



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Νέες Θεραπείες στην Παιδορευματολογία



Μαρία Τραχανά

Παιδιατρικό **Α**νοσολογικό & **Ρ**ευματολογικό **Κ**έντρο **Α**ναφοράς

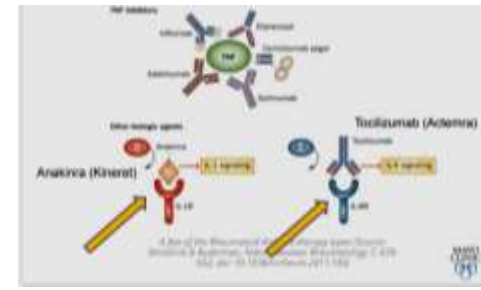
Α' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

44^η Ενημερωτική
Παιδιατρική **Δ**ιημερίδα
5^η Νοσηλευτική **Η**μερίδα

18-19 Νοεμβρίου 2023 **Θ**ΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ



Βιολογικοί παράγοντες 2000... & άλλα νέα μη βιολογικά φάρμακα 2020...



- ✓ **Τις τελευταίες δεκαετίες:** η ↑ γνώση της λειτουργίας του Ανοσιακού Συστήματος (ΑΣ) οδήγησε σε καλύτερη κατανόηση παθογένειας των Παιδιατρ. Ρευματικών Νοσημάτων (ΡΡΝ) (αυτοάνοσων & αυτοφλεγμονωδών) και σε νέες στοχευμένες θεραπείες
- ✓ **Έως τα μέσα του 20ου αιώνα,** κύρια θεραπεία των ΡΡΝ: στεροειδή & αντιρρευματικά φάρμακα που τροποποιούν/καταστέλλουν τη νόσο (DMARDs) - μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ, κολχικίνη...
Κλινική ύφεση ≤15% ασθενών, ενώ 50% των ασθενών διατηρούσε επίμονη ενεργότητα νόσου

Τα τελευταία 23 χρόνια: «Βιολογικοί παράγοντες»

πρωτεΐνες /αντισώματα

που παράγονται μέσα σε βιολογικό σύστημα (όχι με χημική σύνθεση)

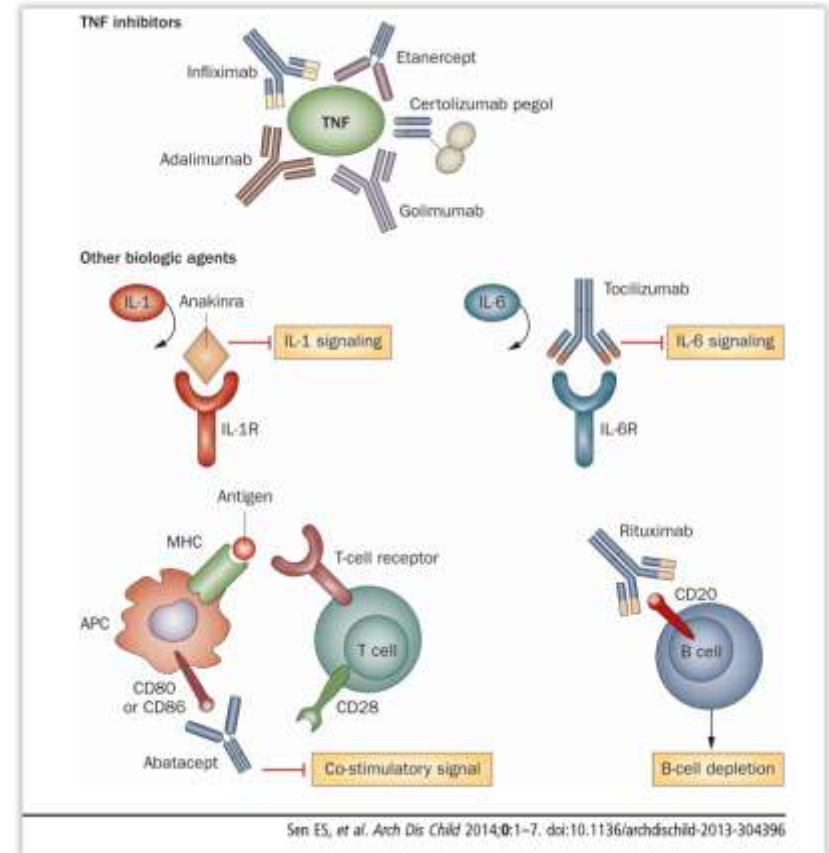
με στόχο ειδικά μόρια ή αλληλεπιδράσεις κυττάρων εμπλεκόμενων

στην ενεργοποίηση /ρύθμιση του ΑΣ

Νέες θεραπείες στην Παιδορευματολογία

Περίγραμμα ομιλίας

- ✓ Ποιές είναι οι νέες θεραπείες για ΠΡΝ
- ✓ Μηχανισμός δράσης
- ✓ Ενδείξεις χορήγησης
- ✓ Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
- ✓ Εμπειρία ως προς την ασφάλεια & αποτελεσματικότητα
- ✓ Ο ρόλος του παιδιάτρου



Συχνότερα Παιδιατρικά Ρευματικά Νοσήματα

ΠΡΝ

Επίπτωση (παιδιά)/έτος

Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα

2-20 / 100.000

Νεανικές Συστηματικές Αγγειίτιδες (ΝΣΑ)

5 / 100.000

Νεανικός Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΠΣΕΛ)

0,3-2,22 / 100.000

Νεανική Δερματομυοσίτιδα

0.2 - 1.7 / 100.000

Νεανικό Σκληρόδερμα

-Τοπικό

2.7 / 100.000

-Συστηματικό

0.45 - 1.9 / 100.000

Groot N, et al. Ann Rheum Dis 2017

Sawhney S et al. Best Pract & Res Clin Rheumatol 2006

Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

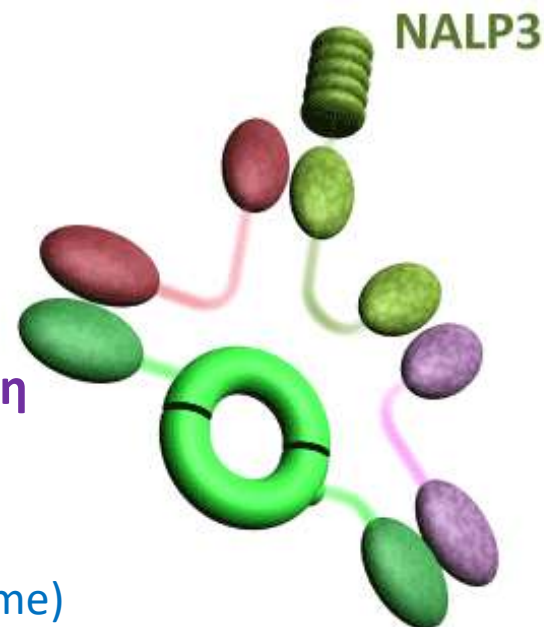
Φλεγμονοσωμοπάθειες

Κρυοπυρινοπάθειες ή σύνδρομο CAPS

(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes)

- FMF (Familial Mediterranean Fever)
- HIDS (Hyper IgD Syndrome ή Mevalonic Kinase Deficiency)
- Γενετικές παραλλαγές (μεταλλάξεις) στην αναδίπλωση κυτταρικών πρωτεϊνών που ενεργοποιούν τον NFκB
- Σύνδρομο TRAPS (TNF- Receptor Associated Periodic Syndrome)

Φλεγμονόσωμα: Μακρομοριακό πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που προάγει την ενεργοποίηση της IL-1β



*Dayer J-M Rheumatology 2003;
Drenth JP et al. N Engl J Med 2006*

Σύγχρονη αντιμετώπιση των Παιδιατρικών Ρευματικών Νοσημάτων

“Treat to Target”(T2T) : Κατευθυνόμενη, στοχευμένη...

αλλά ΚΑΙ εξατομικευμένη αντιμετώπιση

σύμφωνα με την (Ευφυή) Ιατρική Ακρίβειας (Precision Medicine)



Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα 2018:

Βασικές αρχές στοχευμένης αντιμετώπισης

Treating juvenile idiopathic arthritis to target:
recommendations of an international task force

Angelo Ravelli,¹ Alessandro Consolaro,¹ Gerd Horneft,^{2,3} Ronald M Laxet,⁴
Daniel J Lovell,⁵ Nico M Wulffraat,⁶ Jonathan D Aikusa,⁷ Sulaiman M Al-Mayouf,⁸
Jordi Antón,⁹ Tadej Avčin,¹⁰ Roberta A Berard,¹¹ Michael W Beresford,¹²
Ruben Burgos-Vargas,¹³ Rolando Cimaz,¹⁴ Fabrizio De Benedetti,¹⁵
Erkan Demirkaya,¹¹ Dirk Foell,¹⁶ Yasuhiko Itoh,¹⁷ Pekka Lahdenne,¹⁸ Esi M Morgan,⁵
Pierre Quartier,¹⁹ Nicolino Ruperto,²⁰ Ricardo Russo,²¹ Claudia Saad-Magalhães,²²
Sujata Sawhney,²³ Christiaan Scott,²⁴ Susan Shenoi,²⁵ Joost F Swart,⁶ Yosef Uziel,^{26,27}
Sebastiaan J Vastert,⁶ Josef S Smolen²⁸

Έγκαιρη, επιθετική, στοχευμένη (T2T) & ασφαλής θεραπεία για:

- ✓ έλεγχο της ενεργότητας της νόσου & επίτευξη κλινικής ύφεσης εκτός αγωγής
- ✓ αποφυγή μακροχρόνιας χρήσης συστηματικών στεροειδών
- ✓ αποφυγή φαρμακοτοξικότητας / συννοσηρότητας
- ✓ πρόληψη των επιπλοκών/βλαβών
- ✓ απρόσκοπτη σωματική αύξηση, ψυχοκοινωνική ολοκλήρωση & κοινωνική συμμετοχή

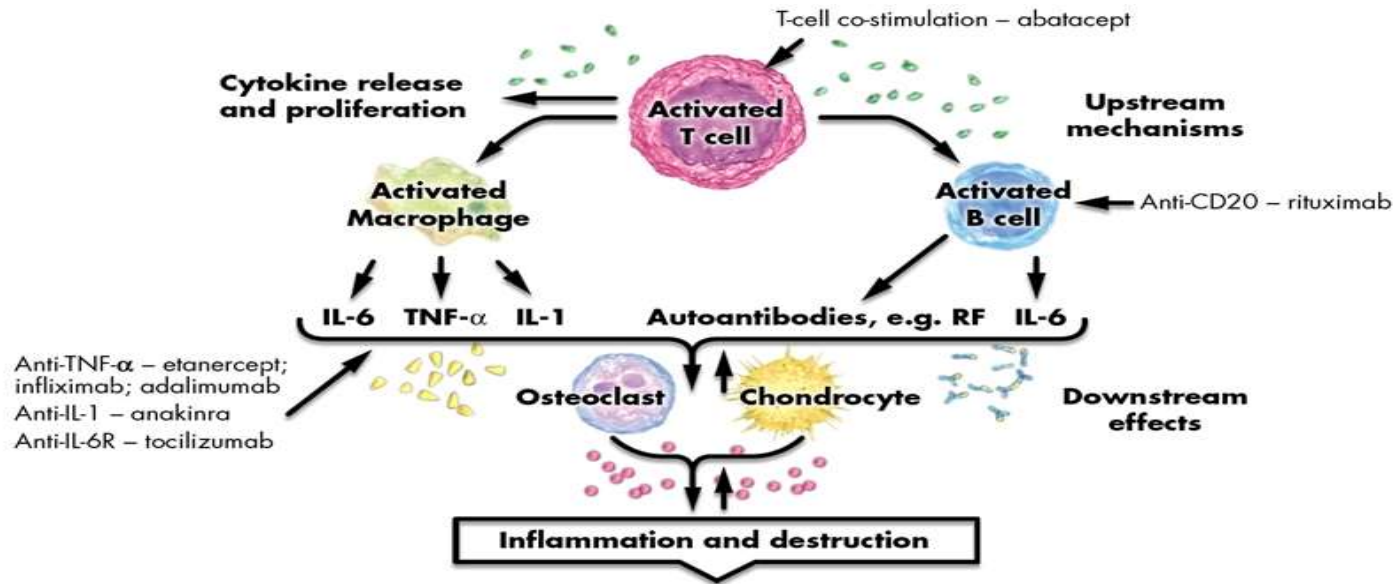
Στόχος:

στο 3μηνο $\geq 50\%$ βελτίωση ενεργότητας & στο 6μηνο επίτευξη κλινικής ύφεσης

Τακτική αξιολόγηση ενεργότητας νόσου & προσαρμογή θεραπείας για διατήρηση στόχου

Βιολογικοί παράγοντες από το 2000...

