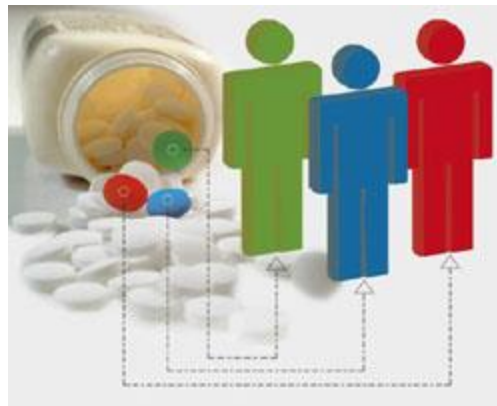




# Επίτευξη ύφεσης μέσω της εξατομικευμένης ιατρικής



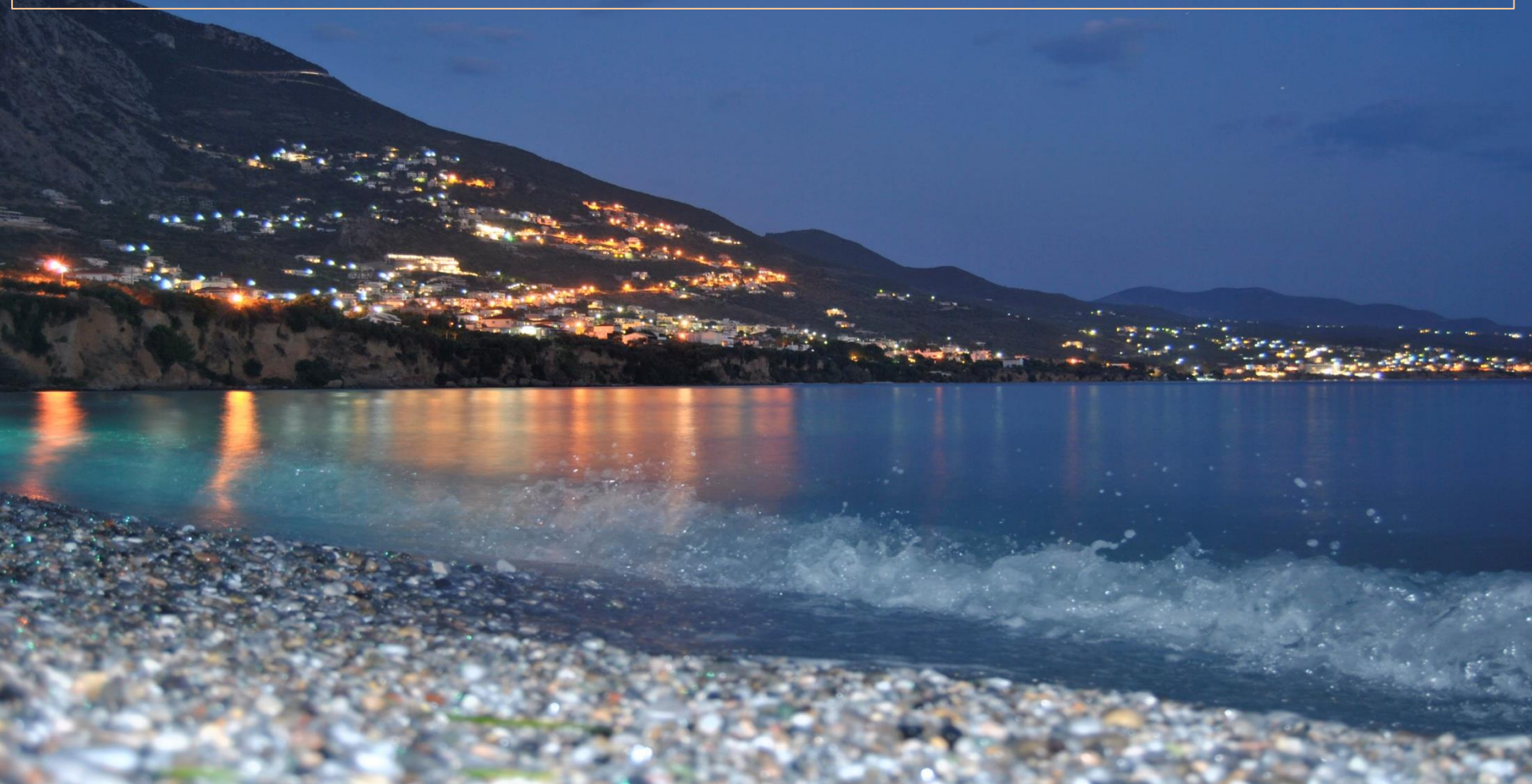
Δήμος Κ. Πατρικός  
Δντης Ρευματολόγος  
Νοσοκομείο Metropolitan  
ΕΠΕΜΥ ΚΑΛΑΜΑΤΑ 23-5-2015

# Σύγκρουση συμφερόντων

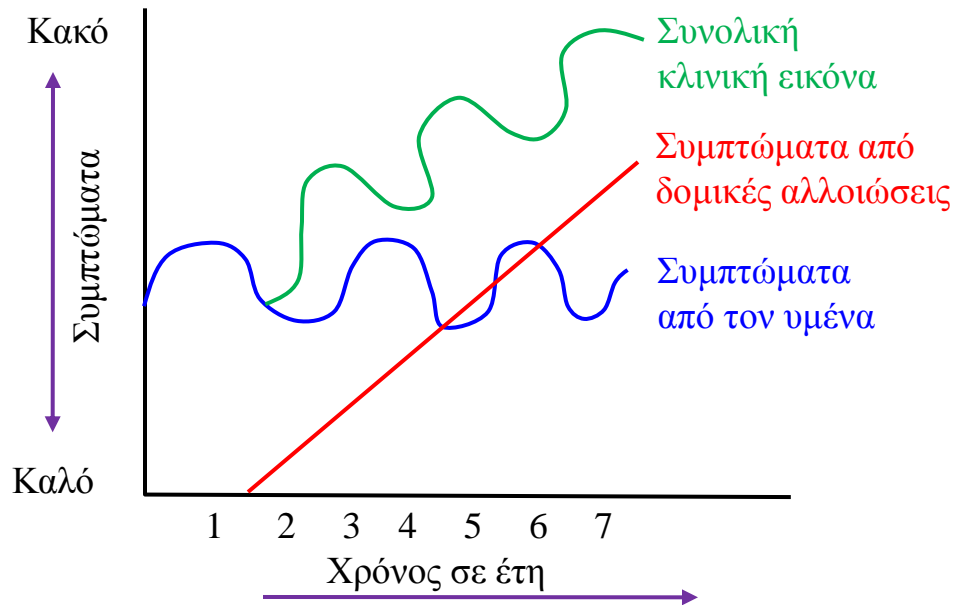
## *Conflict of interest*

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

*Lilly, Amgen-ΓSK, Roche, UCB, MSD, Pfizer,, Menarini, Novartis, Angelini, Abbvie, Bristol Myers Squibb*



