

Η αντι-TNF αγωγή αλλάζει την πορεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας σε βάθος χρόνου;

Αλέξιος Ηλιόπουλος
Ρευματολογικό Τμήμα ΝΙΜΤΣ



Σύγκρουση συμφερόντων

Conflict of interest

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Amgen-GSK, Roche, UCB, MSD, Pfizer, Novartis, Angelini, Abbvie

Ερώτηση πολλαπλής επιλογής -1



Η αντι-TNF αγωγή αλλάζει την πορεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας σε βάθος χρόνου;

1. Αναστέλλει πλήρως την εξέλιξη της νόσου
2. Βελτιώνει την κλινική εικόνα αλλά δεν επηρεάζει της ακτινολογική εξέλιξη
3. Τα ΜΣΑΦ έχουν καλύτερη δράση από τους αντι-TNF όσον αφορά την ακτινολογική επιδείνωση
4. Η αντι-TNF αγωγή δεν επηρεάζει την ακτινολογική βλάβη των ισχίων
5. Αναστέλλει σημαντικά την εξέλιξη της βλάβης της σπονδυλικής στήλης και περισσότερο των ισχίων

Ποια είναι η πλέον σωστή απάντηση;

ARD Online First, published on March 16, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2012-202698

Clinical and epidemiological research

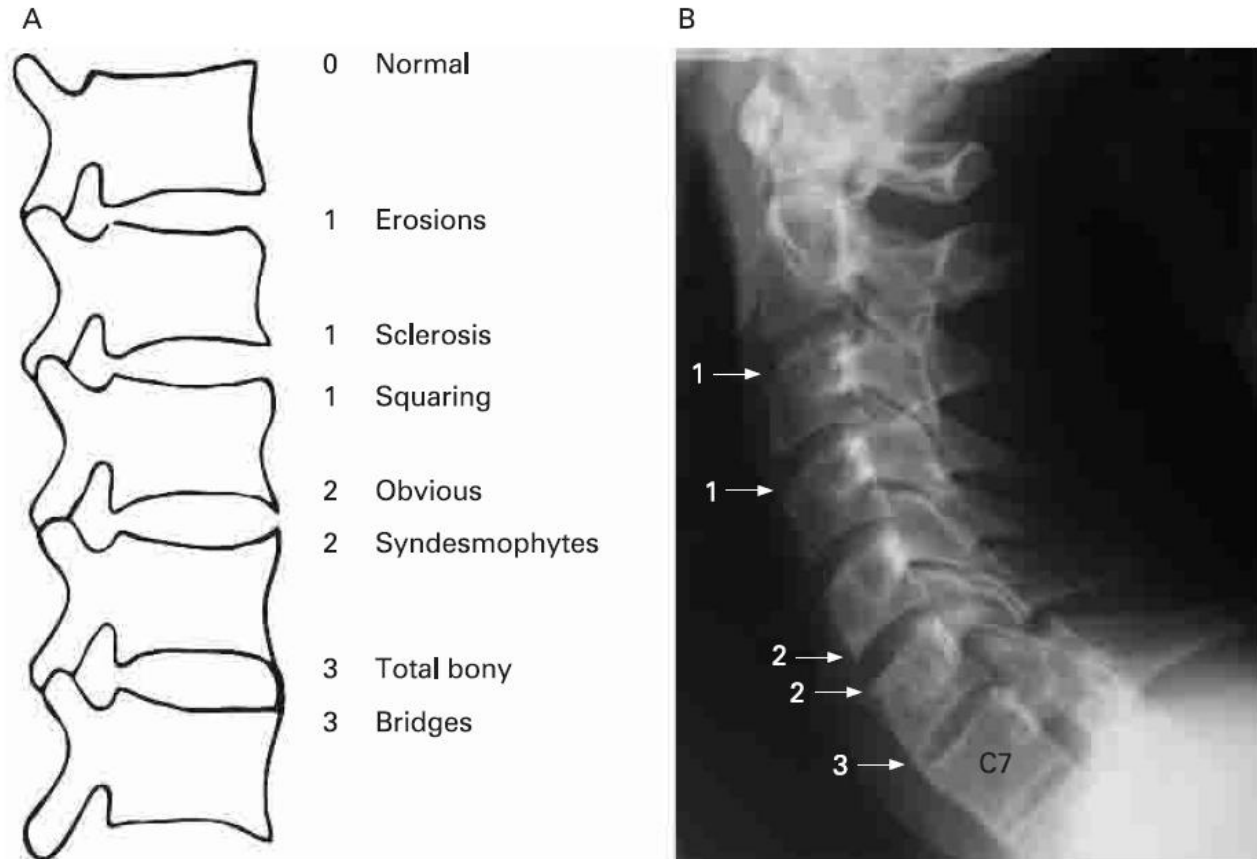
EXTENDED REPORT

Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis

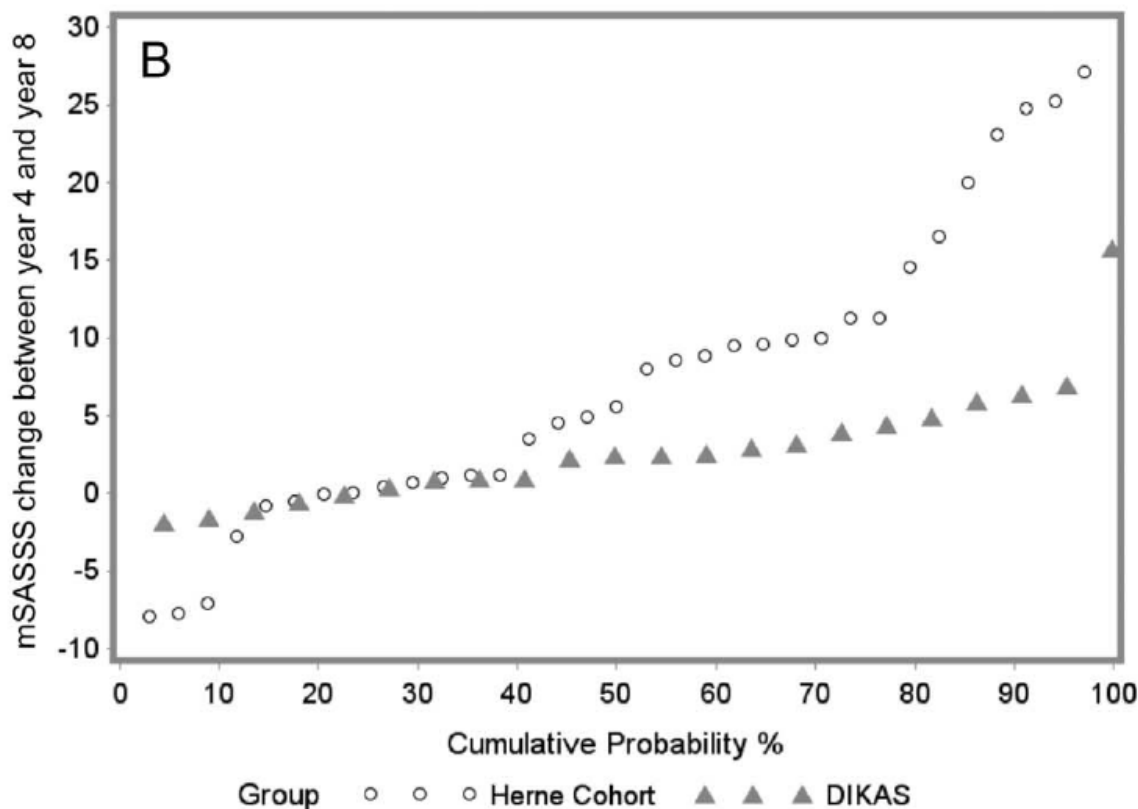
Xenofon Baraliakos,¹ Hiltrun Haibel,² Joachim Listing,³ Joachim Sieper,³
Jürgen Braun¹

Τροποποιημένο SASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)

Figure 45 Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS).^{15 16} A total of 24 sites are scored on the lateral cervical and lumbar spine (A): the anterior corners of the vertebrae from lower border of C2 to upper border Th1 (including) and from lower border of Th12 to upper border of S1 (including). Each corner can be scored from 0 to 3, resulting in a range from 0 to 72 for the total mSASSS. B: example of scoring according to the mSASSS. 0 = normal; 1 = sclerosis, squaring or erosion; 2 = syndesmophyte; 3 = bony bridge.



