

**“ Μακροχρόνια εξέλιξη και δυνατότητα διακοπής της  
θεραπείας στην ΑΣ”**

---

**Καλτσονούδης Ευριπίδης  
Ρευματολόγος**



**Ρευματολογική Κλινική Π.Ν.Ιωαννίνων  
Διευθυντής: Καθηγητής Α. Α. Δρόσος**

# Σύγκρουση συμφερόντων

---

- Καμία σύγκρουση συμφερόντων για την παρουσίαση αυτή

# Δομική εξέλιξη της AxSpA

---

- Η προοδευτική οστική αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης είναι μια αποθαρρυντική προοπτική της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας (AxSpA)
- Η δομική εξέλιξη της νόσου προκαλεί απώλεια της κινητικότητας και αναπηρία
- Οι αναστολείς του TNF για > 15 χρόνια δείχνουν εντυπωσιακή κλινική επιτυχία
- Πιο πρόσφατα, εισήχθη η στόχευση της ιντερλευκίνη-17 (IL-17)
- Άλλος στόχος ο άξονας IL-23-IL-17

# Δομική εξέλιξη της AxSpA

---

- Ποια η φύση και ποιος ο μηχανισμός της προοδευτικής αγκύλωσης



- Ποια η σχέση μεταξύ φλεγμονής και σχηματισμού νέου οστού

# Προτεινόμενη αλληλουχία

---



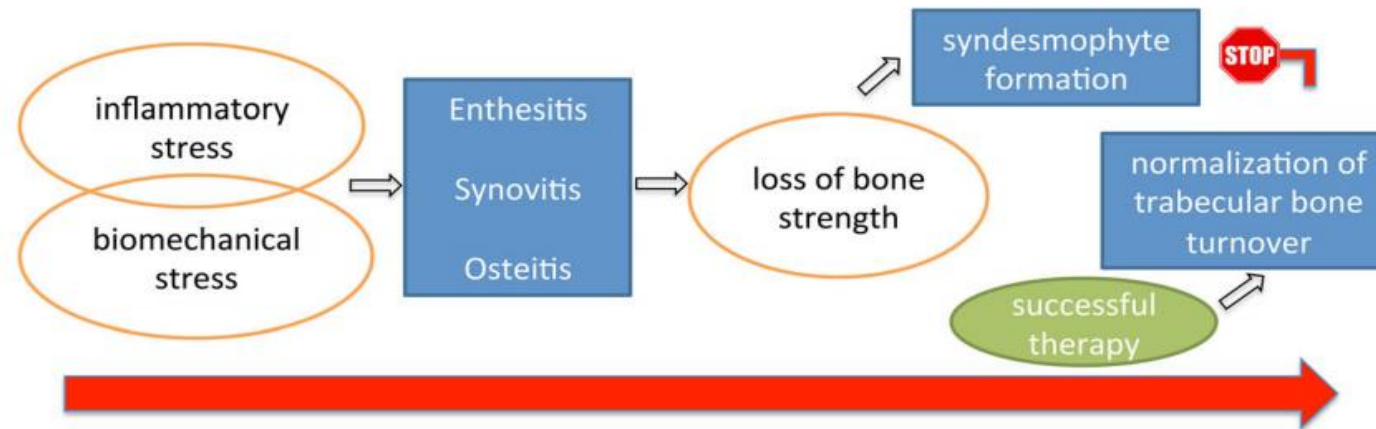
- Οι λιπώδεις βλάβες στην MRI μπορεί να αποτελούν μέρος ενός μεταβατικού γεγονότος
- Περιλαμβάνουν ή είναι στενά συνδεδεμένες με κύτταρα που σχηματίζουν οστούν
- Η λιπώδης μεταπλασία μπορεί να αποτελεί κέντρο σηματοδότησης για σχηματισμό συνδεσμοφύτων

# Δομική εξέλιξη της ΑχΣρΑ

- Οι ασθενείς με ΑΣ έχουν χειρότερη οστική πυκνότητα, μικροαρχιτεκτονική και οστική αντοχή

Carter S, Lories RJ. *Curr Osteoporos Rep.* 2011;9(3):112–5.