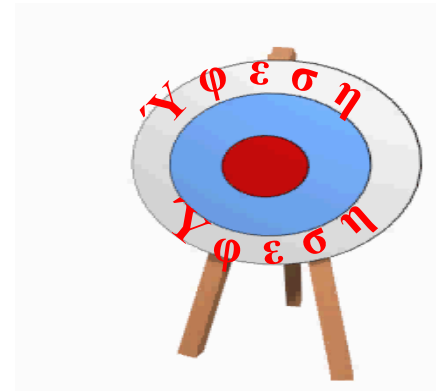
# ΡΑ: Επίμονη και προοδευτική



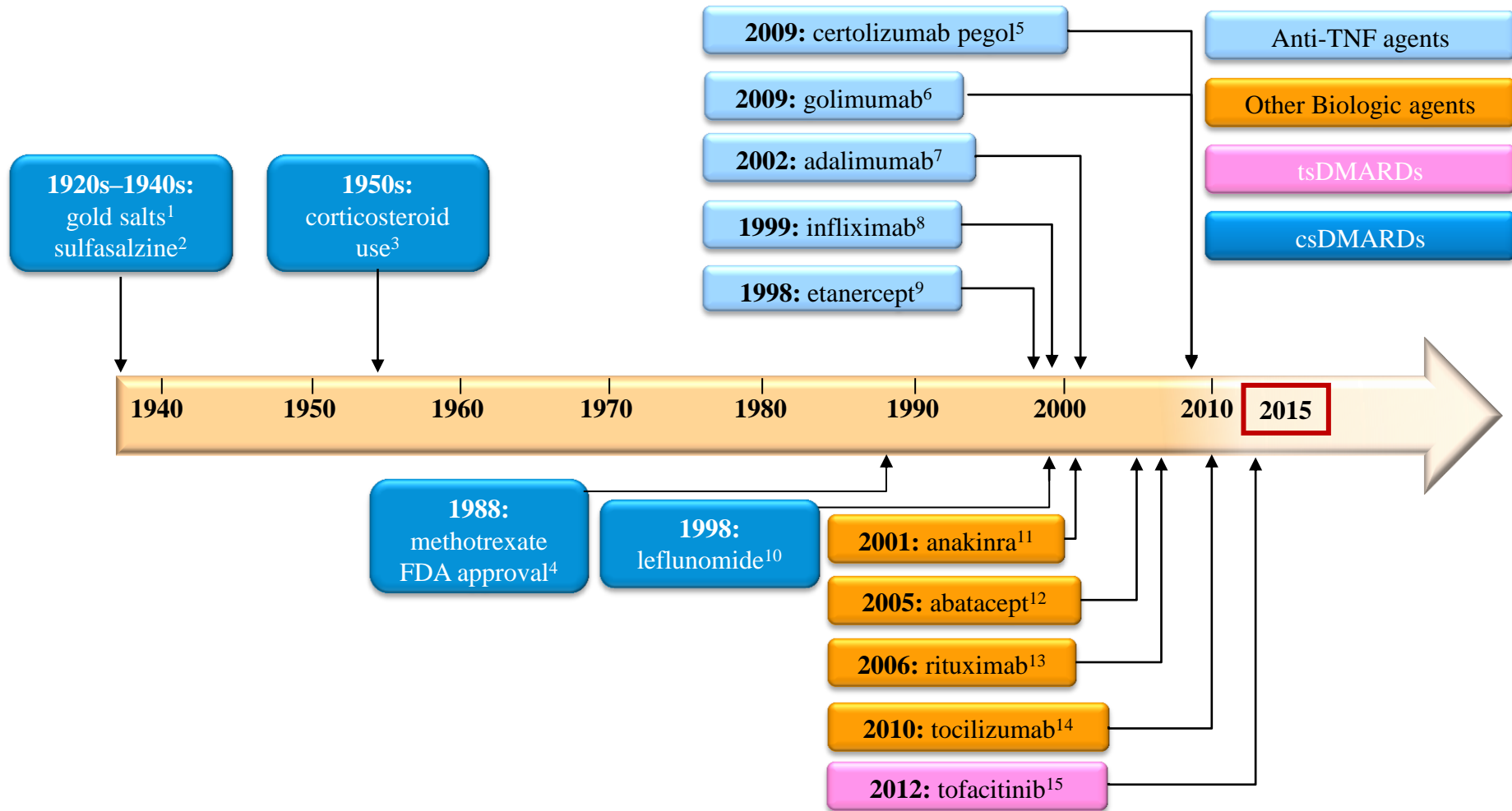
- ✓ Χρόνια πορεία με διακυμάνσεις
- ✓ Παραμορφώσεις, ανικανότητα
- ✓ ↓ ικανότητας για εργασία: >50% ανίκανοι για εργασία 10 έτη μετά τη διάγνωση
- ✓ Ψυχοκοινωνικοοικονομική επιβάρυνση
- ✓ ↑ νοσηρότητα και συννοσηρότητα

# ΡΑ: Θεραπεία του 2015

- ΜΣΑΦ, Κορτικοειδή, DMARDs (6), Βιολογικοί (9)
- Μονοθεραπεία, συνδυασμοί
- Πρώιμη Θεραπεία (Πρώιμη διάγνωση)
- Πρώιμη αναγνώριση επιθετικής νόσου (Πρώιμη εντατική Θεραπεία)
- Εντατική παρακολούθηση
  - Δραστηριότητας νόσου (Εγκαιρη αλλαγή θεραπευτικού σχεδίου)
  - Αποτελεσματικότητας θεραπείας (Αναποτελεσματικότητα, Ύφεση)
  - Έλεγχος ανεπιθύμητων ενεργειών



# Ορόσημα στη θεραπεία της RA: από τις εμπειρικές στη στοχευμένη θεραπεία

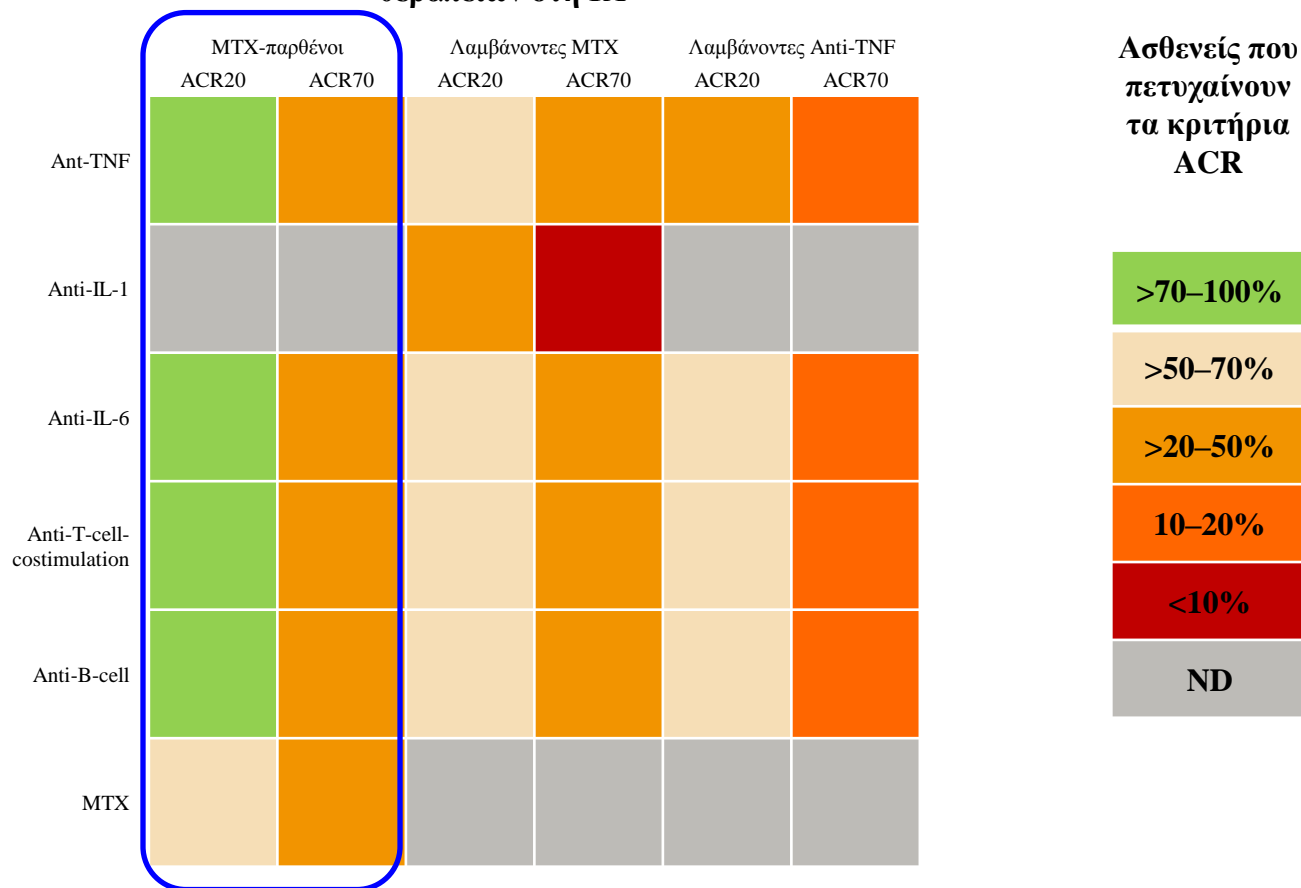


csDMARD, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; FDA, Food & Drug Administration; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARD, targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug.

