

Βιολογικοί παράγοντες στη Ρευματολογία

10^ο Συνέδριο
ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΛΛΟΓΟΥ
ΑΜΜΟΧΩΣΤΟΥ
ΓΑΛΗΝΟΣ



- Κυριακή Μποκή
- Λάρνακα 18-3-2017

Περίγραμμα ομιλίας

- Θεραπεία με Βιολογικούς παράγοντες
- Συστάσεις EULAR (2013) / 2017
- Μετρήσιμοι δείκτες «ενεργότητας» νόσου
- Μετρήσιμοι δείκτες Θεραπευτικής ανταπόκρισης
- Treat to target
- Συστάσεις ACR (2015)

Διάγνωση νόσου

- ❑ Συμμετρική αρθρίτιδα
- ❑ Οίδημα μικρών περιφερικών αρθρώσεων
- ❑ Πρωινή δυσκαμψία > 1 ώρα



- ❑ Εύκολη κόπωση, κακουχία, απώλεια βάρους, κατάθλιψη μπορεί να προηγούνται εβδομάδες ή μήνες

- ❑ *Μακροχρόνια νόσος*



Μακροχρόνια εμπειρία Νεότερες εξελίξεις



Καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου

Θέτουμε «στόχους» στη θεραπεία της ΡΑ **T2T**

Χρησιμοποιούμε «δείκτες» μέτρησης της ενεργότητας της νόσου

Χρησιμοποιούμε «δείκτες» αντικειμενικής
θεραπευτικής ανταπόκρισης της νόσου

Πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση

Βιολογικοί παράγοντες

Θεραπευτικοί στόχοι στη ρευματοειδή αρθρίτιδα



- Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι **η μακροχρόνια βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών**

- Επιτυγχάνεται με:
 - ▣ Τον έλεγχο των συμπτωμάτων
 - ▣ Την πρόληψη των δομικών βλαβών
 - ▣ Την αποκατάσταση της λειτουργικότητας
 - ▣ Την επανένταξη των ασθενών στην κοινωνία

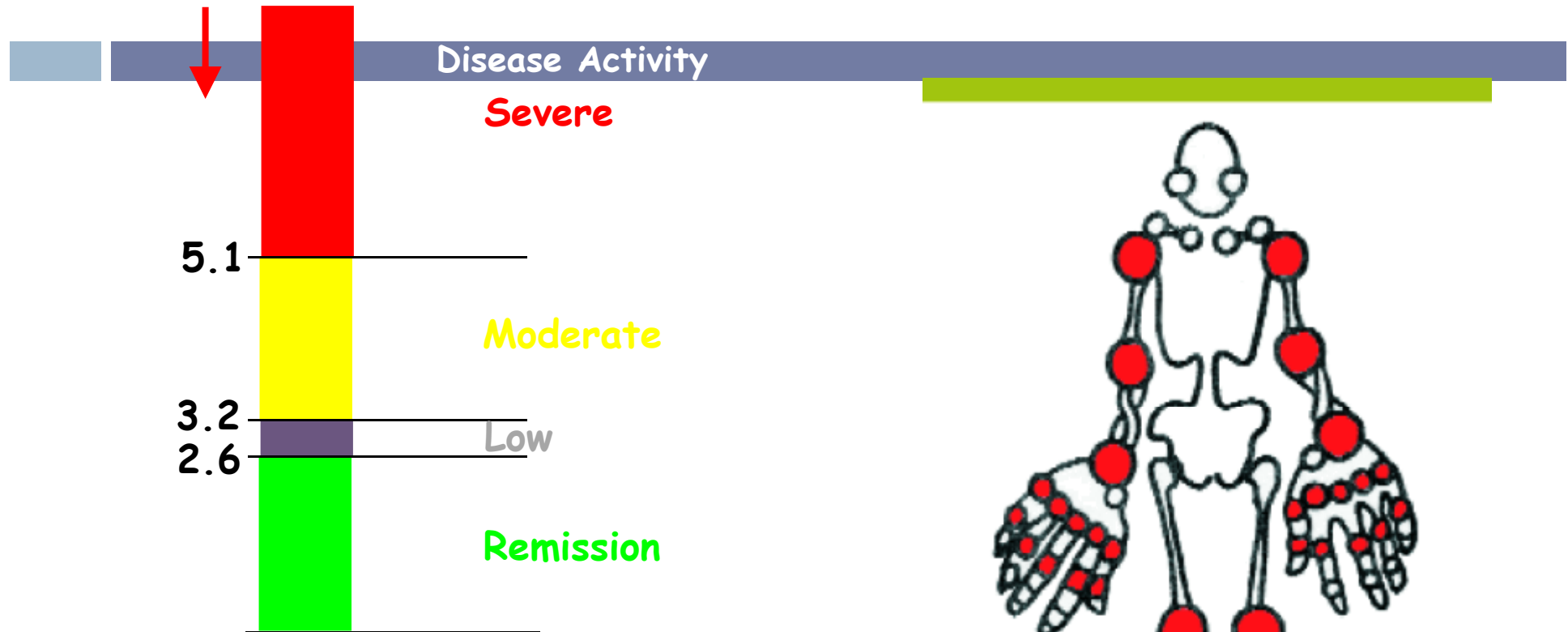
Treat RA to Target Initiative

Condition	Characteristics	Treatment Target
Diabetes	Chronic illness Poorly controlled can lead to serious complications and disability Complications often cause serious illness and premature death.	<7% HbA1c
Hypertension	Chronic illness Poorly controlled can lead to serious complications and disability Complications often cause serious illness and premature death.	BP: 140/90 (135/80 for diabetes patients) (LDL)-cholesterol target of 70 mg/dL to decrease incidence of cardiac events
Rheumatoid Arthritis	Chronic illness Poorly controlled can lead to serious complications and disability Complications often cause serious illness and premature death.	Remission – Low disease activity

Επίδραση στη μακροχρόνια έκβαση

Δείκτες μέτρησης ενεργότητας νόσου

DAS28



DAS28 =

$$\begin{aligned} & 0.56 \times \sqrt{(\text{Tender joint count } 28)} \\ & + 0.28 \times \sqrt{(\text{Swollen joint count } 28)} \\ & + 0.70 \times \text{Ln (ESR)} \\ & + 0.014 \times \text{Patient General Health*} \end{aligned}$$

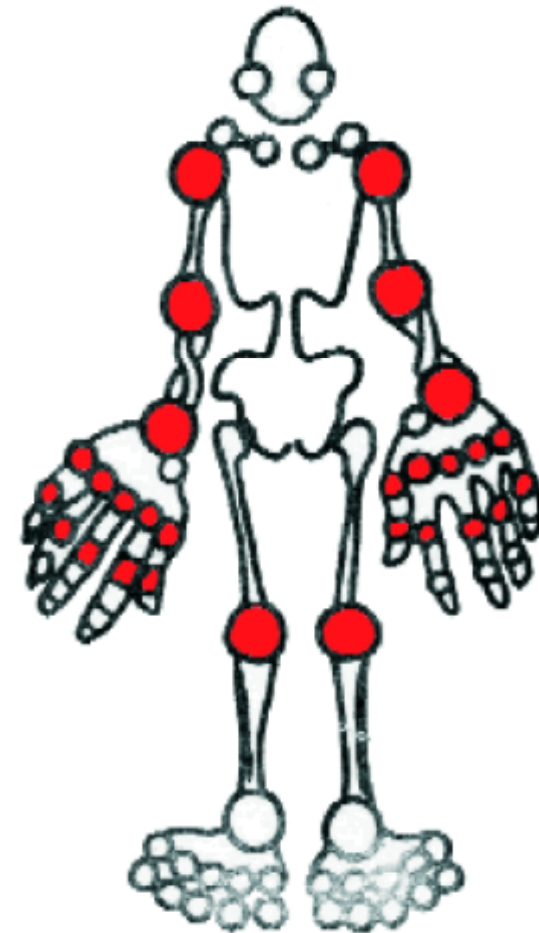
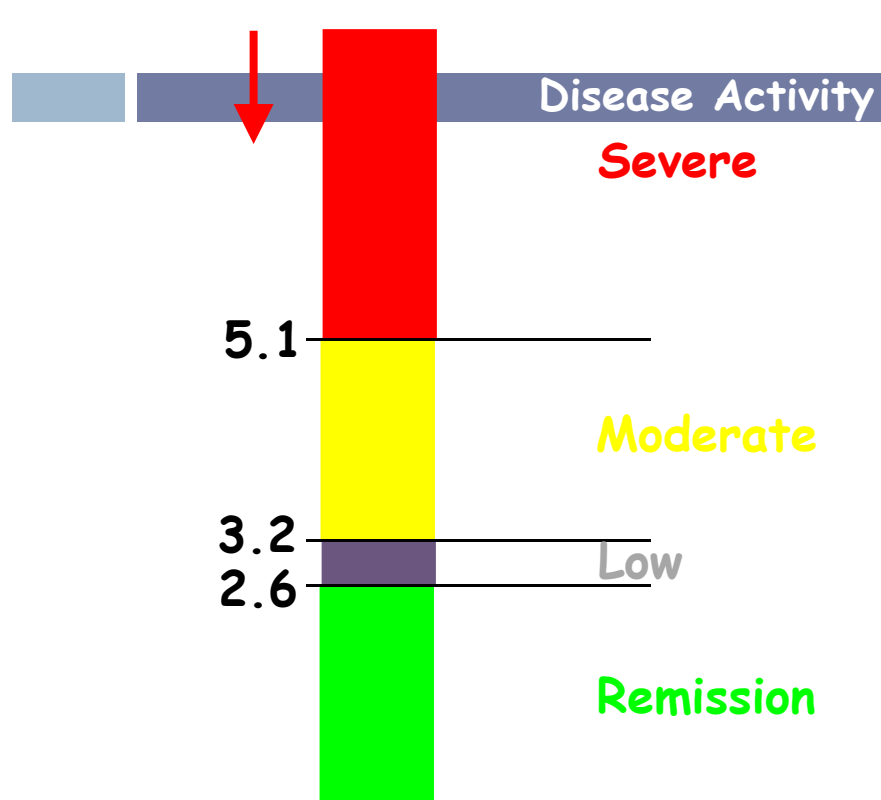


Figure 1. Représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28

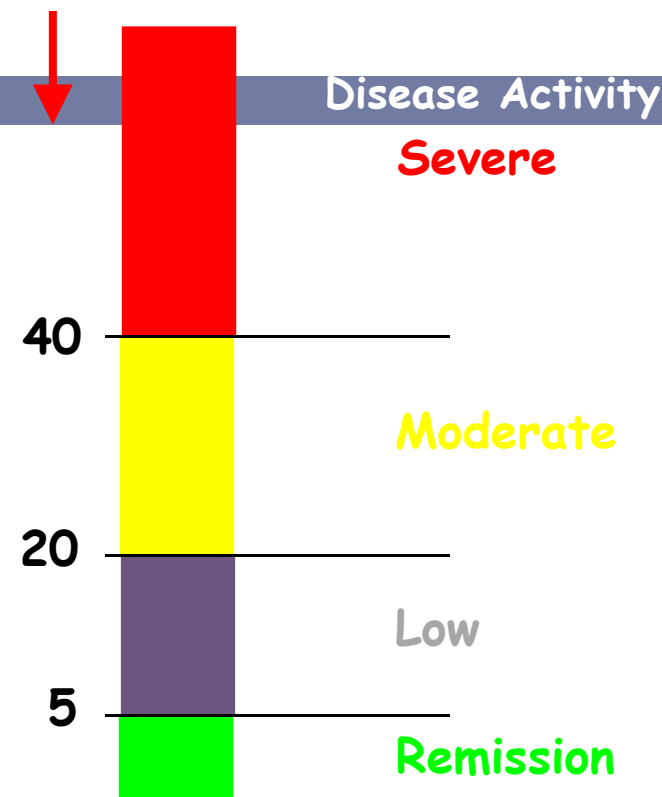
DAS28



DAS28 =

$$\begin{aligned}
 &0.56 \times \sqrt{\text{Tender joint count 28}} \\
 &+ 0.28 \times \sqrt{\text{Swollen joint count 28}} \\
 &+ 0.70 \times \text{Ln (ESR)} \\
 &+ 0.014 \times \text{Patient General Health*}
 \end{aligned}$$

