



17-09-2022

4^ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

Θεραπευτική στρατηγική στη ΡΑ

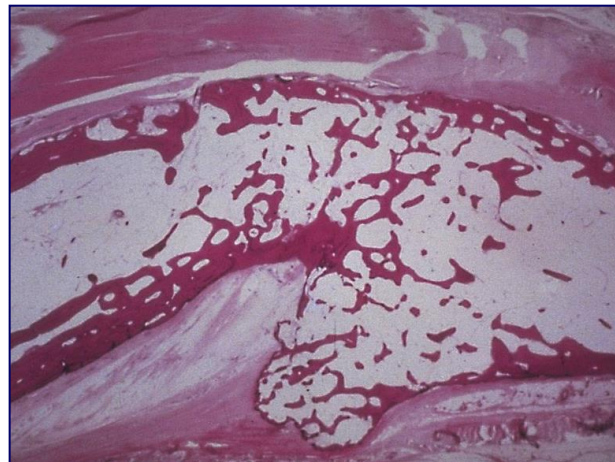
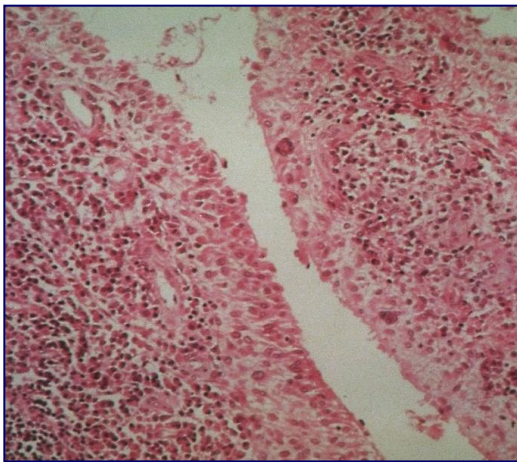
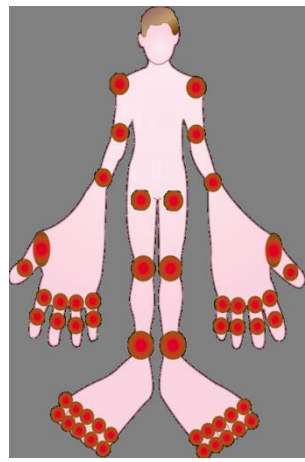
1837
2017
ΧΡΟΝΙΑ



Δημήτριος Α. Βασιλόπουλος
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Ιπποκράτειο ΓΝΑ



Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) στην Ελλάδα



- Συχνότερη φλεγμονώδης αρθρίτιδα στο γενικό πληθυσμό (~0.5%)

- **Ελλάδα: 40.000 - 90.000 ασθενείς**

- **80%** ♀

- **Ηλικία έναρξης: ~ 50 χρ.**

~50% >65 χρ. (Thomas K et al, MJR 2018)

- **50-60% Anti-CCP/RF (+)**

- **Χωρίς αποτελεσματική θεραπεία:**

- μόνιμες βλάβες στις αρθρώσεις

- ↓ ποιότητα ζωής

- ↓ επιβίωση



ΡΑ: Φυσική πορεία

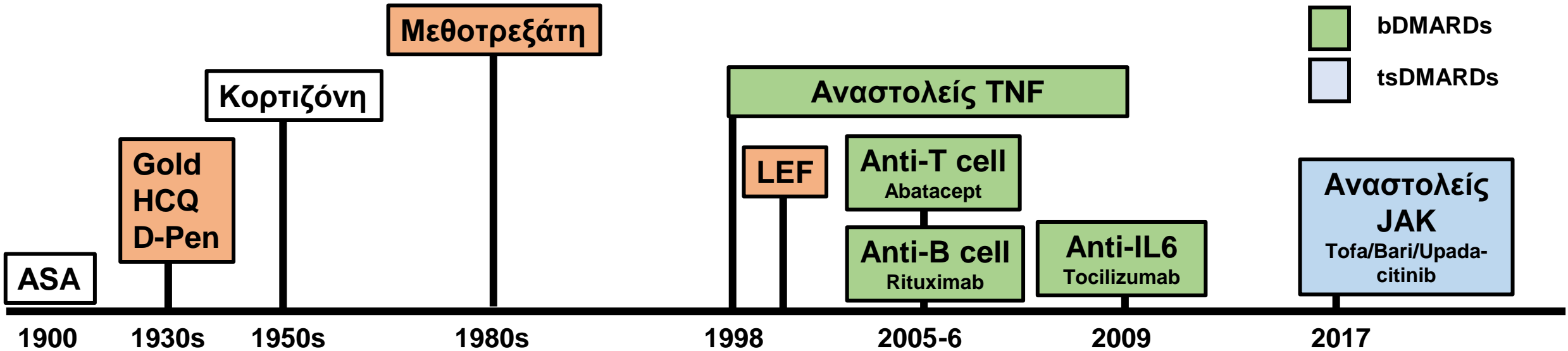


Aletaha D JAMA 2018

~20% των ασθενών με σοβαρή έκβαση

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Θεραπεία

- csDMARDs
- bDMARDs
- tsDMARDs



Βελτίωση
συμπτωμάτων – σημείων

σε εγκατεστημένη νόσο

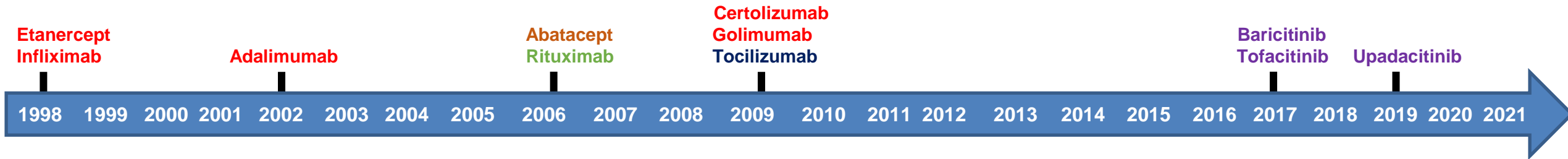
Επιθετική θεραπεία με
μη βιολογικούς ± βιολογικούς/στοχευμένους συνθετικούς παράγοντες
με συγκεκριμένους στόχους
(ύφεση-χαμηλή ενεργότητα)

σε πρώιμη και εγκατεστημένη νόσο

ASA: Aspirin
HCQ: Hydroxychloroquine
D-Pen: D-Penicillamine
LEF: Leflunomide

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Θεραπεία

EMA



b- / ts-DMARDs

Biologics (bDMARDs)

Targeted synthetic Agents (tsDMARDs)

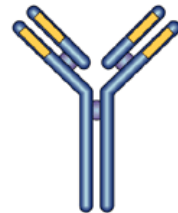
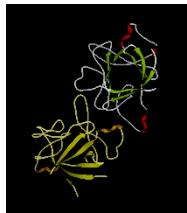
Type

Recombinant proteins

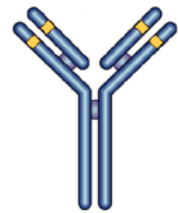
Monoclonal antibodies

Fusion proteins

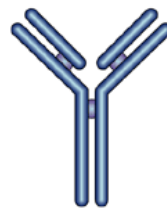
Oral small molecules



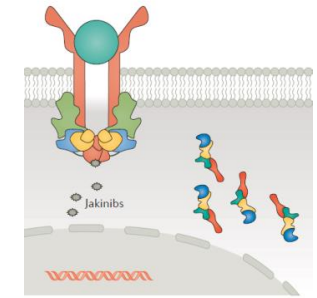
Chimeric



Humanized



Human



Target(s)

Cytokines

Cytokines

Cytokine-receptors

Cells

Cytokines

Cell interactions

Intracellular enzymes/proteins

IL1 RA

TNF

IL6R

B cell

TNF

APC/T cells

Various cytokines

Name

Anakinra

Adalimumab
Certolizumab
Golimumab
Infliximab

Tocilizumab

Rituximab

Etanercept

Abatacept

JAK inhibitors
Baricitinib
Tofacitinib
Upadacitinib

Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Θεραπεία

6 κατηγορίες

csDMARDs

4 κατηγορίες bDMARDs

1 κατηγορία tsDMARDs

2

5

1

8

1

1

3 JAKi

13 φάρμακα

csDMARDs

Μεθοτρεξάτη
(Λεφλουνομίδη)

bDMARDs

Anti-TNFs
(Adalimumab
Certolizumab
Etanercept
Golimumab
Infliximab)

Anti-IL6R
(Tocilizumab)

Anti-T/APC
(Abatacept)

Anti-B cell
(Rituximab)

tsDMARDs

Αναστολείς
ΚΙΝΑΣΩΝ
(Baricitinib
Tofacitinib
Upadacitinib)



Γλυκοκορτικοειδή

EULAR 2019

Recommendation

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

Josef S Smolen ¹, Robert B M Landewé,^{2,3} Johannes W J Bijlsma,⁴ Gerd R Burmester,⁵ Maxime Dougados,⁶ Andreas Kerschbaumer ¹, Iain B McInnes,⁷ Alexandre Sepriano ⁸, Ronald F van Vollenhoven,⁹ Maarten de Wit ¹⁰, Daniel Aletaha,¹ Martin Aringer ¹¹, John Askling,¹² Alejandro Balsa,¹³ Maarten Boers,¹⁴ Alfons A den Broeder,¹⁵ Maya H Buch ¹⁶, Frank Buttgereit,⁵ Roberto Caporali,¹⁷ Mario Humberto Cardiel,¹⁸ Diederik De Cock,¹⁹ Catalin Codreanu,²⁰ Maurizio Cutolo ²¹, Christopher John Edwards,²² Yvonne van Eijk-Hustings ²³, Paul Emery ²⁴, Axel Finckh,²⁵ Laure Gossec ²⁶, Jacques-Eric Gottenberg,²⁷ Merete Lund Hetland,²⁸ Tom W J Huizinga ²⁹, Marios Koloumas,^{30,31} Zhanguo Li,³² Xavier Mariette,³³ Ulf Müller-Ladner,³⁴ Eduardo F Mysler,³⁵ Jose A P da Silva ³⁶, Gyula Poór,³⁷ Janet E Pope ³⁸, Andrea Rubbert-Roth ³⁹, Adeline Ruysen-Witrand,⁴⁰ Kenneth G Saag,⁴¹ Anja Strangfeld,⁴² Tsutomu Takeuchi,⁴³ Marieke Voshaar,⁴⁴ René Westhovens,¹⁹ Désirée van der Heijde ²⁹

Ann Rheum Dis 2020;**79**:685–699.

