

Τι άλλαξε στη εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας την τελευταία 10ετία με την εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Τι άλλαξε στη εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας την τελευταία 10ετία με την εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων

Θέματα:

- Θεραπευτικές δυνατότητες το 2000 στη ΡΑ με DMARDS και συνδυασμούς τους
- Πλεονεκτήματα από τη χρήση των ανταγωνιστών του TNF αρχικά και των άλλων βιολογικών παραγόντων στη συνέχεια στη ΡΑ
- Βελτίωση της κλινικής απάντησης από τους βιολογικούς παράγοντες
- Αναστολή στην εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης
- Σημερινές δυνατότητες και συμπεράσματα

Οι στόχοι στη θεραπεία της ΡΑ

- Πλήρης ύφεση, δηλαδή εξουδετέρωση της νόσου (κύριος στόχος)
- Ανακούφιση από τον πόνο και γενικά έλεγχος όλων των συμπτωμάτων της νόσου
- Πρόληψη των βλαβών των αρθρώσεων και, επομένως, πρόληψη των παραμορφώσεων των αρθρώσεων, των λειτουργικών κινητικών διαταραχών και της αναπηρίας
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών

TABLE III

The strength of the evidence for effective management in rheumatoid arthritis

Area	Good evidence	Weak evidence	Insufficient evidence
Analgesics		✓	
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	✓		
Slow-acting anti-rheumatic drugs to control symptoms	✓		
Slow-acting anti-rheumatic drugs to halt progression		✓	
Combination of slow-acting anti-rheumatic drugs		✓	
Early use of slow-acting anti-rheumatic drugs		✓	
Steroids to control symptoms	✓		
Steroids to halt progression		✓	
Local steroid injections	✓		
Education and advice		✓	
Physiotherapy		✓	
Occupational therapy		✓	
Footwear			✓
Aids and appliances			✓
Surgical joint replacement	✓		

**H PA to
1998**

**Scott D et al, Br J Rheumatol
1998; 37:546–554**

Θεραπεία δεύτερης γραμμής στη ΡΑ το 2000

~ Ανθελονοσιακά (Plaquenil)

😊 Μεθοτρεξάτη

☹ Άλατα χρυσού (από του στόματος, ενδομυϊκά)

~ Σουλφασαλαζίνη

😊 Κυκλοσπορίνη

☹ D-πενικιλλαμίνη

ζ Αζαθειοπρίνη

ζ Κυκλοφωσφαμίδη

😊 Λεφλουνομίδη

Σύμβολα:

😊 Καλό αποτέλεσμα

☹ Προβληματική χρήση

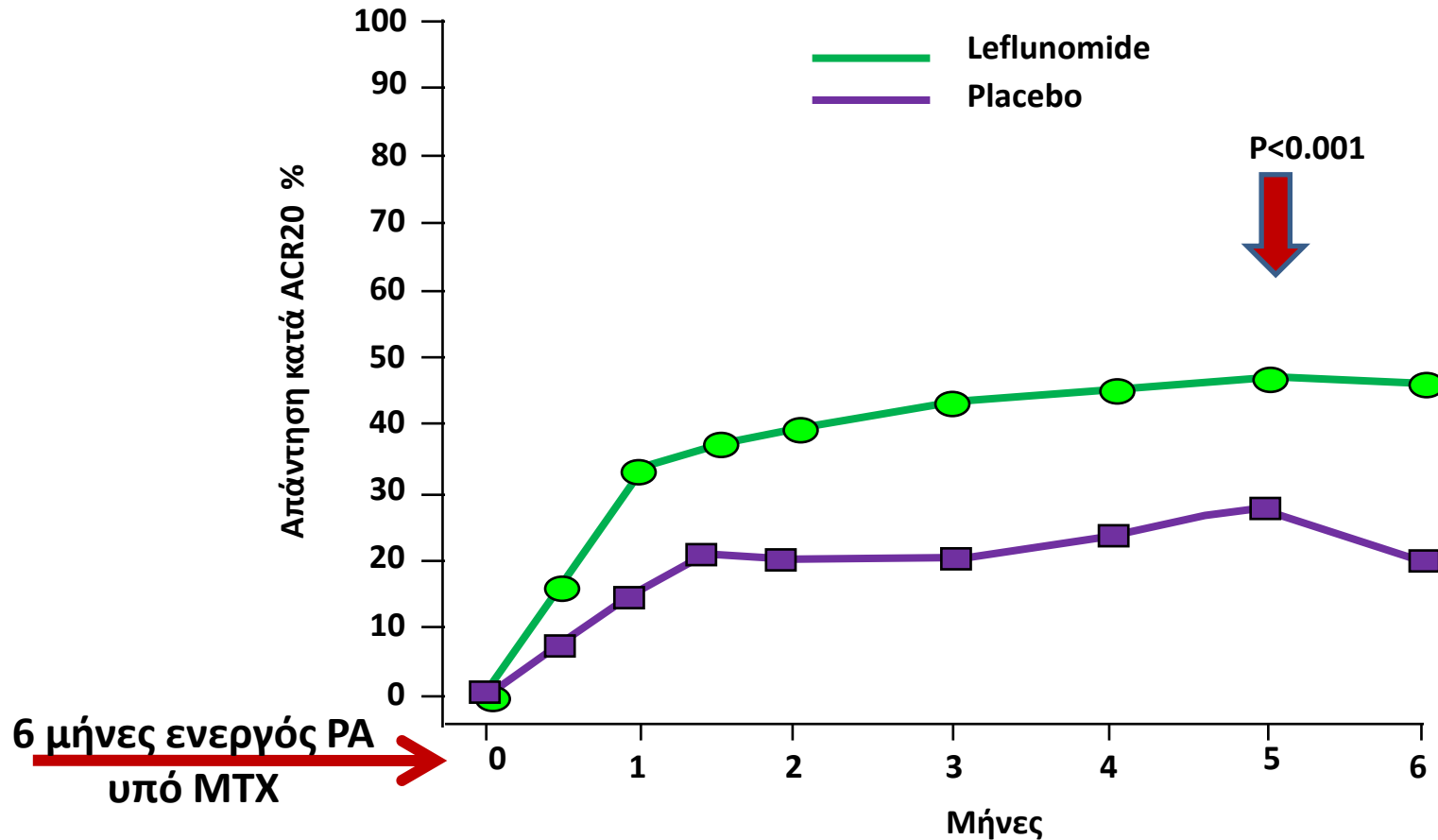
~ Ασθενής δράση

ζ Λύση απελπισίας

Το θεραπευτικό κενό στη ΡΑ το 2000

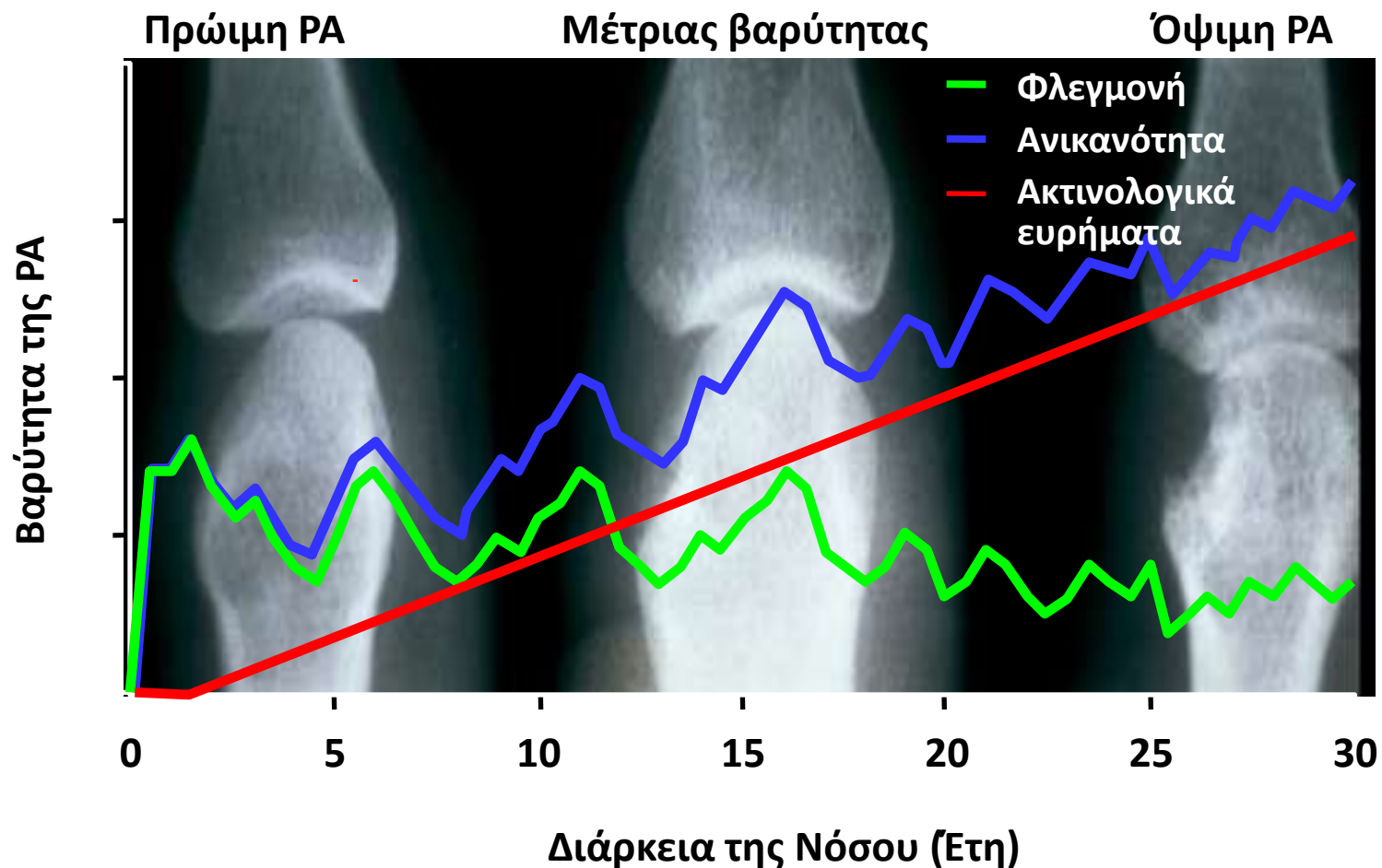
- Ποσοστό θεραπευτικής απάντησης κάθε DMARD
- Μείωση της αρχικής αποτελεσματικότητας κάθε DMARD με την πάροδο του χρόνου (μόνο σε 5-15% των ασθενών διατηρεί κάθε DMARD την αποτελεσματικότητά του για 5 έτη, εκτός MTX, πρεδνιζολόνης)
- Προηγούμενη χρήση ενός DMARD μειώνει τις πιθανότητες επιτυχίας των επόμενων
- Με ένα μέτριο θεραπευτικό αποτέλεσμα η νόσος επιβραδύνεται μεν, αλλά προχωρά σε πρόκληση μόνιμων βλαβών κατά τη διαδικασία αναζήτησης φαρμάκου για την επίτευξη ύφεσης που διαρκεί πολλούς μήνες ή έτη
- Ανεπαρκή δεδομένα για θεραπείες συνδυασμών

Τα όρια της θεραπείας συνδυασμού με DMARDs: Προσθήκη λεφλουνομίδης σε ασθενείς ανθεκτικούς στη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη

