



**“Η αξία της έγκαιρης επίτευξης ύφεσης στη κλινική πράξη.
Ποιος ο ρόλος των εκλεκτικών JAK αναστολέων;”**

**Καλτσονούδης Ευριπίδης
Επιμελητής Α΄ Ρευματολογίας**

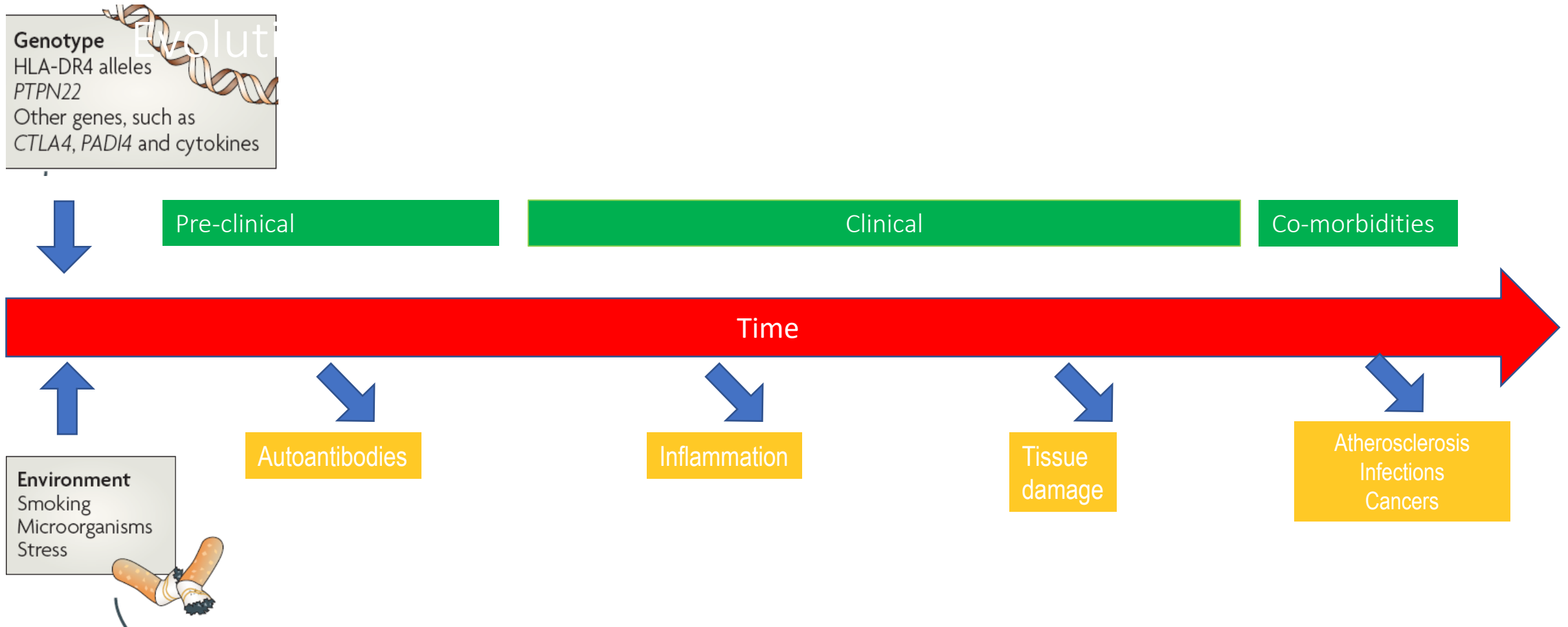


Ρευματολογική Κλινική Π.Ν.Ιωαννίνων

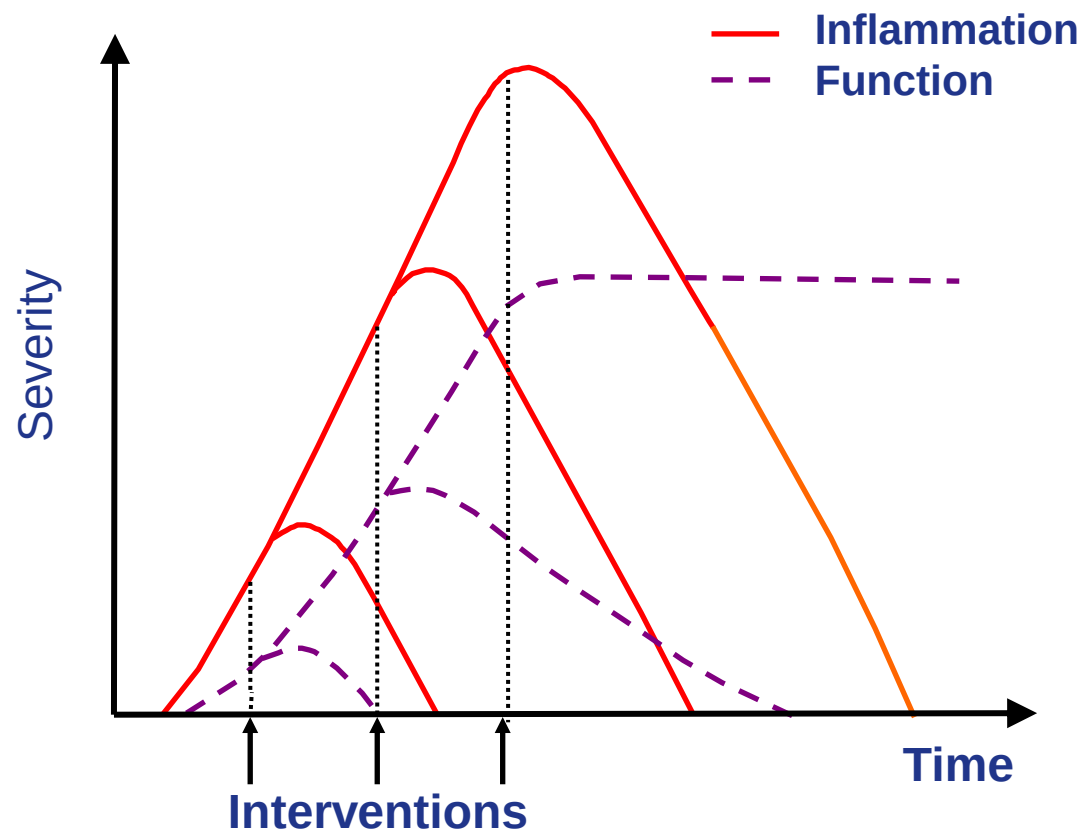
Σύγκρουση συμφερόντων

- Τιμητική αμοιβή από την εταιρεία Abbvie

Εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων



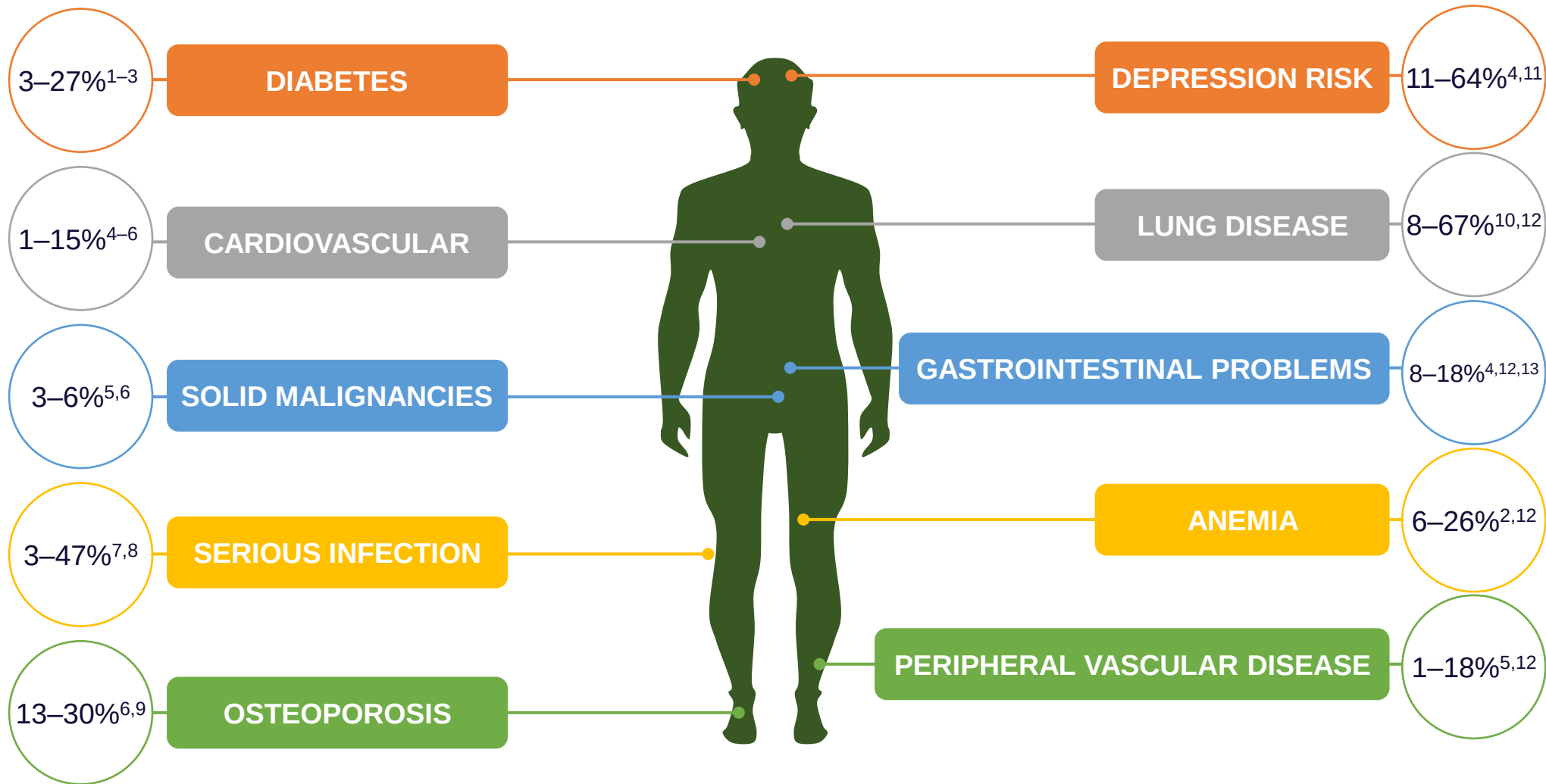
Η έννοια του 'παράθυρου ευκαιρίας'



Η σοβαρότητα της νόσου αντανακλά στη βλάβη / λειτουργική έκπτωση και επομένως αποτελεί μία σημαντική και μη αναστρέψιμη συνιστώσα. Οι οστικές διαβρώσεις εμφανίζονται γρήγορα

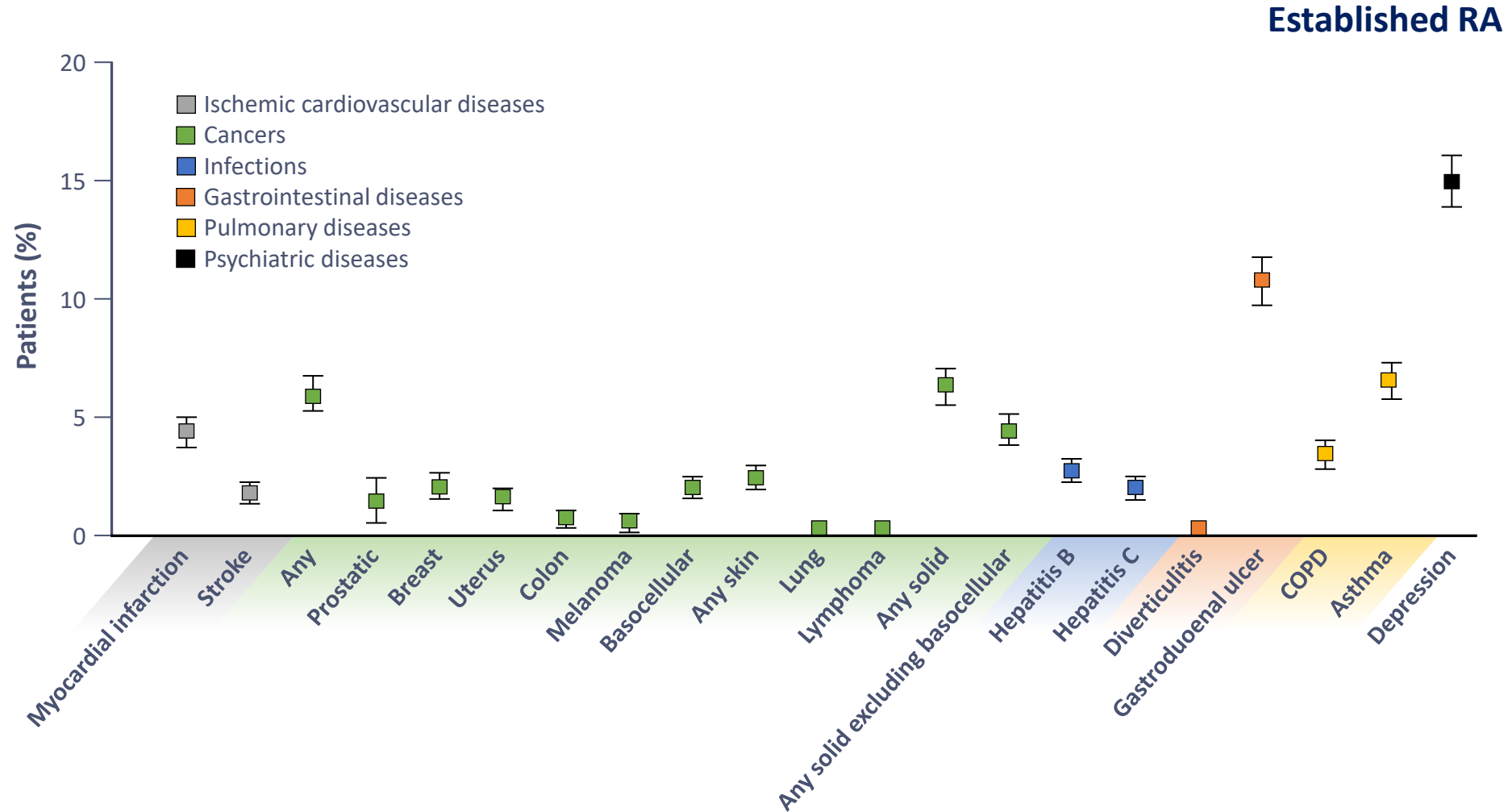
Η παθογένεια, μπορεί να εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου, και να γίνει λιγότερο αναστρέψιμη, και λιγότερο ανταποκρινόμενη στη θεραπεία

