

# ΕΠΕΜΥ: Καλοκαιρινό Επιστημονικό Συμπόσιο 2012

2<sup>ο</sup> Breakfast workshop:  
«Εξατομίκευση των θεραπευτικών επιλογών  
με τα βιολογικά φάρμακα»

---

Αίθουσα 2 - Κόκκινη ομάδα

Λευκάδα, 21-24 Ιουνίου 2012

«Εξατομίκευση των Θεραπευτικών επιλογών με τα βιολογικά φάρμακα»

## Ιδιαιτερότητες των ασθενών που σχετίζονται με την επιλογή Θεραπείας

---

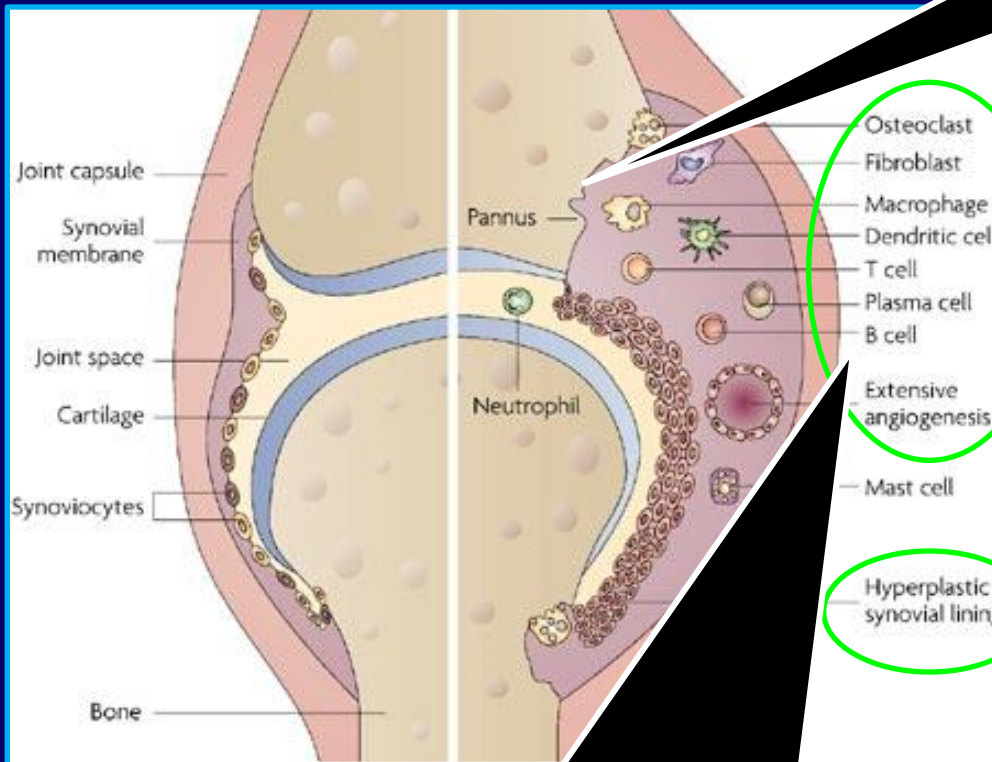
Ιωάννης Α. Παπαδόπουλος  
Ρευματολογική Κλινική  
Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας

Λευκάδα, 21-24 Ιουνίου 2012

# Παθогένεια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

## Διαβρωτική αρθρίτιδα:

Επίμονη υμενίτιδα και προοδευτική καταστροφή χόνδρου και οστού σε πολλές αρθρώσεις