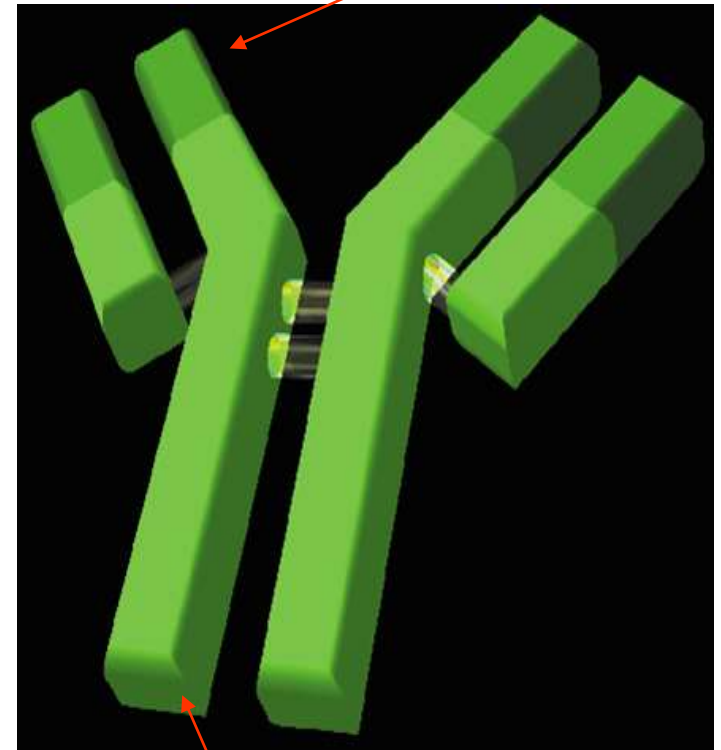
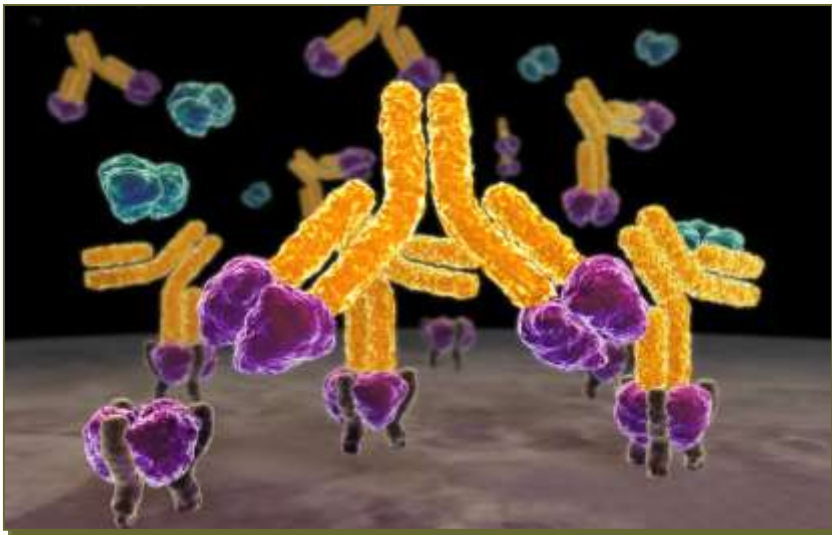
Μηχανισμοί δράσης



- **Αντι-TNF α παράγοντες**
Etanercept , Infliximab , Adalimumab, Golimumab
- **Αντι-IL1 παράγοντας**
Ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL1RA Anakinra & IL1 β Canakinumab
- **Αντι-IL6 παράγοντας**
Ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL6 MRA, Tocilizumab
- **Αναστολέας της συνδιέγερσης του T κυττάρου (CTLA-4Ig)**, Abatacept
- **Αντι-CD20**, εξάλειψη B-λεμφοκυττάρων (εκτός παιδ.ένδειξης), Rituximab

Infliximab: Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τον TNFa (ενδοφλέβιο)

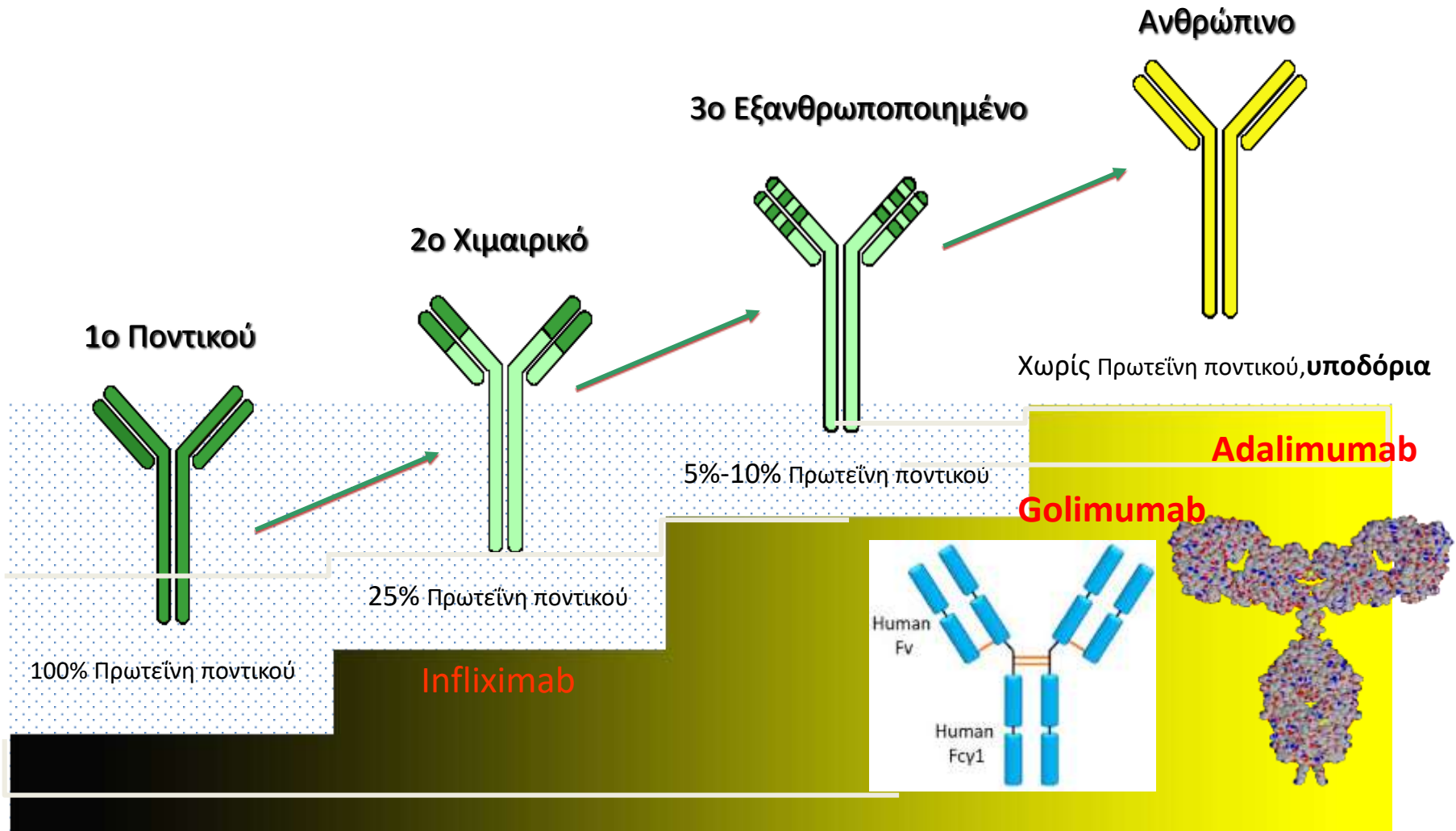
Περιοχή δέσμευσης
από ποντίκι



Ανθρώπινο IgG1

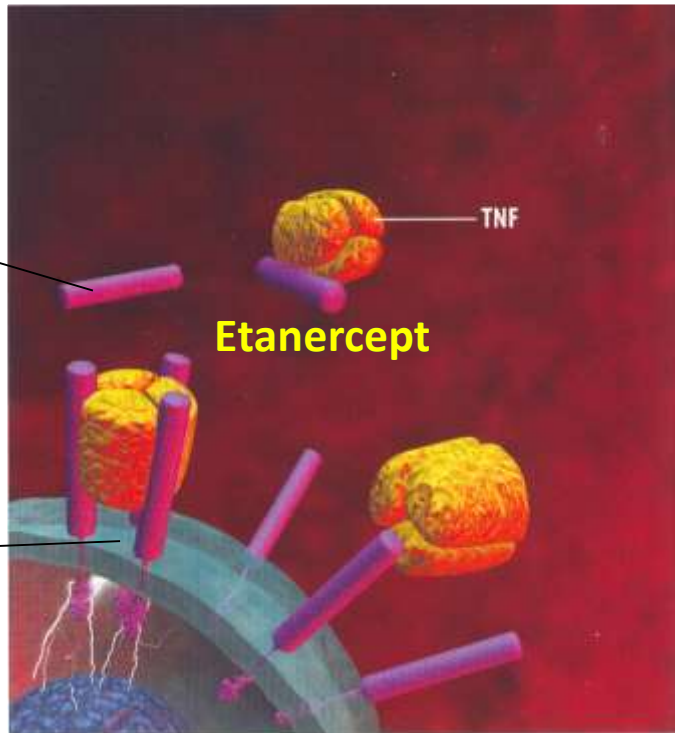
Αναστολή του TNFα

Ιστορική διαδρομή με μονοκλωνικά αντισώματα

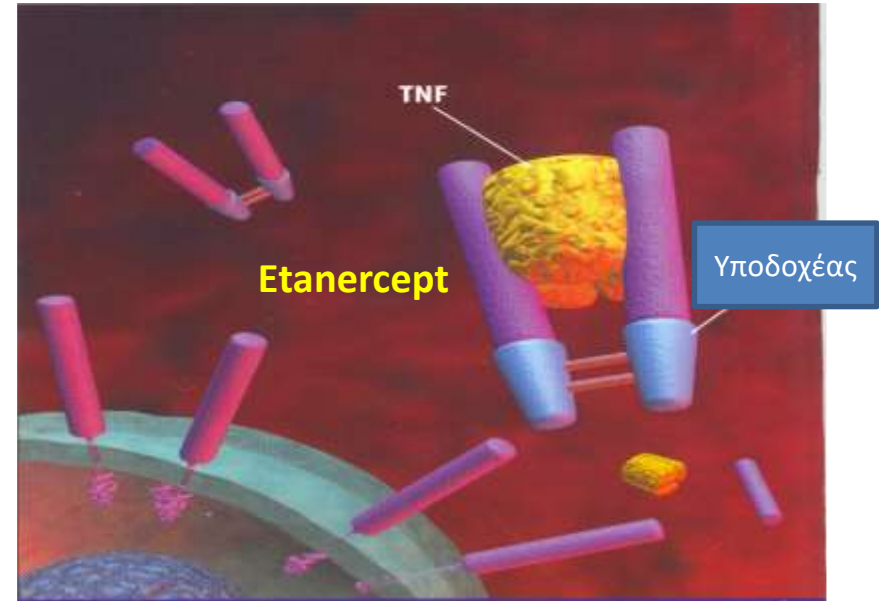


Etanercept: διαλυτός υποδοχέας, αναστέλλει τον TNFα, ΥΔ

Διαλυτός
υποδοχέας
του TNF



Ενεργοποίηση του κυττάρου



Ενδείξεις αντι-TNF παραγόντων (2^{ης} γραμμής φάρμακα)

1. Ανθεκτική NIA (με παραμένουσα ενεργότητα νόσου)

στα καθιερωμένα DMARDS για ≥ 3 μηνών

- Πολυαρθρική (οροθετική ή οροαρνητική)
- Αρθρίτιδα που σχετίζεται με ενθεσίτιδα, Ψωριασική

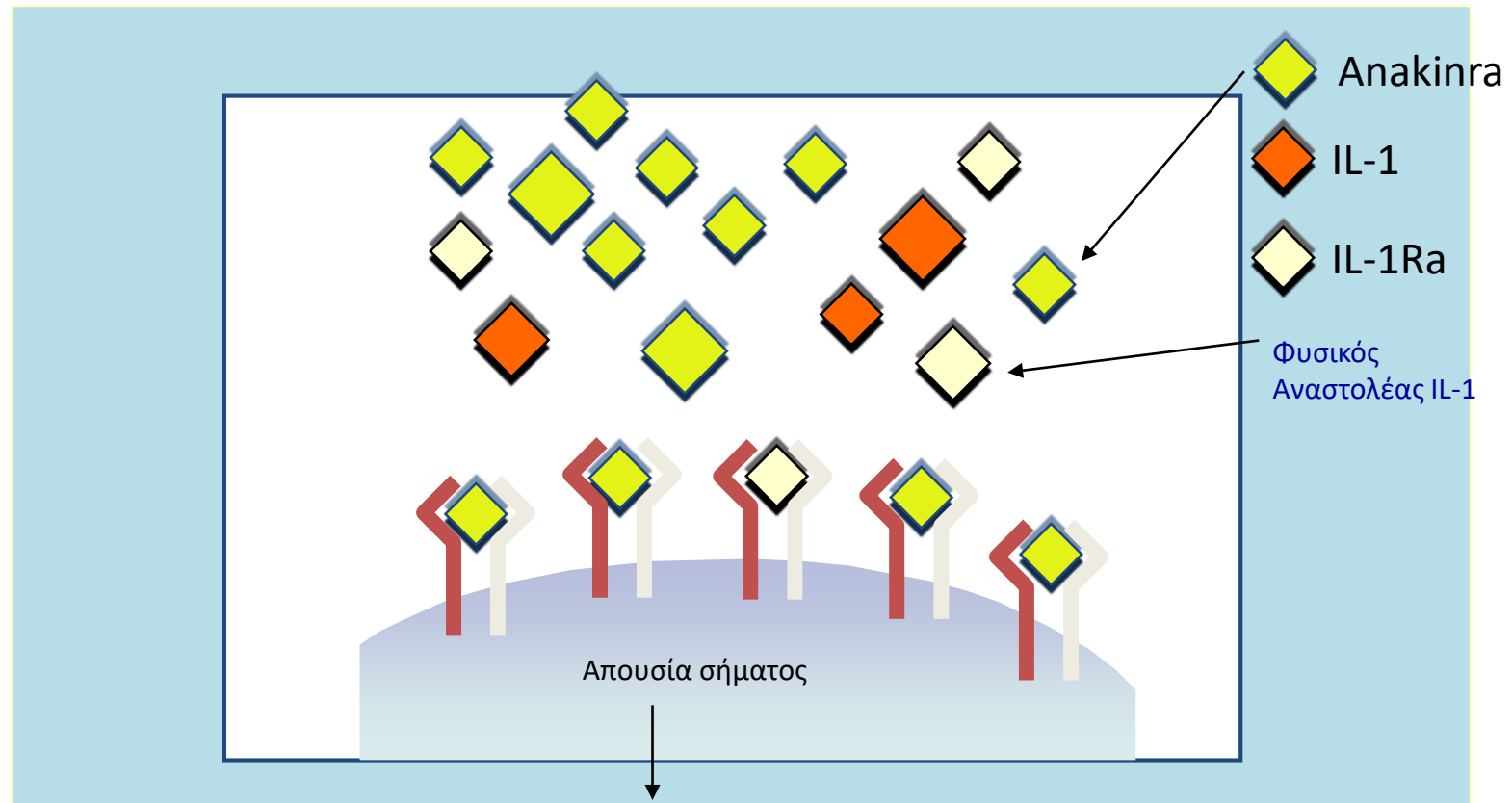
2. Ανθεκτική στη συμβατική θεραπεία ραγοειδίτιδα, Adalimumab

Εκτός παιδιατρικής ένδειξης:

Adalimumab: Ανθεκτική Αγγειίτιδα Takayasu, Ανθεκτική Χρόνια
Υποτροπιάζουσα Πολυεστιακή Οστεομυελίτιδα

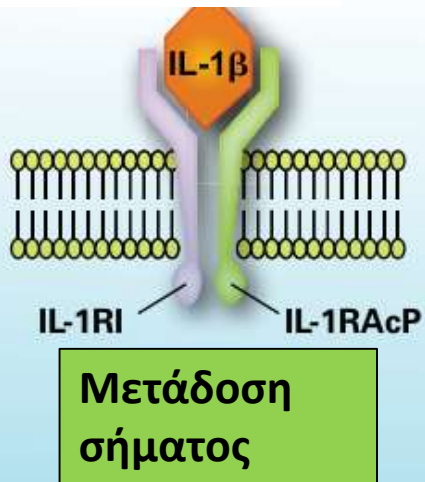
Anakinra:

Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1α, ΥΔ

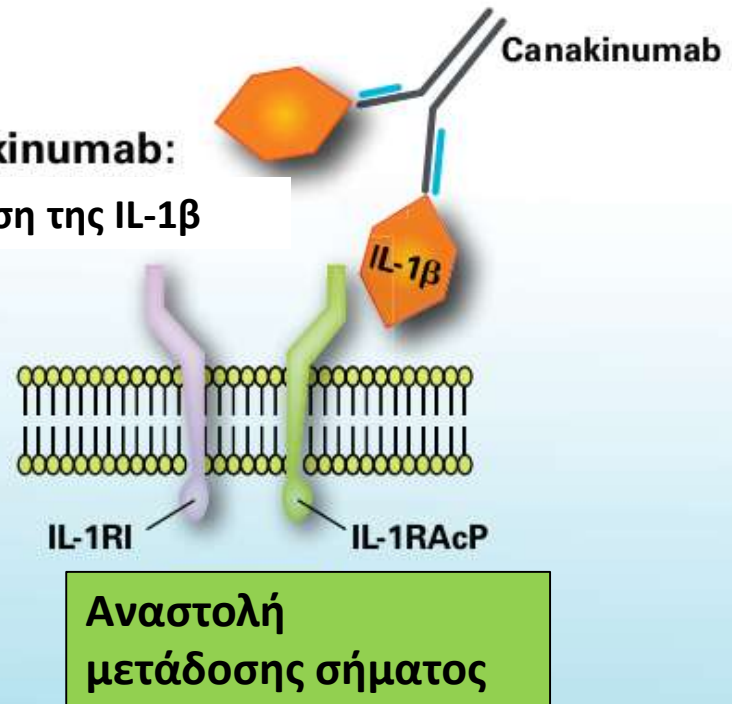


Canakinumab: Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει την IL1 β , ΥΔ

Φυσιολογική σηματοδότηση της IL-1 β



Canakinumab:
Δέσμευση της IL-1 β

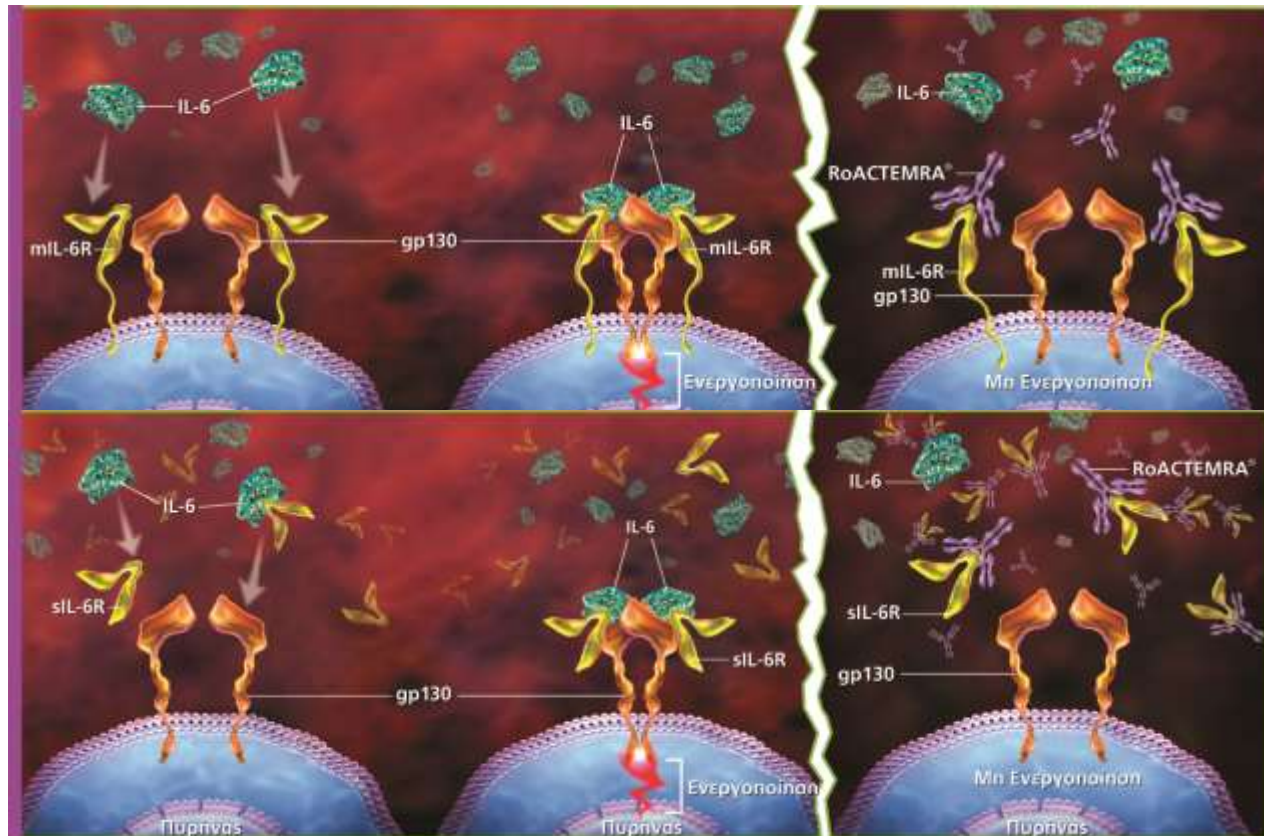


Αντι-IL1 α , Αντι-IL1 β : Συστηματική μορφή ΝΙΑ

Αντι-IL1 α , Αντι-IL1 β : ανθεκτικές μορφές Οικογενούς Μεσογειακού Πυρετού

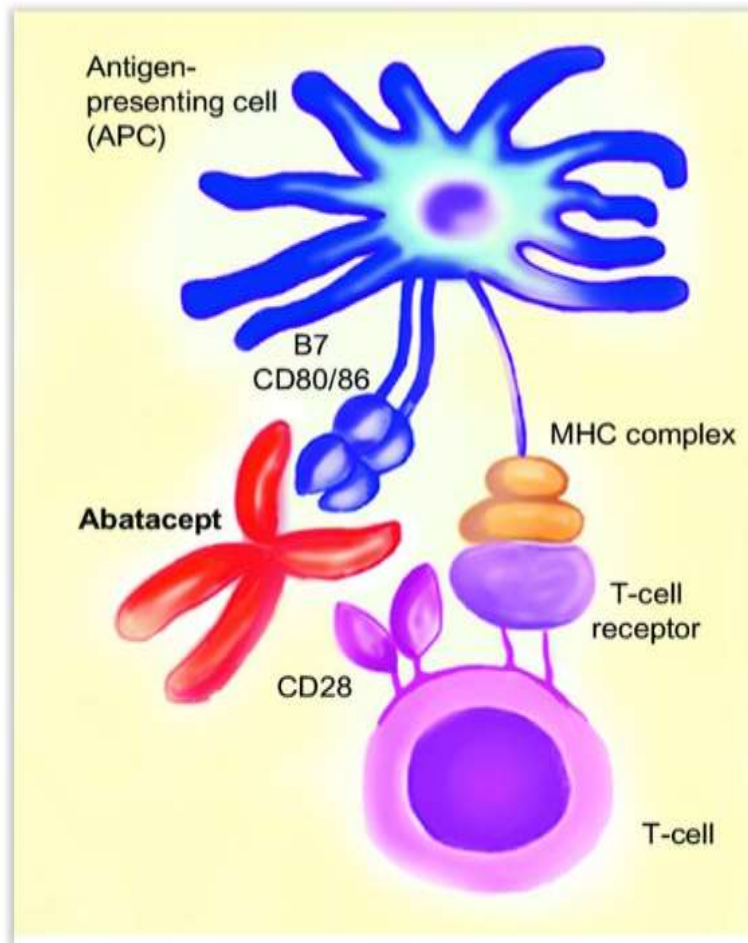
Αντι-IL1 β : Κρυοπυρινοπάθειες, σ.TRAPS, σ.MVK

Tocilizumab: Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τον υποδοχέα της IL6, ενδοφλέβιο ή ΥΔ



Αντι-IL6: Συστηματική & ανθεκτική Πολυαρθρική μορφή ΝΙΑ
Εκτός παιδιατρικής ένδειξης:
Ανθεκτική Αγγειίτιδα Takayasu
Ανθεκτική ραγοειδίτιδα?

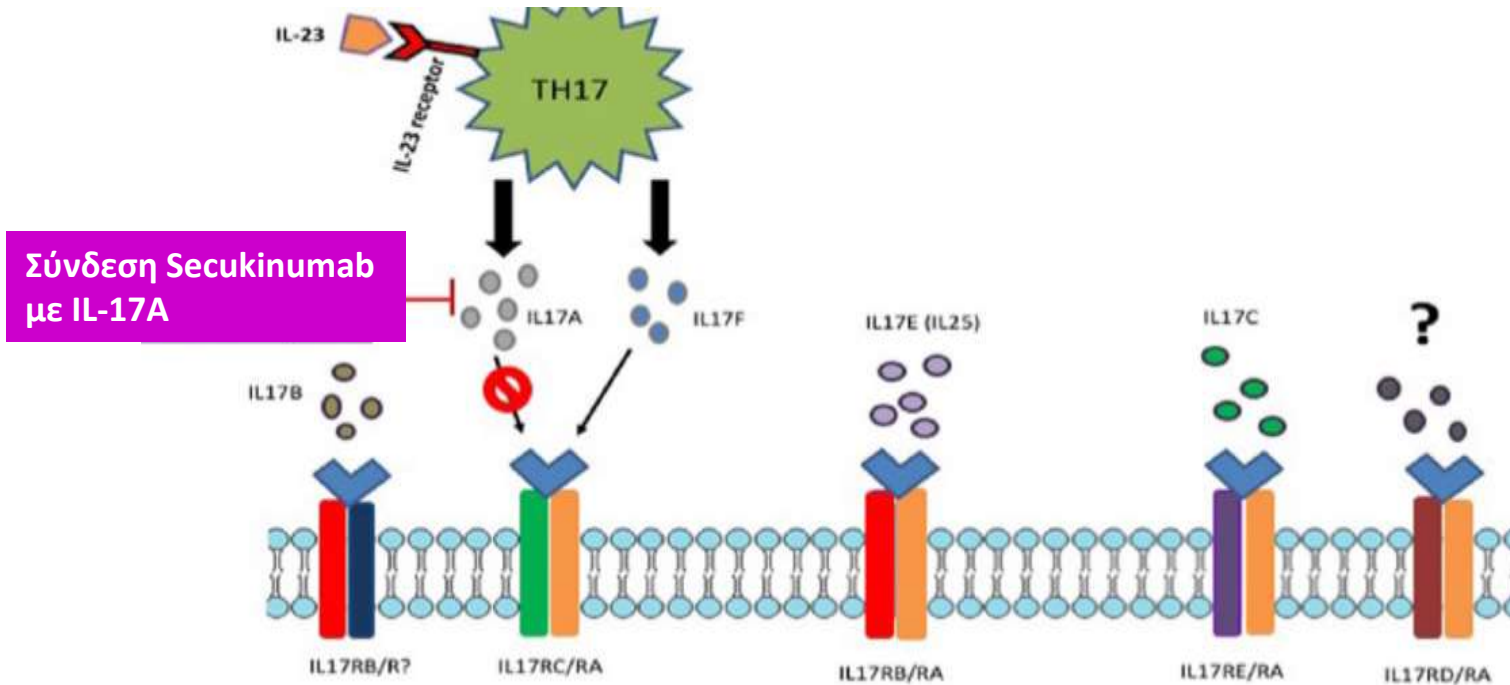
Abatacept, CTLA-4Ig : ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, αναστολέας της συνδιέγερσης του T- κυττάρου, ενδοφλέβιο



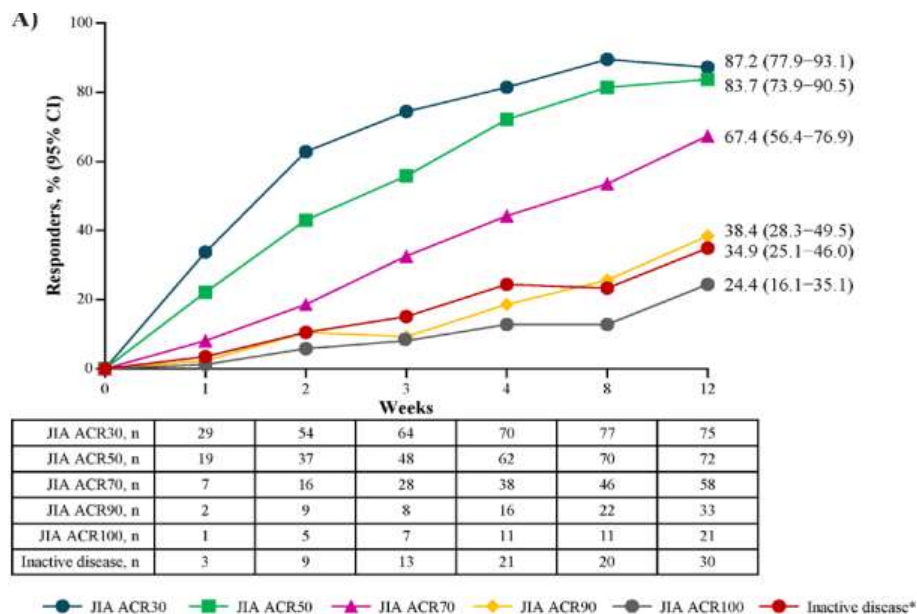
CTLA-4Ig: Ανθεκτικές μορφές NIA
Εκτός παιδιατρικής ένδειξης:
Ανθεκτική ραγοειδίτιδα?