Ασθενής με RA και συννοσηρότητες ή Ασθενής με πολλαπλές νοσηρότητες;

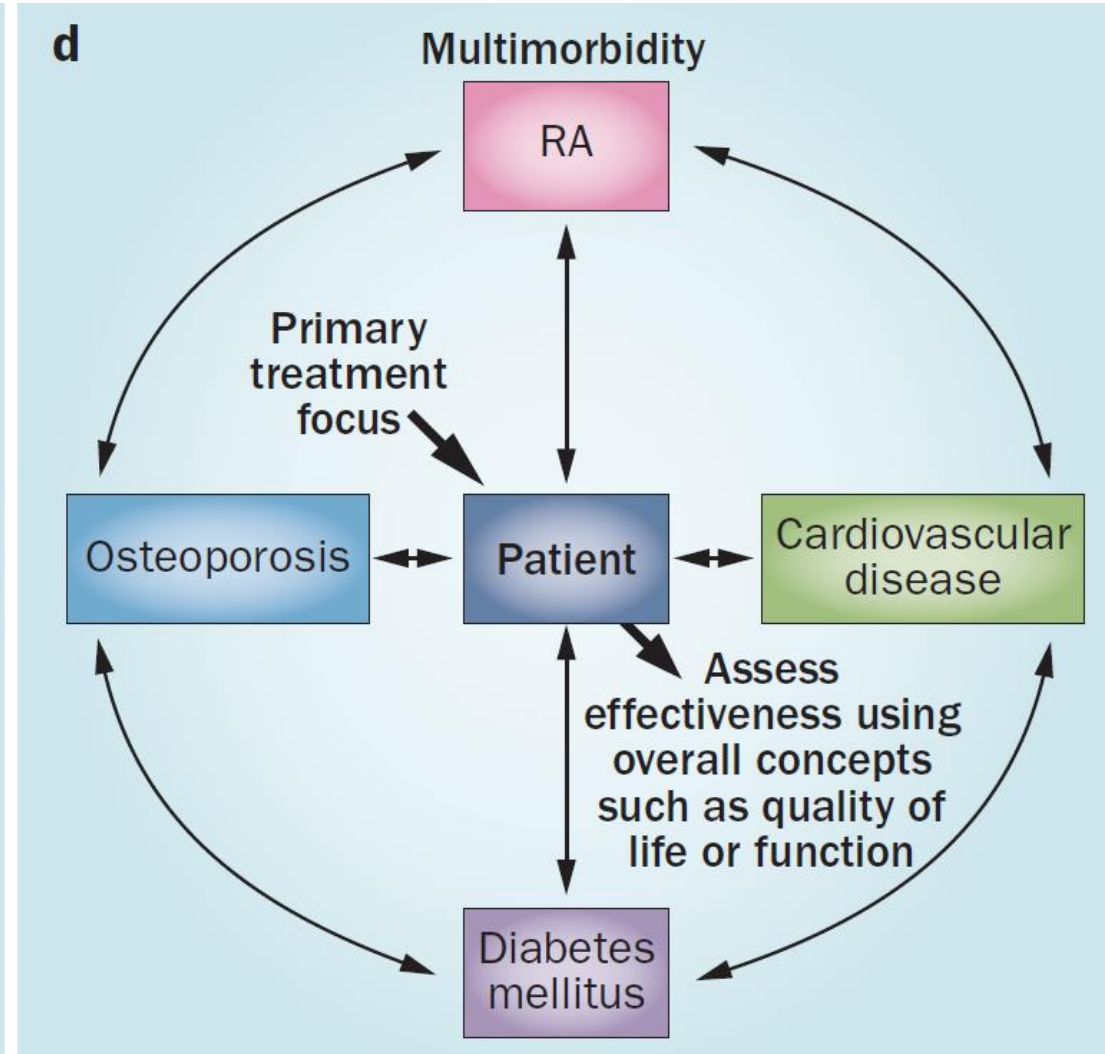
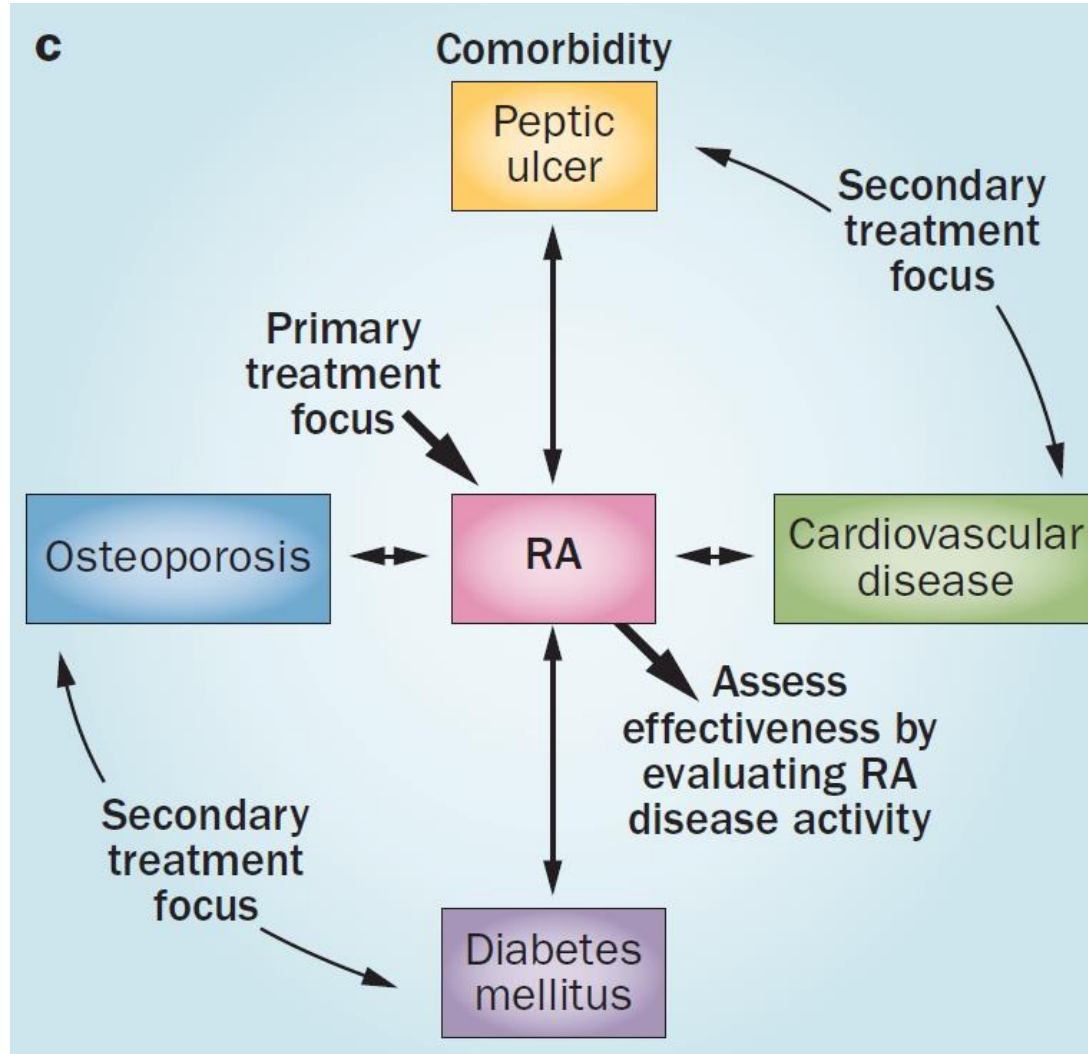


1. Radner H, et al. Arthritis Care Res 2017;69:1510–8; 2. Li S et al. Arthritis Rheumatol 2017;69(Suppl. 10): abstract 136; 3. Lai Y, et al. Ann Rheum Dis 2020; Mar 25;annrheumdis-2020-217313. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217313. Online ahead of print; 4. Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:62–8; 5. Maradit-Kremers H, et al. Arthritis Rheumatol 2005;52:722–32; 6. Lopez-Medina C, Molto A. RMD Open 2020;6:e001135; 7. Strangfeld A, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1914–20; 8. Zink A, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1673–6; 9. Hauser B, et al. Rheumatology 2014;53:1759–66; 10. Yunt ZX, et al. Rheum Dis Clin North Am 2015;41:225–36; 11. Zhao S, et al. Arth Res Ther 2018;20:140; 12. Zhao S, et al. Rheumatology 2020;59(Suppl. 4):iv47–57; 13. Myasoedova E, et al. Gastroenterol Res Pract 2011;2011:745829

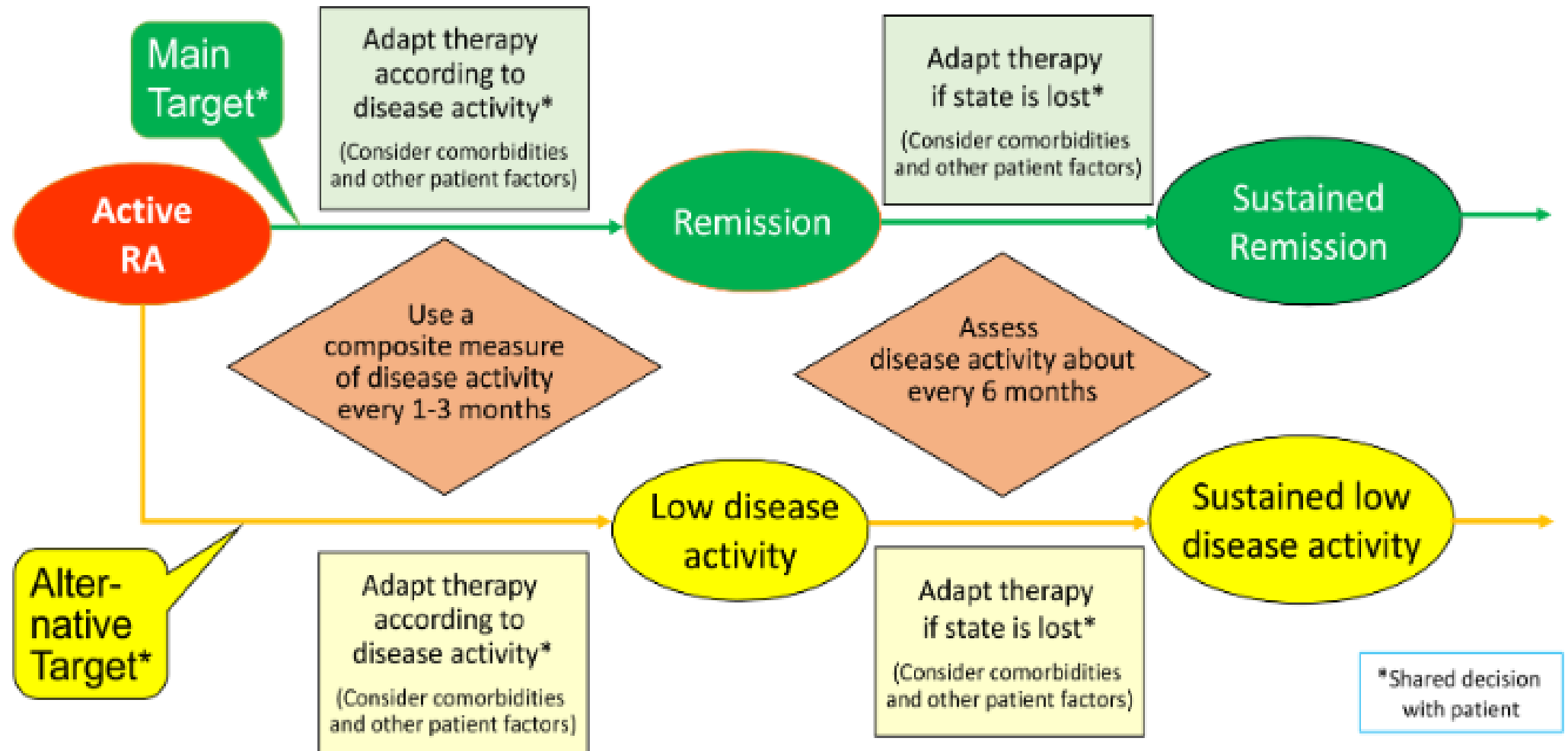
Η RA σχετίζεται με πολλές συννοσηρότητες



Ασθενής με RA και συννοσηρότητες ή Ασθενής με πολλαπλές νοσηρότητες;