- Η πρόοδος της δομικής βλάβης στην ΑχΣρΑ θα μπορούσε να είναι μια αντιδραστική προσπάθεια αύξησης της σταθερότητας της σπονδυλικής στήλης



# Ανησυχίες - προκλήσεις για το μέλλον...

---

- Παρά τις εξαιρετικά βελτιωμένες επιλογές θεραπείας για την AxSpA
- Η προοδευτική αγκύλωση παραμένει
- Πολλά στοιχεία δείχνουν ότι ο μακροπρόθεσμος και συνεχής έλεγχος της φλεγμονής είναι απαραίτητος
- Ο βέλτιστος έλεγχος της εξέλιξης της νόσου πιθανότατα απαιτεί θεραπείες που στοχεύουν τόσο τη φλεγμονή όσο και τον κύκλο του οστικού μεταβολισμού

# Τίποτα δεν ισχύει για όλους

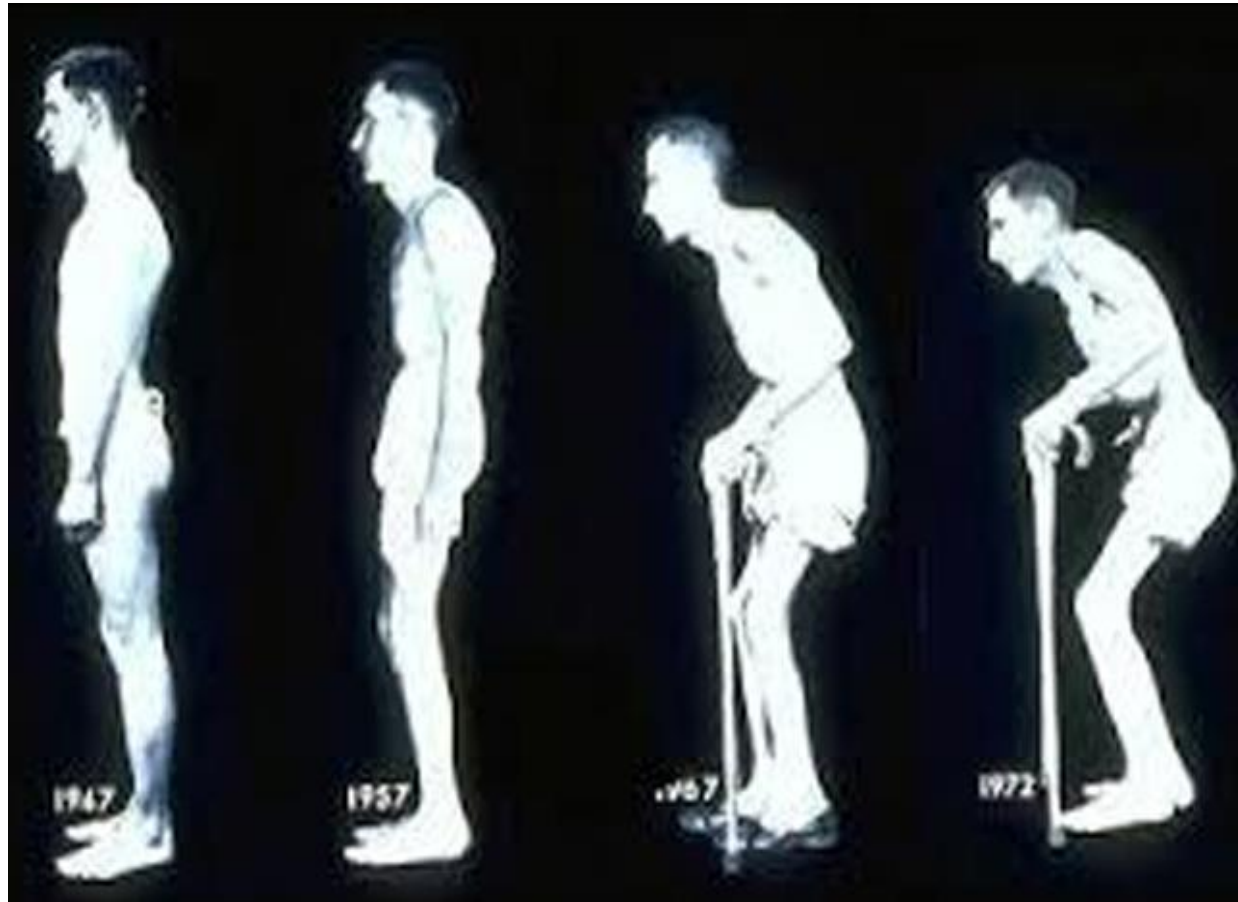
---

Όλοι οι ασθενείς με μη ακτινογραφική αχΣρΑ δεν θα αναπτύξουν τελικά ακτινογραφική ιερολαγονιτίτιδα

Όλοι οι ασθενείς με ακτινογραφική ιερολαγονίτιδα δεν θα αναπτύξουν τελικά συνδεσμοφύτα



# Treatment options



# Δεδομένα για τη χρήση των ΜΣΑΦ στην ΑχΣρΑ

---

- Λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης και της πιθανής διαφοροποίησης των κυττάρων της φλεγμονής
- Είχε υποτεθεί ότι η **συνεχής λήψη NSAID** θα μπορούσε να έχει σημαντική επίδραση στη δομική εξέλιξη της νόσου

Wanders A,, et al. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1756–65.  
Poddubnyy D, et al. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1616–22

**Πρόσφατες εργασίες δεν επιβεβαίωσαν την άποψη αυτή**

Sieper J, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(8):1438–43.

# Δεδομένα για τη χρήση των ΜΣΑΦ στην ΑχΣρΑ

---

- Στη μελέτη ENRADA
- 85 ασθενείς με ΑχΣρΑ έλαβαν συνεχή θεραπεία με δικλοφενάκη για 2 χρόνια

Η ακτινολογική εξέλιξη δεν ήταν στατιστικά διαφορετική σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία συνεχώς και σε αυτούς που έλαβαν κατ'επίκληση