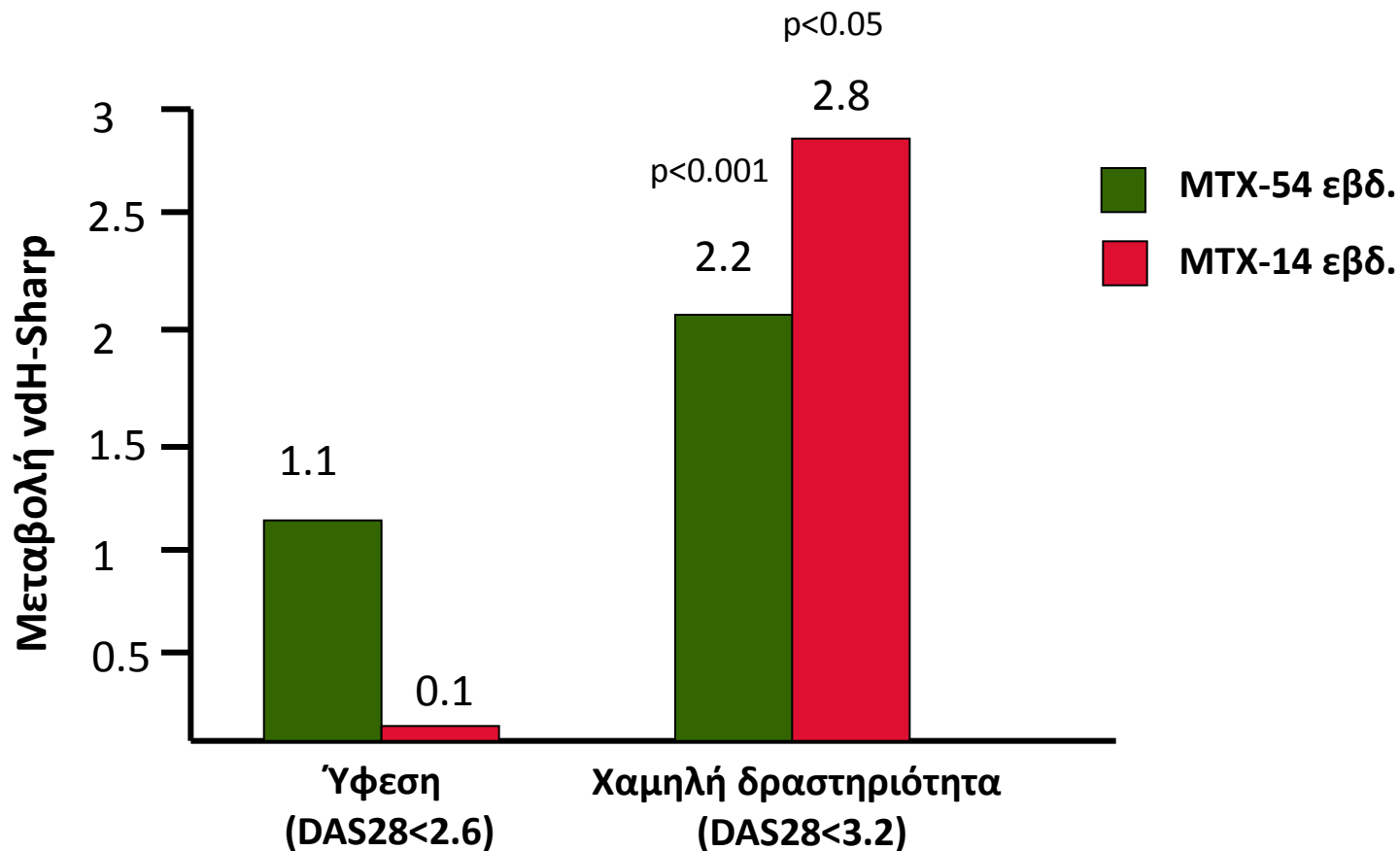


**Αλλαγή στα ποσοστά θεραπευτικής
απάντησης στη RA με την προσθήκη στη
θεραπεία των αντι-TNF παραγόντων**

Η ανικανότητα στη PA με την πάροδο του χρόνου συμβαδίζει με την ακτινολογική επιδείνωση

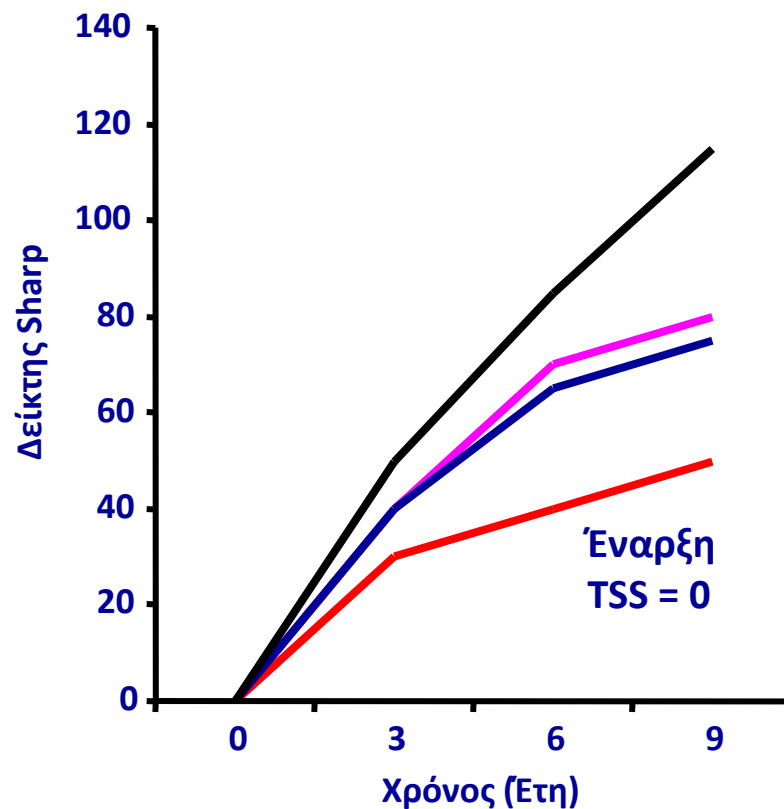
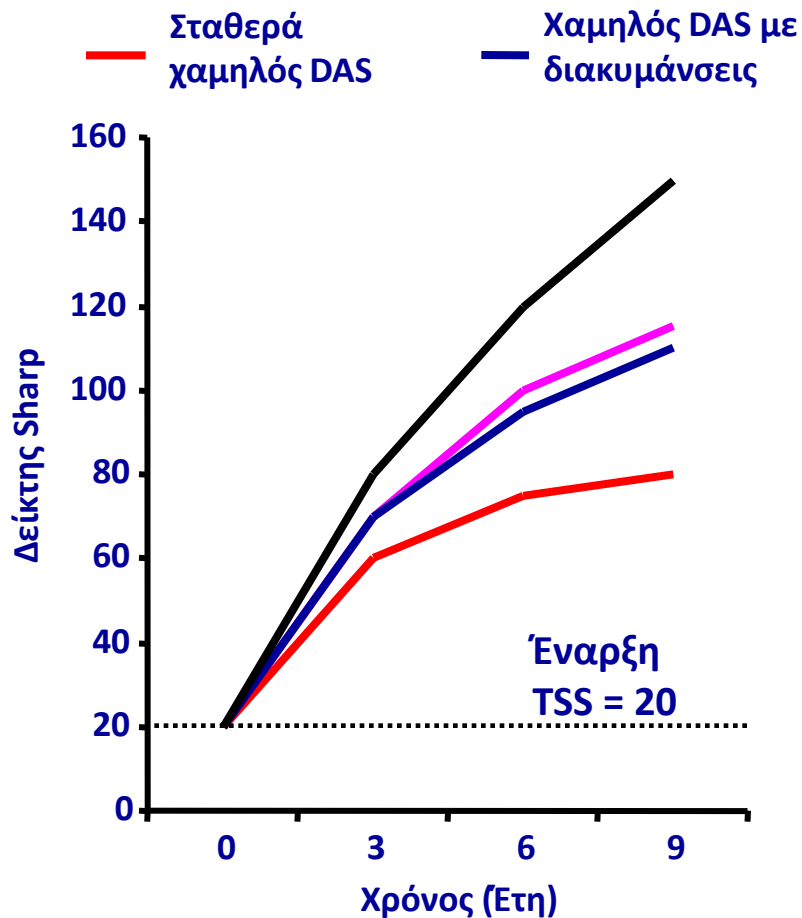


Εξέλιξη της αρθρικής καταστροφής: Υπάρχει διαφορά μεταξύ της ύφεσης και χαμηλής δραστηριότητας νόσου;



Μόνο όταν επιτευχθεί ύφεση της νόσου προλαμβάνεται η εξέλιξη των αρθρικών αλλοιώσεων

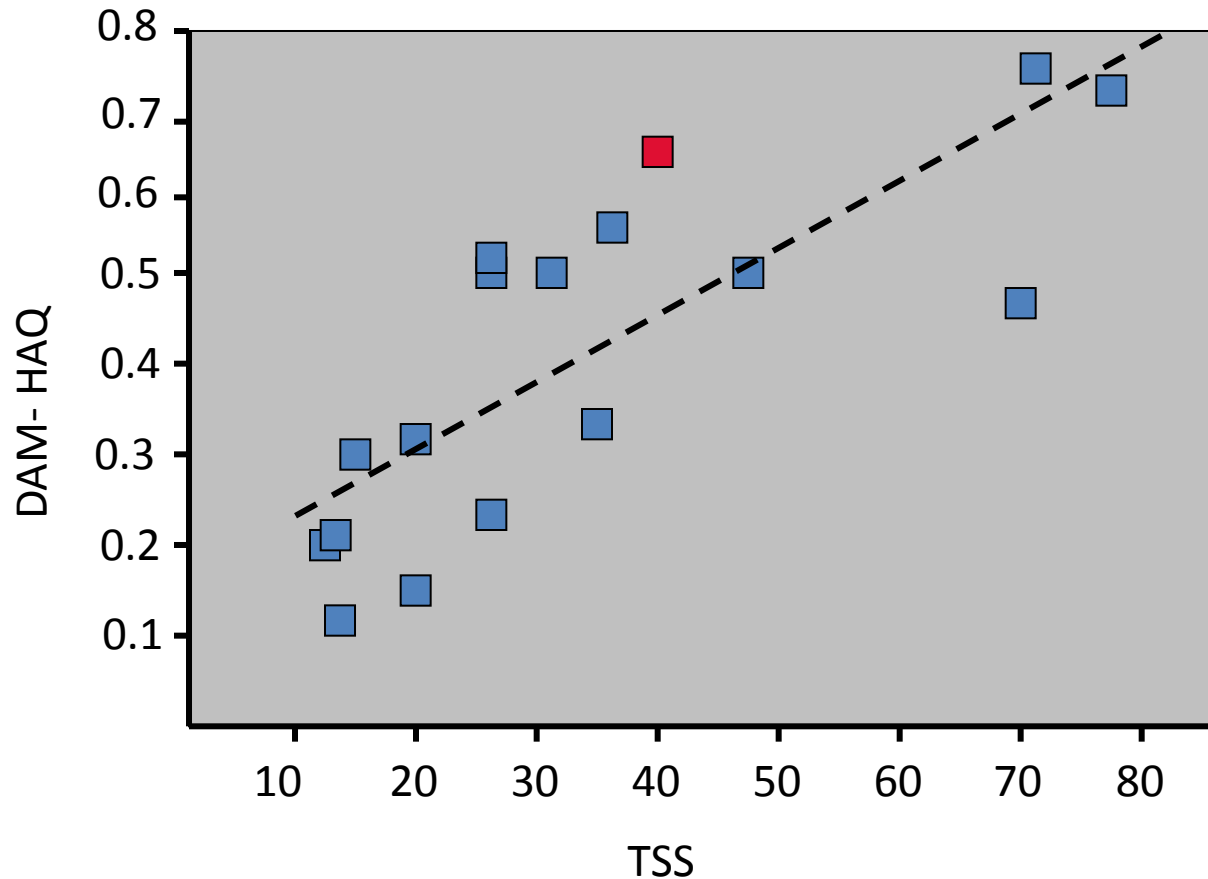
Μείωση της μόνιμης βλάβης της PA με συνεχή έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου*



