

Πρώιμη έναρξη βιολογικής θεραπείας στις σπονδυλαρθρίτιδες

**Γιάννης Ελ. Πάκας
Ρευματολόγος**

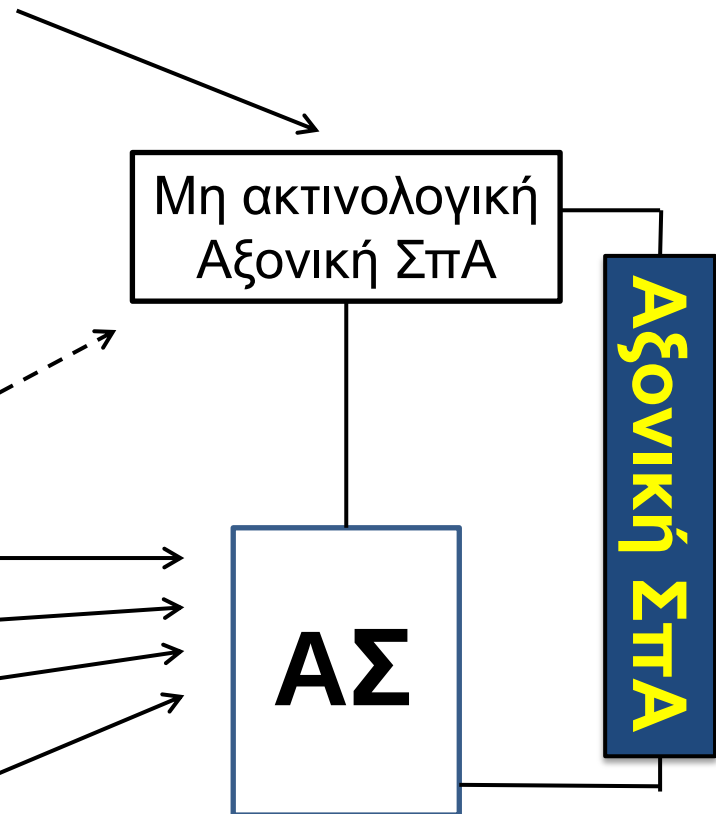
Σπονδυλαρθρίτιδες(ΣΠΑ)

Κύριες εκδηλώσεις

1. Αξονική προσβολή/φλεγμονή ΣΣ
2. Περιφερική αρθρίτιδα
3. Περιφερική ενθεσίτιδα
4. Προσβολή οργάνων

Υποομάδες ΣΠΑ

1. Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα(ΑΣ)
2. Αδιαφοροποίητη ΣΠΑ
3. Ψωριασική ΣΠΑ
4. Αντιδραστική ΣΠΑ
5. ΣΠΑ συσχετιζόμενη με χρόνια φλεγμ. νοσήματα του εντέρου



How early should psoriatic arthritis be treated with a TNF-blocker?

Leonard Harty and Douglas James Veale

- ❑ **Σαφείς οδηγίες για πρώιμη παρέμβαση με βιολογικούς παράγοντες:**
 - δεν υπάρχουν

- ❑ **Περιφερική αρθρίτιδα:**
 - επί αποτυχίας τουλάχιστον ενός DMARD για ≥ 3 μήνες
 - επί σοβαρής διαβρωτικής πολυαρθρίτιδας : εξαρχής

- ❑ **Αξονική προσβολή:**
 - προσέγγιση βασιζόμενη στα δεδομένα της ΑΣ

- ❑ **Σοβαρές εξωαρθρικές εκδηλώσεις(δακτυλίτιδα, ενθεσίτιδα, ραγοειδίτιδα):**
 - εξαρχής(εμπειρική θεραπεία)

Σπονδυλαρθρίτιδες- προβληματισμοί

- ☐ Έχουμε επιτύχει όσα θα θέλαμε από τη χρήση των anti-TNF παραγόντων στους ασθενείς με αΣΠΑ;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF παράγοντες περισσότερο δραστική στους ασθενείς με νόσο μικρότερης διάρκειας;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF στους ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα μη ακτινολογικά ορατή παρόμοια ή πιο δραστική σε σύγκριση με ασθενείς με ΑΣ;
- ☐ Είναι εφικτή η διακοπή των anti-TNF παραγόντων μετά από πρόωμη θεραπευτική παρέμβαση;
- ☐ Μπορεί η ακτινολογική επιδείνωση να αναχαιτιστεί ή να προληφθεί εάν παρέμβουμε νωρίτερα ;

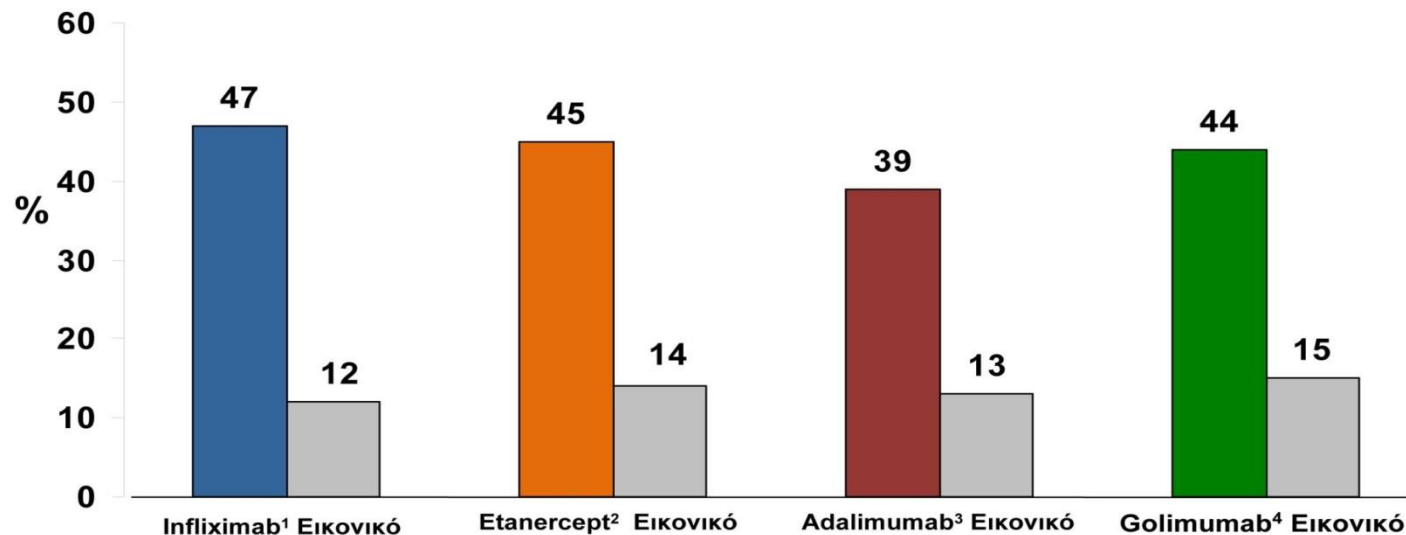
Σπονδυλαρθρίτιδες- προβληματισμοί

- ☒ Έχουμε επιτύχει όσα θα θέλαμε από τη χρήση των anti-TNF παραγόντων στους ασθενείς με ΣΠΑ;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF παράγοντες περισσότερο δραστική στους ασθενείς με νόσο μικρότερης διάρκειας;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF στους ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα μη ακτινολογικά ορατή παρόμοια ή πιο δραστική σε σύγκριση με ασθενείς με ΑΣ;
- ☐ Είναι εφικτή η διακοπή των anti-TNF παραγόντων μετά από πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση;
- ☐ Μπορεί η ακτινολογική επιδείνωση να αναχαιτιστεί ή να προληφθεί εάν παρέμβουμε νωρίτερα ;

Μελέτες βραχύχρονης παρατήρησης

Ανταπόκριση ASAS 40 μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με αντι-TNF σε ασθενείς με ΑΣ*

*Διαφορετικές μελέτες, όχι απ'ευθείας σύγκριση

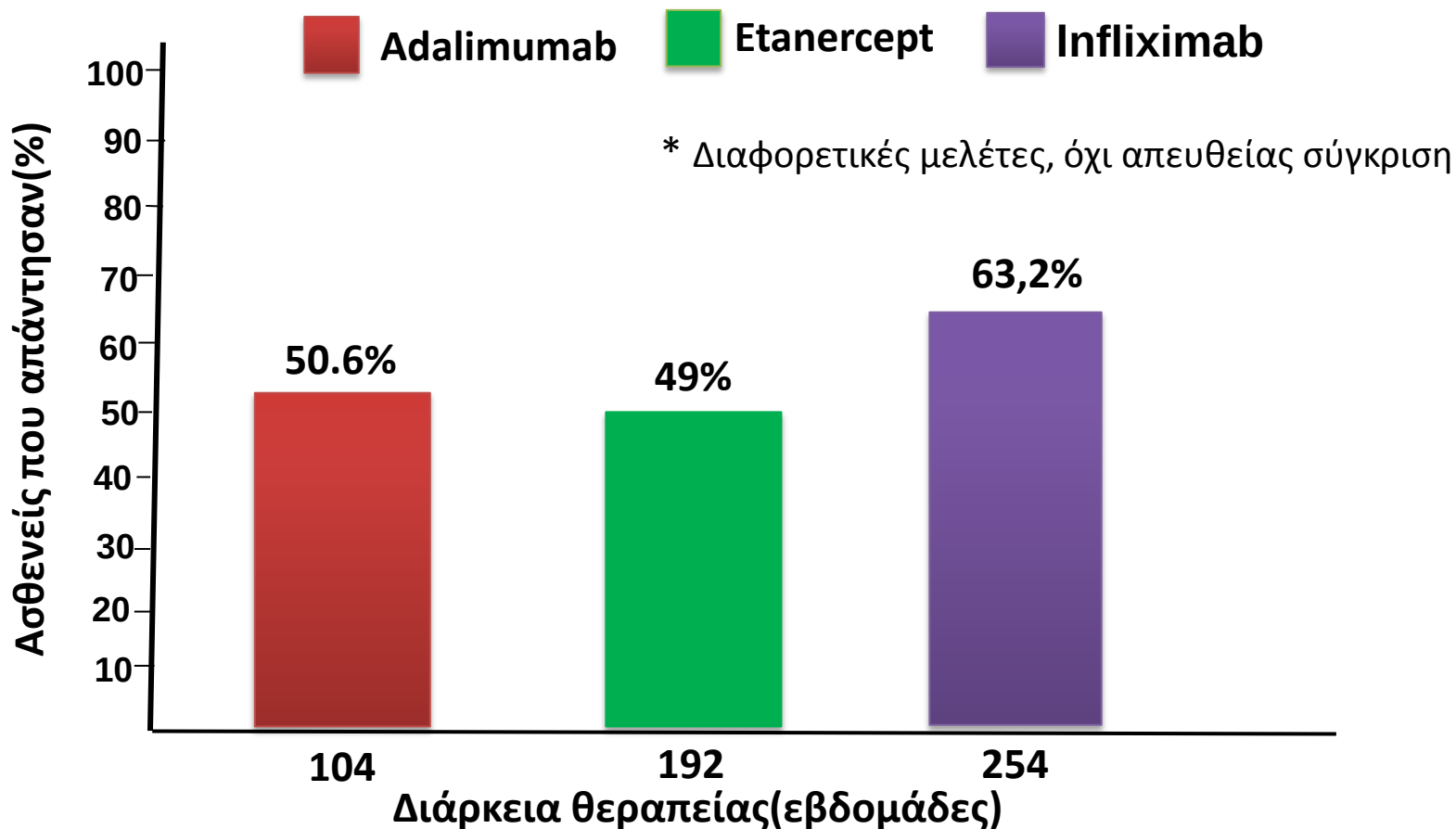


1. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2005;52:582-91
2. Davis JC et al Ann Rheum Dis 2005;64:1557-62
3. van der Heijde D et al. Arthritis Rheum 2006;54:2136-46
4. Inman RD et al. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12