SDAI



SDAI =

$$\begin{aligned}
 &\text{Tender joint count (0-28)} \\
 &+ \text{Swollen joint count (0-28)} \\
 &+ \text{Patient Global* (0-10 cm)} \\
 &+ \text{Physician Global* (0-10 cm)} \\
 &+ \text{CRP (mg/dL)}
 \end{aligned}$$

Clinical Measures of RA disease activity

	ACR20	DAS28	SDAI	CDAI	
Patient Function	✓				
Patient Pain(VAS)	✓	✓			
Patient Global	✓	✓	✓	✓	
MD Global	✓	✓	✓	✓	
# Tender Joint	✓	✓	✓	✓	
# Swollen Joint	✓	✓	✓	✓	
ESR or CRP	✓	✓	✓		

The health assessment questionnaire (HAQ)

Σημειώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την συνήθη ικανότητά σας **ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ; (HAQ)**

Μπορείτε να:

-Ντυθείτε μόνος/η, να δέσετε τα κορδόνια σας και να κουμπωθείτε;

-Ξαπλώσετε και να σηκωθείτε από το κρεβάτι;

-Σηκώσετε ένα γεμάτο φλιτζάνι στο στόμα σας;

-Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;

-Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;

-Σκύψετε για να πάρετε ένα ρούχο από το πάτωμα;

-Ανοίξετε και να κλείσετε τις βρύσες;

-Μπείτε και να βγείτε από το αυτοκίνητο;

Χωρίς ΚΑΜΙΑ
δυσκολία (0)

Με ΜΙΚΡΗ
δυσκολία (1)

Με ΜΕΓΑΛΗ
δυσκολία(2)

ΑΝΪΚΑΝΟΣ να
το κάνω (3)

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

Ακολουθεί βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα της συνολικής βαθμολογίας:
π.χ. αν σύνολο=10 → HAQ=1,25, αν σύνολο 21→ HAQ= 2,63

ΣΥΝΟΛΟ:

1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38
12/1,5 13/1,63 14/1,75 15/1,88 16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63

HAQ:

Κριτήρια Ύφεσης RA

Boolean-based definition

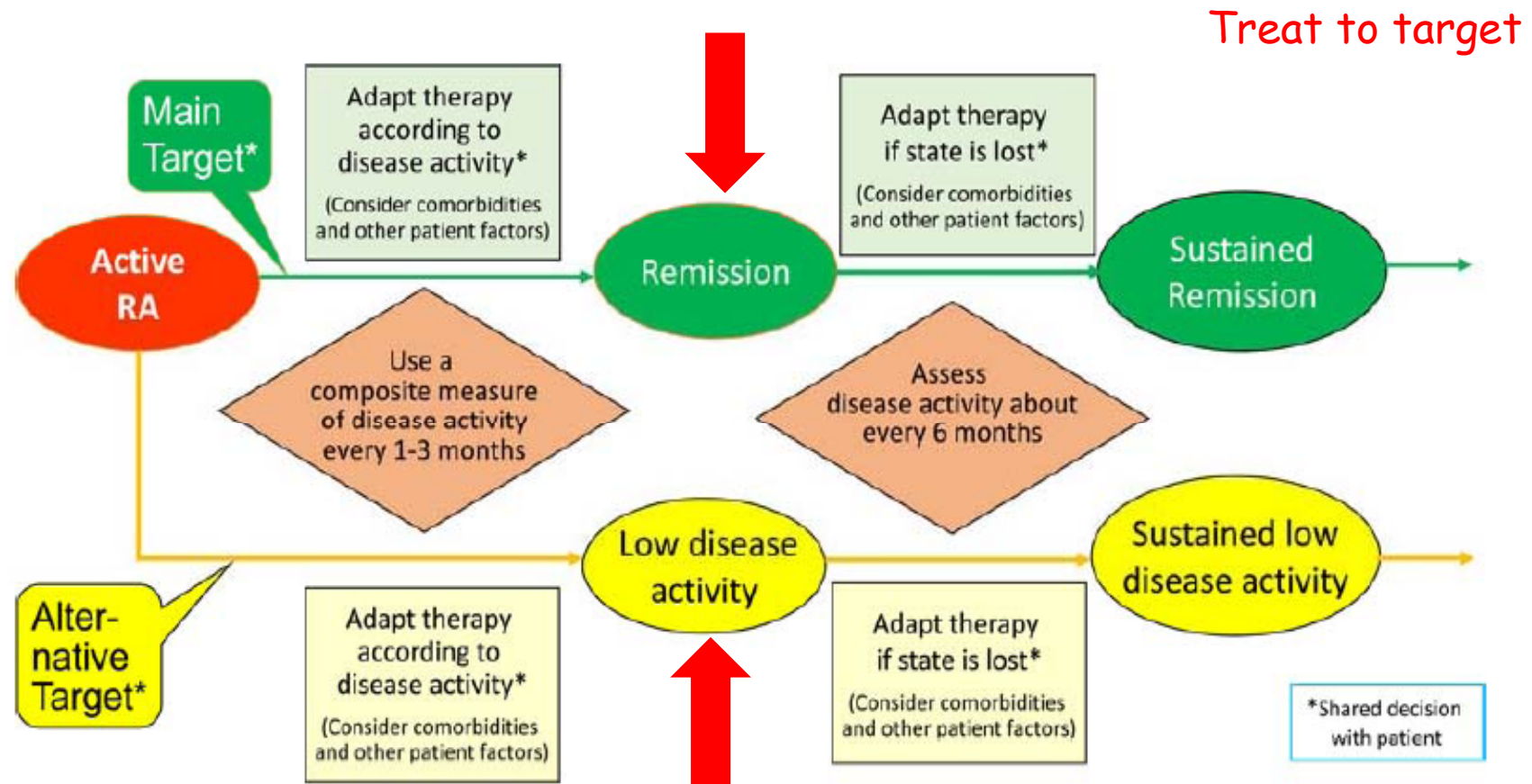
2011 ACR/EULAR

Σε κάθε χρονική στιγμή, πρέπει να ικανοποιούνται τα ακόλουθα:

- Αριθμός επώδυνων αρθρώσεων ≤ 1
- Αριθμός οιδηματωδών αρθρώσεων ≤ 1
- CRP ≤ 1 mg/dl
- Εκτίμηση του ασθενούς για τη νόσο ≤ 1
(on 0-10 scale)



Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force



Αποτελεσματικότητα της συστηματικής παρακολούθησης βάσει του DAS

TICORA

Single-blind, 18-month, controlled trial, including 110 patients with RA <5 years, randomized to either intensive management of protocol-based escalation of DMARDs or routine care

A. Εντατική παρακολούθηση

- Εκτίμηση DAS /μήνα
- DAS >2.4 → ↑ DMARDs

Tight control

Treat to target

Sulfasalazine



+MTX+HCQ



Dose escalation



Other DMARDs



+MTX+CsA

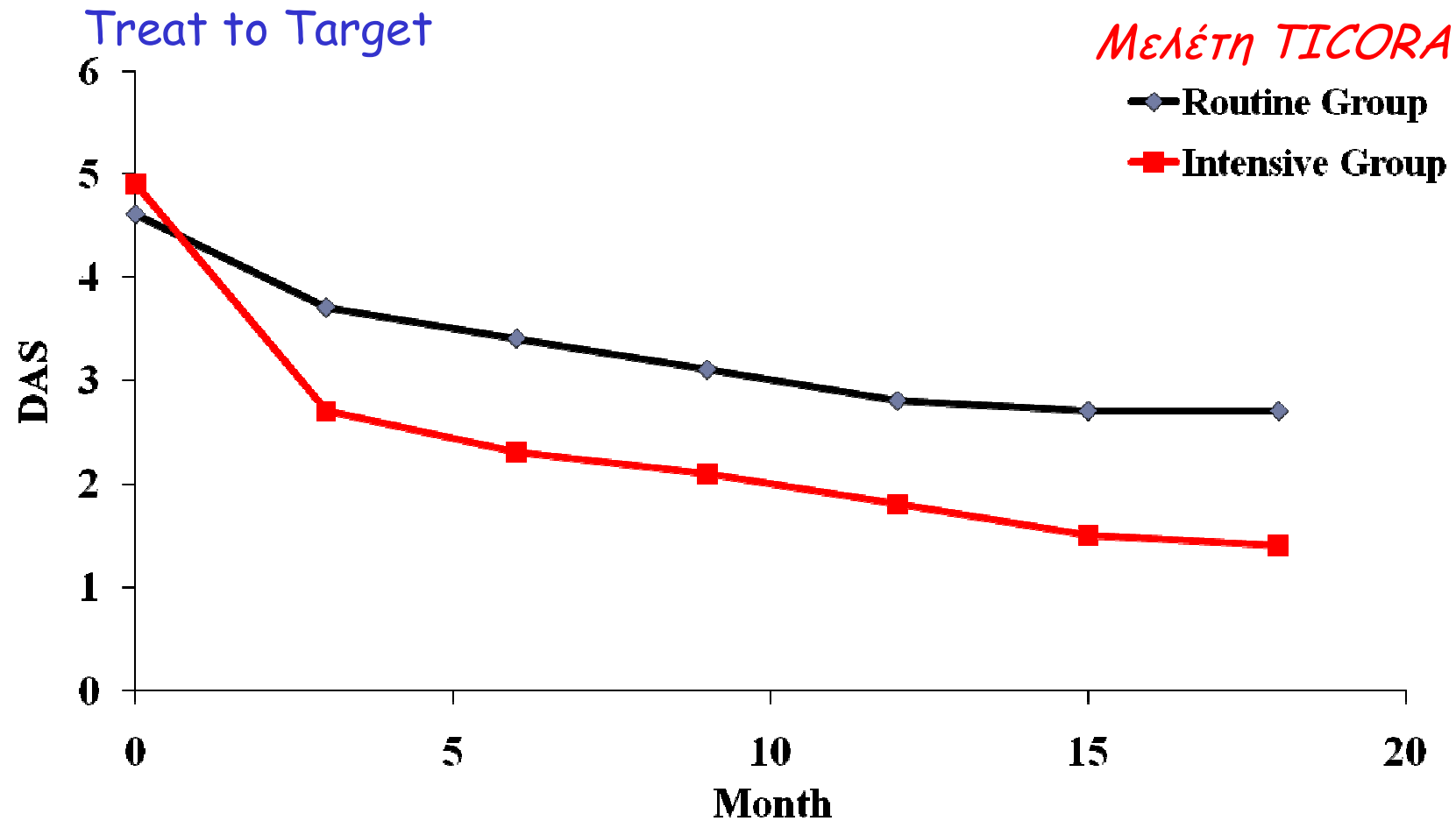


Oral prednisone

B. Συνήθης παρακολούθηση

- Εκτίμηση /3μήνες
- Τροποποίηση αγωγής βάσει της γνώμης του ιατρού

Αποτελεσματική η συστηματική παρακολούθηση και τροποποίηση της αγωγής βάσει του DAS



Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs

Josef S Smolen,^{1,2} Désirée van der Heijde,³ Klaus P Machold,¹ Daniel Aletaha,¹ Robert Landewé⁴

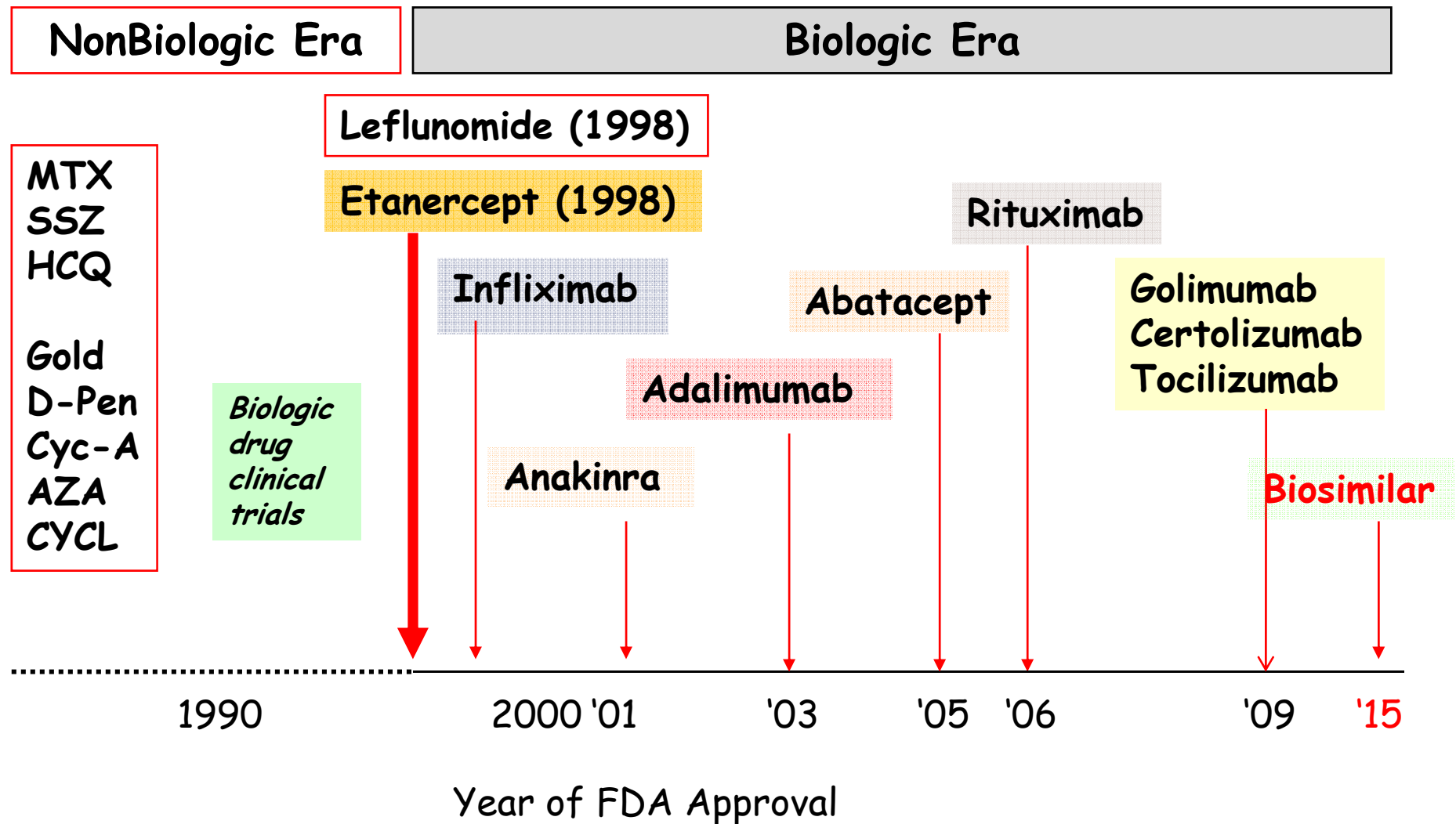
Συνθετικά DMARDs (s)

Παραδοσιακά συνθετικά (cs)	Στοχευμένα συνθετικά (ts)

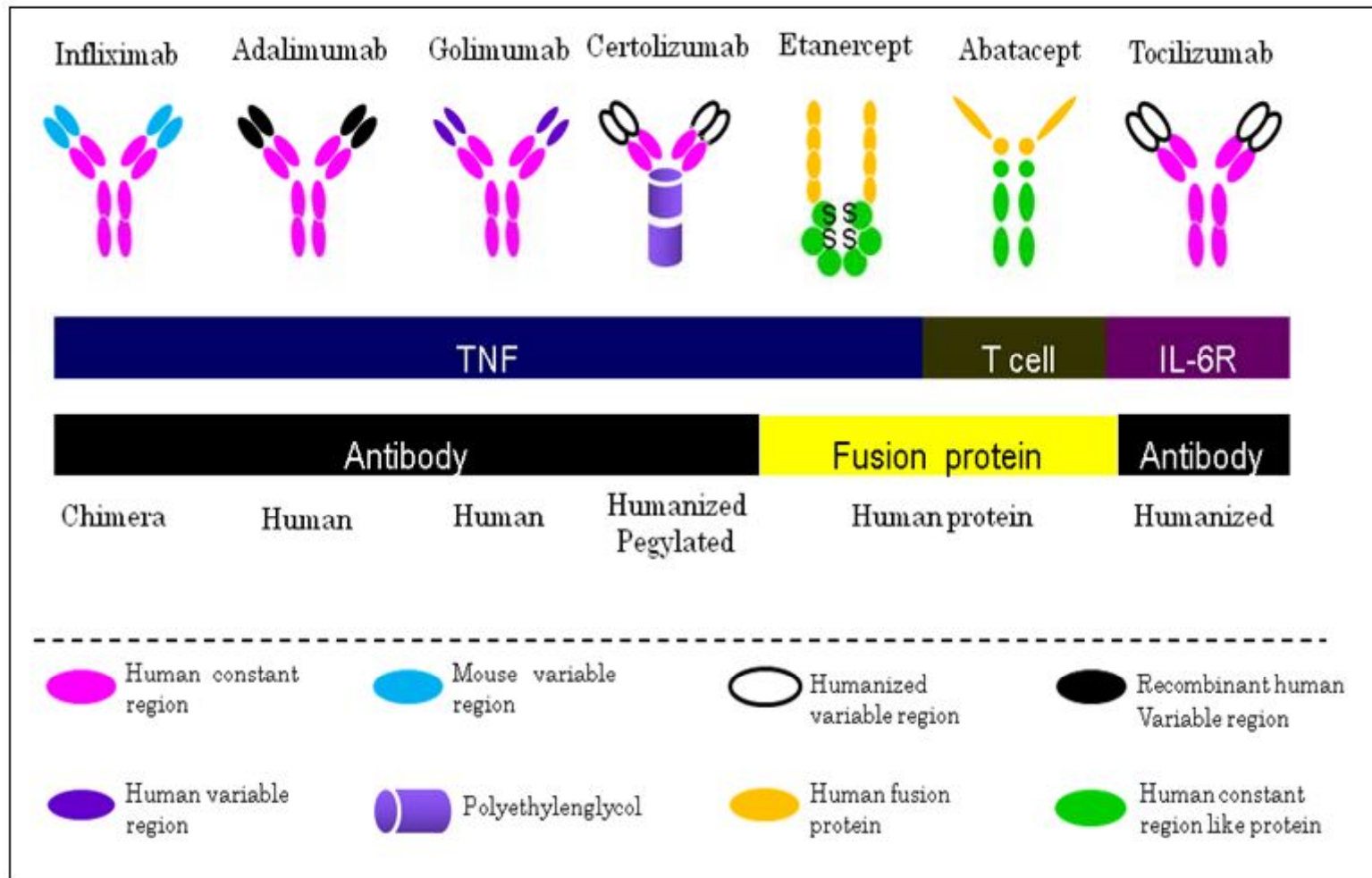
Βιολογικά DMARDs (b)

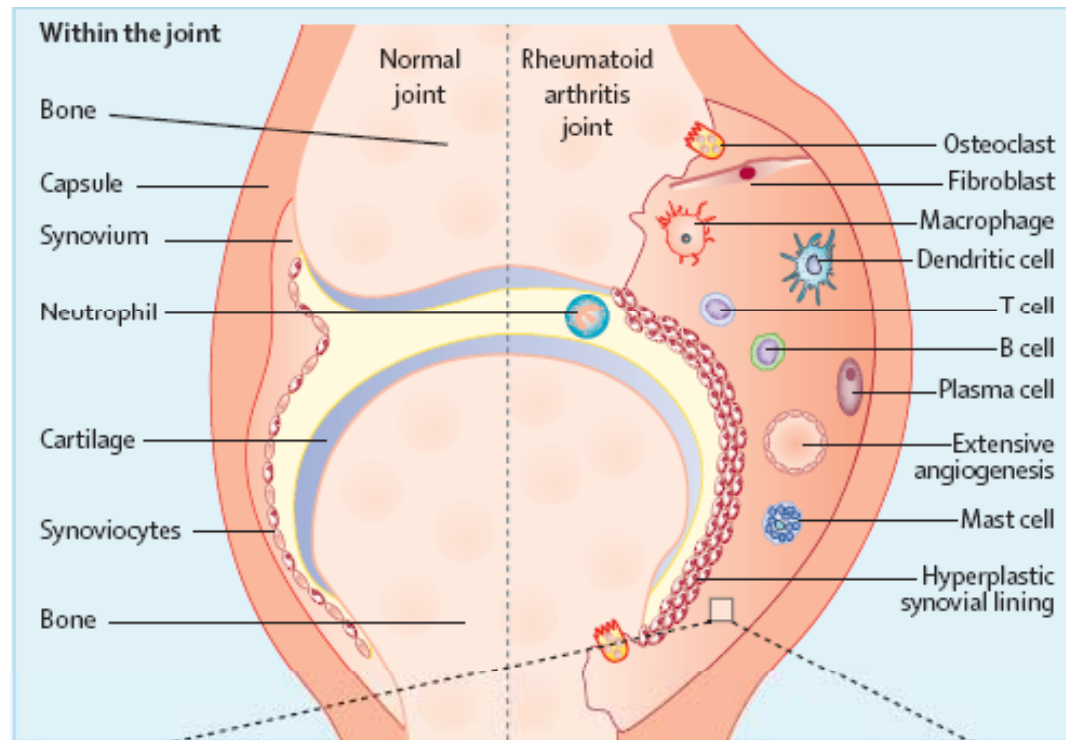
Βιολογικά (bo)	Biosimilar (bs)