Τ2Τ Θεραπεία στην ΡΑ

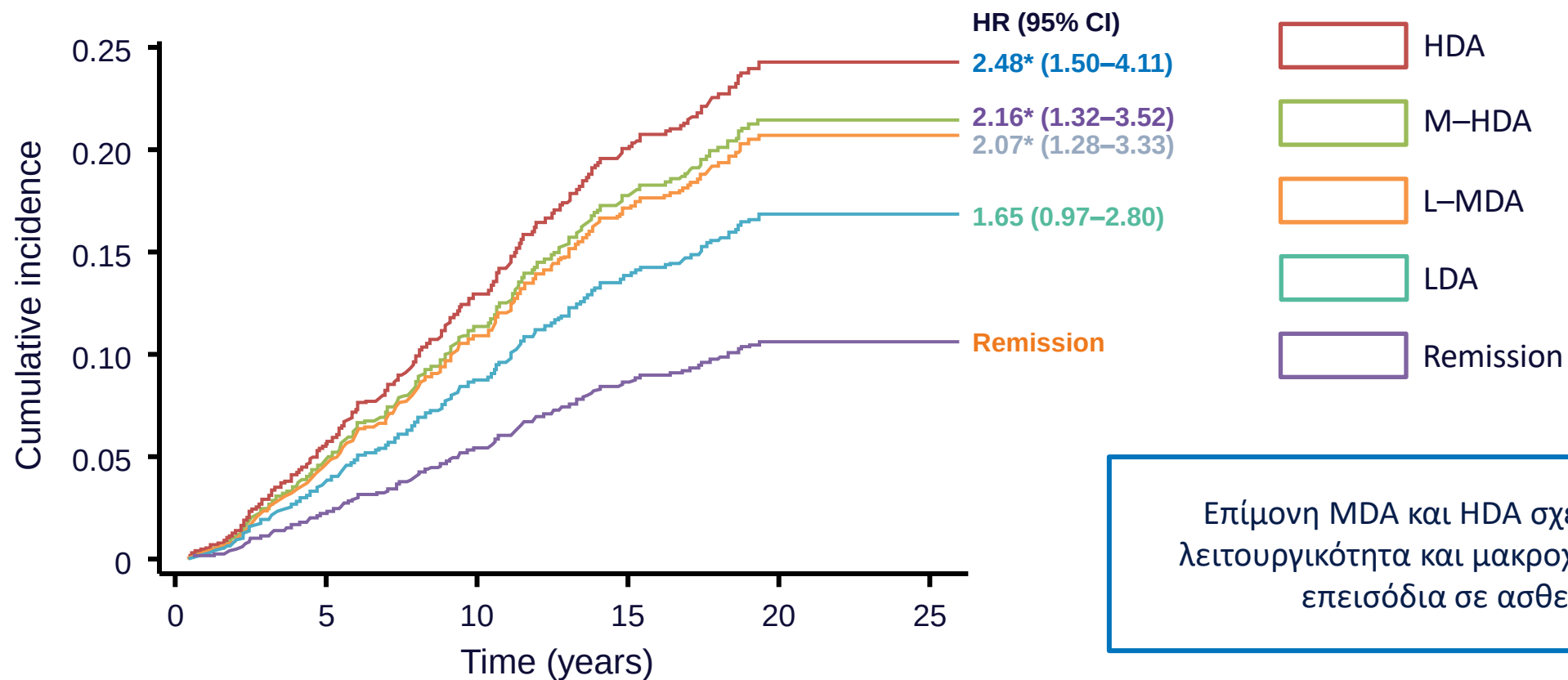


Πρώιμη ΡΑ: Στρατηγική T2T vs κλασικής φροντίδας

Υψηλότερα ποσοστά ύφεσης και καλύτερη HRQoL επιτεύχθηκαν σε ασθενείς που ακολουθούσαν τη στρατηγική T2T στην κλινική πρακτική σε σύγκριση με την κλασική αντιμετώπιση των ασθενών με πρώιμη ΡΑ

Ασθενείς με πρώιμη RA και αυξημένο δείκτη DAS28 παρουσίασαν αυξημένη αθροιστική επίπτωση για μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση

Data from 2045 patients were analyzed from 2 longitudinal early RA inception cohorts in routine care



Επίμονη MDA και HDA σχετίζονται με κακή λειτουργικότητα και μακροχρόνια ορθοπεδικά επεισόδια σε ασθενείς με RA

Ο κίνδυνος λεμφώματος αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με σοβαρή νόσο (PA)

Lymphoma risk associated with overall disease activity, assessed in 376 patients with RA complicated by malignant lymphoma and their 376 matched controls

	Patients with RA and lymphoma, n (%)	Patients with RA and no lymphoma ^c , n (%)	Unadjusted OR (95% CI) ^a
Inflammatory activity ^b			
Low	94 (25)	278 (74)	1 (referent)
Medium	196 (52)	94 (25)	7.7 (4.8–12.3)
High	86 (23)	4 (1)	71.3 (24.1–211.4)

Η μέτρια ενεργότητα νόσου συσχετίστηκε με 8πλάσια, ενώ η υψηλή ενεργότητα νόσου με 70πλάσια αύξηση κινδύνου εμφάνισης λεμφώματος σε σύγκριση ασθενών με χαμηλή ενεργότητα νόσου

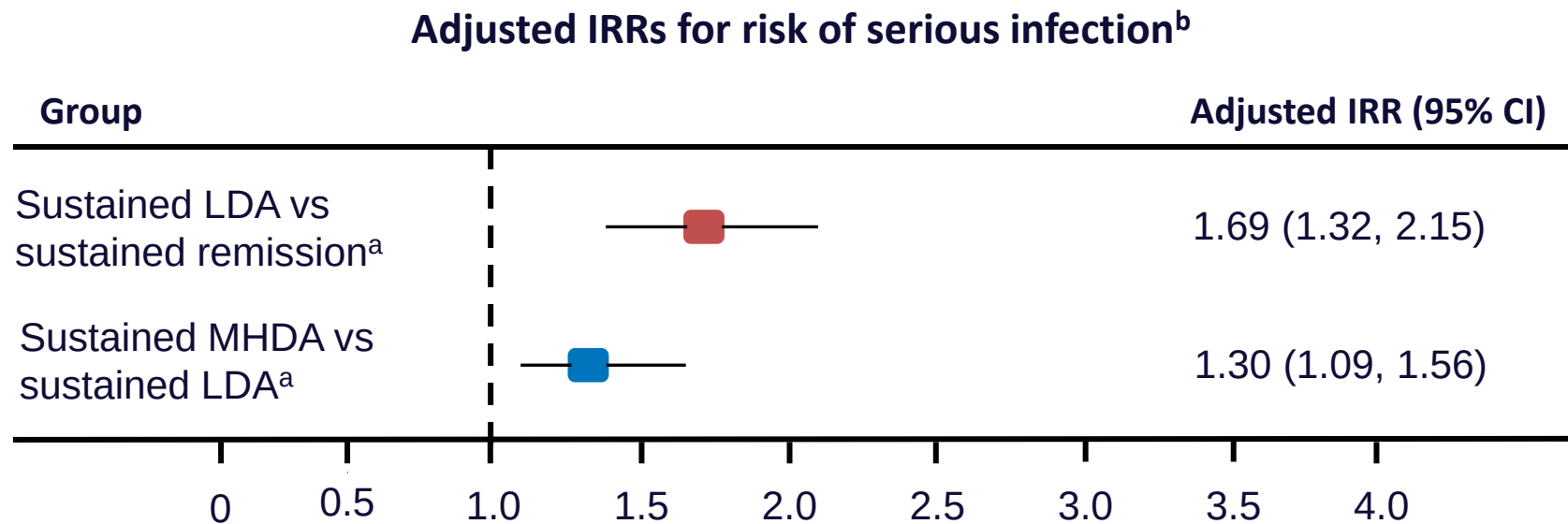
Η σχέση μεταξύ του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής και δραστηριότητας νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα: Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης

Retrospective review of prevalence of VTE in 1379 RA patients who visited Hokkaido University Hospital in Japan with more than 2 years follow-up from 2010 to 2019

RA patient characteristics	VTE	Non-VTE	P-Value
Age	74.5	68	0.017
BMI	25.7	21.9	0.005
Diabetes Mellitus (%)	46.2	21.5	0.013
ILD	38.5	12.7	0.002
Glucocorticoid usage (%)	76.9	42.1	0.0013
RA Disease Activity			
Mean DAS28CRP	3.31	2.23	<0.001
High/Moderate DAS28CRP (%)	77.3	20.4	<0.001

Η μέτρια/υψηλή δραστηριότητα της νόσου στη RA αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για VTE, υποδηλώνοντας ότι η κλινική ύφεση θα ήταν ευεργετική για την πρόληψη του VTE

Τα ποσοστά σοβαρής λοίμωξης είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν παρατεταμένη ύφεση



Ο θεραπευτικός στόχος για την επίτευξη της χαμηλότερης δυνατής ενεργότητας νόσου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση κινδύνου των σοβαρών λοιμώξεων

CI confidence intervals; IRR, incidence rate ratio; LDA low disease activity;

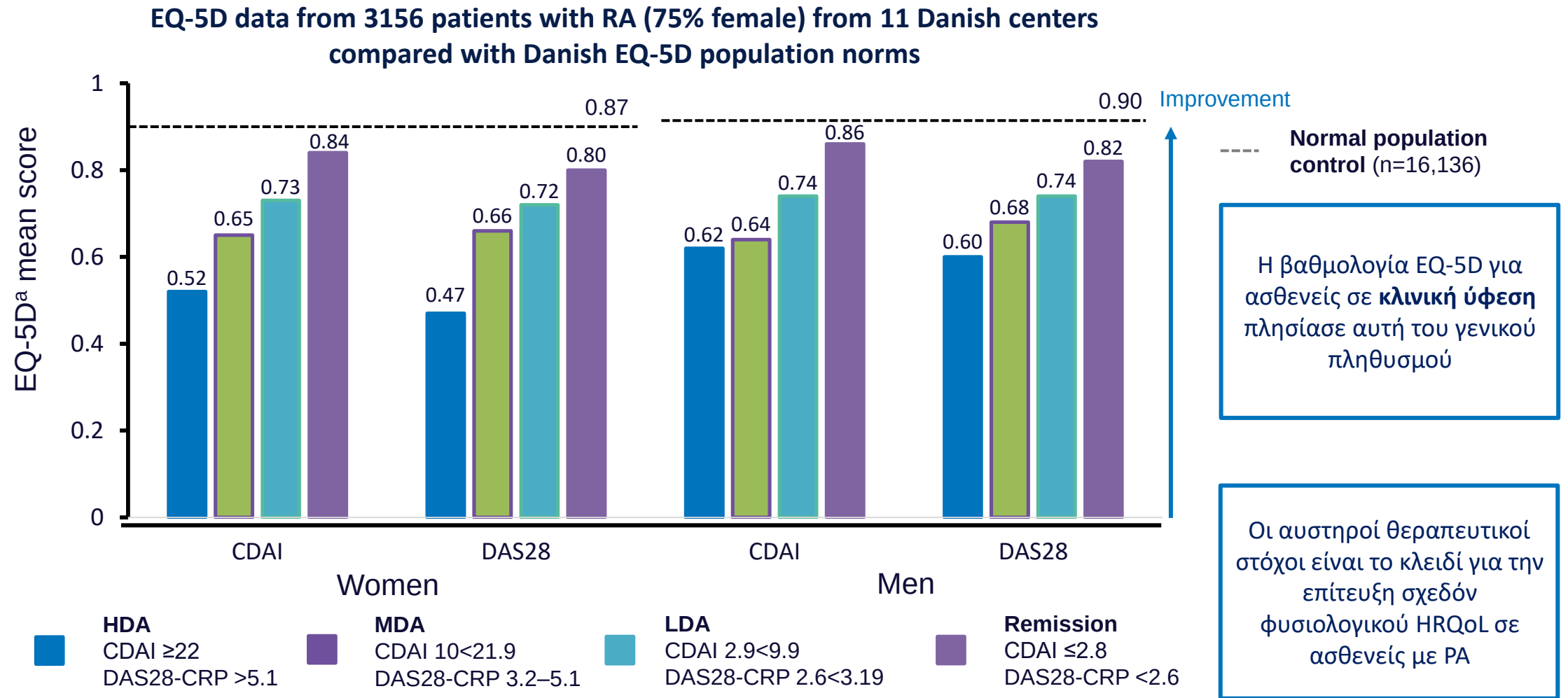
MHDA, moderate to high disease activity

Remission: CDAI ≤ 2.8 ; LDA: $2.8 < \text{CDAI} < 10$; MHDA: CDAI > 10 .