Μελέτες μακρόχρονης παρατήρησης

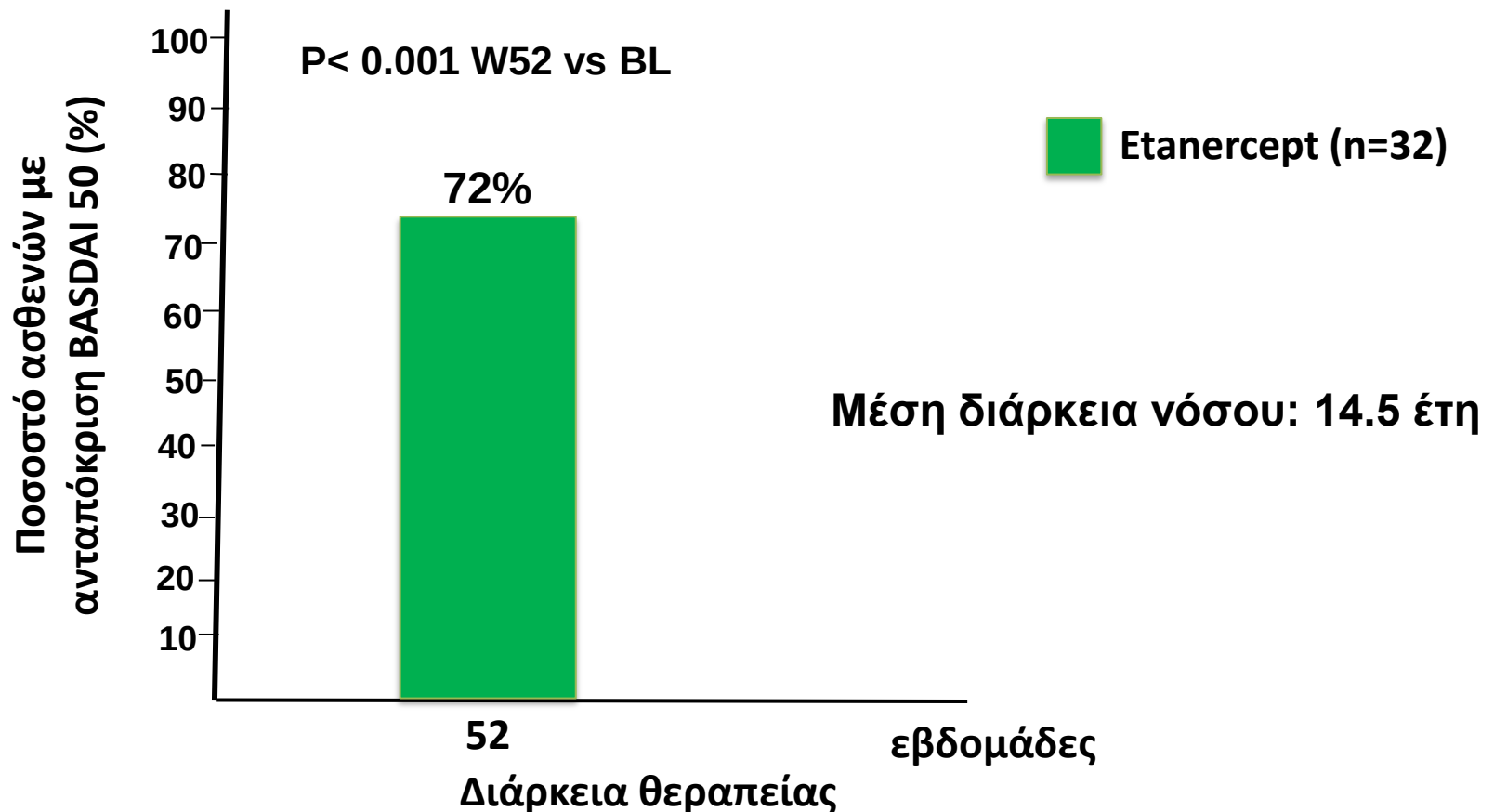
Ανταπόκριση ASAS 40 μετά από 2~5 χρόνια θεραπείας
με anti-TNF σε ασθενείς με ΑΣ



*Van der Heijde D et al, Ann Rheum Dis 2009; 68: 922
Davis JC et al, Ann Rheum Dis 2009; 67: 346
Braun J et al, Ann Rheum Dis 2008; 67: 340*

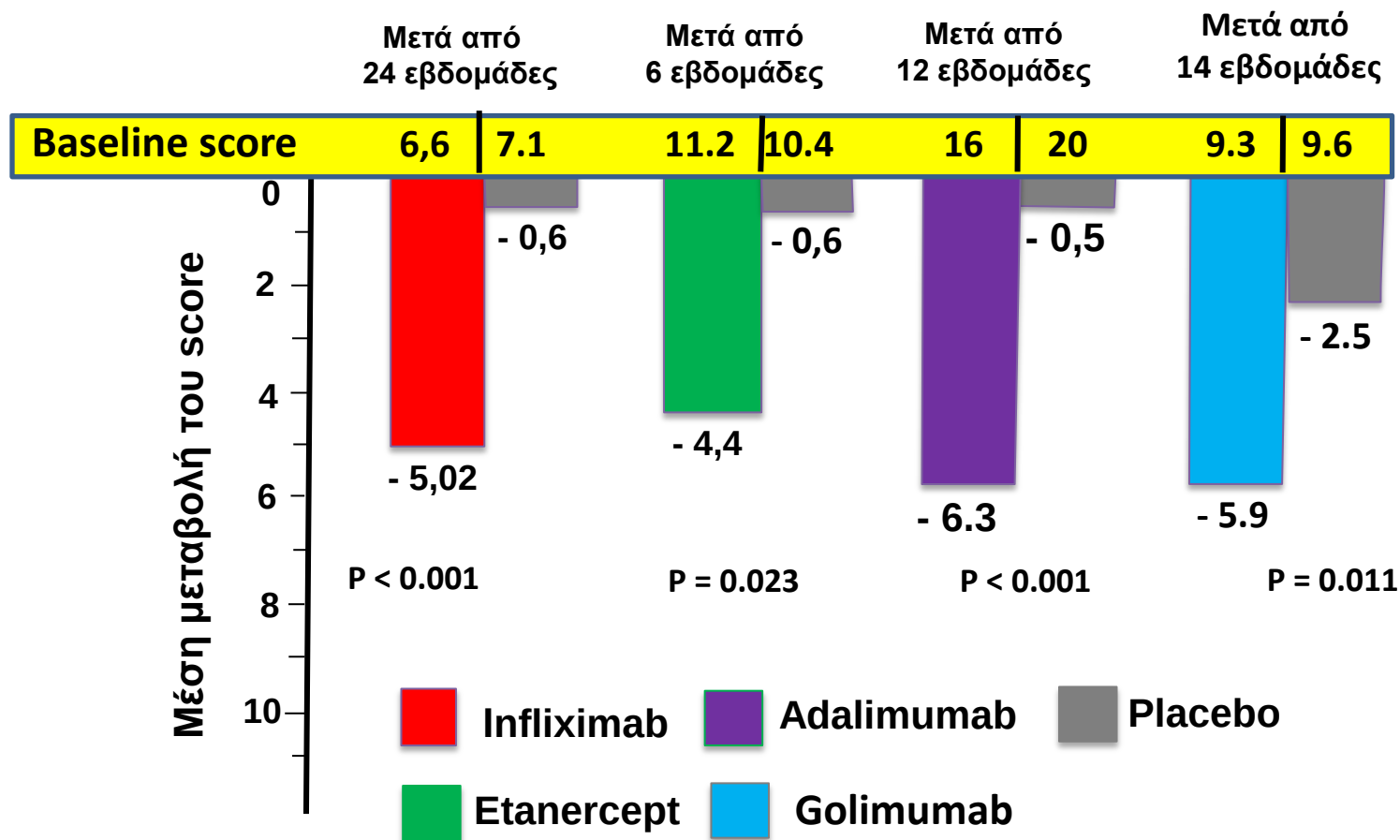
Η επίδραση της θεραπείας με anti-TNF στις αξονικές εκδηλώσεις ασθενών με ΨΑ

Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης



MRI: μεταβολές του δείκτη ενεργότητας στη ΣΣ μετά τη χορήγηση anti-TNF παραγόντων

*Διαφορετικές μελέτες, όχι απευθείας σύγκριση



Braun J et al, A&R 2006; 54: 1646

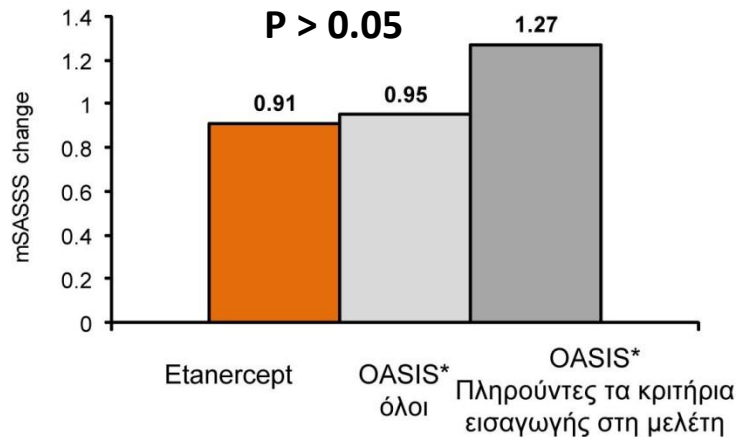
Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis 2005; 64: 1305