* Ασθενείς RF +

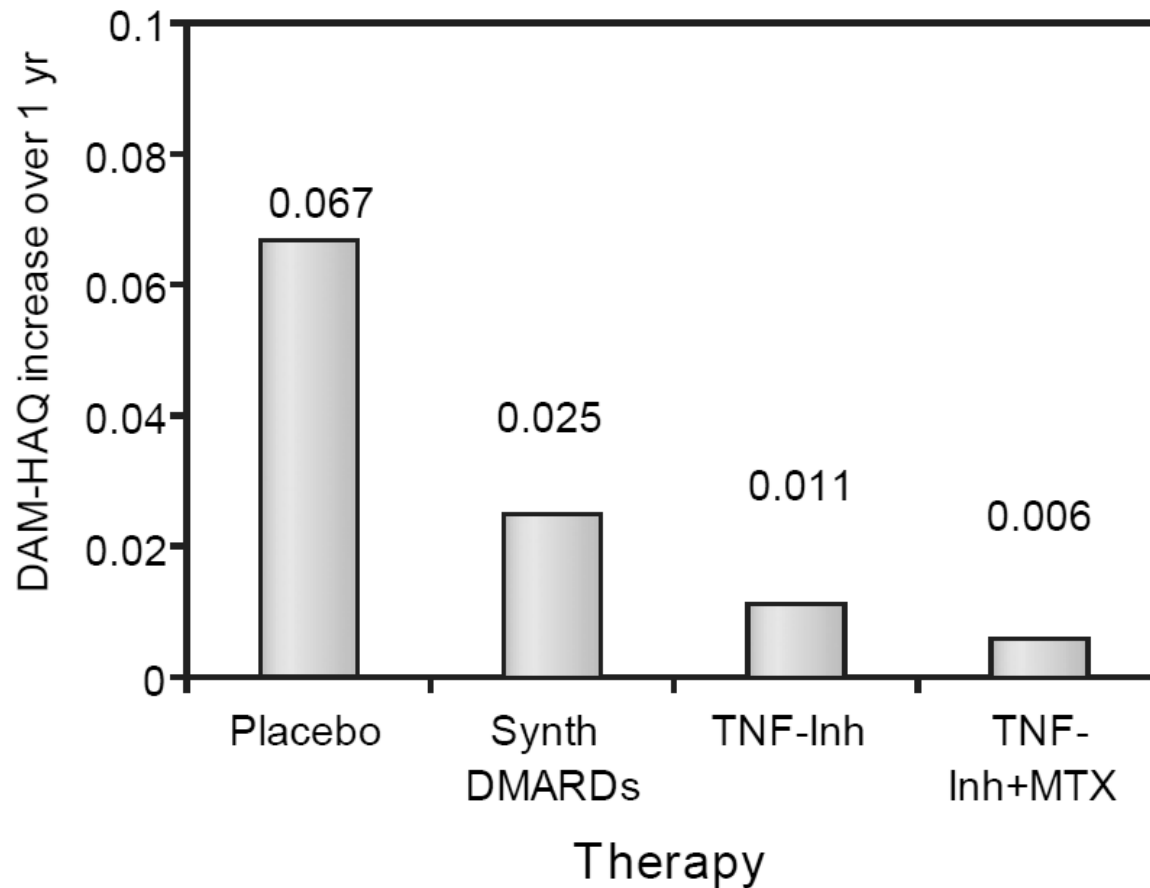
Welsing et al. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93

Η αύξηση των βαθμών HAQ είναι ανάλογη της αρθρικής καταστροφής (TSS)



10 units TSS
=
0.1 units HAQ

Μη αναστρέψιμη αναπηρία (με HAQ) ανάλογα με την ακτινολογική βλάβη



DAM-HAQ: damage-related HAQ

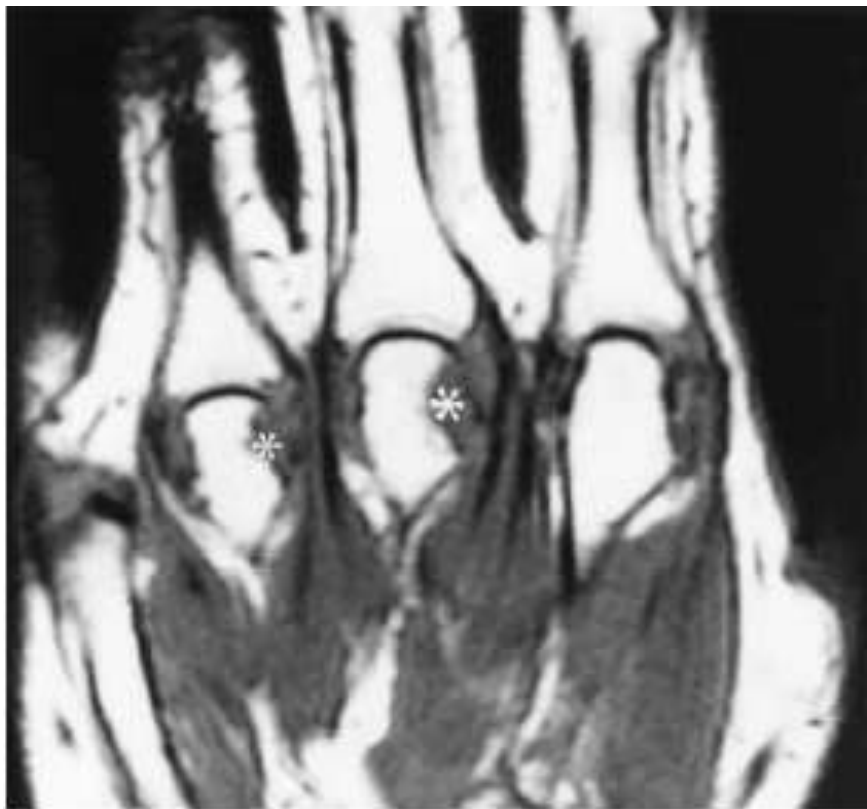
Smolen JS, Ann Rheum Dis 2010;69:1058–1064

ΡΑ, αντι-TNF παράγοντες και οστικές διαβρώσεις

- **Μείωση των οστικών διαβρώσεων σε σχέση με κλασσικά DMARDs, ακόμη και σε περιπτώσεις που οι ασθενείς εμφανίζουν σε αυτά καλή θεραπευτική απάντηση**
- **Οι οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ επάγονται κυρίως μέσω των οστεοκλαστών**
- **Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν πιθανώς κατευθείαν δράση στους οστεοκλάστες, η οποία σε κάποιο βαθμό είναι ανεξάρτητη από τη συνολική δράση τους στην αρθρική φλεγμονή**



Η υμενίτιδα προηγείται της οστικής βλάβης



Η T1-ακολουθία της χειρός του ασθενούς με πρώιμη PA δείχνει περιαρθρικό οστικό οίδημα

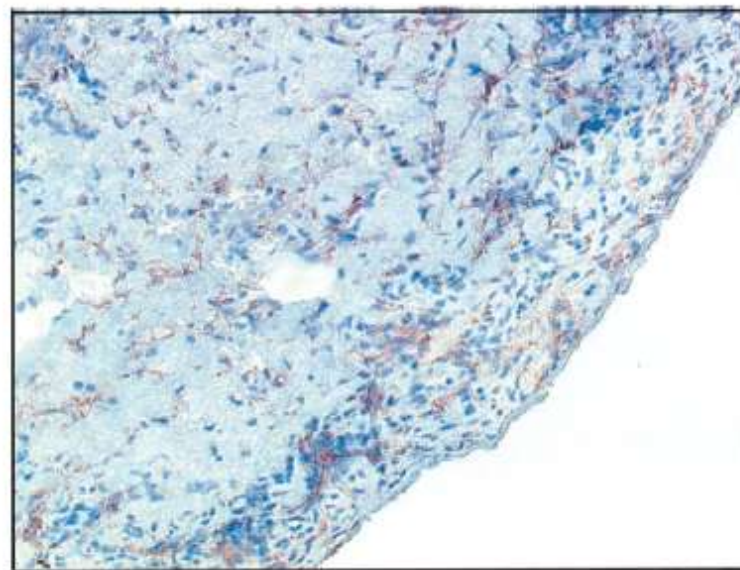
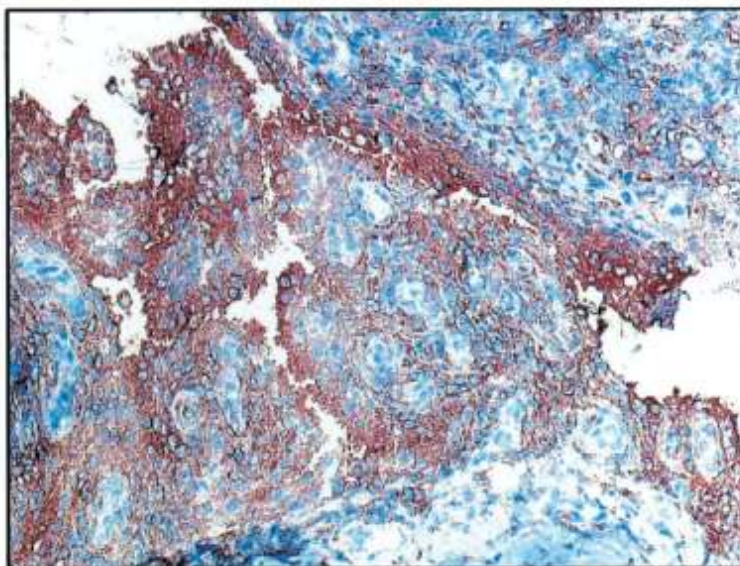
- Μελέτη με MRI
 - 31 ασθενείς με πρώιμη PA
 - 31 υγιείς μάρτυρες
- 68% των ασθενών με PA είχαν οστικό οίδημα έναντι 10% των μαρτύρων ($P < 0.0001$)
- 97% των ασθενών με πρώιμη PA είχαν υμενίτιδα των ΜΚΦ σε χορήγηση Gd-DTPA

Αντι-TNF παράγοντες: ταχύτητα δράσης σε σχέση με τα DMARDS

Πριν

Μετά

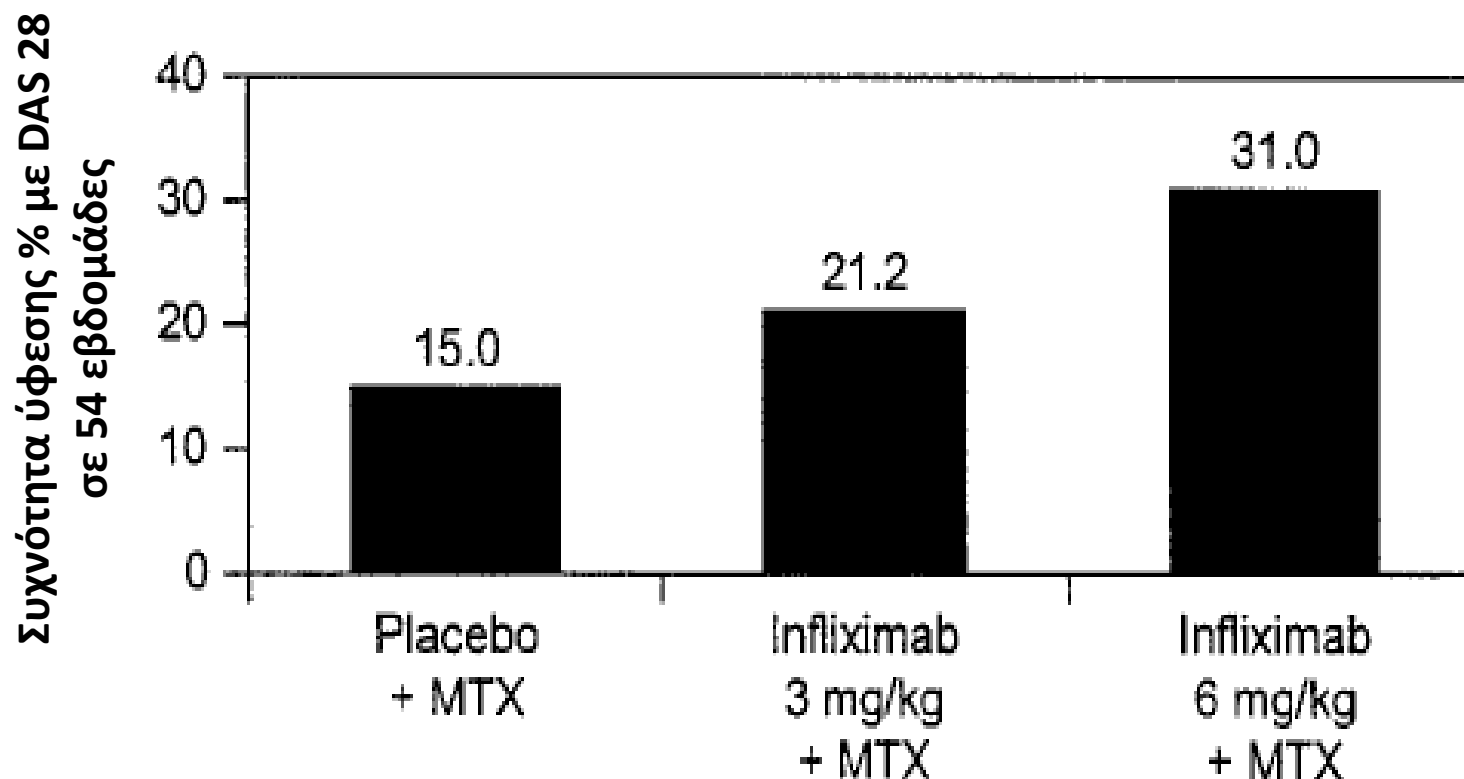
CD68



Βιοψία αρθρικού υμένα σε ασθενή με RA πριν και 48 ώρες μετά έγχυση infliximab 3mg/Kg. Χρώση για μακροφάγα CD68+