^aSustained remission/LDA/MHDA was defined as two consecutive visits in which the patient achieved remission/LDA/MHDA preceded by a visit where the patient was not in remission/LDA/MHDA

^bSerious infections were defined as requiring either hospitalization or treatment with IV antibiotics

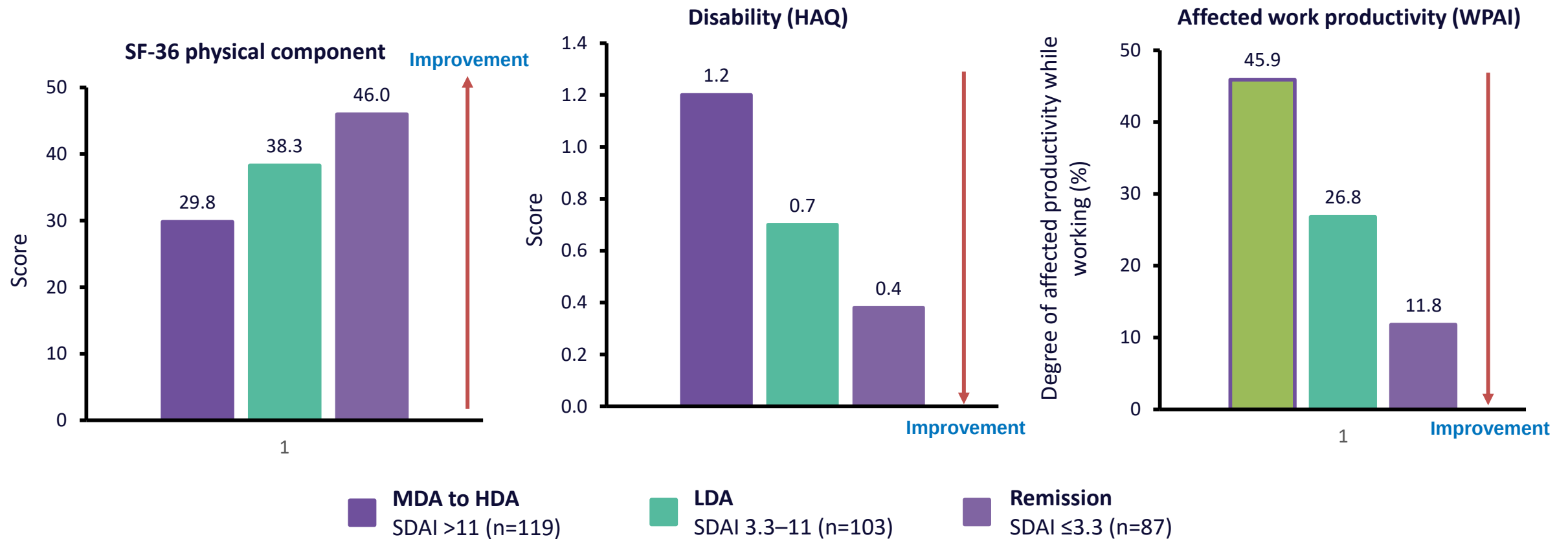
Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ύφεση έχουν αποτελέσματα QoL που πλησιάζουν τις φυσιολογικές τιμές



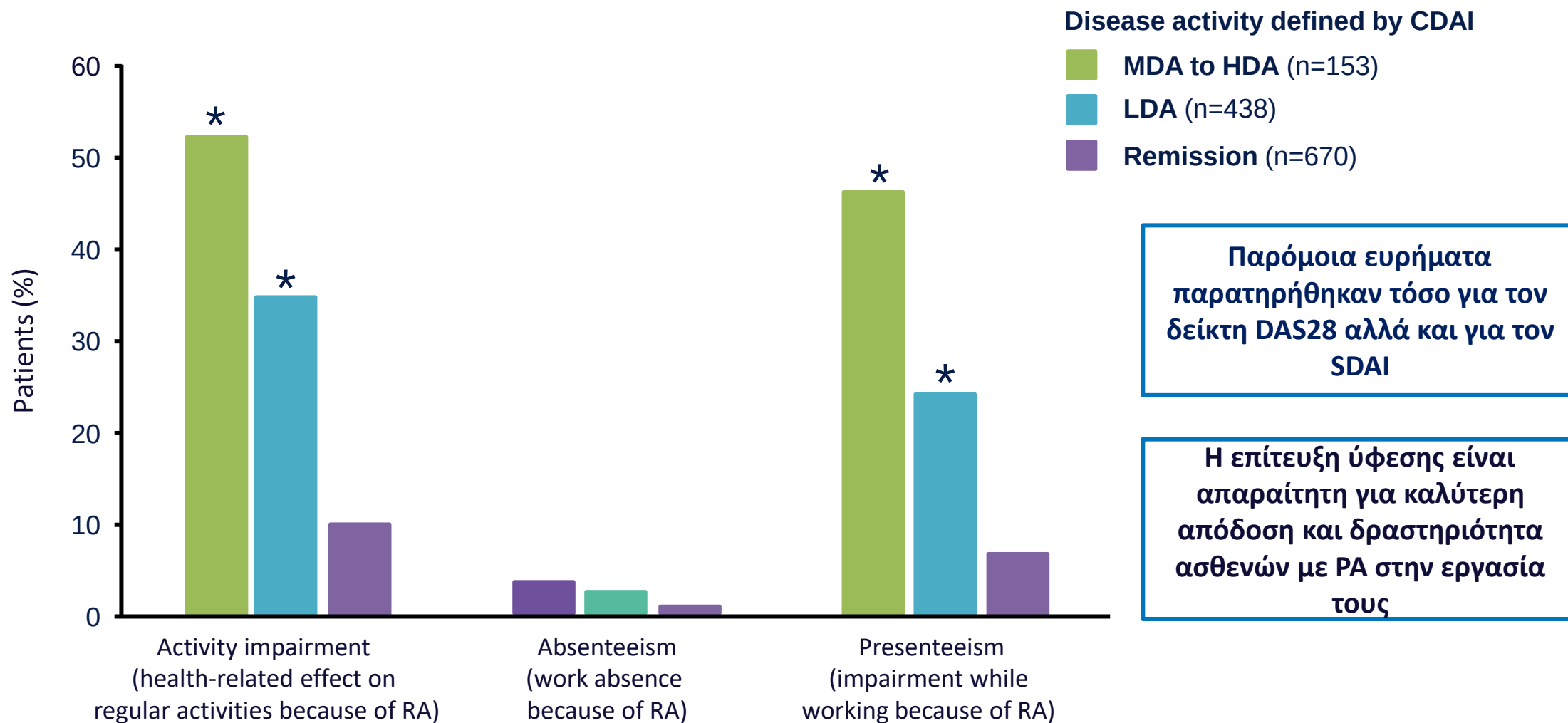
aEQ-5D includes 5 dimensions of health (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression), and 5 levels of severity were used. Danish scoring algorithm was applied to create a health utility score between 0 (death) and 1 (perfect health). CRP, C-reactive protein; EQ-5D, 5-dimensions European quality of life scale

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ύφεση SDAI έχουν βελτιωμένη φυσική λειτουργικότητα και παραγωγικότητα εργασίας

Results from 356 Austrian patients with RA (May 2008–March 2009)

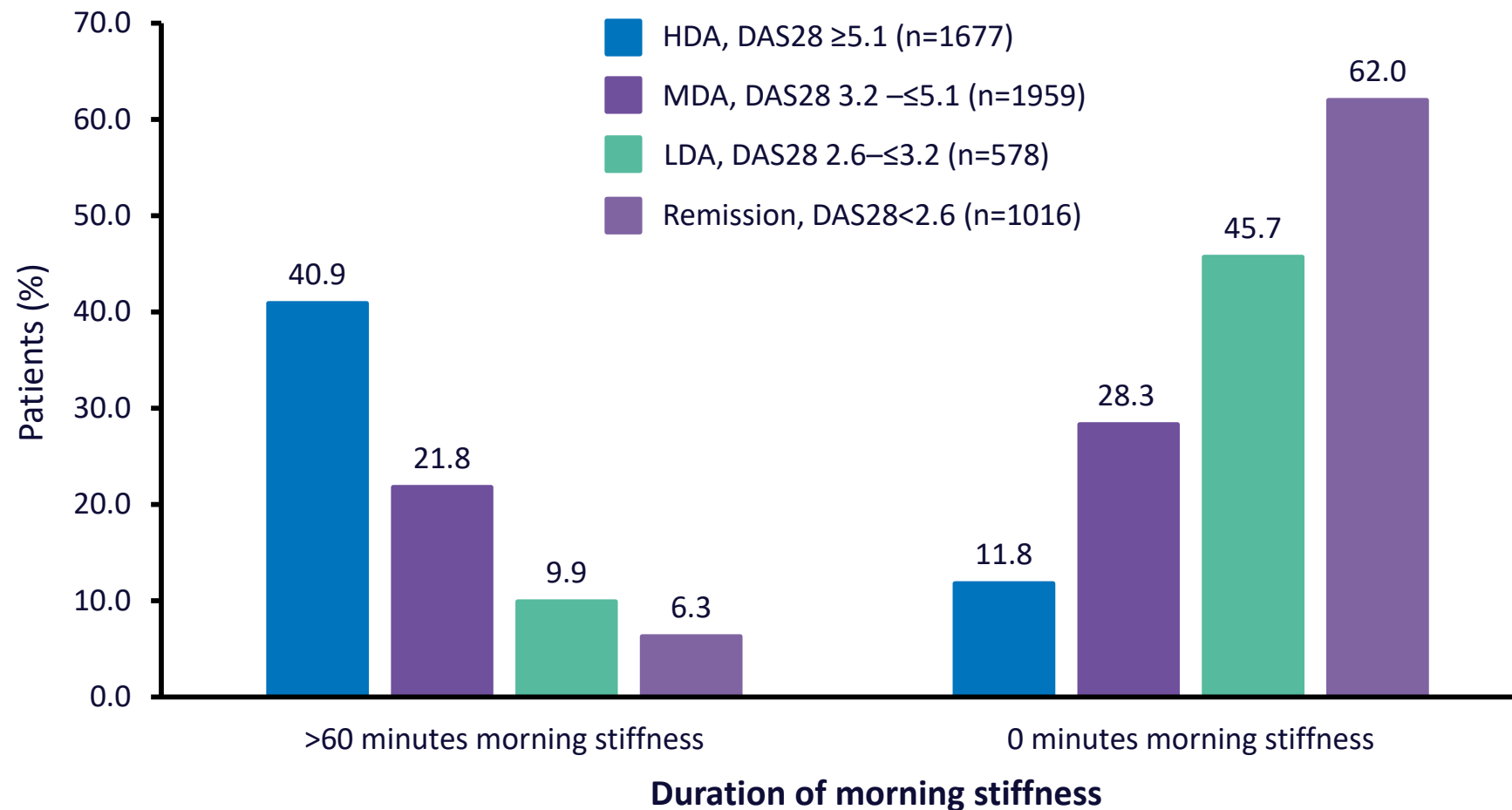


Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ύφεση CDAI επιτυγχάνουν καλύτερη δραστηριότητα αλλά και παρουσία στην εργασία τους



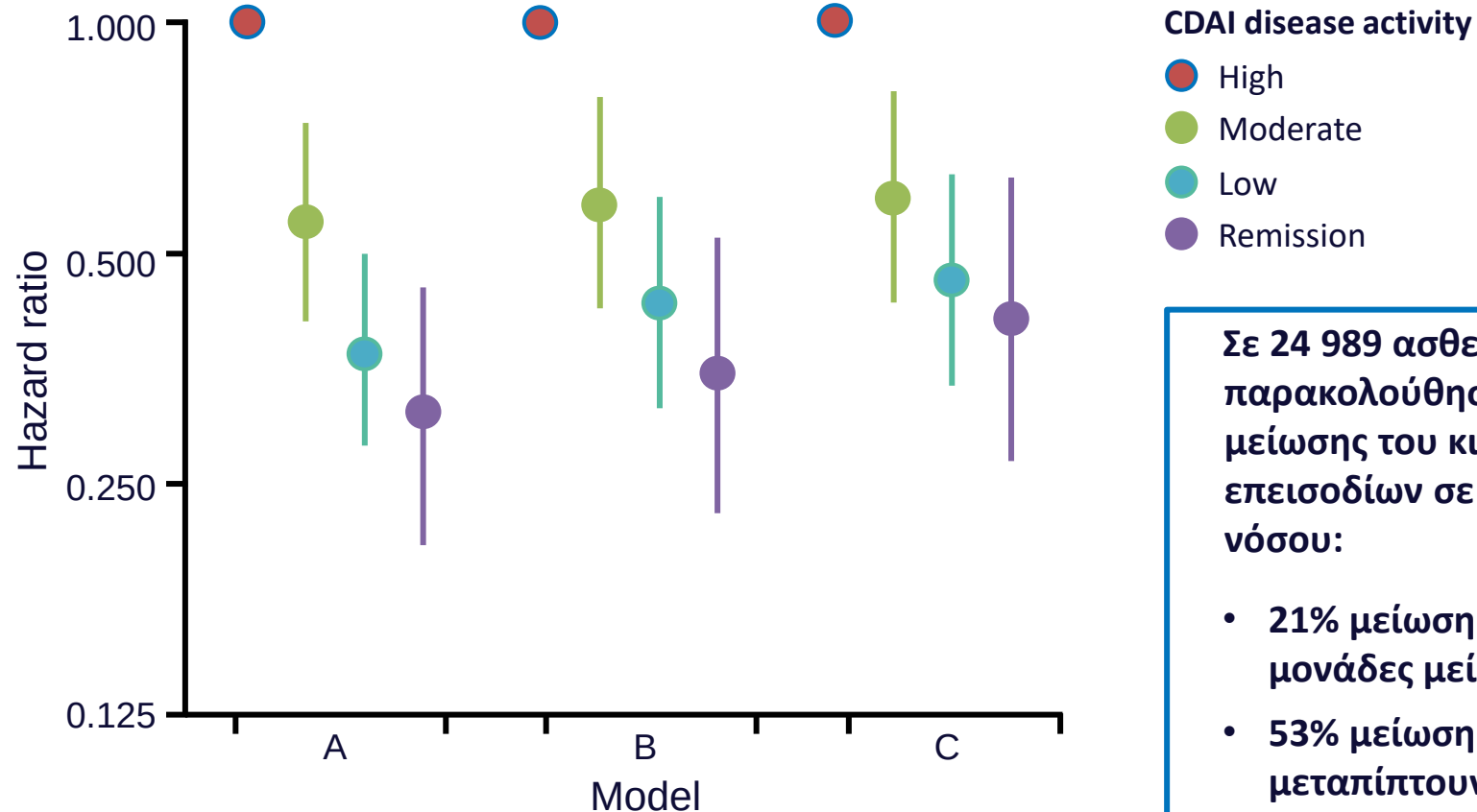
Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν κλινική ύφεση DAS28 έχουν μικρότερη διάρκεια πρωινής δυσκαμψίας έναντι ασθενών χωρίς ύφεση

Results from 5439 patients with RA from the QUEST-RA database (2005–2008)



Η μείωση διάρκειας της πρωινής δυσκαμψίας σχετίζεται με μείωση της δραστηριότητας της νόσου και την επίτευξη ύφεσης