Kremer JM. J Clin Rheumatol 2005

Secukinumab: ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την IL-17A



Το μονοπάτι της IL-17A παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της Αρθρίτιδας που σχετίζεται με Ενθεσίτιδα (ERA) και της Ψωριασικής Αρθρίτιδας (JPsA)



JIA ACR30, n	29	54	64	70	77	75
JIA ACR50, n	19	37	48	62	70	72
JIA ACR70, n	7	16	28	38	46	58
JIA ACR90, n	2	9	8	16	22	33
JIA ACR100, n	1	5	7	11	11	21
Inactive disease, n	3	9	13	21	20	30

Paediatric rheumatology

CLINICAL SCIENCE

OPEN ACCESS

Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial

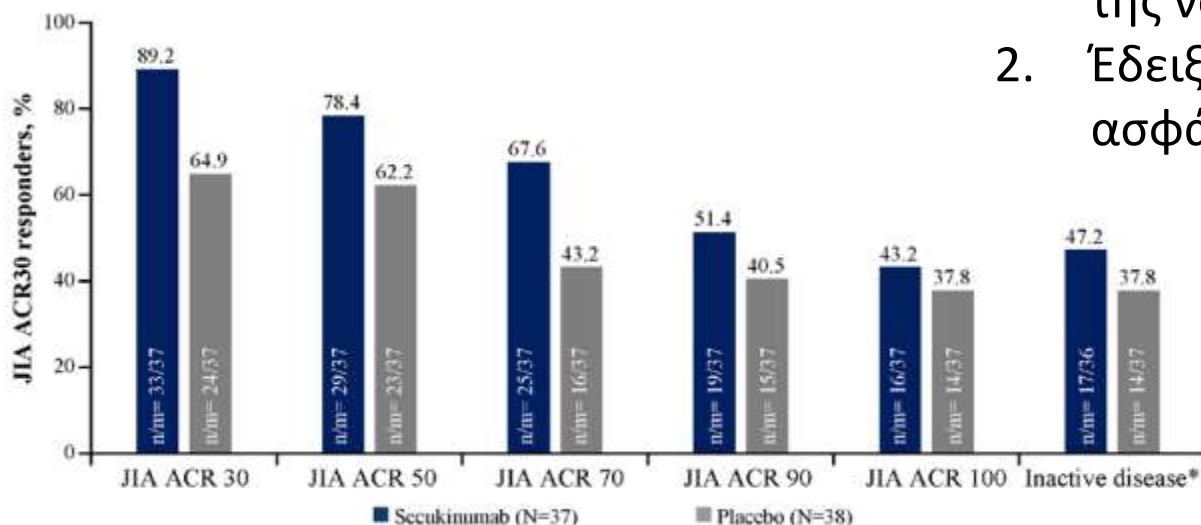
Hermine I Brunner ¹, Ivan Foeldvari ², Ekaterina Alexeeva ³, Nuray Aktay Ayaz ⁴, Imre Szekely ⁵, Peter Bodo ⁶, Gabor Keszler ⁷, Uwe Karsten ⁸, Christof ⁹

Brunner HI, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;**82**:154–160.

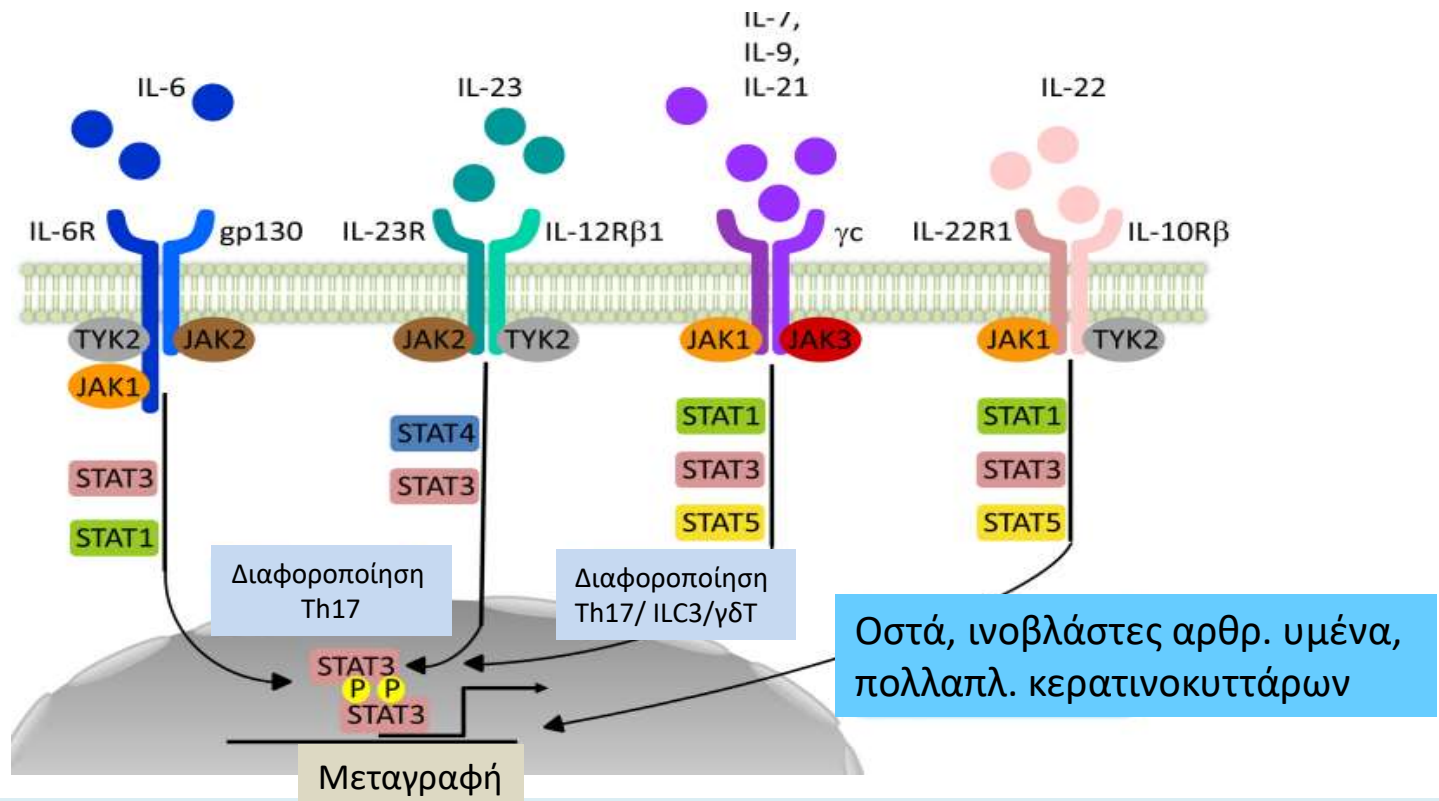
Σε 86 παιδιά με ERA και JPsA:

Το Secukinumab:

1. Απέτρεψε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα την έξαρση της νόσου vs.εικονικό φάρμακο
2. Έδειξε σταθερό προφίλ ασφάλειας



Αναστολείς JAK: Μικρά μόρια που αναστέλλουν το μονοπάτι JAK-STAT

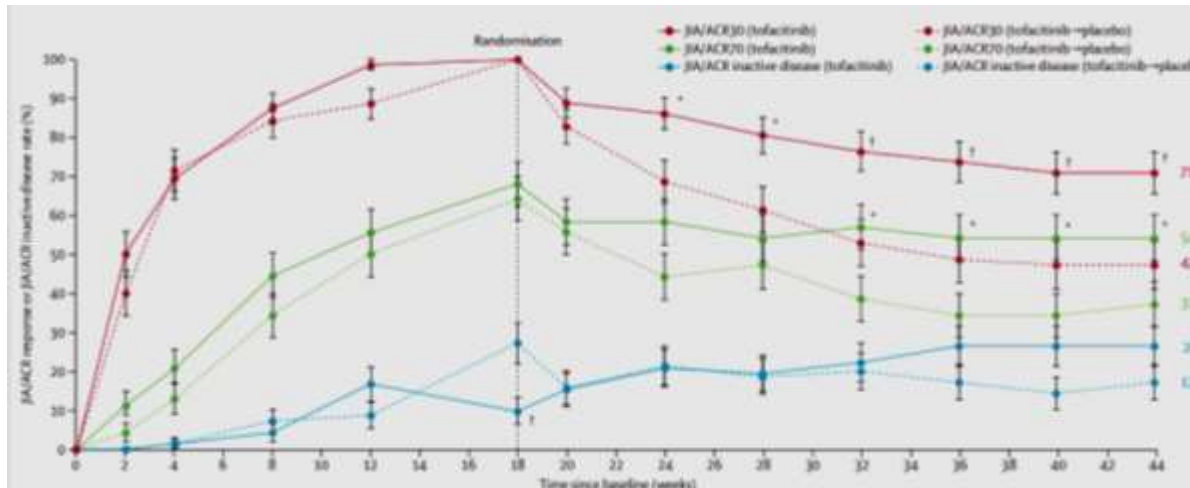


Κινάσες Janus (JAKs): 4 κυτταροπλασματικά ένζυμα (JAK1, JAK2, JAK3 και TYK2)
Αλληλεπίδραση κυτταροκίνης /υποδοχέα: JAKs ενεργοποιούνται και φωσφορυλιώνουν τα STATs (πρωτεΐνες μετατροπείς σήματος και ενεργοποιητών της μεταγραφής)
Τα ενεργοποιημένα STAT μετακινούνται στον πυρήνα → επάγουν τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων → ενίσχυση καταρράκτη της φλεγμονής

Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial

Nicolino Ruperto ¹, Hermine I Brunner ², Olga Synnervska ³, Tracy V Ting ⁴, Carlos Abud-Mendoza ⁵, Alberto Spindler ⁶, Yulia Vyshka ⁷, Katherine Martan ⁸, Leonilda Chachakina ⁹, Ian Tsimak ¹⁰, Lisa Isidorakis ¹¹, Rita Savaris ¹², Phaedra J Klammer ¹³

ACR βελτίωση

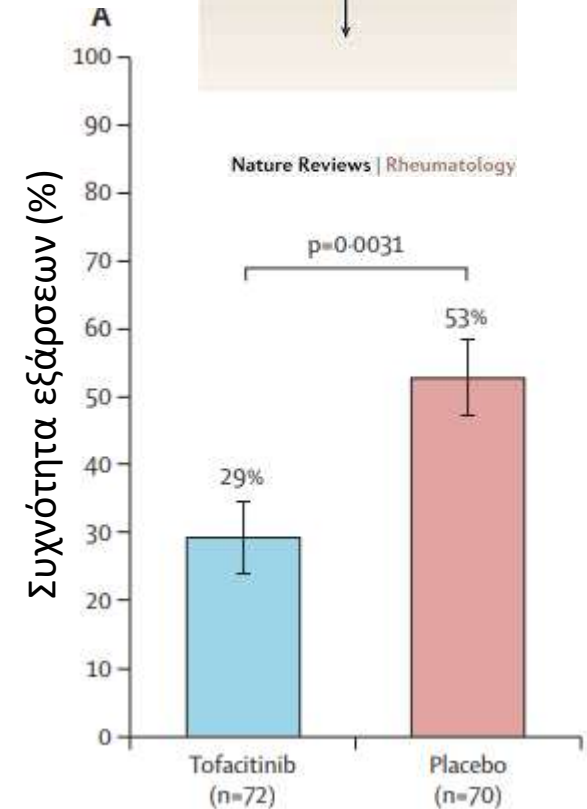
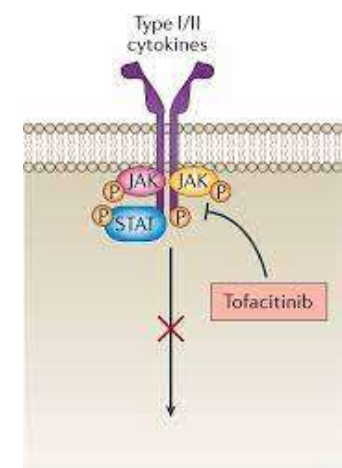


Εβδομάδα 44:

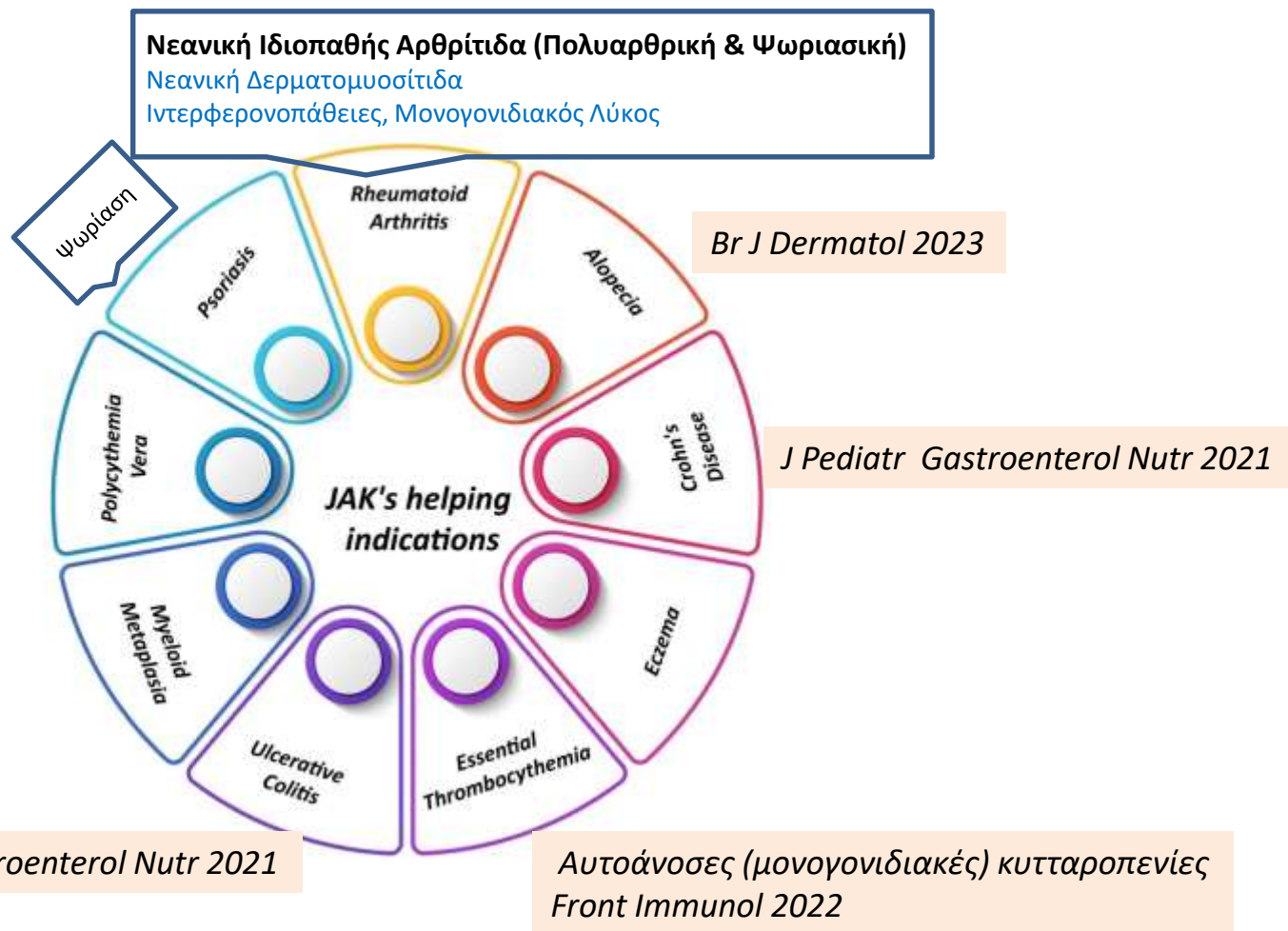
Συχνότητα εξάρσεων: σημαντικά χαμηλότερη υπό Tofacitinib (29%) vs. εικονικό φάρμακο (53%)

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: (1%) και (2%), αντίστοιχα

(JAKi-1 inh)



