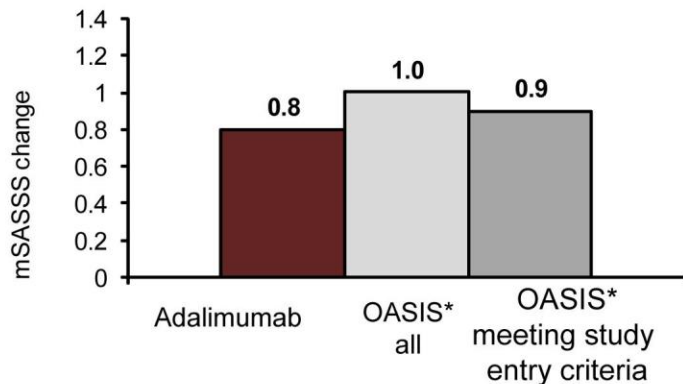
Etanercept¹



Infliximab²



Adalimumab³



*OASIS=historical AS control group without anti-TNF therapy over 2 years
All comparisons p-value NS.

1. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2008;58:1324-31
2. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2008;58:3063-70
3. van der Heijde D et al. Arthritis Res Ther 2009;11:R127

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ...

- Οι αναστολείς TNF επιτυγχάνουν υψηλά επίπεδα κλινικής ανταπόκρισης
- Υψηλή κλινική ανταπόκριση εμφανίζουν και οι ασθενείς χωρίς ακτινολογική αξονική προσβολή
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι πρωιμότερη αντιμετώπιση με αναστολείς TNF μπορεί να προκαλέσει ύφεση ελεύθερη αγωγής και πρόληψη των αγκυλώσεων,

**ΤΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΥΤΑ ΟΜΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ
ΑΠΟΔΕΙΧΘΟΥΝ ΣΕ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