Η επίτευξη ύφεσης στη ΡΑ μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο



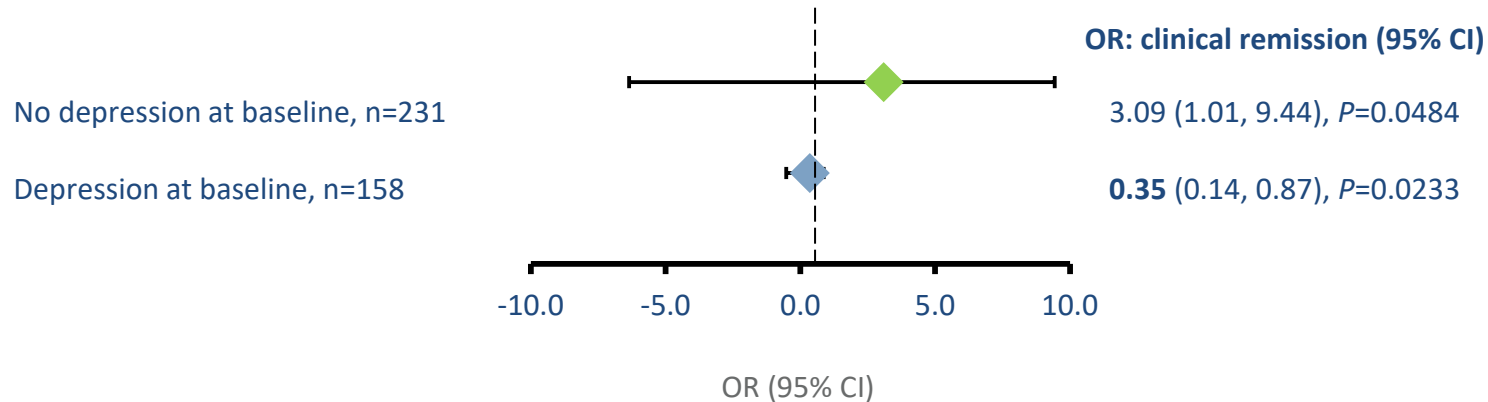
Σε 24 989 ασθενείς με ΡΑ (μέσος χρόνος παρακολούθησης 2.7 έτη) υπήρχε σημαντική τάση μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με βελτιωμένη ενεργότητα νόσου:

- 21% μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου για κάθε 10 μονάδες μείωσης του δείκτη CDAI
- 53% μείωση κινδύνου για ασθενείς που μεταπίπτουν από υψηλή σε χαμηλή ενεργότητα νόσου

Model A is adjusted for age and sex only. Model B is adjusted for age, sex, age*sex interaction, and cardiovascular risk factors (prior MI, presence of CAD, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, BMI [continuous], family history of MI, and aspirin use). Model C is adjusted for all variables in Model B plus RA disease duration and baseline use of NSAIDs or selective COX-2 inhibitors, corticosteroids, DMARDs, and biologic drugs
BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug;
MI, myocardial infarction; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug

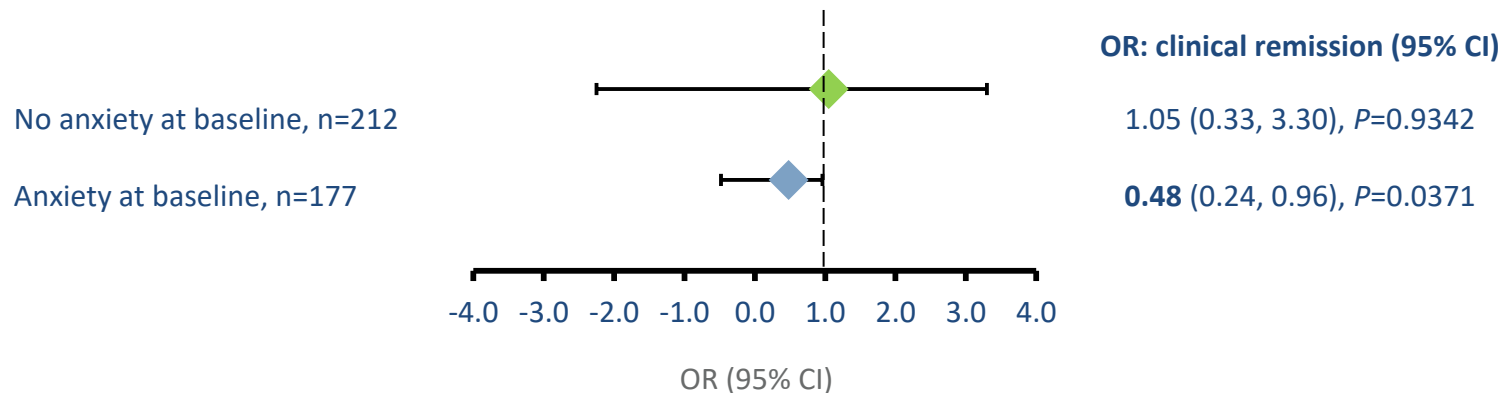
Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν DAS28 ύφεση είναι λιγότερο πιθανό να διατηρήσουν συμπτώματα κατάθλιψης ή άγχους

Impact of remission on change in depression status at Week 104



Από τους ασθενείς με κατάθλιψη στην έναρξη, εκείνοι που πέτυχαν κλινική ύφεση ήταν λιγότερο πιθανό να παραμείνουν σε κατάθλιψη την Εβδομάδα 104, σε σύγκριση με εκείνους που δεν πέτυχαν κλινική ύφεση

Impact of remission on change in anxiety status at Week 104



Οι ασθενείς με άγχος κατά την έναρξη είχαν 52% χαμηλότερες πιθανότητες να συνεχίσουν με άγχος την Εβδομάδα 104 εάν πέτυχαν κλινική ύφεση

Οι ασθενείς σε ύφεση έχουν λιγότερες επισκέψεις στο νοσοκομείο

Resource	Remission ^a cohort (n=125)		Non-remission cohort (n=210)		Visit ratio (95% CI)
	%	Mean (95% CI)	%	Mean (95% CI)	
Overall					
Inpatient ^b visits	13.6	0.23 (0.13, 0.40)	26.2	0.63 (0.45, 0.89)	0.36 (0.19, 0.70)
ED visits	22.4	0.36 (0.25, 0.53)	39.5	0.77 (0.61, 0.98)	0.47 (0.30, 0.74)
Outpatient ^c visits	100.0	20.73 (18.19, 23.60)	99.1	28.46 (25.80, 31.40)	0.73 (0.62, 0.86)
RA related					
Inpatient ^b visits	10.4	0.15 (0.09, 0.26)	16.7	0.22 (0.15, 0.31)	0.67 (0.35, 1.30)
ED visits	4.0	0.04 (0.01, 0.11)	8.6	0.13 (0.08, 0.21)	0.31 (0.10, 0.95)
Outpatient ^c visits	90.4	5.37 (4.46, 6.46)	85.2	7.41 (6.46, 8.51)	0.72 (0.58, 0.91)

Η χρήση πόρων για όλους τους λόγους (μέσος αριθμός επισκέψεων) και η χρήση πόρων που σχετίζονται με RA (μέσος αριθμός επισκέψεων) ήταν μικρότερη στην ομάδα ύφεσης έναντι μη ύφεσης

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

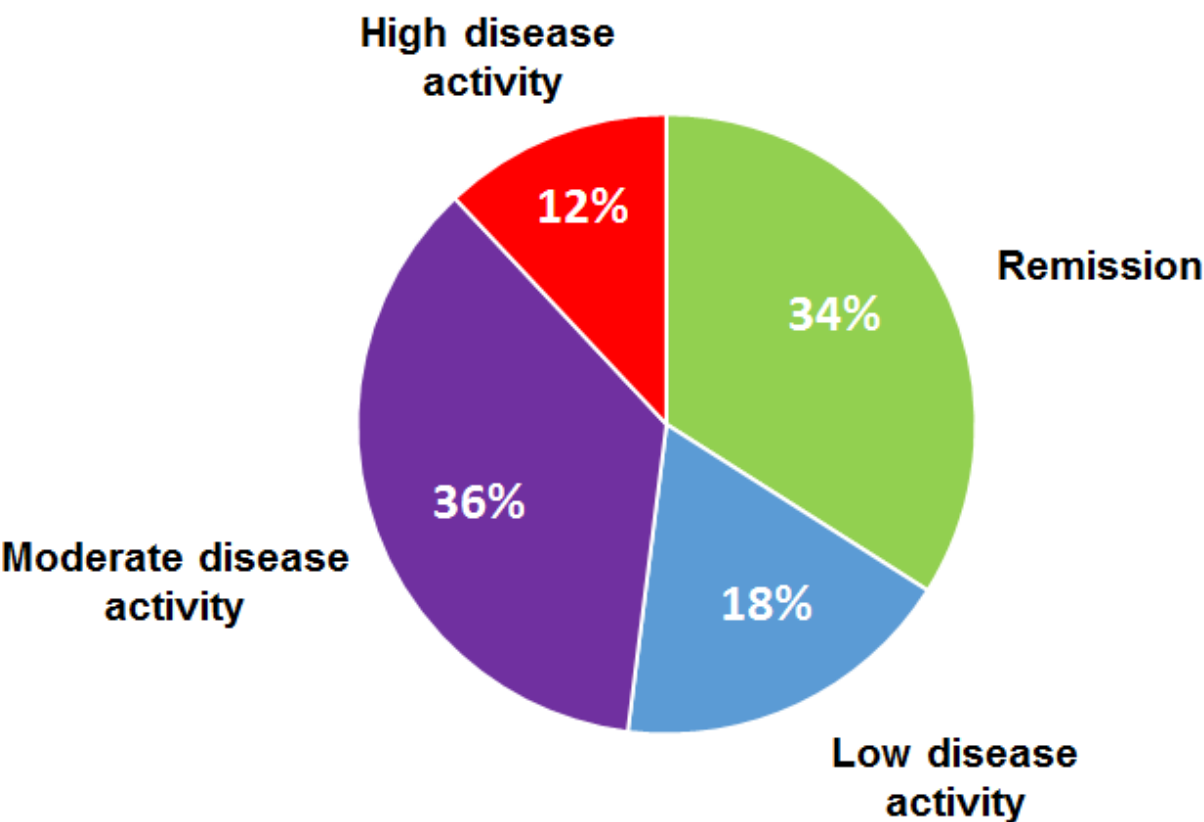
Με τις σύγχρονες προσεγγίσεις: cDMARDs & bDMARDs ...

- Τα αποτελέσματα της νόσου βελτιώθηκαν
- Υπολειπόμενη ή προοδευτική και μακροχρόνια βλάβη των αρθρώσεων και η αναπηρία
- Οι προσδοκίες θεραπείας δεν καλύπτονται επαρκώς

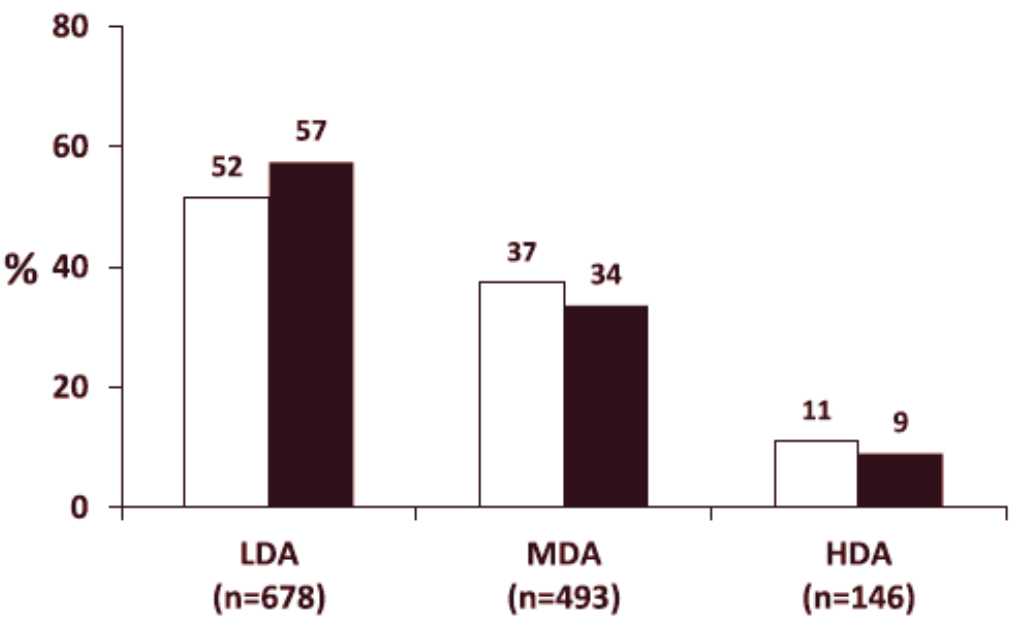


Σημαντικό ποσοστό ασθενών με εγκατεστημένη νόσο (~ 40%) δεν επιτυγχάνει χαμηλή ενεργότητα/ύφεση

Disease activity at the First evaluation of the whole RA cohort



Disease activity at the First and Second evaluation of the whole RA cohort (n = 1317)