## Χρόνια τοπική φλεγμονή:

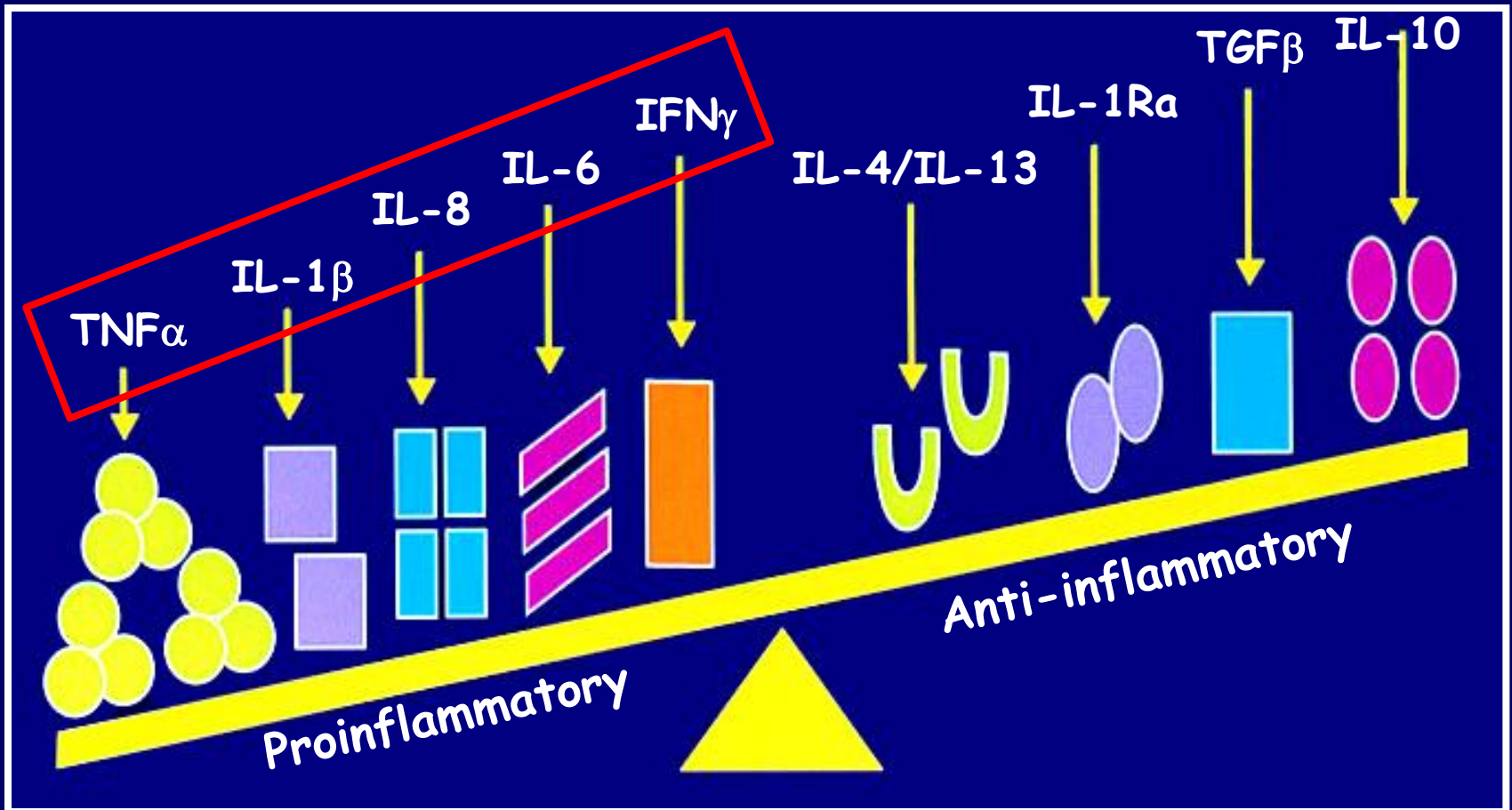
Διήθηση του υμένα από κύτταρα φλεγμονής

## Συστηματικές φλεγμονώδεις εκδηλώσεις

- Πυρετός
- Κόπωση
- Ανορεξία
- Απώλεια βάρους
- Αναιμία
- ↑CRP, ΤΚΕ
- Υπερ γ-σφαιριναιμία

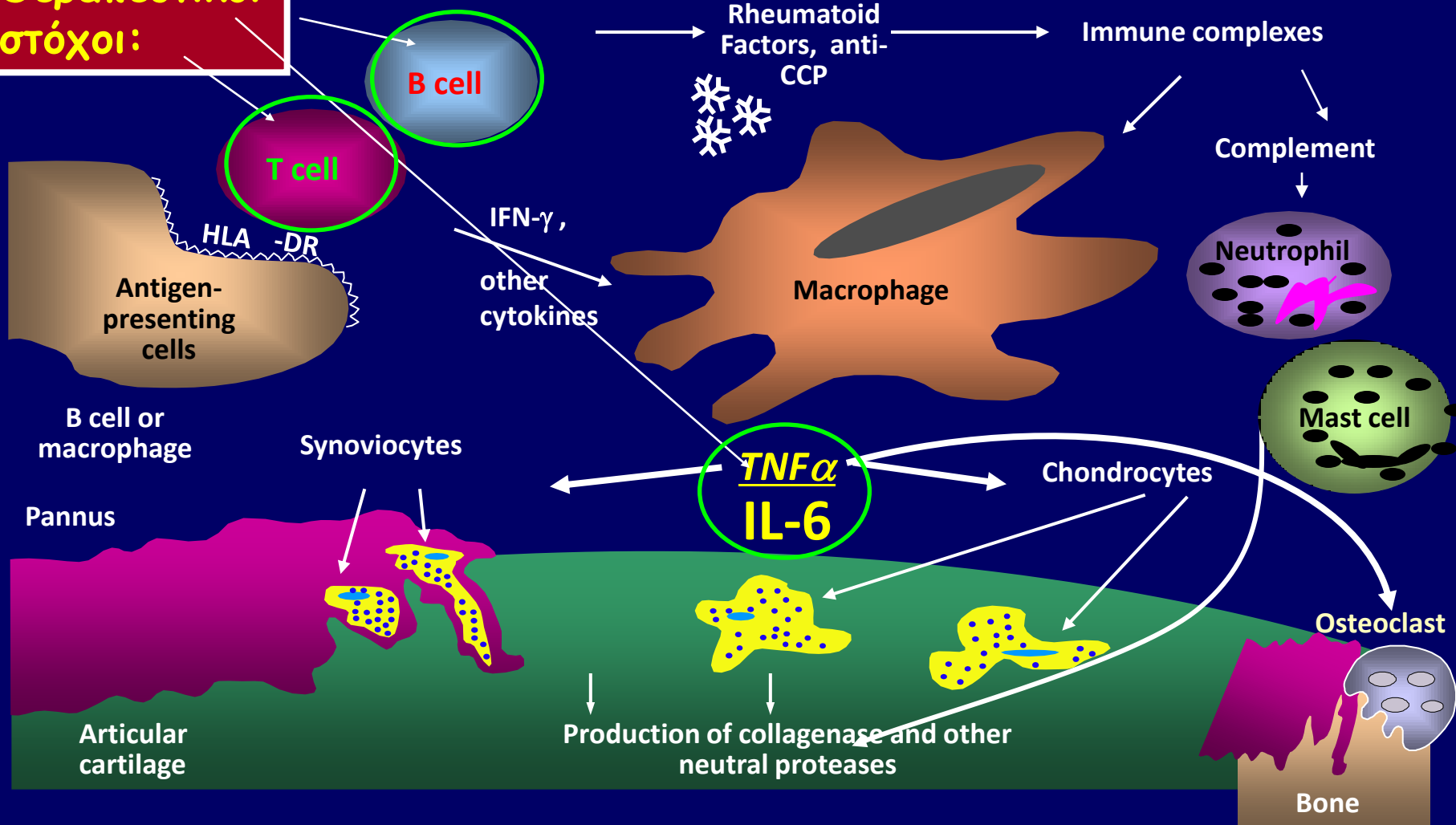
# Χρόνια Φλεγμονή.