ACR 2021

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

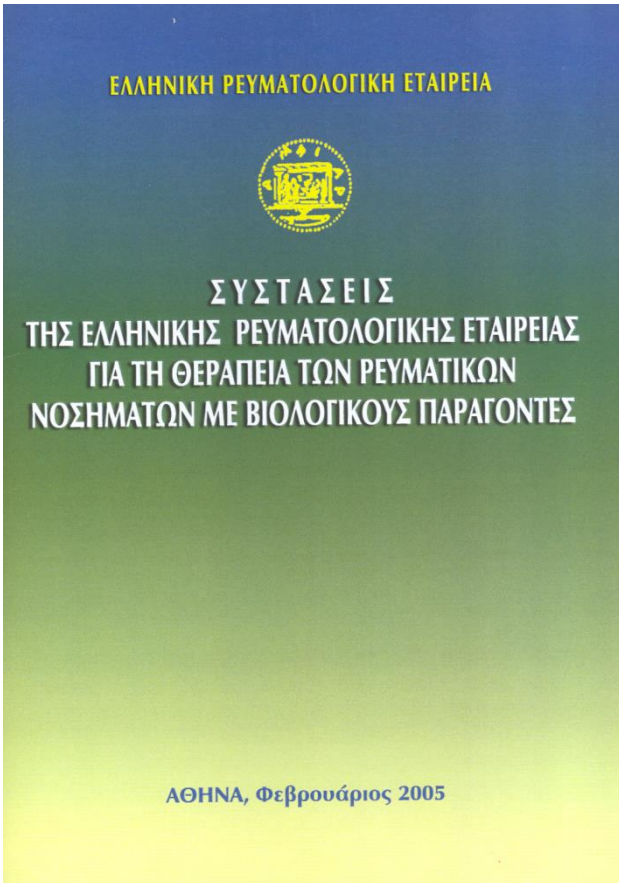
Arthritis & Rheumatology
Vol. 73, No. 7, July 2021, pp 1108–1123
DOI 10.1002/art.41752
© 2021, American College of Rheumatology

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

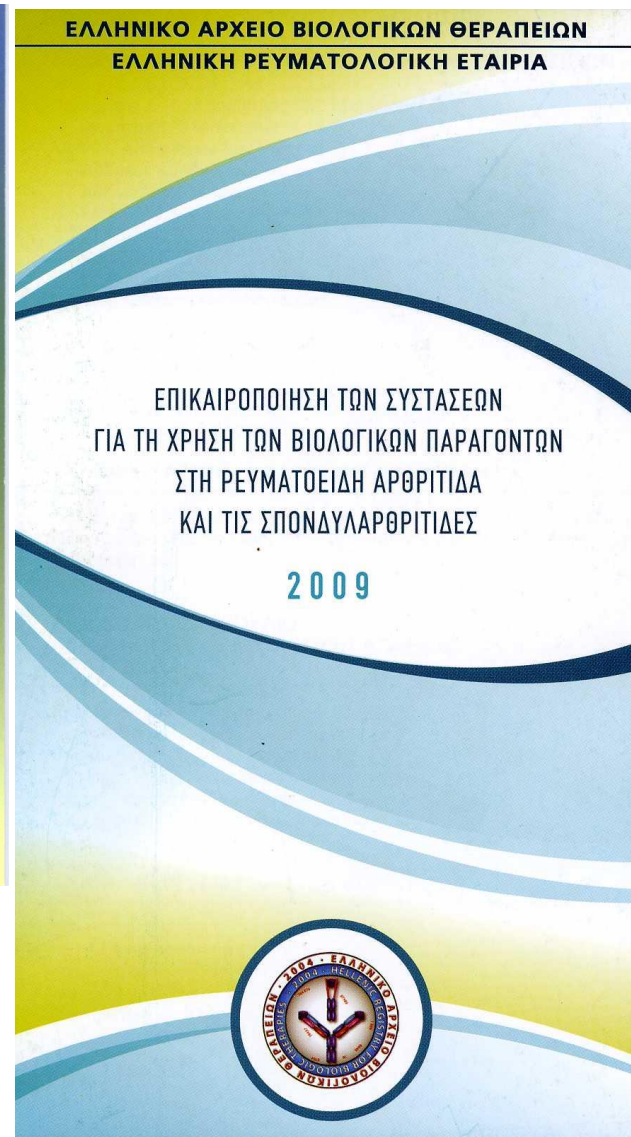
Liana Fraenkel,¹  Joan M. Bathon,² Bryant R. England,³  E. William St. Clair,⁴ Thurayya Arayssi,⁵ Kristine Carandang,⁶  Kevin D. Deane,⁷  Mark Genovese,⁸  Kent Kwas Huston,⁹ Gail Kerr,¹⁰ Joel Kremer,¹¹  Mary C. Nakamura,¹² Linda A. Russell,¹³ Jasvinder A. Singh,¹⁴  Benjamin J. Smith,¹⁵  Jeffrey A. Sparks,¹⁶  Shilpa Venkatachalam,¹⁷ Michael E. Weinblatt,¹⁶ Mounir Al-Gibbawi,¹⁸ Joshua F. Baker,¹⁹  Kamil E. Barbour,²⁰  Jennifer L. Barton,²¹ Laura Cappelli,²²  Fatimah Chamseddine,¹⁸ Michael George,²³  Sindhu R. Johnson,²⁴  Lara Kahale,¹⁸ Basil S. Karam,¹⁸ Assem M. Khamis,¹⁸  Iris Navarro-Millán,²⁵  Reza Mirza,²⁶ Pascale Schwab,²¹ Namrata Singh,²⁷ Marat Turgunbaev,²⁸ Amy S. Turner,²⁸  Sally Yaacoub,¹⁸  and Elie A. Akl¹⁸

Ελληνικές Θεραπευτικές Συστάσεις ΡΑ

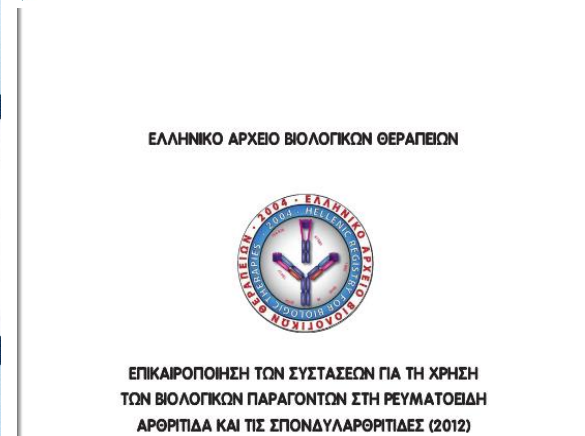
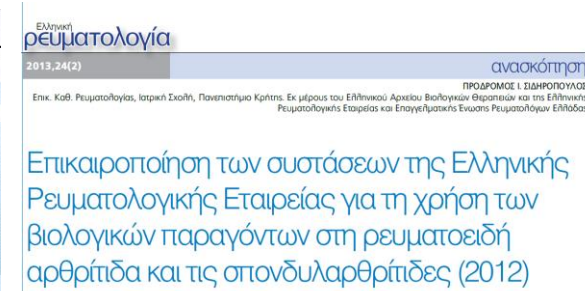
2004



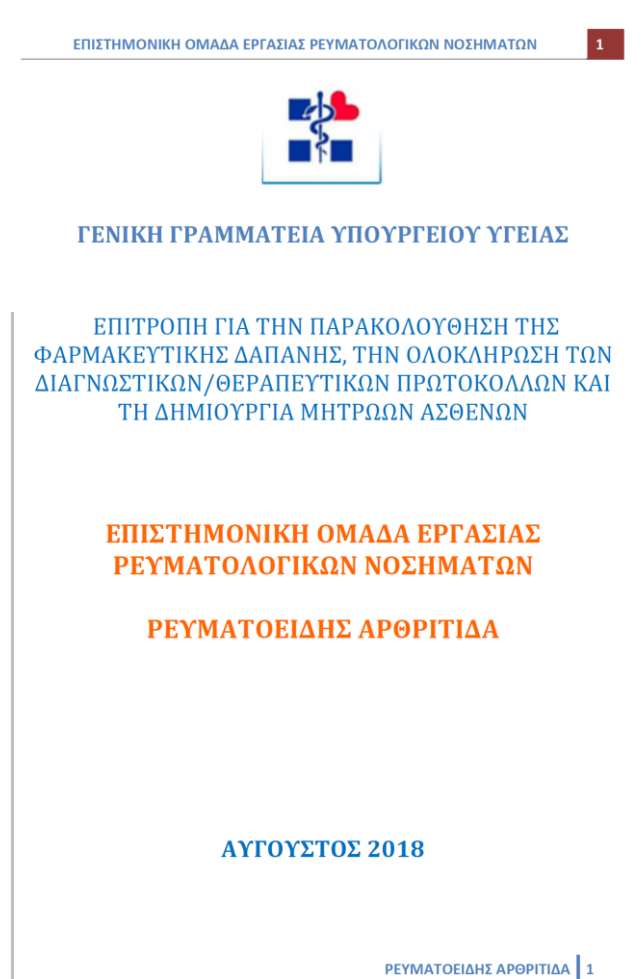
2009



2012



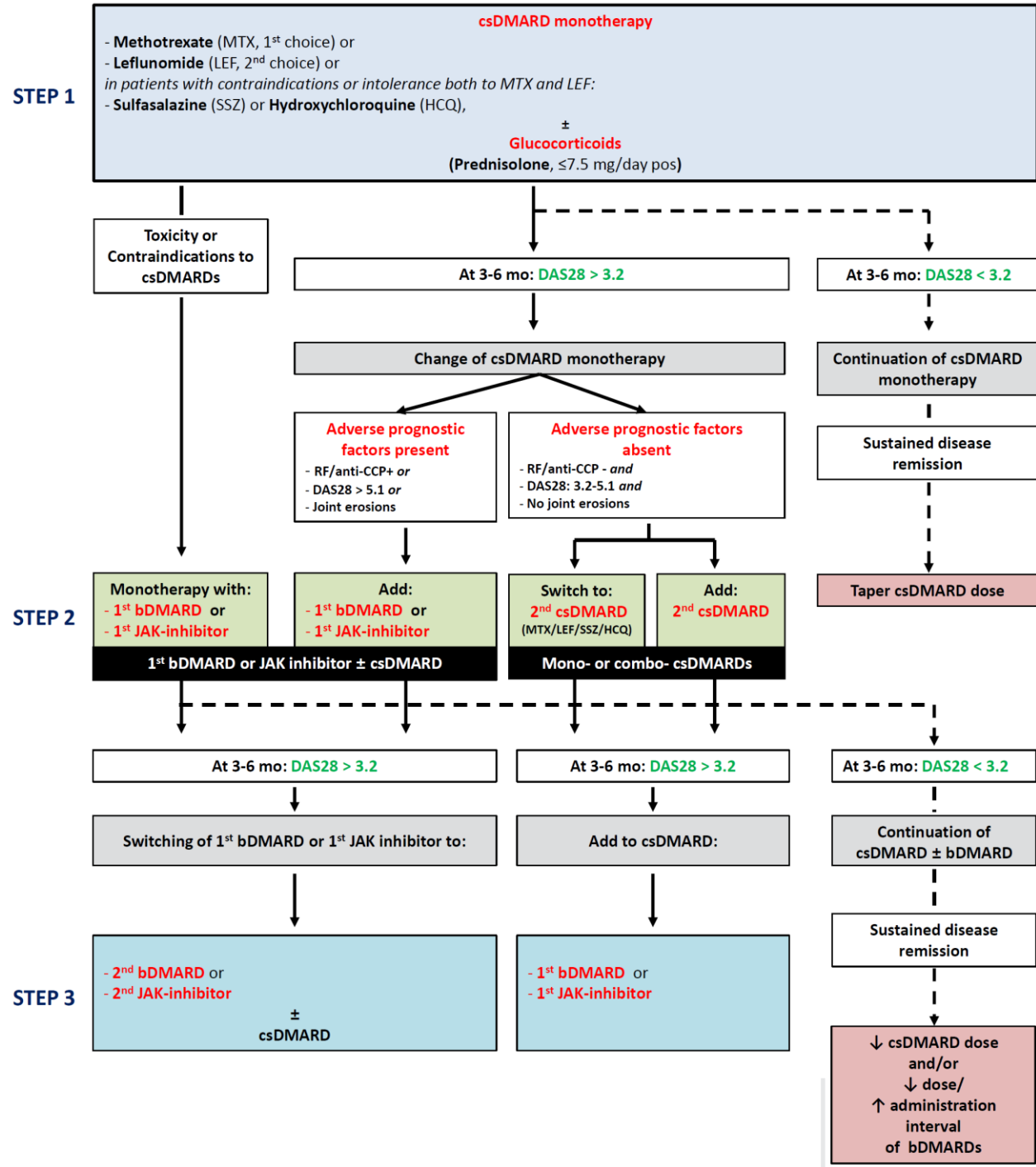
2018





Updated Greek Rheumatology Society Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis

Dimitrios Vassilopoulos¹, Spiros Arlandis², Dimitrios Boumpas³, George Kitas⁴, Spyridon N. Nikas⁵, Dimos Patrikos⁶, Petros P. Sfikakis⁷, Prodromos Sidiropoulos⁸



ΡΑ: Ποιοι παράγοντες καθορίζουν τη θεραπευτική στρατηγική?