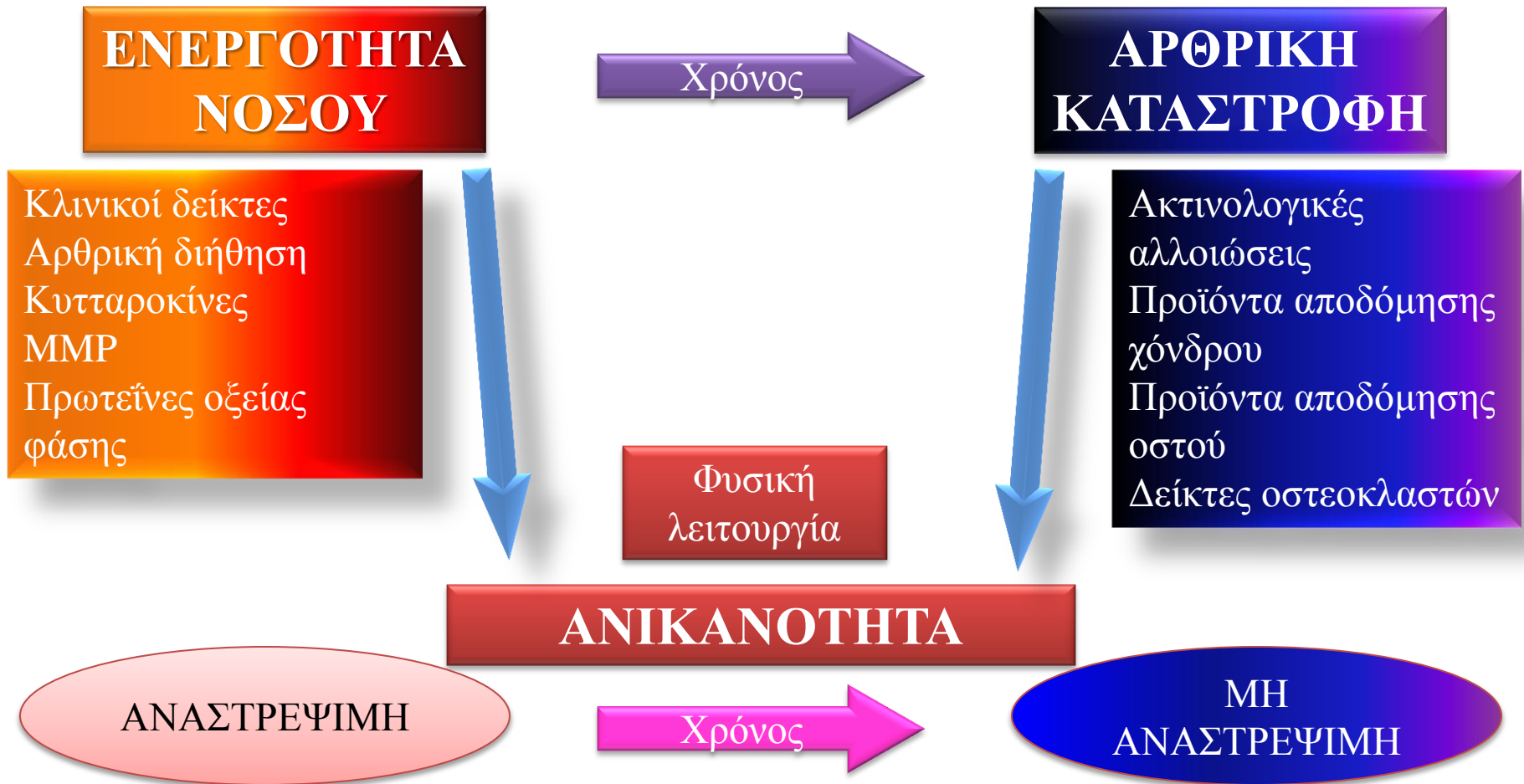
1. Hartung EF. Bull N Y Acad Med. 1943;19:693-703; 2. Kuzell WC and Gardner GM. Calif Med. 1950;73:476-80; 3. Dennison EM and Cooper C. BMJ 1998;316:789-90; 4. Methotrexate Summary Review for Regulatory Action; 5. Certolizumab pegol FDA approval letter; 6. Golimumab FDA approval letter; 7. Adalimumab FDA approval letter; 8. Infliximab FDA approval letter; 9. Etanercept FDA approval letter; 10. Leflunomide FDA approval letter; 11. Anakinra FDA approval letter; 12. Abatacept FDA approval letter; 13. FDA Questions and Answers on Rituximab; 14. Tocilizumab FDA approval letter; 15. Tofacitinib FDA approval letter.

# Καλή αλλά περιορισμένη αποτελεσματικότητα, μειούμενη με τη διάρκεια της νόσου και εμπειρία των φαρμάκων...

Συνοπτική απάντηση ACR20 και ACR70 διαφορετικών  
θεραπειών στη RA



# Το...τρίγωνο της.... καταστροφής



# ΡΑ: ετερογενής νόσος

## Διάρκεια νόσου

- Πρώιμη
- Εγκατεστημένη

## Εντόπιση νόσου

- Μικρές
- Μεγάλες αρθρώσεις

## Τύπος εντόπισης νόσου

- Συμμετρική
- Ασύμμετρη

## Εξωαρθρικές

- Συστηματική
- Μη συστηματική

## Ρευματοειδής παράγων

- Οροθετική
- Οροαρνητική

## Αντι CCP

- Οροθετική
- Οροαρνητική

## Διαβρώσεις

- Με
- Χωρίς

## Άλλα αυτοαντισώματα

- Με
- Χωρίς

## Συννοσηρότητα

- Με
- Χωρίς

## Φύλο

- Άντρας
- Γυναίκα

## Οζίδια

- Ναι
- Όχι



Μία νόσος με πολλές εκφράσεις ή πολλές νόσοι με περίπου την ίδια έκφραση ?



# Κενά στην αντιμετώπιση της ΡΑ το 2015

Η μεγάλη ετερογένεια της νόσου έχει σαν αποτέλεσμα:

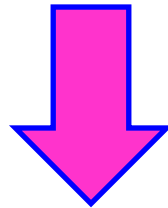
- Έλλειψη δεικτών έγκαιρης διάγνωσης νόσου
- Έλλειψη δεικτών αναγνώρισης ταχέως εξελισσόμενης νόσου
- Έλλειψη δεικτών πρόβλεψης πορείας της νόσου
- Έλλειψη δεικτών επιλογής κατάλληλης θεραπείας
- Έλλειψη δεικτών πρόβλεψης ανταπόκρισης στη θεραπεία
- Έλλειψη δεικτών επιλογής κατάλληλης αλλαγής θεραπευτικού σχήματος

# Εξατομικευμένη Ιατρική - Θεραπεία

Η διαχείριση μιας νόσου ενός ασθενούς ή της προδιάθεσης εμφάνισής της με τη χρήση μοριακής ανάλυσης για την επίτευξη της ευνοϊκότερης εξέλιξης για τον συγκεκριμένο ασθενή, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα ζωής και υγείας και πιθανώς μειώνοντας το συνολικό κόστος υγείας.

# Εξατομικευμένη Ιατρική - Θεραπεία

Η εξατομίκευση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΡΑ θα προκύψει μέσα από την αναγνώριση δεικτών που θα θέτουν έγκαιρα τη διάγνωση, θα συσχετίζονται με τα επίπεδα δραστηριότητας και/ή θα προβλέπουν την εξέλιξη της νόσου, αλλά κυρίως θα καθορίζουν τη θεραπευτική παρέμβαση στον ασθενή



**ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ** (Biomarkers)

# Βιοδείκτες

**Βιοδείκτες:** γονίδιο, προϊόν γονιδιακής έκφρασης, αυτοαντίσωμα, κυτταροκίνη, πρωτεΐνη οξείας φάσης, ιστική ανωμαλία ιστολογικά αναδεικνυόμενη, προϊόν αποδόμησης ιστού.

**Πηγές βιοδεικτών:** Ορός, ούρα, αρθρικό υγρό, ιστός, κύτταρα

**Κλινικοί δείκτες:** κλινικό σημείο ή σύμπτωμα, παράμετρος, πορεία. (αριθμός αρθρώσεων, σφαιρική εκτίμηση πόνου, ακτινολογικό σκορ, λειτουργικοί κλπ)

Η αξία ενός βιολογικού δείκτη εκτιμάται σε σχέση με κλινικούς και το αντίστροφο.

# Ομάδα ασθενών



Φάρμακο τοξικό  
ΑΛΛΑ  
αποτελεσματικό



Φάρμακο τοξικό  
ΜΗ  
αποτελεσματικό



Φάρμακο ΜΗ τοξικό  
ΚΑΙ  
ΜΗ αποτελεσματικό

Ίδια διάγνωση

Ίδια αγωγή



Φάρμακο ΜΗ τοξικό  
ΑΛΛΑ  
αποτελεσματικό

# Βιοδείκτες

## Γενετικοί

HLA DR4, HLA DRB1  
**Δυσχερής η αναζήτηση  
και δαπανηρή**  
Μη HLA δείκτες  
PTPN22

## Δείκτες φλεγμονής

Οξείας φάσης  
**Μη ειδικοί**

CRP

Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες  
**Δυσχερής η αναζήτηση και  
δαπανηρή**

IL-1, 5, 8

TNF α

Κύτταρα φλεγμονής

Αρθρικού υμένα

Περιφερικού αίματος (+B)