Ανισορροπία μεσολαβητών - ενίσχυση φλεγμονής



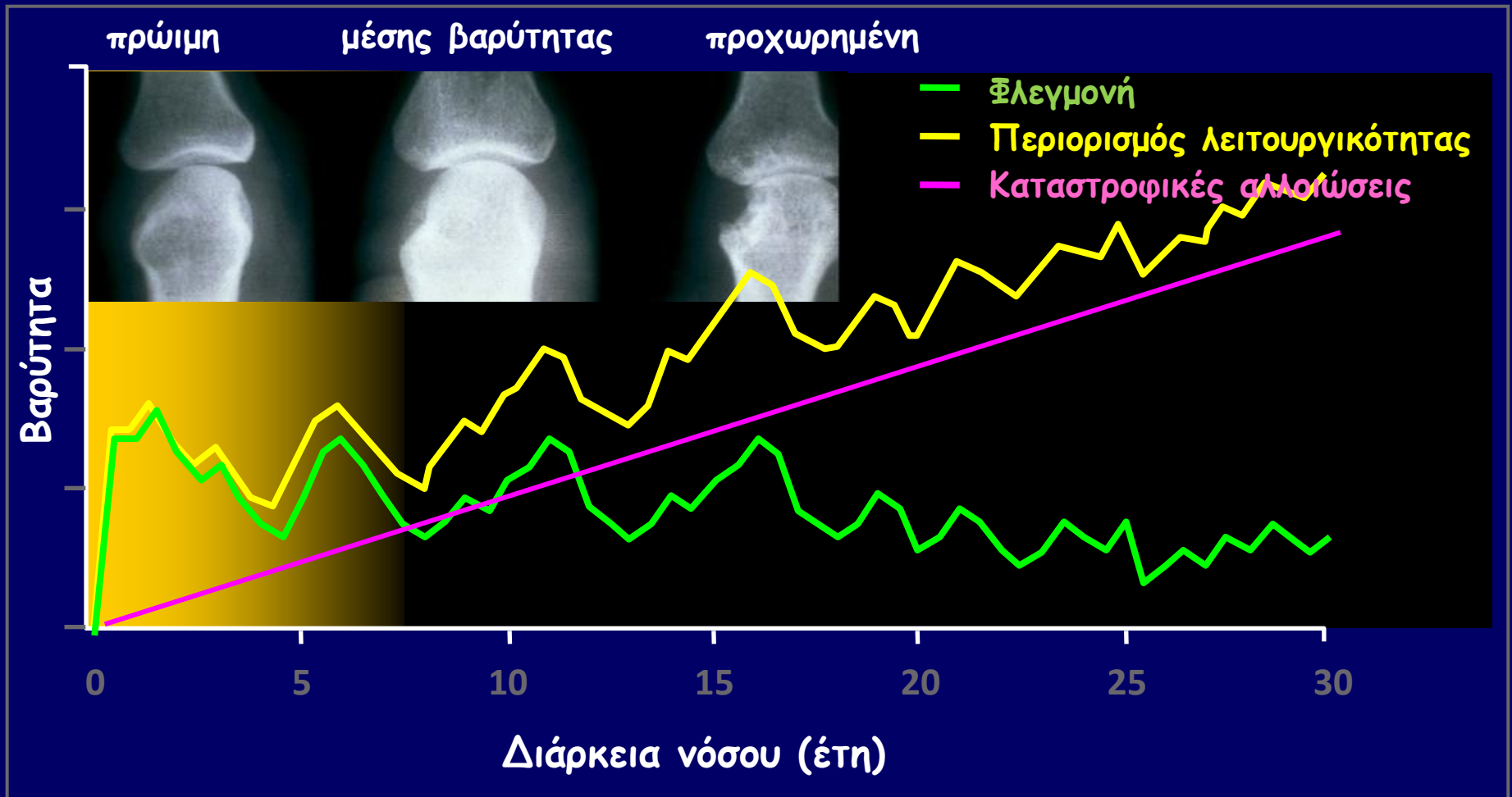
# Παθογένεια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Θεραπευτικοί  
στόχοι:

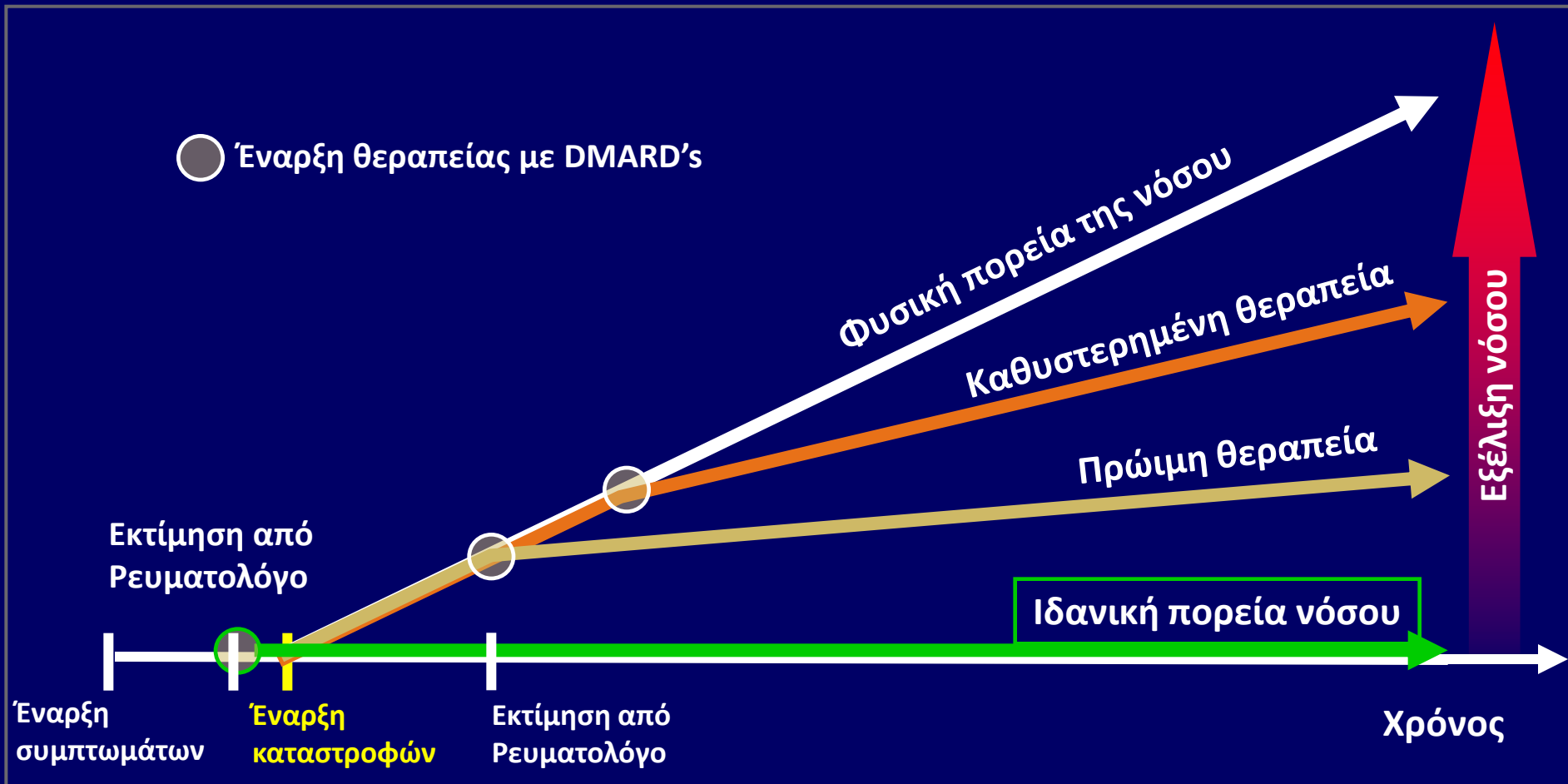


Arend WP, Dayer JM. *Arthritis Rheum.* 1990;33:305-15.