Ενεργότητα
νόσου

T2T

Συννοσηρότητες

Ανεπιθύμητες
ενέργειες /
αντενδείξεις
φαρμάκων

Προτιμήσεις
ασθενούς

ΡΑ: Ποιοι παράγοντες καθορίζουν τη θεραπευτική στρατηγική?

Ενεργότητα νόσου

Στρατηγικός Στόχος

T2T

Παρακολούθηση σε:

Πρώιμη/Ενεργό νόσο:

Κάθε 1-3 μήνες

Εγκατεστημένη/
χαμηλή ενεργότητα/
ύφεση:

Κάθε 3-6 μήνες

Υφεση/Χαμηλή ενεργότητα
(DAS28 < 2.6/3.2)

Μεθοτρεξάτη (Λεφλουνομίδη)
±
Γλυκοκορτικοειδή

(-) 50-70%

Anti-TNFs
(Adalimumab
Certolizumab
Etanercept
Golimumab
Infliximab)

Anti-IL6R
(Tocilizumab)

Anti-T/APC
(Abatacept)

Αναστολείς
ΚΙΝΑΣΩΝ
(Baricitinib
Tofacitinib
Upadacitinib)

Anti-TNFs
(Adalimumab
Certolizumab
Etanercept
Golimumab
Infliximab)

Anti-IL6R
(Tocilizumab)

Anti-T/APC
(Abatacept)

Anti-B cell
(Rituximab)

Αναστολείς
ΚΙΝΑΣΩΝ
(Baricitinib
Tofacitinib
Upadacitinib)

Anti-TNFs
(Adalimumab
Certolizumab
Etanercept
Golimumab
Infliximab)

Anti-IL6R
(Tocilizumab)

Anti-T/APC
(Abatacept)

Anti-B cell
(Rituximab)

Αναστολείς
ΚΙΝΑΣΩΝ
(Baricitinib
Tofacitinib
Upadacitinib)

Μπορώ να επιλέξω με βάση την συγκριτική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων?

4 κατηγορίες **bDMARDs**

Anti-TNFs
(Adalimumab
Certolizumab
Etanercept
Golimumab
Infliximab)

Anti-IL6R
(Tocilizumab)

Anti-T/APC
(Abatacept)

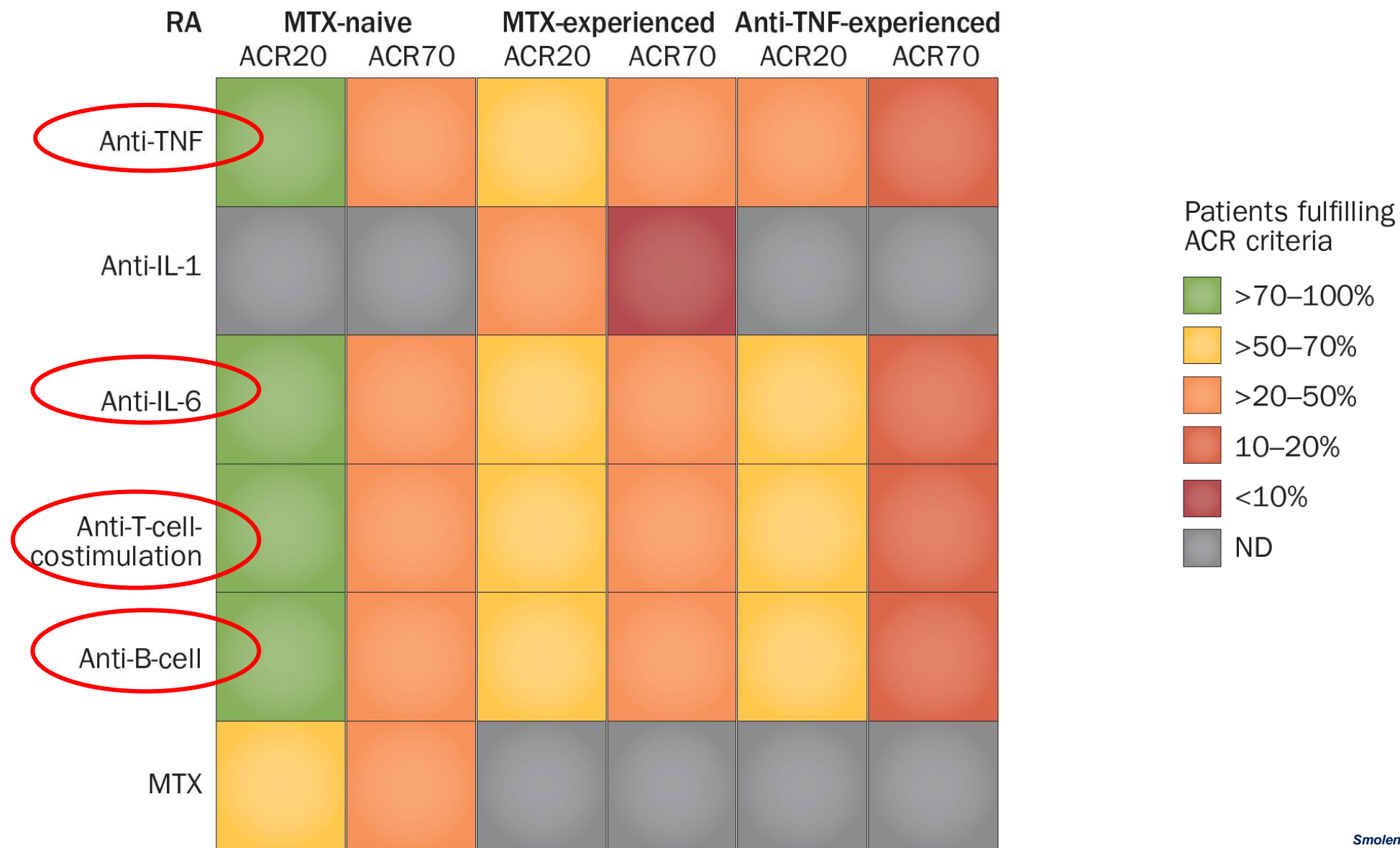
Anti-B cell
(Rituximab)

1 κατηγορία **tsDMARDs**

**Αναστολείς
κινασών (JAKi)**
(Baricitinib
Tofacitinib
Upadacitinib)

- Ποια κατηγορία είναι η αποτελεσματικότερη (MTX-IR, b-/ts-DMARD-IR)?
- Ποιά κατηγορία/φάρμακο έχει την καλύτερη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια? (καλύτερη επιβίωση)
- Σε αποτυχία μιας κατηγορίας φαρμάκων (TNFi/JAKi) έχει νόημα να αλλάξω φάρμακο στην ίδια κατηγορία (switching) ή να αλλάξω κατηγορία (cycling)?

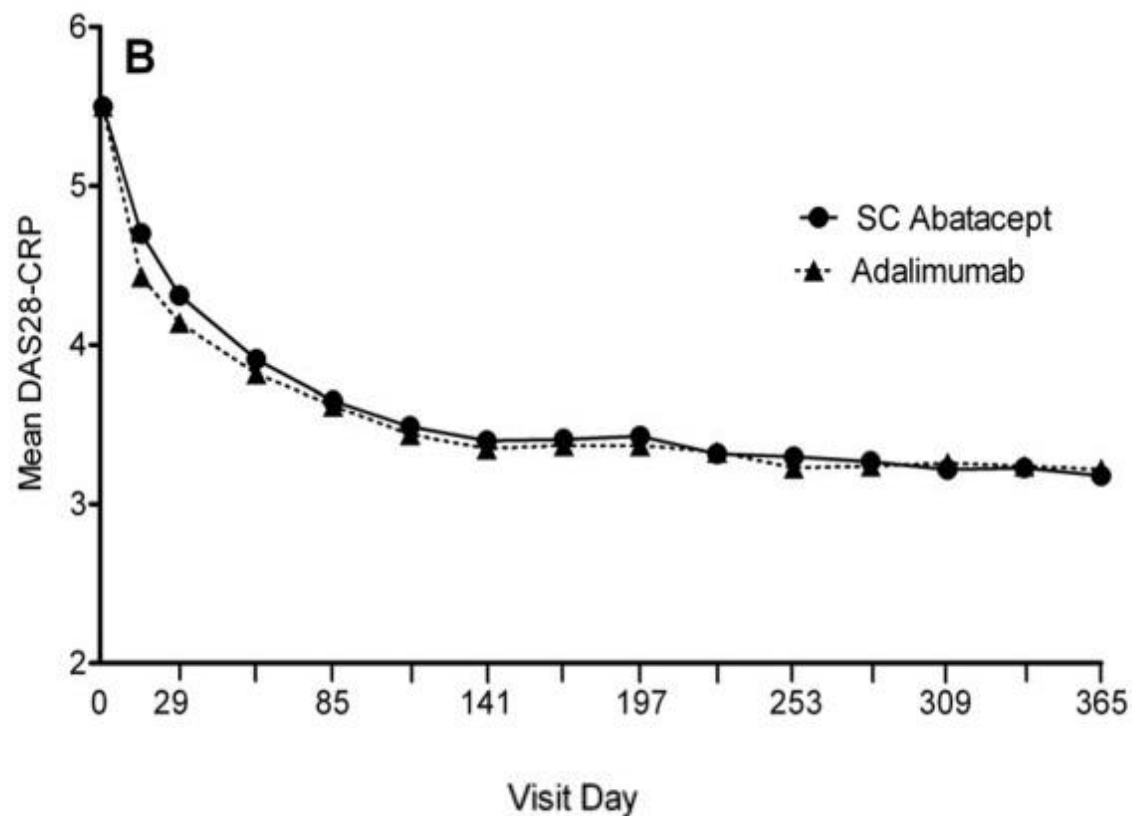
RA: Έμμεση σύγκριση αποτελεσματικότητας bDMARDs (RCTs)



ΡΑ: Άμεση σύγκριση (Head-To-Head RCTs)

