



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ
(ΕΠΕΜΥ)

ΘΒΙΝΟΠΩΡΙΝΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ 2016

Διαδραστικά σεμινάρια επικαιροποίησης των γνώσεων
για την αντιμετώπιση των φλεγμονωδών δερματικών,
ρευματικών και γαστρεντερολογικών νοσημάτων

► Καρπενήσι

25-27 Νοεμβρίου 2016



ΠΡΩΤΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

**Ακάλυπτες θεραπευτικές
ανάγκες στη Ρευματοειδή
Αρθρίτιδα;**

**Συντονιστής: Τρόντζας Παναγιώτης
Ρευματολόγος, Πρόεδρος ΕΠΕΜΥ και ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ**

1:30 – 13:30 ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ (Ρευματοειδής Αρθρίτιδα)

I. Εισαγωγή

II. Παρουσιάσεις:

- Δεδομένα από κλινικές μελέτες, *Παναγιώτα Τσατσάνη*
- Δεδομένα από ευρωπαϊκά registries, *Νικόλαος Κούγκας*
- Γενική επισκόπηση της βιβλιογραφίας, *Σπύρος Νίκας*
- Κλινική εμπειρία, *όλοι οι συμμετέχοντες*

III. Διάλειμμα καφέ

IV. Διάλεξη

«Ανοσολογικοί μηχανισμοί στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα: Η σημασία της ενδοκυτταρικής μετάδοσης σήματος»

Χαράλαμπος Παπαγόρας, Ρευματολόγος, Αλεξανδρούπολη

Συζήτηση

Η θεραπευτική της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στον 20^ο αιώνα

Picasso: Renoir



- 1898 ασπιρίνη
- 1948 κορτιζόνη
- 1956 παρακεταμόλη
- 1960 φαινυλοβουταζόνη

❑ **SAARDs:** gold, D-penicillamine, azathioprine, antimalarial, sulphasalazine, methotrexate

❑ **DMARDs:** hydroxychloroquine, sulphasalazine, methotrexate, cyclosporin, leflunomide

Τελικό αποτέλεσμα

- 50% των ασθενών με ΡΑ παρουσιάζουν ανικανότητα μετά 10 έτη

Fries et al. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-22.

- Η θνητότητα είναι αυξημένη (RR: 1,27)
ιδιαίτερα τα πρώτα 7 έτη

Young et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:350-7.

Σημαντική θεραπευτική αξία των στοχευμένων θεραπειών εναντίον κυτταροκινών

- Μεγάλη και ταχεία μείωση των συμπτωμάτων
- Αναστολή ή ελάττωση του ρυθμού της ακτινολογικής εξέλιξης
- Παρεμπόδιση της ανάπτυξης λειτουργικής ανικανότητας

**Η προσθήκη
αντι-TNF παράγοντα
«κάνει τη διαφορά»
στη θεραπεία
της πρώιμης και σοβαρής RA,
ιδιαίτερα όταν εισάγεται
νωρίς στη θεραπευτική
στρατηγική.**

- Δραστικά σε όσους αποτυγχάνουν με τα συμβατικά DMARDs
- Καλύτερη αποτελεσματικότητα συνδυαζόμενα με τα DMARDs
- Καλύτερη αποτελεσματικότητα σε πρώιμη νόσο

Το πρόβλημα

ΣΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (RCTs) ΤΩΝ ΑΝΤΙ-TNF ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Ποσοστά ACR 20 responders

✓ 50-79% **Adalimumab**

Περίπου
ο 1 στους 3 ασθενείς
δεν ανταποκρίθηκε
στη θεραπεία

✓ 45-66% **Adalimumab**

Best study, group 4 (120 ασθενείς):

Πρώιμη αρχική επιθετική θεραπεία με Infliximab + MTX

✓ **25,0%** πλήρως αναποτελεσματική

✓ **10,8%** ανεπαρκές αποτέλεσμα
(αύξηση δόσης *INF*)

✓ **8,3%** έξαρση μετά τη διακοπή του *INF*
(επανεναρξη *INF* σε 3,7 μήνες)