- Οι Wanders et al. έδειξαν ότι η συνεχής χορήγηση celecoxib

Είχε θετική έκβαση στην αναστολή της δομικής βλάβης σε ασθενείς με αυξημένη CRP και συνεπώς πιο σοβαρή νόσο

# Δεδομένα για τη χρήση των ΜΣΑΦ στην ΑχΣρΑ

---

- Μέχρι να διατεθούν πρόσθετα δεδομένα
- Τα ΜΣΑΦ συνιστώνται μόνο για τη θεραπεία των σημείων και συμπτωμάτων
- Όχι για την παρεμπόδιση ανάπτυξης συνδεσμοφυτών

Sieper J, et al. Lancet. 2017 Jan 19.

# Δεδομένα για τη χρήση των αντι-TNFs στην AxSpA

---

- Πρόσφατα στοιχεία μακροπρόθεσμης παρακολούθησης ασθενών με AxSpA που έλαβαν αντι- TNF

- Δείχνουν μια αργή αλλά ανιχνεύσιμη ακτινολογική εξέλιξη της νόσου

Haroon N, et al. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2645–54.

Baraliakos X.J. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):710–5.

- Arends et al. απέδειξαν ότι ακόμη και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με anti-TNF

- Μια γραμμική εξέλιξη της νόσου παρατηρούνταν εντός των πρώτων 4 ετών

Maas F, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016

# Νέες διαθέσιμες Θεραπείες για την ΑχΣρΑ

---

- Secukinumab - αντι-IL-17
- Βασικές μελέτες φάσης III (MEASURE-1 και MEASURE-2)

**Δεν παρατηρήθηκε καμία ακτινολογική εξέλιξη στο ~ 80% των ασθενών σε διάστημα 104 εβδομάδων**

# Νέες διαθέσιμες Θεραπείες για την ΑχΣρΑ

---

- Secukinumab - αντι-IL-17
- Βασικές μελέτες φάσης III (MEASURE-1 και MEASURE-2)

Δεν παρατηρήθηκε καμία ακτινολογική εξέλιξη στο ~ 80% των ασθενών σε διάστημα 104 εβδομάδων

Baeten D, et al. N Engl J Med. 2015;373(26):2534–48

Συγκρίσεις μεταξύ της αντι IL-17 και φάρμακων που καλύπτουν το κλινικό φάσμα της ΑχΣρΑ για περισσότερο από μια δεκαετία είναι πρόκληση