GRAPPA Treatment Guidelines for Psoriatic Arthritis

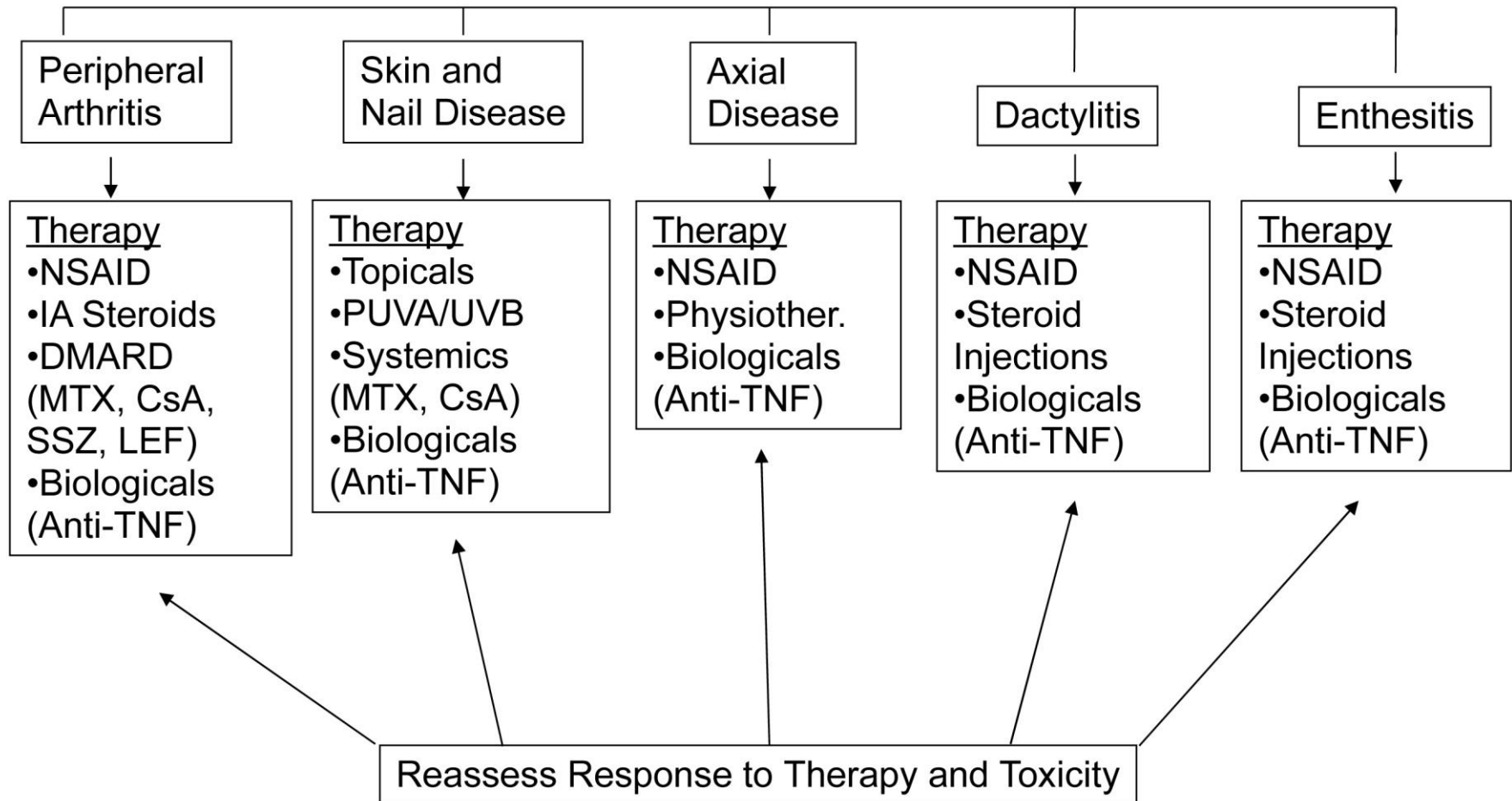


Table 1 Measures for assessment of psoriatic arthritis in clinical trials²⁸

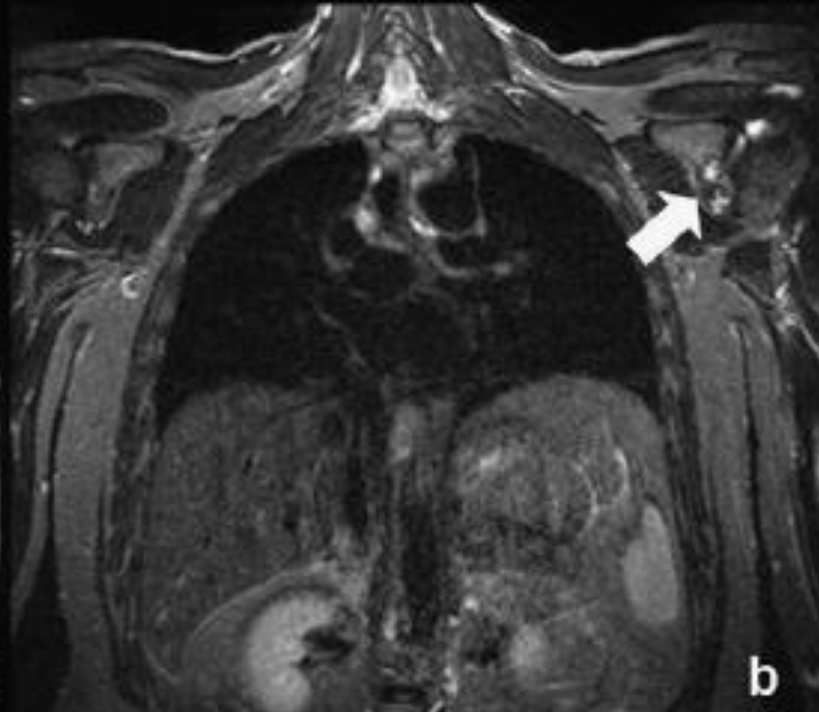
Domains	Instruments
Joint assessment	68/66 T/S joint count, ACR, DAS, PsARC
Axial assessment	BASDAI, BASFI, BASMI
Skin assessment	PASI, Target lesion, Global
Pain	VAS
Patient global	VAS (global, skin+joints)
Physician global	VAS (global, skin+joints)
Function/QoL	HAQ, SF-36, PsAQoL, DLQI
Fatigue	FACIT, Krupp, MFI, VAS
Enthesitis assessment	Mander, MASES, Leeds, Berlin, SPARCC, 4-point
Dactylitis assessment	Leeds, present/absent, acute/chronic
Acute phase reactant	ESR, CRP
Imaging	x-Ray (modified Sharp or van der Heijde–Sharp), MRI, US