# ΡΑ: προοδευτική επιδείνωση των καταστροφικών αρθρικών αλλοιώσεων

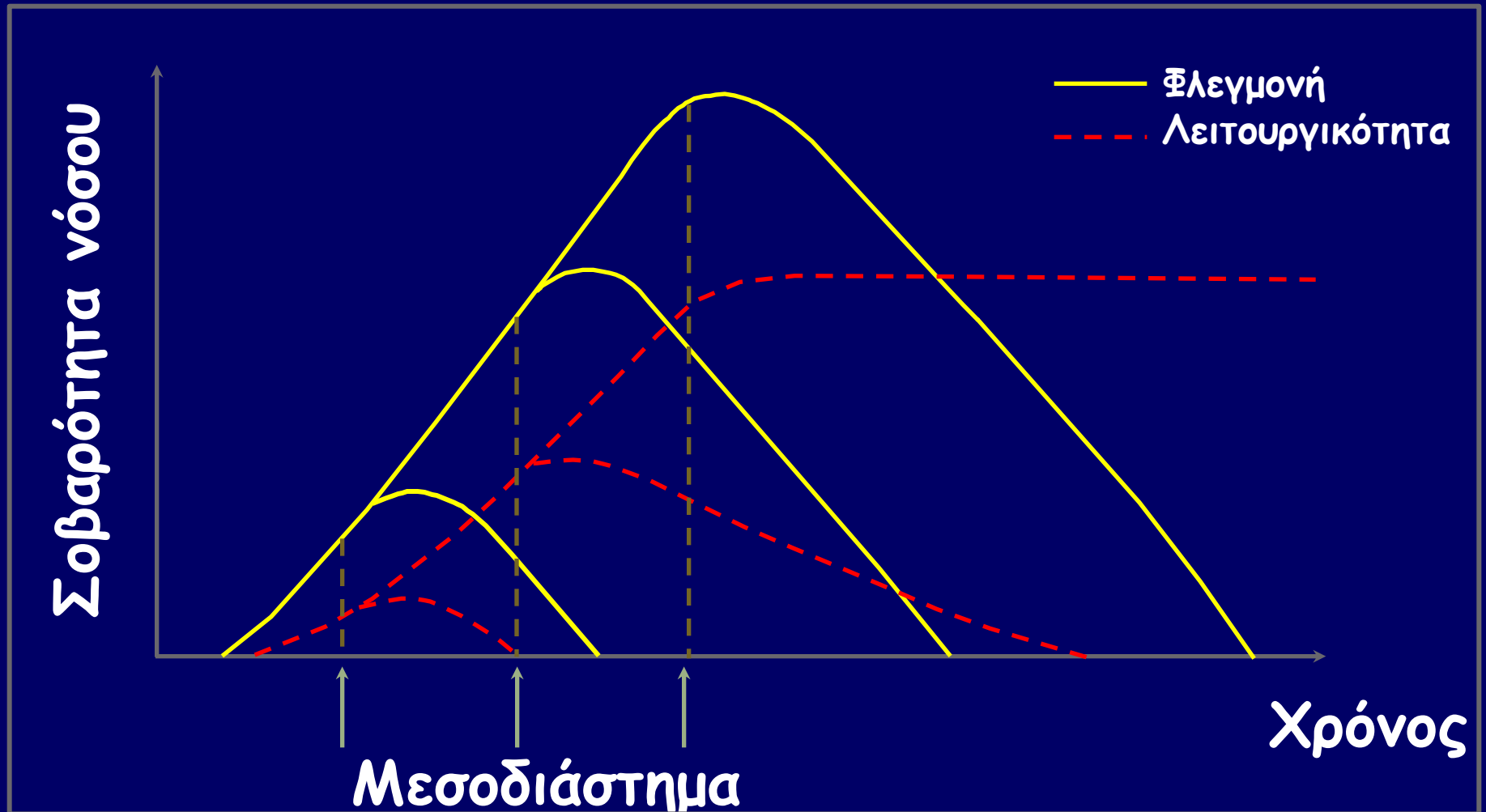


# Έναρξη Θεραπείας και πώς επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου



Smolen J et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804.