522. Unmet needs in the treatment of Rheumatoid Arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center.

Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



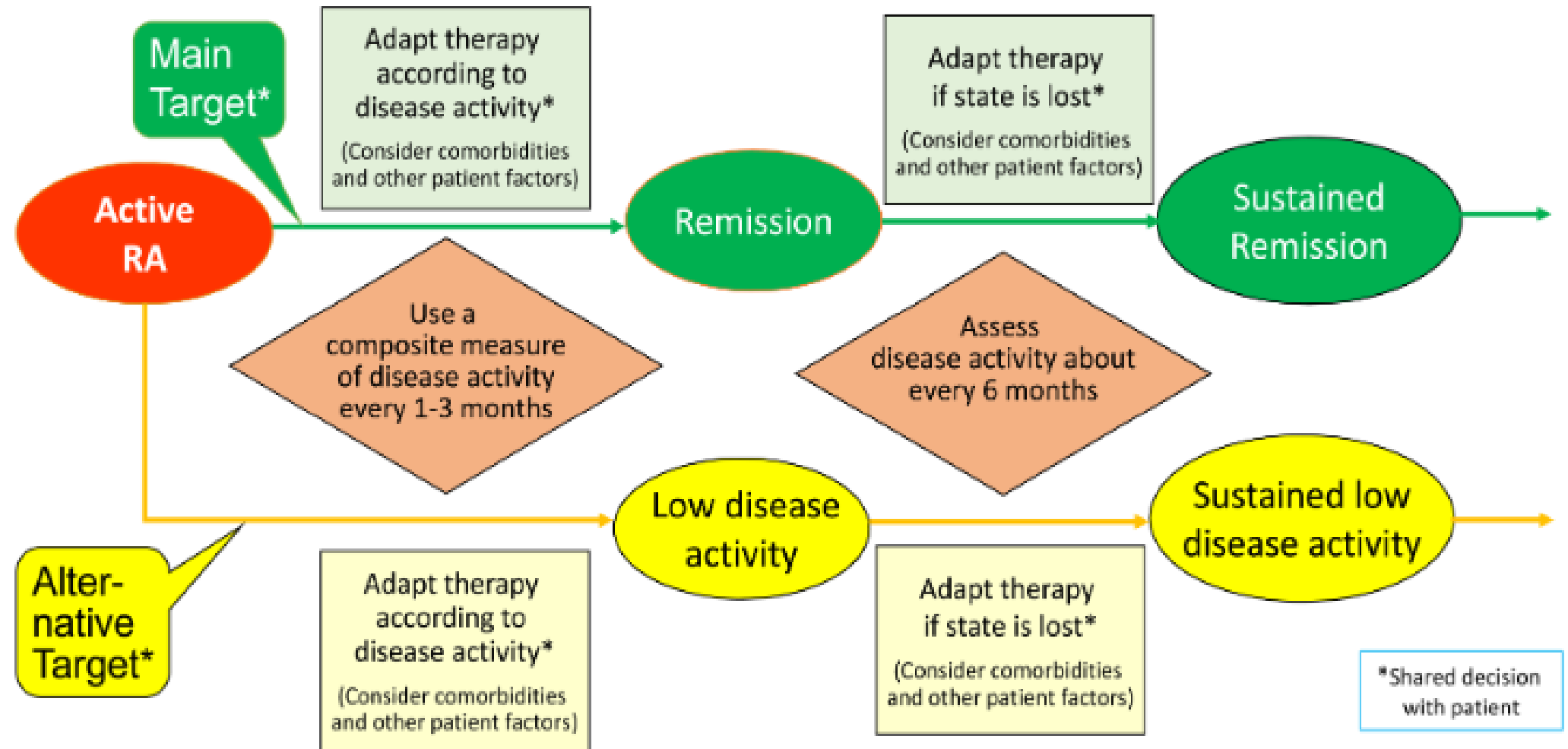
Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center

Evripidis Kaltsonoudis, Eleftherios Pelechas, Paraskevi V. Voulgari, Alexandros A. Drosos*

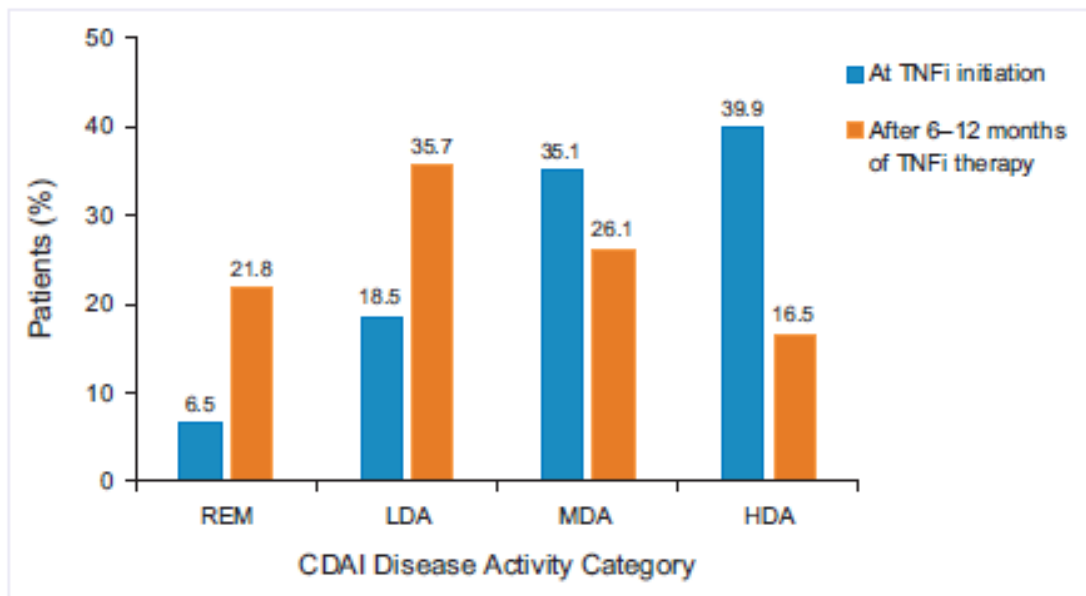
Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Stavrou Niarchou Blv 45500, Ioannina, Greece

Conclusions: Using the current recommendations for RA therapy we successfully treated the majority of our patients. However, we found that the size of gap and the unmet needs for treatment is about 20%.

Τ2Τ θεραπεία στην ΡΑ



Είναι αρκετή η χαμηλή ενεργότητα ως θεραπευτικός στόχος;



CDAI, Clinical Disease Activity Index; HDA, high disease activity; LDA, low disease activity; MDA, moderate disease activity; REM, remission; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.

Parameter at 6-12-month follow-up visit, mean (SD)	CDAI disease activity category at 6-12 months			
	REM (n = 563)	LDA (n = 923)	MDA (n = 674)	HDA (n = 426)
CDAI	1.2 (0.8)	6.2 (2.1)	15.4 (3.4)	32.7 (9.2)
Tender joint count (28)	0.1 (0.3)	1.0 (1.3)	4.3 (3.3)	13.4 (7.0)
Swollen joint count (28)	0.1 (0.3)	1.1 (1.6)	4.0 (3.6)	9.1 (5.9)
C-reactive protein (mg/L)	6.4 (22.7)	7.0 (10.6)	11.1 (19.9)	12.6 (22.1)
Modified health assessment questionnaire	0.1 (0.2)	0.3 (0.4)	0.5 (0.5)	0.8 (0.5)
Patient global assessment	6.6 (6.8)	28.6 (20.9)	43.7 (25.7)	58.0 (22.7)
Physician global assessment	3.6 (4.3)	12.1 (10.4)	27.4 (15.9)	44.9 (19.8)
Patient pain assessment	8.7 (11.0)	30.3 (23.5)	46.1 (27.0)	59.9 (24.4)
Patient fatigue assessment	15.7 (19.2)	34.5 (26.6)	48.3 (28.0)	59.4 (27.5)
Morning stiffness (min)	16.5 (36.5)	55.4 (146.3)	96.9 (197.5)	143.6 (260.0)

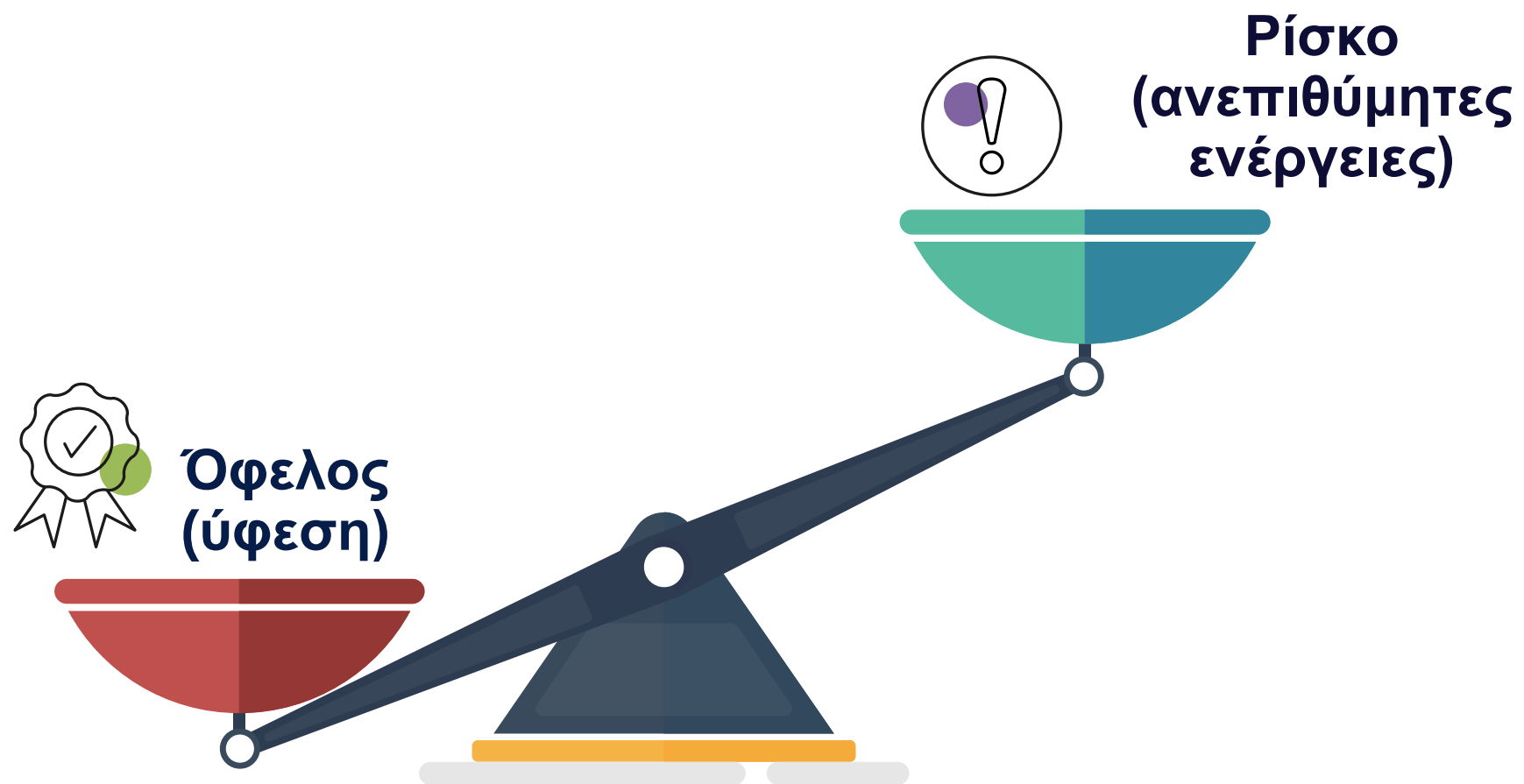
CDAI, Clinical Disease Activity Index; HDA, high disease activity; LDA, low disease activity; MDA, moderate disease activity; PRO, patient-reported outcome; RA, rheumatoid arthritis; REM, remission; SD, standard deviation.

Τι χρειαζόμαστε?

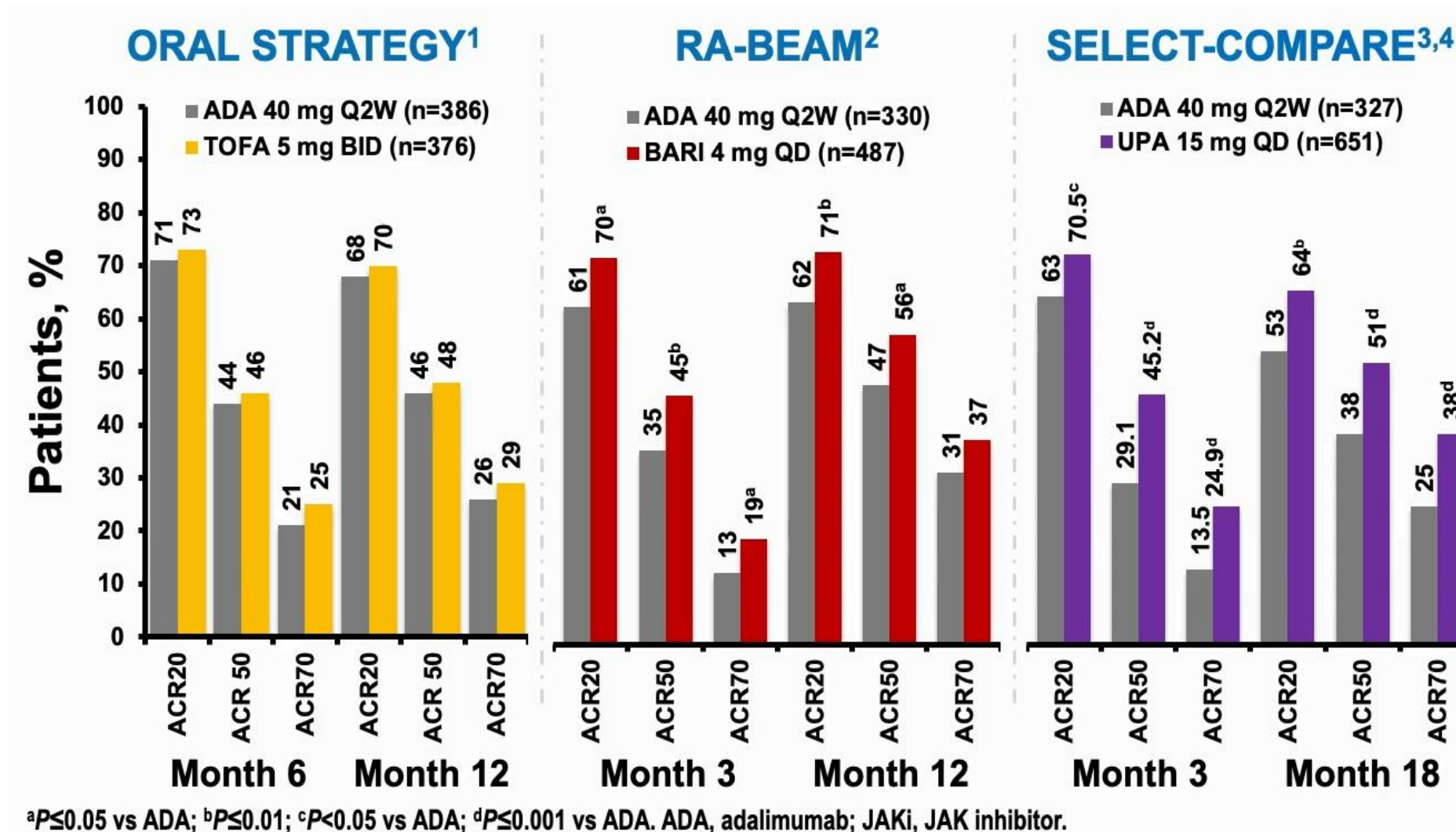
- ❖ Έγκαιρη αναγνώριση της νόσου
- ❖ Άμεση θεραπευτική παρέμβαση (T2T, ‘Window of Opportunity’)
- ❖ Αντιμετώπιση τυχόν συννοσηροτήτων
- ❖ Αποτελεσματικότητα θεραπείας
- ❖ Ασφάλεια θεραπείας
- ❖ Θεραπεία βάσει πιθανοτήτων

Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην καλύτερη φροντίδα

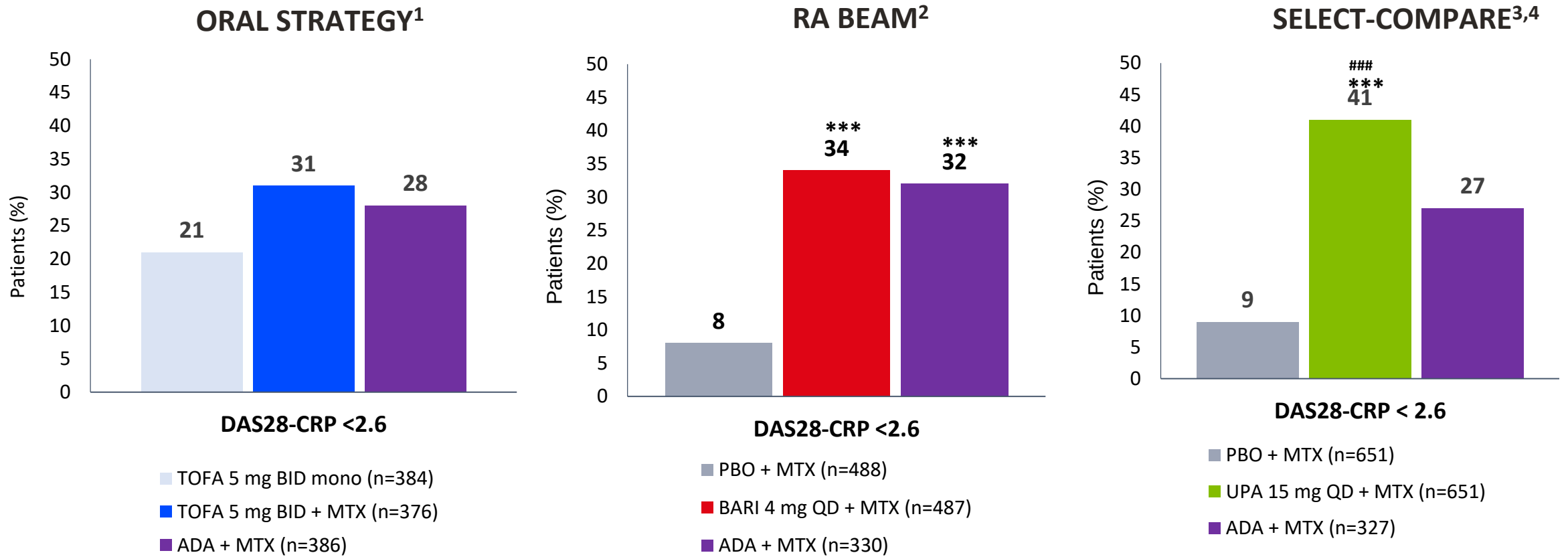




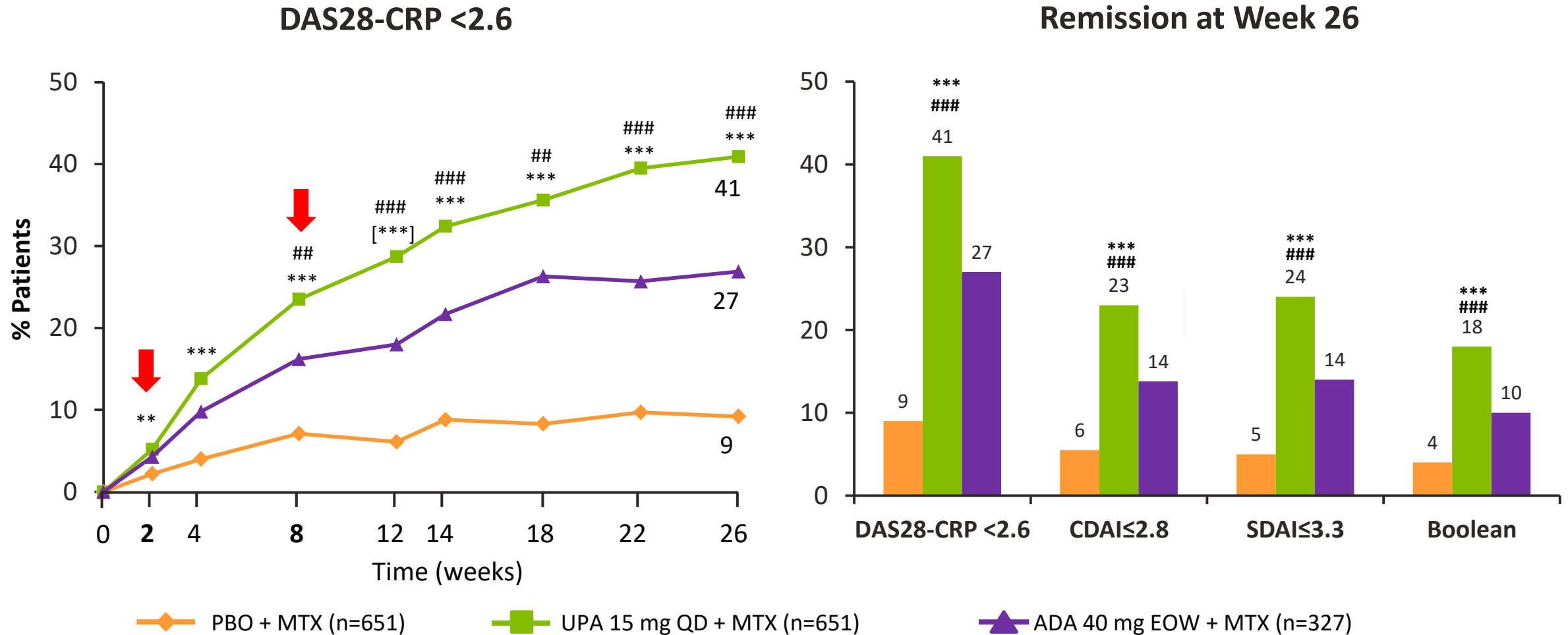
Οι JAK αναστολείς παρουσιάζουν παρόμοια ή καλύτερη ανταπόκριση κατά ACR σε σύγκριση με το adalimumab (MTX-IR)



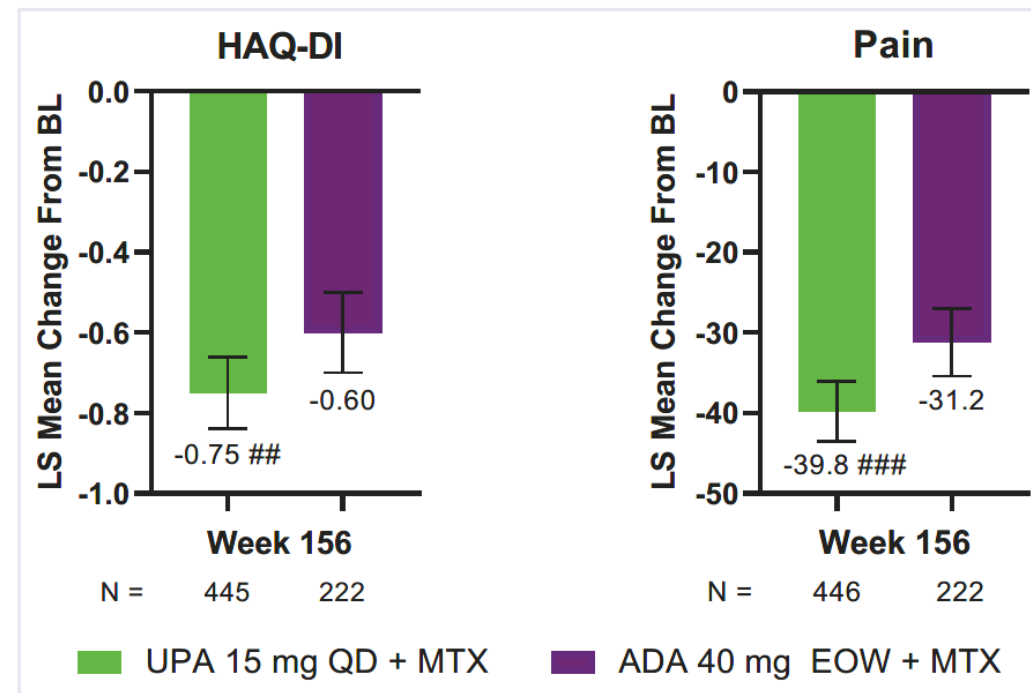
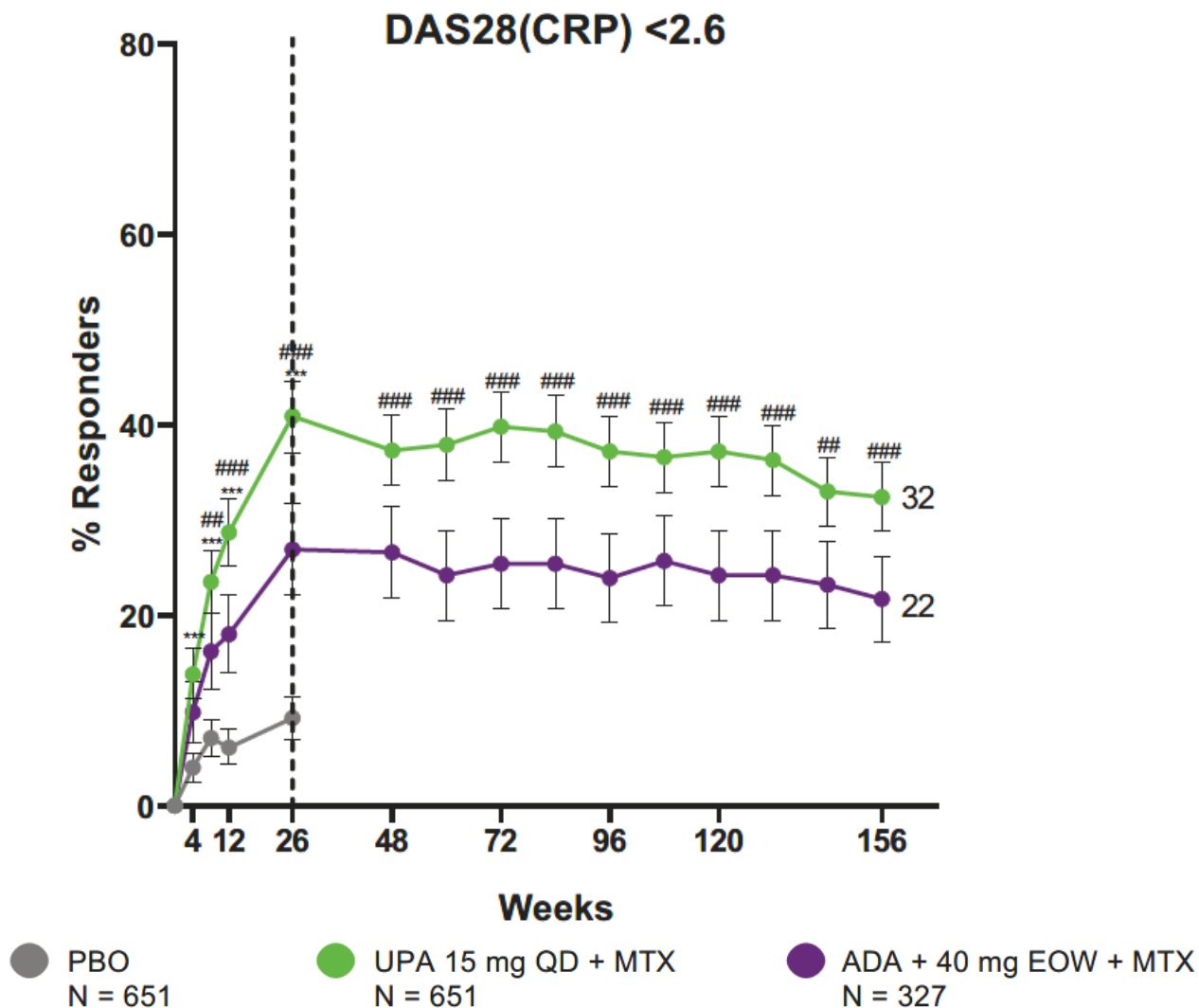
Το Upadacitinib είναι η πρώτη στοχευμένη θεραπεία με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ύφεσης έναντι του adalimumab