Spectrum of RA Treatment

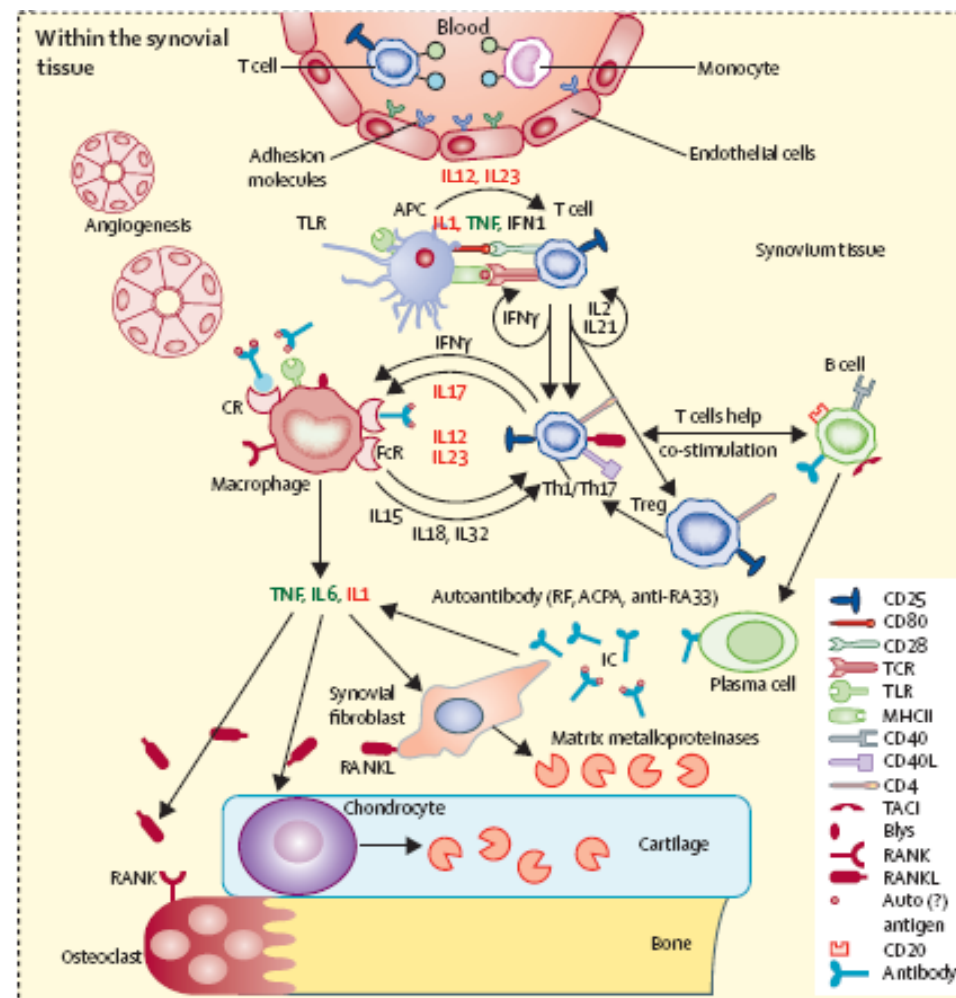


Βιολογικοί παράγοντες



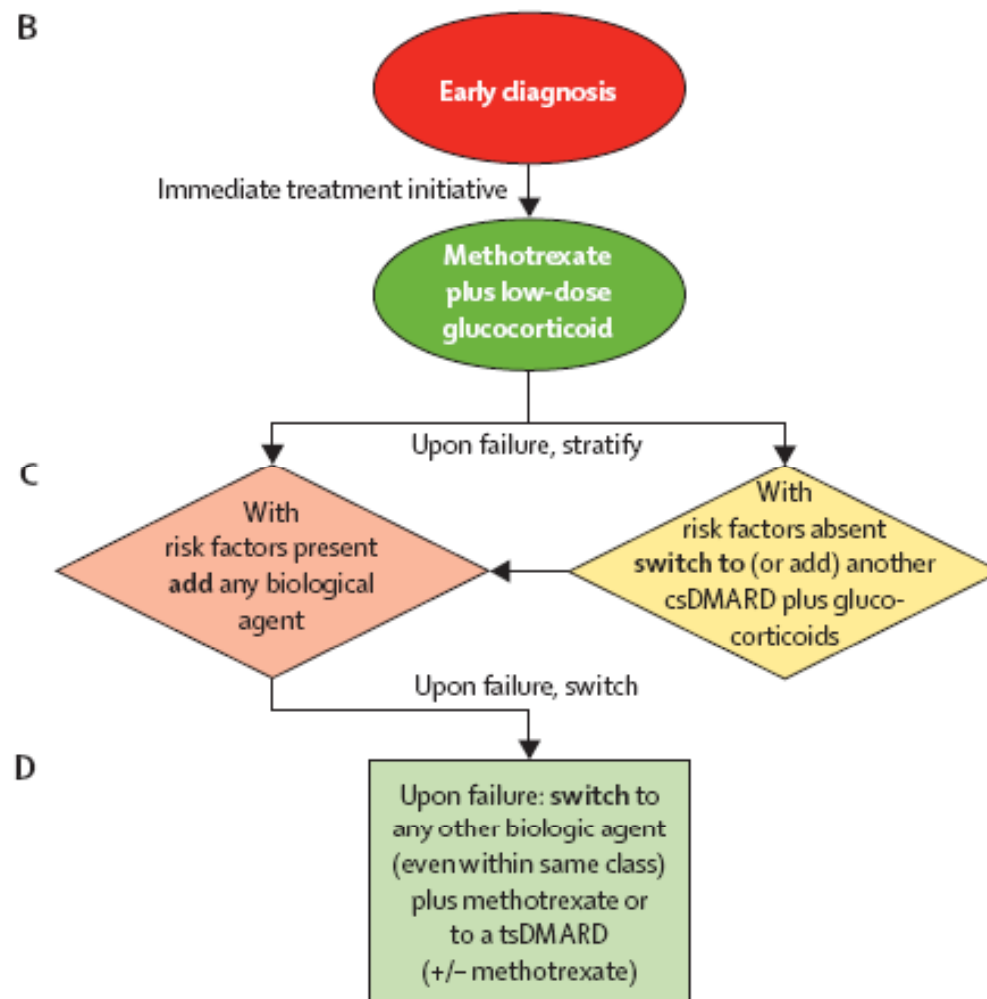


Smolen JS et al Lancet 2016



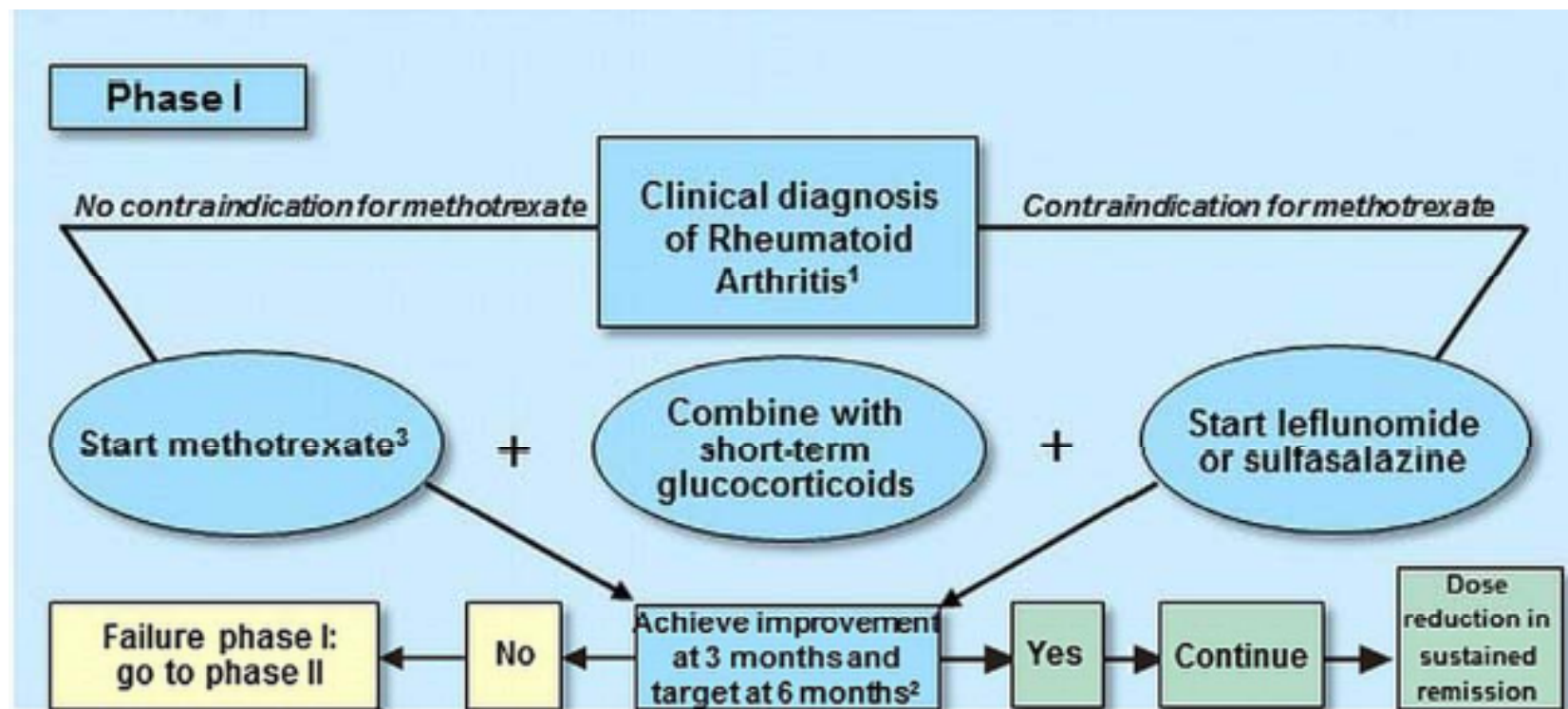
Smolen JS et al Lancet 2016

ΡΑ: Θεραπευτικός αλγόριθμος



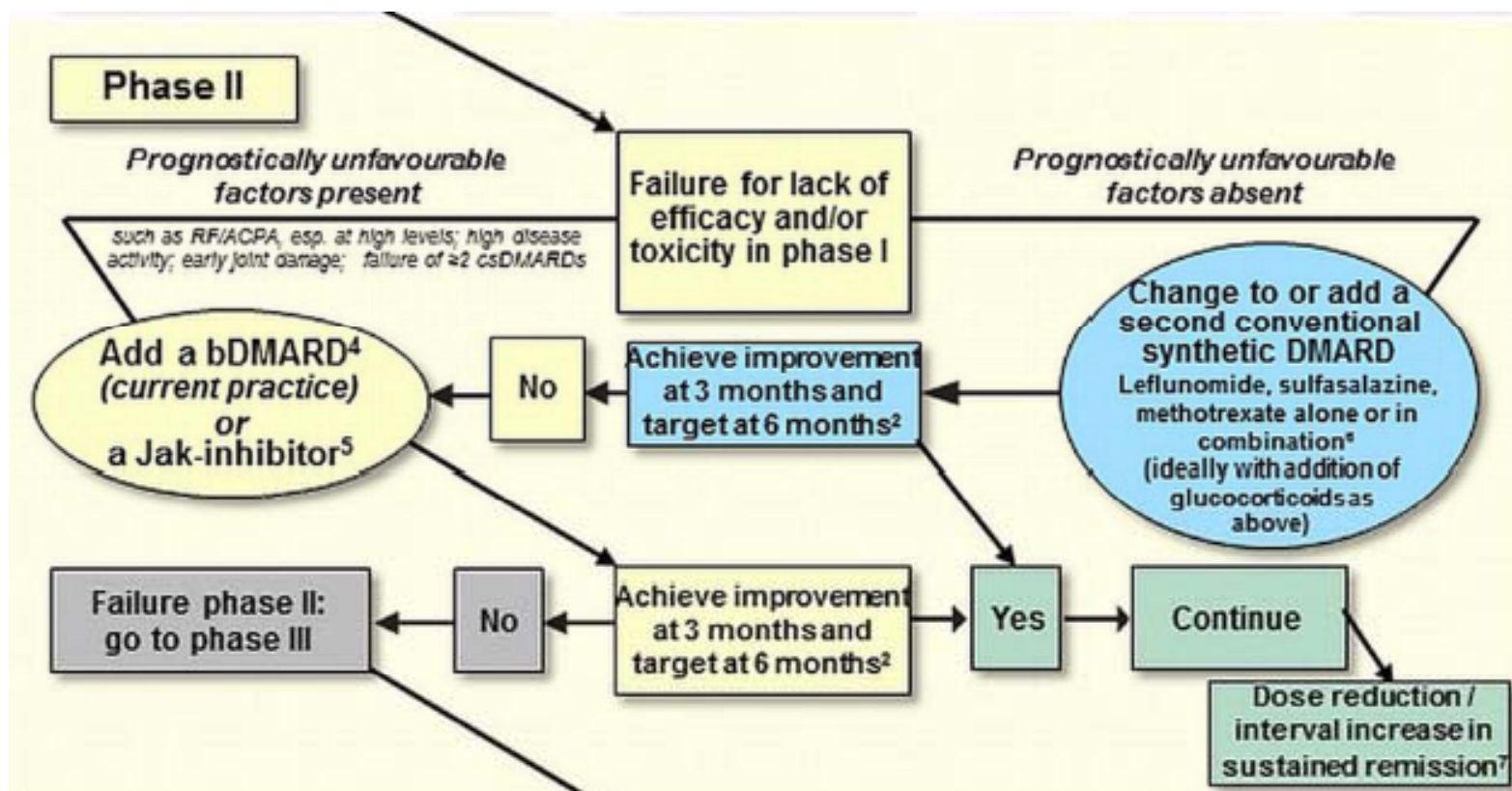
ΡΑ: 1^η θεραπευτική φάση

Συνθετικά DMARDs
(Μη βιολογικά)



ΠΑ: Αποτυχία 1^{ου} DMARD

DMARD-IR



Προσθήκη βιολογικού παράγοντα?

9. *In patients responding insufficiently to MTX and/or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (TNF inhibitors, abatacept or tocilizumab, and, under certain circumstances, rituximab) should be commenced with MTX. This point was approved as worded by*

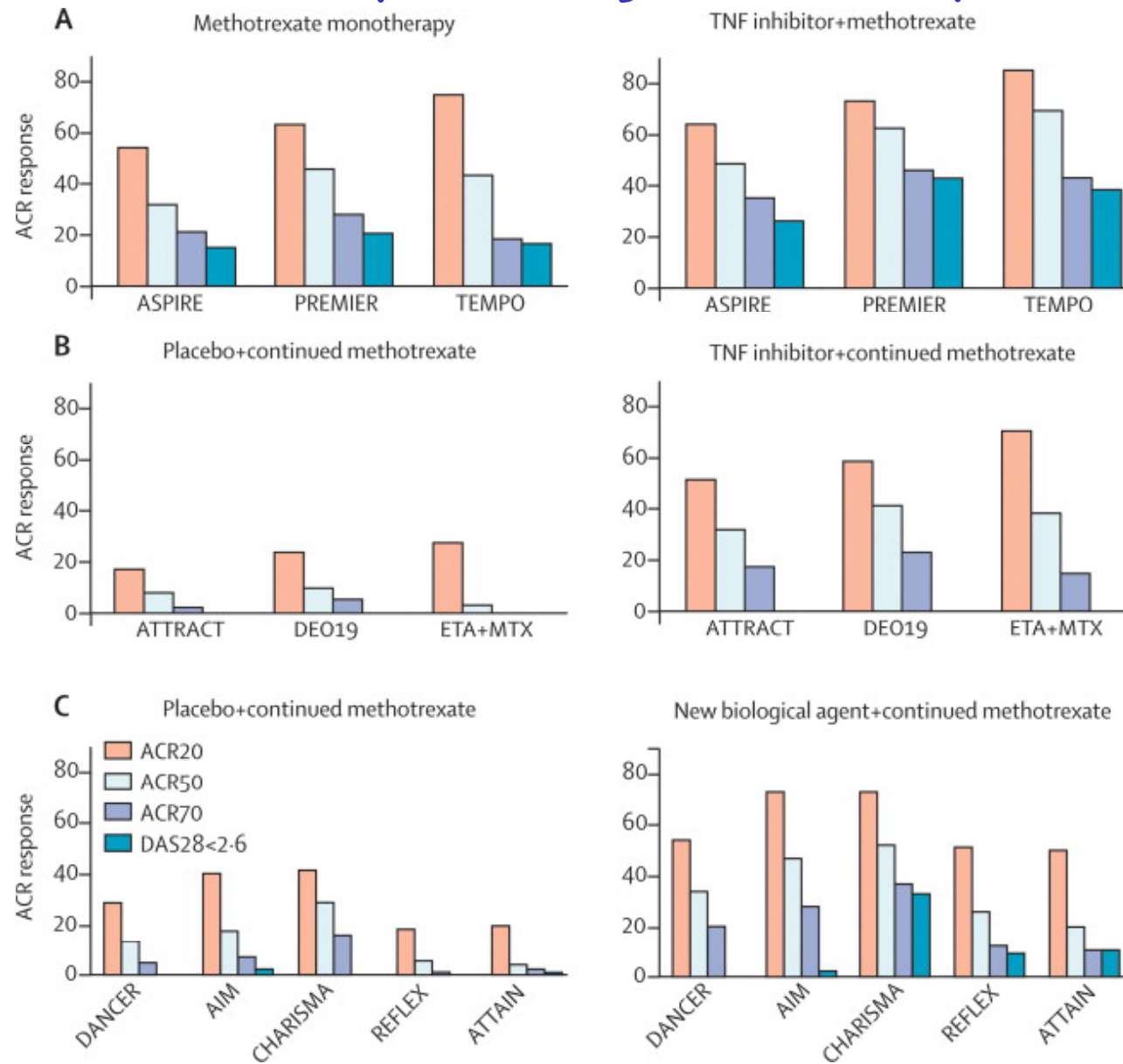
and overall safety.¹¹⁰ Therefore the Task Force decided by a 90% majority vote that no preference of one over another biological agent should be expressed in the 2013 update of the recommendations. However, the Task Force recognised that there was still more experience with TNF inhibitors than with other bDMARDs, and that more safety data from registries would be desirable for the newer bDMARDs.

biological agent at present. Fourth, when speaking of TNF inhibitors, the Task Force listed the presently approved agents, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab, but also decided to mention biosimilars under the proviso that they become approved in the USA and/or Europe; current data suggest that at least one biosimilar, CT-P13, has a similar efficacy and safety profile

Έλεγχος προ ενάρξεως Θεραπείας

TB	Mantoux/Quantiferron Ro θώρακος
HBV	HBsAg Anti-HBc Anti-HBs
HCV	Anti-HCV
Εμβολιασμοί	Γρίπη Πνευμονιόκοκκος
Καρδιακή ανεπάρκεια	Επί κλινικών ενδείξεων
Απομυελινωτική νόσος	>>
Νεοπλασίες	>>