# Δράση της διάρκειας νόσου της ΡΑ στη φλεγμονή και λειτουργικότητα

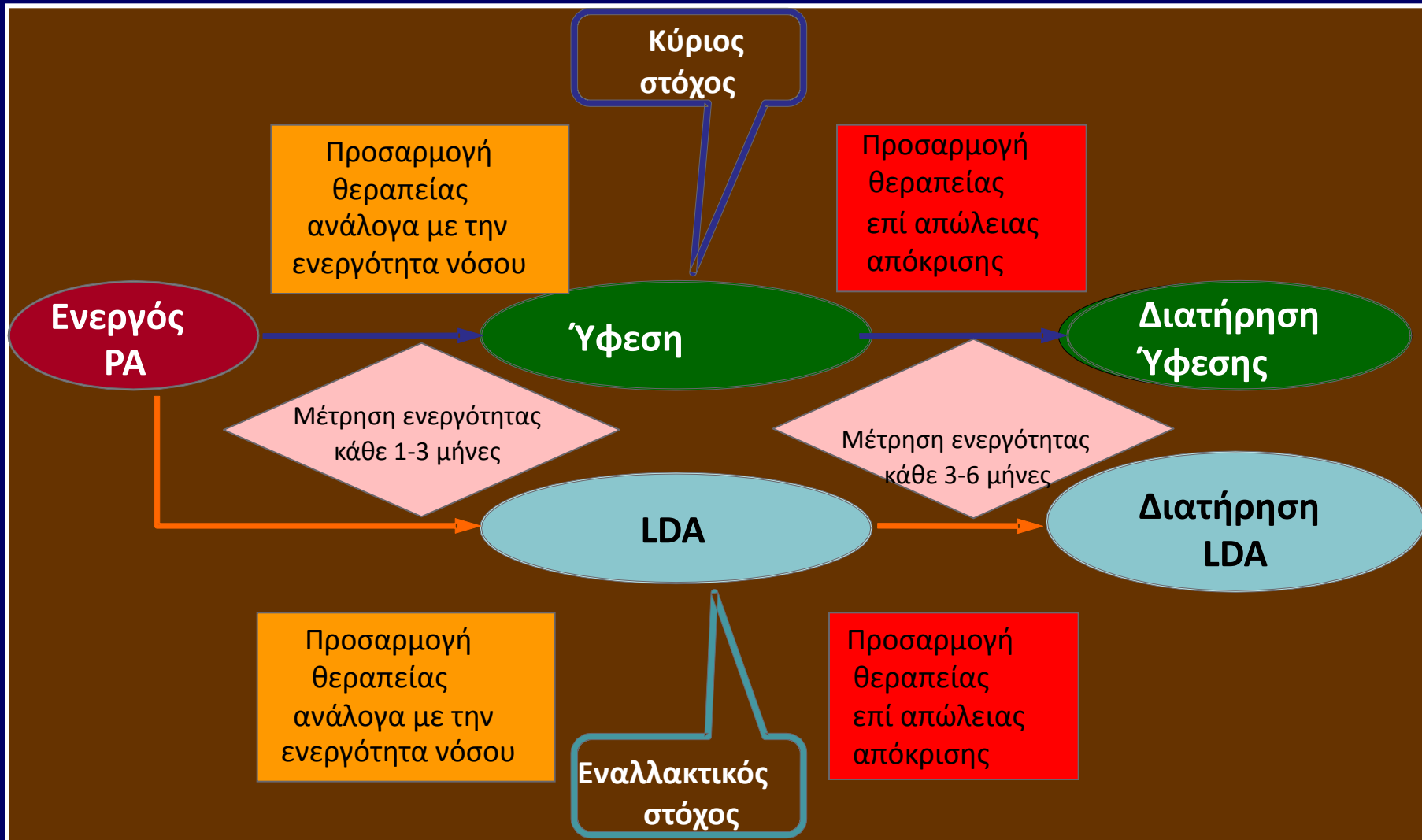




# Αρχές και στόχοι της Θεραπείας



# T2T: Αλγόριθμος Θεραπείας RA



# Θεραπεία Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας - Biomarkers

✓ **Ιδανική εξατομικευμένη θεραπεία = f**

Αξιόπιστων δεικτών για την:

- Διάγνωση
  - Πρόγνωση
  - Θεραπευτική απόκριση
- } κάθε ασθενούς ξεχωριστά

✓ **Biomarker = βιοδείκτης ή βιολογικός δείκτης**

Παράμετρος ή ουσία η παρουσία της οποίας αποτελεί ένδειξη της κατάστασης μιας συγκεκριμένης νόσου

- Βιοδεικτών γονιδιακού προφίλ κάθε ασθενούς
- Βιοδεικτών (μη γενετικών) αποτελεσματικότητας των θεραπειών

# ΡΑ - Υπάρχουν βιολογικοί δείκτες;

- **Διαγνωστικοί**

- ACPA, RF

- **Προγνωστικοί**

- ACPA, RF

- Shared epitope

- Αρθρική καταστροφή στην 1<sup>η</sup> εκτίμηση

- CRP: ↑ στην έναρξη της νόσου

- **Απόκρισης στη Θεραπεία**

- ACPA, RF

- transcriptional profiles , υμενικοί βιοδείκτες

- **Ύφεσης**

- MRI, Ultrasound

# Εξατομίκευση της Θεραπείας

Κατανόηση  
παθογενετικών  
μηχανισμών

Ταυτοποίηση  
πληθυσμών  
ασθενών

Ταυτοποίηση  
νέων γονιδίων-  
στόχων

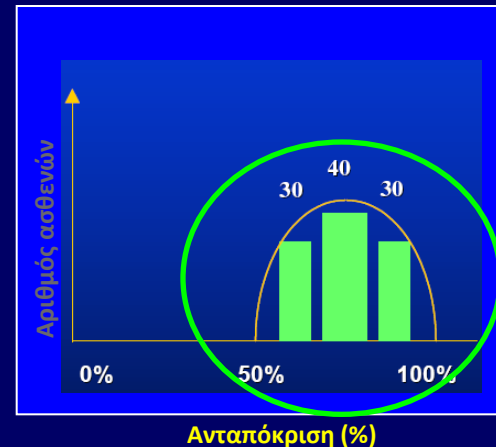
- Αύξηση της πιθανότητας επιτυχίας της Θεραπείας
- Περιορισμός έκθεσης σε θεραπείες αναποτελεσματικές-μη ασφαλείς για τον ασθενή

Νέες  
Θεραπείες

Παρόν:  
μη εξατομικευμένη θεραπεία



Μέλλον:  
εξατομικευμένη θεραπεία



## ΡΑ: Γονίδια που σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση (susceptibility genes). Πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι.

Γονίδιο	Ασθενών (N)	OR	Λειτουργία
HLA-DRB1 SE	689	3.0	Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
PTPN22	2370	1.6	Σηματοδότηση από τον TCR
PAD14	5591	1.1	Κιτρολλινοποίηση πρωτεϊνών
STAT4	16088	1.3	Μετάδοση σήματος IL-12, IL-23, IFNs. Διαφοροποίηση Th1 Th17 κυττάρων
CTLA4	2370	1.1	Αναστολή ενεργοποίησης T λεμφοκυττάρων
TNFAIP3-OLIG3	3962	1.2	Ρύθμιση μεταγραφικού παράγοντα NF-κB
TRAF1/C5	1522	1.4	Περιοχή μεταξύ TRAF1 και C5. TRAF1: ρύθμιση σήματος TNFR. C5: πρωτεΐνη συμπληρώματος

Άλλα γονίδια :

CD40, CD244, CDK6, CCL21, PRKCQ, TNFRSF14, PIP4K2C, IL-1B, IL-2RB, IL-2RA

# Γονίδια/πολυμορφισμοί που σχετίζονται με αποτελεσματικότητα/τοξικότητα της θεραπείας με DMARDs

Γονίδιο	πολυμορφισμός	Αποτέλεσμα στη θεραπεία
<b>Μεθοτρεξάτη</b>		
RFC-1	80G>A	4-πλάσια ανταπόκριση
MDR1	3435C>T	Μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης ύφεσης
MTHFR	677C>T	Εμφάνιση ΑΕ
TYMS		Έλλειψη ανταπόκρισης
ATIC	347C>G	Καλή ανταπόκριση/περισσότερες ΑΕ
<b>Λεφλουνομίδη</b>		
DHODH	19C>A	Μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης ύφεσης
CYP1A2	*1F CC	Εμφάνιση τοξικότητας

## Γονίδια/πολυμορφισμοί που σχετίζονται με αποτελεσματικότητα/τοξικότητα της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες

Γονίδιο	πολυμορφισμός	Αποτέλεσμα στη θεραπεία
<b>Anti-TNFs</b>		
TNF $\alpha$	238G>A	Χαμηλή ανταπόκριση στο infliximab
TNF $\alpha$	-857	Καλή ανταπόκριση στο etanercept
TNFRII	676T>G	Καμία ανταπόκριση στο etanercept, στο infliximab και στο adalimumab
TNF & IL-10 συνδυασμός	-308G>A, -1087G>A	Καλή ανταπόκριση στο etanercept
IL-1RN VNTR & TGFB1 συνδυασμός	915G>C	Καμία ανταπόκριση στο etanercept
<b>IL-10</b>	IL-10.R3	Καλή ανταπόκριση
<b>IL-10</b>	IL-10.G13	Μέτρια ή καμία ανταπόκριση
<b>IL-10</b>	IL-10.R2&G13	Μέτρια ή καμία ανταπόκριση
<b>IL-10</b>	IL-10.R3&G9	Καλή ανταπόκριση
<b>Ανταγωνιστές της IL-1</b>		
IL-1A	(+4845)	Καλή ανταπόκριση



## Άλλοι δείκτες (μη γενετικοί) που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες

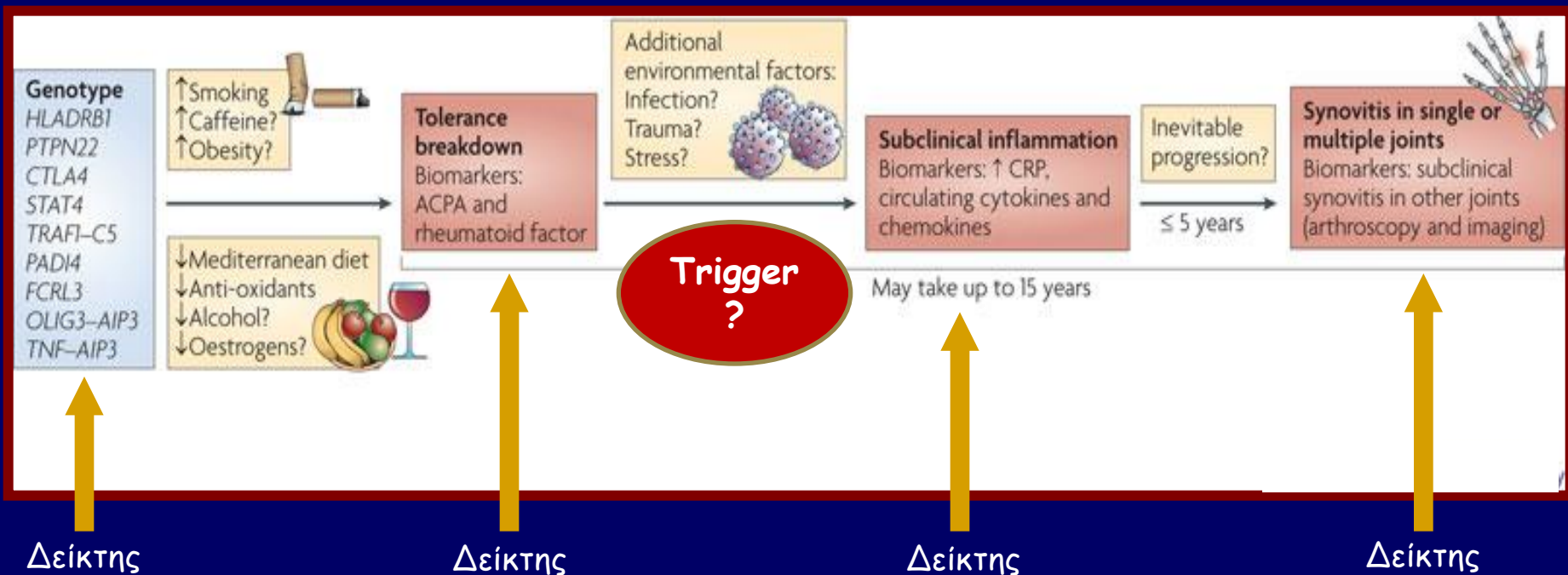
Δείκτης	Θεραπεία	Αποτέλεσμα
<b>Anti-TNFs</b>		
Χαμηλά επίπεδα COMP στον ορό	adalimumab	Καλή ανταπόκριση
CRP στον ορό	infliximab	Μη ομαλοποίηση της CRP μετά την 1 <sup>η</sup> έγχυση σχετίζεται με μη ανταπόκριση
Κάπνισμα	etanercept	Συσχέτιση με μη ανταπόκριση
Υψηλό HAQ	etanercept	Συσχέτιση με μη ανταπόκριση
RF και anti-CCP	adalimumab, etanercept, infliximab	Συσχέτιση με μη ανταπόκριση
IgA RF	adalimumab, etanercept, infliximab	Συσχέτιση με μη ανταπόκριση
<b>Rituximab</b>		
Υψηλό DAS28, CRP και CD27 <sup>+</sup> B κύτταρα μνήμης		Γρήγορη υποτροπή της νόσου
Μερική εξάλειψη CD27 <sup>+</sup> B κύτταρων μνήμης		Μέτρια ή μη ανταπόκριση
Παρουσία RF ή anti-CCP		Καλή ανταπόκριση
Υπεργαμμασφαιριναιμία		Καλή ανταπόκριση

COMP: Cartilage Oligomeric Matrix Protein

# ΡΑ: Αναγκαιότητα ανεύρεσης βιοδεικτών πρόγνωσης και θεραπείας



Στο προ-κλινικό στάδιο;