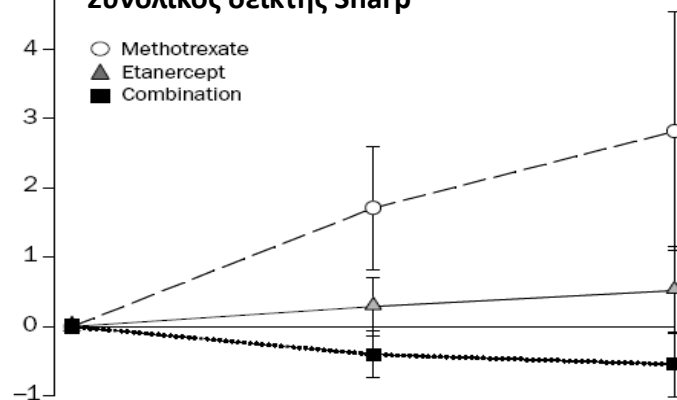
MTX, Infliximab και συνδυασμός σε πρώιμη RA

1049 ασθενείς, χωρίς πρότερη λήψη MTX, ένα έτος θεραπείας

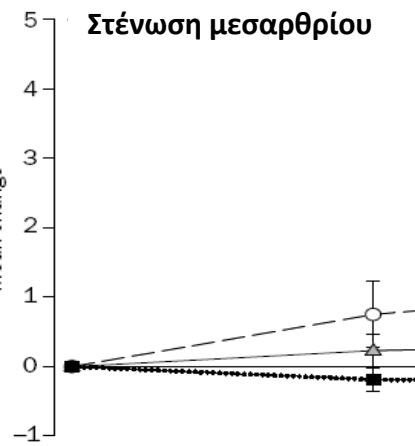


Συνολικός δείκτης Sharp

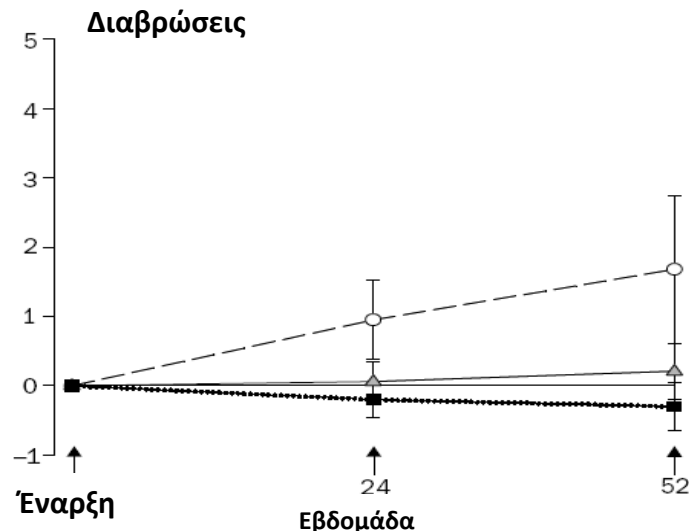
○ Methotrexate
▲ Etanercept
■ Combination



Στένωση μεσαρθρίου



Διαβρώσεις



Μελέτη TEMPO

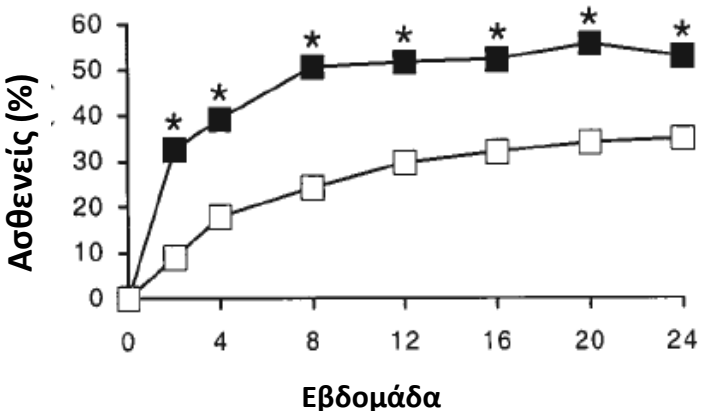
- Εκτίμηση αποτελεσματικότητας MTX, etanercept ή του συνδυασμού τους σε RA
- 12 μήνες, 686 ασθενείς σε 3 ομάδες
- Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας με δείκτες ACR
- Εκτίμηση ακτινολογικής εξέλιξης

Προσθήκη Adalimumab στην πάγια αγωγή στη RA

Furst DE, J Rheumatol 2003;30:2563-71

■ Adalimumab 40mg κάθε 2η εβδομάδα +
πάγια αγωγή

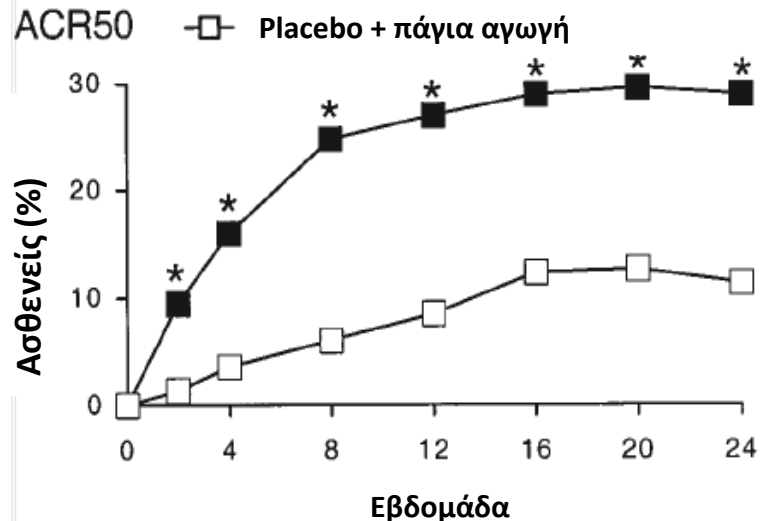
□ Placebo + πάγια αγωγή



- 636 ασθενείς, 24 εβδομάδες
- 318 πάγια αγωγή +Placebo
- 318 πάγια αγωγή +Adalimumab

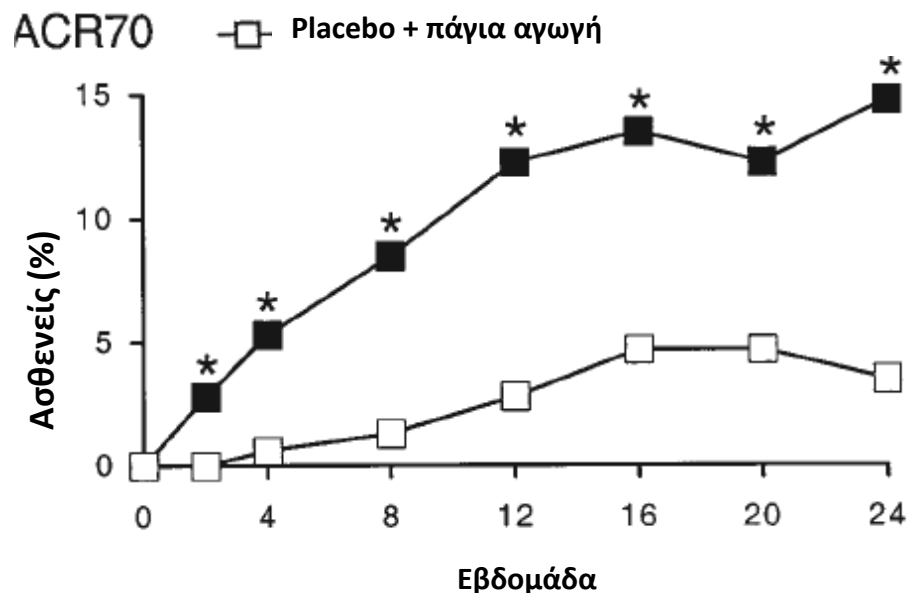
■ Adalimumab 40mg κάθε 2η εβδομάδα +
πάγια αγωγή