Εξέλιξη της σπονδυλικής βλάβης στην ΑΣ σε 8 έτη, υπό αγωγή με ΜΣΑΦ ή αντι-TNF παράγοντες



Συμπεριελήφθησαν ασθενείς με διαθέσιμη α/α (P) ΑΜΣΣ και ΟΜΣΣ, στην έναρξη και μετά 8 έτη αγωγής



Maria Konsta¹, Vassiliki K. Bournia¹, Petros P. Sfikakis¹, Dimitrios Karras², Alexios Iliopoulos².

¹First Department of Propedeutic and Internal Medicine, Athens University Medical School; ²Rheumatology Department, Veterans Administration Hospital, Athens, Greece

BACKGROUND-AIM

Hip involvement is the most frequent extraspinal arthritic manifestation of Ankylosing Spondylitis (AS) and a common cause of disability. In contrast to the classical changes in the spine, hip joint inflammation does not lead to formation of new bone but results in bone erosions, indicating that at different sites parallel osteoproliferative and osteodestructive changes may occur. Current evidence suggests that anti-TNF treatment does not inhibit radiographic progression in the spine; whether it affects the progression of hip joint space narrowing in AS patients with hip arthritis is not known.

AIM: To examine the impact of continuous long-term treatment with the anti-TNF antibody infliximab on radiographic progression of hip arthritis in AS patients

RESULTS

Anteroposterior X-rays of the pelvis obtained at baseline were compared to X-rays obtained after **6 ±2.5 years** (mean±SD) of continuous infliximab treatment (5 mg/kg, every 2 months), using: **a) the Bath AS radiology hip index (BASRI-h)** scoring system (min 1, max 4), a reliable, disease-specific, sensitive to change method for grading hip radiographic change in AS, and **b) the width of the whole joint space estimated by measurement of 3 distinct points of interbone distance** (2mm inner of the external end of the acetabulum, vertical line through femoral head center, head-neck center line) with the help of a graduated eyepiece (**Figure 1**). Both readers achieved excellent agreement for BASRI-h scores and the three points of intraarticular distance (ICC=0.88, 95% CI:0.85, 0.91). Disease activity decreased and functional status improved remarkably in these patients after infliximab

METHODS-STUDY PROTOCOL

Twenty-three consecutive patients with AS (21 men, **median age of 45 years**) and **established hip involvement prior to the initiation of infliximab** treatment for active disease non-reposnding to were included in this retrospective study. Infliximab was given as monotherapy in 21 and combined with methotrexate in 2 patients. One senior rheumatologist and one rheumatology fellow performed a blinded radiographic review of **23 X-ray** pairs separated by **2-10 years**. Intraobserver and interobserver reliability was established using intraclass correlation coefficients (ICC).

The BASRI-h score at baseline was 2.50 ± 0.87 and remained unchanged at follow-up end (2.50 ± 0.86).

The width of the whole joint space was not reduced in almost all patients. On average the width of the whole joint space at baseline (3.56 ± 0.7 mm) remained unchanged during 6 ± 2.5 years of continuous infliximab treatment (3.59 ± 0.79 mm) (**Figure 2**)