Ενδείξεις των JAK αναστολέων στο παρόν και στο άμεσο μέλλον

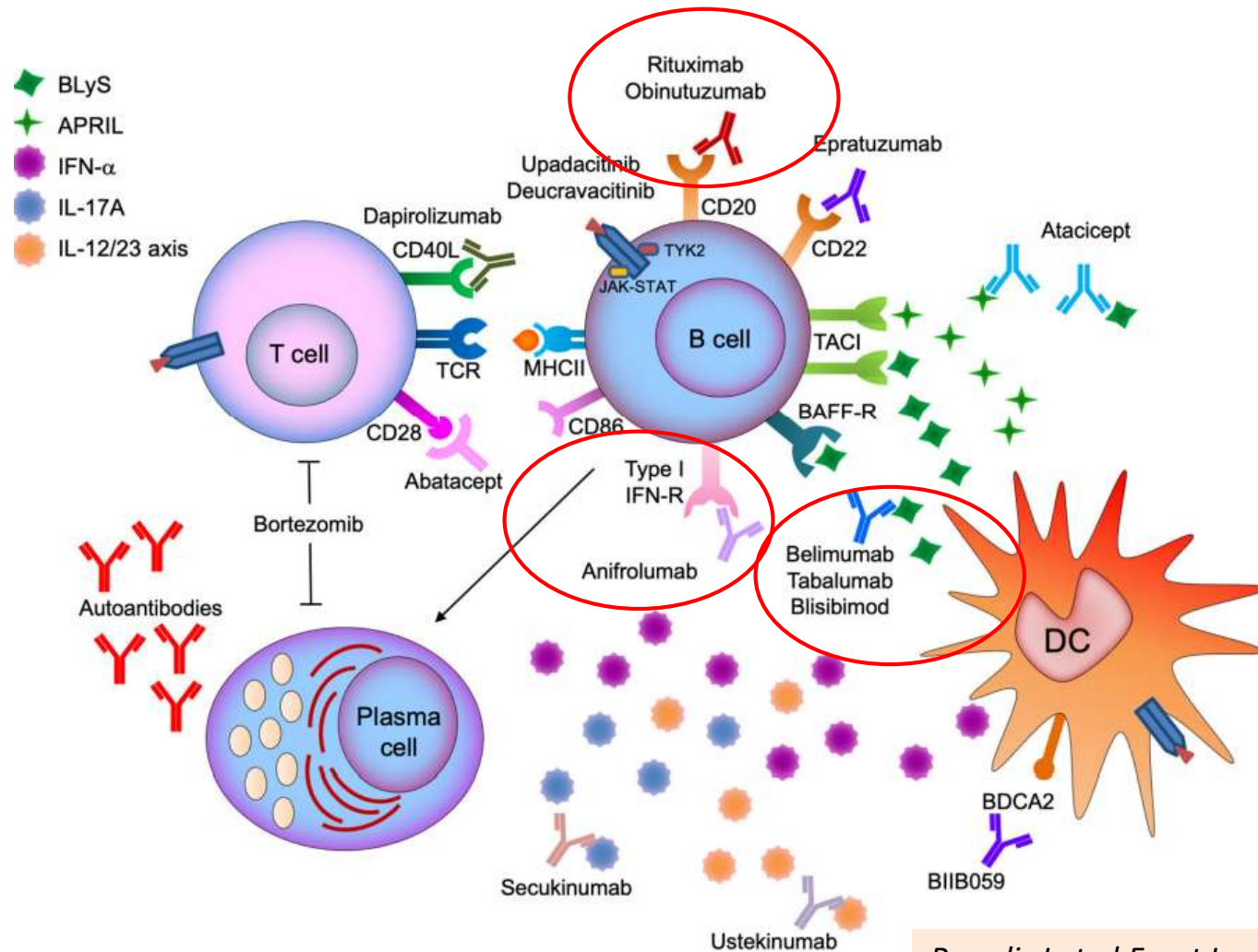


Στοχευμένες θεραπείες στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

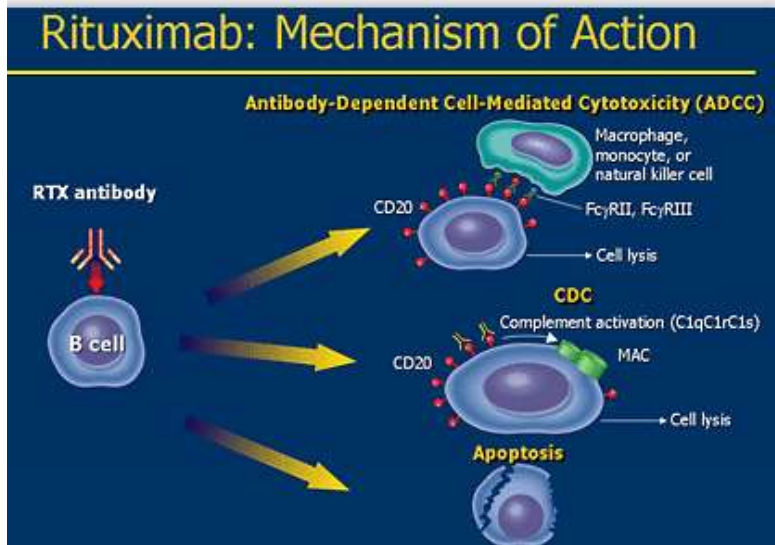
B cells in systemic lupus erythematosus: Targets of new therapies and surveillance tools

Ioannis Parodis^{1,2*}, Mariele Gatto² and Christopher Sjöwall³

frontiers | Frontiers in Medicine



Rituximab: Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει το CD20, ενδοφλέβιο



Στόχος: Εξάλειψη Β-λεμφοκυττάρων

ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες

Αντι-CD20: Ανθεκτικές μορφές

Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου

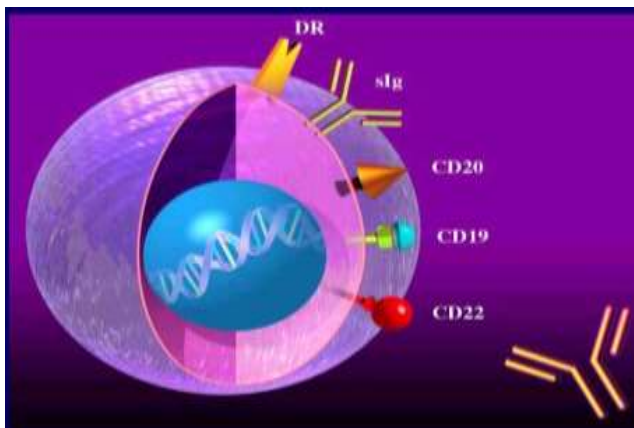
(αιματολογικής νόσου-σοβαρή

αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία-

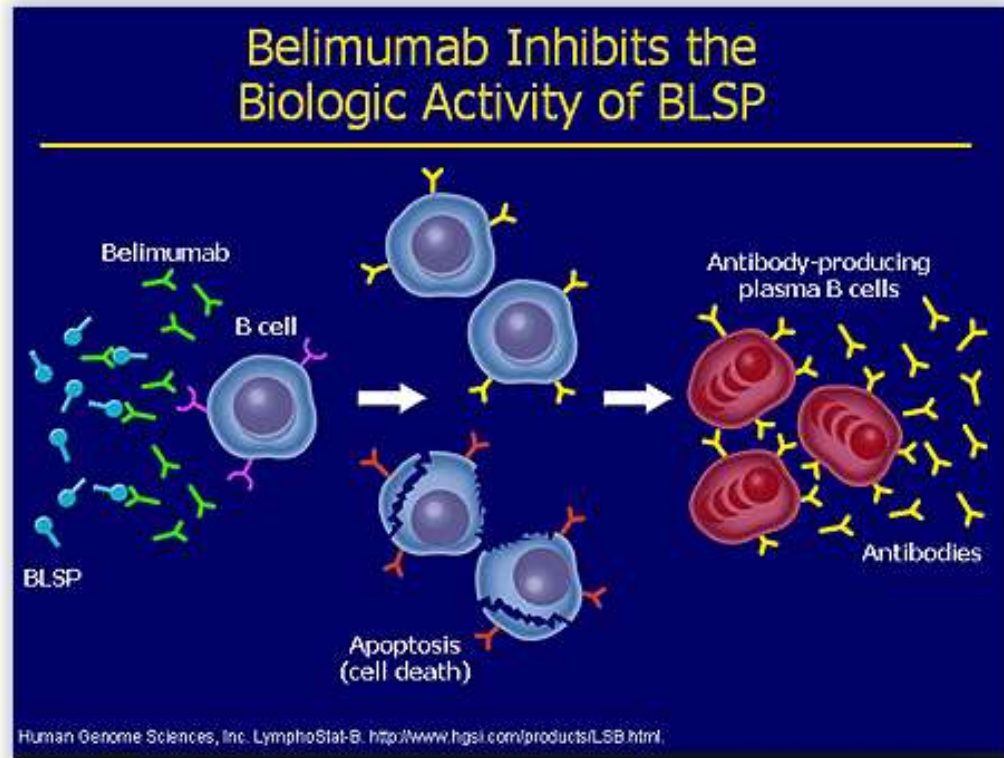
νεφρίτιδα, νευροψυχιατρικό ΣΕΛ &

σοβαρή πολυαρθρίτιδα

Νεανική Δερματομυοσίτιδα



Belimumab: Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τον Blys (B-lymphocyte stimulator), ενδοφλέβιο ή ΥΔ



Belimumab:

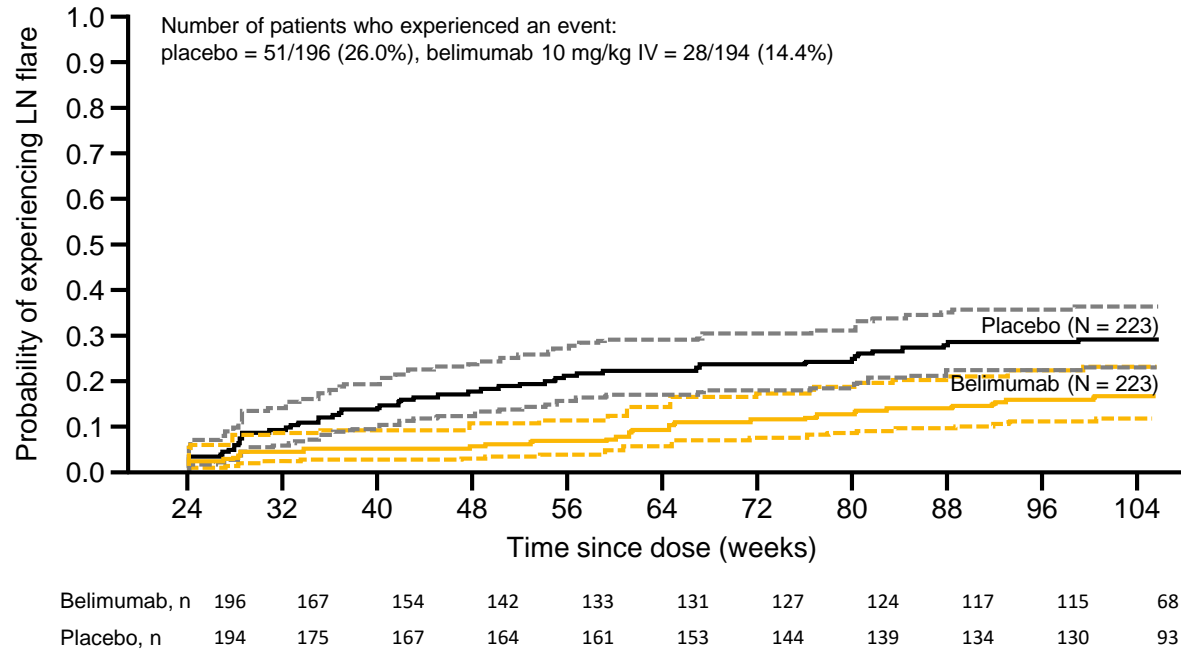
1^{ος} βιολογικός παράγων που έλαβε άδεια για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργό αλλά μη νεφρικό και μη νευρο/ψυχιατρικό ΣΕΛ...

αργότερα συμπεριέλαβε τη θεραπεία του νεανικού ΣΕΛ και πρόσφατα τη νεφρίτιδα ΣΕΛ

Belimumab: Βασικό ρόλο στην ομοιόσταση Β κυττάρων, διαταράσσει την επιβίωσή τους

Stohl et al. Nat Biotechnology 2012
Rovin BH et al. Kidney Int. 2021

Belimumab ως επιπρόσθετη θεραπεία: ↓ κίνδυνο νεφρικής έξαρσης (κατά 55%) vs. συμβατική θεραπεία



Rovin BH, et al. *Kidney Int.* 2021.

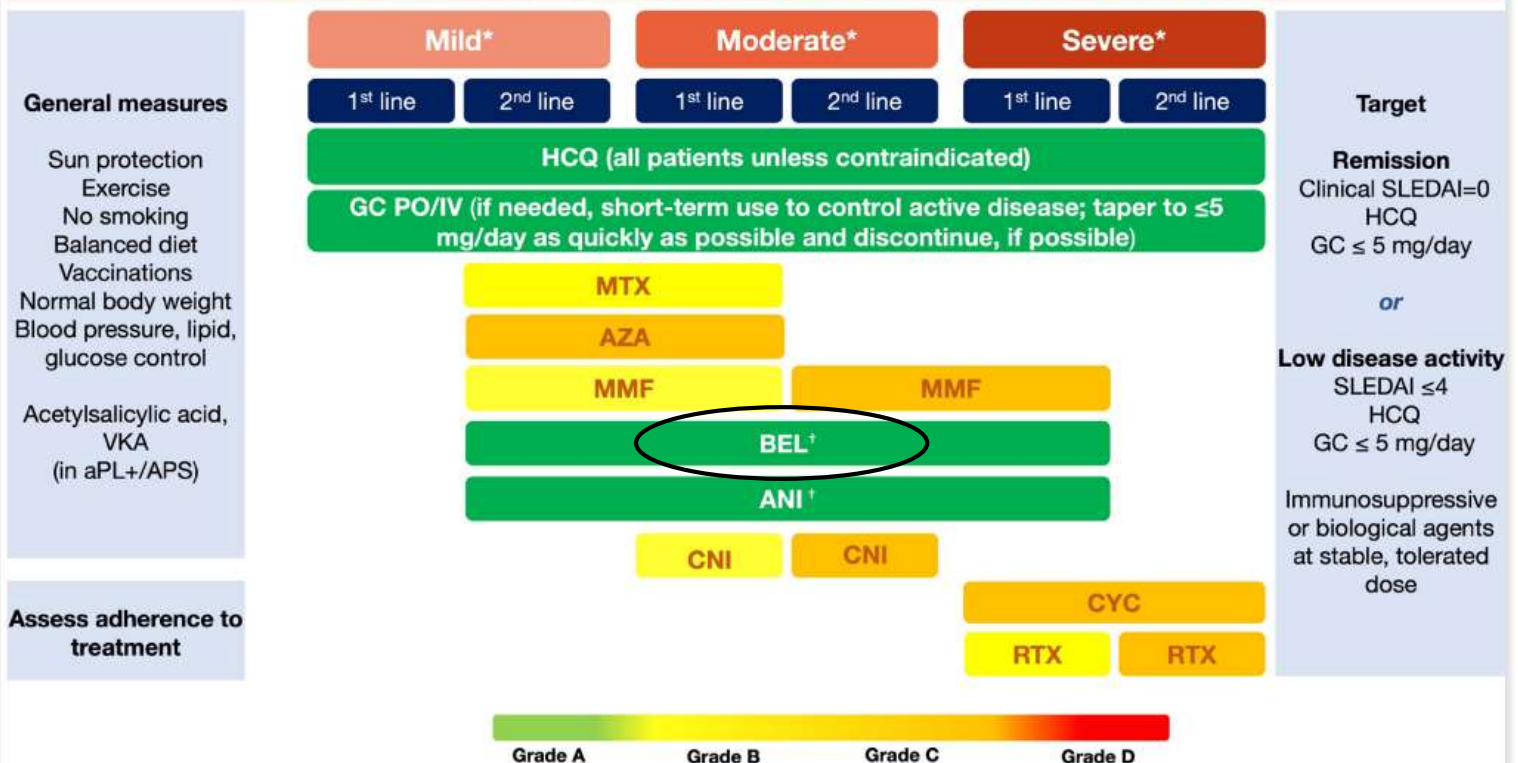
EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update