□ Placebo + πάγια αγωγή

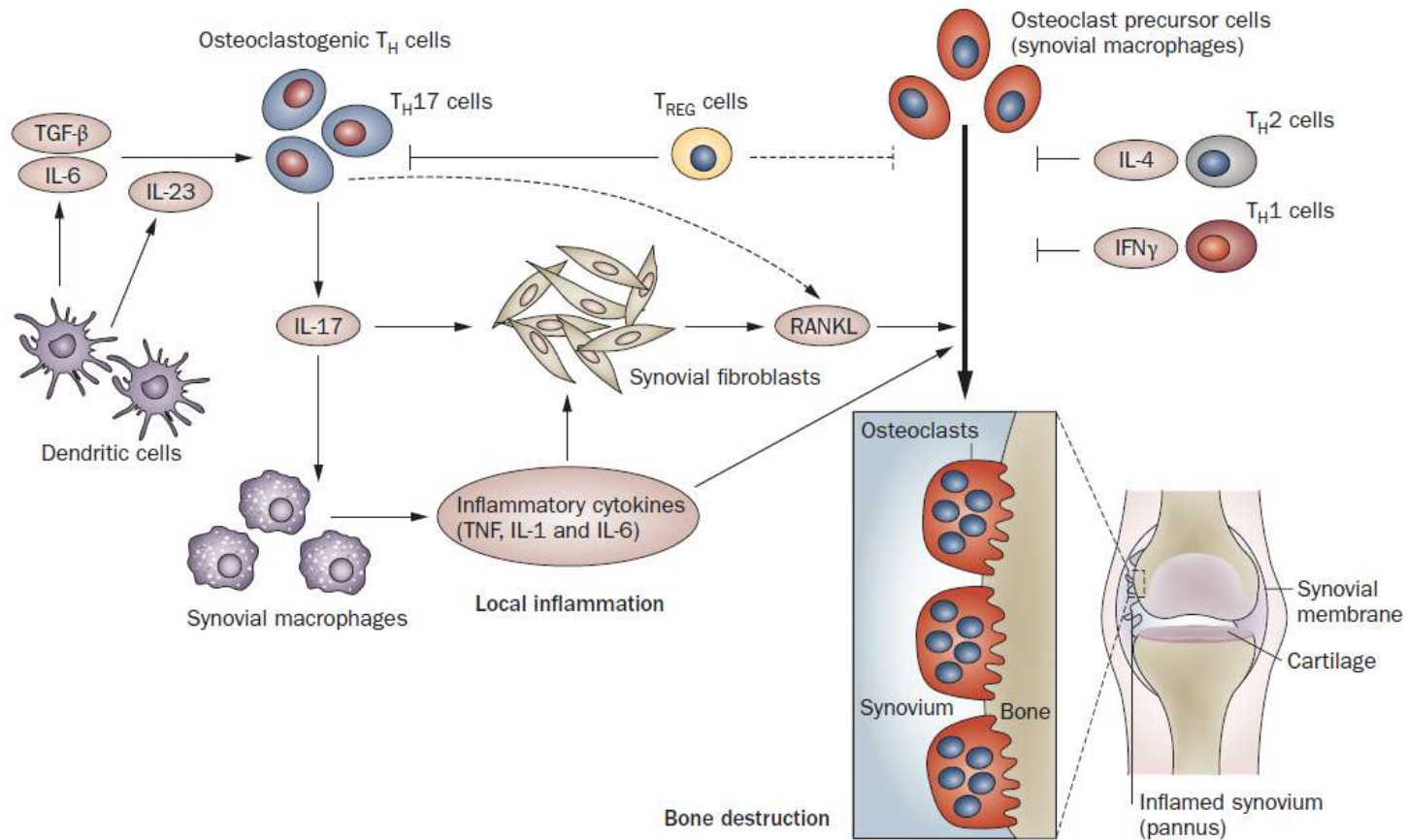


■ Adalimumab 40mg κάθε 2η εβδομάδα + πάγια
αγωγή

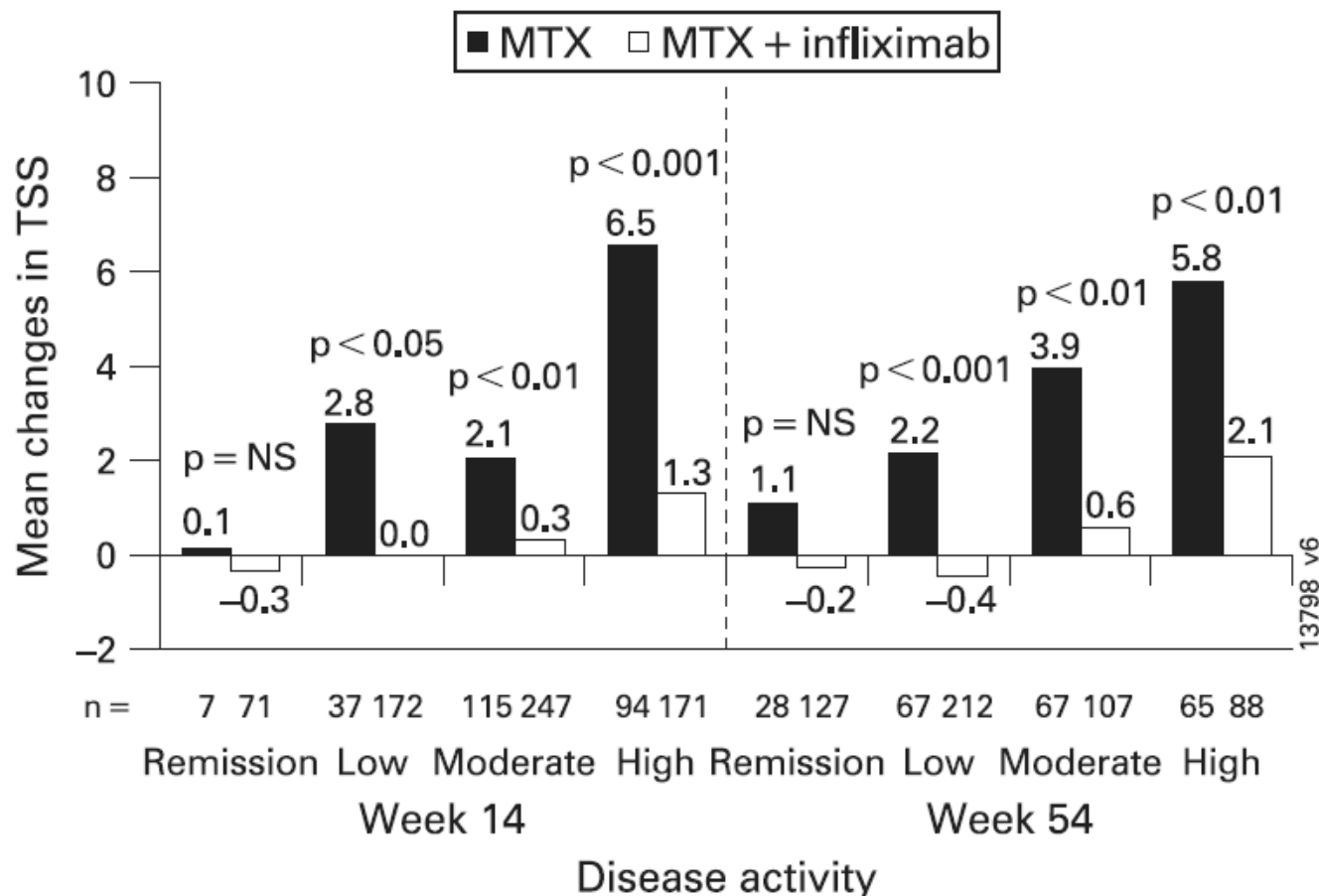
□ Placebo + πάγια αγωγή



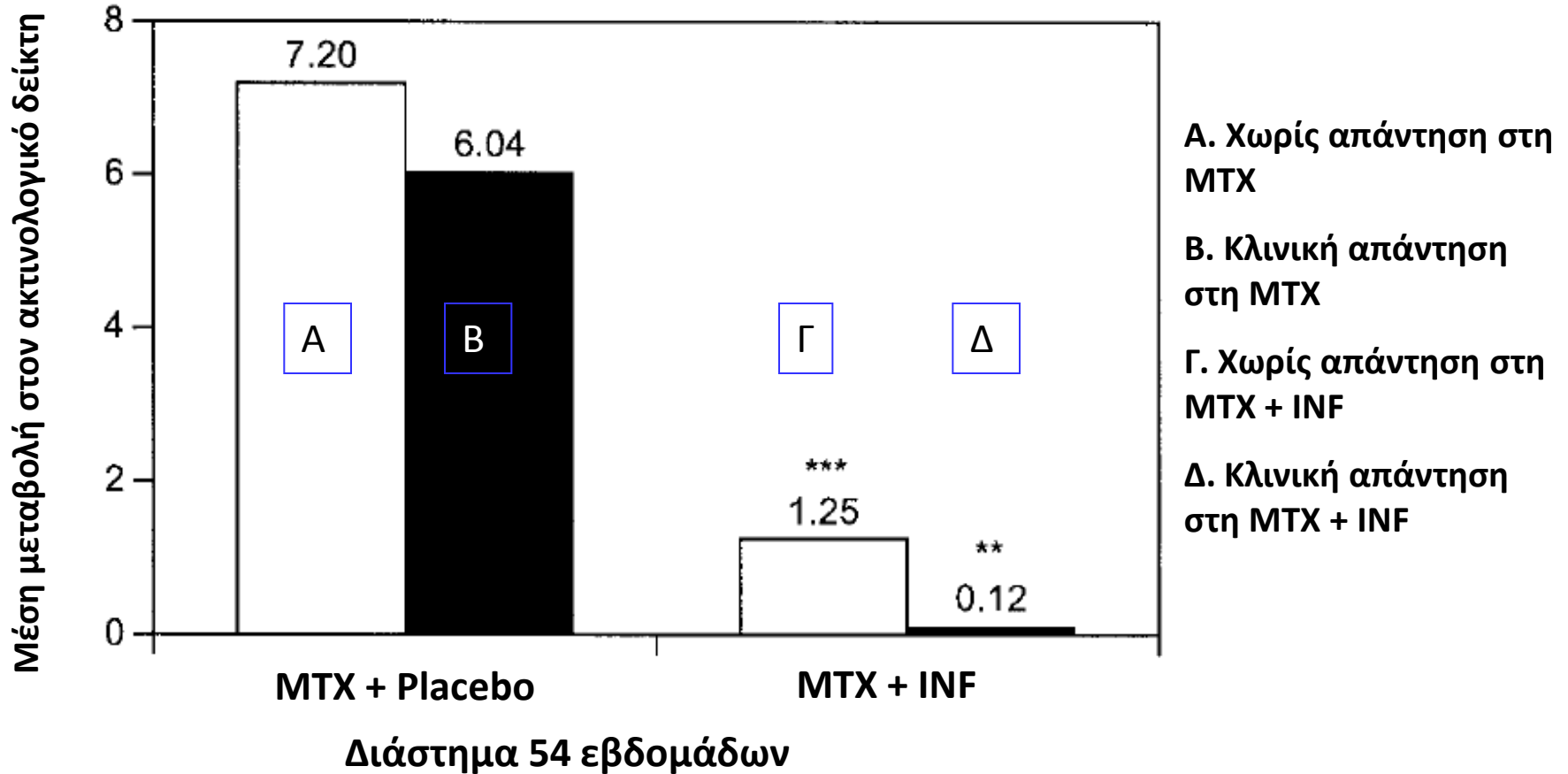
Οι οστικές βλάβες στη ΡΑ επιτελούνται μέσω των οστεοκλαστών



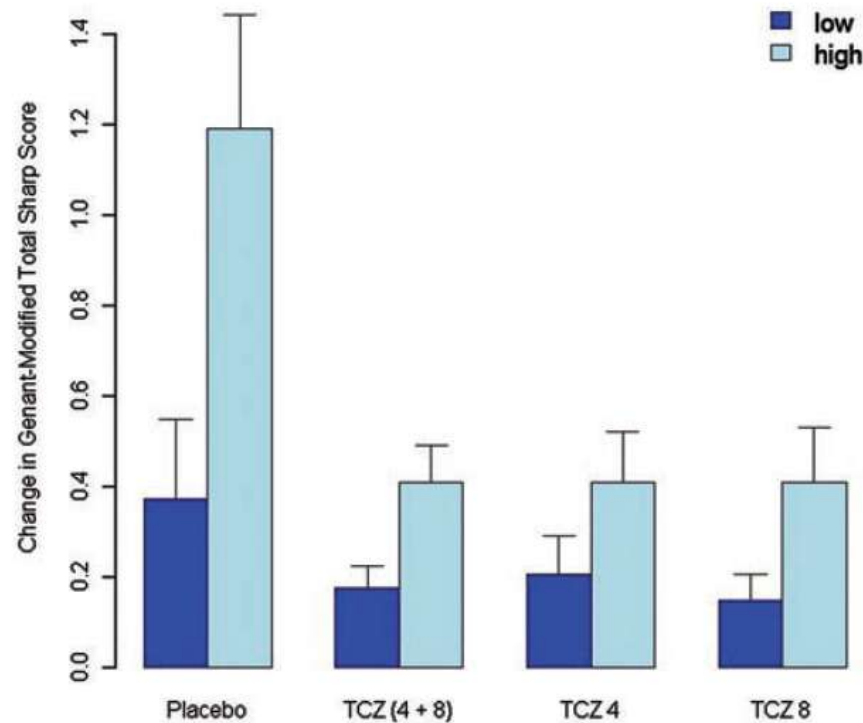
Ακτινολογική επιδείνωση σε ασθενείς με RA υπό αγωγή με MTX ή MTX + INFL ανάλογα με την κλινική απάντηση



Ακτινολογική απάντηση από το συνδυασμό MTX + infliximab (INF) σε ασθενείς με ΡΑ, που ΔΕΝ παρουσίασαν κλινική βελτίωση



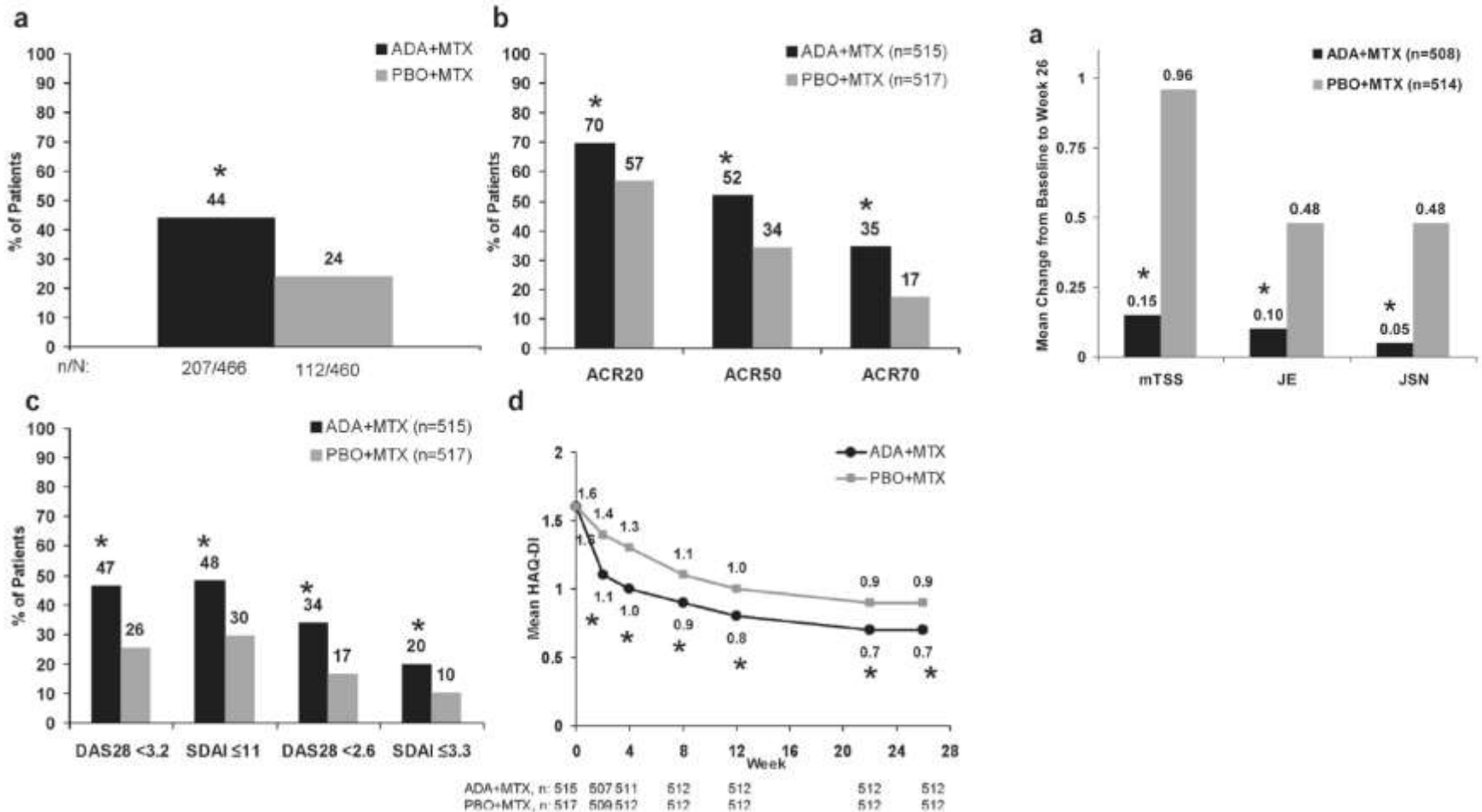
Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction



Η ειδική αναστολή των ακτινολογικών βλαβών στη ΡΑ δεν αφορά μόνο τους αντι-TNF παράγοντες

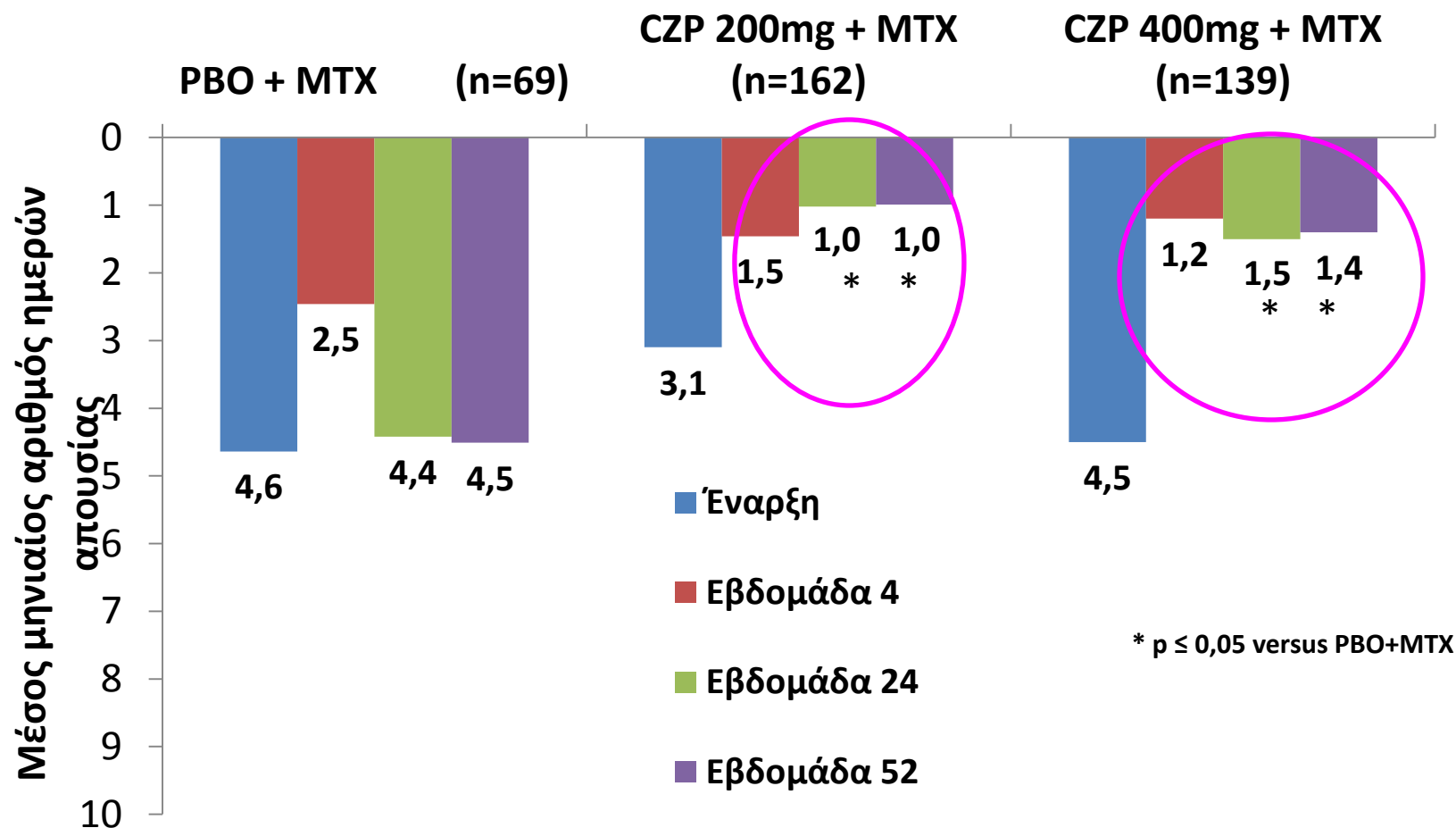
Πέραν της μείωσης των ακτινολογικών βλαβών και της επακόλουθης τροποποίησης της μακροχρόνιας πορείας της ΡΑ, οι βιολογικοί παράγοντες αλλάζουν την λειτουργικότητα αλλά και την καθημερινότητα της ζωής των ασθενών

Κλινικά, λειτουργικά και ακτινολογικά επακόλουθα της επίτευξης χαμηλής δραστηριότητας νόσου ή ύφεσης με το adalimumab +MTX ή MTX μόνη της σε πρώιμη ΡΑ

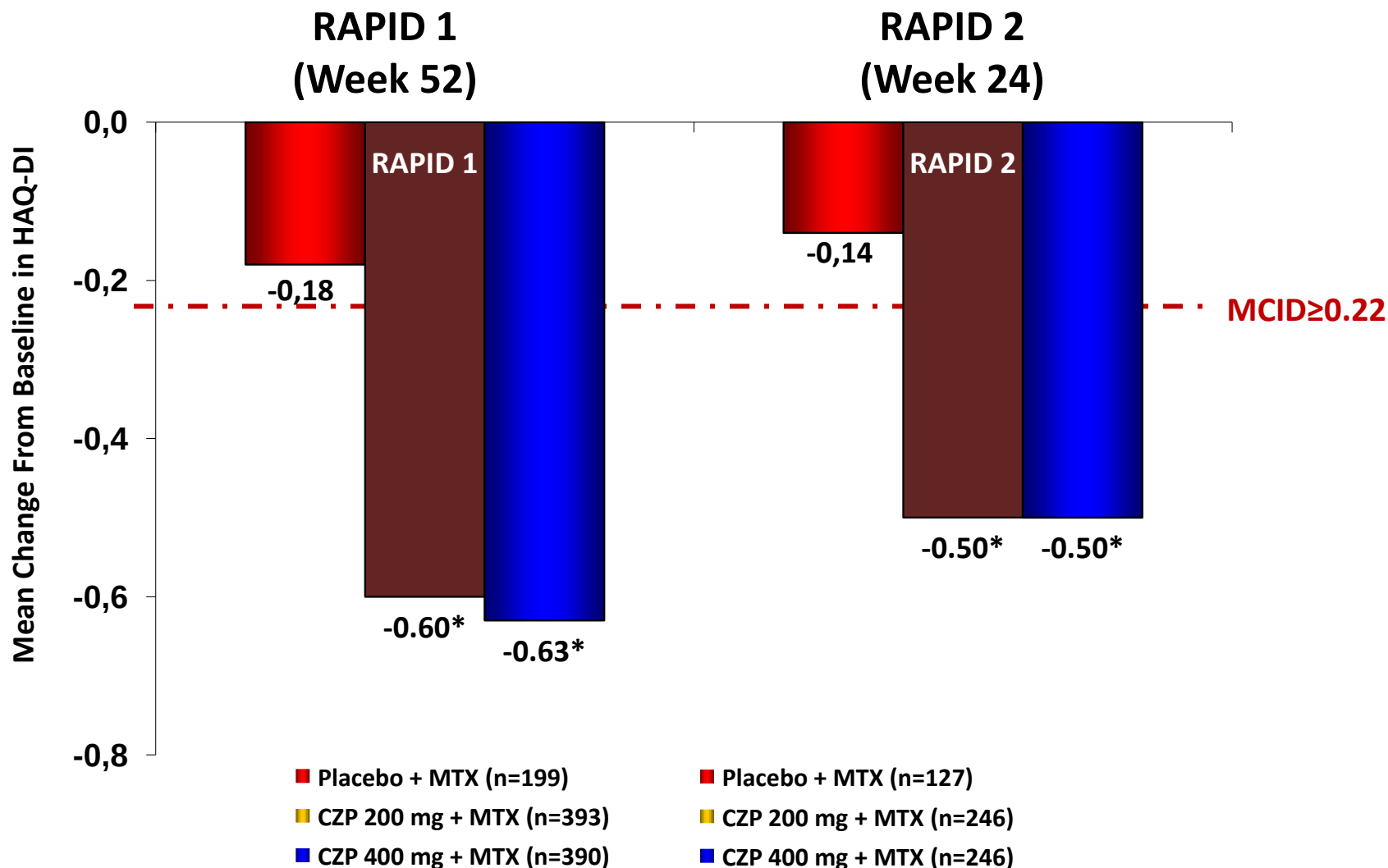


RAPID 1. Μείωση του αριθμού των ημερών απουσίας από την εργασία λόγω της PA (absenteeism)

Employed ITT population (LOCF)

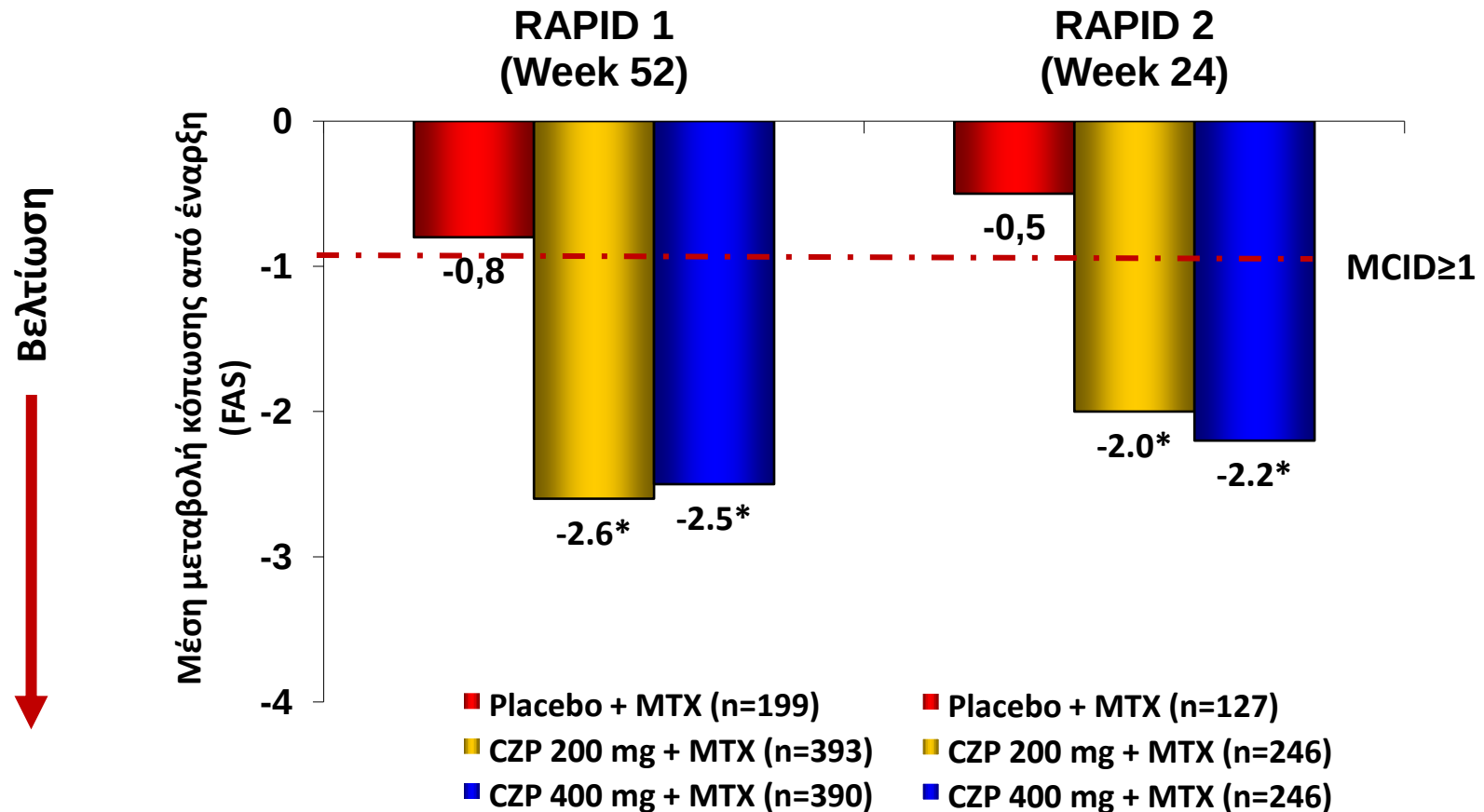


Μεταβολή στη φυσική λειτουργικότητα(HAQ-DI)