MTX-IR

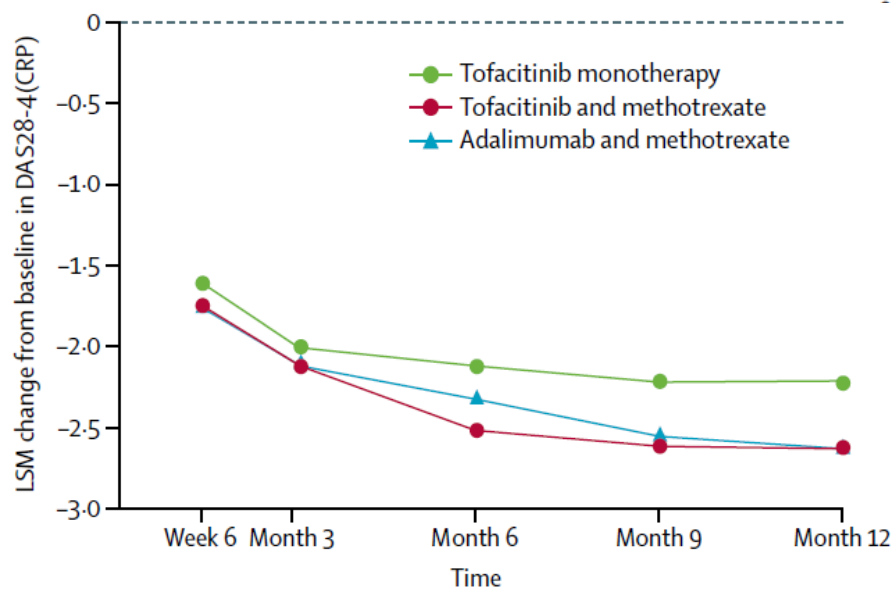
Anti-TNF (ADA)
vs.
Anti-APC/T cell (ABA)



ΡΑ: Άμεση σύγκριση (Head-To-Head RCTs)

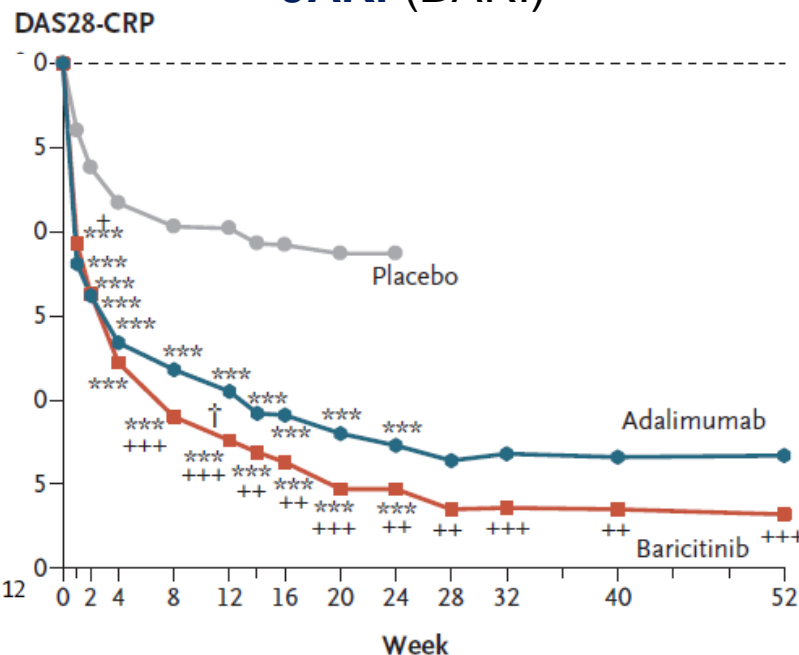
MTX-IR

Anti-TNF (ADA)
vs.
JAKi (TOFA)



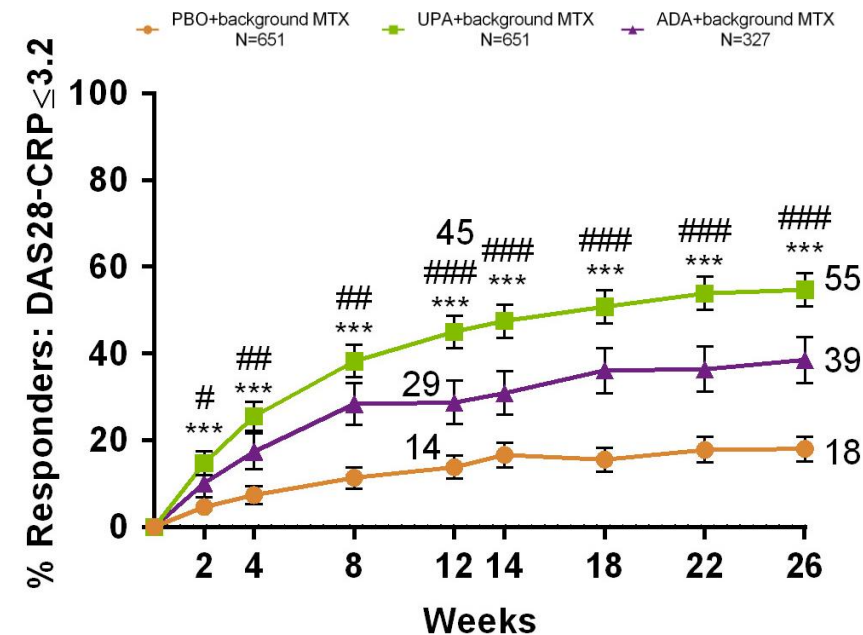
Fleischmann R et al, Lancet 2017

Anti-TNF (ADA)
vs.
JAKi (BARI)



Taylor PC et al, NEJM 2017

Anti-TNF (ADA)
vs.
JAKi (UPA)



Fleischmann R et al, Arthritis Rheumatol 2019

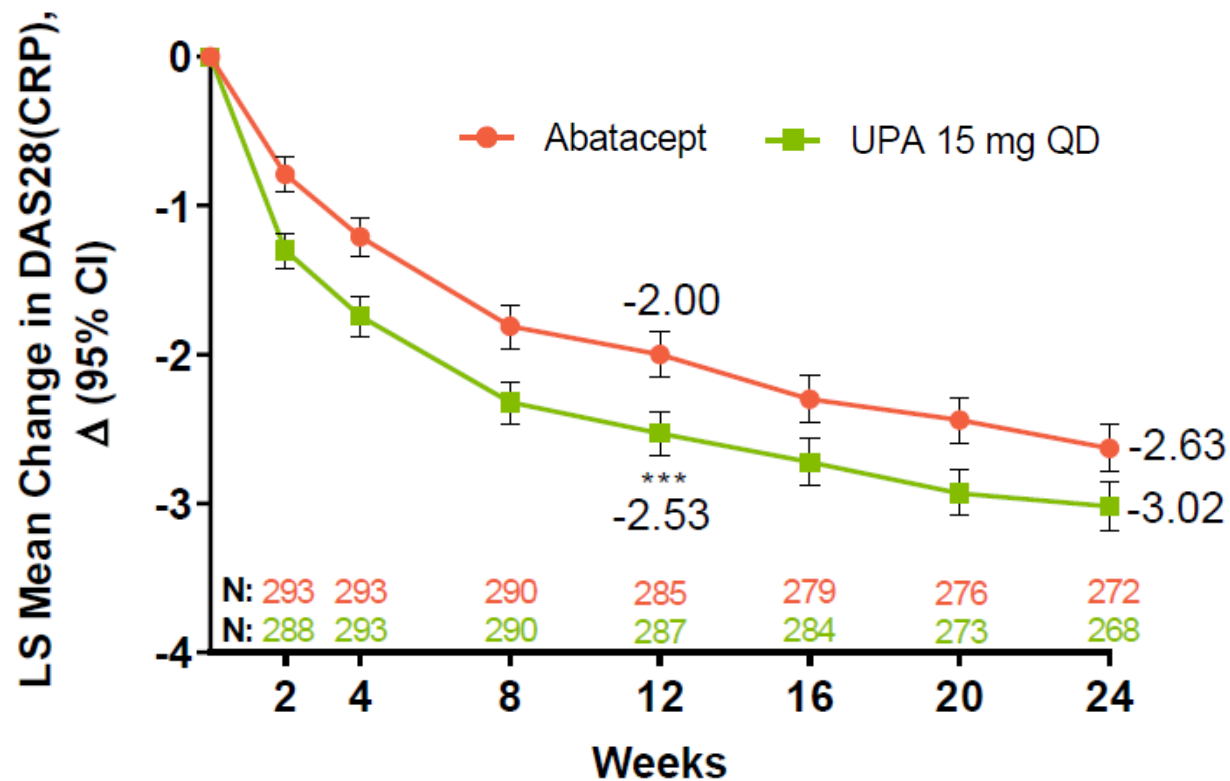
ΡΑ: Άμεση σύγκριση (Head-To-Head RCTs)

bDMARD-IR

Anti-APC/T cell (ABA)

vs.

JAKi (UPA)
















ΡΑ: Υπάρχουν διαφορές στην μακροχρόνια επιβίωση των b- vs. ts-DMARDs στη καθημερινή κλινική πρακτική?

Rheumatoid arthritis

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration

Kim Lauper ^{1,2}, Michele Iudici,³ Denis Mongin,³ Sytske Anne Bergstra ⁴, Denis Choquette,⁵ Catalin Codreanu,⁶ René Cordtz,^{7,8} Diederik De Cock ⁹, Lene Dreyer,^{7,8} Ori Elkayam,¹⁰ Ellen-Margrethe Hauge,^{7,8} Doreen Huschek,¹¹ Kimme L Hyrich ^{2,12}, Florenzo Iannone ¹³, Nevsun Inanc,¹⁴ Lianne Kearsley-Fleet ², Eirik Klami Kristianslund,¹⁵ Tore K Kvien ¹⁵, Burkhard F Leeb,^{16,17} Galina Lukina,¹⁸ Dan C Nordström,¹⁹ Karel Pavelka,²⁰ Manuel Pombo-Suarez ²¹, Ziga Rotar,^{22,23} Maria Jose Santos ²⁴, Anja Strangfeld ^{11,25}, Patrick Verschueren ^{9,26}, Delphine Sophie Courvoisier ³, Axel Finckh ³

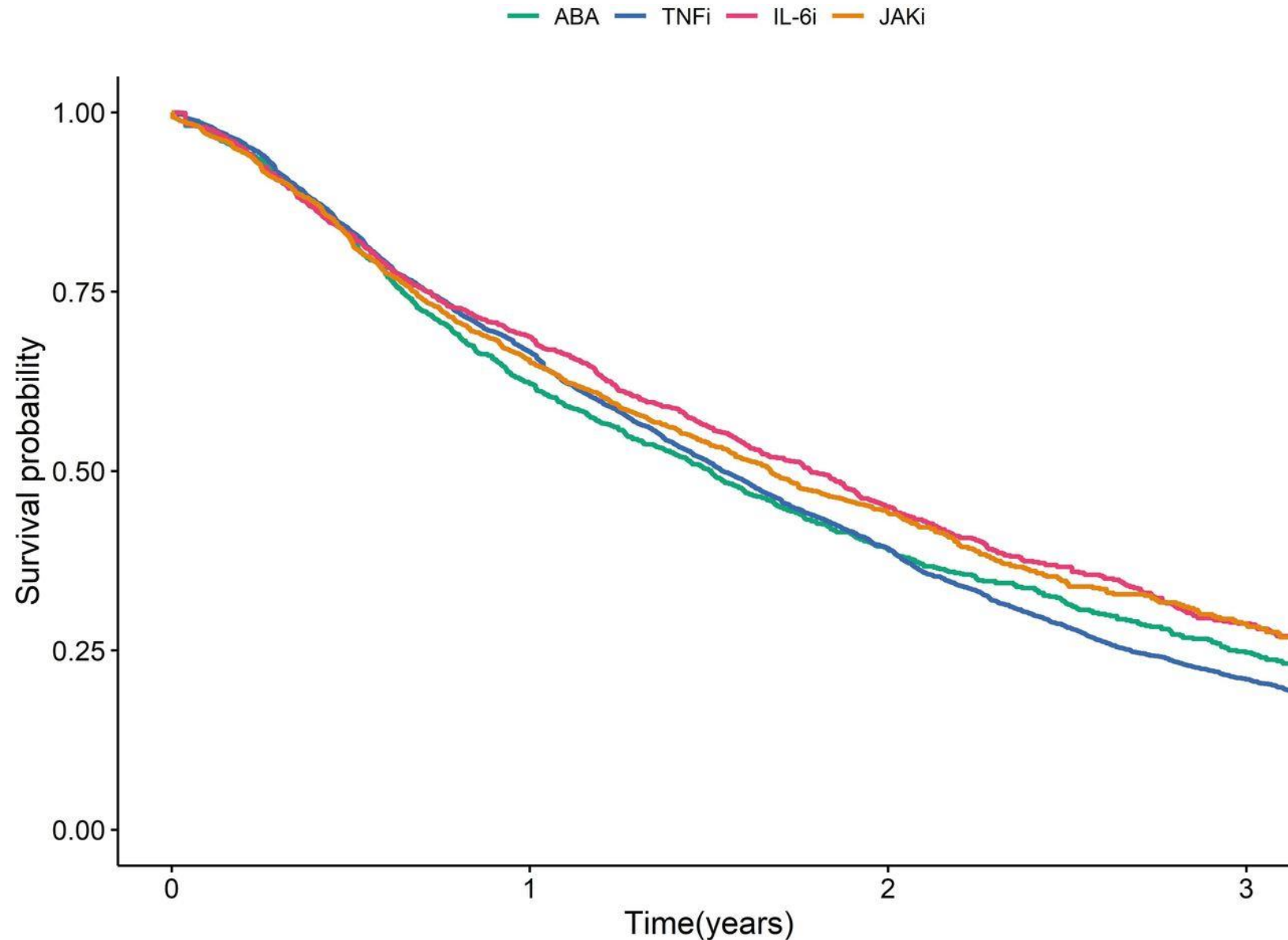
Ann Rheum Dis 2022;**0**:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222586