# Anti-TNF vs anti-IL-17

---

- Δεν έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα μελέτες head-to-head
- Η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα του secukinumab φαίνεται να είναι κοντά στα ποσοστά απόκρισης που παρατηρήθηκαν με τους anti-TNFs
- Το Secukinumab ήταν αποτελεσματικό και σε μια υποομάδα ασθενών στους οποίους ή θεραπεία με anti-TNF απέτυχε ή διακόπηκε για άλλους λόγους

Η θέση των αναστολέων της ιντερλευκίνης-17 στη θεραπεία της αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας παραμένει μετά την αποτυχία σε έναν πρώτο αναστολέα του TNF



# Anti-TNF vs anti-IL-17

---

- Η εμπειρία με TNFi στην axSpA

Αποτελεσματικότητα
Ασφάλεια
Ποικιλία ενδείξεων

- Υπερτερεί την αναστολή της οδού της IL-17,
- Τόσο από πλευράς όγκου όσο και χρόνου παρακολούθησης

**«τρέχουσα πρακτική»**

van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–14.

# Anti-IL-17 και αναστολή ακτινολογικής προόδου

---

- Αν ο αποκλεισμός της ιντερλευκίνης-17 μπορεί να μειώσει την πρόοδο του σχηματισμού νέου οστού
- Βασίστηκε στα αποτελέσματα μιας μη ελεγχόμενης μελέτης

**Με τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα η μείωση του σχηματισμού νέου οστού δεν επιβεβαιούται**

Sieper J, et al. Lancet. 2017 Jan 19.

# Άλλες Θεραπείες για την AxSpA

---

- Το **Ustekinumab anti- IL-12 και -23** σε μία προοπτική ανοιχτή δοκιμή
- Δείχνει καλή αποτελεσματικότητα και αξιολογείται περαιτέρω
- Το **Tofacitinib** σε μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάση 2
- Παρέχει καλή κλινική και απεικονιστική ανταπόκριση που χρήζει επιβεβαίωσης

Sieper J, et al. *Lancet*. 2017 Jan 19.

# Άλλες Θεραπείες για την ΑχΣρΑ

---

- Το **Apremilast** σε μια μικρή μελέτη στην ΑΣ, 12 εβδομάδων vs εικονικό φάρμακο
- Έδειξε μέτρια μείωση της δραστηριότητας της νόσου
- Σε άλλη μεγαλύτερη ελεγχόμενη μελέτη δεν έδειξε ανώτερη ανταπόκριση από το πλασέμπο

Sieper J, et al. Lancet. 2017 Jan 19.

# Θεραπεία της AxSpA




---

- Επί δυσανεξίας / αντένδειξης σε τουλάχιστον δύο ΜΣΑΦ
- Αυξημένης CRP ή / και αποδεδειγμένη φλεγμονή στην MRI ή / και ακτινολογικές ενδείξεις Ιερολαγονίτιδας

**Σύσταση 10.**

Η συνήθης πρακτική είναι να χορηγείται ένας TNF. Στροφή σε ένα άλλο TNF ή σε αντι-IL-17 συνιστάται σε περίπτωση αποτυχίας του 1<sup>ου</sup> αντι-TNFi

# Πότε βιολογική θεραπεία στην AxSpA

Diagnosis*	Ankylosing spondylitis	Non-radiographic axial spondyloarthritis
		
Failure of the previous treatment	At least 2 NSAIDs given for 4 weeks in total	At least 2 NSAIDs given for 4 weeks in total
High disease activity	BASDAI $\geq 4$ or ASDAS $\geq 2.1$ †	BASDAI $\geq 4$ or ASDAS $\geq 2.1$ † and Objective signs of inflammatory activity:  Active sacroiliitis
		or CRP+

Sieper J, et al. Lancet. 2017 Jan 19.