Antonis Fanouriakis ¹, Myrto Kostopoulou ¹, Jeanette Andersen,²
 Martin Aringer ³, Laurent Arnaud ⁴, Sang-Cheol Bae ⁵, John Boletis,⁶
 Ian N Bruce,⁷ Ricard Cervera,⁸ Andrea Doria ⁹, Thomas Dörner ¹⁰,
 Richard A Furie ¹¹, Dafna D Gladman ¹², Frederic A Houssiau ¹³

Fanouriakis A, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;0:1–15. doi:10.1136/ard-2023-224762

Recommendation

Treatment of Non-Renal Systemic Lupus Erythematosus



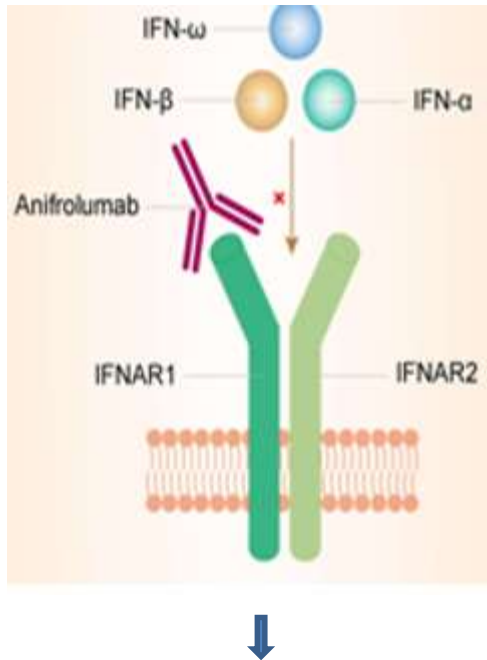
EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update

Antonis Fanouriakis ¹, Myrto Kostopoulou ¹, Jeanette Andersen,²
 Martin Aringer ³, Laurent Arnaud ⁴, Sang-Cheol Bae ⁵, John Boletis,⁶
 Ian N Bruce,⁷ Ricard Cervera,⁸ Andrea Doria ⁹, Thomas Dörner ¹⁰,
 Richard A Furie ¹¹, Dafna D Gladman ¹², Frederic A Houssiau ¹³

Fanouriakis A, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;**0**:1–15. doi:10.1136/ard-2023-224762

Recommendation			
Treatment of Lupus Nephritis			
	Initial	Subsequent	
Adjunct treatment for kidney protection# ACEi/ARBs Consider SGLT2i (if decreased eGFR) VKA, heparin (if concomitant APS nephropathy)	HCQ (all patients unless contraindicated)		Targets 3 months ≥25% reduction in UPr 6 months ≥50% reduction in UPr to <3 gr/day 12 to 24 months UPr <0.5-0.7 gr/day (all with eGFR within 10% from baseline)
	GC PO/IV (consider pulse IV MP, then 0.3-0.5 mg/kg/day depending on severity; taper to ≤ 5 mg/day as quickly as possible)		
	MMF		
	Low-dose CYC	AZA/MMF	
	MMF/low-dose CYC + BEL\$	MMF/AZA + BEL\$	
Assess adherence to treatment	MMF + CNI (esp. VOC, TAC)^		Any of the above-mentioned unless contraindicated^
	High-dose CYC *,†		
	RTX +		
<div><div></div><div>Grade A</div><div>Grade B</div><div>Grade C</div><div>Grade D</div></div>			

Anifrolumab: ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα ιντερφερόνης τύπου I (IFNAR)



Η σηματοδότηση υποδοχέα τύπου Toll σε B κύτταρα
και pDC → ↑ επίπεδα ιντερφερονών τύπου 1 (IFN-I)

(IFN-I): διεγείρουν περαιτέρω τα B κύτταρα για
παραγωγή αυτοαντισωμάτων

Anifrolumab συνδέεται με το IFNAR1

↓
μειωμένη μεταγραφή φλεγμονογόνων γονιδίων...

Ενδείξεις: Σε ανθεκτικές δερματικές και αρθρικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ

Apremilast: Από του στόματος μη-βιολογικός αναστολέας της PDE4

- Phosphodiesterase 4 (PDE4): αποδομεί το cAMP* σε AMP* σε κύτταρα που συμμετέχουν σε φλεγμονή



- **Apremilast**: αναστέλλει ενδοκυττάρια την PDE4 οδηγώντας σε cAMP

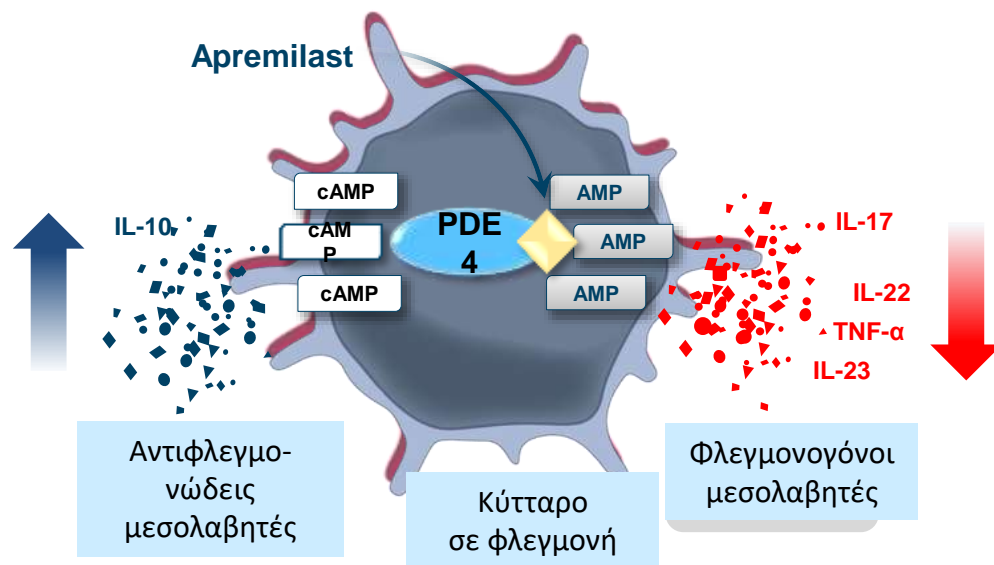


- Τροποποιημένη δράση φλεγμονογόνων και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητικών ουσιών

*Adenosine monophosphate

Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome

Philip J. Mease¹ · Gülen Hatemi² · Maria Paris³ · Sue Cheng³ · Peter Maes³ · Wendy Zhang³ · Rebecca Shi³ · Andrea Flower³ · Hernan Picard³ · Linda Stein Gold⁴



Ενδείξεις (σε ενήλικες)

- Ενεργός Ψωριασική Αρθρίτιδα
- Μέτρια ως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση
- Άφθες στόματος σε ν. Αδαμαντιάδη- Behcet

Σε εξέλιξη μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με τις ίδιες ενδείξεις

Αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων

- **Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα**

Βελτίωση έκβασης από παρατεταμένη ενεργότητα & σοβαρές βλάβες αρθρώσεων → →

έγκαιρη και μακροχρόνια ύφεση με φυσιολογική λειτουργικότητα

.....ένα «παράθυρο ευκαιρίας» στη θεραπεία της πρώιμης NIA

- **Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, Νεανική Δερματομυοσίτιδα & Αγγειίτιδες**

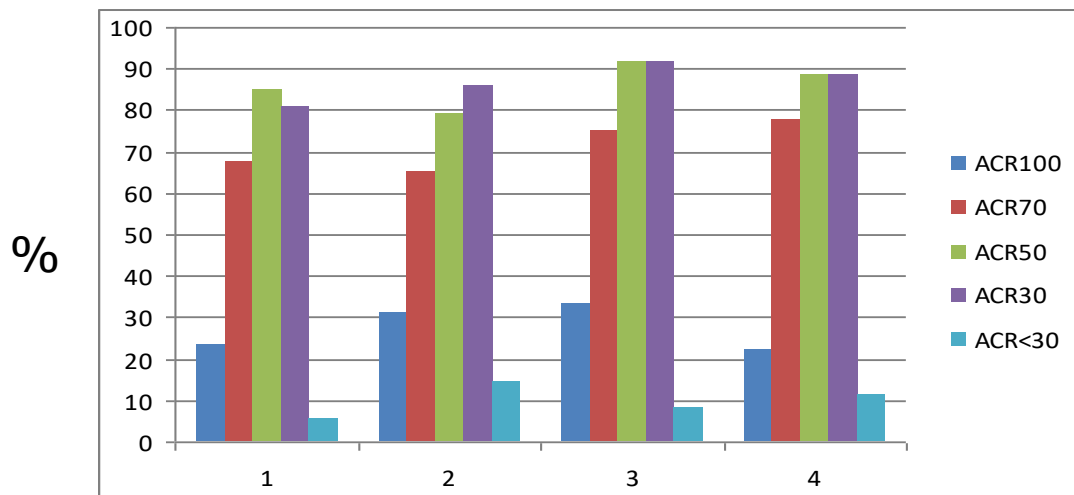
Μακροχρόνια κλινική ύφεση, πρόληψη βλάβης οργάνων & βελτίωση ποιότητας ζωής

- **Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα**

Στοχευμένη θεραπεία, εφ' όρου ζωής κλινική ύφεση, & βέλτιστη ποιότητα ζωής

Δεδομένα από ΠΑΡΚΑ πριν το 2010

Αποτελεσματικότητα αντι-TNF: Etanercept & Adalimumab

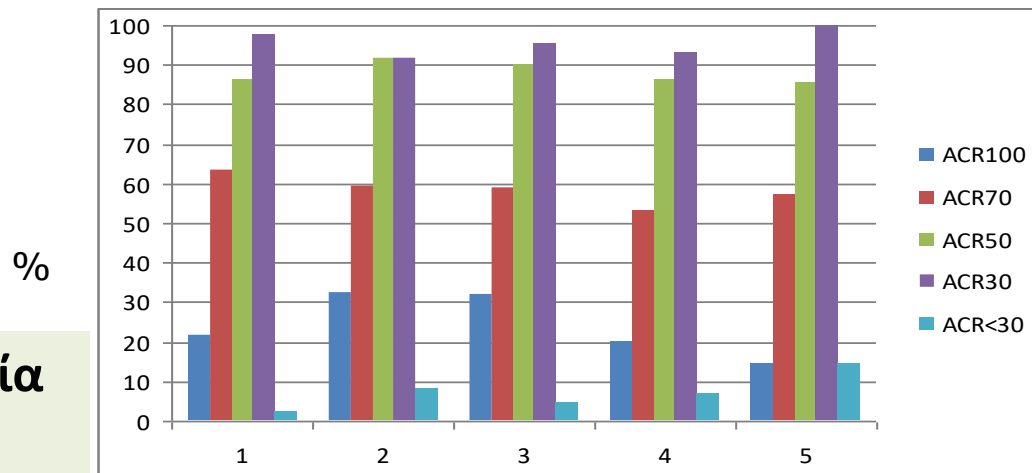


Έτη Θεραπείας

Etanercept: 44 ασθενείς

**≥ 50% βελτίωση νόσου στην 5ετία
> 80 % των ασθενών**

Adalimumab: 39 ασθενείς



Έτη Θεραπείας

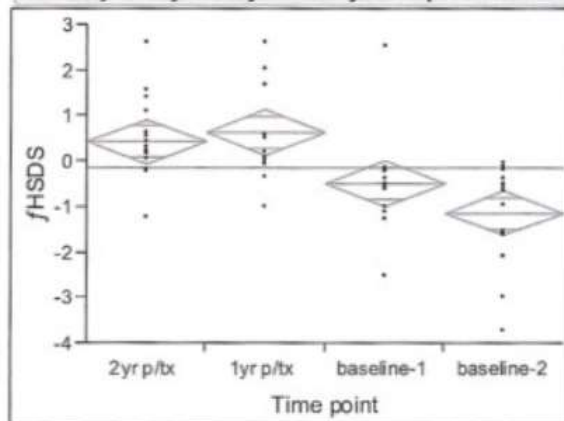
Η επίδραση της διετούς χορήγησης Etanercept στην αύξηση ασθενών με Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος

Τόμος 24 • Τεύχος 1 • 2012

Μ. Τραχανά, Π. Τριανταφύλλου, Α. Βράκα, Ε. Καϊταλίδου, Π. Πρατσίδου-Γκέρτση

Oneway Analysis of fHSDS By Time point



Time point=Στιγμιότυπο

1yr p/tx=1ος χρόνος μετά τη θεραπεία

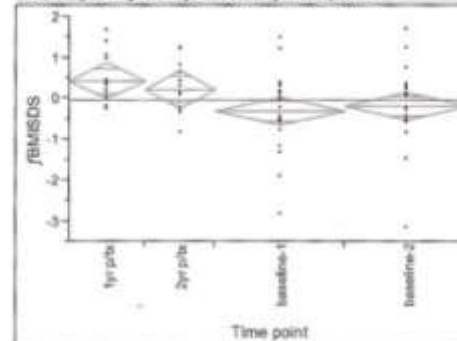
2yr p/tx= 2ος χρόνος μετά τη θεραπεία

baseline-1= 1ος χρόνος πριν τη θεραπεία

baseline-2= 2ος χρόνος πριν τη θεραπεία

Εικ 1. Παρακολούθηση του ρυθμού αύξησης του ύψους μετά από 2 χρόνια θεραπείας με Etanercept