Lambert G et al, A&R 2007; 56: 4005

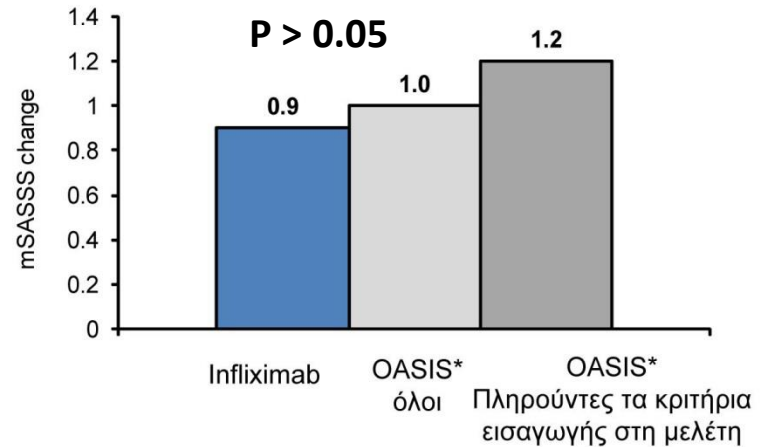
Braun J et al, EULAR 2010; Abstract THU0366

Η θεραπεία με αντι-TNF α δε σταματά την ακτινολογική επιδείνωση μετά από 2 χρόνια στην ΑΣ

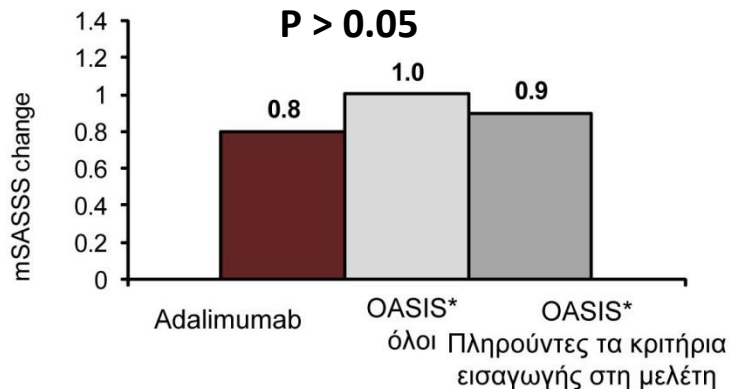
Etanercept¹



Infliximab²



Adalimumab³

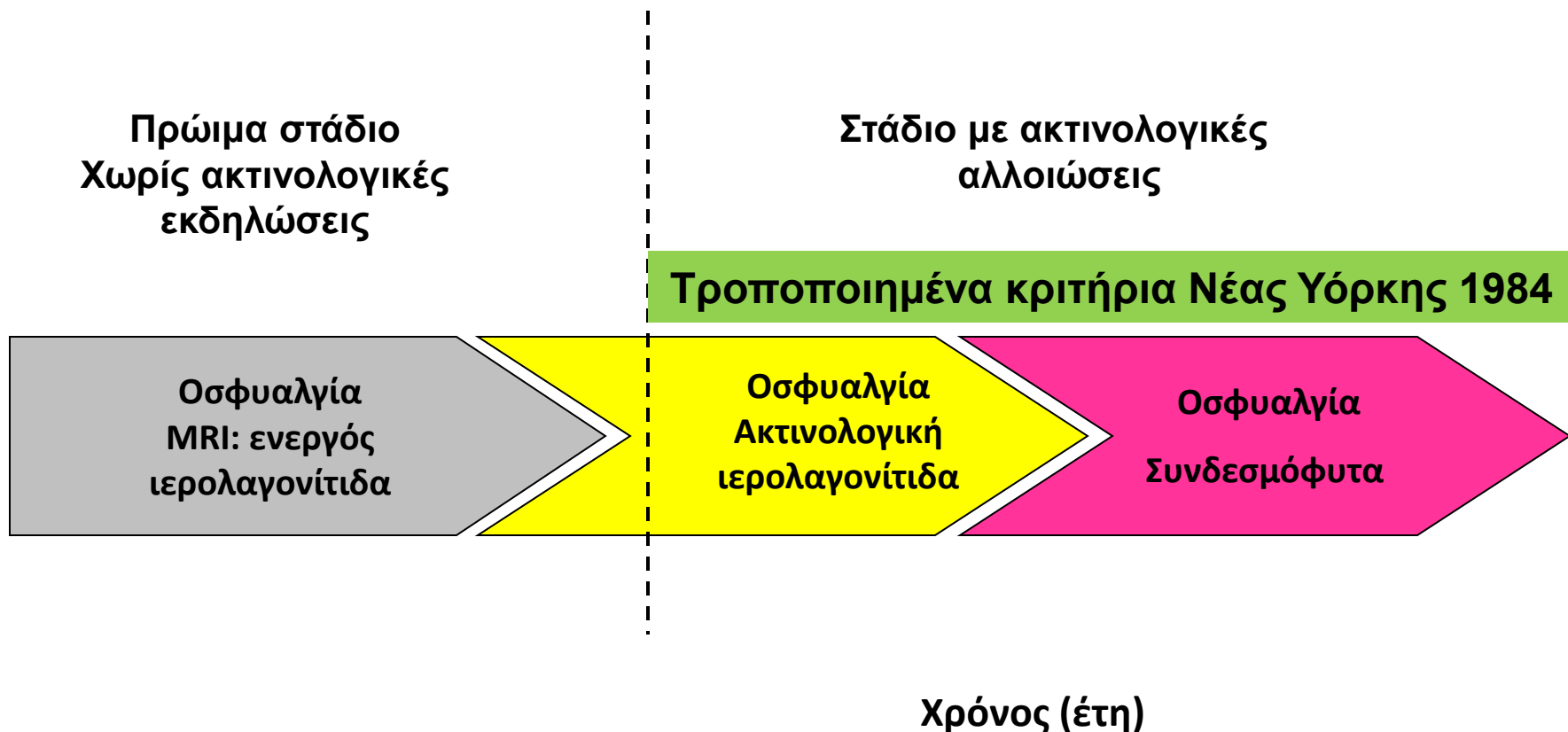


*OASIS=ιστορική ομάδα μαρτύρων με ΑΣ χωρίς θεραπεία με αντι-TNF για 2 χρόνια

Τιμή p για όλες τις συγκρίσεις στατιστικά μη σημαντική.

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

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα



Διαγνωστικά τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης(1984)

Ακτινολογικό κριτήριο

- Ιεραλογονίτιδα ≥ 2 ου βαθμού αμφοτερόπλευρη ή 3ου προς 4ου βαθμού ετερόπλευρη

και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

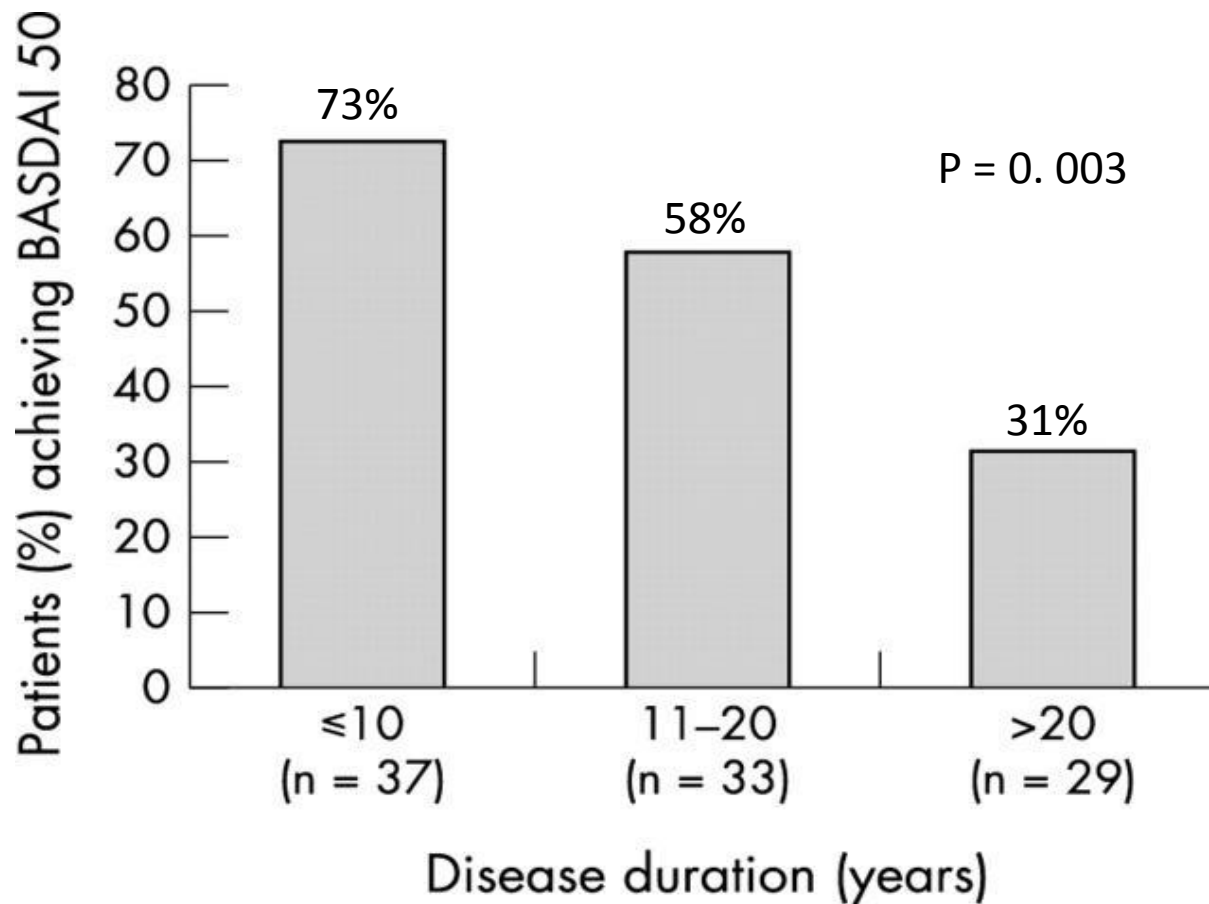
Κλινικά κριτήρια

- Χαμηλή οσφυαλγία που διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες, η οποία δε βελτιώνεται με την ανάπαυση, αλλά με την κίνηση
- Περιορισμένη κινητικότητα ΟΜΣΣ
- Περιορισμένη έκπτυξη του θώρακα (άνω των 2.5 cm)