# Διακοπή των bDMARD

---



# Διακοπή των bDMARD

---

- Υπάρχει περιορισμένη γνώση σχετικά με την πορεία της νόσου μετά την διακοπή της αντι-TNF θεραπεία στην ΑΣ

Baraliakos X, et al (2005). *Arthritis Res Ther* 7:R439–R444

- Ο κίνδυνος των εξάρσεων μετά την παύση μιας αποτελεσματικής θεραπείας και η αβεβαιότητα του κατά πόσον αυτές οι θεραπείες μπορεί να εισαχθούν εκ νέου με επιτυχία πρέπει να διευκρινιστεί

Chimenti MS, (2011) *Autoimmun Rev* 10:636–640



# Διακοπή των bDMARD ?

---

**2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis**

**Σύσταση 11.**

**Μείωση αλλά όχι διακοπή των bDMARD, μπορεί να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με παρατεταμένη ύφεση**

van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–14.

## **Recommendation 11**

**If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered**

---

- Η σύσταση αυτή είναι εντελώς νέα
- Διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν την πιθανότητα επιτυχούς μείωσης των bDMARDs και αποδεκτή αποτελεσματικότητα μετά την επανέναρξη

Yates M, et al.. J Rheumatol 2015;42:1177–85.  
Cantini F, et al. Biologics 2013;7:1–6.

- Εντούτοις, η πλήρης διακοπή των bDMARDs φαίνεται να οδηγεί σε υψηλά ποσοστά εξάρσεων

Song IH, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1212–15.  
Haibel H, et al Arthritis Rheum 2013;65:2211–13.

## **Recommendation 11**

**If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered**

---

11	If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered	2	B	9.1 (1.57) 97% ≥8
----	--	---	---	----------------------

- Σε ασθενείς που βρίσκονται σε παρατεταμένη ύφεση
- Τα bDMARD, κρίνεται σκόπιμο να μειώνονται αργά
- Δεδομένου του υψηλού κόστους της μακροχρόνιας χορήγησης

# Πρόβλεψη έξαρση της νόσου μετά από τη σταδιακή μείωση της θεραπείας

---

Η υπολειμματική φλεγμονή στην MRI μπορεί να προβλέψει την  
έξαρση

Υπάρχει σχέση μεταξύ της διάρκειας της ύφεσης και την  
πιθανότητα έξαρσης της νόσου



# Ο ρόλος της MRI στην παρακολούθηση της νόσου

---

- Η συσχέτιση μεταξύ των κλινικών μετρήσεων της δραστηριότητας της νόσου και της φλεγμονής της MRI  
van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–14.
- Είναι στην καλύτερη περίπτωση μέτρια
- Μέχρι σήμερα, ο ρόλος (εάν υπάρχει) της MRI στην παρακολούθηση της νόσου παραμένει ασαφής
- Η έννοια της φλεγμονής στην MRI σε ασθενείς με κλινικά αδρανή νόσο (χωρίς συμπτώματα) είναι ασαφής
- Δεν είναι γνωστό εάν η υπολειπόμενη φλεγμονή που αναδεικνύεται στην MRI αν μπορεί και αν πρέπει να αντιμετωπιστεί

# Ο ρόλος της MRI στην παρακολούθηση της νόσου

---

- Η MRI έχει υψηλό κόστος και δεν είναι εφικτή η επαναληψιμότητα της
- Αυτό εξηγεί γιατί επί του παρόντος **δεν συνιστάται για παρακολούθηση**
- Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του επιπέδου της παρούσας φλεγμονής
- Μπορεί να προσθέσει επιχειρήματα στην κοινή γνώμη για **να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί μια συγκεκριμένη θεραπεία σε έναν συγκεκριμένο ασθενή**

# Ορισμός ύφεσης και για πόσο



- 
- Επί του παρόντος δεν είναι σαφές ποιος θα πρέπει να είναι ο ορισμός της «ανενεργής νόσου»
  - ASDAS ανενεργή νόσος → κλινική ύφεση
  - Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει διαχρονική σχέση μεταξύ του δείκτη ASDAS και του επακόλουθου σχηματισμού συνδεσμοφύτων
  - **Απόπειρα τιτλοποίησης – μείωσης**
  - Η ομάδα εργασίας υποστηρίζει ότι η ανενεργή νόσος θα πρέπει να υφίσταται για τουλάχιστον 6 μήνες ή / και περισσότερο

# Tapering...

---

Μείωση της δόσης  
ή  
Αύξηση των διαστημάτων χορήγησης

**Δεν είναι σαφές ποια μέθοδος είναι καλύτερη  
Η αύξηση των διαστημάτων «φαίνεται να είναι η πιο πρακτική»**

van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–14.



