



ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
RHEUMATOLOGY CLINIC, FACULTY OF MEDICINE SCHOOL
OF HEALTH & SCIENCE, UNIVERSITY OF IOANNINA

Επικαιροποιημένες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Τ.Ε. Μεμή

δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων για την παρούσα ομιλία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

χρόνια αυτοάνοση, φλεγμονώδης, προοδευτική και πολυσυστηματική νόσος

- Επιπολασμός : 0.5-1%
- Γυναίκες > άνδρες= 3:1
- 4^η-6^η δεκαετία
- Συμμετρική πολυαρθρίτιδα (υμενίτιδα, αρθρική καταστροφή)
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις
- ↑ νοσηρότητα , ↑ θνητότητα

Θεραπευτικός στόχος



► μακροχρόνια βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών

- Έλεγχος συμπτωμάτων (ανακούφιση από πόνο, οίδημα, κόπωση)
- Βελτίωση και αποκατάσταση λειτουργικότητας
- Αναστολή αρθρικής βλάβης
- Πρόληψη αναπηρίας





Καλύτερη κατανόηση της παθογένειας

Εξέλιξη θεραπείας

Βελτίωση πρόγνωσης

Synthetic DMARDs

csDMARDs

Eg, methotrexate,
leflunomide, sulfasalazine,
hydroxychloroquine

Targeted synthetic
DMARDs

Eg, baricitinib, tofacitinib,
upadacitinib , filgotinib

Biological DMARDs

Biological originator
DMARDs

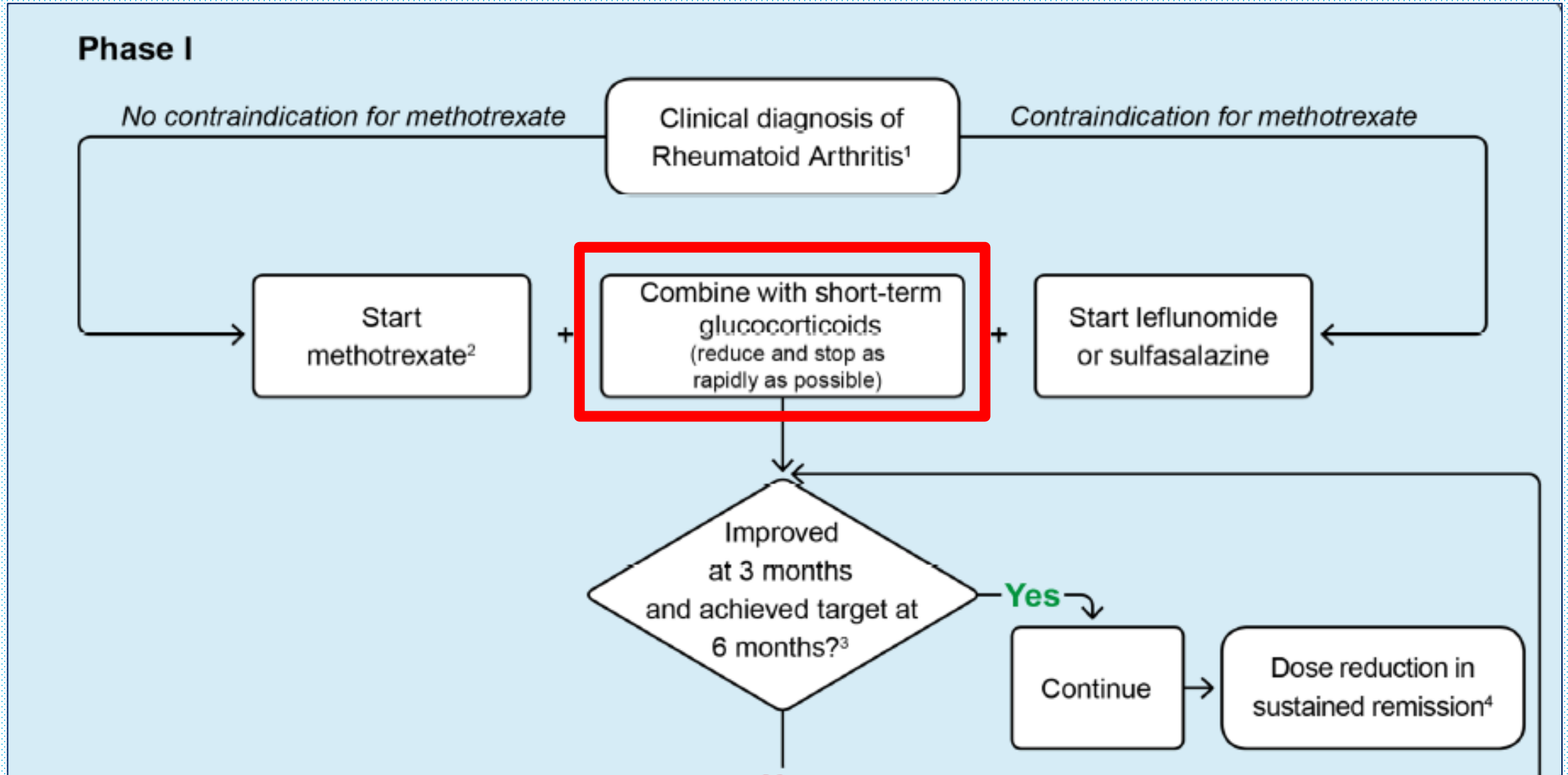
TNFi: adalimumab,
certolizumab, etanercept,
golimumab, infliximab; IL-
6Ri: sarilumab, tocilizumab;
Costimulation-i: abatacept;
anti-B cell (CD20):
rituximab

Biosimilar DMARDs

(currently for: adalimumab,
etanercept, infliximab,
rituximab)

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

Θεραπευτική προσέγγιση – βήμα 1

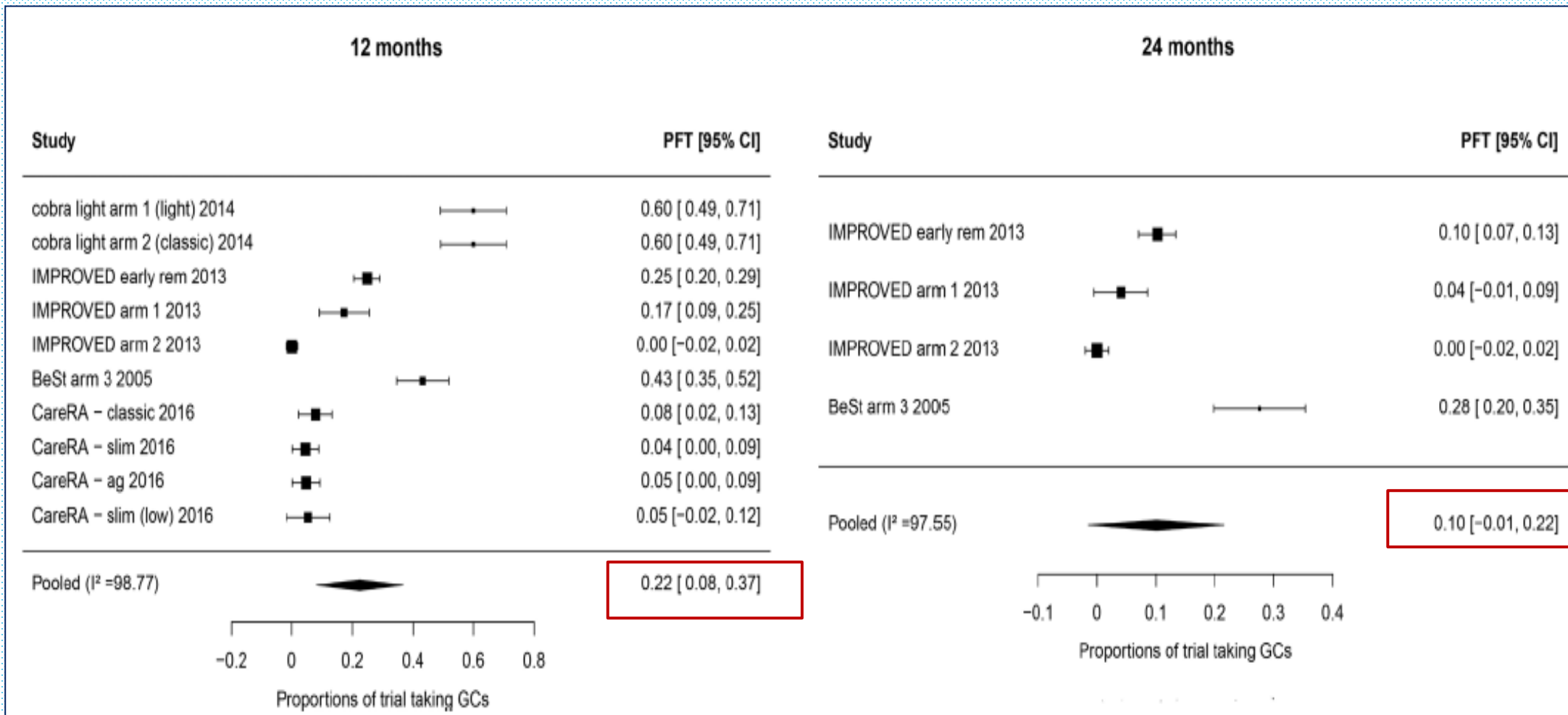


Θεραπευτική προσέγγιση – βήμα 1: **6^η σύσταση**

7/17

« Σε κάθε νέα διάγνωση PA **βραχυπρόθεσμη (έως και 3 μήνες)** συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών (GC) , ως **θεραπεία γεφύρωσης**, στην έναρξη ή στην αλλαγή csDMARDs, ανεξαρτήτως δοσολογικού σχήματος ή οδού χορήγησης , με σταδιακή μείωση και **διακοπή** τους το συντομότερο κλινικά εφικτό»

Διάρκεια θεραπείας με GC –δεδομένα κλινικών μελετών



συγκεντρωτική αναλογία ασθενών υπό αγωγή με GC μετά την αρχική θεραπεία «γεφύρωσης»