Βιολογικοί παράγοντες: αποτελεσματικότητα

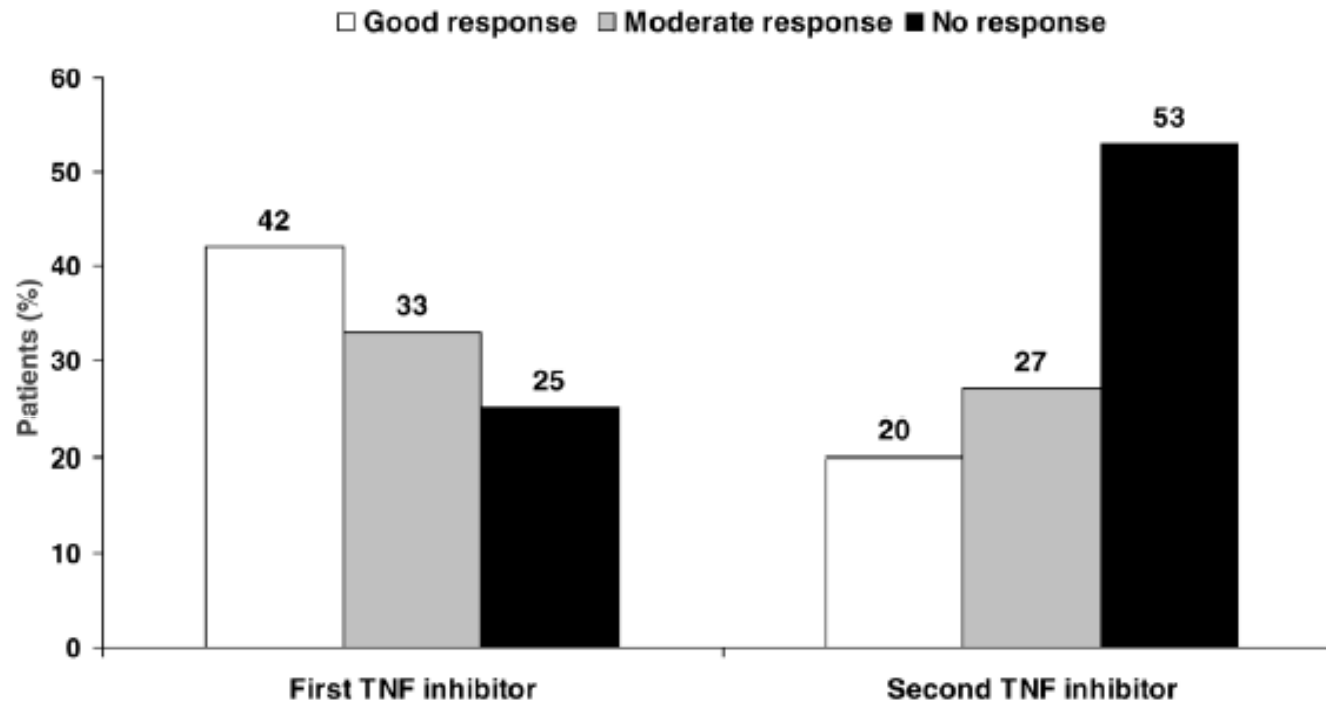




ΡΑ- Παραμονή στη Θεραπεία

Θεραπευτική ανταπόκριση κατά EULAR

Switching anti-TNFs

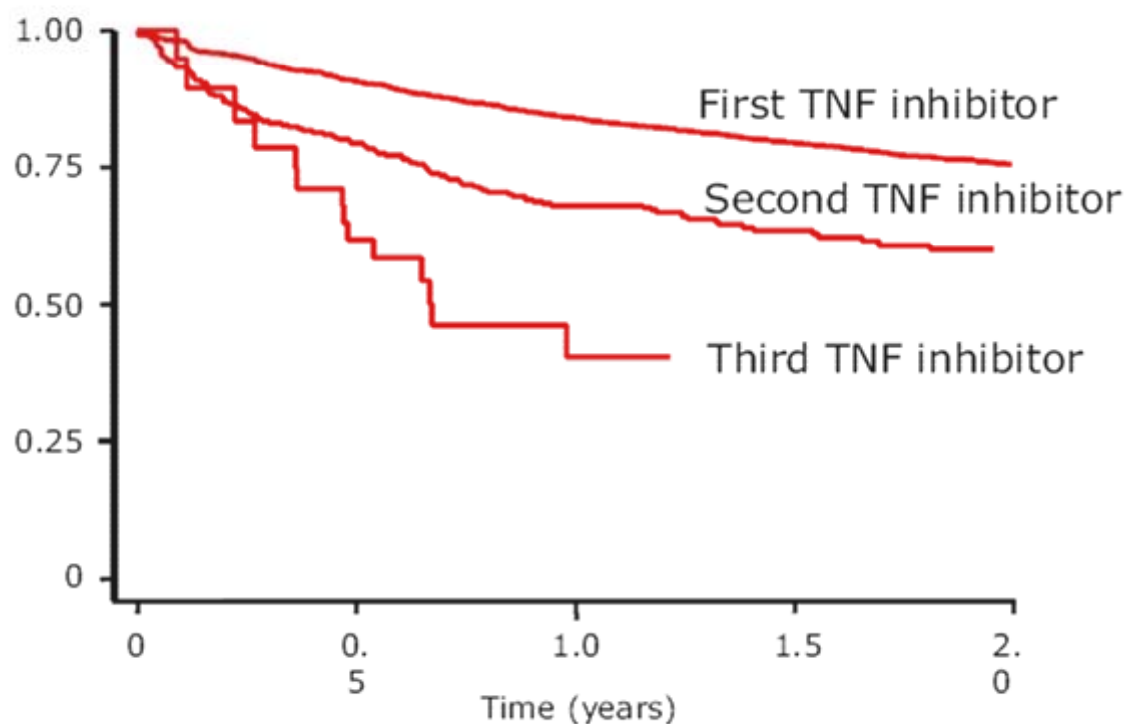


Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period

Juan J Gomez-Reino¹, Loreto Carmona² and the BIOBADASER Group³

Switching anti-TNFs

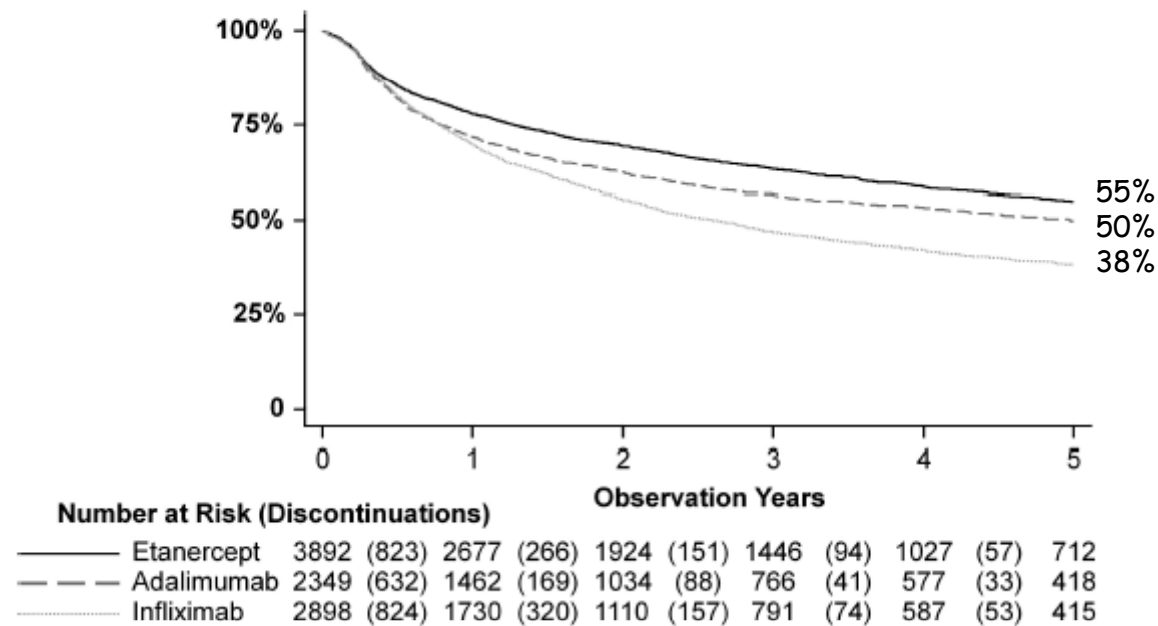
BIOBADASER



Παραμονή στη Θεραπεία

ARTIS

Μακροχρόνια εμπειρία με αντι-TNFα



Drug survival on ETA, ADA, INFL

N=9139 patients (2003-2011)

5 ys follow-up

3782 discontinued

51% inefficacy, 36% adverse events

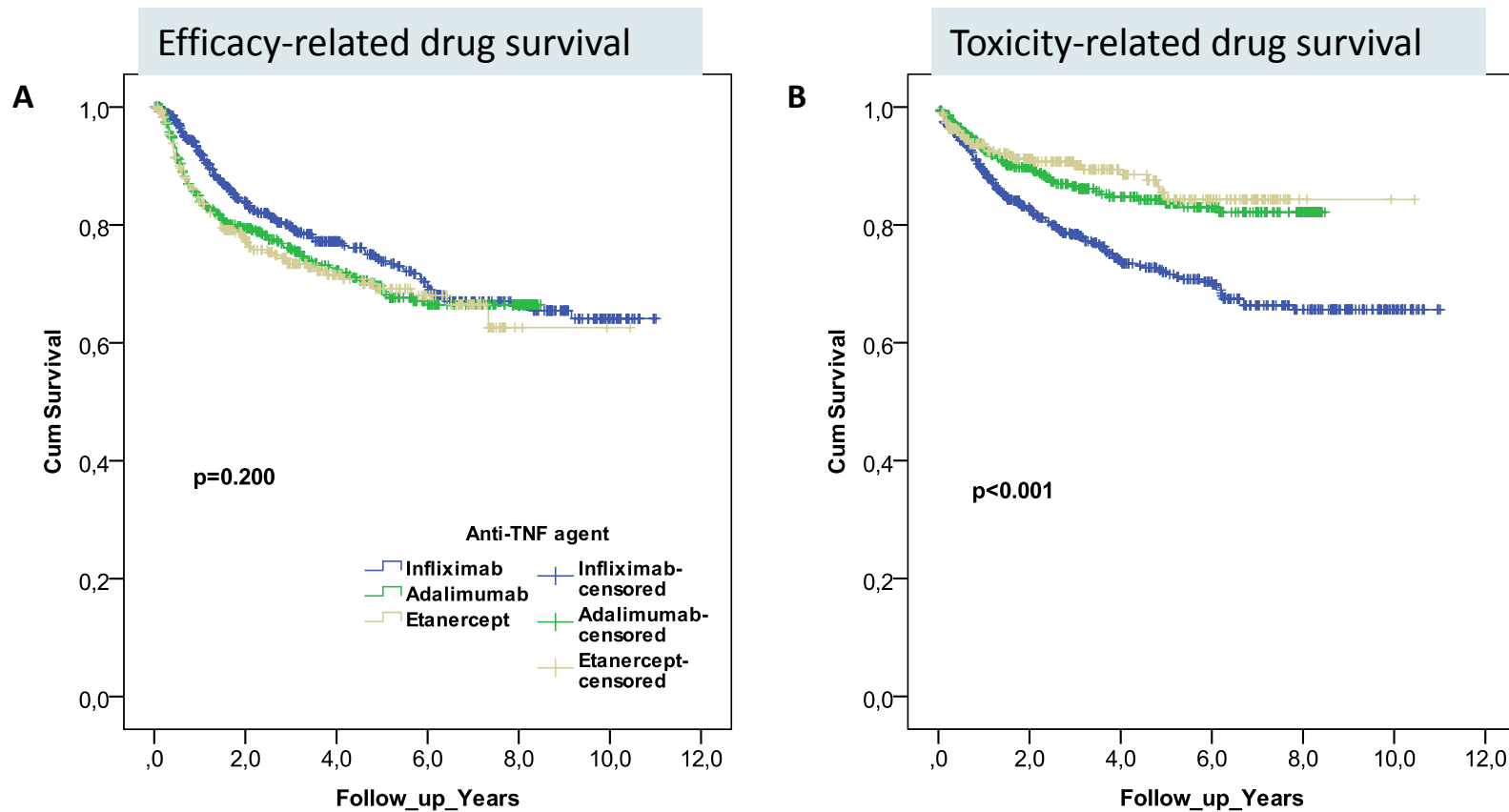
Neovius M et al. Ann Rheum Dis 2015

Επιβίωση βιολογικών



Comparable between agents
efficacy-related drug survival
but lower of infliximab due
to toxicity