- 19 registers
- 31 846 patients starting **for the 1st time**

17,522	TNFi
2775	ABA
3863	IL6i
7,686	JAKi (Bari: 41%, Tofa: 59%)
- Age 56.8 years
- Disease duration 10.2 years
- RF/anti-CCP+ 80%
- Females 78%
- Disease activity (DAS28) 4.4-4.8
- HAQ 1.0-1.2
- b/ts-DMARDs naïve

TNFi	59%
ABA	39%
IL6i	32%
JAKi	32%
- GCs 40-50%
- Concomitant DMARDs 66-72%
- Comorbidities 42-51%

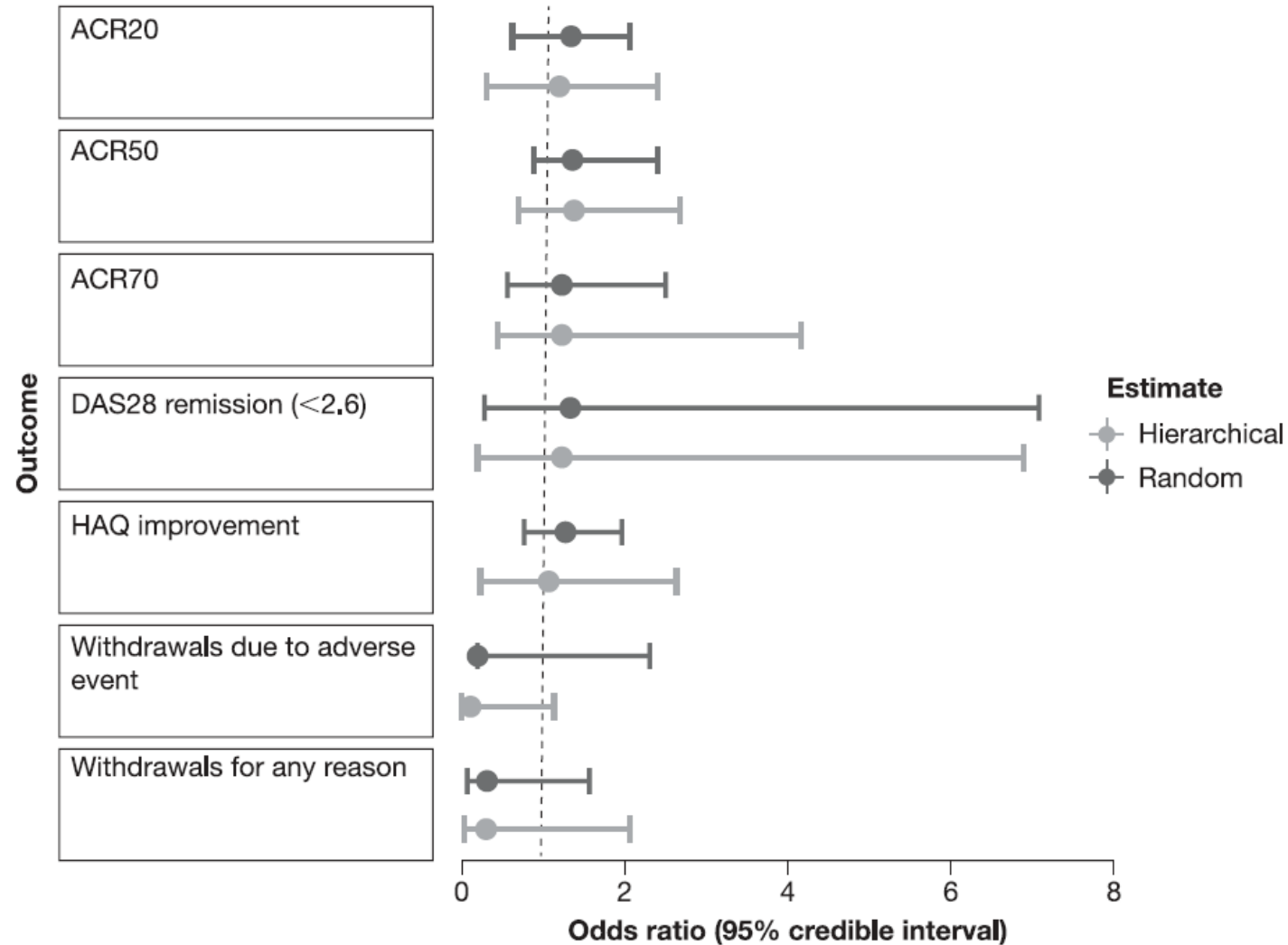
ΡΑ: Υπάρχουν διαφορές στην μακροχρόνια επιβίωση των b- vs. ts-DMARDs στη καθημερινή κλινική πρακτική?



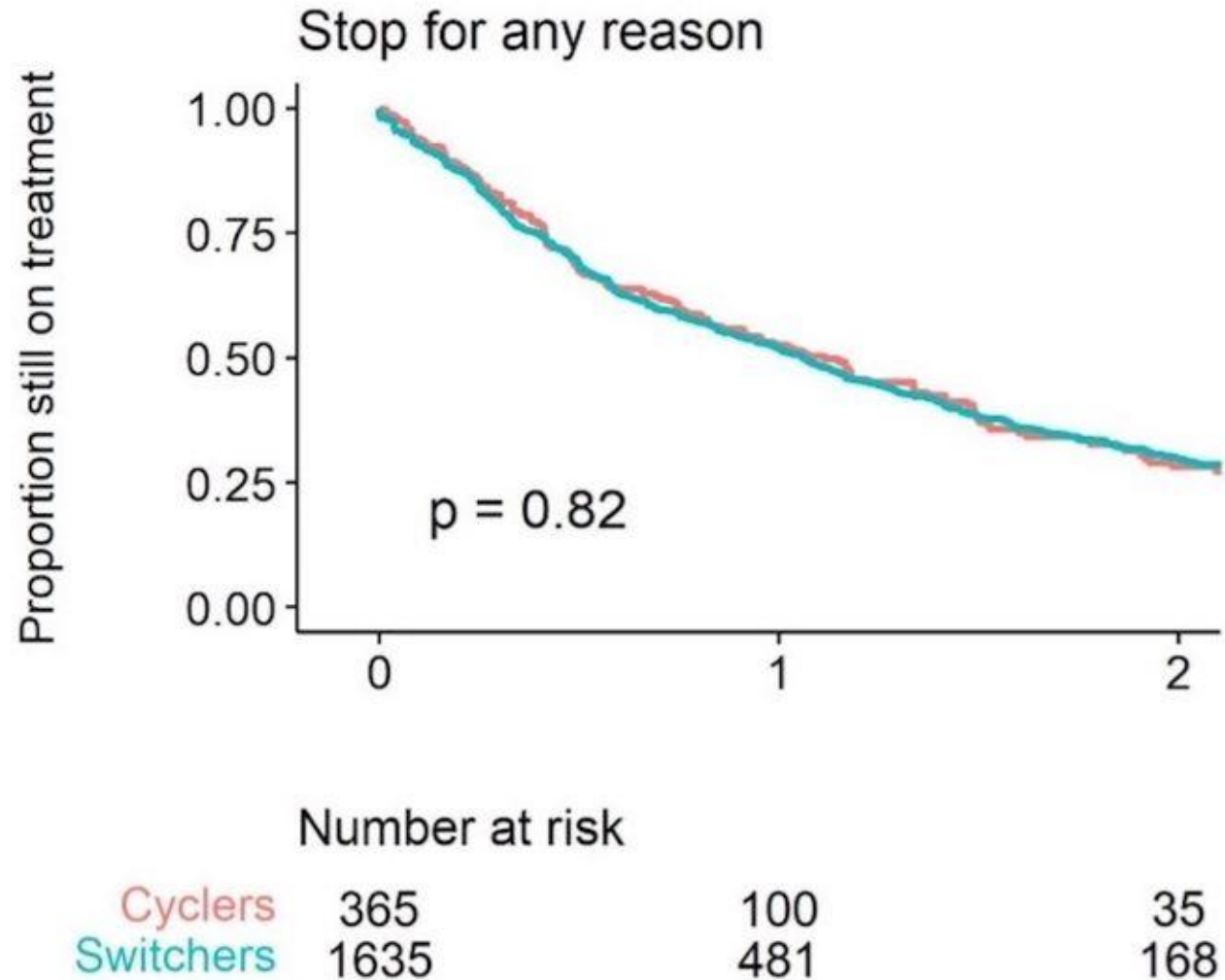
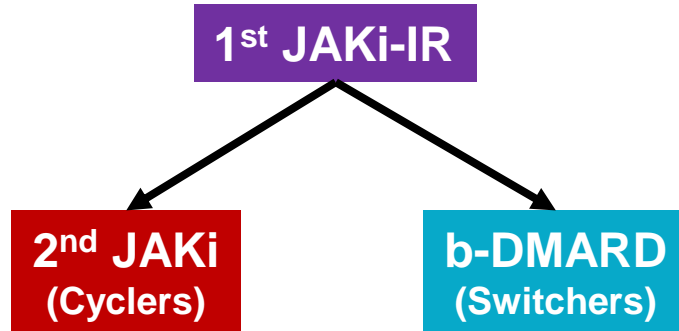
PA: Αλλαγή στην ίδια κατηγορία (**cycling**, TNFi) vs. σε άλλη κατηγορία (**switching**, b-/ts-DMARDs)

TNF-IR

Switching (non-TNFi b-DMARD, JAKi) vs. **Cycling** (other TNFi)



RA: Αλλαγή στην ίδια κατηγορία (**cycling**, JAKi) vs. σε άλλη κατηγορία (**switching** b-DMARDs)



PA: Αλλαγή στην ίδια κατηγορία (**cycling**, TNFi/JAKi) vs. σε άλλη κατηγορία (**switching**, b-/ts-DMARDs)