- 0,22 στους 12 μήνες
- 0,10 στα 2 έτη

90% των ασθενών διακόπτει τα GC, 10% λαμβάνει αγωγή μετά από 2 έτη

Διάρκεια θεραπείας με GC –δεδομένα κλινικών μελετών

	All included studies intercept only model		Sensitivity analysis (oral GC use only)	
	OR (95% CI)	Probability	OR (95% CI)	Probability
Still/Again using oral GC xx months after bridging schedule ended*:				
1 month	0.22 (0.07 to 0.72)	<u>0.18</u>	0.42 (0.33 to 0.53)	<u>0.3</u>
3 months	0.12 (0.06 to 0.23)	0.11	0.16 (0.09 to 0.29)	0.14
6 months	0.07 (0.03 to 0.19)	<u>0.07</u>	0.13 (0.05 to 0.29)	<u>0.12</u>
12 months	0.08 (0.03 to 0.21)	0.07	0.14 (0.06 to 0.32)	0.12
18 months	0.08 (0.03 to 0.25)	0.07	0.16 (0.06 to 0.40)	0.14
	β (95% CI)		β (95% CI)	
Mean cumulative GC dose (mg) at predefined time points from baseline:				
6 months	1218 (415 to 2021)		1622 (727 to 2518)	
12 months	2118 (1606 to 2631)		2373 (1934 to 2812)	
≥3 months continuous GC use† (% yes) at predefined time points from baseline:				
12 months	0.22 (0.12 to 0.39)	0.18	0.25 (0.14 to 0.48)	0.2
24 months	0.43 (0.25 to 0.72)	0.3	0.47 (0.28 to 0.80)	0.32

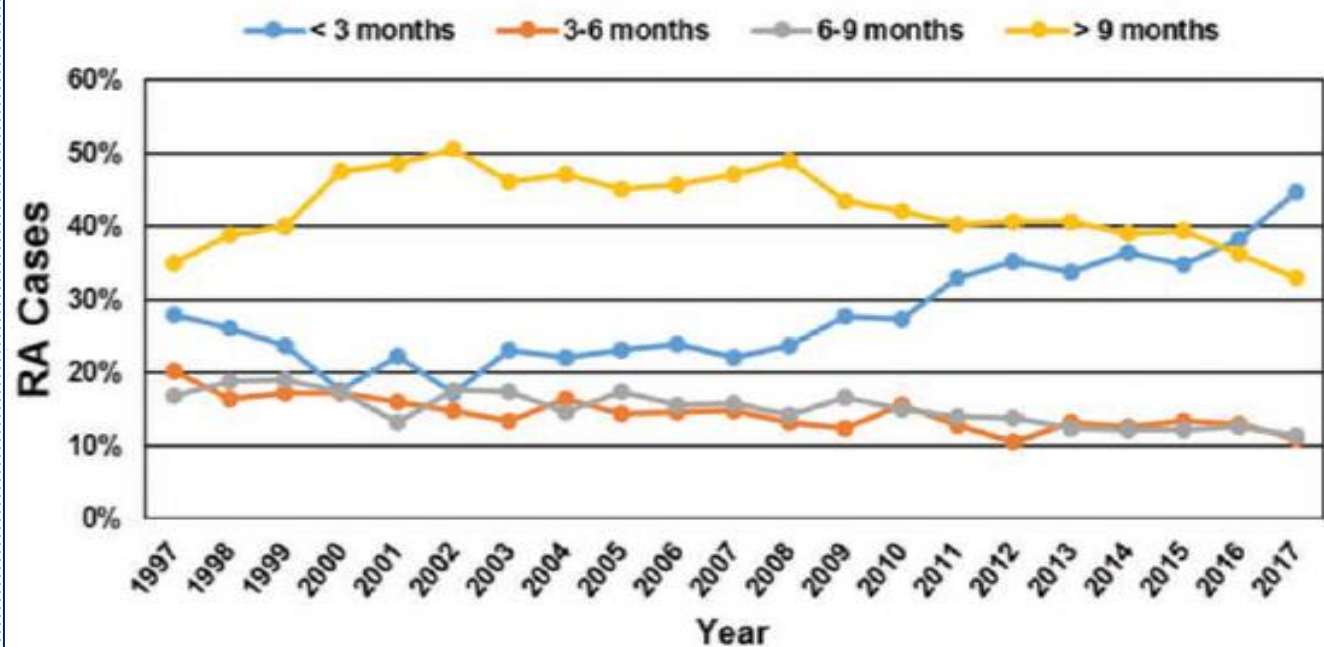
- **Η πιθανότητα συνεχούς χορήγησης GC μετά τη θεραπεία γεφύρωσης είναι χαμηλή**
- **↑ αρχική δόση & ↑ διάρκεια γεφύρωσης**
 - **↑ αθροιστική δόση**
 - **↑ πιθανότητα παραμονής σε GC μετά την ολοκλήρωση της αρχικής χορήγησης**

Διάρκεια θεραπείας με GC –δεδομένα

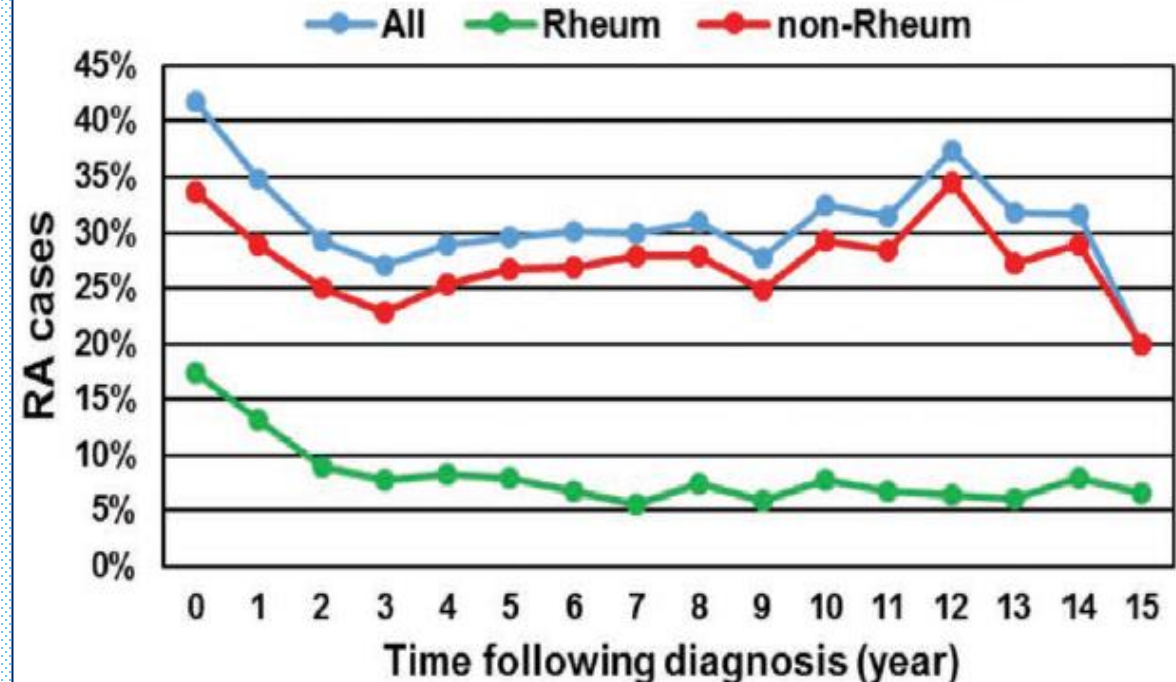
- Οι κλινικές μελέτες δεν αντιπροσωπεύουν την καθημερινή κλινική πράξη (αυστηρό πρωτόκολλο)
- Ελλιπή δεδομένα για επίτευξη διακοπής GC μετά την αρχική τους χορήγηση (θ.γεφύρωσης)
- ~ 50% ασθενών λαμβάνουν χρόνια αγωγή με GC !!!

Curtis IR et al. Semin Arthritis Rheum 2010;40:2-14 /Ocon AJ et al Ann Rheum Dis 2021;80:1522-9

Prednisone Utilization in RA



Corticosteroid Utilization following RA



Διάρκεια θεραπείας με GC –δεδομένα

Είναι ασφαλής και αποτελεσματική η μακροχρόνια χορήγηση μικρών δόσεων GC σε ασθενείς >65 ετών ?