## Αυτοαντισώματα

Ρευματοειδής παράγων

Αντι CCP

Αντικερατινικά

Αντιπεριπυρηνικά

## Δείκτες καταστροφής

Μεταλλοπρωτεϊνάσες

Δείκτες αρθρικού υμένα

Γλυκοσυλ-γαλακτοσυλ πυριδινολίνη ούρων

Δείκτες χόνδρου

CTX2

COMP

**Μη ειδικοί εύκολα επηρεάζονται από  
φάρμακα και άλλες καταστάσεις**

Αγγρεγγάνες

Υαλουρονικό οξύ

Οστικοί δείκτες

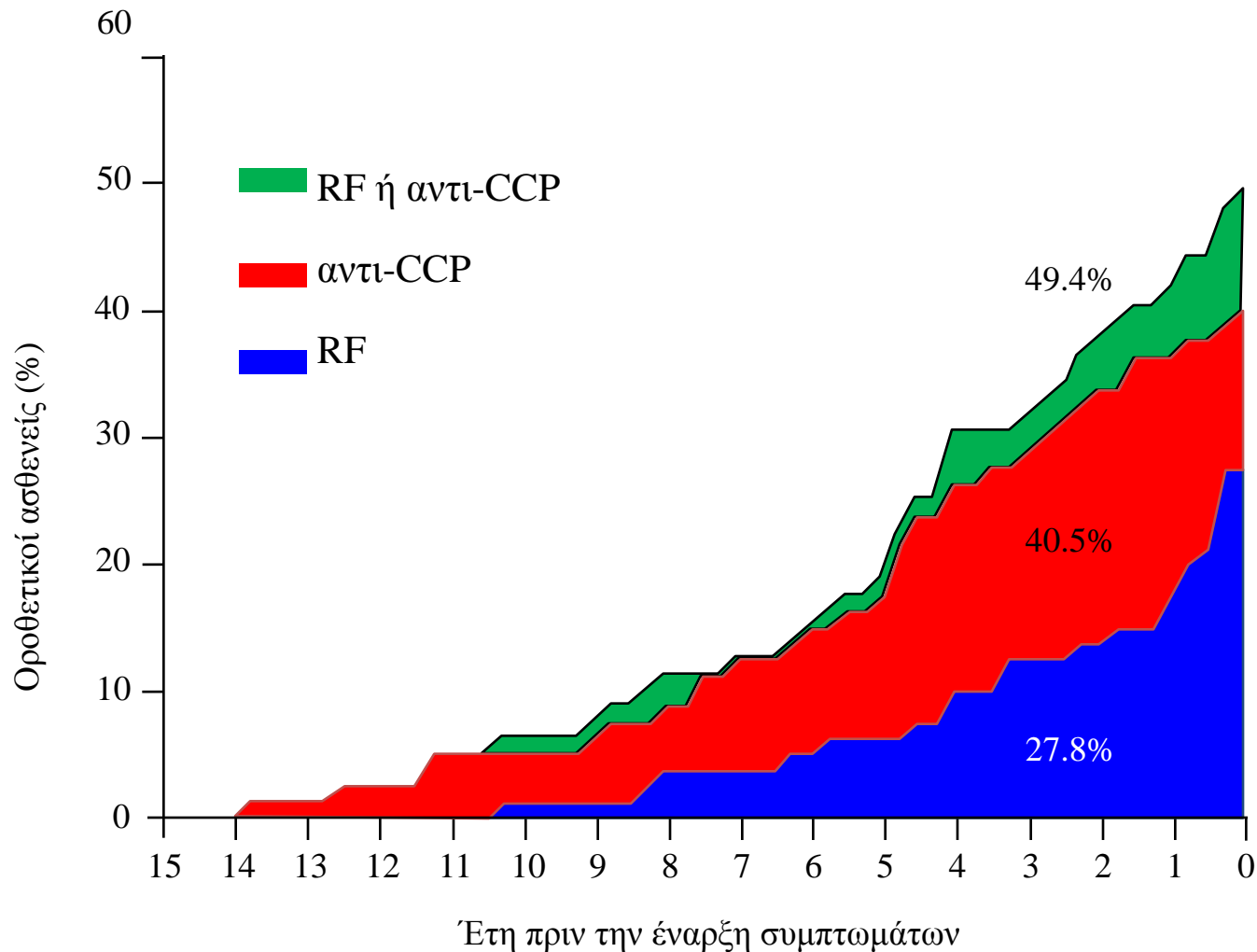
CTX1

DPD

RANKL

Οστική σιελοπρωτεΐνη

# Πρώιμη ανίχνευση RF και/ή anti-CCP πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων RA



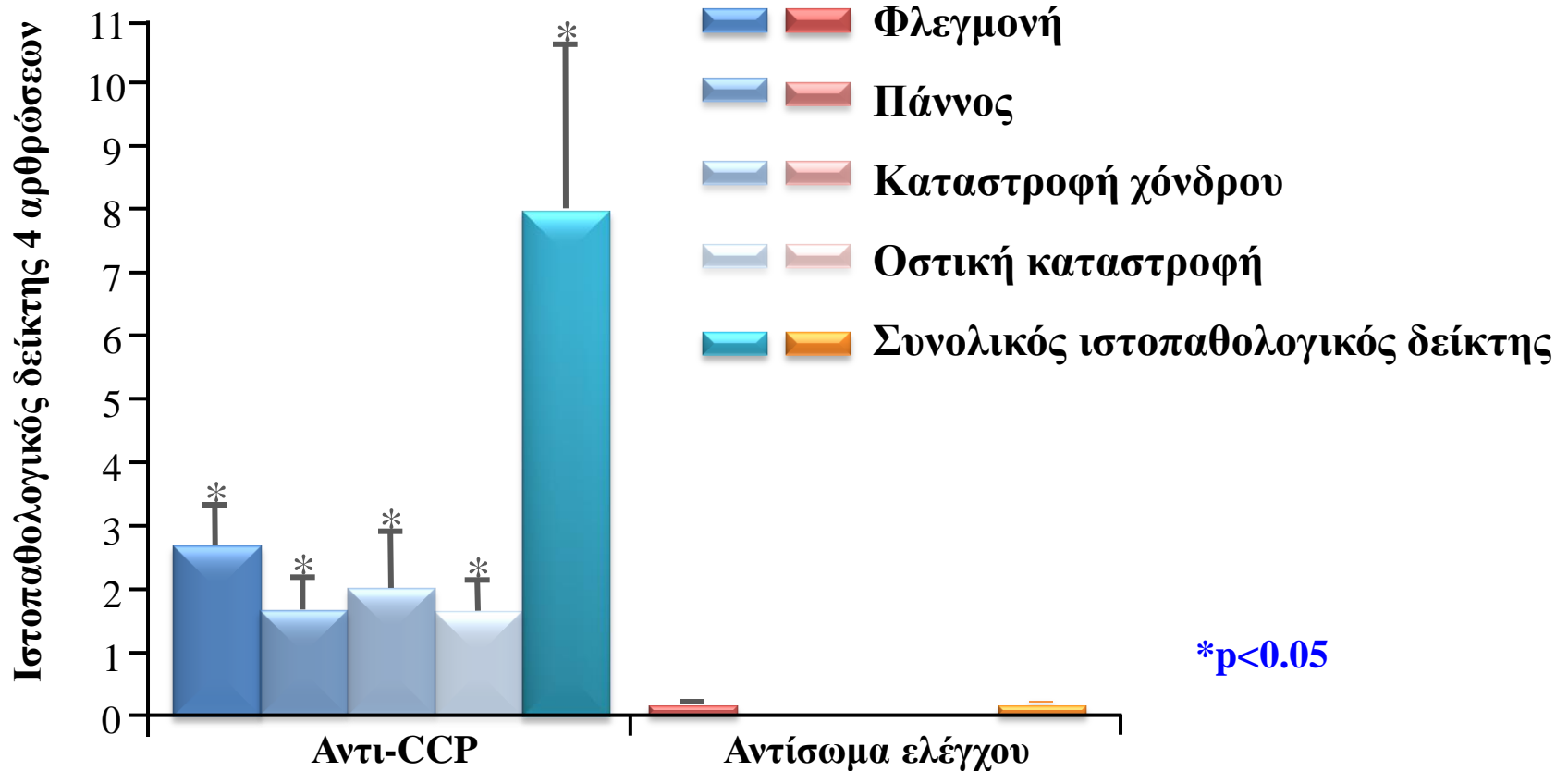
# RF, αντι-CCP: ευαίσθητοι και ειδικοί διαγνωστικοί δείκτες για τη ΡΑ

	αντι-CCP	RF
Ευαισθησία, % (95% CI)	67 (62–72)	69 (65–73)
Ειδικότητα, % (95% CI)	95 (94–97)	85 (82–88)
Λόγος θετικής διαγνωστικής αξίας Positive likelihood ratio (εύρος)	12.46 (9.72–15.98)	4.86 (3.95–5.97)
Λόγος αρνητικής διαγνωστικής αξίας Negative likelihood ratio (εύρος)	0.36 (0.31–0.42)	0.38 (0.33–0.44)