ACR 2021

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Arthritis & Rheumatology
Vol. 73, No. 7, July 2021, pp 1108–1123
DOI 10.1002/art.41752
© 2021, American College of Rheumatology

Switching >> cycling

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Liana Fraenkel,¹  Joan M. Bathon,² Bryant R. England,³  E. William St. Clair,⁴ Thurayya Arayssi,⁵ Kristine Carandang,⁶  Kevin D. Deane,⁷  Mark Genovese,⁸  Kent Kwas Huston,⁹ Gail Kerr,¹⁰ Joel Kremer,¹¹  Mary C. Nakamura,¹² Linda A. Russell,¹³ Jasvinder A. Singh,¹⁴  Benjamin J. Smith,¹⁵  Jeffrey A. Sparks,¹⁶  Shilpa Venkatachalam,¹⁷ Michael E. Weinblatt,¹⁶ Mounir Al-Gibbawi,¹⁸ Joshua F. Baker,¹⁹  Kamil E. Barbour,²⁰  Jennifer L. Barton,²¹ Laura Cappelli,²²  Fatimah Chamseddine,¹⁸ Michael George,²³  Sindhu R. Johnson,²⁴  Lara Kahale,¹⁸ Basil S. Karam,¹⁸ Assem M. Khamis,¹⁸  Iris Navarro-Millán,²⁵  Reza Mirza,²⁶ Pascale Schwab,²¹ Namrata Singh,²⁷ Marat Turgunbaev,²⁸ Amy S. Turner,²⁸  Sally Yaacoub,¹⁸  and Elie A. Akl¹⁸

Recommendations

Certainty of evidence

Switching to a bDMARD or tsDMARD of a different class is **conditionally** recommended over switching to a bDMARD or tsDMARD belonging to the same class for patients taking a bDMARD or tsDMARD who are not at target.

Very low

ΡΑ: Υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα των b-/ts-DMARDs?

Τα μέχρι τώρα δεδομένα από RCTs/κλινική πράξη
δεν έχουν αναδείξει μεγάλες διαφορές
των διαφορετικών κατηγοριών b- and ts-DMARDs
στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τους
που να καθορίζουν τις θεραπευτικές επιλογές

**Μπορούμε να προβλέψουμε
την απάντηση στο συγκεκριμένο ασθενή?**

Precision Medicine

ΡΑ: Μπορούμε να προβλέψουμε την απάντηση στο συγκεκριμένο ασθενή?

Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial

Frances Humby, Patrick Durez, Maya H Buch, Myles J Lewis, Hasan Rizvi, Felice Rivellese, Alessandra Nerviani, Giovanni Giorli, Arti Mahto, Carlomaurizio Montecucco, Bernard Lauwerys, Nora Ng, Pauline Ho, Michele Bombardieri, Vasco C Romão, Patrick Verschueren, Stephen Kelly, Pier Paolo Sainaghi, Nagui Gendi, Bhaskar Dasgupta, Alberto Cauli, Piero Reynolds, Juan D Cañete, Robert Moots, Peter C Taylor, Christopher J Edwards, John Isaacs, Peter Sasiemi, Ernest Choy, Costantino Pitzalis, on behalf of the R4RA collaborative group

Lancet 2021; 397: 305-17

Precision medicine in rheumatology: are we getting closer?

Denis Poddubnyy

www.thelancet.com Vol 397 January 23, 2021

RA patients who had not responded to **anti-TNFs**

Anti-B cell vs. anti-IL6

Pre-treatment synovial biopsy

RNA sequencing

B cell poor

B cell rich

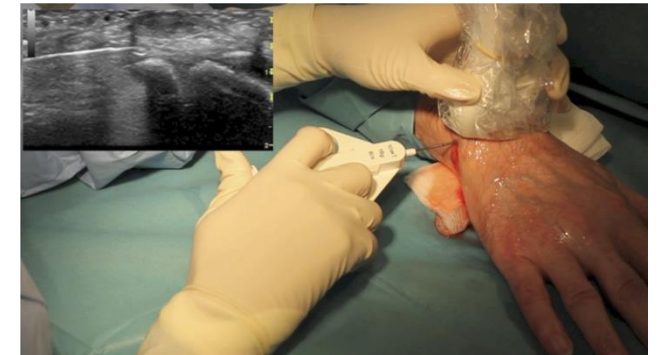
TCZ (anti-IL6)
63%

RTX (anti-B cell)
36%

TCZ (anti-IL6)
48%

RTX (anti-B cell)
50%

Clinical response



Kelly S et al, Ann Rheum Dis 2015

RA: Μπορούμε να προβλέψουμε την απάντηση στο συγκεκριμένο ασθενή?

Arthritis & Rheumatology
Vol. 71, No. 12, December 2019, pp 1987-1996
DOI 10.1002/art.41056
© 2019, American College of Rheumatology

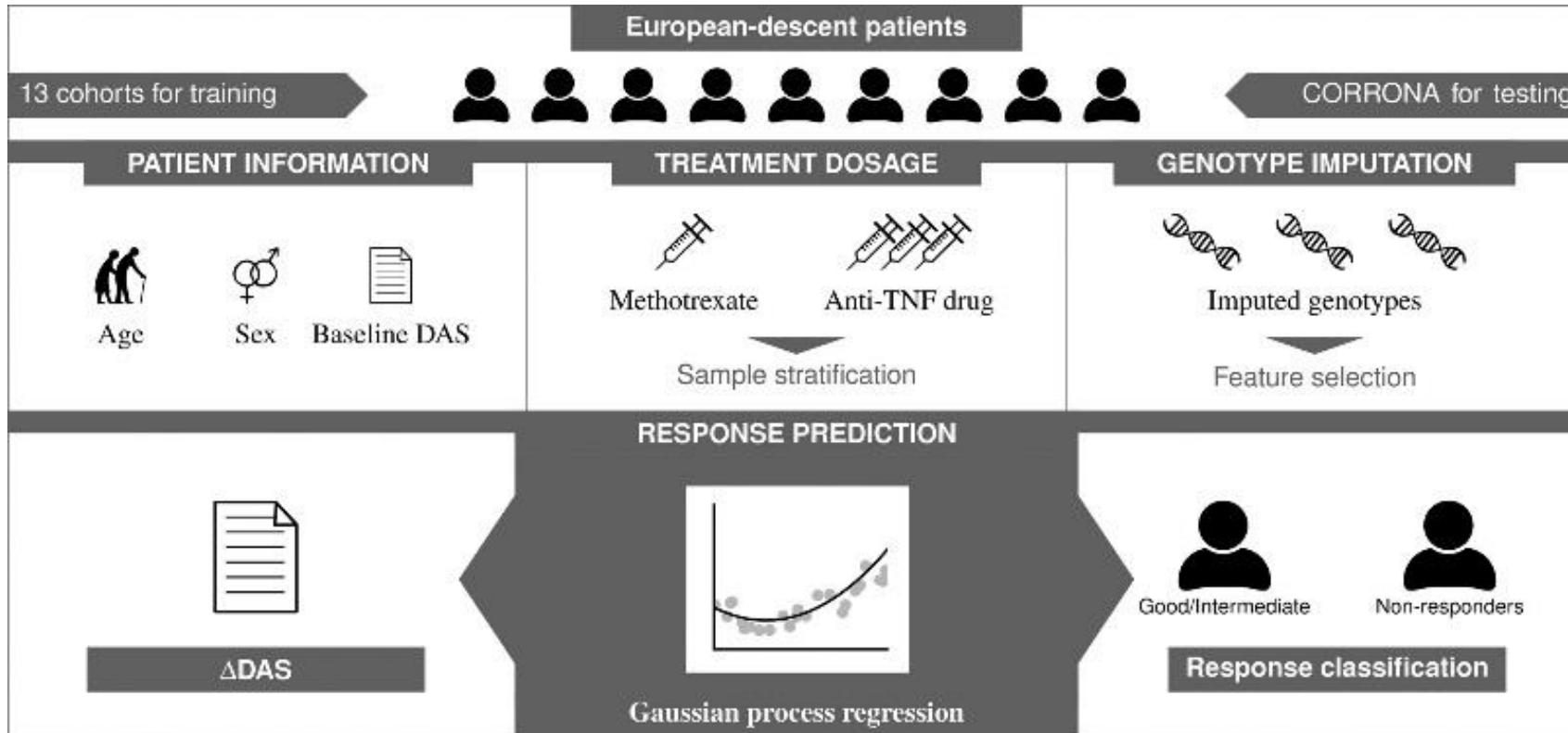
AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professions

Can we use newer techniques ?
Multi-omics, Artificial Intelligence (AI) or Machine Learning (ML)

Machine Learning to Predict Anti-Tumor Necrosis Factor Drug Responses of Rheumatoid Arthritis Patients by Integrating Clinical and Genetic Markers

Yuanfang Guan,¹ Hongjiu Zhang,¹ Daniel Quang,¹ Ziyang Wang,¹ Stephen C. J. Parker,¹ Dimitrios A. Pappas,² Joel M. Kremer,³ and Fan Zhu⁴

Predict response vs. non-response




Correct prediction: ~40%

ΡΑ: Μπορούμε να προβλέψουμε την απάντηση στο συγκεκριμένο ασθενή?

Arthritis & Rheumatology
 Vol. 73, No. 2, February 2021, pp 212-222
 DOI 10.1002/art.41516
 © 2020 The Authors. *Arthritis & Rheumatology* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American College of Rheumatology.
 This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

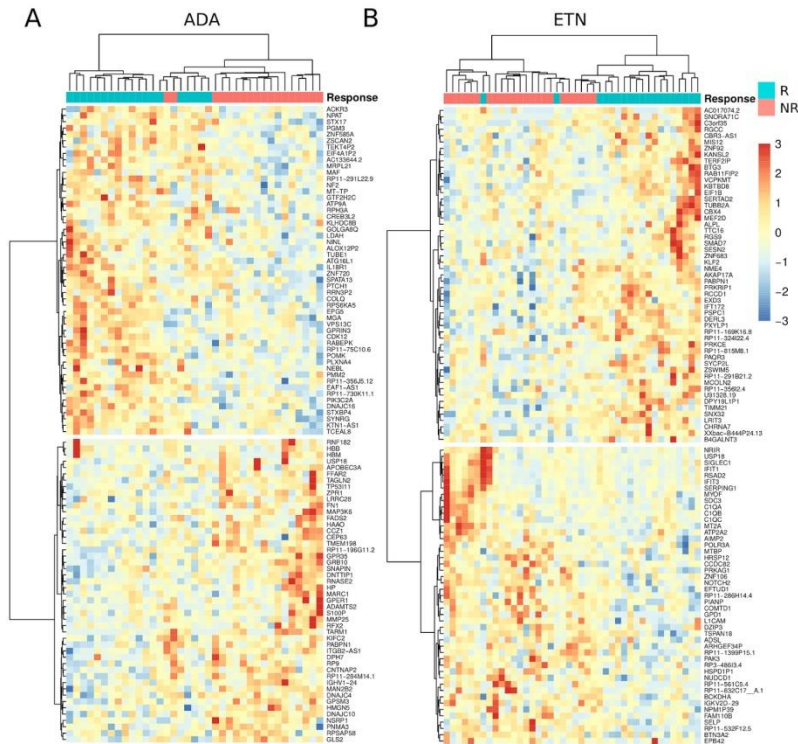
AMERICAN COLLEGE
 of RHEUMATOLOGY
 Empowering Rheumatology Professionals