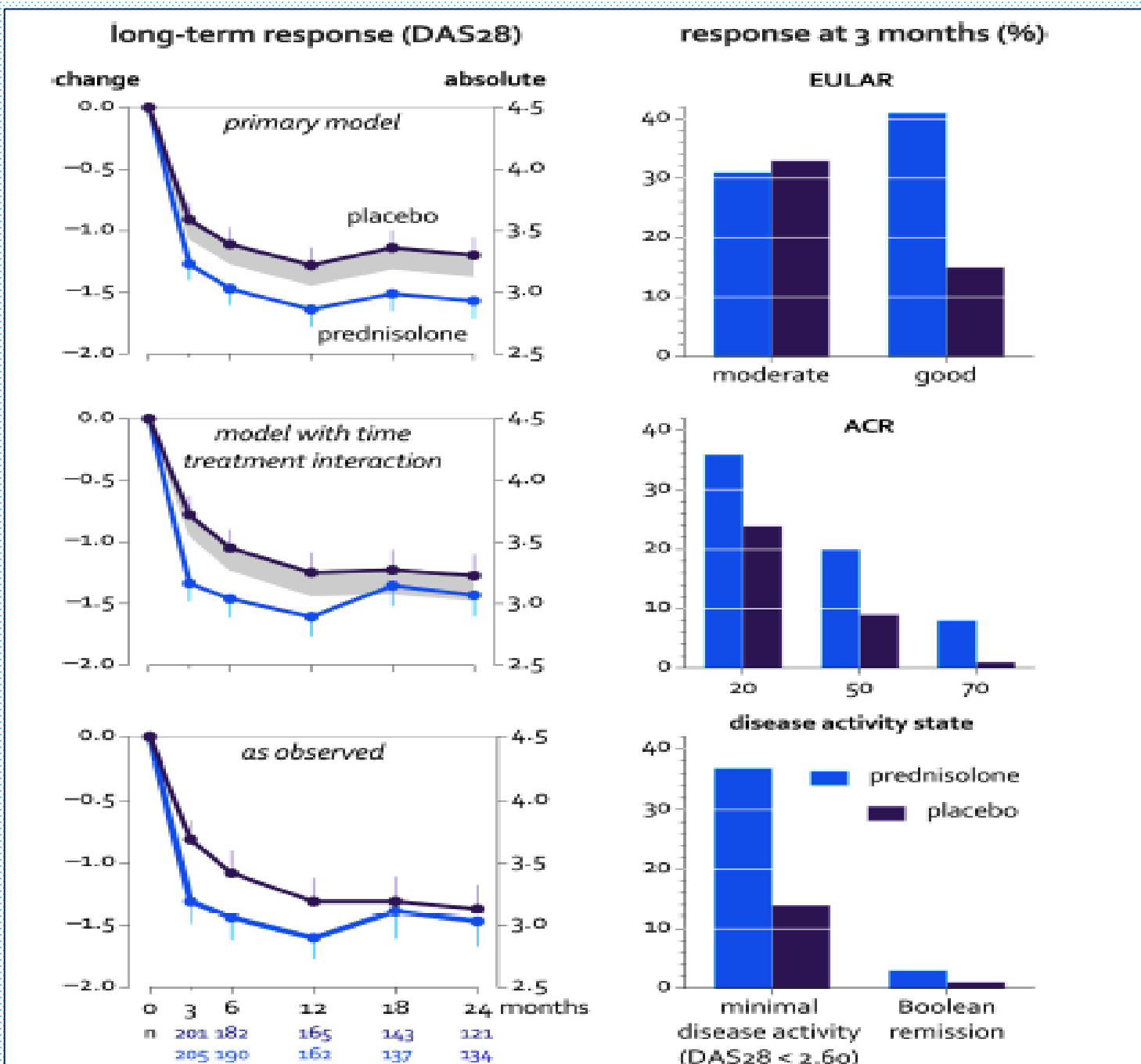


OPEN ACCESS

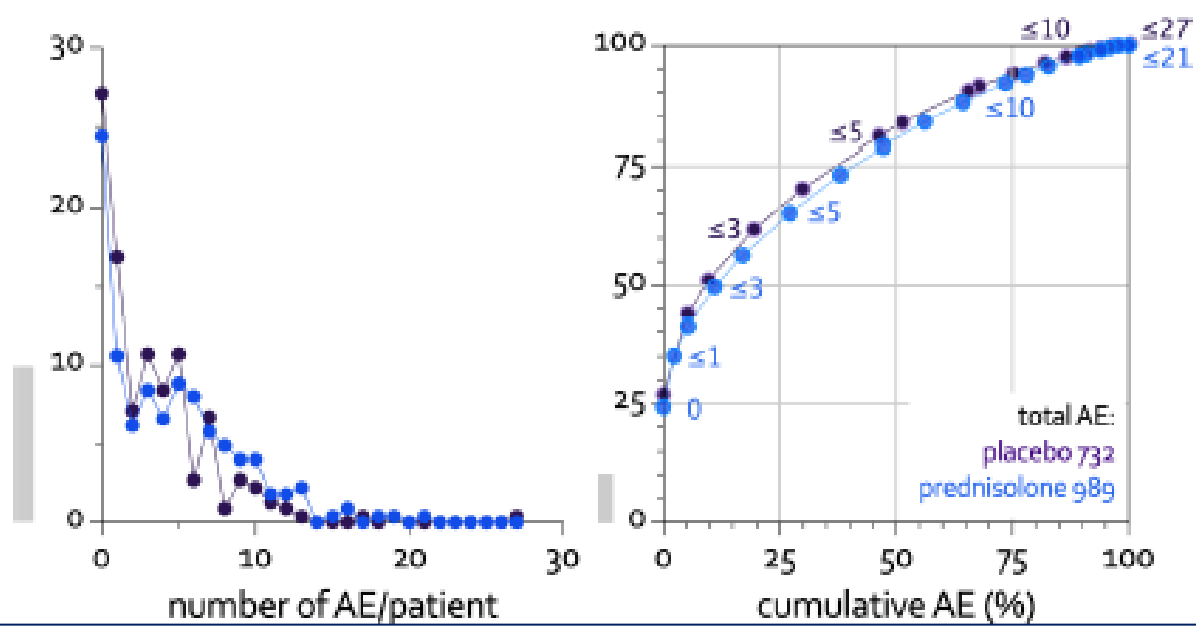
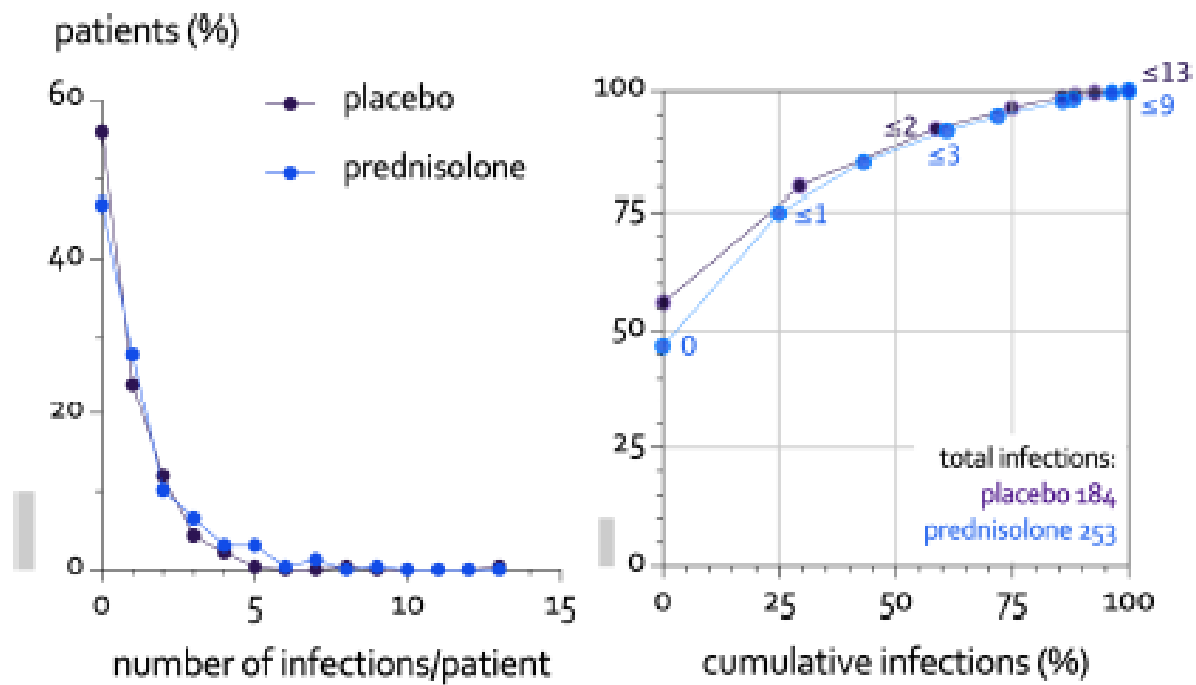
CLINICAL SCIENCE

Low dose, add-on prednisolone
in patients with rheumatoid arthritis aged 65+:
the pragmatic randomised, double-blind
placebo-controlled GLORIA trial

- Τυχαιοποιημένη, διπλή - τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 28 χώρες, 2 έτη
- 451 ασθενείς με RA, >65 ετών
- 63% πρεδνιζόνη 5mg/day vs 61% εικονικό φάρμακο
- DAS 28 ~ 4,5 / διάρκεια νόσου 11 έτη / συννοσηρότητες (2,1) / 79% υπό DMARDs
- Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία: ενεργότητα νόσου (DAS 28) και ποσοστό ασθενών με ≥ 1 σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια (ΣΑΕ)
- Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία : ακτινολογική εξέλιξη, οστική υγεία



- Χαμηλότερη ενεργότητα νόσου (DAS 28) κατά 0,37 στην ομάδα της πρεδνιζόνης ($p < 0,0001$) στα 2 έτη
- ↑ ανταπόκριση στο 1^ο 3μηνο
- Λιγότερη ακτινολογική εξέλιξη κατά 1,7 ($p = 0,003$)



- **ΣΑΕ: 60% vs 49% χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,02)**
- Η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισε την μειοψηφία των ΑΕ
- **ΑΕ: ↑ λοιμώξεις**
- Διακοπή λόγω ΑΕ :14% ασθενών και στις 2 ομάδες

- **Η προσθήκη χαμηλών δόσεων GC σε ασθενείς >65 ετών ευνοεί τη στάθμιση οφέλους – κινδύνου**