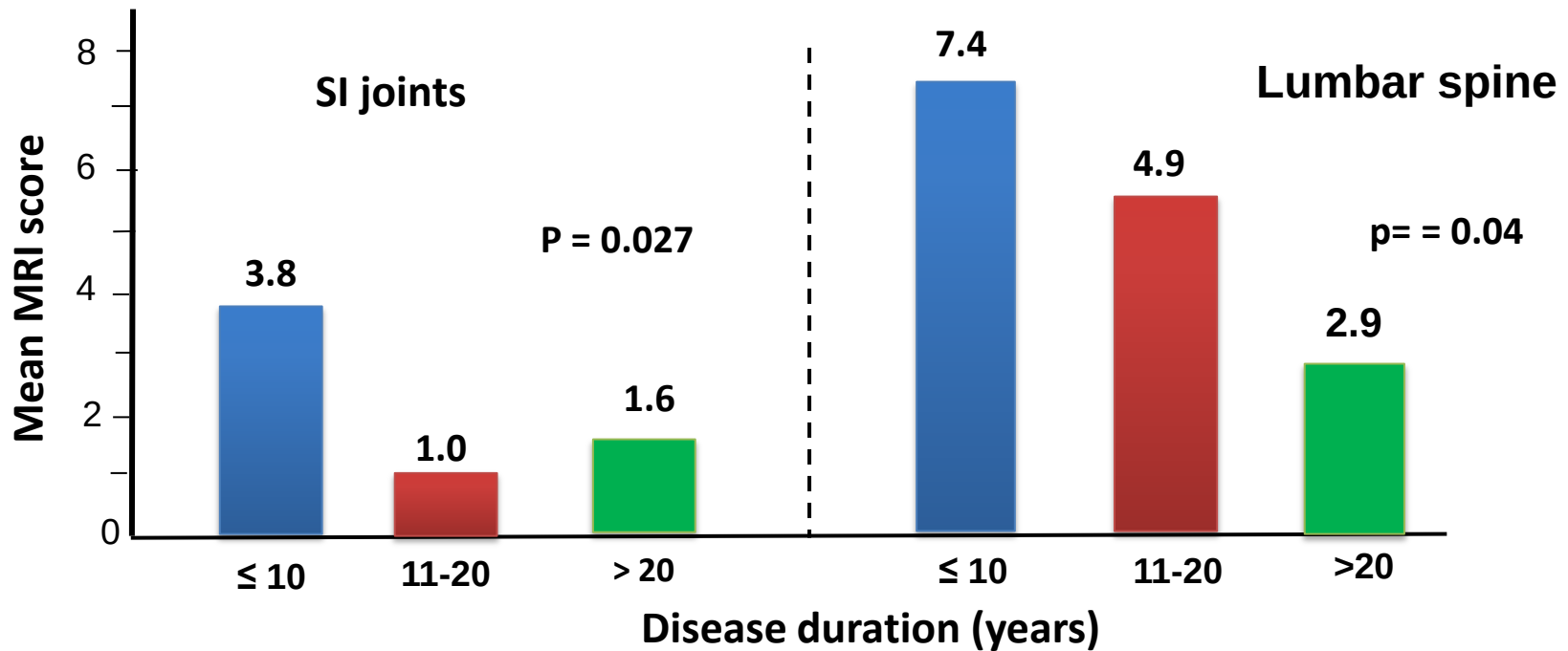
Σπονδυλαρθρίτιδες- προβληματισμοί

- ☐ Έχουμε επιτύχει όσα θα θέλαμε από τη χρήση των anti-TNF παραγόντων στους ασθενείς με ΣαΑ;
- ☒ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF παράγοντες περισσότερο δραστική στους ασθενείς με νόσο μικρότερης διάρκειας;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF στους ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα μη ακτινολογικά ορατή παρόμοια ή πιο δραστική σε σύγκριση με ασθενείς με ΑΣ;
- ☐ Είναι εφικτή η διακοπή των anti-TNF παραγόντων μετά από πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση;
- ☐ Μπορεί η ακτινολογική επιδείνωση να αναχαιτιστεί ή να προληφθεί εάν παρέμβουμε νωρίτερα ;

Συσχέτιση μεταξύ διάρκειας νόσου και επίτευξης BASDAI 50 μετά από 12 εβδομάδες anti-TNF θεραπεία

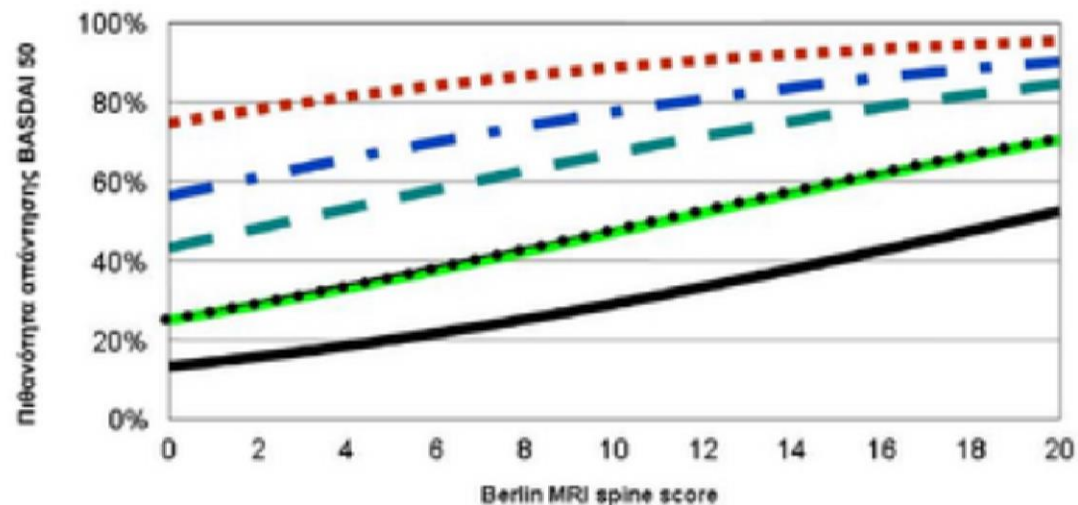


Συσχέτιση μεταξύ διάρκειας νόσου και ενεργού φλεγμονής στην MRI



Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis 2008; 67: 1276

Προγνωστική συνεισφορά συνδυασμού παραμέτρων για βελτίωση BASDAI 50 στη θεραπεία με αντι-TNF α

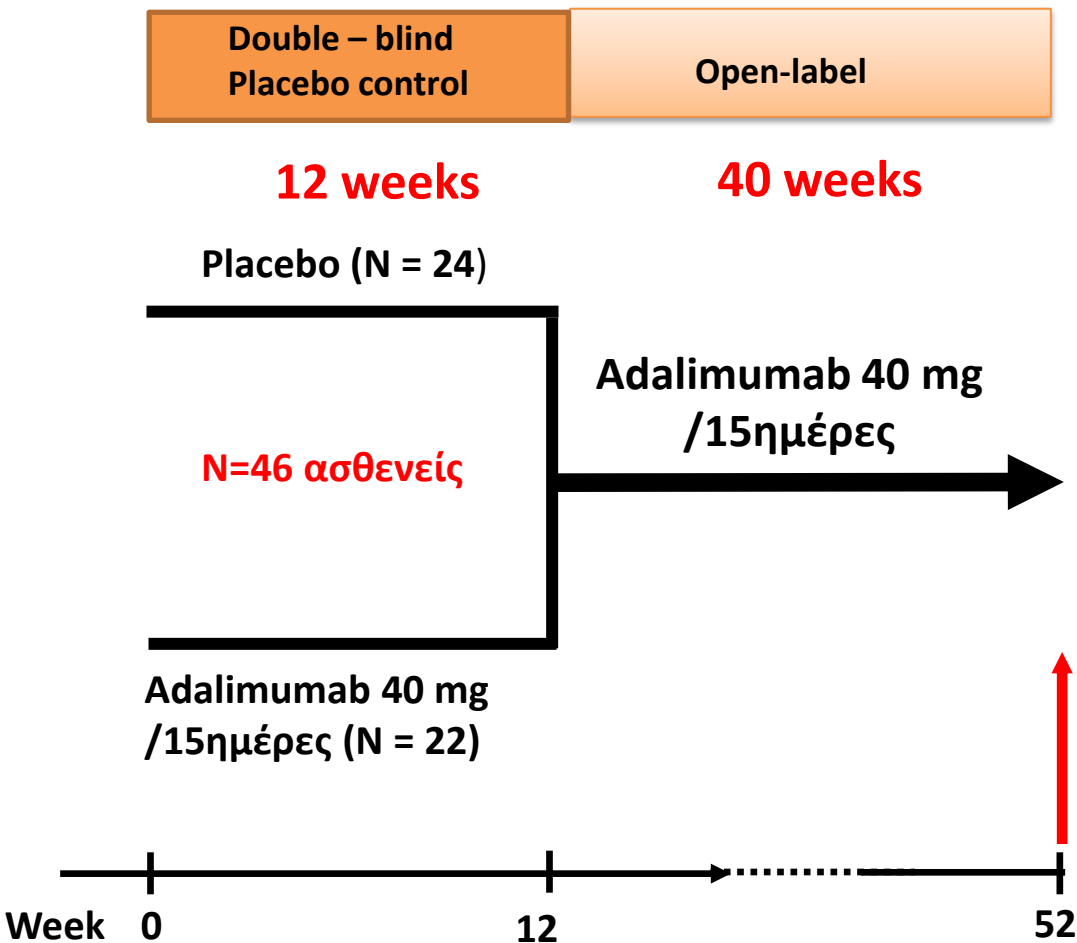


— >20 yrs, CRP <10 mg/l ••• >20 yrs, CRP >+ 10 - - - 11-20 yrs, CRP <10 mg/l
- - - 11-20 yrs, CRP >= 10 - - - <10 yrs, CRP <10 ••• <10 yrs, CRP >=10

Σπονδυλαρθρίτιδες- προβληματισμοί

- ☐ Έχουμε επιτύχει όσα θα θέλαμε από τη χρήση των anti-TNF παραγόντων στους ασθενείς με ΣαΑ;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF παράγοντες περισσότερο δραστική στους ασθενείς με νόσο μικρότερης διάρκειας;
- ☒ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF παράγοντες στην αΣΠΑ χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις παρόμοια ή πιο δραστική σε σύγκριση με την εγκατεστημένη ΑΣ;
- ☐ Είναι εφικτή η διακοπή των anti-TNF παραγόντων μετά από πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση;
- ☐ Μπορεί η ακτινολογική επιδείνωση να αναχαιτιστεί ή να προληφθεί εάν παρέμβουμε νωρίτερα ;

Θεραπεία με Adalimumab σε αξονική ΣΠΑ χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις



❑ Κριτήρια εισόδου

- Χρόνια οσφυαλγία(> 3 μήνες)
- Ηλικία < 50 ετών
- Απαραίτητη προϋπόθεση 2 από τα παρακάτω:
 - φλεγμονώδη οσφυαλγία
 - HLA-B27 +
 - MRI: ενεργός φλεγμονή σε ΣΣ ή ιερολαγόνειες αρθρ.