# Tapering...μέχρι τη διακοπή

---

- Αν και η μείωση μπορεί θεωρητικά να συνεχιστεί μέχρι το μηδέν (ΔΙΑΚΟΠΗ)
- Συνιστάται να γίνεται πολύ αργά
- Εξασφαλίζοντας ένα επαρκές χρονικό διάστημα σε ύφεσης από το προηγούμενο βήμα του “tapering”

**Η από κοινού λήψη αποφάσεων είναι ζωτικής σημασίας στη μείωση → Διακοπή**

# Παράγοντες πρόβλεψης συντήρησης της LDA ή της ύφεσης πριν την παύση των βιολογικών

---

Χαμηλή δραστηριότητα ή ύφεση της νόσου κατά τη διακοπή

Μικρή λειτουργική ανεπάρκεια (χαμηλό δείκτη HAQ-DI )

Βραχεία διάρκεια νόσου πριν από την έναρξη του anti-TNF

Νεαρότερη ηλικία

Μικρότερη ακτινολογική βλάβη

## Διακοπή του anti-TNF στην ΑΣ

---

- Συμφωνία δημοσιευμένων αποτελεσμάτων υποστηρίζουν ότι στην ΑΣ είναι ελάχιστα πιθανό να παραμείνει η νόσος ανενεργή μετά από διακοπή του anti-TNF
- Στη μελέτη του Baraliakos et al. Το 90,5% ασθενείς υποτροπίασαν την 36η εβδομάδα μετά την διακοπή του βιολογικού παράγοντα και το 24%, είχε συντομότερη υποτροπή πριν από την 12η εβδομάδα

Baraliakos X, et al (2005). *Arthritis Res Ther* 7:R439–R444

- Brandt et al. διαπίστωσαν ότι όλοι οι ασθενείς με ΑΣ των οποίων η θεραπεία με Etanercept διεκόπη [πλήρης ύφεση]
- Υποτροπίασαν 24 εβδομάδα μετά τη διακοπή

Brandt J, et al (2003). *Arthritis Rheum* 44:342–3484

## Διακοπή του anti-TNF στην ΑΣ

---

- Δεν είναι γνωστό σήμερα κατά πόσον σε μια υποομάδα ασθενών με ΑΣ μπορεί να είναι εφικτή η μακροπρόθεσμη απόσυρση του anti-TNF
- Πρωταρχικός στόχος: να εξεταστούν οι επιπτώσεις της μείωσης της δόσης αντί της απόσυρσης του φαρμάκου...
- Αναμένεται να επιφέρει ελπιδοφόρα αποτελέσματα

Και αυτή η στρατηγική πρέπει ενδελεχώς να διερευνηθεί

# Διακοπή του anti-TNF στην ΑΣ

---

- Σε ασθενείς που είχαν γενικά καλή ανταπόκριση στη θεραπεία, η διακοπή

Υποτροπή στο 75-90%

Baraliakos X, et al. Arthritis Res Ther 2005; 7: R439–44.

Song IH, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1212–15.

Haibel H, et al. J. Arthritis Rheum 2013; 65: 2211–13.

- Χωρίς μεγάλες διαφορές εάν η θεραπεία με NSAID συνεχίστηκε ή όχι
- Μείωση της δόσης του anti-TNF σε ασθενείς με καλή κλινική ανταπόκριση

Ανεκτή στο 52-86%

Cantini F, et al. Biologics 2013; 7: 1–6.