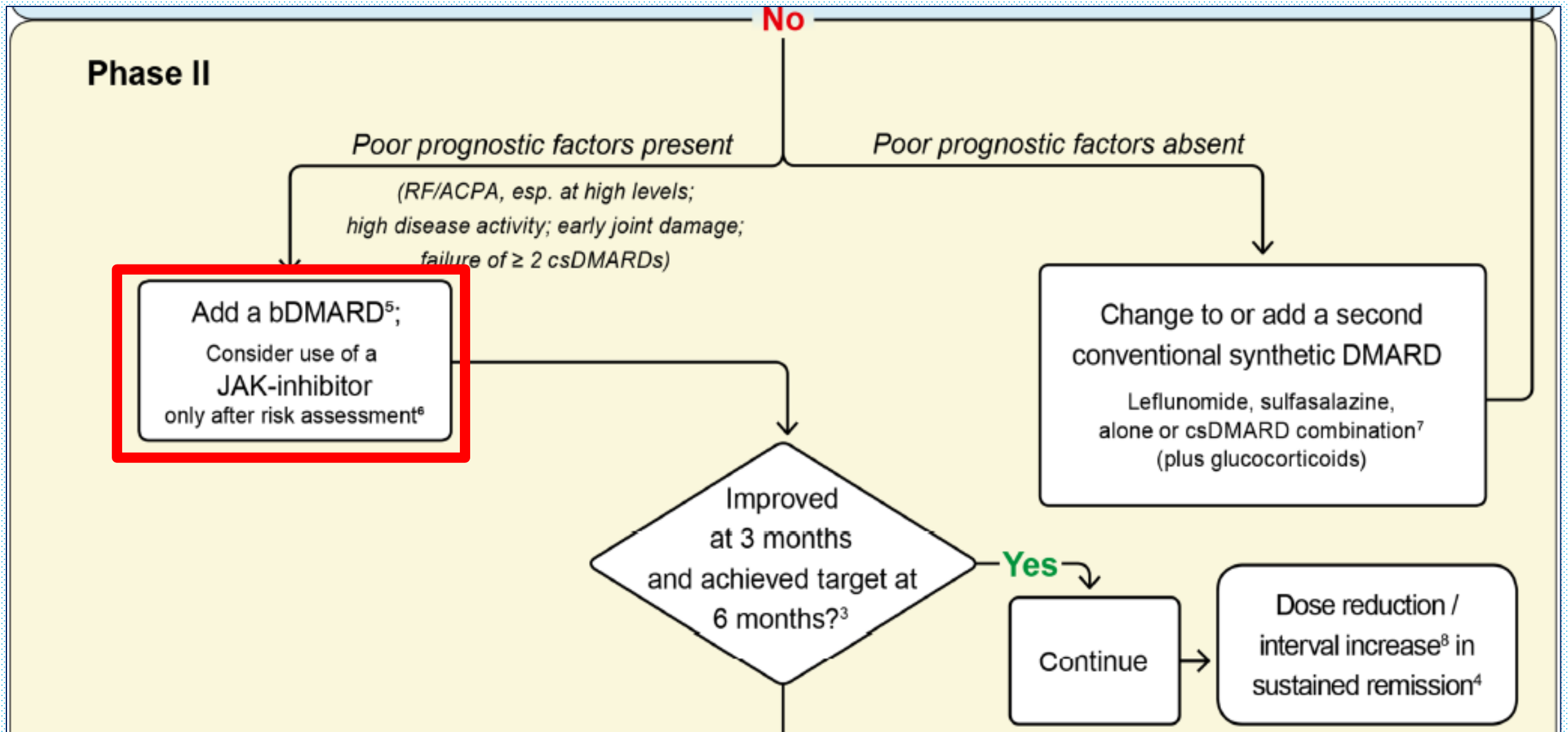
όμως

Έγκυρα δεδομένα ασφαλείας (ΑΕ) προκύπτουν κατόπιν χορήγησης GC ≥ 5 έτη → αναγκαιότητα περαιτέρω δεδομένων

ΧΟΡΗΓΗΣΗ GC

- **Αδυναμία διακοπής των GC** λόγω ενεργότητας νόσου = **αποτυχία θεραπευτικής φάσης** → T2T προσέγγιση
- **Κορτιζονοεξάρτηση >4 μήνες** = **οριστική αποτυχία DMARD** → εφαρμογή T2T
- Χορήγηση **GC >6 μήνες** = **χρόνια λήψη GC** ↔ θεραπεία συντήρησης (← αναποτελεσματικότητα DMARD και **έλλειψη συμμόρφωσης ασθενούς ή/και ρευματολόγου**)
- Αποθάρρυνση θεραπείας γεφύρωσης με GC σε έναρξη bDMARDs ή tsDMARDs
- **bDMARDs ή tsDMARDs** → αποφυγή χρόνιας χορήγησης GC , ↓ ανεπιθύμητες ενέργειες
- **Δεν συστήνεται η χρήση GC σε αλλαγή ή έναρξη csDMARDs παρουσία bDMARDs ή tsDMARDs**
- Σε υποτροπή ?
 - μονο-ολιγοαρθρική : τοπική χορήγηση GC
 - πολυαρθρική → αποτυχία DMARD → T2T προσέγγιση

θεραπευτική προσέγγιση – βήμα 2



θεραπευτική προσέγγιση – βήμα 2 : **8^η σύσταση**

Επί αποτυχίας στη θεραπεία 1^{ης} γραμμής και παρουσίας δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (RF+,anti-CCP+, ↑ ενεργότητα νόσου, διαβρώσεις, αποτυχία≥2csDMARDs), **χορήγηση bDMARD.**
Η χορήγηση JAK αναστολέων (JAKi) λαμβάνεται υπόψιν κατόπιν στάθμισης σχετικών παραγόντων κινδύνου.

παράγοντες κινδύνου για καρδιοαγγειακά συμβάματα και κακοήθειες

- **Ηλικία >65 ετών**
- **Κάπνισμα (ενεργό ή στο παρελθόν)**
- **ΣΔ, ΑΥ, παχυσαρκία**
- **Ιστορικό τρέχουσας ή παρελθούσης κακοήθειας (πλην μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος ΜΜΚΔ)**
- **Αυξημένος κίνδυνος για θρομβοεμβολικά συμβάματα**
 - **ΟΕΜ**
 - **ΚΑ**
 - **κληρονομικές διαταραχές της πήξης, ιστορικό θρόμβωσης**
 - **αγωγή με ορμονολογικά αντισυλληπτικά σκευάσματα ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης**
 - **ακινητοποίηση, μείζον χειρουργείο**

ORIGINAL ARTICLE

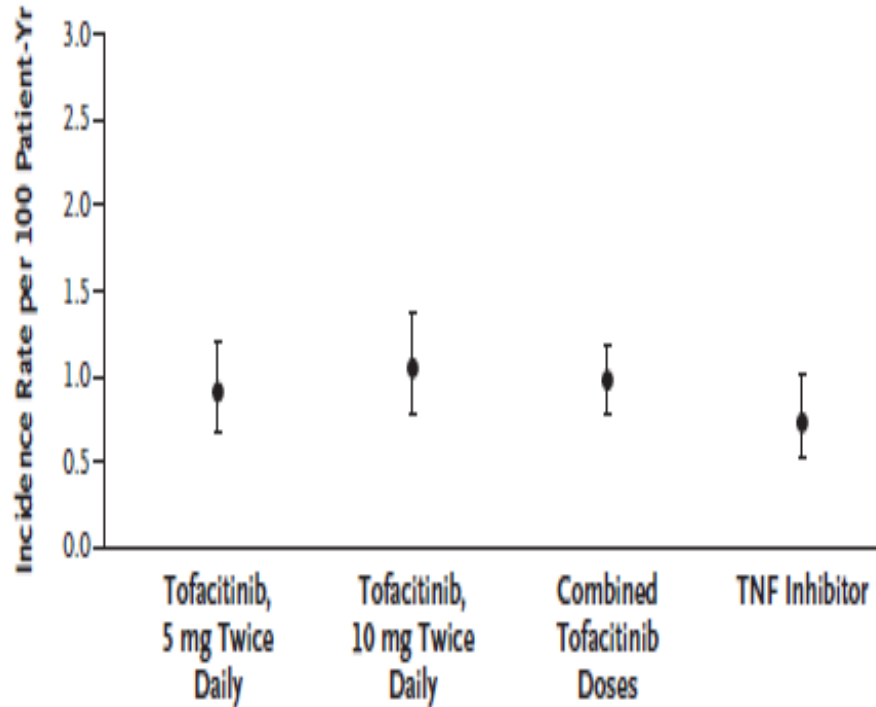
Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Steven R. Ytterberg, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,
Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Gary G. Koch, Ph.D., Roy Fleischmann, M.D.,
Jose L. Rivas, M.D., Rebecca Germino, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D.,
Yanhui Sun, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Andrea B. Shapiro, M.D.,
Keith S. Kanik, M.D., and Carol A. Connell, R.N., Ph.D.,
for the ORAL Surveillance Investigators*

- 4362 ασθενείς με ΡΑ, > 50 ετών , **με ≥ 1 παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου**
- 1455 TOFA 5mg x2 /day, 1456 TOFA 10mg x2 /day, 1451 anti-TNF α (adalimumab, etanercept)
- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο : μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα (MACE) και κακοήθεια (πλην ΜΜΚΔ)
- Διάρκεια 4 έτη

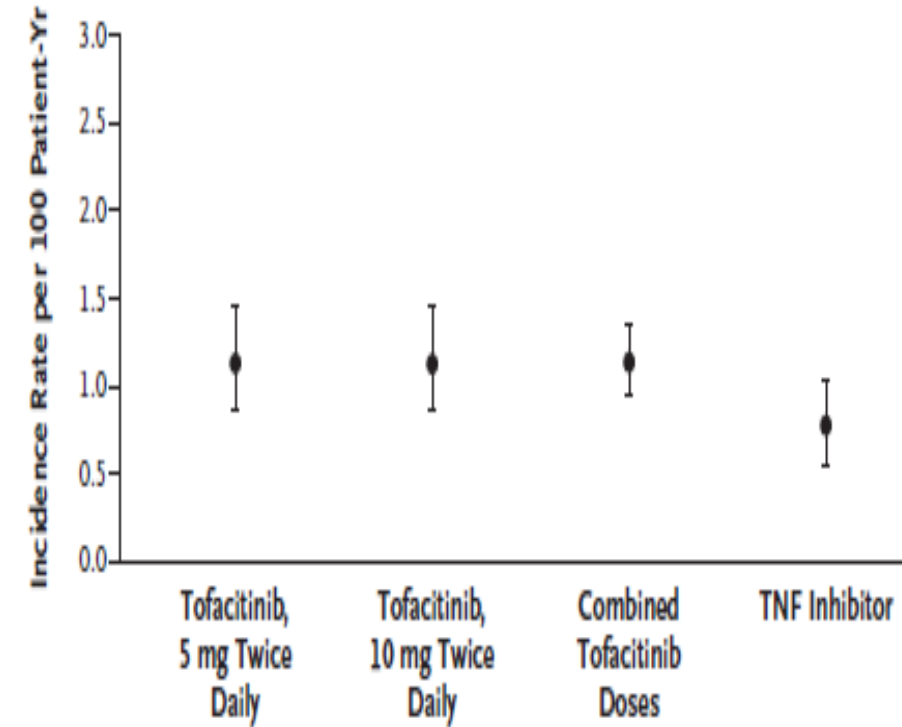
Το Tofacitinib σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης MACEs και κακοηθειών σε ασθενείς με RA, > 50 ετών, με τουλάχιστον 1 παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, συγκριτικά με τους anti-TNFα παράγοντες.