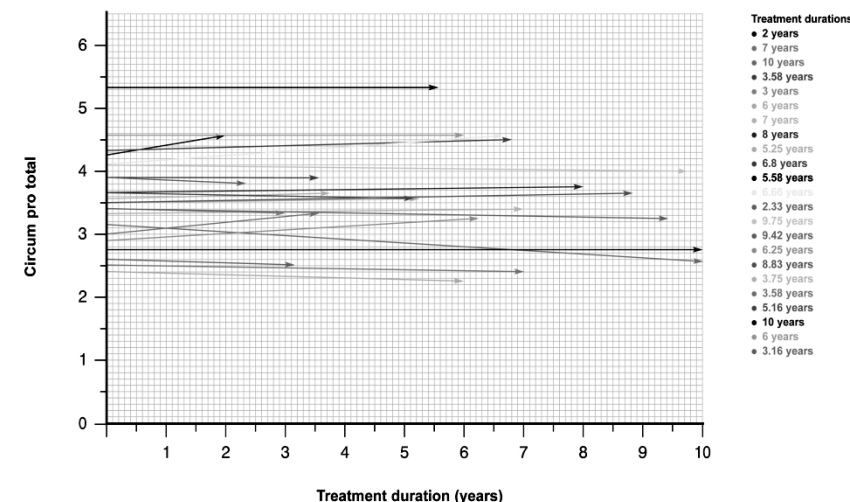
Figure 2: Individual patient's average width of the whole hip joint space estimated by 3 distinct measurements of interbone distance, prior and 6±2.5 years after infliximab treatment.

Figure 1:Three distinct points of interbone distance: a) 2mm inner of the external end of the acetabulum

b)vertical line through femoral head center, c) head-neck center line

Demographic and descriptive characteristics of the study group. Values are given as mean ±SD and range

Variables	Baseline	Follow-up end
mean±SD,range		
Age (years)	44.5±12 (22- 68)	51.6±13(27-77)
Disease duration	16±11 (2.7-40)	22±12.5 (7-47)
Years of Infliximab treatment	0	6±2.5 (2-10)
BASDAI	6.3± 1.25(3.5 - 8.4)	1.67± 1.3 (0.2 - 4.2)
BASFI	6.9± 1.9(3.3 - 10)	3.3± 1.8 (1.2 – 8)
BASRI hip score	2.5±0.86 (1-4)	2.5±0.86(1-4)
mean hip joint space width(mm)	3.56±0.7 (2.4 – 5.33)	3.59±0.79 (2.25- 5.33)



CONCLUSION

Despite the lack of a control group our results suggest that long term infliximab treatment inhibits radiographic progression of hip arthritis in responding patients with AS, possibly by blocking a local osteodestructive TNF-mediated effect. Prospective studies should confirm a possibly differential effect of anti-TNF treatment on radiographic progression of osteodestructive versus osteoproliferative changes in patients with AS

Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index (BASRI-hip score)

Στάδιο		Περιγραφή
0	Φυσιολογικό	Καμία βλάβη
1	Ύποπτο	Πιθανή εστιακή στένωση μεσαρθρίου
2	Ελάχιστο	Σαφής στένωση, που καταλείπει μεσάρθριο διάστημα >2mm
3	Μέτριο	Στένωση με μεσάρθριο $\leq 2\text{mm}$ ή οστική επαφή σε διάστημα <2 cm
4	Προχωρημένο	Οστική παραμόρφωση ή οστική επαφή >2 cm ή ολική αρθροπλαστική

Συμπέρασμα

- Η αντι-TNF αγωγή αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη της ΑΣ στην σπονδυλική στήλη σε βάθος χρόνου, με δεδομένα 8 ετών
- Το αποτέλεσμα της αντι-TNF αγωγής είναι πιθανώς καλύτερο όσον αφορά την προσβολή των ισχίων με δεδομένα 6 ετών

Ερώτηση πολλαπλής επιλογής -2



Τι μας προσφέρουν τα δεδομένα των registries για τις λοιμώξεις;

1. Είναι απαραίτητα για την ακαδημαϊκή έρευνα
2. Προσφέρουν μεγάλους αριθμούς ασθενών για παρακολούθηση της επίπτωσης των λοιμώξεων στην κλινική πράξη
3. Βοηθούν στην μελέτη σπάνιων παρενεργειών των φαρμάκων
4. Είναι απαραίτητα για την μελέτη της επίπτωσης της TB
5. Είναι πλέον αξιόπιστα των τυχαιοποιημένων μελετών των βιολογικών παραγόντων