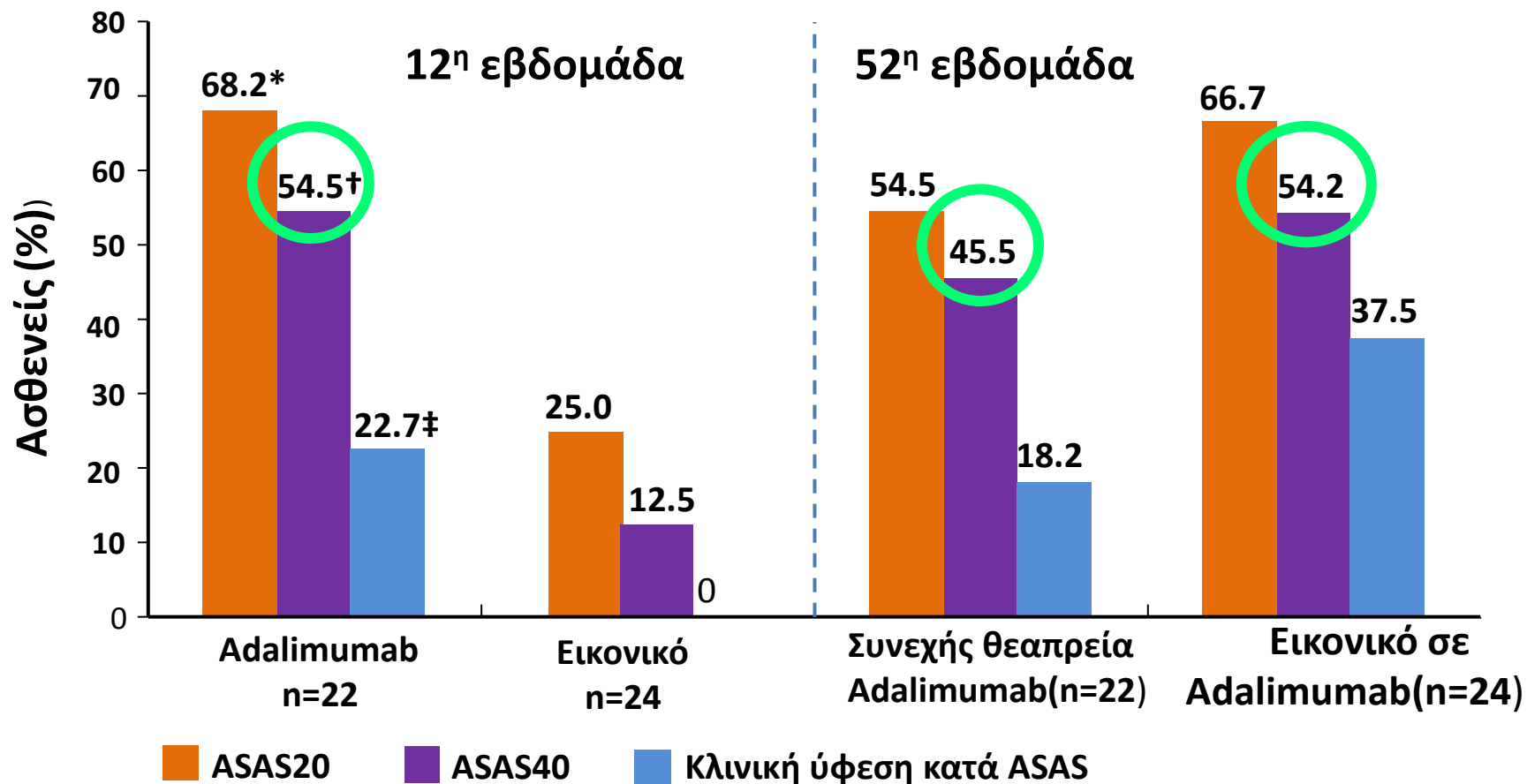
❑ Μέση διάρκεια συμπτωμάτων:

- 8 έτη

❑ Πρωταρχικό τελικό σημείο:

- ASAS40 ανταπόκριση

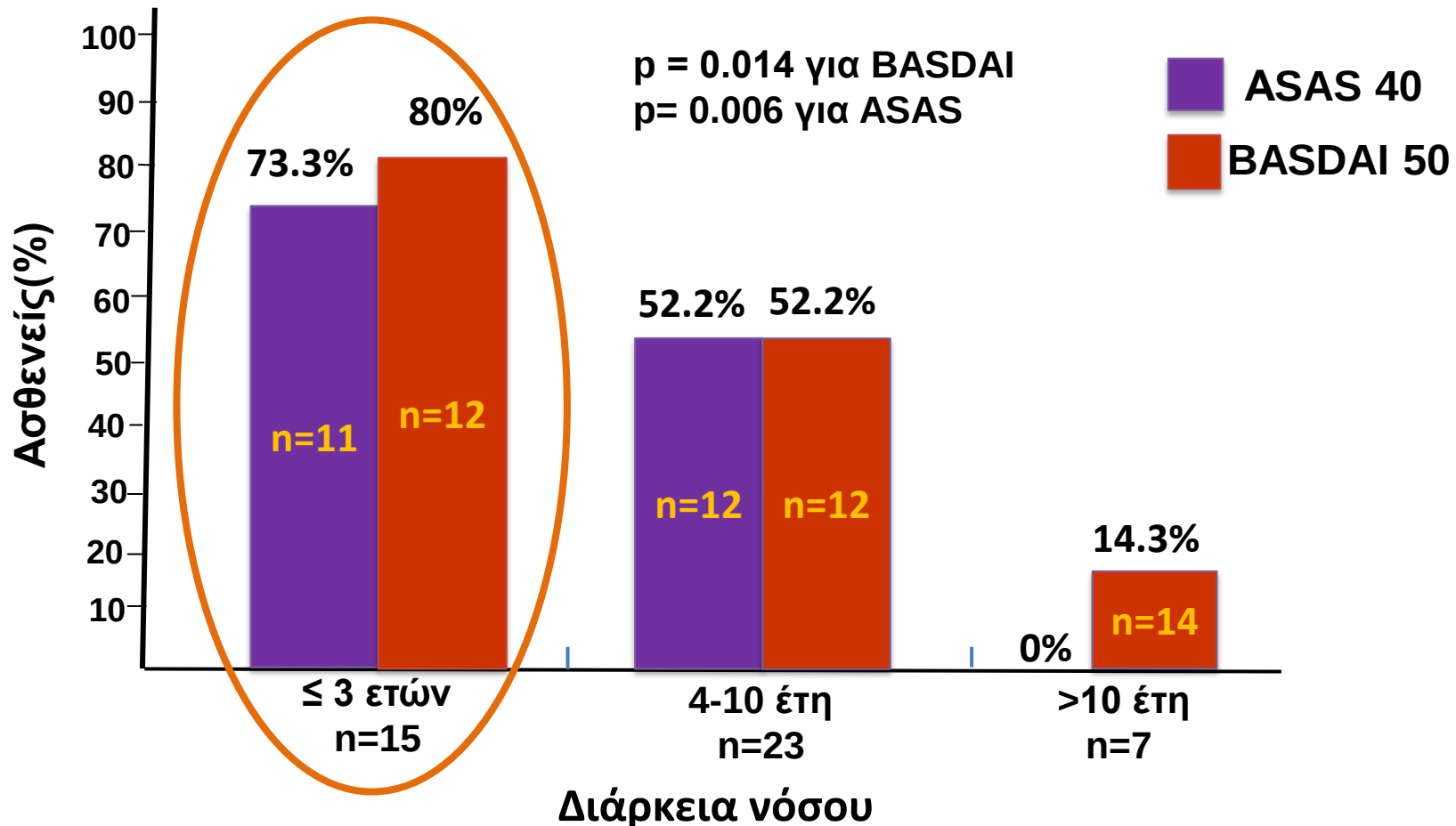
Θεραπεία με Adalimumab σε αξονική ΣΠΑ χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις



*P = 0.009 , † p -0.004, ‡ p = 0.019

Θεραπεία με Adalimumab σε αξονική ΣΠΑ χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις

Απαντήσεις των ασθενών κατά ASAS 40 και BASDAI 50 την 52^η εβδομάδα
σε σχέση με τη διάρκεια της νόσου



Θεραπεία με Adalimumab σε αξονική ΣΠΑ χωρίς ακτινολογικές αλλοιώσεις

Απαντήσεις των ασθενών κατά ASAS 40 και BASDAI 50 την 52^η εβδομάδα
σε σχέση με τη CRP και την ηλικία των ασθενών

	ASAS40 απαντήσεις		BASDAI-50 απαντήσεις	
	No (%) των ασθενών	P	No(%) των ασθενών	P
CRP:				
> 6 mg/l	13 (76.5)	0.013	14 (82.4)	0.006
≤ 6 mg/l	10 (35.7)		11 (39.3)	
Ηλικία εισόδου στη μελέτη				
≤ 30 ετών	12 (80)	0.005	13 (86.7)	0.001
31-40 ετών	9 (50)		10 (55.6)	
> 40 ετών	2 (16.7)		2 (16.7)	