Το Uradacitinib απέδειξε σταθερά υψηλότερα ποσοστά ύφεσης έναντι του adalimumab από την εβδομάδα 8

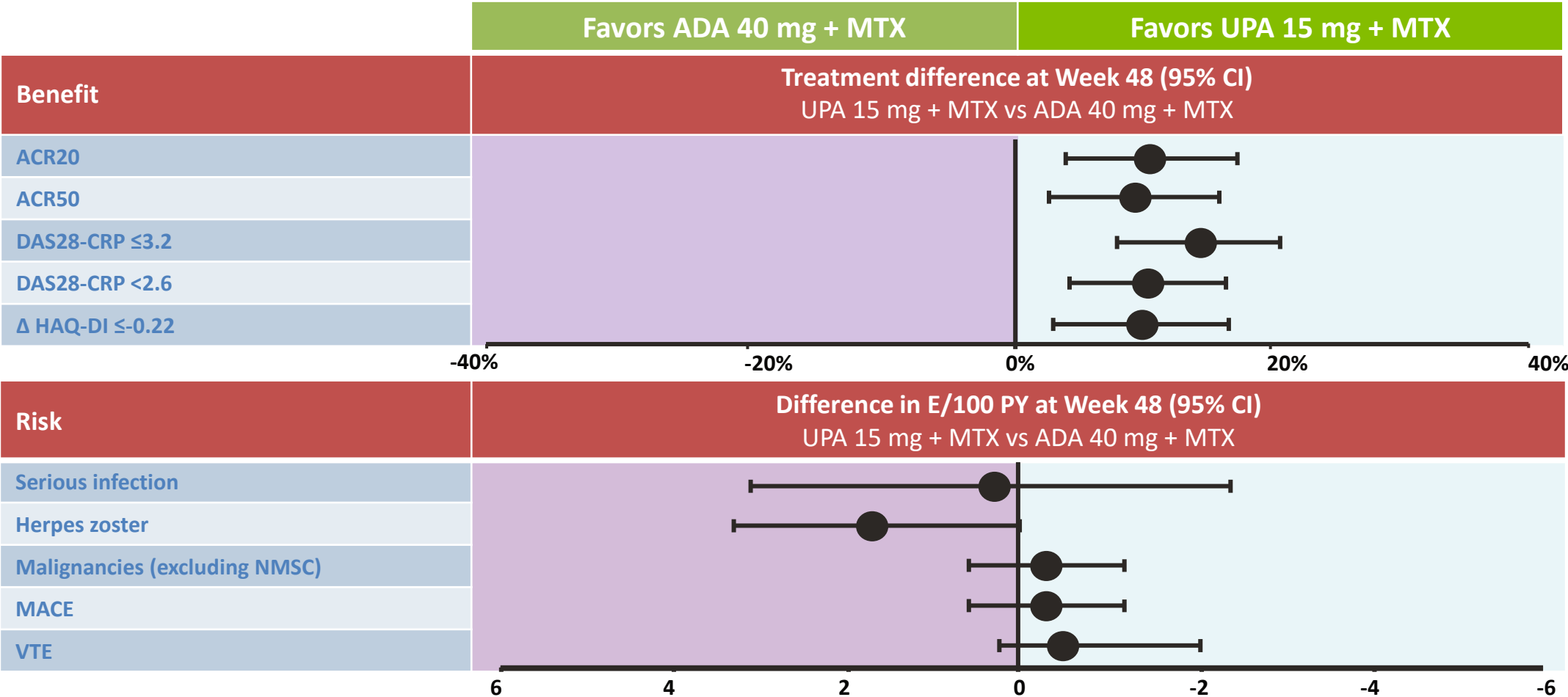


Το Upadacitinib διατηρεί σταθερά υψηλότερα ποσοστά ύφεσης έναντι του adalimumab και βελτίωσης του πόνου και της λειτουργικής ικανότητας έως τα 3 χρόνια



Nominal $^{**}P < .01$, $^{***}P < .001$ for UPA + MTX vs ADA + MTX. Treatment groups are by initial randomization. Observations after rescue were replaced with the last observation prior to rescue, and analysis was based on ANCOVA model with treatment and prior biologic-DMARD use as fixed factors and BL value as covariate. HAQ-DI is rated on a 0–3 scale; patient's assessment of pain is scored on a 0–100 mm scale. ADA, adalimumab; bDMARD, biological disease modifying anti-rheumatic drug; BL, baseline; CI, confidence interval; EOW, every other week; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LOCF, last observation carried forward; MTX, methotrexate; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

SELECT-COMPARE: Upadacitinib vs adalimumab (εβδομάδα 48)



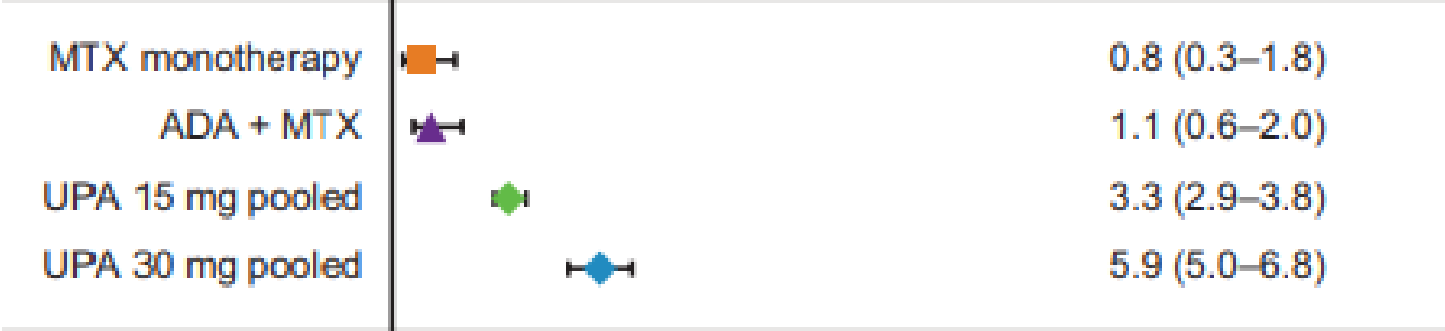
Integrated analysis of the benefits and risks of UPA 15 mg QD + MTX compared with ADA 40 mg EOW + MTX in MTX-IR patients. Long term efficacy and safety are measured at/through to Week 48. Long term efficacy and safety are based on any UPA 15 mg QD and ADA 40 mg EOW patient populations. In the benefit analysis, a positive value indicates more favorable efficacy with UPA 15 mg than with ADA. In the risk analysis, a negative value indicates more favorable safety with UPA 15 mg than with ADA. CI, confidence interval; E/100 PY, event per 100 patient-years; EOW, every other week; NMSC, non-melanoma skin cancer; QD, once daily

Το Uradacitinib παρουσίασε παρόμοια ποσοστά σοβαρών λοιμώξεων με το adalimumab με εξαίρεση τον έρπητα ζωστήρα, μετά από 4,5 έτη θεραπείας

Σοβαρές λοιμώξεις



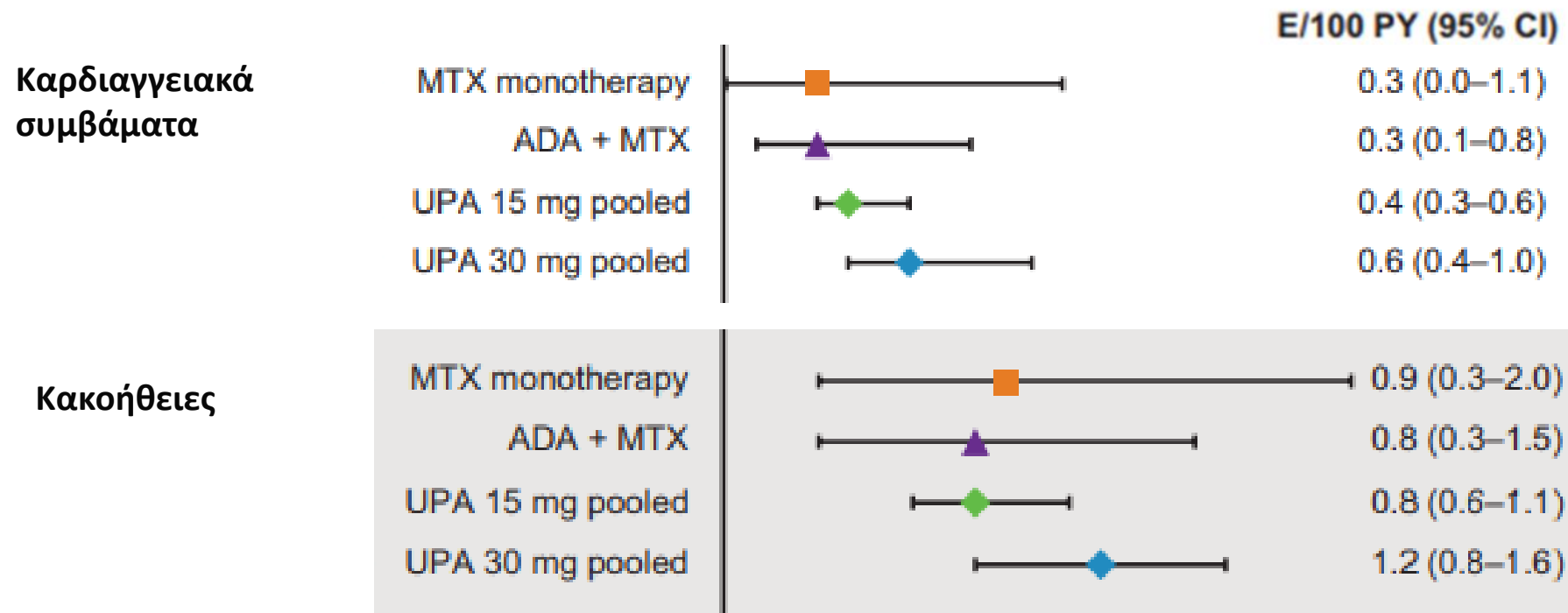
Έρπης ζωστήρ



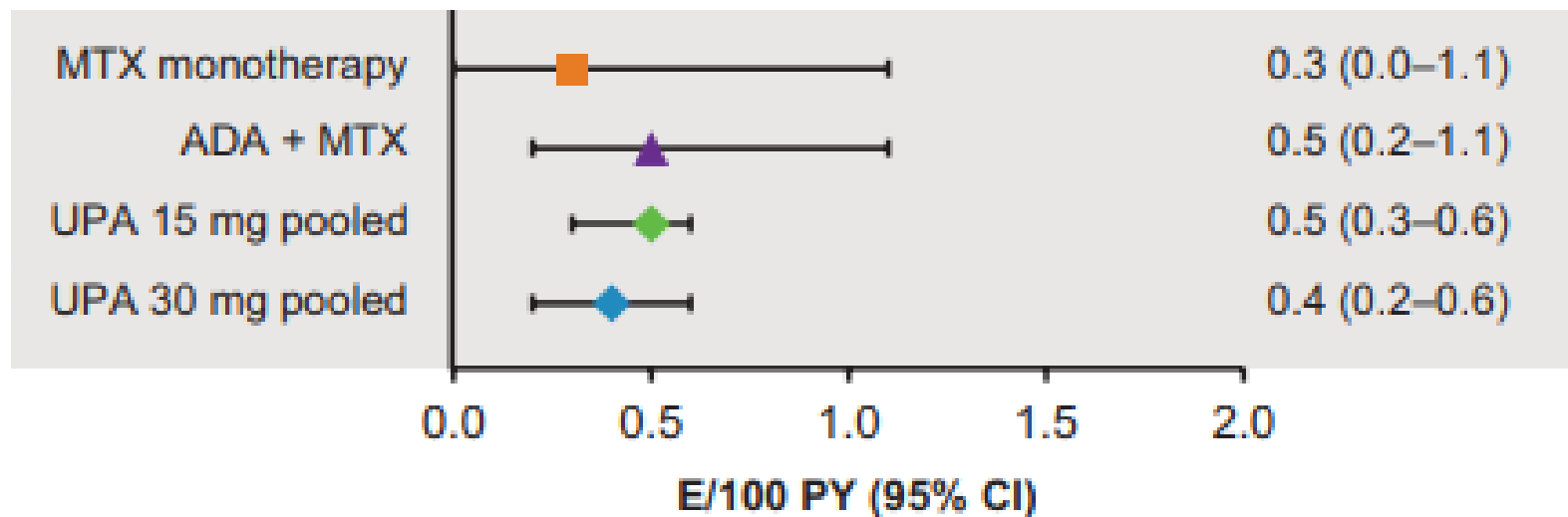
Επίπτωση λοιμώξεων στη PA ~1.5-7 Events / 100 PYs²

1. Cohen S, et al. EULAR 2021; [Poster: POS0220]
2. Thomas K, et al.,Springer; 2018. 445-464.

Το Uradacitinib παρουσίασε παρόμοια ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων και κακοηθειών με το adalimumab και τη μεθοτρεξάτη μετά από 4,5 έτη θεραπείας



Το Uradacitinib παρουσίασε παρόμοια ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων με το adalimumab και τη μεθοτρεξάτη μετά από 4,5 έτη θεραπείας



Συμπεράσματα

- ❖ Η RA έχει σημαντικό αντίκτυπο στην υγεία
- ❖ Η παθογένεια της νόσου, μπορεί να εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου, και να γίνει λιγότερο αναστρέψιμη, και ανθεκτική στη θεραπεία
- ❖ Το Uradacitinib παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και παρόμοια ασφάλεια με το Adalimumab
- ❖ Η έγκαιρη επίτευξη ύφεσης στην κλινική πράξη γίνεται περισσότερο εφικτή



Ευχαριστώ