B Incidence Rate for MACE



No. of Patients with First Event/Total No. (%)	47/1455 (3.2)	51/1456 (3.5)	98/2911 (3.4)	37/1451 (2.5)
No. of Patient-Yr	5166.32	4871.96	10,038.28	5045.27
Incidence Rate per 100 Patient-Yr (95% CI)	0.91 (0.67–1.21)	1.05 (0.78–1.38)	0.98 (0.79–1.19)	0.73 (0.52–1.01)
NNH (patient-yr) vs. TNF Inhibitor	567	319	—	—
NNH (over 5-yr period) vs. TNF Inhibitor	113	64	—	—

B Incidence Rate for Cancers, Excluding NMSC



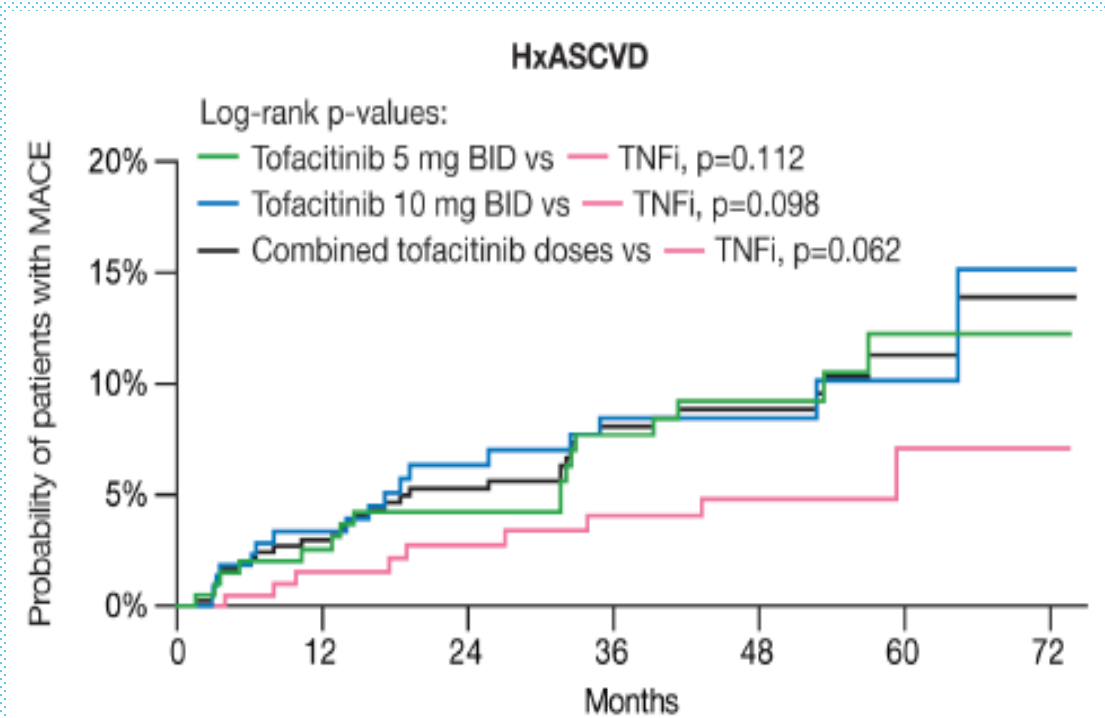
No. of Patients with First Event/Total No. (%)	62/1455 (4.3)	60/1456 (4.1)	122/2911 (4.2)	42/1451 (2.9)
No. of Patient-Yr	5491.48	5311.71	10,803.19	5482.30
Incidence Rate per 100 Patient-Yr (95% CI)	1.13 (0.87–1.45)	1.13 (0.86–1.45)	1.13 (0.94–1.35)	0.77 (0.55–1.04)
NNH (patient-yr) vs. TNF Inhibitor	276	275	—	—
NNH (over 5-yr period) vs. TNF Inhibitor	55	55	—	—

Table 2. Adverse Events (Safety Analysis Population, 28-Day On-Treatment Time).^a

Event	Tofacitinib, 5 mg Twice Daily (N = 1455)	Tofacitinib, 10 mg Twice Daily (N = 1456) [†]	TNF Inhibitor (N = 1451)
Adverse event — no. (%)	1333 (91.6)	1344 (92.3)	1308 (90.1)
Serious adverse event — no. (%)	351 (24.1)	390 (26.8)	306 (21.1)
Discontinuation of trial treatment due to adverse event — no. (%)			
Permanent discontinuation [‡]	210 (14.4)	304 (20.9)	210 (14.5)
Temporary discontinuation [§]	665 (45.7)	736 (50.5)	576 (39.7)
Adverse events of special interest			
<u>Serious infection</u> — no. (%)	141 (9.7)	169 (11.6)	119 (8.2)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.17 (0.92–1.50)	1.48 (1.17–1.87)	Referent
<u>Adjudicated opportunistic infection</u> — no. (%) [¶]	39 (2.7)	44 (3.0)	21 (1.4)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.82 (1.07–3.09)	2.17 (1.29–3.66)	Referent
<u>All herpes zoster, serious and nonserious</u> — no. (%)	180 (12.4)	178 (12.2)	58 (4.0)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	3.28 (2.44–4.41)	3.39 (2.52–4.55)	Referent
<u>Adjudicated hepatic event</u> — no. (%)	46 (3.2)	72 (4.9)	35 (2.4)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.29 (0.83–2.00)	2.14 (1.43–3.21)	Referent
<u>Adjudicated NMSC</u> — no. (%)	31 (2.1)	33 (2.3)	16 (1.1)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.90 (1.04–3.47)	2.16 (1.19–3.92)	Referent
<u>Adjudicated pulmonary embolism</u> — no. (%)	9 (0.6)	24 (1.6)	3 (0.2)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	2.93 (0.79–10.83)	8.26 (2.49–27.43)	Referent
<u>Adjudicated DVT</u> — no. (%)	11 (0.8)	15 (1.0)	7 (0.5)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.54 (0.60–3.97)	2.21 (0.90–5.43)	Referent
<u>Adjudicated VTE</u> — no. (%)	17 (1.2)	34 (2.3)	10 (0.7)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.66 (0.76–3.63)	3.52 (1.74–7.12)	Referent
<u>Adjudicated death from any cause</u> — no. (%)	26 (1.8)	39 (2.7)	17 (1.2)
Hazard ratio vs. TNF inhibitor (95% CI)	1.49 (0.81–2.74)	2.37 (1.34–4.18)	Referent

- ↑ επίπτωση ευκαιριακών λοιμώξεων, ΗΖV, ΜΜΚΔ, ΠΕ, DVT, VTE (10mgx2/day) και θανάτων με TOFA vs anti-TNFα

- Παρόμοια αποτελεσματικότητα, έναρξη βελτίωσης από το 2^ο μήνα θεραπείας



- **↑ κίνδυνος MACEs με Tofacitinib (5mgx2/d & 10mgx2/d) σε ασθενείς με PA και αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (AKAN) vs anti-TNFα**

- **Υποχρεωτική η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ΣΝ, ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, περιφερική αρτ. νόσος) σε κάθε ασθενή υποψήφιο για χορήγηση Tofacitinib**

αυστηρές προειδοποιήσεις !

Σύσταση FDA

- Εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν την χορήγηση JAKi (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib)
- Η χορήγηση JAKi σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου συστήνεται κατόπιν αποτυχίας ή δυσανεξίας σε ≥ 1 anti-TNFa
- Επιτακτική η ενημέρωση των ασθενών

Σύσταση EMA

- χορήγηση JAKi σε πληθυσμούς ασθενών με σχετικούς παράγοντες κινδύνου μόνο εφόσον δεν είναι διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές
- Μείωσης δόσης σε ομάδες ασθενών με \uparrow κίνδυνο VTE, κακοήθειας, MACE

χορήγηση JAKi

- Ο αιτιολογικός μηχανισμός θεραπείας με Tofacitinib και ανεπιθύμητων συμβαμάτων παραμένει ασαφής
- Τα δεδομένα ασφαλείας του Tofacitinib αφορούν ασθενείς με παράγοντες κινδύνου
- Δεν υπάρχει ένδειξη ↑ κινδύνου με Tofacitinib vs anti-TNFα σε υγιή πληθυσμό
- Τα δεδομένα ασφαλείας λοιπών JAKi είναι ενθαρρυντικά βάσει κοορτών και επέκτασης κλινικών μελετών (αποκλεισμός ασθενών με σχετικούς παράγοντες κινδύνου)
- **Η έλλειψη ειδικά σχεδιασμένων κλινικών μελετών για λοιπούς αναστολείς JAK δεν μπορεί να αποκλείσει τον σχετιζόμενο κίνδυνο για μη –TOFA JAKi**

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

This post-marketing study is designed to compare the safety of baricitinib versus tumor necrosis factor (TNF) inhibitors with respect to venous thromboembolic events (VTEs) when given to participants with rheumatoid arthritis.