Αποτελεσματικότητα του Infliximab σε πολύ πρώιμη αξονική ΣπΑ (< 3 ετών)

Πρωταρχικό τελικό σημείο: Η διάμεση μεταβολή στο συνολικό MRI score την 16^η εβδομάδα

❑ Κριτήρια εισόδου:

- Φλεγμονώδης οσφυαλγία
- HLA-B27 +
- Οστικό οίδημα στην MRI στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις

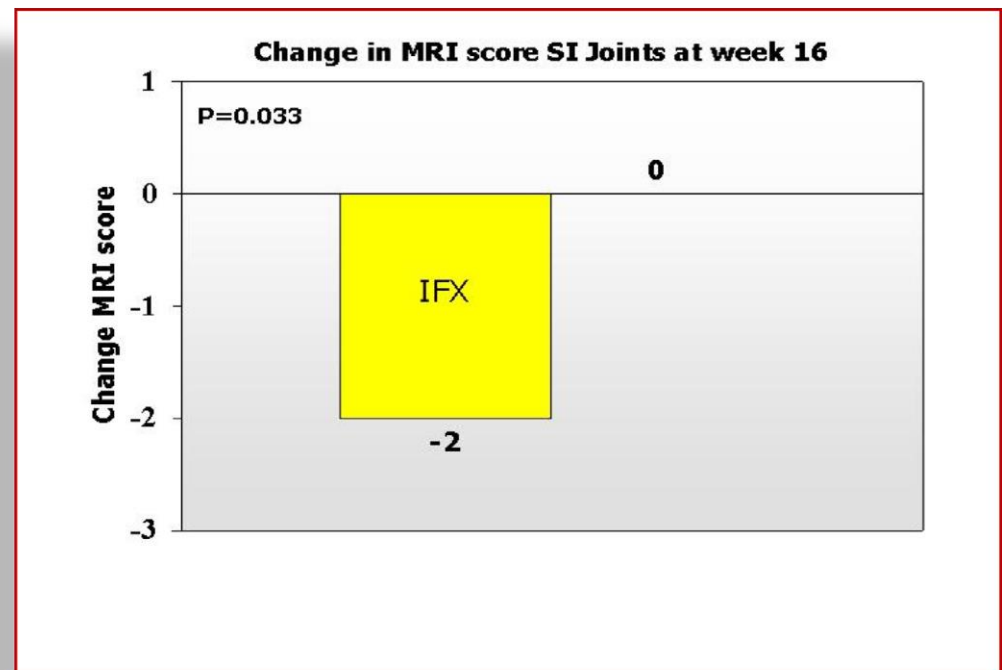
❑ Εγχύσεις IFX ή Pbo (RCT):

- εβδ. 0,2,6, και 12

❑ Μέση διάρκεια συμπτωμάτων :

- 15,3 μήνες

❑ Εξωαρθρικές εκδηλώσεις: ψωρίαση(10%), ραγοειδίτιδα(15%), IBD(2.5%)



Αποτελεσματικότητα του Infliximab σε πολύ πρόωμη αξονική ΣπΑ (< 3 ετών)

RCT με INF 5 mg/Kg ή Pbo : 0 2 6 και 12 εβδομάδες
Εκτίμηση την 16^η εβδομάδα

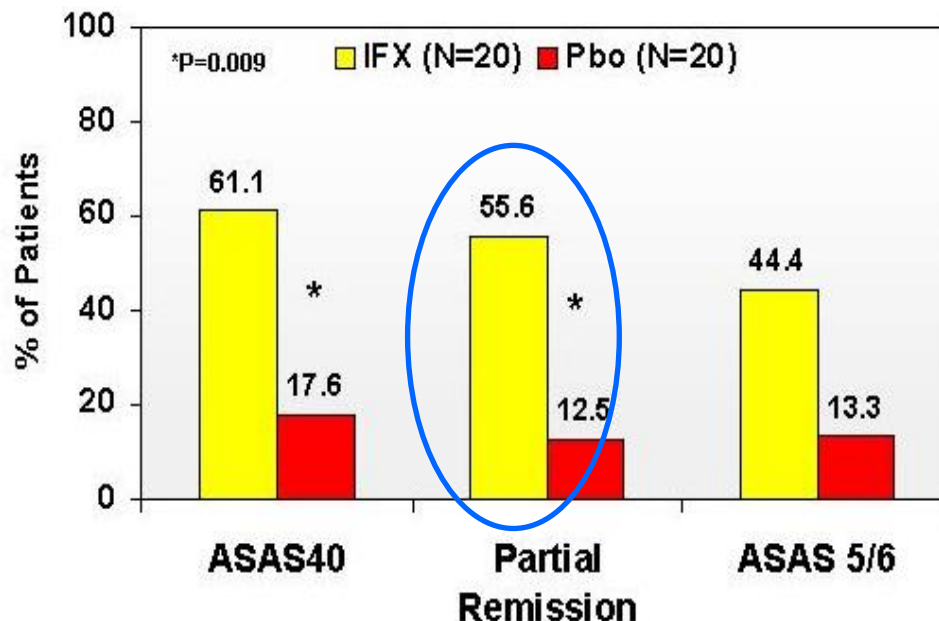
❑ Κριτήρια εισόδου:

- Φλεγμονώδης οσφυαλγία
- HLA-B27 +
- Οστικό οίδημα στην MRI στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις

❑ Εγχύσεις IFX ή Pbo(RCT):

- εβδ. 0,2,6, και 12

❑ Μέση διάρκεια συμπτωμάτων : 15,3 μήνες



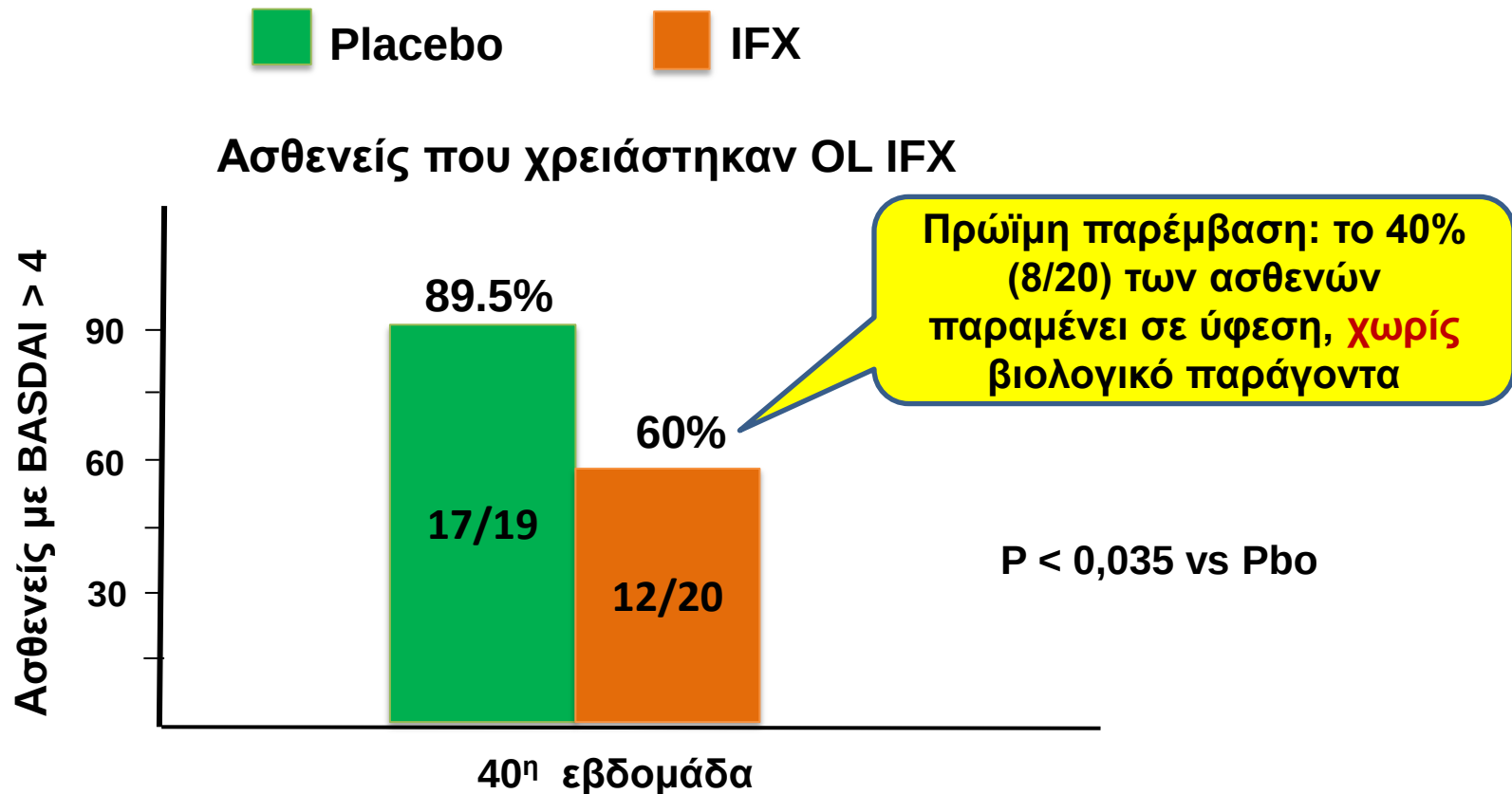
Σπονδυλαρθρίτιδες- προβληματισμοί

- ☐ Έχουμε επιτύχει όσα θα θέλαμε από τη χρήση των anti-TNF παραγόντων στους ασθενείς με ΣαΑ;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF παράγοντες περισσότερο δραστική στους ασθενείς με νόσο μικρότερης διάρκειας;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF στους ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα μη ακτινολογικά ορατή παρόμοια ή πιο δραστική σε σύγκριση με ασθενείς με ΑΣ;
- ☒ Είναι εφικτή η διακοπή των anti-TNF παραγόντων μετά από πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση;
- ☐ Μπορεί η ακτινολογική επιδείνωση να αναχαιτιστεί ή να προληφθεί εάν παρέμβουμε νωρίτερα ;