Ποια είναι η πλέον σωστή απάντηση;

Τι μας προσφέρουν τα δεδομένα των registries για τις λοιμώξεις;



Ερώτηση πολλαπλής επιλογής -3



Υπάρχει στρατηγική διακοπής ενός βιολογικού παράγοντα μετά από μακροχρόνια ύφεση της ΡΑ;

1. Ο βιολογικός παράγοντας διακόπτεται στα 3 έτη συνολικής θεραπείας
2. Διακόπτεται όταν το DAS28 < 2.6 για έξι τουλάχιστον μήνες
3. Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες διακοπής των βιολογικών παραγόντων
4. Εάν διακοπεί ο αντι-TNF παράγοντας δεν μπορεί να χορηγηθεί πάλι ο ίδιος λόγω ανάπτυξης αντοχής
5. Είναι προτιμότερο να διακόπτονται πρώτα τα DMARDS και να συνεχίζεται η βιολογική αγωγή

Ποια είναι η πλέον σωστή απάντηση;

TNF Antagonist Safety in Rheumatoid Arthritis Updated Evidence from Observational Registries

Adeel Nasir, M.D, and Jeffrey D. Greenberg, M.D., M.P.H.

Rheumatology 2009;48:1269–1272
Advance Access publication 4 August 2009

doi:10.1093/rheumatology/kep205

Concise Report

Validity of physician-reported hospitalized infections in a US arthritis registry

Jeffrey R. Curtis¹, Nivedita M. Patkar¹, Archana Jain¹, Jeffrey Greenberg² and Daniel H. Solomon³

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2011;50:222–229
doi:10.1093/rheumatology/keq368

Original article

Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries

Xavier Mariette¹, Jacques-Eric Gottenberg², Philippe Ravaud³ and Bernard Combe⁴

Πλεονεκτήματα των registries έναντι των τυχαιοποιημένων μελετών

- Οι τυχαιοποιημένες μελέτες περιλαμβάνουν μικρό σχετικά αριθμό ασθενών και τον παρακολουθούν για μικρό σχετικά διάστημα, ώστε είναι δύσκολο να φανούν με αξιοπιστία ανεπιθύμητες ενέργειες όπως νεοπλάσματα και σπάνιες λοιμώξεις
- Οι τυχαιοποιημένες μελέτες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με αυστηρά κριτήρια, ώστε να αποκλείονται ασθενείς με ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων ή αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, σε αντίθεση με τα registries που αντανακλούν την καθημερινή κλινική πράξη
- Σαν παράδειγμα, οι τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να εντοπίσουν το πρόβλημα της TB και των ευκαιριακών λοιμώξεων σε σχέση με τις βιολογικές θεραπείες

Ειδικά ευρήματα από RATIO και AIR registry

- Ασθενείς με RA υπό αγωγή με αντι-TNF παράγοντες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πνευμονία από *Legionella pneumophila* (16-21 μεγαλύτερο από το γενικό πληθυσμό) - Σε περίπτωση υποψίας πρέπει να χορηγείται σχήμα αντιβιοτικών με κινολόνες ή μακρολίδια
- Η θεραπεία με αντι-TNF μονοκλωνικά αντισώματα επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο TB, ευκαιριακών λοιμώξεων και λεμφωμάτων από τον διαλυτό υποδοχέα
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν Rituximab έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων το πρώτο έτος της αγωγής όταν έχουν παράγοντες κινδύνου όπως κάπνισμα, προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, εξωπνευμονική νόσο, χαμηλές γ-σφαιρίνες ή IgG <6 g/l

**Υπάρχει στρατηγική διακοπής
ενός βιολογικού παράγοντα μετά
από μακροχρόνια ύφεση της ΡΑ;**



Extended report

Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped?