Μεταανάλυση 37 μελετών για αντι-CCP αντισώματα και 50 μελετών για τον RF



# Αρθριτογόνος δράση των αυτοαντισωμάτων

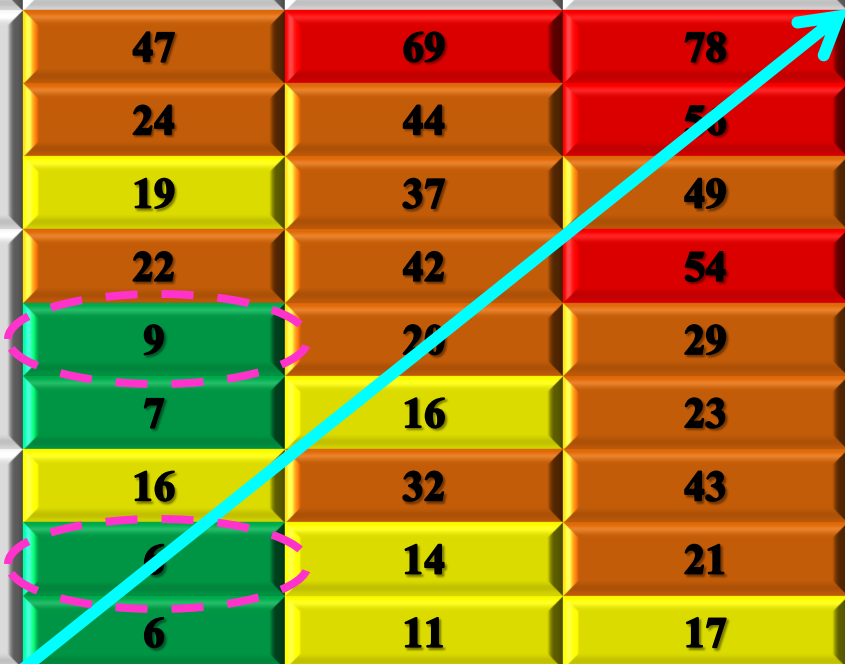


# RF και αντι-CCP προγνωστικοί δείκτες ταχείας ακτινολογικής εξέλιξης

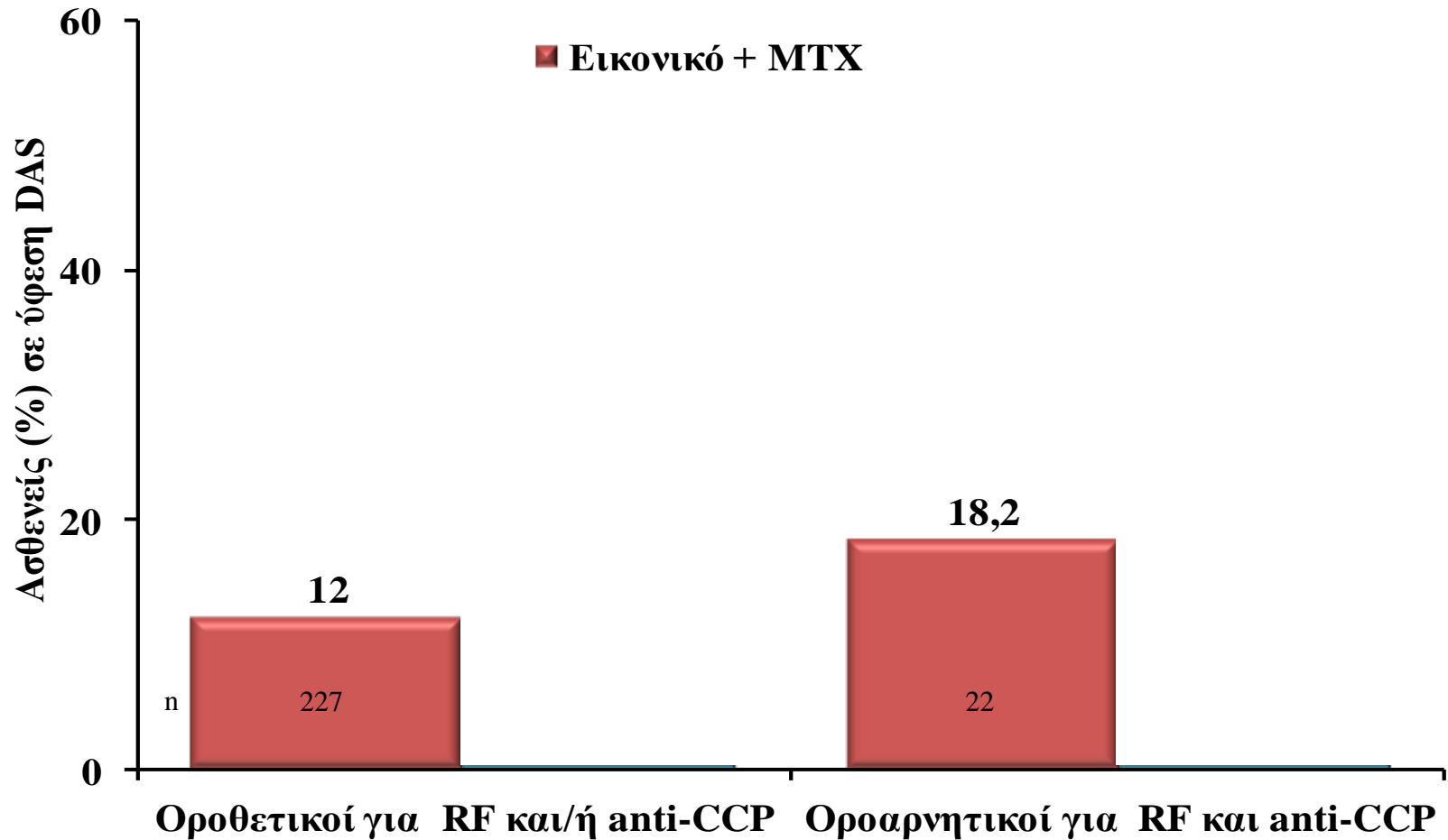
CRP	RF/αντι-CCP			Διαβρώσεις
	-/-	+/- or -/+	+/+	
≥ 35	47	69	78	≥ 4
	24	44	53	1-4
	19	37	49	0
10-35	22	42	54	≥ 4
	9	29	29	1-4
	7	16	23	0
<10	16	32	43	≥ 4
	5	14	21	1-4
	6	11	17	0