Αποτελέσματα ενός έτους του IFX στην πρώιμη αΣπΑ

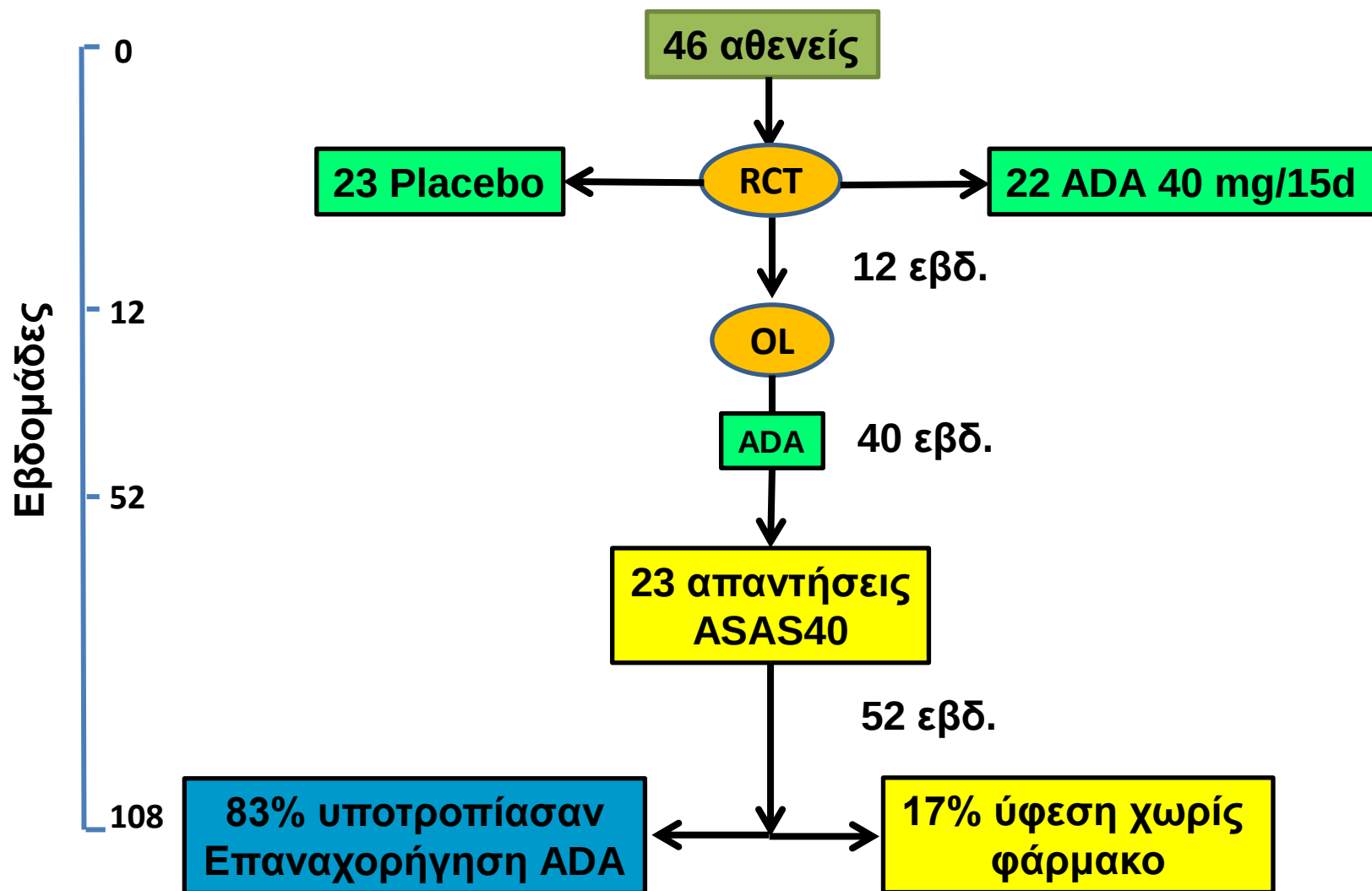
Είναι δυνατή η ύφεση της νόσου ΧΩΡΙΣ φάρμακα;

RCT με IFX 5 mg/Kg ή Pbo: 0 2 6 και 12 εβδομάδες .
Follow up **χωρίς φάρμακο** έως την 40^η εβδομάδα, ή έως ότου εμφανίσουν ενεργό νόσο (BASDAI > 4)



Αποτελέσματα δύο ετών του ADA στην πρώιμη αΣπΑ

Είναι δυνατή η ύφεση της νόσου ΧΩΡΙΣ φάρμακα;



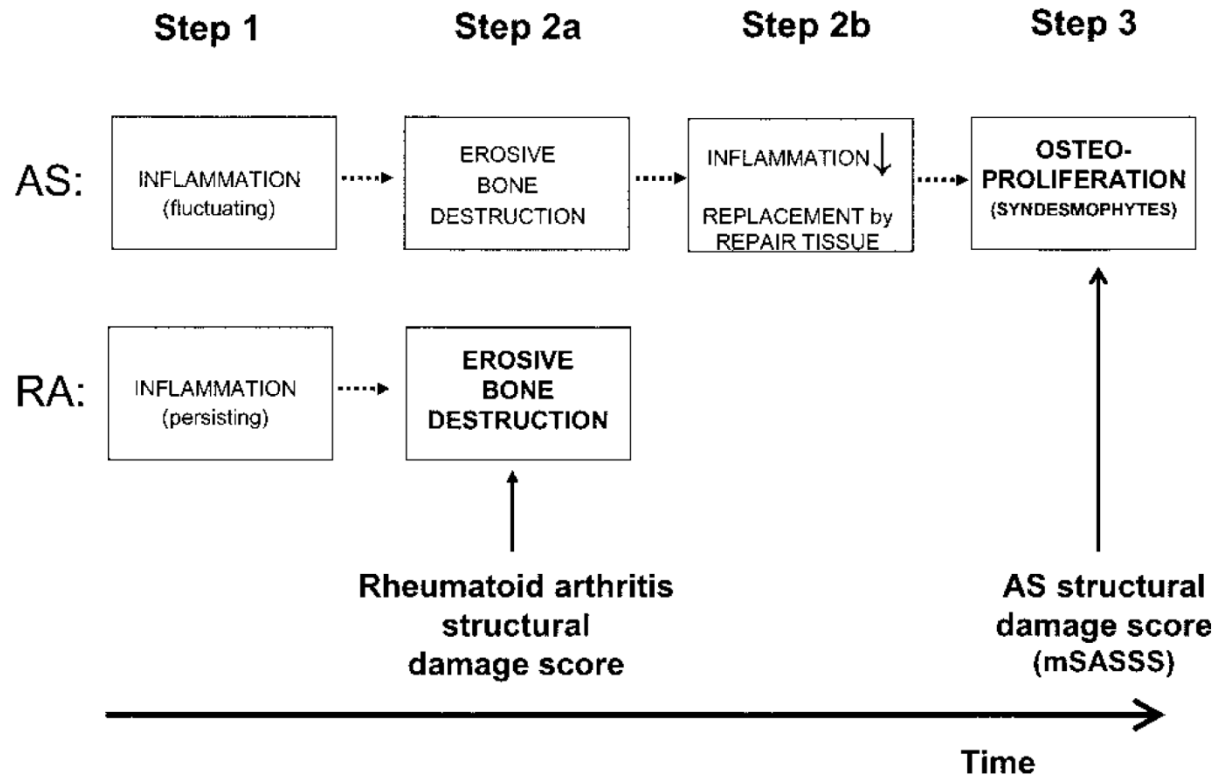
Σπονδυλαρθρίτιδες- προβληματισμοί

- ☐ Έχουμε επιτύχει όσα θα θέλαμε από τη χρήση των anti-TNF παραγόντων στους ασθενείς με ΣαΑ;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF παράγοντες περισσότερο δραστική στους ασθενείς με νόσο μικρότερης διάρκειας;
- ☐ Είναι η θεραπεία με τους anti-TNF στους ασθενείς με αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα μη ακτινολογικά ορατή παρόμοια ή πιο δραστική σε σύγκριση με ασθενείς με ΑΣ;
- ☐ Είναι εφικτή η διακοπή των anti-TNF παραγόντων μετά από πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση;
- ☐ Μπορεί η ακτινολογική επιδείνωση να αναχαιτιστεί ή να προληφθεί εάν παρέμβουμε νωρίτερα ;

Critical Appraisal of Assessment of Structural Damage in Ankylosing Spondylitis

Implications for Treatment Outcomes

Joachim Sieper,¹ Heiner Appel,² Jürgen Braun,³ and Martin Rudwaleit²



Inflammatory Lesions of the Spine on Magnetic Resonance Imaging Predict the Development of New Syndesmophytes in Ankylosing Spondylitis

Evidence of a Relationship Between Inflammation and New Bone Formation

Walter P. Maksymowych,¹ Praveena Chiowchanwisawakit,² Tracey Clare,¹ Susanne J. Pedersen,³
Mikkel Østergaard,⁴ and Robert G. W. Lambert¹

Research article

Open Access

The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis

Xenofon Baraliakos¹, Joachim Listing², Martin Rudwaleit³, Joachim Sieper³ and Juergen Braun¹

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Landgrafenstr. 15, 44652 Herne, Germany

²German Rheumatism Research Center, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