Benazir Saleem, Helen Keen, Vincent Goeb, Rekha Parmar, Sharmin Nizam, Elizabeth M A Hensor, Sarah M Churchman, Mark Quinn, Richard Wakefield, Philip G Conaghan, Frederique Ponchel, Paul Emery

Διακοπή αντι-TNF αγωγής σε RA

47 ασθενείς με RA σε ύφεση (DAS28<2.6) τουλάχιστον από εξαμήνου διέκοψαν την αντι-TNF αγωγή και συνέχισαν με την ίδια δόση MTX για 24 μήνες

60% υποτροπίασαν, 40% παρέμειναν σε ύφεση

Clinical features	Sustained remission (n=19)	Flare (n=28)	p Value
Disease duration until treatment (months)	18 (15–22)	72 (22–207)	<0.0001
HAQ	0 (0–0)	0.5 (0–1.6)	0.012
RAQoL	0 (0–2)	3 (0–11.5)	0.039
Immunological data	(n=15)	(n=23)	
Naives (% of CD4+ T cells)	10.9 (6.7–14.6) n=12	5.4 (4.2–6.0) n=20	<0.0001
IRC (% of CD4+ T cell)	28.0 (20.5–33.5) n=13	47.0 (36.0–56.0)	<0.0001
Treg CD25 ^{high} FOXP3+ (% of CD4+ T cells)	1.5 (1.1–1.8)	3.2 (2.3–4.0)	0.001
Treg phenotype	(n=10)	(n=6)	
CD62L+ Tregs (% of Tregs)	70 (61.5–75.5)	37.5 (30.0–67.8)	<0.0001

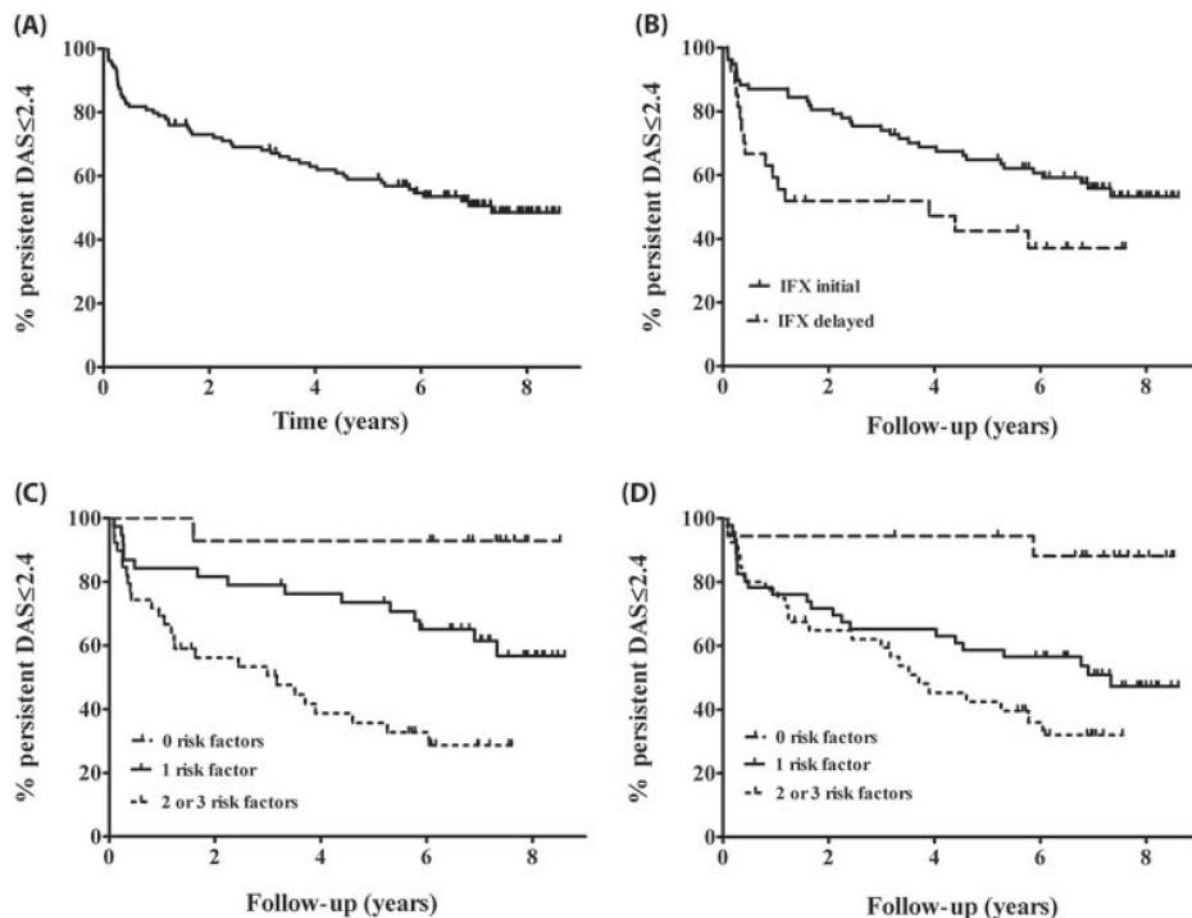
Χαρακτηριστικά της ομάδας με πρώιμη χορήγηση της αντι-TNF αγωγής που είχε την καλύτερη έκβαση