Κίνδυνος ταχείας ακτινολογικής εξέλιξης

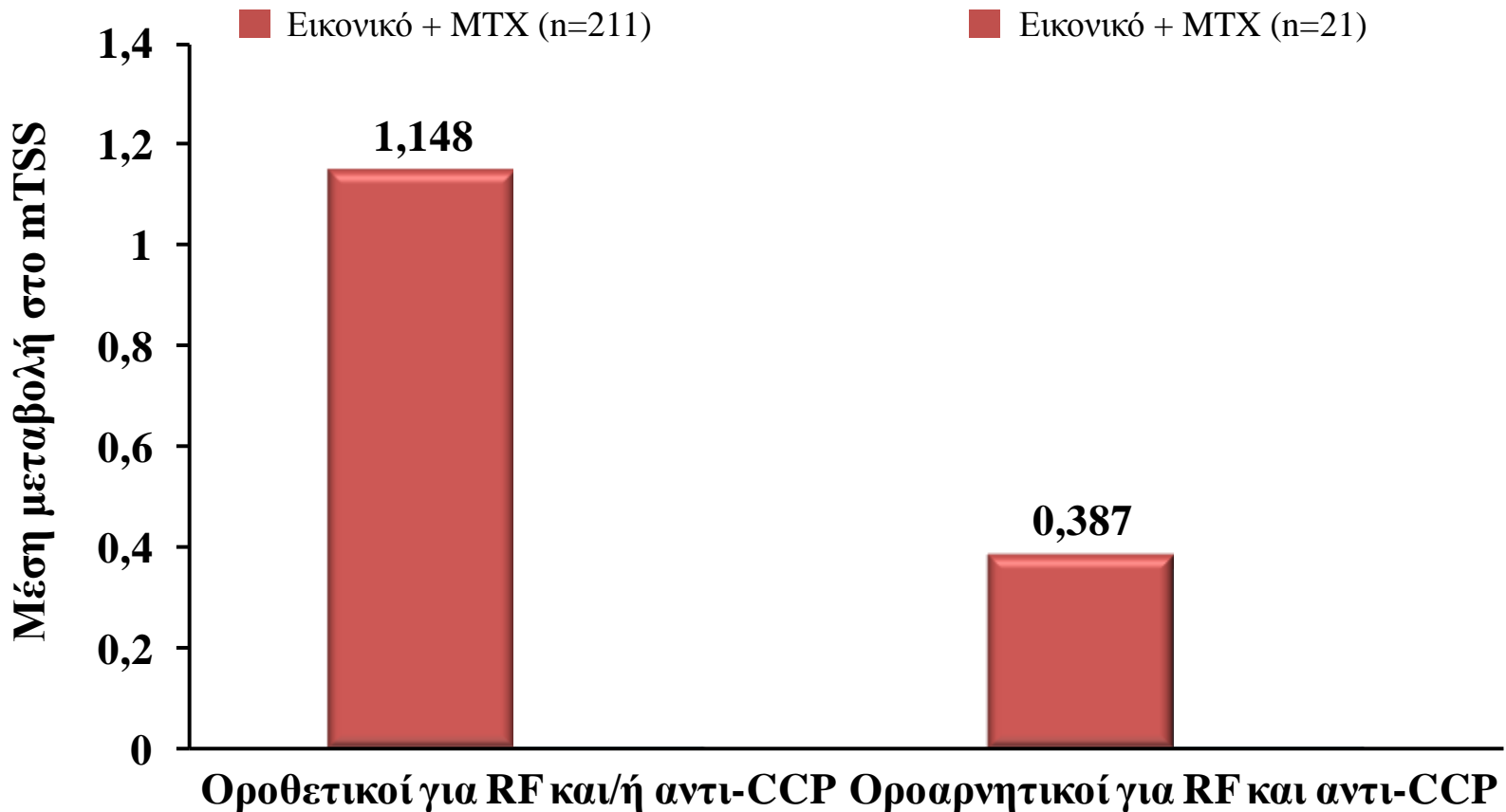
- ≥50%
- 20–50%
- 10–20%
- <10%



# IMAGE: DAS ύφεση την 52η εβδομάδα

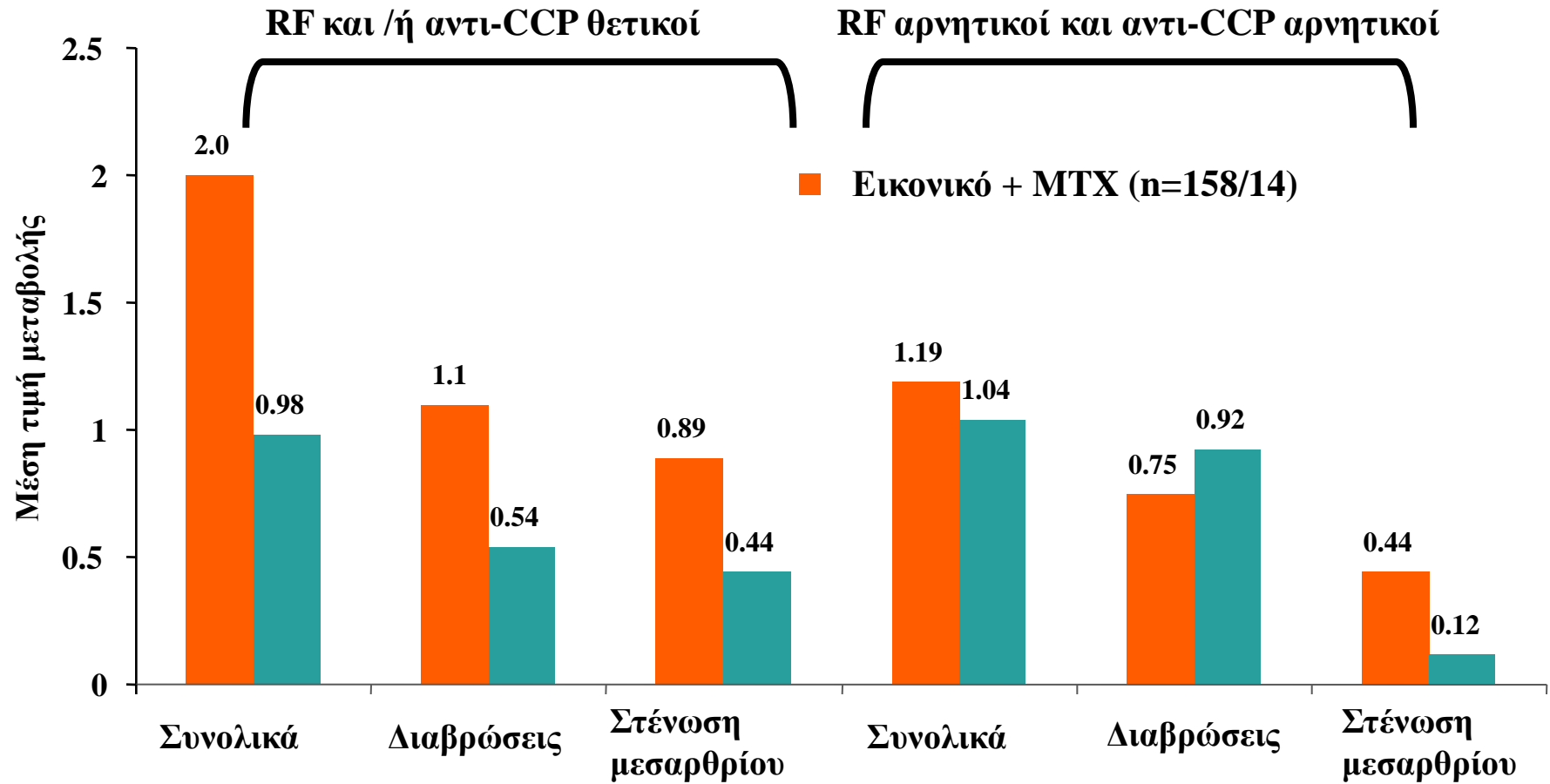


# IMAGE: Ακτινολογική εξέλιξη την 52η εβδομάδα



\* $p < 0.001$  vs εικονικό + MTX

# REFLEX: Ακτινολογική εξέλιξη την 56<sup>η</sup> εβδομάδα



# Παράγοντες καθορισμού απάντησης στους βιολογικούς

Factors associated with good response to	Tumor necrosis factor inhibitors	Tocilizumab	Abatacept	Rituximab
Patients characteristics	Male (C) [7–9] Younger (C) [7, 8] Nonsmoker (C) [10, 19–21] Nonobese for IFX (C) [16, 17] Use of MTX (C) [7, 8, 10, 11]	Older (NC) [12]	Younger (NC) [13]	Male (NC) [15]
Disease characteristics	Low HAQ (C) [7, 10, 17, 20] High DAS28 (C) [7, 8, 17] ACPA or RF negativity (C) [20, 31] Low number of previous biological therapies (C) [8]	Low HAQ and high DAS28 [13]	High DAS28 [14] RF positivity (C) [32]	Low HAQ and high DAS28 [15, 32] RF positivity +++ (C) [32] Low number of previous biological therapies (C) [29]
Immunogenicity	Antidrug antibodies against ADA or IFX for response to ETN (NC) [39]			
Genetic background	PTPRC = CD45 (rs10919563) (C) [41, 42], 7 SNPs including EYA4 (rs17301249) and PDZD2 (rs1532269) (NC) [43]			158VV FCGR3A in European countries (C) [44, 45]
Cytokines and immune cells	High TNF bioactivity in blood [5] or in synovium [49] (NC), high LPS-stimulated whole blood IL-1b (NC) [48], low IL-17 (NC) [6] 24-biomarker ETN response signature including autoantibodies and cytokines (C) [53]	High serum IL-6 levels (NC) [54]	Low levels of CD4+ and CD8+ CD28– T cells (NC) [61]	Memory B cells (NC) [57, 58]

C: confirmed; NC: not confirmed. To be confirmed, the data had to be validated at least by two independent teams.

# Παράγοντες καθορισμού απάντησης στους βιολογικούς

## Συγκέντρωση φαρμάκου

= ανοσογονικότητα και φαρμακοκινητική, ηλικία, φύλο, κάπνισμα, ΔΜΣ, νεφρική και ηπατική λειτουργία, άλλα φάρμακα, γενετική

## Κλινική απάντηση

### Παθοφυσιολογία νόσου

ACPA/RF, κάπνισμα, κυτταροκίνες, γονίδια, ανοσοφαινότυπος, λειτουργικές δοκιμασίες

### Κατάσταση νόσου

DAS28, HAQ, αριθμός προηγμένων βιολογικών, συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα

**Conclusions and Relevance** Among patients with RA, the HLA-DRB1 locus, which is associated with disease susceptibility, was also associated with radiological severity, mortality, and treatment response.

Original Investigation | April 28, 2015

## **Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response**

Sebastien Viatte, MD, PhD<sup>1</sup>; Darren Plant, PhD<sup>1,2</sup>; Buhm Han, PhD<sup>3,4,5,14</sup>; Bo Fu, PhD<sup>1,6</sup>; Annie Yarwood, PhD<sup>1</sup>; Wendy Thomson, PhD<sup>1,2</sup>; Deborah P. M. Symmons, MD, FRCP<sup>2,7</sup>; Jane Worthington, PhD<sup>1,2</sup>; Adam Young, MD, FRCP<sup>8,9</sup>; Kimme L. Hyrich, MD, PhD, FRCPC<sup>7</sup>; Ann W. Morgan, PhD, FRCP<sup>10,11</sup>; Anthony G. Wilson, PhD, FRCP<sup>12</sup>; John D. Isaacs, PhD, FRCP<sup>13</sup>; Soumya Raychaudhuri, MD, PhD<sup>1,3,4,5</sup>; Anne Barton, PhD, FRCP<sup>1,2</sup>



# Σημαντική η αναγνώριση κακών προγνωστικών δεικτών

- Πρέπει να επιμένουμε σε προγνωστικούς αλγόριθμους για κακή πρόγνωση

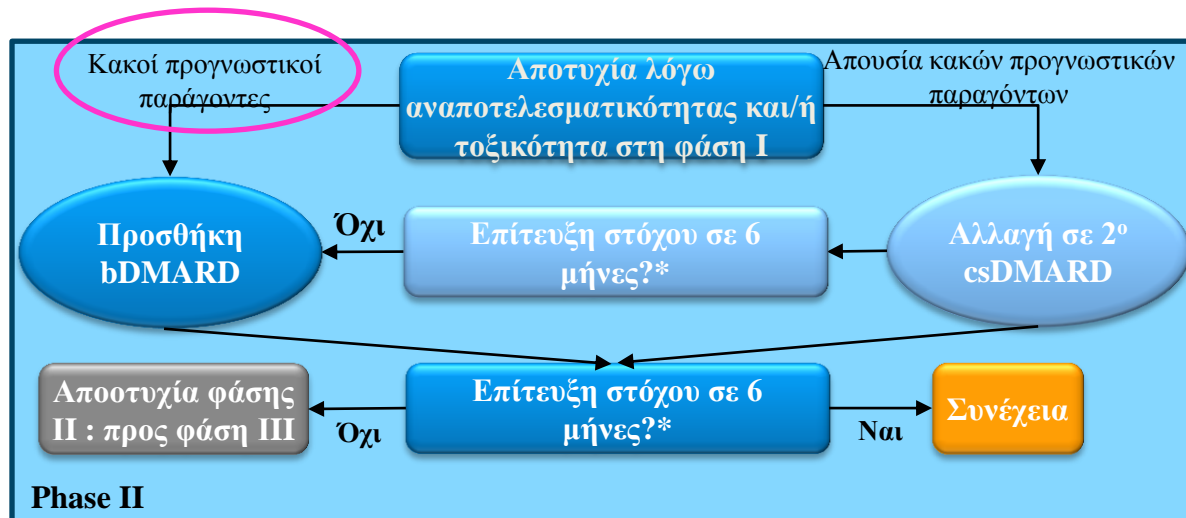
Κίνδυνος ταχείας ακτινολογικής επιδείνωσης (%)