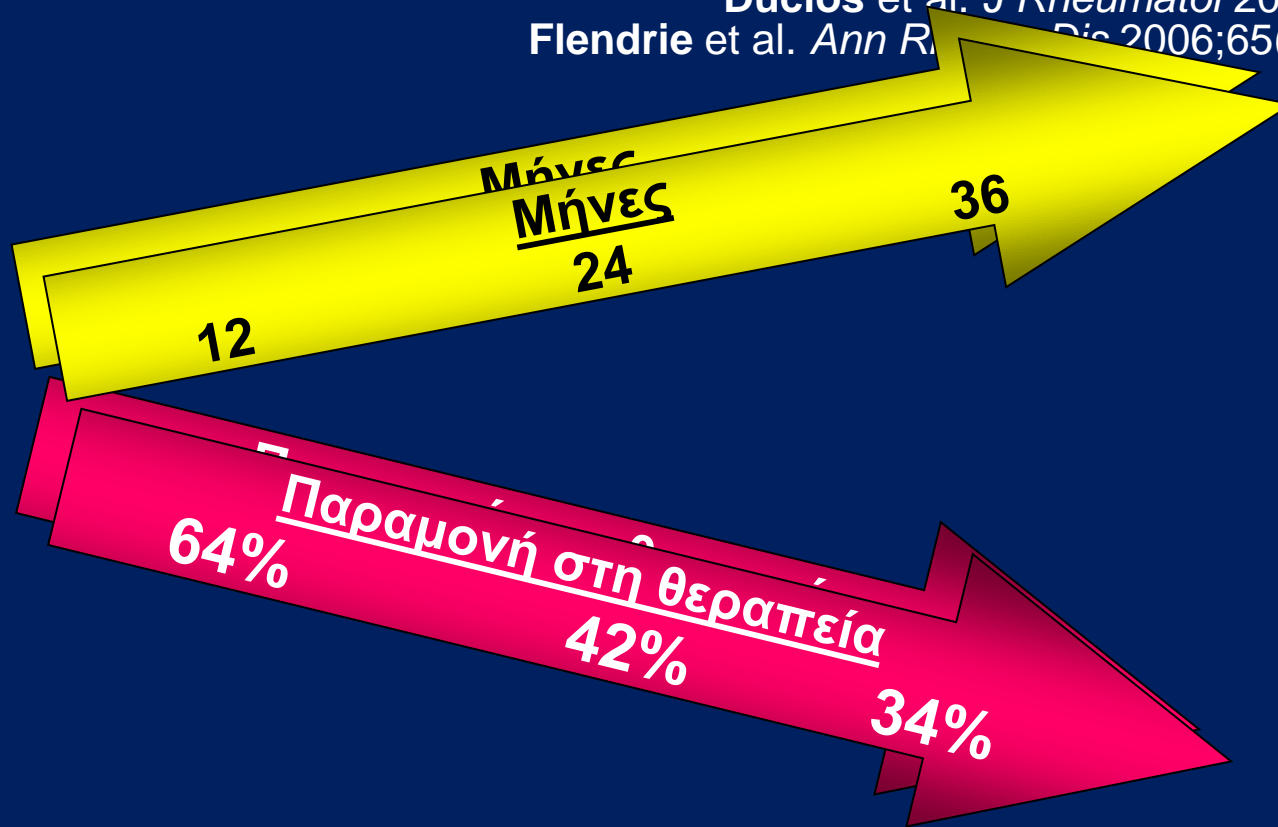
✓ **56,0%** ύφεση μέχρι τα 2 έτη
(διακοπή του *INF* σε median 9,9 μήνες, συνέχιση με *MTX*)

Ποσοστά ασθενών που συνεχίζουν θεραπεία με τον ίδιο αντι-TNF παράγοντα μετά 1, 2 ή 3 χρόνια

Α. Γαλλία, 1 κέντρο, 770 ασθενείς με RA (57,1%) ή SpA (7 έτη)
Β. Ολλανδία, 2 κέντρα, 501 ασθενείς με RA (6,5 έτη)