Multiomics and Machine Learning Accurately Predict Clinical Response to Adalimumab and Etanercept Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis

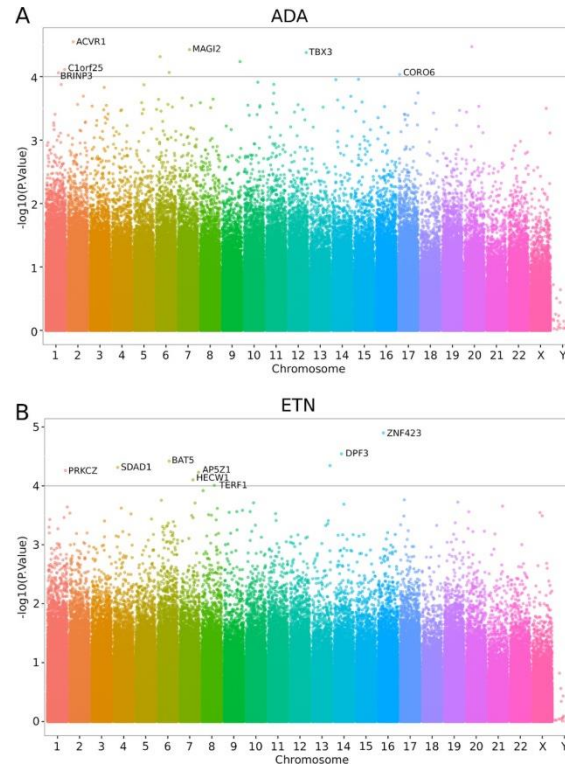
Weiyang Tao, Arno N. Concepcion, Marieke Vianen, Anne C. A. Marijnissen, Floris P. G. J. Lafeber, Timothy R. D. J. Radstake, and Aridaman Pandit 

Overall accuracy to predict response to:

	ADA	ETN
RNA sequencing	86%	79%
DNA Methylation	85%	88%



RNA sequencing
 (Gene expression)




DNA Methylation

Credit: Yuichiro Chino/Moment



DATA ANALYSIS

Machine learning in precision medicine: lessons to learn

Darren Plant and Anne Barton 

The ability to predict how a patient might respond to a medication would shift treatment decisions away from trial and error and reduce disease-associated health and financial burdens. Machine learning approaches applied to genomic datasets offer great promise to deliver personalized medicine but their application must first be optimized.

Refers to Tao, W. et al. Multi-omics and machine learning accurately predicts clinical response to adalimumab and etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* <https://doi.org/10.1002/art.41516> (2020).

ΡΑ: Ποιοι παράγοντες καθορίζουν τις θεραπευτικές επιλογές?

Συννοσηρότητες

Ανεπιθύμητες
ενέργειες /
αντενδείξεις
φαρμάκων

	Anti-TNF	Anti-APC/T (Abatacept)	Anti-IL6	Anti-B cell (Rituximab)	JAKi
Σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις	Παρόμοια συχνότητα (3-5/100 ασθενείς-έτη)				
Έρπητας ζωστήρας	Παρόμοια συχνότητα				↑ συχνότητα (x2-3)
Χρόνια ηπατίτιδα Β (HBsAg+)	Ανάγκη προφυλακτικής αντιικής αγωγής σε όλους				
Παλαιά ηπατίτιδα Β (HBsAg-/anti-HBc+)				Παρακολούθηση ALT/HBsAg ± HBV DNA	
Χρόνια ηπατίτιδα C (Anti-HCV+ /HCV RNA+)	Μικρός κίνδυνος αναζωπύρωσης – Αγωγή εκρίζωσης HCV για όλους				
LTBI (TST+ ή/και IGRA+ ή/και CXR+)	Ανάγκη αγωγής για LTBI για όλους (INH: 6 μήνες, RIF: 4 μήνες)				
Ιστορικό λεμφουπερπλαστικής νόσου	Αποφυγή			Προτιμάται	
Ιστορικό απομυελινωτικής νόσου	Αποφυγή			Προτιμάται	
Ιστορικό σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA III-IV)	Αποφυγή				
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου					Προσοχή >65 χρ. σαν 1 ^η επιλογή σε MTX-IR
Χρόνια νεφρική νόσος					CrCl: 30-60 mL/min Bari: ↓ 2 mg/ημ CrCl: < 30 mL/min Tofa: ↓ 5 mg/ημ Bari: Αντένδειξη
Ηλικία					- >65 χρ.: Tofa μόνο εάν δεν υπάρχει άλλη επιλογή - >75 χρ.: Bari: 2 mg/ημ
Επίπεδα IgG				Προσοχή στην χορήγηση (< 400 mg/dL)	

ΡΑ: Ποιοι παράγοντες καθορίζουν τις θεραπευτικές επιλογές?

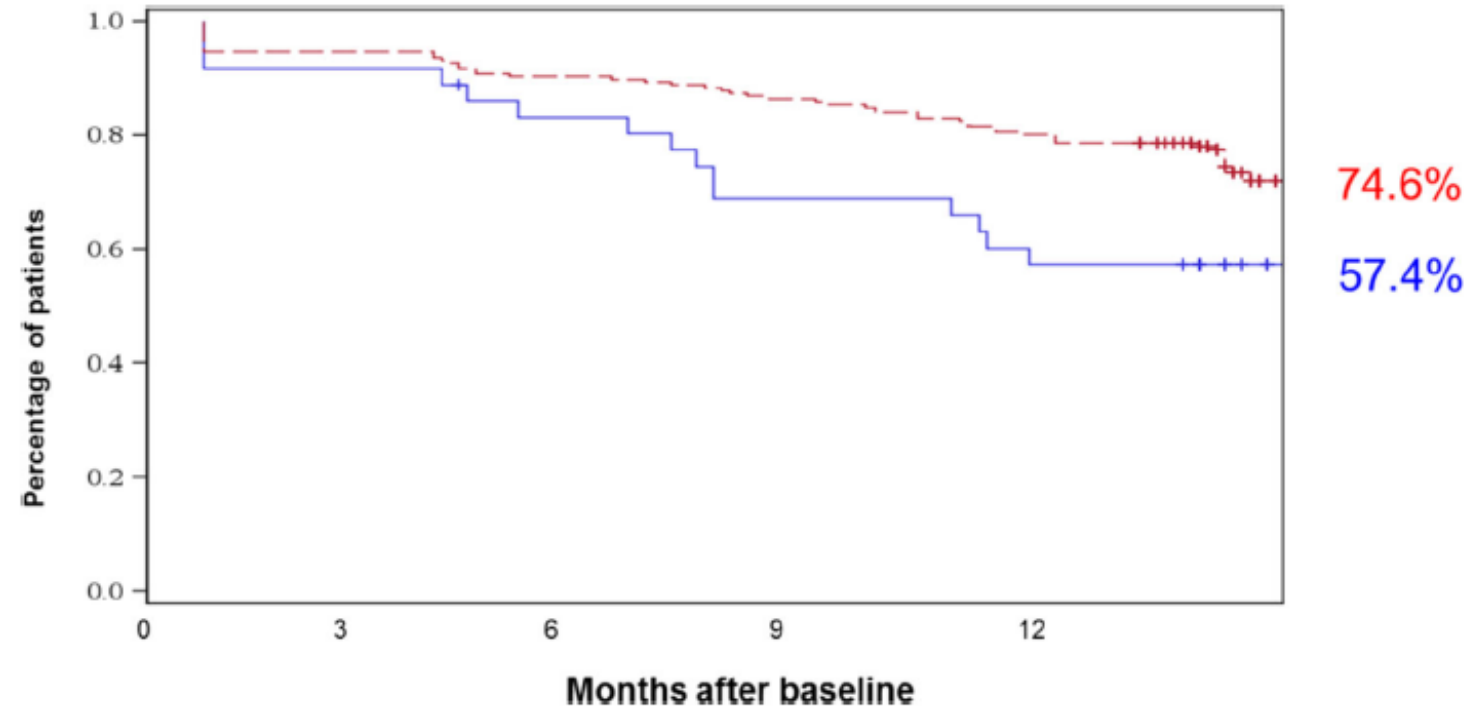
Προτιμήσεις ασθενούς

Clinical Rheumatology (2020) 39:3643–3652
<https://doi.org/10.1007/s10067-020-05171-8>

ORIGINAL ARTICLE

Correlation of patient preferences to treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors in Greece

Prodromos Sidiropoulos¹ · Andreas Bounas² · Panagiotis Athanassiou³ · Christos Koutsianas⁴ · Evangelia Petrikkou⁵ · Eiripidis Kaltsonoudis⁶ · Alexandros Drosos⁶ · Dimitrios Vassilopoulos⁴ 



Log-rank p value=0.019

— Patients with fulfilled preferences (n=206)

— Patients with not fulfilled preferences (n=36)

Τι έχουμε πετύχει όλα αυτά τα χρόνια με τη νέα θεραπευτική στρατηγική?

- Βελτίωση συμπτωμάτων (πόνος, πρήξιμο αρθρώσεων, δυσκαμψία)
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Πρόληψη μόνιμων βλαβών στις αρθρώσεις/οστά
- ↓ 30% καρδιαγγειακών επεισοδίων
- ↓ αναπηρίας
- ↓ θνησιμότητας

Αναπηρία

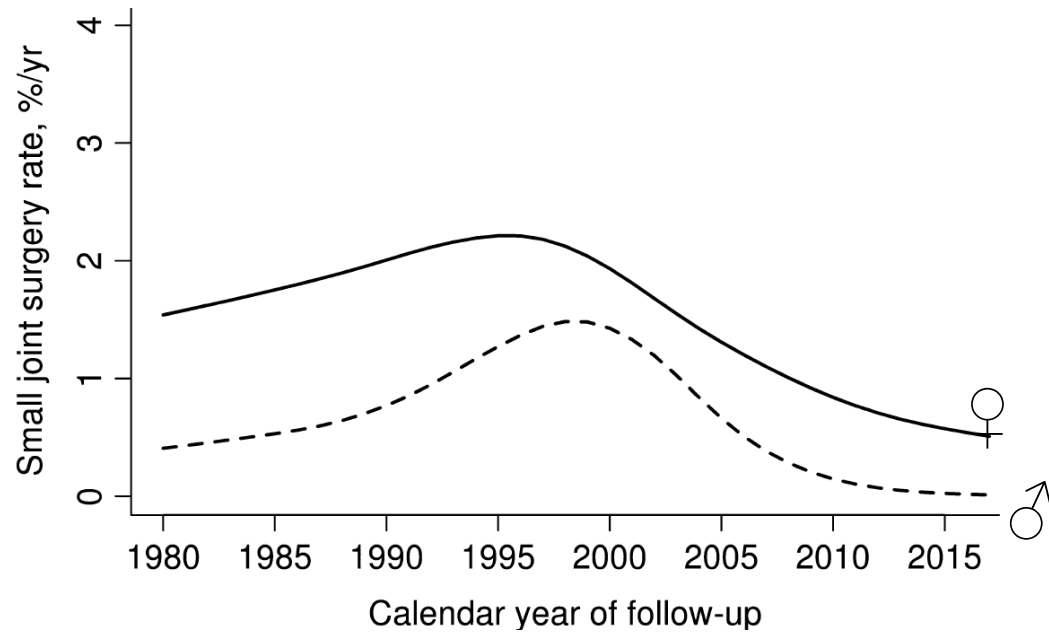
Σουηδία
2006-09

Ασθενείς με πλήρη αναπηρία
πριν την έναρξη βιολογικής θεραπείας (αντι-TNFs)