- <10%
- 10%–20%
- 20%–30%
- 30%–40%
- >40%

		MTX Mono				
28 SJC	>17	33	40	47	≥3	CRP (mg/dL)
	10–17	31	38	45		
	<10	29	35	42		
	>17	17	22	27	0.6–3	
	10–17	16	20	25		
	<10	15	19	23		
	>17	8	11	14	<0.6	
	10–17	7	10	12		
	<10	7	9	11		
		<80	80–200	>200		
		RF (U/mL)				

# Σημαντική η αναγνώριση κακών προγνωστικών δεικτών

- Πρέπει να επιμένουμε σε προγνωστικούς αλγόριθμους για κακή πρόγνωση



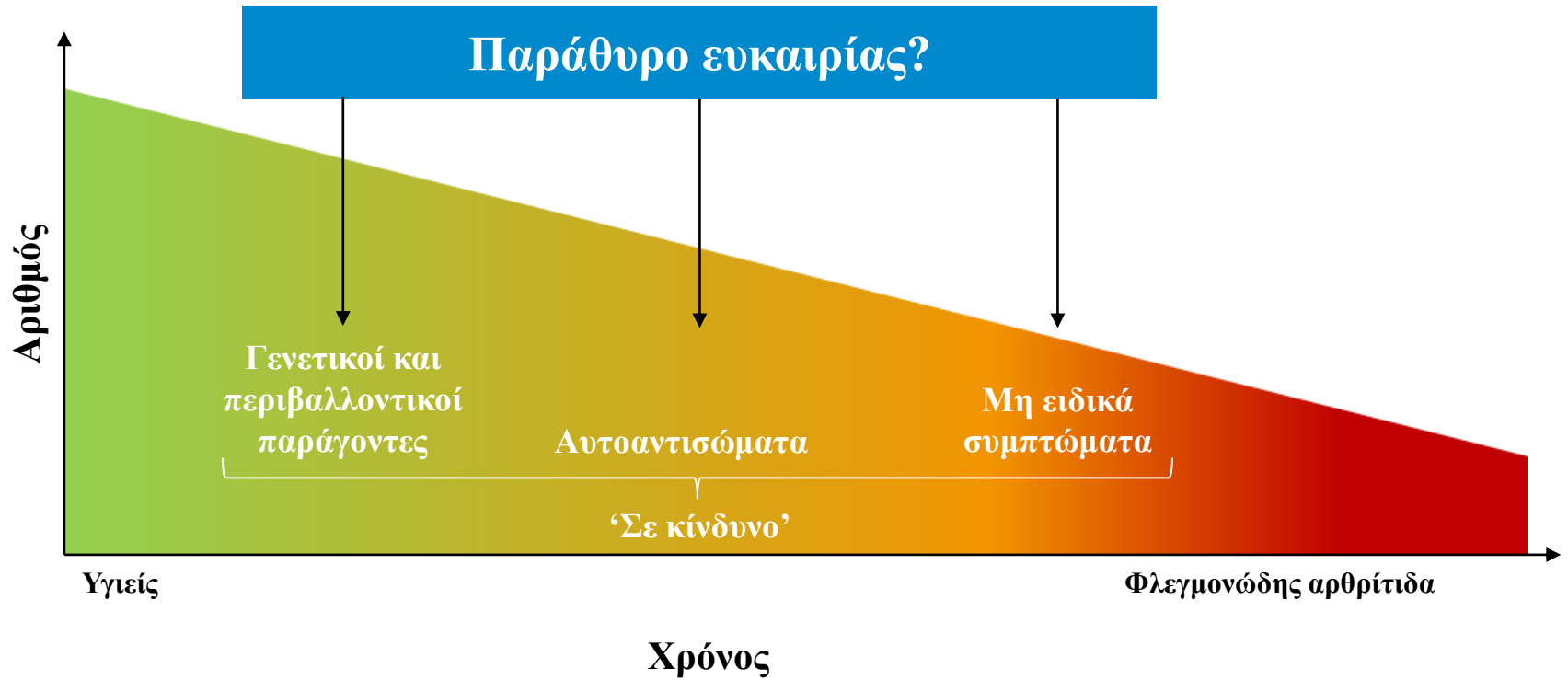
## Δείκτες φτωχής πρόγνωσης

	Κατευθύνσεις EULAR 2010 & 2013 <sup>1,2</sup>	Κατευθύνσεις ACR 2012 <sup>3</sup>
Ορισμός φτωχής πρόγνωσης	<p>Έχει ταυτοποιηθεί ως:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Κατάσταση υψηλής δραστηριότητας νόσου</li><li>■ Παρουσία αυτοαντισωμάτων (RF και/ή ACPA)</li><li>■ Πρώιμη παρουσία διαβρώσεων</li></ul>	<p>Παρουσία <math>\geq 1</math> από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Περιορισμός λειτουργικότητας</li><li>■ Εξωαρθρική νόσος</li><li>■ Θετικά αντισώματα RF ή ACPA</li><li>■ Διαβρώσεις στην ακτινογραφία</li></ul>

1. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:964–75; 2. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:492–509;

3. Singh JA, et al. Arthritis Care Res. 2012;64:625–39;

# Παράθυρο ευκαιρίας για την επίτευξη ύφεσης



# Αλλαγή στις θεραπευτικές επιλογές με στόχο: Βελτίωση των απαντήσεων στις θεραπείες

Μελλοντική επιλογή

Βιοδείκτες προγνωστικοί της απάντησης

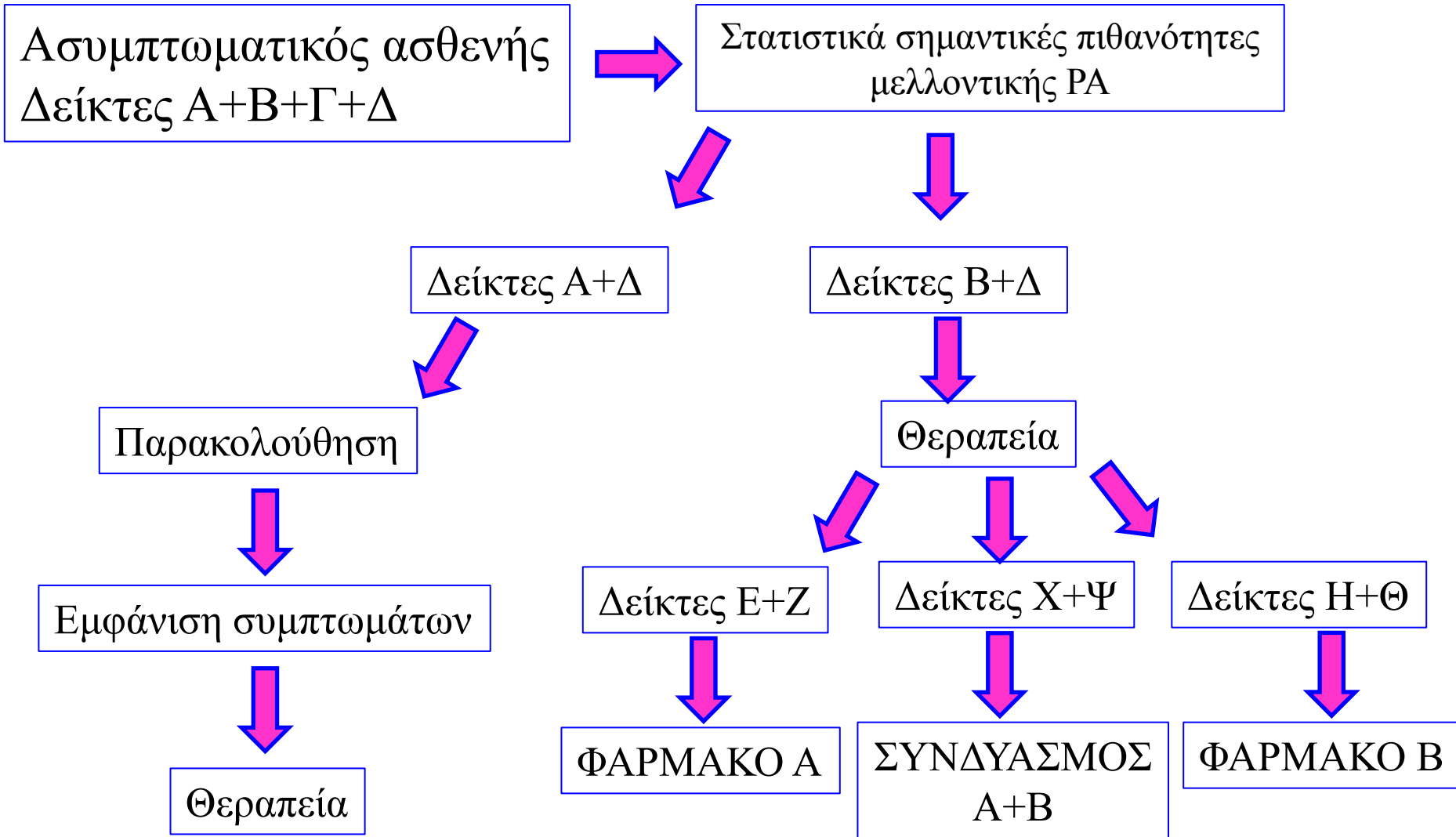
Χαρακτηριστικά ασθενούς προγνωστικά απάντησης