Table 2 PsA treatments²⁷

	Peripheral arthritis	Skin and nail disease	Axial disease	Dactylitis	Enthesitis
NSAIDs	X		X		
Intra-articular steroids	X				
Topical agents		X			
Physiotherapy			X		
Psoralen UVA/UVB		X			
DMARDs (MTX, CsA, SSZ, Lef)	X	X			
Biological agents (anti-TNF antagonists)	X	X	X	X	X



a



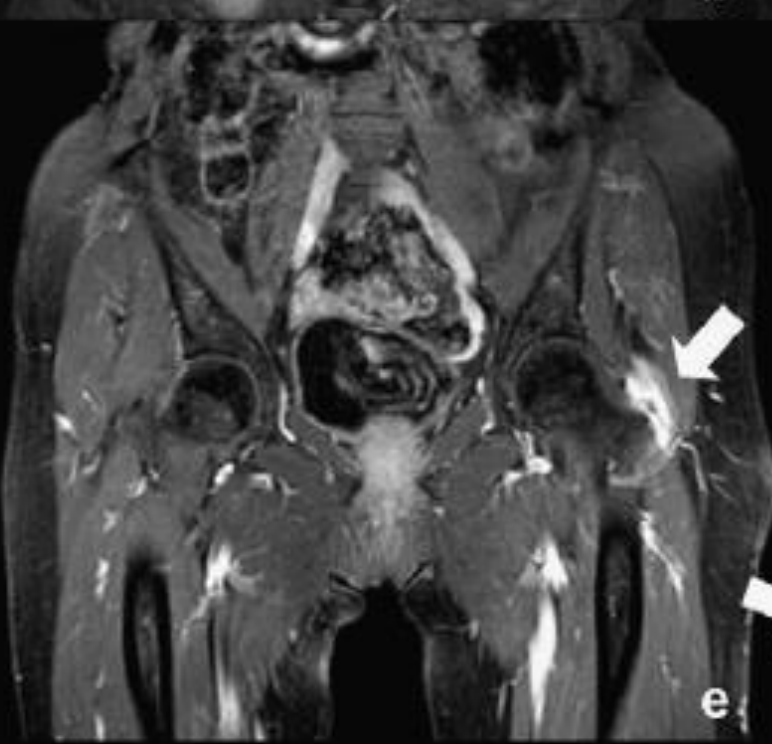
b



c



d



e



f



ΟΛΟΣΩΜΑΤΙΚΗ MRI
Weckbach, Eur J Radiol, 2011

Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register

Characteristics	Control (n = 1115)	All PsA cohort (n = 596)	Etanercept (n = 333)	Infliximab (n = 171)	Adalimumab (n = 92)	P-value
Demographic characteristics						
Age	59.4 (13.1)	45.7 (11.1)	45.8 (11.1)	44.8 (11.0)	47.0 (11.6)	0.325
Female, n (%)	820 (73.5)	316 (53.0)	170 (51.1)	94 (55.0)	49 (53.3)	0.581
Disease duration, years	8.5 (9.7)	12.4 (8.7)	12.8 (9.0)	12.2 (8.0)	11.4 (8.4)	0.384
Disease characteristics						
Tender joint count	8.7 (7.1)	13.4 (7.7)	13.5 (7.6)	14.1 (8.1)	12.1 (7.1)	0.346
Swollen joint count	6.0 (5.4)	8.9 (6.1)	8.8 (6.1)	8.8 (6.4)	9.7 (5.7)	0.293
ESR	32.1 (23.9)	40.5 (29.0)	39.4 (28.1)	44.2 (31.4)	37.7 (27.4)	0.459
CRP	27.8 (32.4)	39.3 (47.1)	35.4 (41.8)	47.8 (50.0)	35.0 (56.6)	0.787
DAS-28	5.0 (1.4)	6.4 (5.6)	6.1 (1.2)	7.3 (10.1)	6.0 (1.0)	0.464
HAQ, median (interquartile range)	1.9 (1.4–2.3)	1.9 (1.4–2.3)	1.8 (1.4–2.3)	2.0 (1.4–2.4)	1.8 (1.1–2.3)	0.581

Which Patients with Psoriatic Arthritis Are Suitable for Treatment with TNF α -Blockers?

**No international guidelines/recommendations
but several national recommendations available.**

- Correct diagnosis of psoriatic arthritis
- At least 3 tender/swollen joints (dactylitis = one single joint)
- Resistent large joint mono-/oligoarthritis or enthesitis
(to be reviewed on individual basis)
- Documented treatment failure with 1-3 DMARDs over 3-6 months
- Clear effect should be seen after 12 weeks of treatment

Rheumatology key messages

- Anti-TNF therapies are effective in PsA.
- Increasing age, female sex and concurrent use of corticosteroids predicted poorer treatment response.
- Over 1776.2 person-years, anti-TNF therapies had a comparable safety profile to DMARDs.