Δείκτης

Δείκτης

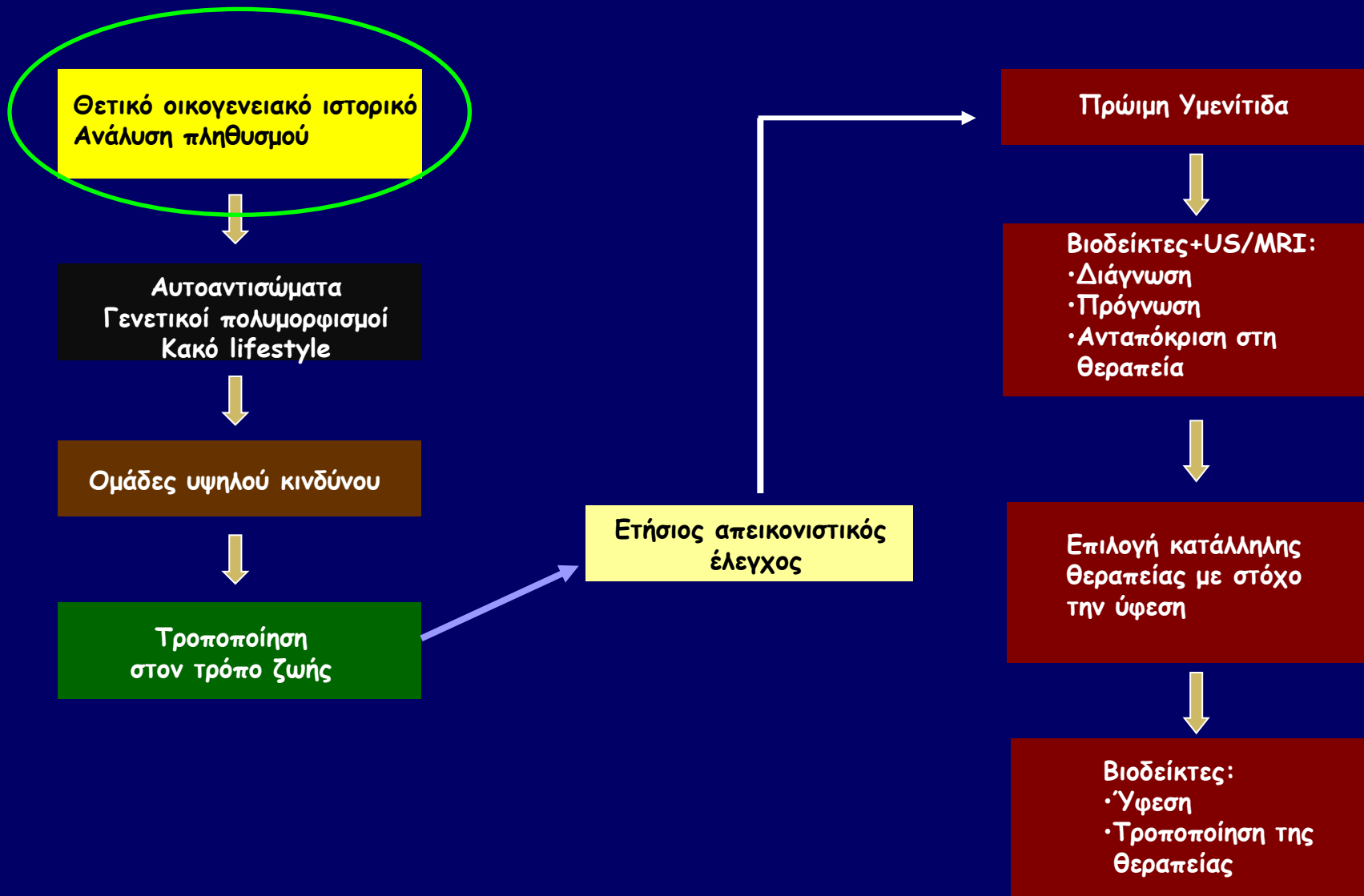
Δείκτης

Δείκτης

Window of Opportunity

Early arthritis clinics

# Θεραπεία ΡΑ: Μελλοντική προσέγγιση



# Θεραπεία Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας - Biomarkers

✓ **Ιδανική εξατομικευμένη θεραπεία =  $f$ :**

Αξιόπιστων βιοδεικτών για την διάγνωση, πρόγνωση και  
θεραπευτική απόκριση κάθε ασθενούς ξεχωριστά



**Θεραπευτική διαστρωμάτωση ασθενών**

**Μέχρι τότε:**

**Στόχοι:**

- Έγκαιρη διάγνωση, παραπομπή στον ειδικό
- Έλεγχος νόσου (tight control: χαμηλή ενεργότητα, ύφεση)
- Μέγιστο όφελος (↑δόσης, switching)
- Απεικονιστικές μέθοδοι (MRI, US καθοριζόμενες θεραπείες;)

# Προγνωστικοί δείκτες δυσμενούς εξέλιξης στη ΡΑ

## Δημογραφικά

- Νεαρή ηλικία
- Φύλο
- Διάρκεια νόσου
- Κάπνισμα

## Κλινικά

- Υψηλή ενεργότητα νόσου (DAS28)
- Αρθρική καταστροφή στην αρχική εξέταση (Α/α, US, MRI)
- Κακή λειτουργική ικανότητα (HAQ)

## Εργαστηριακά

- ΤΚΕ
- CRP
- RF
- ACPA