	1yr	5yrs
infliximab	64%	31%
adalimumab	67%	43%
etanercept	68%	49%



Θεραπευτικοί χειρισμοί: Ερωτήματα

TNF-IR

Failure on initial TNF inhibitor therapy

Switching
between other
TNF inhibitors

Same mechanism
of action
Adalimumab
Etanercept
Infliximab
Certolizumab
Golimumab

Abatacept

T cell
costimulation
modulator
Different
mechanism of
action

Rituximab

B cell targeting
Different
mechanism of
action

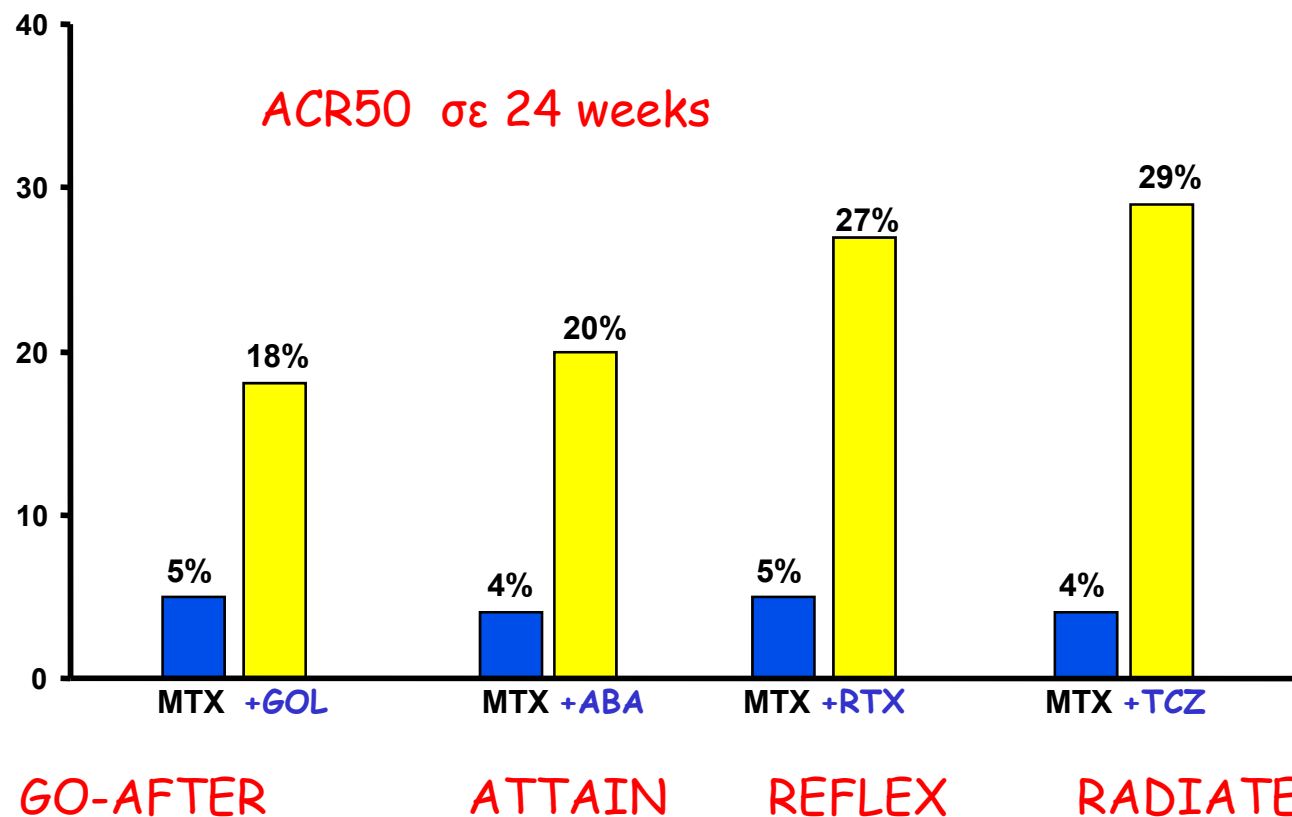
Tocilizumab

Anti-IL6-R
Different
mechanism of
action

ΡΑ: Αποτυχία αντι-TNFα παράγοντα - 3^η φάση

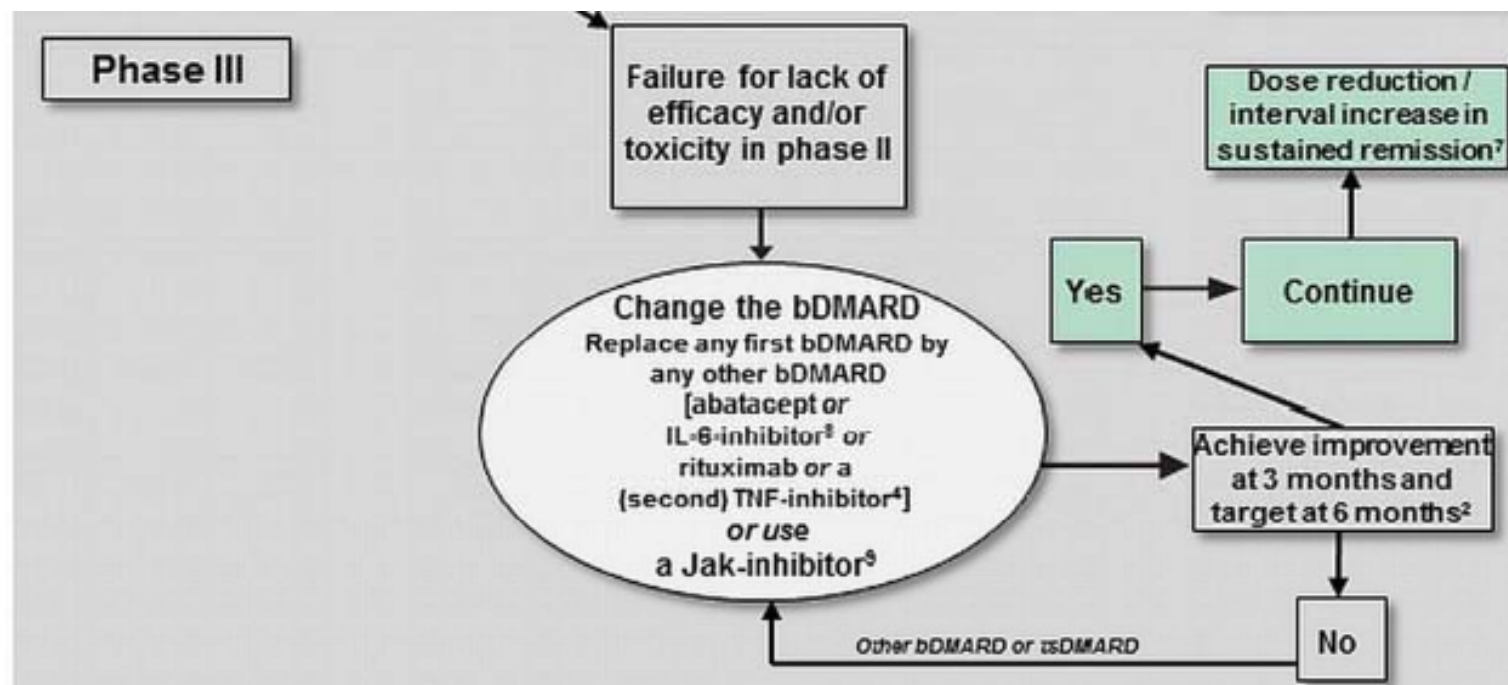
TNF-IR

Τυχαιοποιημένες μελέτες

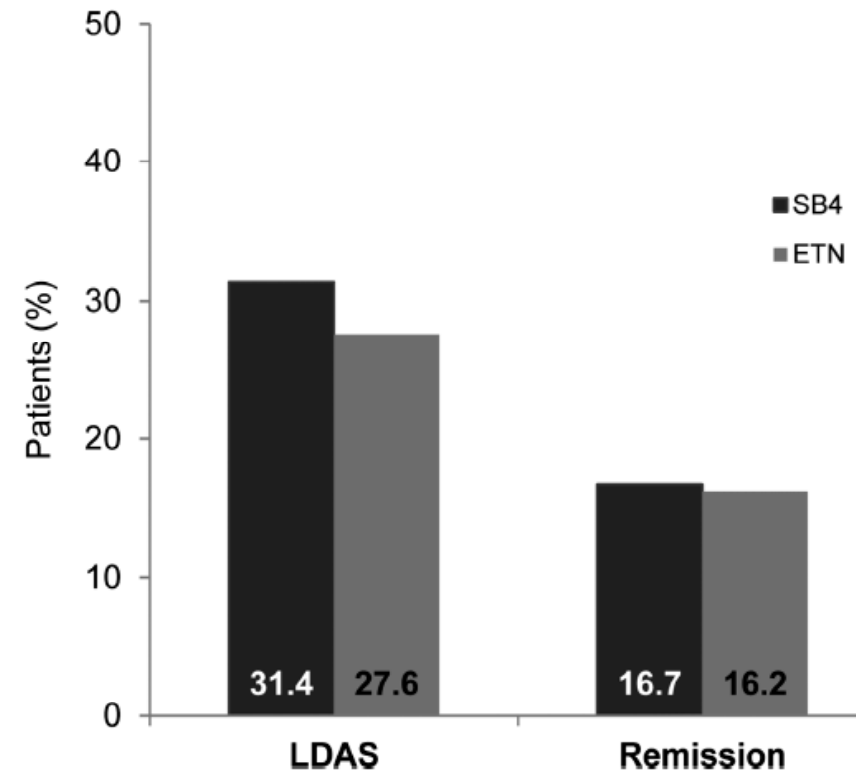
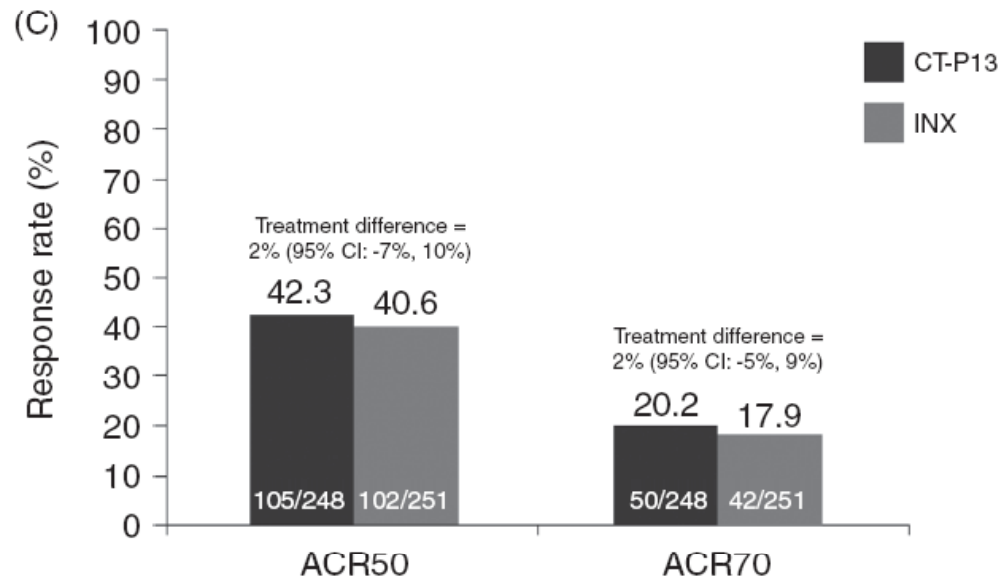


Smolen JS et al. *The Lancet* 2009
Genovese MC et al. *NEJM* 2005
Cohen SB et al. *Arthritis Rheum* 2006
Emery P et al. *Ann Rheum Dis* 2008

ΡΑ: Αποτυχία 1^{ου} βιολογικού



Biosimilars: CT-P13 vs Infliximab SB4 vs Etanercept



Yoo DH et al. *Ann Rheum Dis* 2013
Emery P et al. *Ann Rheum Dis* 2015

Ασφάλεια στη χορήγηση βιολογικών παραγόντων



Λοιμώξεις

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Νεοπλασίες: δέρμα, λεμφώματα