Τρέχουσα επιλογή

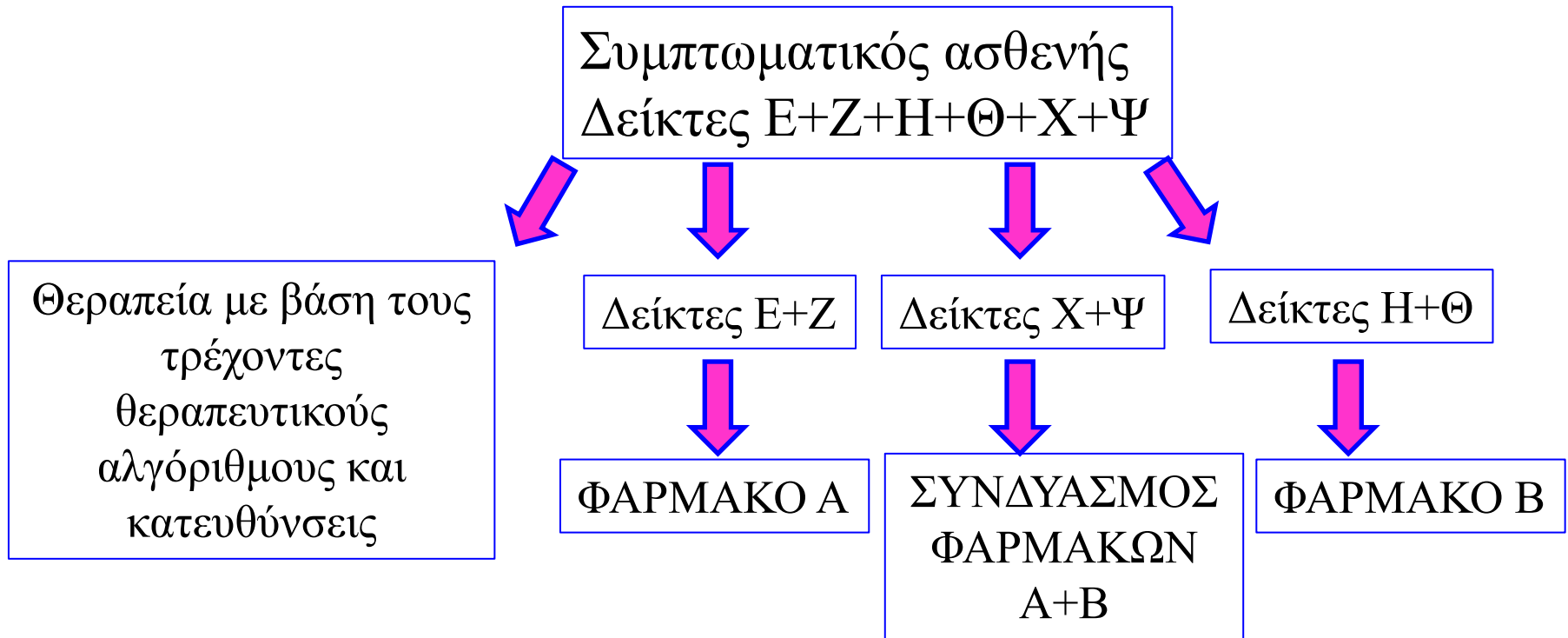
Θεραπεία με στόχο

Όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία χωρίς δείκτες πρόβλεψης της απάντησης

# Ιδανική διαχείριση υποψήφιου για ΡΑ

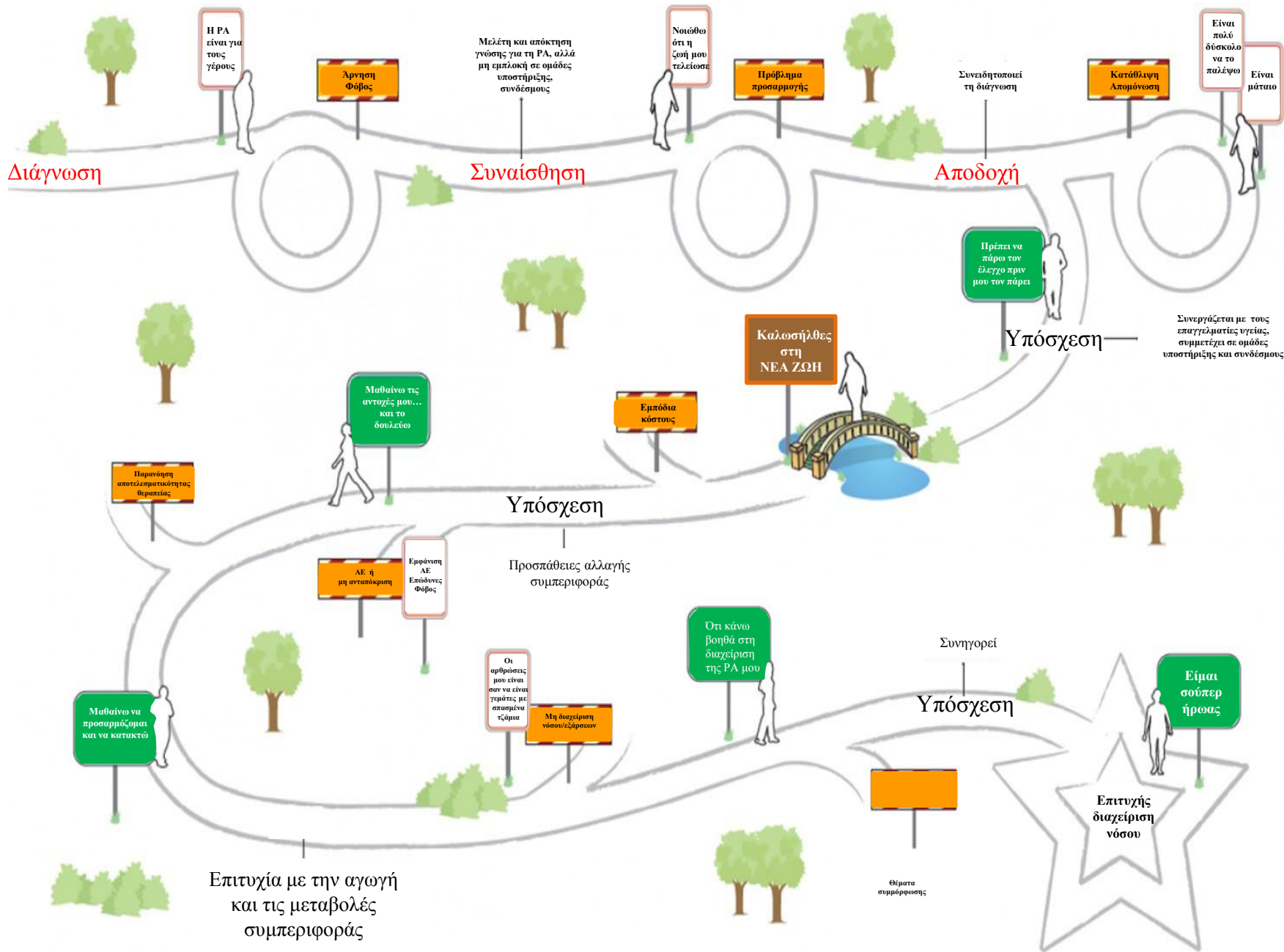


# Ρεαλιστική αντιμετώπιση ασθενούς με ΡΑ



## ΙΔΑΝΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ:

Αναγνώριση ενδεικτών των ασθενών που απαντούν σε κάθε φάρμακο με βάση την βασισμένη σε αποδείξεις ιατρική και χρήση των δεικτών για την χορήγηση του κάθε φαρμάκου





**Ευχαριστώ  
πολύ**

**Ευχαριστώ  
πολύ**