Oneway Analysis of fBMISDS By Time point



Time point=Στιγμιότυπο

1yr p/tx=1ος χρόνος μετά τη θεραπεία

2yr p/tx= 2ος χρόνος μετά τη θεραπεία

baseline-1= 1ος χρόνος πριν τη θεραπεία

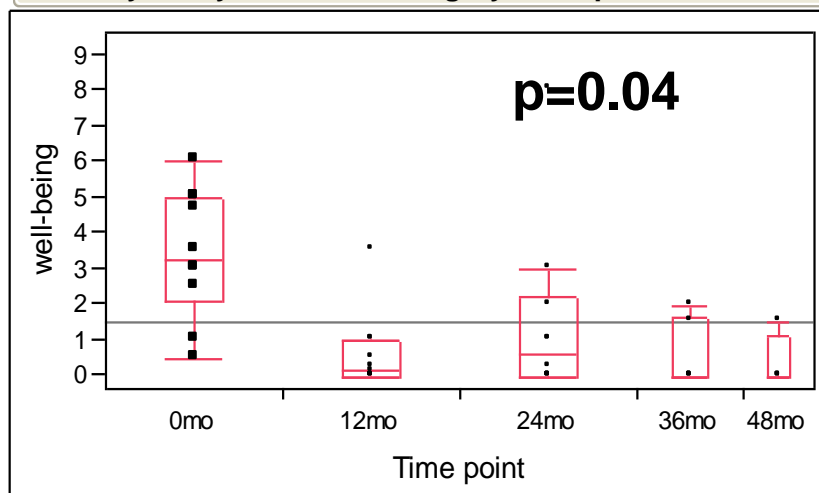
baseline-2= 2ος χρόνος πριν τη θεραπεία

Εικ 2. Παρακολούθηση του ρυθμού αύξησης του δείκτη μάζας σώματος μετά από 2 χρόνια θεραπείας με Etanercept

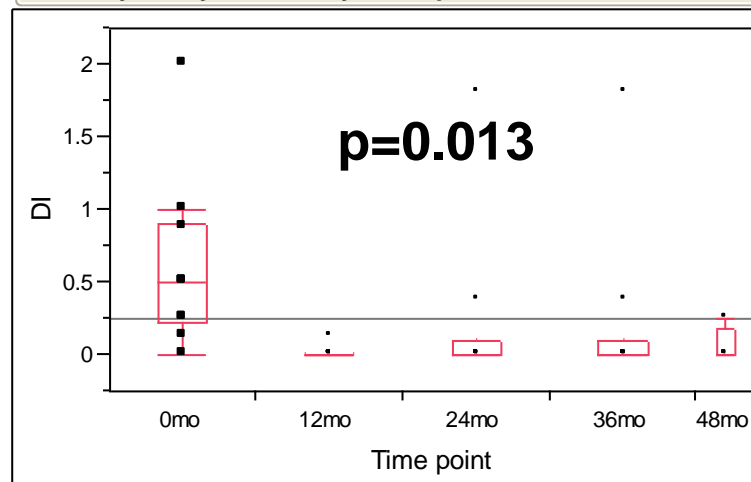
Ανάκτηση ρυθμού αύξησης και σταθεροποίηση >1^ο χρόνο χορήγησης

Συσχέτιση ευεξίας & του δείκτη Σωματικής Λειτουργικότητας με τη θεραπεία των αντι-TNF (100 ασθενείς ΠΑΡΚΑ)

Oneway Analysis of well-being By Time point



Oneway Analysis of DI By Time point

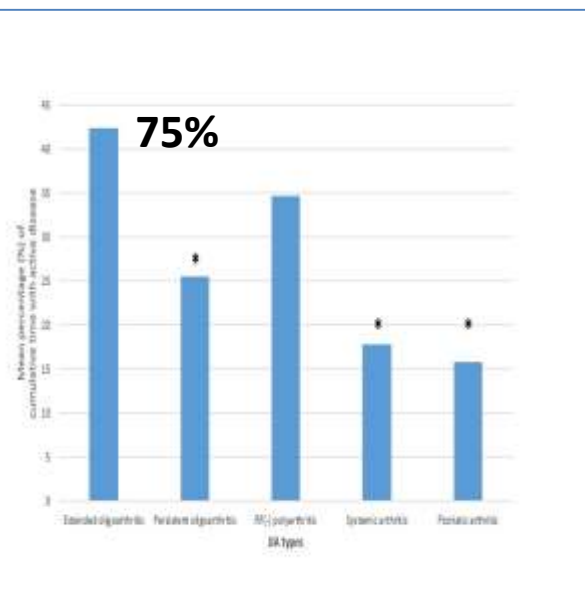


Θεαματική βελτίωση της ευεξίας & του Δείκτη Σωματ. Λειτουργικότητας (CHAQ) από τον 1^ο χρόνο χορήγησης των αντι-TNF

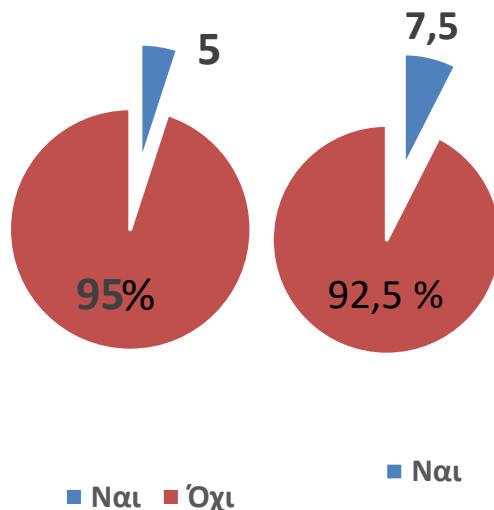
Εμπειρία ΠΑΡΚΑ στην εποχή των βιολογικών (2000-2014)

120 ασθενείς για 8 χρόνια

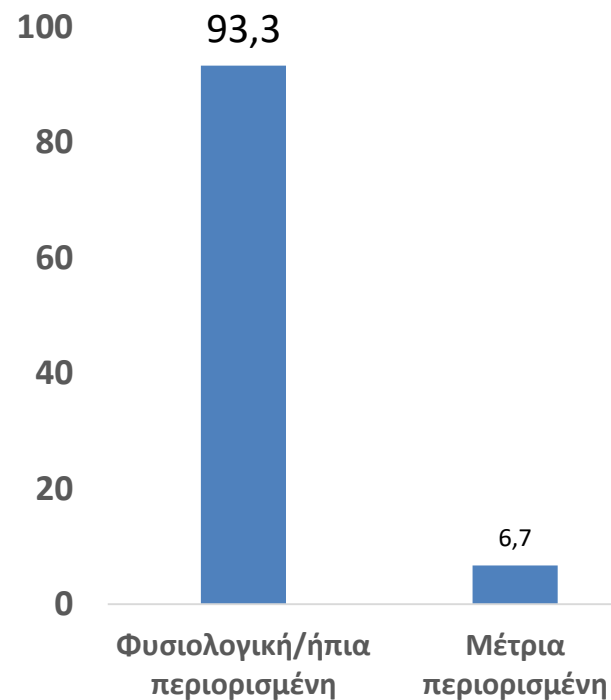
1. Διάστημα (%) Κλιν. ύφεσης/ συνολική παρακολούθηση



2. Ανάπτυξη βλάβης Αρθρική & Εξωαρθρική



3. Σωματική Λειτουργική Ικανότητα

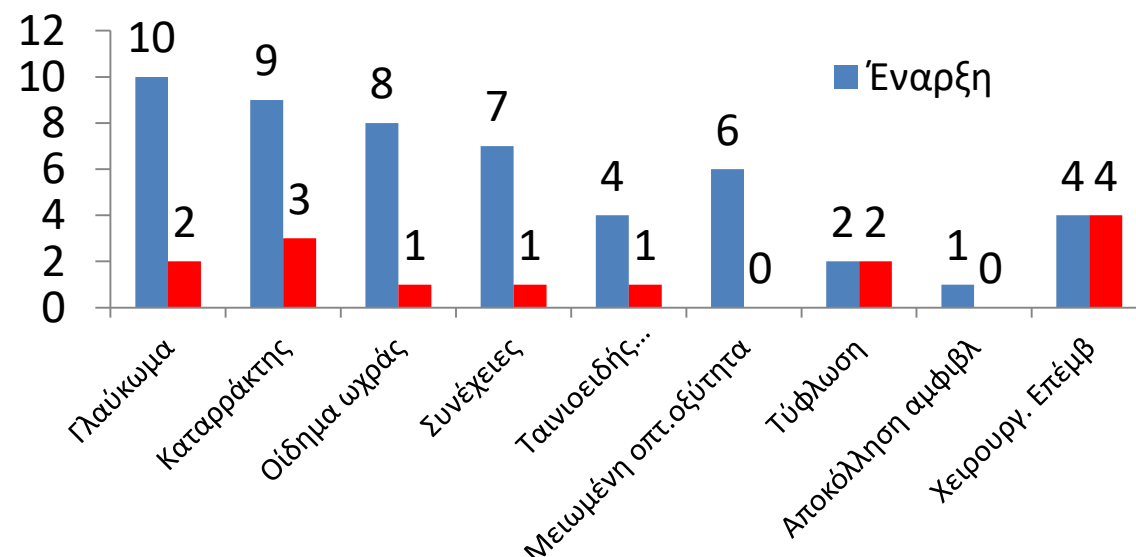
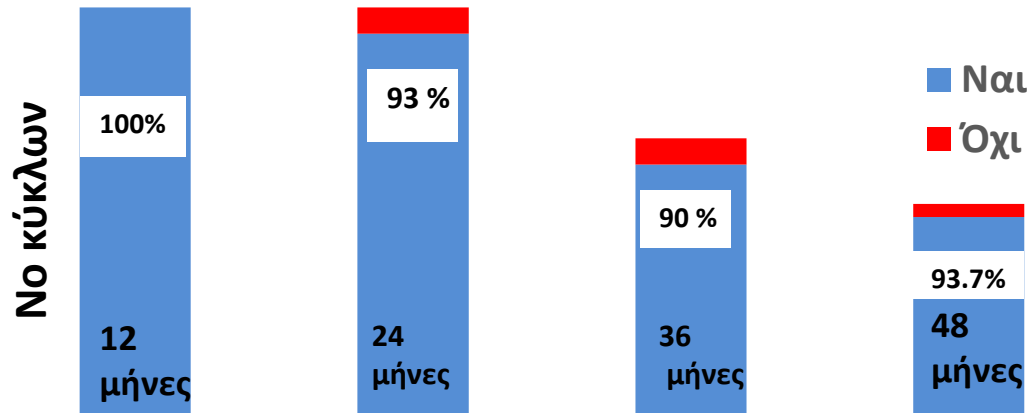


Μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
του Adalimumab σε παιδιατρικούς ασθενείς
με ανθεκτική μη λοιμώδη ραγοειδίτιδα (ΜΛΡ)

Τραχανά Μ.1 *, Πρατσίδου-Γκέροση Π.1 *, Κούλαλη Ε. 2, Κοζέης Ν. 3, Τρανός Π. 3, Δούδου Α.
4, Ανδροπούδη Σ 5.

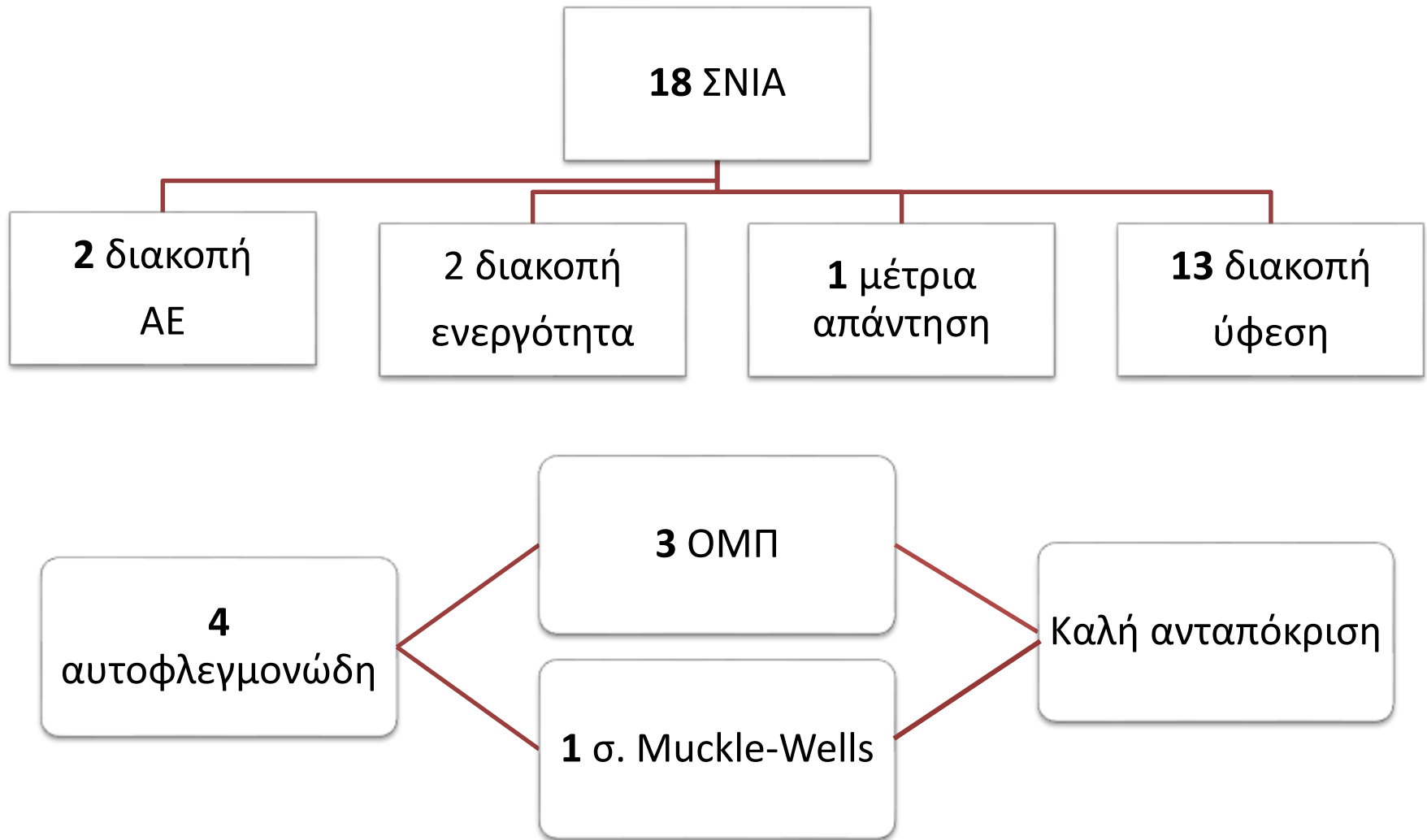
Ανακοίνωση: 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οφθαλμικών Φλεγμονών και
Λοιμώξεων, Θεσσαλονίκη 2-4/12/2016
(βραβείο καλύτερης προφορικής ανακοίνωσης)