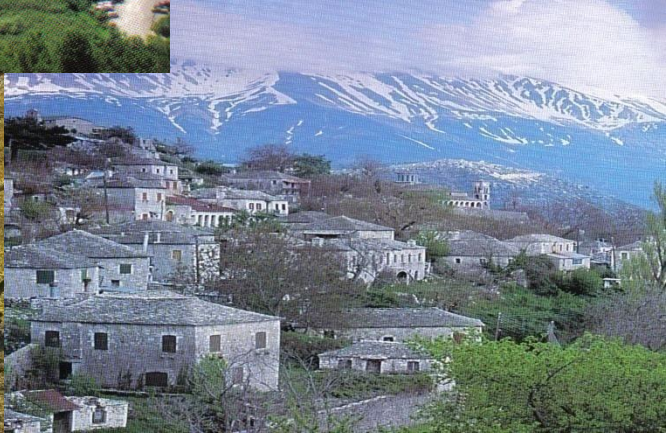
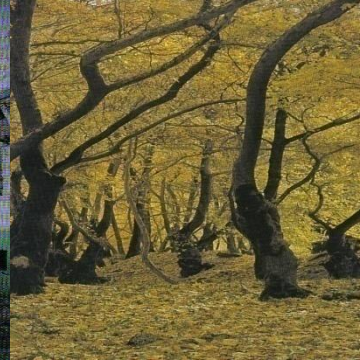
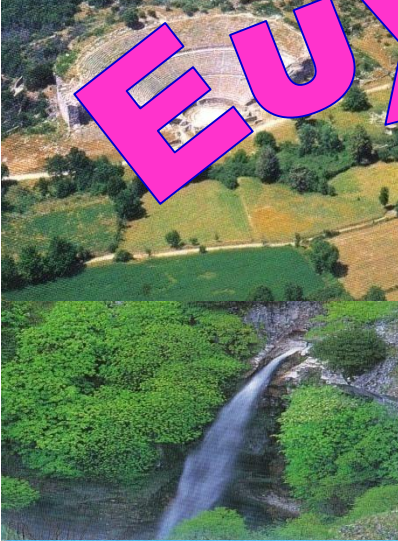
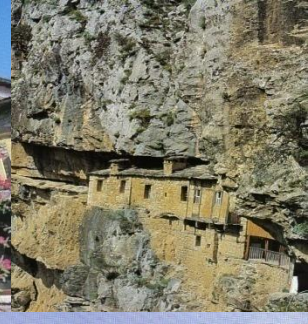
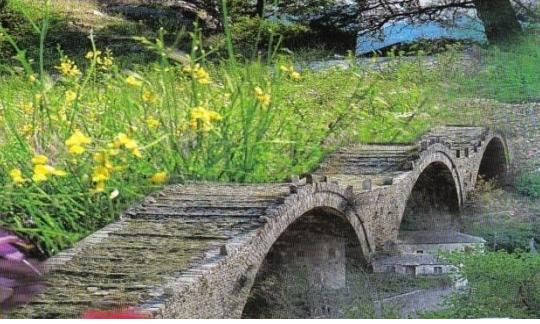
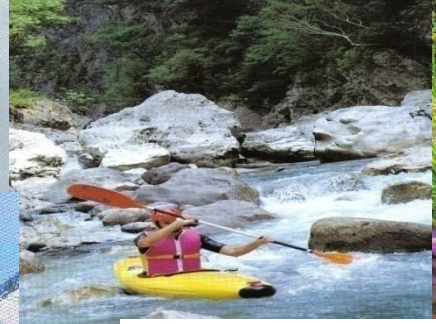
Yates M, et al. J Rheumatol 2015; 42: 1177–85

- Τα αποτελέσματα βασίζονται σε μικρό αριθμό σθενών ,οπότε το θέμα αυτό θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω

# Συμπεράσματα

---

- Σημαντικά θέματα στη ρευματολογία του σήμερα και στο άμεσο μέλλον
- Να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η βέλτιστη διάρκεια της βιολογικής θεραπείας
- Να διερευνηθούν εργαλεία πρόβλεψης ευνοϊκής έκβασης της νόσου μετά τη διακοπή μιας αποτελεσματικής θεραπείας
- Δείκτες πρόβλεψης μακροπρόθεσμης ύφεσης χωρίς λειτουργική επιβάρυνση και ακτινολογική εξέλιξη
- **Η απόφαση διακοπής των βιολογικών θεραπειών σε ασθενείς με ΑΣ , σε μακροχρόνια ύφεση δεν αποτελεί μέρος της καθημερινής κλινικής πρακτικής**



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!