Προσβολή ΚΝΣ: απομυελίνωση, λευκοεγκεφαλοπάθεια

Ουδετεροπενία

Ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών

Μειωμένη ή αργοπορημένη απάντηση εμβολίων

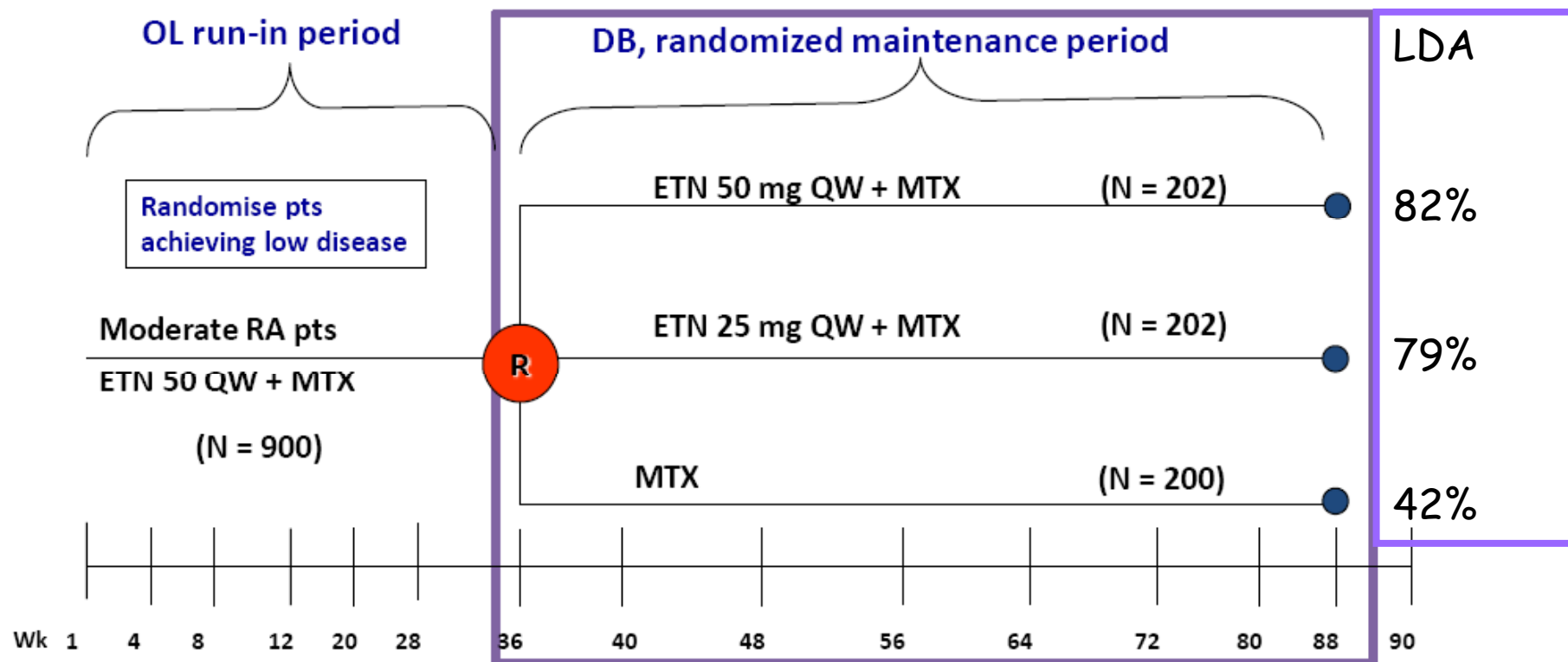


ΡΑ- Διάρκεια Θεραπείας

Ⓜ Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial

www.thelancet.com Vol 381 March 16, 2013

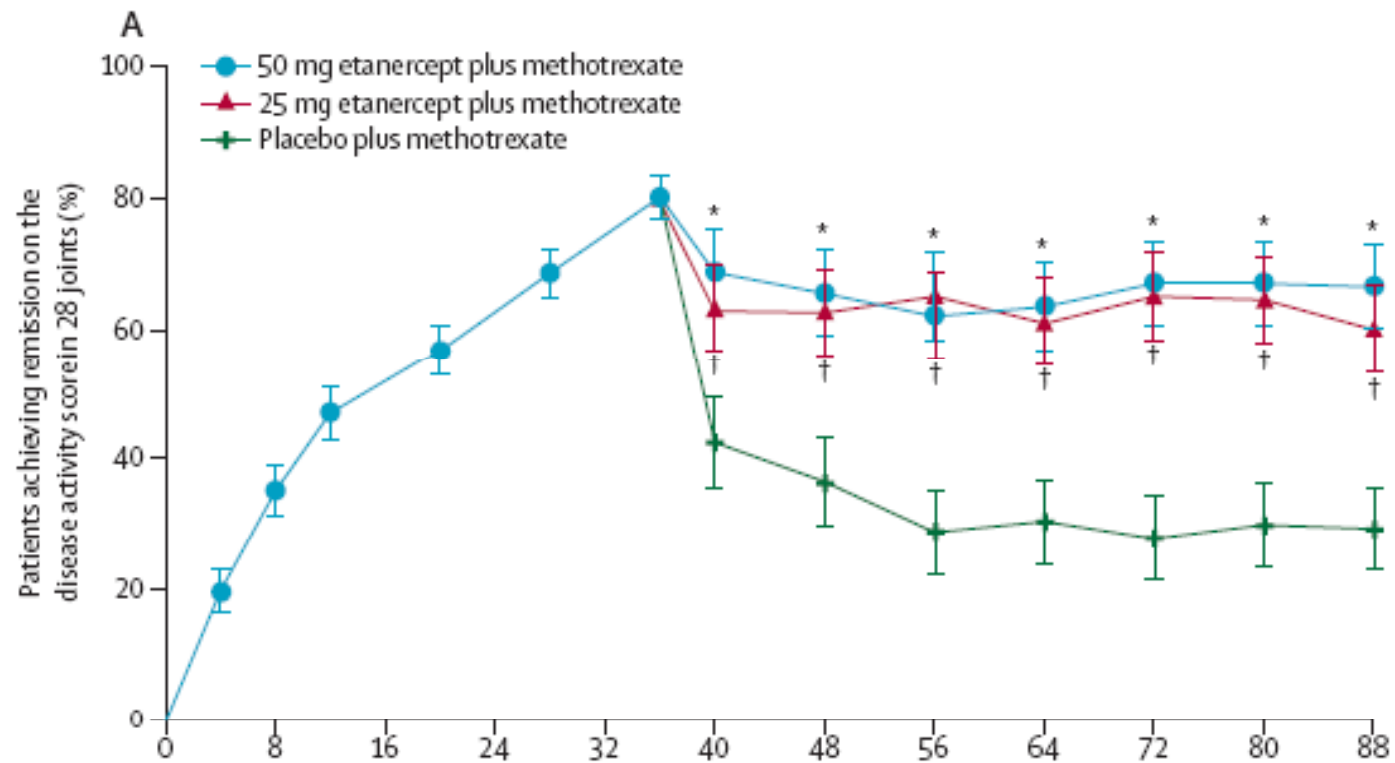
Josef S Smolen, Peter Nash, Patrick Durez, Stephen Hall, Elena Ilivanova, Fedra Irazoque-Palazuelos, Pedro Miranda, Min-Chan Park, Karel Pavelka, Ronald Pedersen, Annette Szumski, Constance Hammond, Andrew S Koenig, Bonnie Vlahos



R = Completers of phase I with DAS28 $\leq$ 3.2 at week 36 **and** average of $\leq$ 3.2 from week 12 to week 36

LDA: διατηρείται?

PRESERVE: Ύφεση νόσου

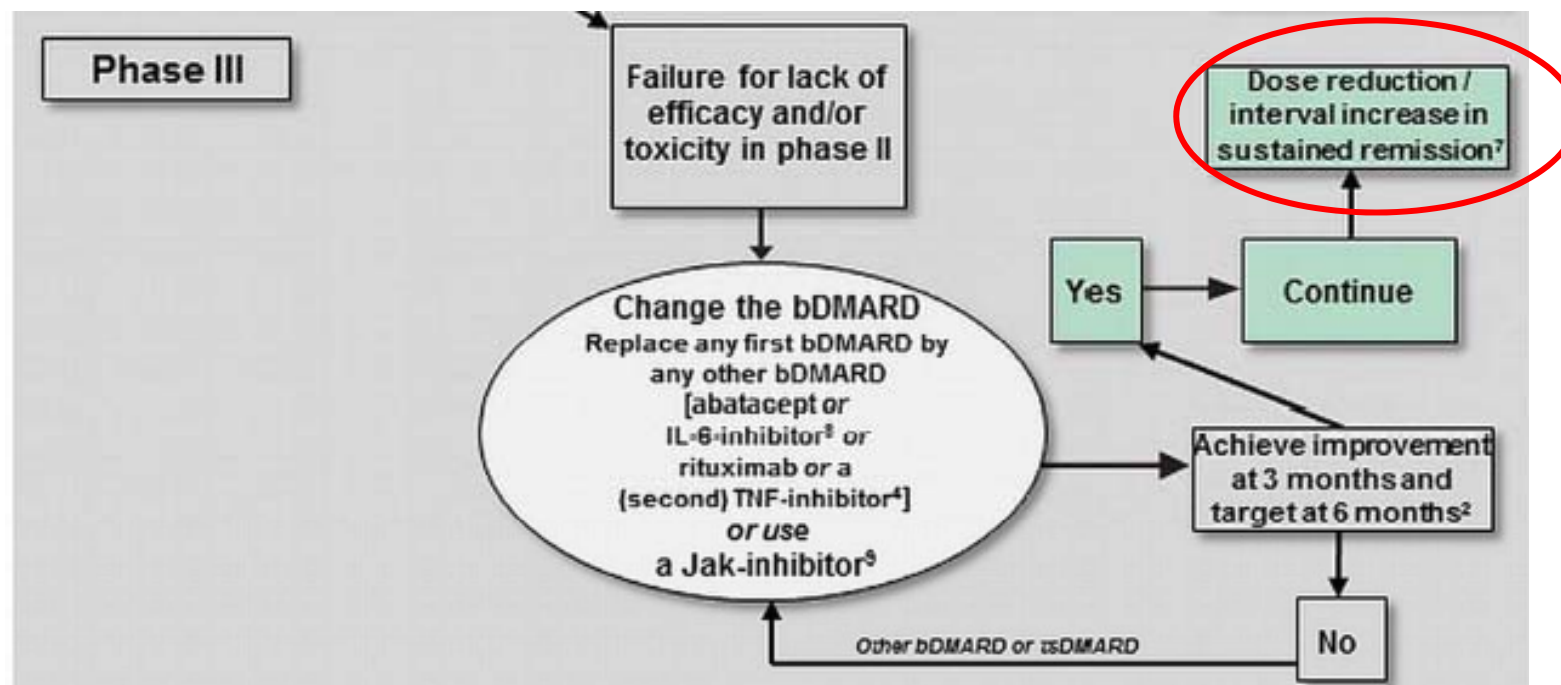


ΡΑ-Πότε διακόπτουμε τη Θεραπεία;

- Ασθενής με εγκατεστημένη νόσο και χαμηλή ενεργότητα νόσου θα πρέπει να συνεχίσει τη θεραπεία με DMARD, TNF και μη-TNF βιολογικούς αναστολείς ή tofacitinib
- Ασθενής με εγκατεστημένη νόσο και ύφεση μπορεί σταδιακά να διακόψει τη θεραπεία με DMARD, TNF και μη-TNF βιολογικούς αναστολείς ή tofacitinib

Δεν διακόπτουμε όλες τις θεραπείες συγχρόνως!!

ΡΑ: Αποτυχία 1^{ου} βιολογικού



Συμπεράσματα

- Θεραπευτικοί χειρισμοί 
 - Φάρμακα
 - Στρατηγική
- Θεραπεία με στόχο T2T
- Μεθοτρεξάτη είναι το 1^ο φάρμακο εκλογής
- Ο συνδυασμός MTX & βιολογικός είναι δόκιμη θεραπεία
- Διακοπή βιολογικού ή τροποποίηση δόσεων είναι εφικτή για ορισμένους ασθενείς