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment ⓘ : 2600 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Phase 3b/4 Study of Baricitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis

Actual Study Start Date ⓘ : April 25, 2019

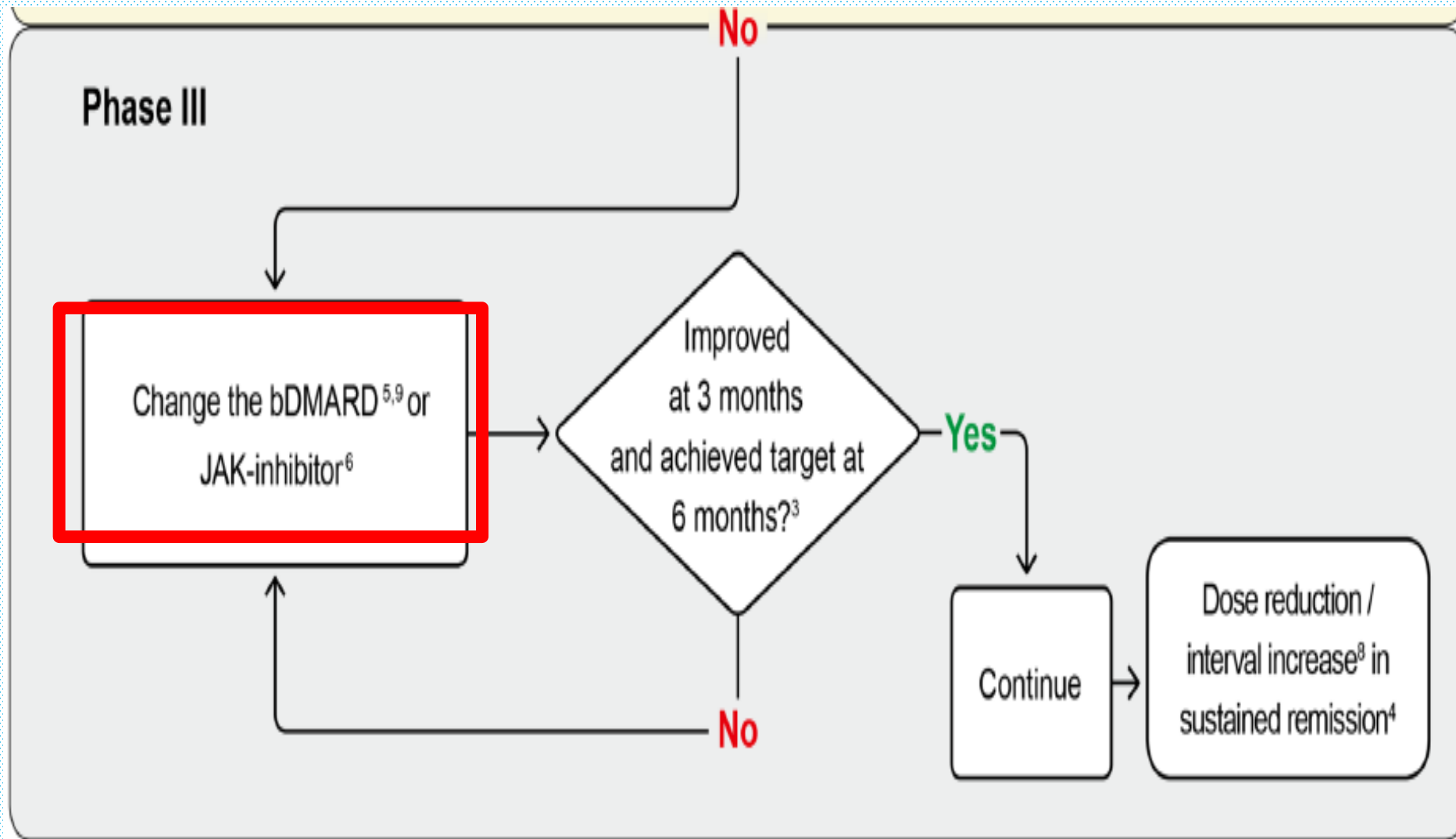
Estimated Primary Completion Date ⓘ : April 14, 2025

Estimated Study Completion Date ⓘ : February 1, 2026

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2022;0:1-16/ Taylor P et al Ann Rheum Dis 2022;81:335-43

Garaffoni C et al Clin Exp Rheumatol 2022;40:1247-1257

Θεραπευτική προσέγγιση - βήμα 3



Θεραπευτική προσέγγιση - βήμα 3 **σύσταση 10**

Επί αποτυχίας στη θεραπείας 2^{ης} γραμμής (b/tsDMARD) χορήγηση άλλου bDMARD ή tsDMARD (συνεχίζοντας τη συγχορήγηση csDMARD.) **Επί αποτυχίας anti-TNFα ή anti-IL6R, χορήγηση φαρμάκου με διαφορετικό μηχανισμό δράσης ή 2^ο anti-TNFα ή 2^ο anti-IL6R**

- Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα sc Sarilumab σε switch από iv Tocilizumab

Emery P et al ACR Open Rheumatol 2020;2:672-80

- Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα Sarilumab σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε Tocilizumab και JAKi

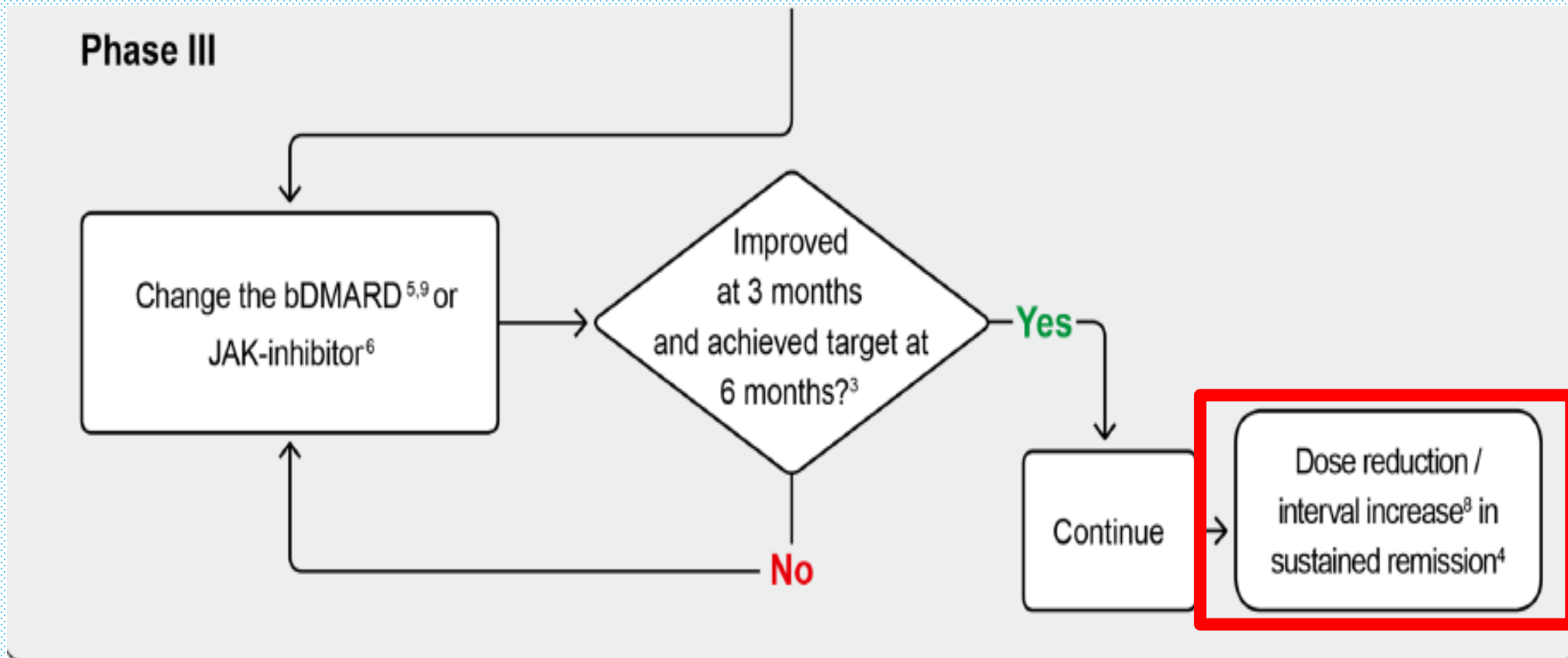
Tony H-P et al Rheumatol Adv Pract 2022;00:1-7

- Switch σε JAKi κατόπιν διακοπής 1^{ου} JAKi σχετίζεται με ↑ επιβίωση του φαρμάκου συγκριτικά με switch σε anti-TNFα , ειδικά επί πολλαπλής αποτυχίας σε bDMARDs.

Amstad A et al Rheumatology 2023;62:89-97

Αναγκαιότητα τυχαιοποιημένων μελετών για επιβεβαίωση δεδομένων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας

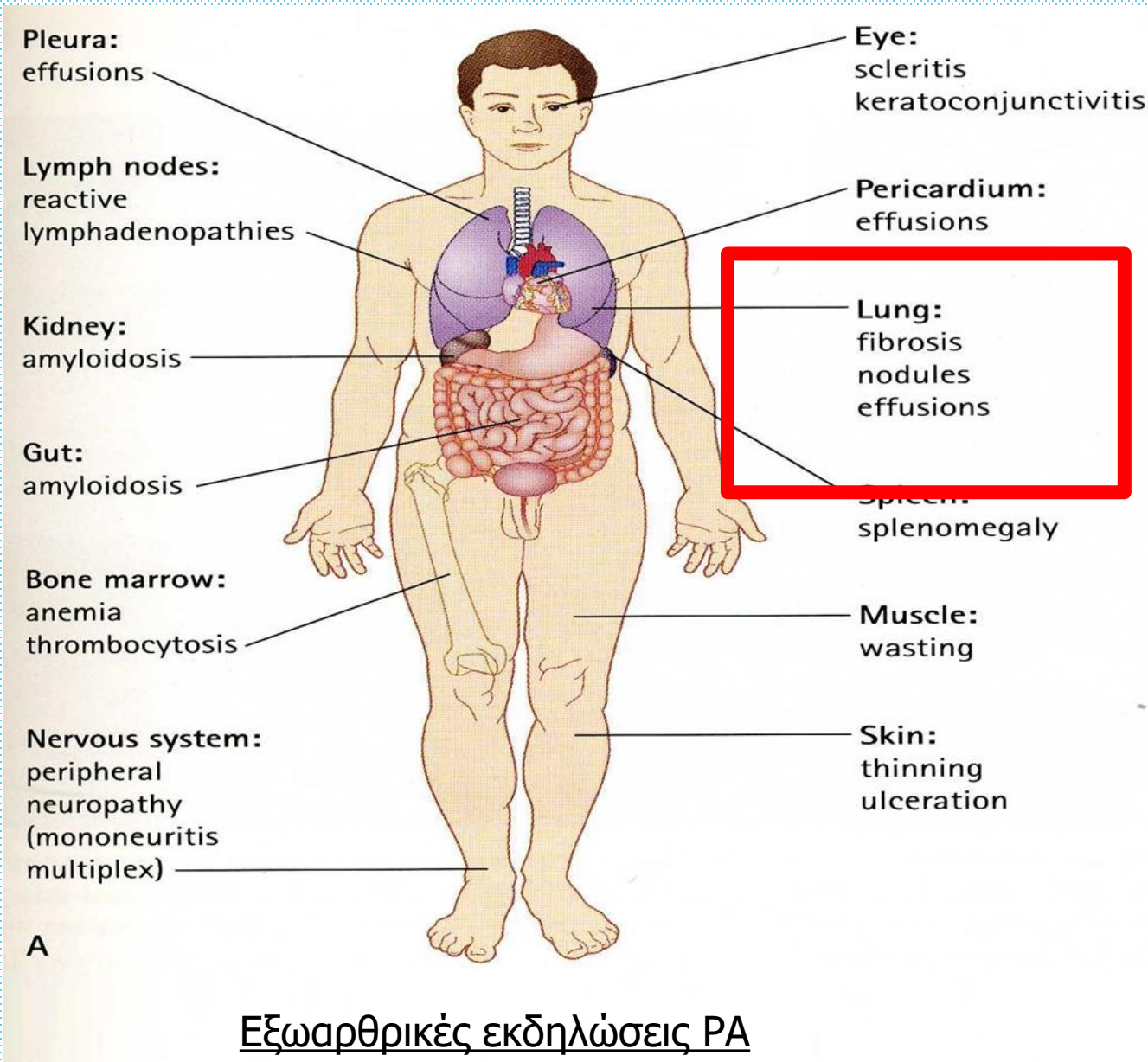
Θεραπευτική προσέγγιση - βήμα 3



Θεραπευτική προσέγγιση - βήμα 3 **σύσταση 11**

σε αυστηρά παρατεταμένη ύφεση (≥ 6 μήνες) και **εφόσον έχουν διακοπεί τα GC δυνατότητα σταδιακής μείωσης b/tsDMARDs και/ ή csDMARDs**

- Η κλινική έκβαση είναι ανεξάρτητη από το ποιο DMARD θα μειωθεί πρώτα
- Η αρχική σταδιακή μείωση είτε των csDMARDs είτε των anti-TNFa παραγόντων δεν επιφέρει κοστολογικές διαφορές
- Συναπόφαση ασθενή και ρευματολόγου
- Η διακοπή αυξάνει το ποσοστό υποτροπών – ανάγκη επαναχορήγησης προηγούμενου θεραπευτικού σχήματος
- Ενθάρρυνση για μείωση δόσης ή αύξηση μεσοδιαστήματος και όχι διακοπή



Εξωαρθρικές εκδηλώσεις ΡΑ

Προσβολή του πνεύμονα στη ΡΑ

- Ως και 60-80%
- Οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου
- Σαν πρώτη εκδήλωση σε 10-20%

Respiratory disease in rheumatoid arthritis

Interstitial

Interstitial pneumonitis/fibrosis (RA-ILD)
Usual interstitial pneumonitis (UIP)
Organizing pneumonia (OP)
Nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP)
Lymphoid interstitial pneumonitis (LIP)
Desquamative interstitial pneumonitis (DIP)
Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)

Mixed morphology

Rheumatoid nodules

Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome)

Apical fibrobullous disease

Airway

Cricoarytenoid arthritis/central airway obstruction

Obliterative bronchiolitis

Bronchiectasis

Follicular bronchiolitis

Chronic small airway obstruction

Pleural

Pleuritis

Pleural effusion

Pleural thickening

Cholesterol (chyliform) effusions

Lung entrapment and trapped lung

Chest wall

Thoracic cage immobility

Pulmonary vascular

Pulmonary hypertension

Vasculitis

Other

Infection

Drug-related

Venous thromboembolic disease

? Lung cancer

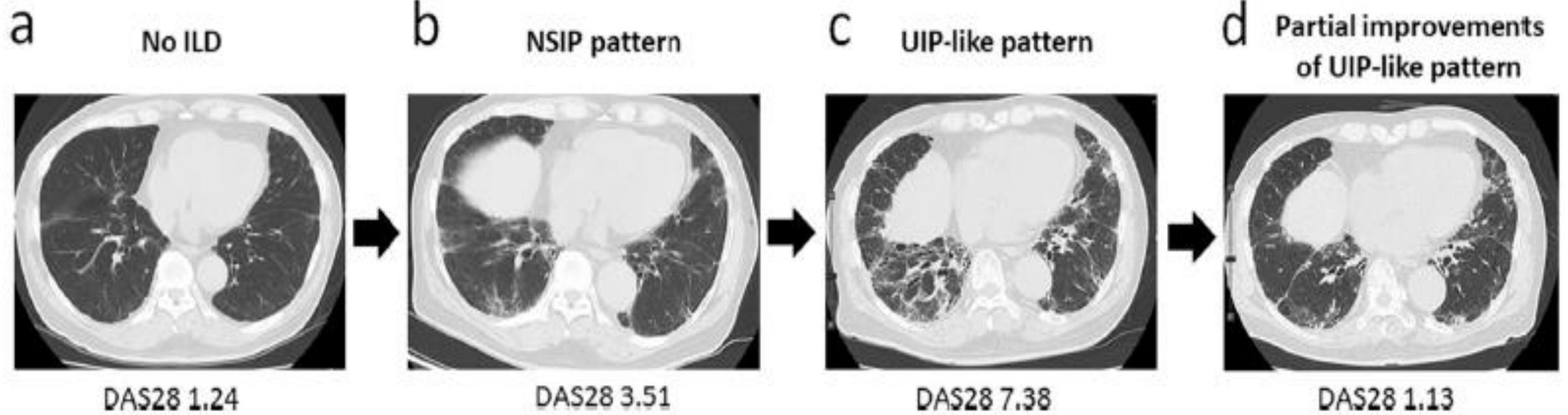
Πιο συχνή η **διαμεση πνευμονική νόσος (ILD)**
>60%, **10% κλινικά έκδηλη**

- ↑ **θνητότητα** vs PA χωρίς ILD (5ετία : 39% vs 18,2/
10ετία : 60%- vs 34,5%)

- **UIP** (Usual Interstitial Pneumonia) : 66-70% → **πτωχή επιβίωση** vs μη UIP πρότυπα (3,2γ vs 6,6γ)

Παράγοντες κινδύνου για PA-ILD

- ↑ ηλικία
- **Κάπνισμα**
- **Άρρεν φύλο**
- ↑ τίτλοι **RF, ACPA**
- ↑ **ενεργότητα νόσου (αρθρίτιδα)**



Αίτια θανάτου PA -ILD

1) Οξεία επιδείνωση PA – ILD 20%, πτωχή πρόγνωση

- Νέα ή υπάρχουσα διάγνωση PA – ILD
- Ανεξήγητη επιδείνωση ή εξέλιξη δύσπνοιας τις τελευταίες 30 ημέρες
- Νέες αλλοιώσεις θαμβής υάλου αμφοτερόπλευρα σε CTHR
- Απουσία λοίμωξης
- Αποκλεισμός αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμονικής εμβολής



Παράγοντες κινδύνου

- UIP πρότυπο
- ↑ ενεργότητα νόσου

2) Προοδευτική ίνωση PA – ILD 10-50%

- ↓ FVC \geq 10% της προβλεπόμενης τιμής
- ↓ FVC 5%- < 10% + επιδείνωση αναπνευστικών συμπτωμάτων ή επιδείνωση της ίνωσης (CTHR)
- ή επιδείνωση αναπνευστικών συμπτωμάτων και ίνωσης



Παράγοντες κινδύνου

- UIP πρότυπο
- ↑ έκταση ινωτικών βλαβών
- KL-6 (Krebs von den Lungen-6) > 665U/ml

3) Κακοήθεια πνεύμονα

4) Λοιμώξεις, πνευμονία

Αντιμετώπιση ΡΑ –ILD (I)

- Διακοπή καπνίσματος
- Ανοσοποίηση έναντι πνευμονιοκόκκου, γρίπης
- Χημειοπροφύλαξη για πνευμοκύστη Carinii (trimethoprim-sulfamethoxazole)
- Ετήσιος έλεγχος για κακοήθεια πνεύμονα (CT)
- Επίτευξη **ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου**

Αντιμετώπιση PA –ILD (II)

- Η θεραπεία με **μη-anti-TNFα παράγοντες (Abatacept, Tocilizumab, Rituximab)** μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο έξαρσης ή /και θανάτου που σχετίζεται με PA – ILD

Mena-Vazquez N, et al. Clin Rheum 2021; 40:133-42
Vicente –Rahaneda EF, et al. Autoimmune Rev 2021;20: 1028-1030

- Επίτευξη διατήρησης της βελτίωσης PA –ILD με **Abatacept ή Rituximab** (βιολογικοί 1^{ης} γραμμής στη θεραπεία PA – ILD από Βρετανική Ρευματολογική εταιρεία)

Tardella M, et al Clin Rheum 2021;40:4861-3
Fernandez-Diarz, et al. Rheumatol 2020;59:3906-16
Narvaez J, et al. Semin Arthritis Rheum 2020;50:902-10

- Ενθαρρυντικά αποτελέσματα από JAKi

Vacchi C, et al. Case Rep Med 2021; 6652845
Salvarani C, et al. Rheum Ther 2021; 8:1435-41

Αντιμετώπιση PA –ILD (III)

Σε οξεία επιδείνωση/ έξαρση PA – ILD

Εντατική θεραπεία επαγωγής ύφεσης :

- Ώσεις ή υψηλές δόσεις GC και
- Κυκλοφωσφαμίδη και / ή
- Αναστολείς καλσινευρίνης

Table 1. Clinical trials of antifibrotics for ILD, including RA-associated ILD (RA-ILD).