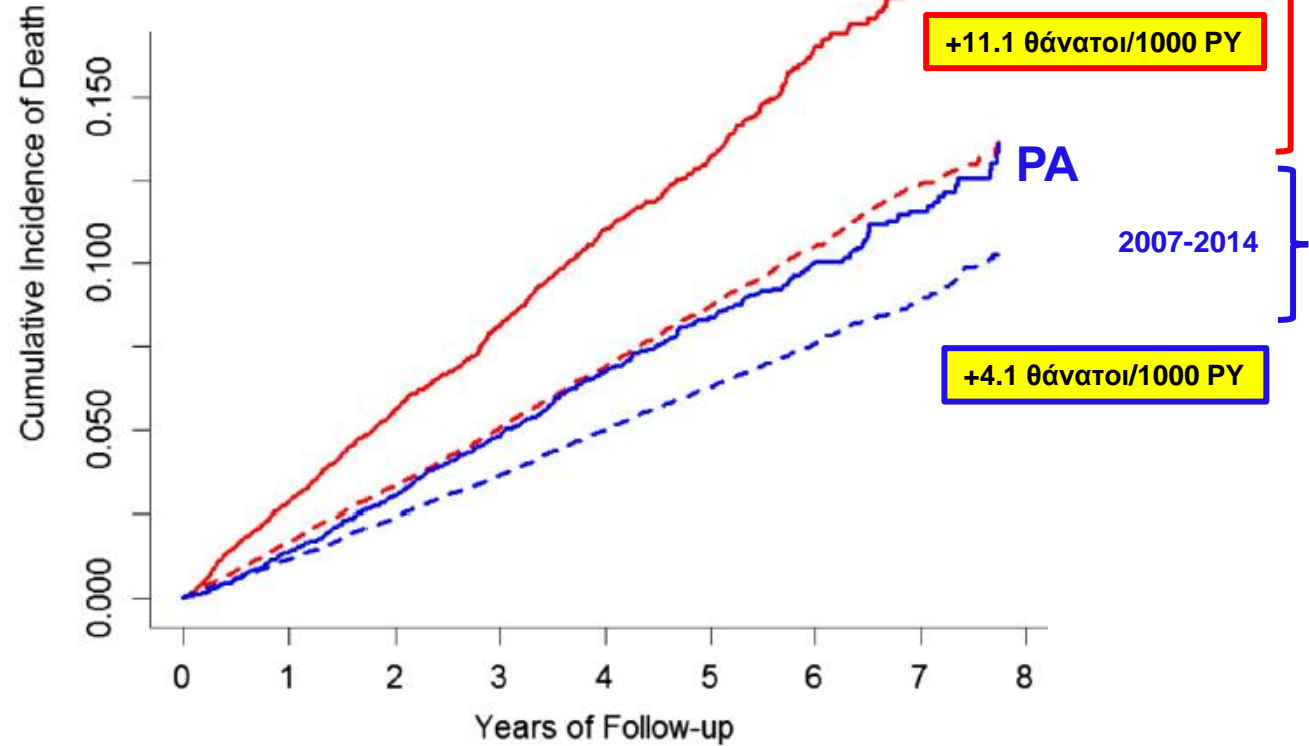
	Ανάκτηση ικανότητας για εργασία $\geq 50\%$	Ανάκτηση ικανότητας για εργασία 100%
Διάρκεια RA < 5 χρόνια	35% 1/3	24% 1/4
Διάρκεια RA > 5 χρόνια	14%	8%

Χειρουργικές επεμβάσεις – θνησιμότητα

↓ χειρουργικών επεμβάσεων άκρων χεριών



↓ θνησιμότητας
~ 50%



Ανεκπλήρωτες θεραπευτικές ανάγκες

**Τι είναι η δύσκολη στην θεραπεία RA
(Difficult To Treat RA - **D2T**)?**

Επίτευξη θεραπευτικών στόχων στην Ελλάδα

n=2126

Μόνο ~10% ασθενών με ΡΑ που δεν ελέγχεται



Δύσκολη στην θεραπεία RA

Recommendation

EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis

György Nagy ^{1,2} Nadia MT Roodenrijs ³ Paco MJ Welsing,³ Melinda Kedves ⁴ Attila Hamar,⁵ Marlies C van der Goes,^{3,6} Alison Kent,⁷ Margot Bakkers,⁸ Etienne Blaas,³ Ladislav Senolt,⁹ Zoltan Szekanecz ⁵, Ernest Choy,¹⁰ Maxime Dougados,¹¹ Johannes WG Jacobs ³, Rinie Geenen,¹² Hans WJ Bijlsma,³ Angela Zink,¹³ Daniel Aletaha ¹⁴ Leonard Schoneveld,¹⁵ Piet van Riel,¹⁶ Loriane Gutermann,¹⁷ Yeliz Prior,¹⁸ Elena Nikiphorou ¹⁹, Gianfranco Ferraccioli ²⁰, Georg Schett ²¹, Kimme L Hyrich,^{22,23} Ulf Mueller-Ladner,²⁴ Maya H Buch ^{22,23,25}, Iain B McInnes,²⁶ Désirée van der Heijde ²⁷, Jacob M van Laar³

Ann Rheum Dis 2021;**80**:31–35.

Box 1 EULAR definition of difficult-to-treat RA

1. Treatment according to European League Against Rheumatism recommendation and failure of ≥ 2 b/tsDMARDs (with different mechanisms of action)* after failing csDMARD therapy (unless contraindicated).[†]
2. Signs suggestive of active/progressive disease, defined as ≥ 1 of:
 - a. At least moderate disease activity (according to validated composite measures including joint counts, for example, DAS28-ESR >3.2 or CDAI >10).
 - b. Signs (including acute phase reactants and imaging) and/or symptoms suggestive of active disease (joint related or other).
 - c. Inability to taper glucocorticoid treatment (below 7.5 mg/day prednisone or equivalent).
 - d. Rapid radiographic progression (with or without signs of active disease).[‡]
 - e. Well-controlled disease according to above standards, but still having RA symptoms that are causing a reduction in quality of life.
3. The management of signs and/or symptoms is perceived as problematic by the rheumatologist and/or the patient.

Δύσκολη στην θεραπεία RA

Μεθοτρεξάτη (Λεφλουνομίδη)

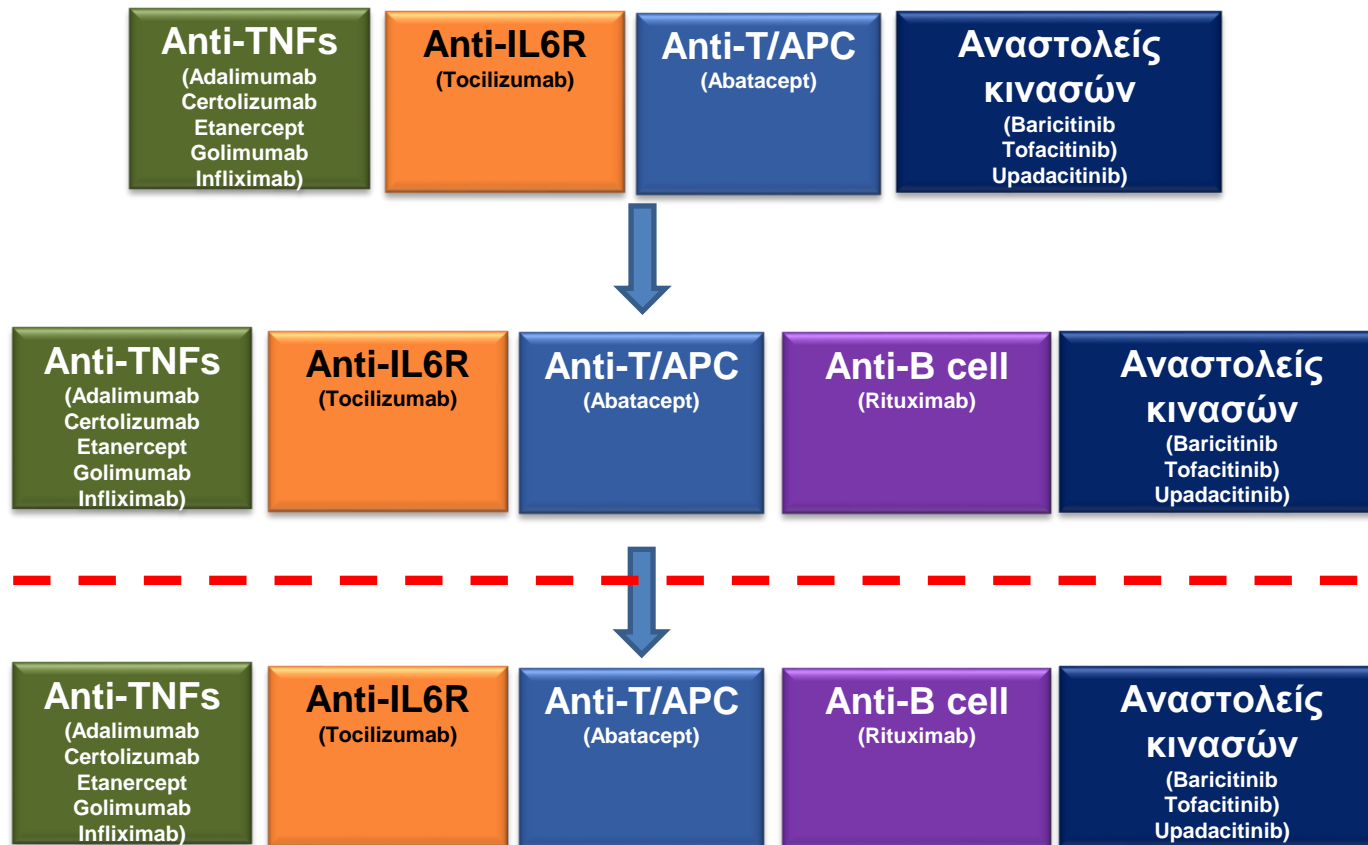
3/3 Κριτήρια

+

- Ενεργός νόσος (DAS>3.2) ή
- Συμπτώματα/σημεία ενεργού νόσου ή
- Συμπτώματα που οδηγούν σε ↓ ποιότητας ζωής ή
- Αδυναμία ↓ PRE < 7.5 mg/ημ. ή
- Ταχεία ακτινολογική εξέλιξη

+

- Προβληματική διαχείριση νόσου από τον ασθενή/ιατρό



Συμπεράσματα

- Η θεραπεία της RA τα τελευταία 25 χρόνια για ασθενείς που έχουν αποτύχει σε csDMARDs έχει εμπλουτισθεί με 4 κατηγορίες bDMARDs (TNFi, anti-IL-6, anti-APC/T cell, anti-B cell) και πρόσφατα από την νέα κατηγορία των tsDMARDs (JAKi)
- Τα μέχρι τώρα δεδομένα από RCTs/κλινική πράξη δεν έχουν αναδείξει μεγάλες διαφορές στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τους που να καθορίζουν τις θεραπευτικές επιλογές
- Ο σύγχρονος θεραπευτικός αλγόριθμος στηρίζεται στην:
 - βήμα-βήμα επίτευξη των θεραπευτικών στόχων (T2T) της χαμηλής ενεργότητας/ύφεσης
 - συνεκτίμηση των συννοσηροτήτων και παρενεργειών/αντενδείξεων των φαρμάκων και
 - προτίμηση του ασθενούς
- Με την στρατηγική αυτή η πλειοψηφία των ασθενών επιτυγχάνει τους στόχους ενώ ένα μικρό ποσοστό παραμένει δύσκολο στην θεραπεία (D2T RA)