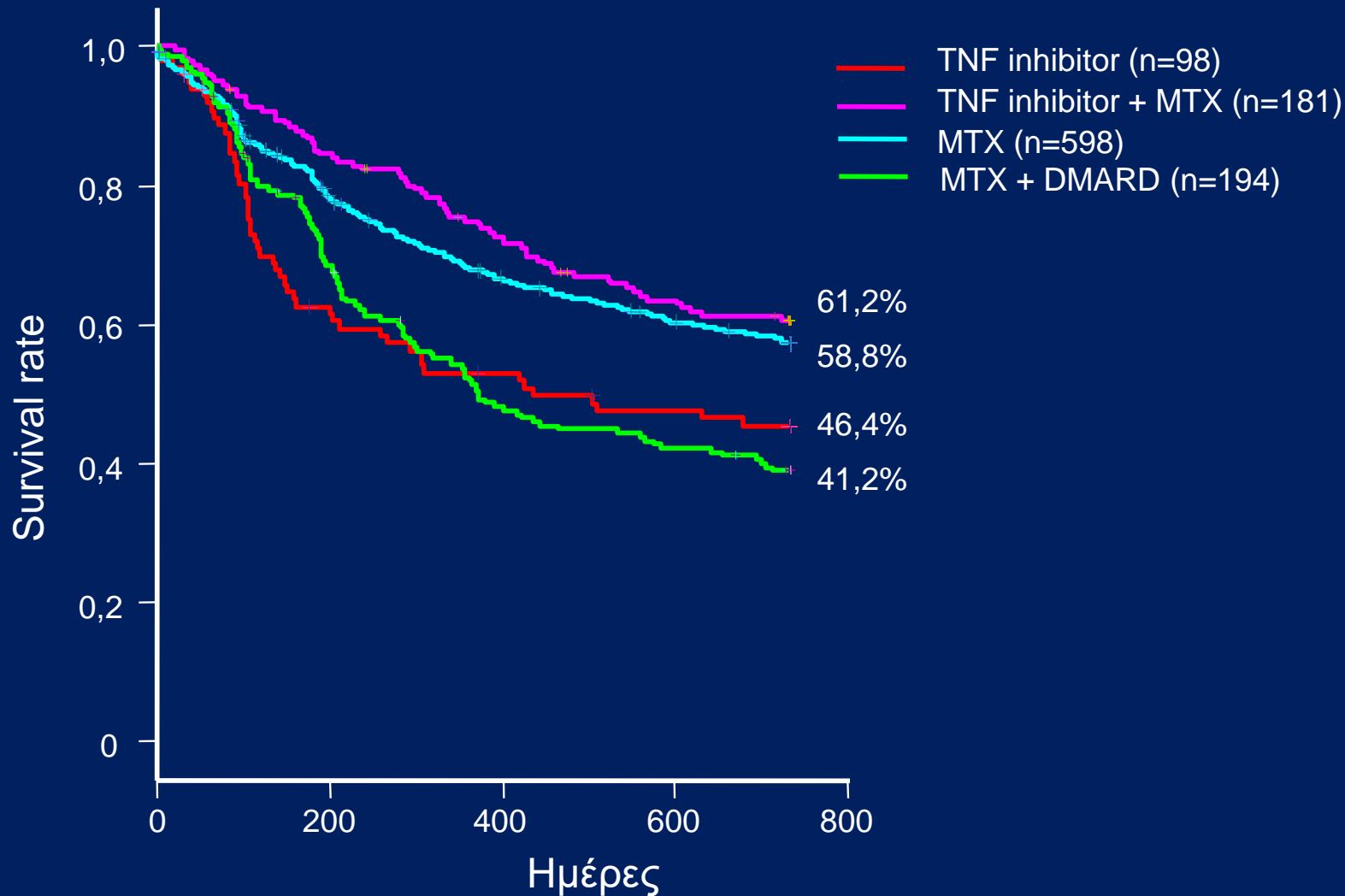
Duclos et al. *J Rheumatol* 2006;33:2433-8.

Flendrie et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. II):191.



Γ. Νορβηγικό Registry (NOR-DMARD), 1054 ασθενείς με ΡΑ (έτη)

Heiberg et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):327.



Ποσοστά διακοπής του 1^{ου} βιολογικού παράγοντα στη PA (databases)

	INF	ETN	ADL	ANK
Geborek 2002 <i>Σουηδία, 20 μήνες</i>	25%	21%	-	-
Flendrie 2003 <i>Ολλανδία, 12 μήνες</i>	33%	26%	27%	-
Zink 2005 <i>Γερμανία, 12 μήνες</i>	35%	31%	-	41%
den Broeder 2006 <i>Ολλανδία, 12 μήνες</i>	-	-	-	68%
Hyrich 2007 <i>Βρετανία, 15 μήνες (mean)</i>	42%	29%	30%	-

Στη RA εγκαταλείπουν τον 1^ο βιολογικό παράγοντα:

1 στους 3 ασθενείς μέσα στον 1^ο χρόνο

Οι μισοί ασθενείς μέσα σε 2 χρόνια

2 στους 3 ασθενείς μέσα σε 3 χρόνια

Αιτίες διακοπής βιολογικού παράγοντα:

- Αναποτελεσματικότητα (πρωτογενώς)
primary nonresponse
- Απώλεια δραστηριότητας (δευτερογενώς)
secondary nonresponse
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Κόστος
- Άλλα

Επίπεδα ανταπόκρισης στη θεραπεία

Ελβετικό Registry:

- 1198 ασθενείς σε Infliximab, Etanercept, Adalimumab

Finckh et al. *Ann Rheum Dis* 2006;65:746-52.