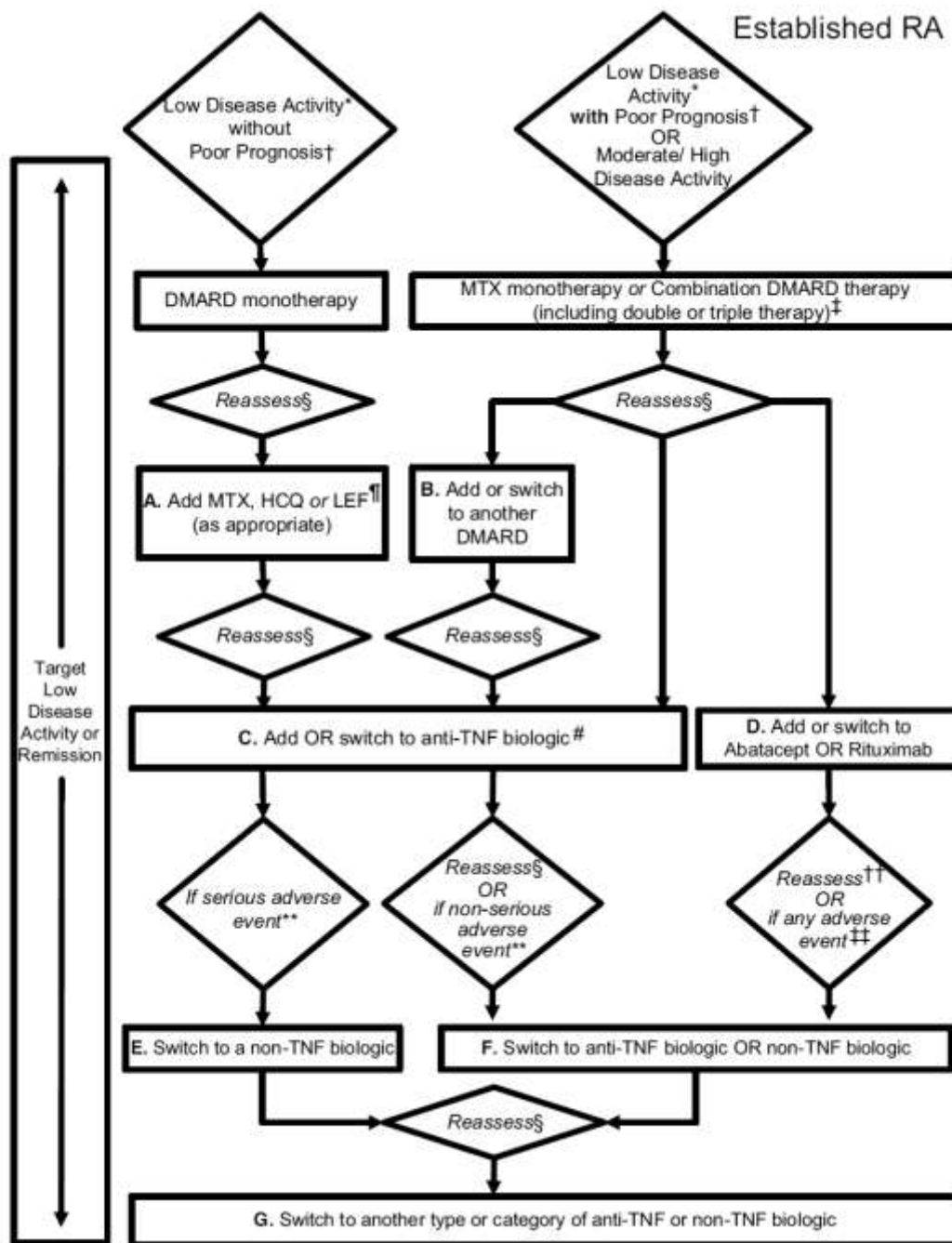
*p<0.001 versus placebo; LS-Means with LOCF imputation

Μεταβολή στην κόπωση (FAS) στην τελευταία εκτίμηση (μέση μεταβολή από έναρξη)



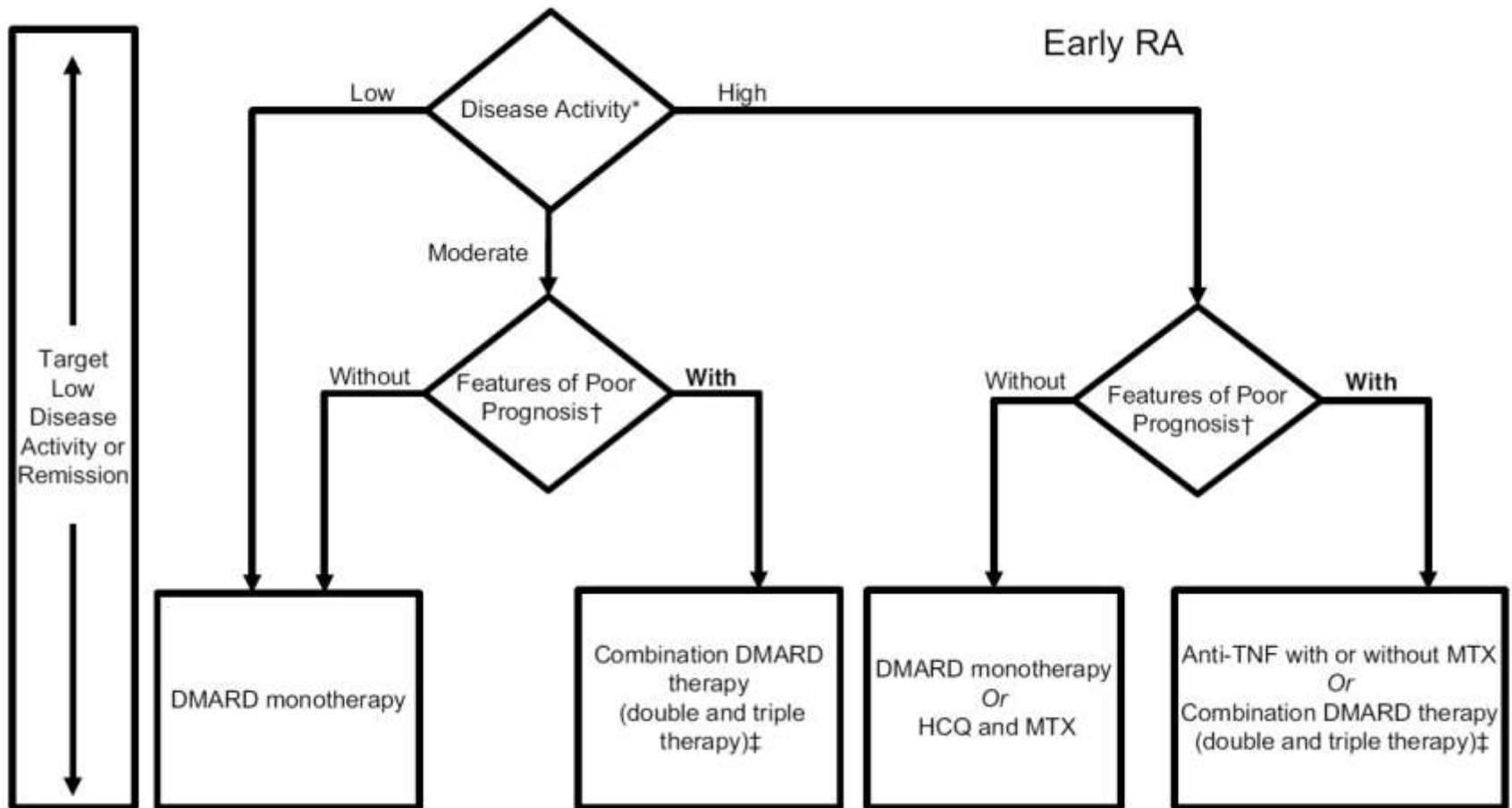
*p<0.001 versus placebo; LS-Means with LOCF imputation

**Μπορούν να χορηγηθούν βιολογικοί
παράγοντες σε όλους τους ασθενείς
με ΡΑ;**



**Οι
συστάσεις
του ACR το
2012 στην
θεραπεία
της RA**

Οι συστάσεις του ACR το 2012 στην θεραπεία της ΡΑ



Μοντέλο πρόβλεψης ταχέως εξελισσόμενης ακτινολογικής βλάβης σε ασθενείς με RA

A

		IFX + MTX			MTX mono			
28 SJC	>17	8 (5,14)	11 (7,16)	14 (9,20)	33 (22,47)	40 (30,51)	47 (36,59)	
	10–17	8 (5,12)	10 (7,14)	13 (9,18)	31 (21,44)	38 (28,48)	45 (34,56)	>3
	<10	7 (4,12)	9 (6,15)	12 (7,19)	29 (18,44)	35 (24,49)	42 (29,57)	
	>17	6 (4,10)	8 (6,11)	10 (7,15)	17 (11,26)	22 (16,30)	27 (19,37)	0.6–3 CRP (mg/dl)
	10–17	6 (4,8)	7 (6,10)	10 (7,13)	16 (11,23)	20 (16,26)	25 (19,33)	
	<10	5 (3,8)	7 (4,10)	9 (6,13)	15 (9,23)	19 (13,27)	23 (16,33)	
	>17	4 (2,8)	6 (3,10)	8 (4,13)	8 (4,15)	11 (6,19)	14 (7,24)	<0.6
	10–17	4 (4,7)	5 (3,8)	7 (4,11)	7 (4,13)	10 (6,16)	12 (7,21)	
	<10	4 (2,7)	5 (3,8)	6 (4,11)	7 (4,13)	9 (5,15)	11 (6,20)	
		RF (U/ml)			RF (U/ml)			
		<80	80–200	>200	<80	80–200	>200	

Μελέτη ASPIRE

χρώματα σχήματος: μπλε: 0–9%;

πράσινο: 10–19%;

κίτρινο: 20–29%;

πορτοκαλί: 30–39%;