Clinical features	Sustained remission (n=16)	Flare (n=11)	p Value
Time to achieve remission on treatment (months)	3 (2–10)	5 (1–10)	0.368
Duration of remission at time of assessment (months)	8 (6–19.25)	8 (6–11)	0.900
Duration of symptoms before treatment (months)	5.5 (2.25–8.0)	9 (7–16)	0.008
DAS28 at time of stopping therapy	1.77 (1.50–2.17)	1.8 (1.28–2.06)	0.570
CRP	0.5 (0–5)	0 (0–0)	0.110
TJC	0 (0–2.75)	0 (0–0)	0.340
SJC	0 (0–0.75)	0 (0–0)	0.860
Patient VAS	5.5 (2.25–10.75)	5 (2–23)	0.750
HAQ	0 (0–0.18)	0 (0–0.5)	0.860
RAQoL	0 (0–2.75)	1 (0–4)	0.510
Dose of MTX (mg)	10 (10–20)	20 (9–23.75)	0.900
Imaging data	(n=11)	(n=9)	
Grey scale synovitis score	4 (0–5)	5 (1.5–9)	0.250
Power Doppler activity score	0 (0–2)	0 (0–3.25)	0.970
Presence of PD (%)	5 (45)	4 (44)	0.570
Presence of GS (%)	9 (82)	8 (88)	0.660
Immunological data	(n=16)	(n=11)	
Naives (% of CD4+ T cells)	7.7 (4.8–23)	5.3 (1.7–6.0)	0.001
IRC (% of CD4+ T cell)	33 (15–46)	47 (20–64)	0.003
Treg CD25 ^{high} FOXP3+ (% of CD4+ T cells)	1.4 (1.1–1.8)	3.1 (1.5–3.7)	<0.0001
Treg phenotype	(n=10)	(n=6)	
CD62L+ Tregs (% of Tregs)	70 (56–83)	37.5 (30–73)	0.031

Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study

M van den Broek,¹ N B Klarenbeek,¹ L Dirven,¹ D van Schaardenburg,²
H M J Hulsmans,³ P J S M Kerstens,² T W J Huizinga,¹ B A C Dijkmans,^{2,4} C F Allaart¹

Διακοπή infliximab μετά ύφεση τουλάχιστον 6 μηνών σε RA



Σε ποσοστό 48% απαιτήθηκε επαναχορήγηση του infliximab σε διάστημα 17 μηνών

Ερώτηση πολλαπλής επιλογής -4

Νομίζετε ότι χρειάζονται νέα βιολογικά φάρμακα για τα παρακάτω νοσήματα;

- 1. ΡΑ**
- 2. ΑΣ**
- 3. ΨΑ**
- 4. ΣΕΛ**
- 5. Ουρική**