Good or Moderate EULAR response σε 1 έτος :

Infliximab: 53%, Etanercept: 66%, Adalimumab: 47%

Βρετανικό Registry:

- 1453 ασθενείς σε Infliximab, και 1258 Etanercept

Hyrich et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:1786-94.

Good EULAR response σε 6 μήνες:

Infliximab: 15% μονοθεραπεία, 17% με MTH, 14% με άλλα DMARDs

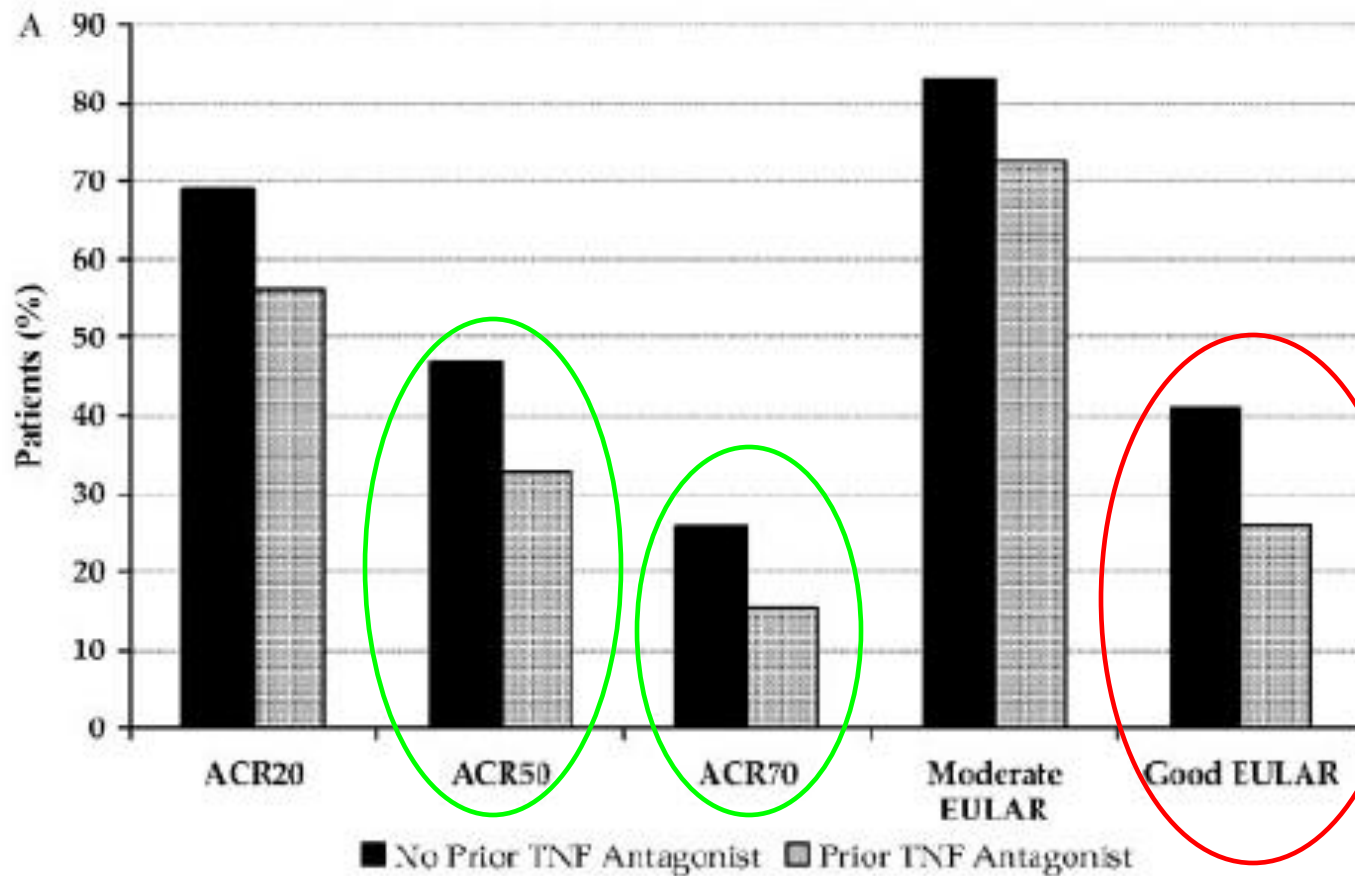
Etanercept: 12% μονοθεραπεία, 25% με MTH, 20% με άλλα DMARDs

Ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία σε 3 μήνες

ReAct study (Adalimumab):

- 899 ασθενείς ναίνε ή με προηγούμενη αντι-TNF α θεραπεία

Bombardieri et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1191-9.