κόκκινο: 40–100%

Vastesaeger N, Rheumatology 2009;48:1114–1121

Μοντέλο πρόβλεψης ταχέως εξελισσόμενης ακτινολογικής βλάβης σε ασθενείς με RA

A

		IFX + MTX			MTX Mono			
28 SJC	>17	19 (10,32)	20 (13,30)	22 (13,33)	54 (32,75)	56 (37,74)	58 (38,76)	
	10–17	14 (8,23)	15 (9,22)	16 (10,25)	45 (27,64)	47 (31,63)	49 (31,67)	>3
	<10	10 (4,20)	10 (5,20)	11 (5,23)	35 (18,57)	37 (21,58)	39 (21,62)	
	>17	9 (5,19)	10 (6,18)	11 (6,19)	51 (31,70)	53 (36,69)	55 (37,72)	0.6–3 CRP (mg/dl)
	10–17	7 (3,12)	7 (4,12)	8 (4,13)	41 (26,58)	43 (31,57)	46 (31,61)	
	<10	5 (2,10)	5 (2,10)	5 (2,12)	33 (18,51)	34 (21,51)	36 (21,56)	
	>17	4 (1,14)	5 (2,14)	5 (2,15)	48 (22,75)	50 (25,75)	52 (26,77)	<0.6
	10–17	3 (1,9)	3 (1,9)	4 (1,10)	38 (17,65)	40 (20,65)	42 (20,68)	
	<10	2 (1,7)	2 (1,7)	2 (1,8)	30 (12,57)	31 (13,58)	33 (14,61)	
		RF (U/ml)			RF (U/ml)			
		<80	80–200	>200	<80	80–200	>200	

Μελέτη ATTRACT

χρώματα σχήματος: μπλε: 0–9%;

πράσινο: 10–19%;

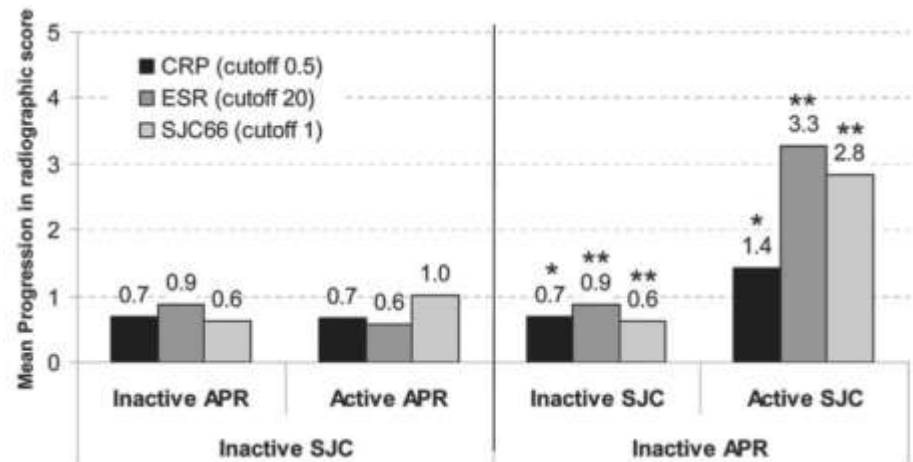
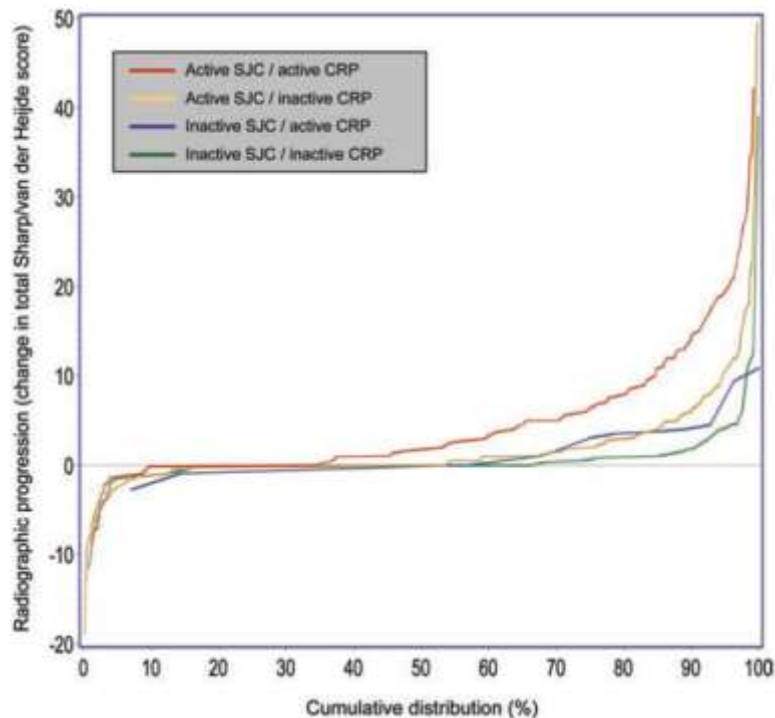
κίτρινο: 20–29%;

πορτοκαλί: 30–39%;

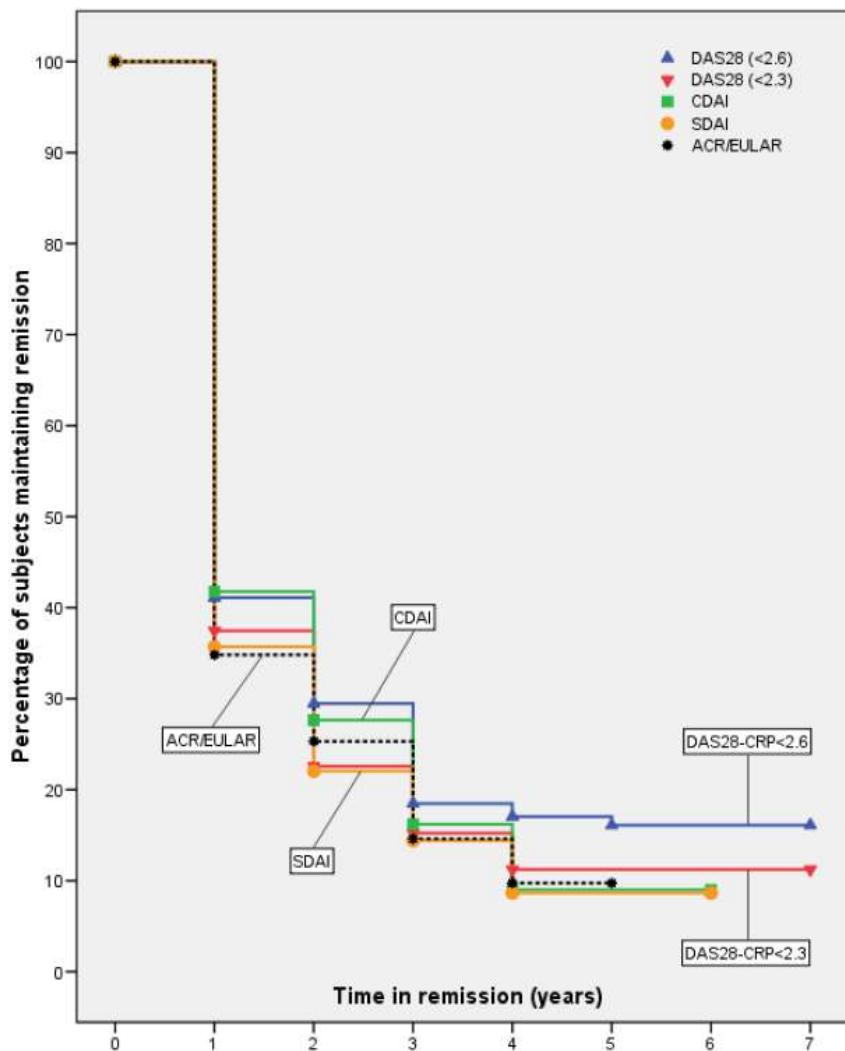
κόκκινο: 40–100%

Vastesaeger N, Rheumatology 2009;48:1114–1121

Μοντέλο πρόβλεψης ακτινολογικής βλάβης σε ασθενείς με RA ανάλογα με τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων, την ΤΚΕ και την CRP



Μόνιμη κλινική ύφεση είναι ασυνήθης στην κλινική πράξη



- Harvard Medical School, Boston, USA
- Μάρτιος 2003 –Ιούνιος 2010
- 871 ασθενείς με RA με ≥ 2 έτη follow-up Of these subjects
- 394 ήσαν σε ύφεση σε κάποια χρονική στιγμή της παρακολούθησης
- <50% από αυτούς παρέμεναν σε ύφεση 1 έτος αργότερα

**Και για περίπτωση δυσμενών
οικονομικών εξελίξεων...**

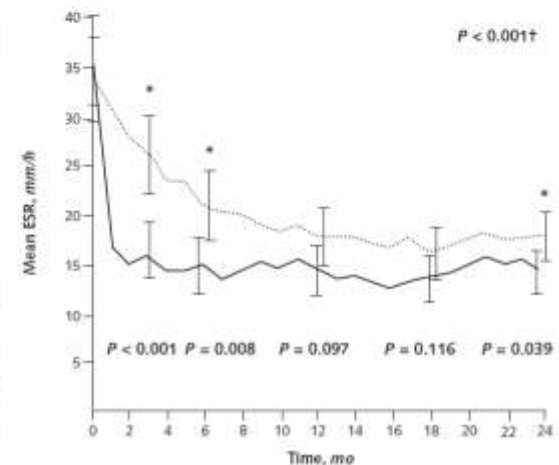
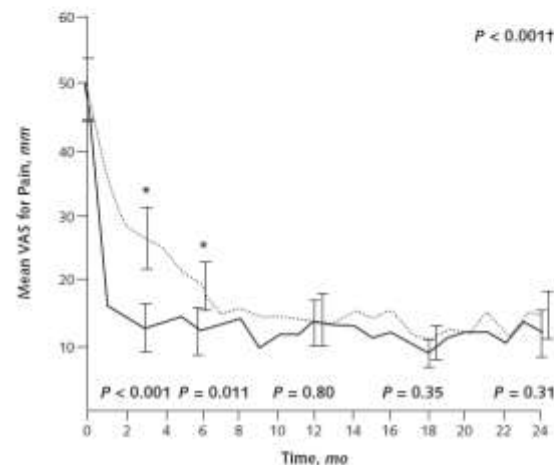
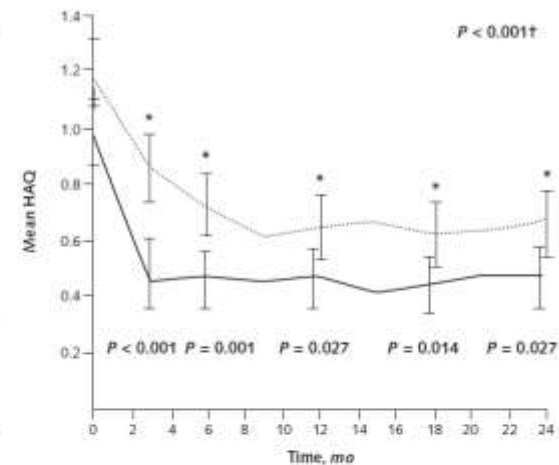
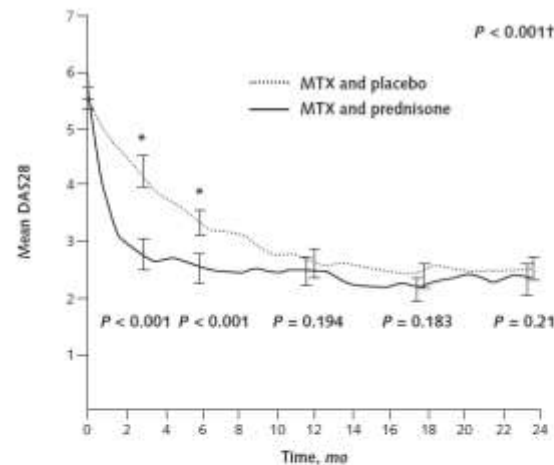


Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis

A Randomized Trial

- 236 ασθενείς με πρώιμη PA (<1 έτος)
- 2 έτη
- 7 νοσοκομεία στην Ολλανδία
- πρεδιζολόνη 10 mg/d
- Όλοι έλαβαν ΔΦ + Ca + Vit D

Μειωμένη ανάγκη για CY ή αντι-TNF στην ομάδα της πρεδιζολόνης



Συμπεράσματα:

Οι βιολογικοί παράγοντες καλύπτουν σημαντικό τμήμα του θεραπευτικού κενού από τα DMARDs στη RA:

- ❖ Προσφέρουν ταχύτερη έναρξη δράσης**
- ❖ Αυξάνουν το ποσοστό των ασθενών που μπορούμε να βοηθήσουμε με τη θεραπεία**
- ❖ Προσφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς σε σχέση με τα κλασσικά DMARDs**
- ❖ Επιβραδύνουν σημαντικά την εξέλιξη των μόνιμων οστεοαρθρικών βλαβών της νόσου που συνιστούν τον κύριο μηχανισμό πρόκλησης αναπηρίας**