Drug	Study name	Design and population	Phase	Clinical trial identifier	Status
Nintedanib	INBUILD	Efficacy and safety of nintedanib in patients with PF-ILD	III	NCT02999178	Completed
Nintedanib	NA	A follow-up study investigating long-term treatment with nintedanib in patients with PF-ILD	III	NCT03820726	Active, not recruiting
Nintedanib	NA	An expanded access program to provide nintedanib to patients of non-IPF-ILD who have no alternative treatment possibilities	–	NCT03843892	Available
Pirfenidone	TRAIL1	Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with RA-ILD	II	NCT02808871	Enrollment closed
Pirfenidone	RELIEF	Efficacy and safety of pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis	II	EudraCT 2014-000861-32 DRKS00009822	Completed
Abatacept	APRIL	Safety of abatacept in RA-ILD; the investigators will perform a small clinical trial to assess the feasibility of performing a larger randomized controlled trial	–	NCT03084419	Recruiting
Tofacitinib <i>versus</i> Methotrexate	PULMORA	Effects of tofacitinib <i>versus</i> methotrexate on clinical and molecular disease activity markers in joints and lungs in early RA	IV	NCT04311567; EudraCT 2019-004179-38	Recruiting
Allogeneic bone marrow derived–mesenchymal stem cells	NA	Safety of allogeneic bone marrow–derived mesenchymal stem cells for ILD in patients with connective tissue disease	I	NCT03929120	Recruiting

ILD, interstitial lung disease; NA, not available; PF, progressive fibrosing; RA, rheumatoid arthritis.

Αντιμετώπιση PA –ILD (IV)

Nintedanib (ενδοκυττάριος αναστολέας κινασών θυροζίνης)

- **αντι-ινωτική δράση**
- **αναστολή** “καταρράκτη” σηματοδότησης των platelet-derived growth factor receptor a and b (**PDGFR α , β**), fibroblast growth factor receptor 1-3 (**FGF R1-3**) and vascular endothelial growth factor receptor 1-3 (**VEGF R1-3**)
- **Έγκριση FDA** (2020) για τη θεραπεία χρόνιων ινωτικών διάμεσων πνευμονοπαθειών (ILD) με **προοδευτικό φαινότυπο**
- **Επιβράδυνση ρυθμού μείωσης της FVC**

Αντιμετώπιση PA –ILD (IV)

INBUILD μελέτη - υποανάλυση (89 ασθενείς με PA)

- Το Nintedanib **μείωσε** σημαντικά τον ετήσιο συντελεστή **ελάττωσης της FVC** στις 52wk vs placebo (-82,6ml/y vs -199,3ml/y)
- σημαντική ανασταλτική δράση στη **μείωση της FVC μετά τον 6^ο μήνα θεραπείας**
- **Διάρροια** η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια (54,8% nintedanib vs 25.5%/placebo)
- οριστική διακοπή φαρμάκου χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (19% nintedanib vs 12,8% placebo)

Αντιμετώπιση ΡΑ –ILD

Four major causes of death in RA-ILD

Acute exacerbation
of RA-ILD



Preventive strategy

Achievement of remission or low
disease activity of arthritis
(Non-TNF inhibitors > TNF inhibitors)

Remission induction

Glucocorticoid
and/or
Intravenous cyclophosphamide
and/or
Calcineurin inhibitor

PF-ILD



Active arthritis

Achievement of remission or low
disease activity of arthritis
(Non-TNF inhibitors > TNF inhibitors)
and/or
Anti-fibrotic agent (nintedanib)

No active arthritis

Anti-fibrotic agent (nintedanib)

Lung cancer



Preventive strategy

Smoking cessation

Early detection

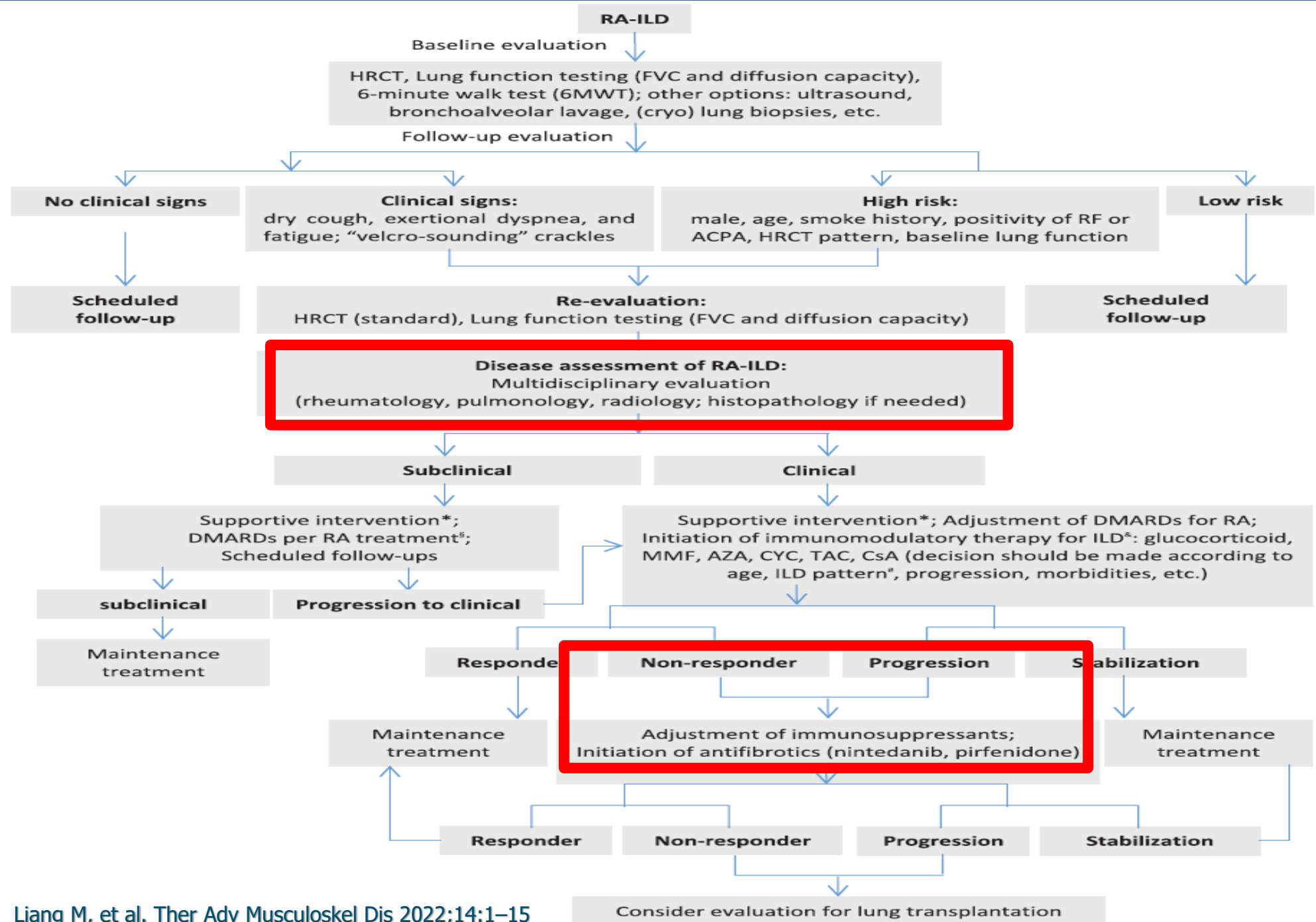
Annual screening by chest CT

Infectious
pneumonia



Preventive strategy

Vaccination with pneumococcal
and/or influenza vaccines
Prevention for pneumocystis
pneumonia



συμπεράσματα I

- ✓ **Οι νέες συστάσεις της EULAR εστιάζουν σε ασφάλεια θεραπευτικών επιλογών και συμμόρφωση**
- ✓ **Η χρήση των GC παραμένει ευρεία και χρόνια παρά το πλήθος των θεραπευτικών επιλογών και των γνωστών παρενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση τους**
- ✓ **Αυστηρή σύσταση για χρήση τους ως θεραπεία “γεφύρωσης” ,βραχυπρόθεσμα και ακολούθως διακοπή τους**
- ✓ **Ενημέρωση ασθενή για ΑΕ- αναγκαιότητα συμμόρφωσης ασθενούς και ρευματολόγου με κατευθυντήριες οδηγίες (T2T)**
- ✓ **ασφαλής και αποτελεσματική η μακροχρόνια χορήγηση μικρών δόσεων GC σε ηλικιωμένους ασθενείς – στάθμιση οφέλους –κινδύνου**

συμπεράσματα ΙΙ

- ✓ σε ασθενείς με RA και παράγοντες κινδύνου για MACE και κακοήθεια επιλογή bDMARDs και όχι JAKi
- ✓ Διαχωρισμός bDMARDs από JAKi - όχι όμως απόρριψη JAKi από τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση
- ✓ Επιτακτική η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, AKAAN σε κάθε ασθενή (ειδικά επί χορήγησης JAKi), στάθμιση οφέλους κινδύνου- ενημέρωση και συν-απόφαση με ασθενή
- ✓ Κατόπιν αποτυχίας anti-IL6R δυνατότητα χορήγησης 2^{ου} anti-IL6R
- ✓ Δυνατότητα σταδιακής μείωσης είτε b/tsDMARDs είτε csDMARDs , σε αυστηρά παρατεταμένη ύφεση

συμπεράσματα III

- ✓ **Η PA – ILD σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα**
- ✓ **Η υψηλή ενεργότητα της νόσου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για PA-ILD**
- ✓ **Μη anti-TNFα παράγοντες (Abatacept, Rituximab, Tocilizumab) μειώνουν τον κίνδυνο έξαρσης ή/ και θανάτου**
- ✓ **Σε προοδευτική ILD, χορήγηση Nintedanib (1^{ος} αντιπρωτεϊνικός παράγοντας εγκεκριμένος και για PA-ILD)- ανασταλτική δράση στη μείωση της FVC μετά τον 6^ο μήνα θεραπείας → βελτίωση πρόγνωσης**

στη σύγχρονη πραγματικότητα

η θεραπεία της PA αποτελεί πρόκληση για το ρευματολόγο:

επιλογή σωστού φαρμάκου, για το σωστό ασθενή, τη σωστή χρονική στιγμή!



Ευχαριστώ για την προσοχή σας