Ποσοστά ασθενών σε ύφεση (EULAR remission) μετά 6 μήνες αντι-TNF θεραπεία

Βρετανικό Registry:

- 2711 ασθενείς σε Infliximab, Etanercept

Hyrich et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:1786-94.

5% - 12%

Ιταλία (Gisea study):

- 1257 ασθενείς σε Infliximab, Etanercept, Adalimumab

Mancarella et al. *J Rheumatol* 2007;34:1670-3.

12%

Οι λύσεις

1. Switching

ΤΟΥΣ ΑΝΤΙ TNF- α ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ;

1. Prospective cohort από το Βρετανικό Registry, (6-61 μήνες έως το 2005)

**6739 ασθενείς άρχισαν κάποιον αντι-TNF παράγοντα
(45% Infliximab, 42% Etanercept, 13% Adalimumab)**

35% διέκοψε τη θεραπεία

με τον 1^ο αντι-TNF παράγοντα:

- 12% αναποτελεσματικότητα
- 15% ανεπιθύμητες

→ 60% έλαβε 2^ο αντι-TNF παράγοντα

→ 35% έλαβε 2^ο αντι-TNF παράγοντα



27% διέκοψε τη θεραπεία

και με τον 2^ο αντι-TNF παράγοντα:

- 13% λόγω αναποτελεσματικότητας
- 14% λόγω ανεπιθύμητων

2. Ισπανικό Registry BIOBADASER, (Feb 2000-Sept 2004)

4706 ασθενείς άρχισαν κάποιον αντι-TNF παράγοντα (68% με RA):
ποσοστό 23% διέκοψε λόγω αποτυχίας του φαρμάκου



Αιτία διακοπής:

- 46% ανεπιθύμητες
- 38% αναποτελεσματικότητα

Διακοπή στους ασθενείς με RA:

- 1^{ος} αντι-TNF α: 23%
- 2^{ος} αντι-TNF α: 37%

**Ο 1 στους 3 ασθενείς εγκαταλείπει
τον 2^ο στη σειρά αντι-TNF παράγοντα
και ακόμη περισσότεροι
τον 3^ο στη σειρά αντι-TNF παράγοντα**

Ακόμα

Από όσους ασθενείς παραμένουν
στο 2^ο ή 3^ο αντι-TNF παράγοντα
λιγότεροι από τους μισούς επιτυγχάνουν
καλή κλινική ανταπόκριση
και πολύ λιγότεροι ύφεση

2. Cycling

τις βιολογικές θεραπείες ;

Εναλλακτικές βιολογικές θεραπείες

– Σήμερα

- **Rituximab**
- **Abatacept**

– Σύντομα

- Tocilizumab (αντι IL-6 receptor)
- Cetrolizumab pegol (πεγκυλιωμένος αντι-TNF)
- Golimumab

– Στο μέλλον (πιθανά)

- αντι IL-15
- αντι-CD22, αντι-CD40-CD40L, αντι-CD2, αντι-CD11a

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Υπάρχει θεραπευτικό κενό ;

30% έως 50% των ασθενών

τελικά αποτυγχάνουν σε οποιαδήποτε

βιολογική θεραπεία

είτε λόγω έλλειψης ή ανεπαρκούς δράσης

ή απώλειας του αρχικού αποτελέσματος

είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών,

ακόμα και μετά αλλαγή

του βιολογικού παράγοντα.

3. Ανάγκη για νέα θεραπευτικά μονοπάτια ;

Διαχείριση ασθενών με Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα

Συντονιστές: Κυριακή Μποκῆ, *Ρευματολόγος, Αθήνα*

Δῆμος Πατρίκος, *Ρευματολόγος, Διεθνούς Κλινικής, Αθήνα*

Παρουσιάσεις:

- Συννοσηρότητες στην ΑΣ και την ΨΑ
Χριστίνα Τσαλαπάκη, *Ρευματολόγος, Αθήνα*
- Θεραπευτικές επιλογές στην ΑΣ και την ΨΑ: Που βρισκόμαστε;
Στέλλα Ντάλλη, *Ρευματολόγος, Θεσσαλονίκη*
- Συζήτηση

Παρουσίαση και διαδραστική συζήτηση περιστατικών

Άννα Κανδύλη, *Ρευματολόγος, Αθήνα*

Συμπεράσματα - Συζήτηση

- Ψωριασική Αρθρίτιδα
Κυριακή Μποκῆ, *Ρευματολόγος, Αθήνα*
- Αξονική Σπονδυλαρθρίτιδα
Δῆμος Πατρίκος, *Ρευματολόγος, Διεθνούς Κλινικής, Αθήνα*