³Rheumatology, Charité, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany

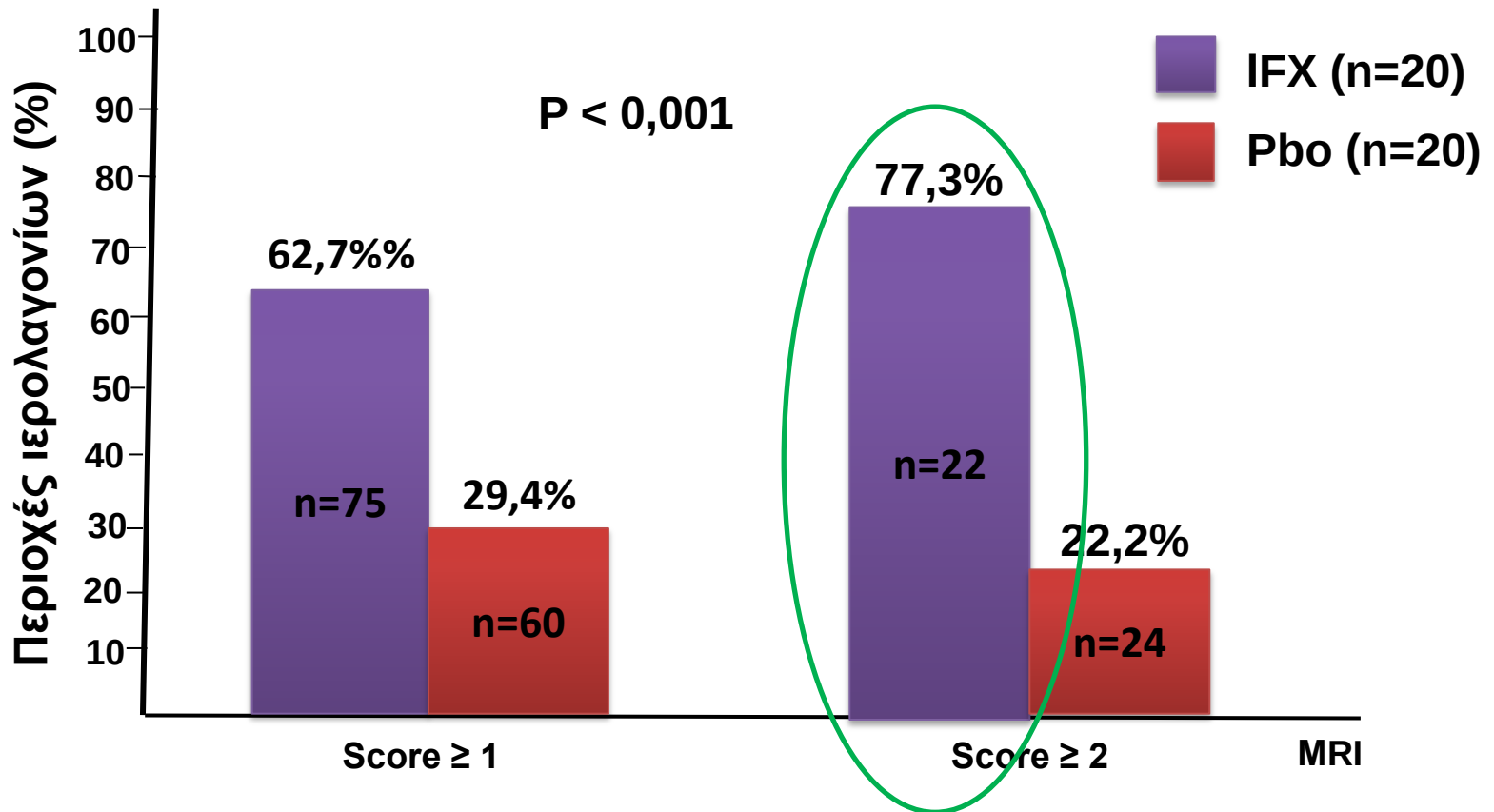
Corresponding author: Juergen Braun, j.braun@rheumazentrum-ruhrgebiet.de

Received: 2 May 2008 Revisions requested: 4 Jul 2008 Revisions received: 23 Jul 2008 Accepted: 1 Sep 2008 Published: 1 Sep 2008

Arthritis Research & Therapy 2008, **10**:R104 (doi:10.1186/ar2496)

Αποτελεσματικότητα του Infliximab σε πολύ πρόωμη αξονική ΣπΑ (< 3 ετών)

Πλήρης ύφεση μετά από 16 εβδομάδες IFX σε περιοχές των ιερολαγονίων αρθρώσεων με οστικό οίδημα στην αρχική MRI



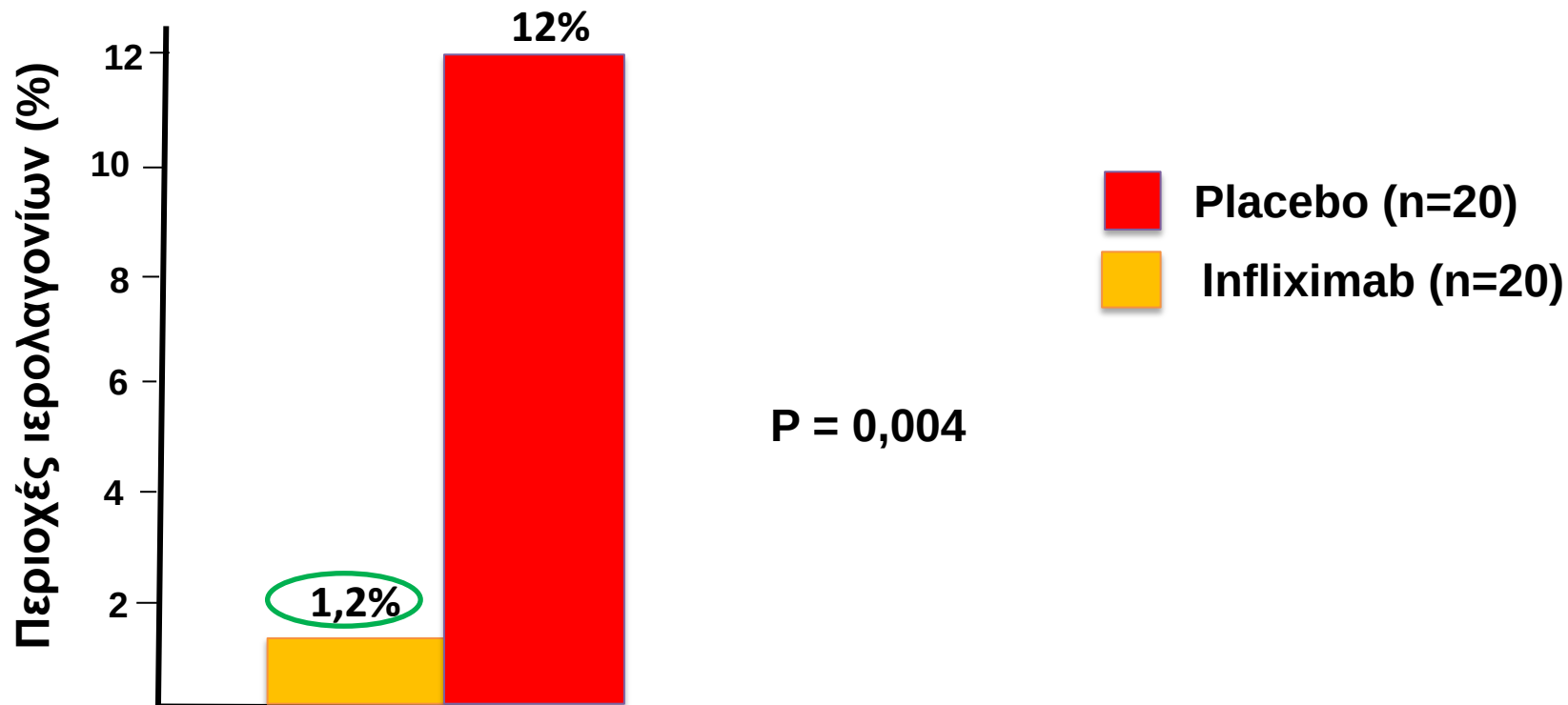
Κριτήρια εισόδου: Φλεγμ. πόνος στη μέση, HLA-B27 + και οστικό οίδημα στην MRI

Μέση διάρκεια συμπτωμάτων : 15,3 μήνες

Barkham N, A&R 2009; 60: 946

Αποτελεσματικότητα του Infliximab σε πολύ πρώιμη αξονική ΣΠΑ (< 3 ετών)

Εμφάνιση νέων βλαβών μετά από 16 εβδομάδες IFX σε περιοχές των ιερολαγονίων αρθρώσεων χωρίς παθολογικά ευρήματα στην αρχική MRI



Κριτήρια εισόδου: Φλεγμ. πόνος στη μέση, HLA-B27 + και οστικό οίδημα στην MRI

Μέση διάρκεια συμπτωμάτων :15,3 μήνες

Barkham N, A&R 2009; 60: 946

Τα νέα ASAS κριτήρια προτρέπουν στην έγκαιρη διάγνωση της προ-ακτινολογικής αξον. ΣπΑ

ASAS classification criteria for axial SpA

(in patients with back pain ≥ 3 months and age at onset < 45 years)

Sacroiliitis on imaging*

plus

≥ 1 SpA feature**

or

HLA-B27

plus

≥ 2 other SpA features**

**SpA features:

- Inflammatory back pain
- Arthritis
- Enthesitis (heel)
- Uveitis
- Dactylitis
- Psoriasis
- Crohn's disease / ulcerative colitis
- Good response to NSAIDs
- Family history for SpA
- HLA-B27
- Elevated CRP

*Sacroiliitis on imaging:

- Active (acute) Inflammation on MRI highly suggestive of sacroiliitis associated with SpA
- or**
- Definite radiographic sacroiliitis according to mod. New York criteria

2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis

Table 2 2010 Update of recommendations for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with axial SpA (including AS)

	Recommendation
Patient selection	
Diagnosis	▶ Patients fulfilling modified New York Criteria for definitive AS* or the ASAS criteria for axial SpA†
Active disease	▶ Active disease for ≥ 4 weeks ▶ BASDAI ≥ 4 (0–10) [‡] and a positive expert opinion§
Treatment failure	▶ All patients should have had adequate therapeutic trials of at least two NSAIDs. An adequate therapeutic trial is defined as at least two NSAIDs over a 4-week period in total at maximum recommended or tolerated anti-inflammatory dose unless contraindicated ▶ Patients with predominantly axial manifestations do not have to take DMARDs before anti-TNF treatment can be started ▶ Patients with symptomatic peripheral arthritis should have an insufficient response to at least one local steroid injection if appropriate and should normally have had adequate a therapeutic trial of a DMARD, preferably sulfasalazine ▶ Patients with symptomatic enthesitis must have failed appropriate local treatment
Assessment of disease	
ASAS core set for daily practice and BASDAI	
Assessment of response	
Responder criteria	▶ BASDAI: 50% relative change or absolute change of 2 (on 0–10 scale) and expert opinion in favour of continuation
Time of evaluation	▶ After at least 12 weeks

Πρώιμη διάγνωση – Πρώιμη παρέμβαση στην αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Πρώιμα στάδιο
Χωρίς ακτινολογικές
εκδηλώσεις

Στάδιο με ακτινολογικές
αλλοιώσεις

Νέα ASAS κριτήρια

Τροποποιημένα κριτήρια Νέας Υόρκης 1984

Κλινικά στοιχεία για ΣπΑ
με ή χωρίς παθολογική
MRI ιερολαγονίων ;;

Οσφυαλγία
Ακτινολογική
ιερολαγονίτιδα

Οσφυαλγία
Συνδεσμοφύτα

**Παράθυρο
ευκαιρίας**

Χρόνος (έτη)