Saad, Rheumatology, 2010

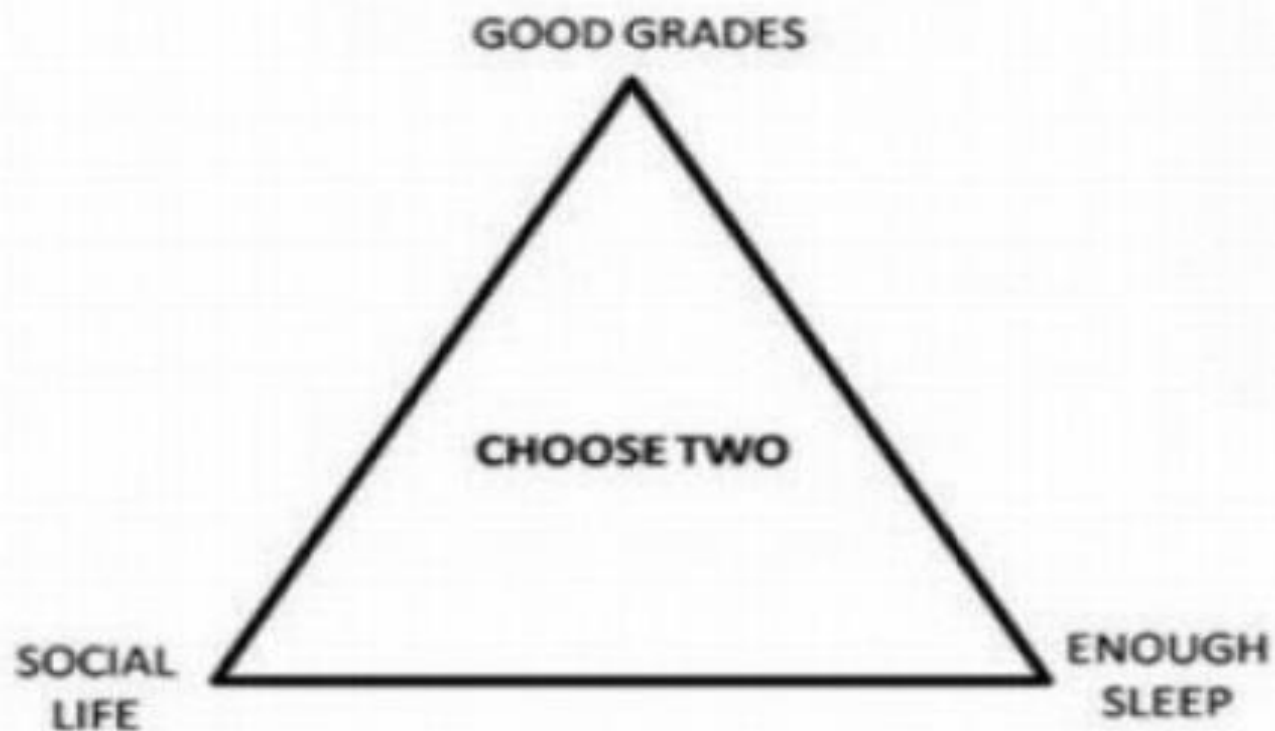
‘The National Institute for Clinical Excellence, UK currently recommend that anti-TNF agents only be introduced if DMARD therapy alone fails.

It is stipulated that at least two DMARDs should be tried for at least 3 months, if tolerated, prior to prescribing anti-TNF therapy’

Harty & Veale, Curr Opin Rheumatol, 2010

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ...

- Πολλοί ασθενείς με ΨΑ έχουν πρώιμες ακτινολογικές βλάβες
- Οι αντιTNF παράγοντες εμφανίζουν υψηλή αποτελεσματικότητα και σε αξονική και σε περιφερική προσβολή
- Σε σοβαρή, διαβρωτική πολυαρθρίτιδα ή εξωαρθρικές εκδηλώσεις - δακτυλίτιδα, ραγοειδίτιδα ή ενθεσίτιδα ΜΠΟΡΕΙ να ενδεικνυται πρώιμη αγωγή με αντιTNF παράγοντες



COLLEGE

You only can choose two

ΧΑΜΗΛΟ
ΚΟΣΤΟΣ

...the jury is still out...

~~ΔΙΑΛΕΞΕΤΕ
ΜΟΝΟ ΔΥΟ~~

ΙΚΑΝΟΠΟΙΗΣΗ
ΑΣΘΕΝΟΥΣ

ΒΕΛΤΙΩΣΗ
ΔΕΙΚΤΩΝ