Εξωαρθρική φλεγμονή



Χρόνος έκθεσης στο ADA: (3.37έτη/ασθ)
Καταστολή της οφθαλμ.φλεγμονής
στους 31 θεραπευτικούς κύκλους
Θεαματική βελτίωση επιπλοκών
Καμία ΑΕ ειδικού ενδιαφέροντος

Πορεία ασθενών ΠΑΡΚΑ υπό Canakinumab



ΣΝΙΑ:Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα
ΟΜΠ:Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός

Νεφρίτιδα Λύκου: Επίδραση του Rituximab στην πρωτεϊνουρία & μείωση των στεροειδών

Rheumatol Int
DOI 10.1007/s00296-011-2239-6

SHORT COMMUNICATION

Safety and efficacy of Rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece

Maria Trachana · Artemis Koutsonikoli ·
Evagelia Farmaki · Nikoleta Printza ·
Vasiliki Tzimouli · Fotios Papachristou

Received: 22 July 2011 / Accepted: 22 October 2011
© Springer-Verlag 2011

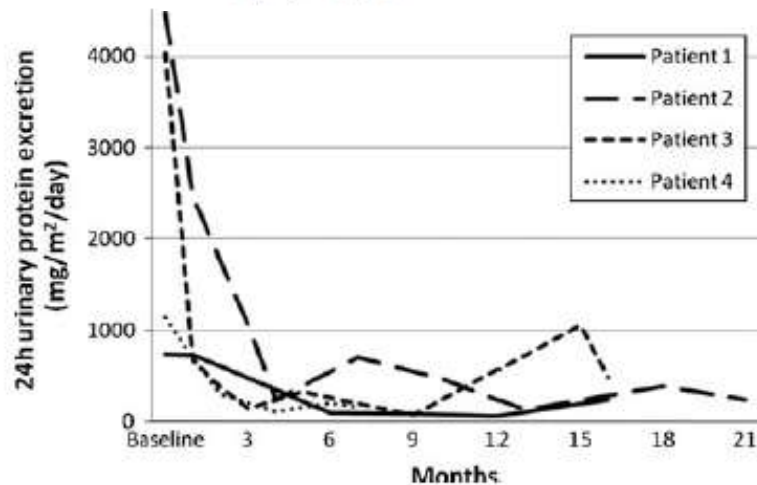


Fig. 1 Effect of rituximab therapy on the 24-hour urinary protein excretion of the 4 patients

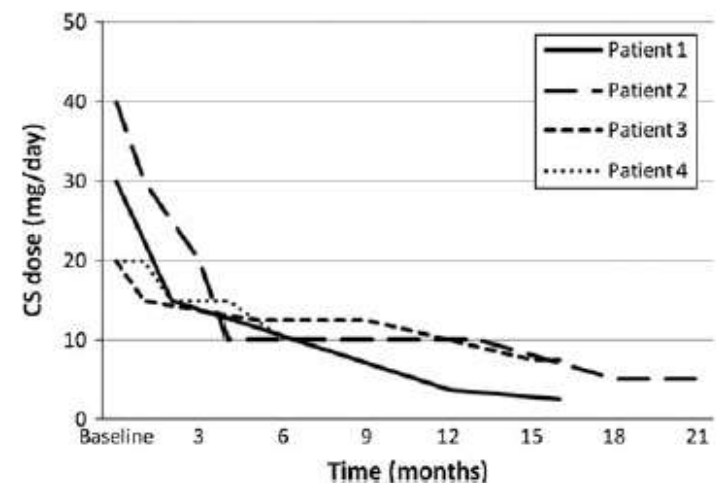
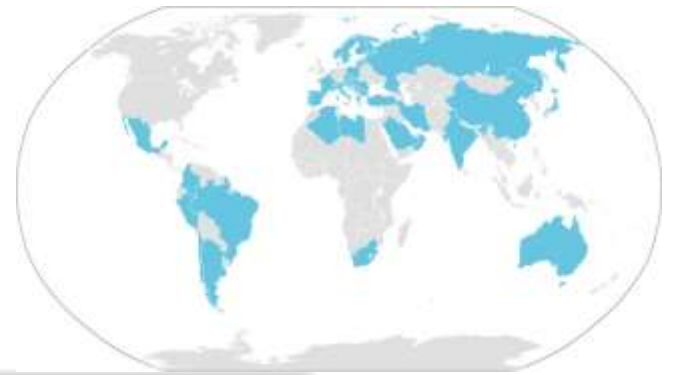


Fig. 2 Corticosteroids' dose per day in the 4 patients at baseline and after the initiation of rituximab

Φαρμακοεπαγρύπνιση

Βιολογικός παράγοντας		Συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος	
Αντι-TNF, Αντι-CD20, CTLA 4Ig, Αντι-Blys		Λοιμώξεις	
Αντι-TNF		Σοβαρές ειδικές λοιμώξεις (EBV, CMV, Herpes zoster, ευκαιριακές)	
Αντι-TNF		Φυματίωση	
Αντι-TNF, Αντι CD20, CTLA-4Ig		Αντιδράσεις εγχύσεων (τοπικές, συστηματικές)	
Αντι-TNF, Αντι-IL1		Κυτταροπενίες	
Αντι-IL1, Αντι-IL6		↑ Τρανσαμινάσες	
Αντι-IL6		↑ Λιπίδια	
Αντι-TNF		Νέα αυτοαντισώματα...	
Αντι-TNF		Σ. απομυελίνωσης / Κακοήθειες (ενήλικες)...παιδιά ???	
Αντι-CD20		Υπογαμμασφαιριναιμία, Λευκοεγκεφαλοπάθεια (σπάνια)	

Ασφάλεια βιολογικών παραγόντων: Φαρμακοεπαγρύπνηση...



PHARMACOVIGILANCE IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS PATIENTS
TREATED WITH BIOLOGIC AGENTS AND/OR METHOTREXATE. CONSOLIDATED
BASELINE CHARACTERISTICS OF MORE THAN 15,000 PATIENTS FROM
PHARMACHILD AND MULTIPLE NATIONAL REGISTRIES.



200 ασθενείς

Joost Swart^{*1}, Gabriella Giancane^{*2}, Gerd Horneff³, Bo Magnusson⁴, Michael Hofer⁵, Ekaterina Alexeeva⁶, Violeta Panaviene⁷, Pierre Quartier⁸, Jordi Anton⁹, Susan Nielsen¹⁰, Fabrizio De Benedetti¹¹, Sylvia Kamphuis¹², Valda Staņēviča¹³, **Maria Trachana¹⁴**, Constantin Ailioaie¹⁵, Elena Tsitsami¹⁶, Alessandro Consolaro¹⁷, Francesca Bovis², Francesca Bagnasco², Angela Pistorio¹⁸, Alberto Martini¹⁹, Nico Wulffraat¹, Nicolino Ruperto² for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and BIKER.

Δεδομένα από αρχεία φαρμακοεπαγρύπνισης Pharmachild



	Συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος	Pharmachild N=2022
➡	Λοιμώξεις	1523 (75,3%)
➡	Σοβαρές ειδικές λοιμώξεις (EBV, CMV, Herpes zoster, ευκαιριακές)	399 (19,7%)
	Φυματίωση	41 (2,1%)
	Αντιδράσεις εγχύσεων	218 (10,8%)
	Ουδετεροπενία	107 (5,3%)
	Σ. ενεργοποίησης μακροφάγων	75 (3,7%)
	Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου	21 (1,1%)
	Σ. παρόμοιο με ΣΕΛ	4 (0,2%)
	Σ. απομυελίνωσης	1 (0,05%)
	Κακοήθειες	16 (0,8%)



Ελληνικό αρχείο “PHARMACHILD” 2014

14 μη σοβαρές ΑΕ, μη ειδικού ενδιαφέροντος σε 169 ασθενείς

	No ασθενών	Συγχρηγούμενη αγωγή	Έκβαση
Απόστημα μαλακών μορίων	1	MTX+anti-TNF	ίαση
Τοπικές αντιδράσεις λόγω υποδόριας έγχυσης	6	Αντι-TNF	ίαση
Ουδετεροπενία	1	MTX+anti-TNF	ίαση
Λοιμώξεις	2	MTX + anti-TNF	Σταφυλοκ. λοίμωξη: ίαση (1) Υποτροπ. λοιμώξεις αναπνευστικού (1): Επίμονες λοιμώξεις (5/έτος)
Ακανόνιστη ΕΡ	1	Αντι-TNF	βελτίωση
Ραγοειδίτιδα	3	Etanercept ± μεθοτρεξάτη	ίαση

12 σοβαρές ΑΕ ειδικού ενδιαφέροντος σε 169 ασθενείς

Συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος	No ασθενών	Συγχρηγούμενη αγωγή	Έκβαση
Λοιμώξεις	8	6/9 MTX+ antiTNF 2/9 MTX+ anti-IL6	1/9 θάνατος
Macrophage Activation Syndrome	1	MTX+anti-IL1	ανάρρωση
Λέμφωμα	1	MTX+anti-TNF+PDN	θάνατος
Αφυλακτική αντίδραση λόγω ενδοφλέβιας έγχυσης	2	Anti-TNF	Ανάρρωση

Παγκόσμια βάση δεδομένων:
↓ ποσοστό κακοηθειών ασθενών με ΝΙΑ υπό Etanercept

	4-17 ετών		18-22 ετών	
	Παγκοσμίως	ΗΠΑ	Παγκοσμίως	ΗΠΑ
Εκτιμώμενη έκθεση στο Etanercept (PY) έως τον Ιούλιο του 2009	49.716	33.409	33.887	22.349
Όλες οι κακοήθειες (/100 ασθενο-έτη)	0,02	0,015	0,024*	0,013*
Λέμφωμα (/100 ασθενο-έτη)	0,01	0,009	0,006*	0,004*

McCroskery P, et al. Pediatric Rheumatology 2010.

Προβληματισμοί στη χρήση βιολογικών παραγόντων...

1. Διάρκεια χορήγησης...



Απόσυρση των αντι-TNFs από συνδυασμένη θεραπεία:
↑ κίνδυνο υποτροπής από απομάκρυνση πρώτα της Μεθοτρεξάτης

Chang CY. Arthritis Care & Research 2015

1/3 ασθενών
με πολυαρθρική NIA & μακροχρόνια ύφεση
μετά τη διακοπή των αντι-TNFs υποτροπή στους 8 μήνες

Lovell DJ et al. Arthr Rheumat 2018

1451 ασθενείς με NIA:
19% διέκοψε βιολογική θεραπεία λόγω ύφεσης (μέση
διάρκεια αγωγής 2.2 έτη)
54% ξανάρχισε θεραπεία (84% συνέχισε με ίδιο βιολ.)

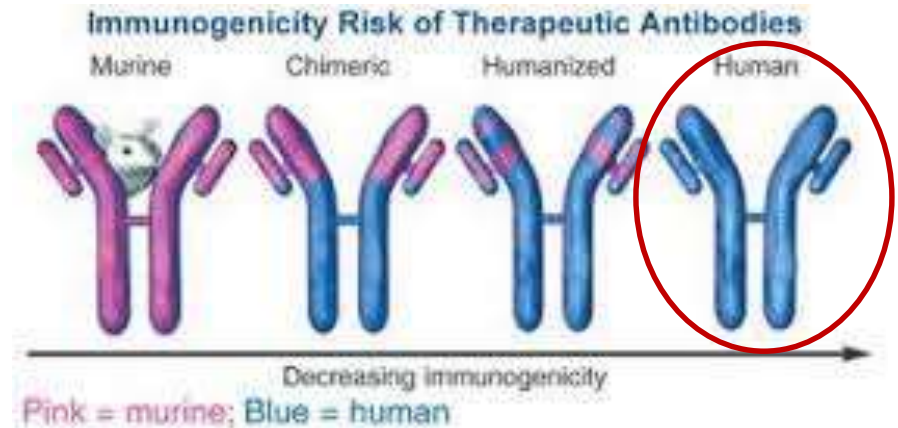
Lianne Kearsley-Fleet et al: Rheumatology 2023

Προβληματισμοί στη χρήση βιολογικών παραγόντων...

2. Ανοσογονικότητα

Ανοσιακή απόκριση του ξενιστή με παραγωγή αντισωμάτων...

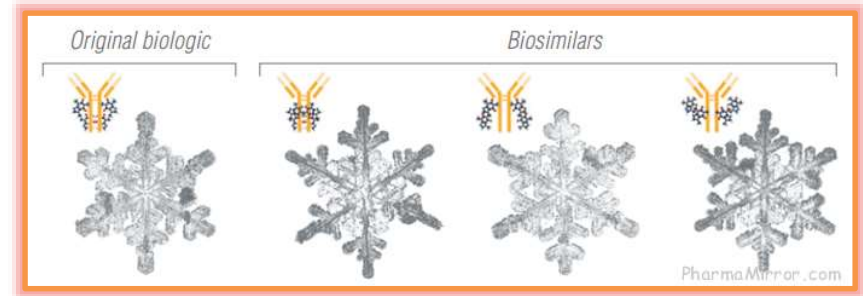
- ✓ που συνδέονται με το φάρμακο και επιταχύνουν την απομάκρυνσή του
- ✓ με πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων



Ελαχιστοποίηση της ανοσογονικότητας με τη χρήση Μεθοτρεξάτης

Προβληματισμοί στη χρήση βιολογικών παραγόντων...

3. Biosimilars/βιο-ομοειδή



- Αντιγραμμένη έκδοση πρωτότυπου καινοτόμου (με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας) βιο-φαρμάκου μετά τη λήξη της «πατέντας»
- Συγκρίσιμη (comparability) ποιότητα, ασφάλεια , αποτελεσματικότητα

**Οικονομικά πρόσφορες θεραπείες σε παιδιατρικούς ασθενείς
Περισσότεροι ασθενείς με πρόσβαση στη θεραπεία**

- Ωστόσο...πιο πολύπλοκη και ετερογενή δομή ως προς πρωτότυπο φάρμακο (↑ ανοσογονικότητας?)

Ο ρόλος του παιδιάτρου στη διαχείριση ασθενών με παιδ. ρευματικά νοσήματα υπό νέες στοχευμένες θεραπείες

Επικαιροποιημένη, τεκμηριωμένη γνώση των ΠΡΝ (συνέδρια, ιστοσελίδα PRINTO)

Περιοδική παρακολούθηση για:

1. Υποστήριξη του αρρώστου και της οικογένειας στη διαβίωση με το χρόνιο νόσημα
2. Υποστήριξη της συμμόρφωσης στην αγωγή & εργαστηριακή παρακολούθηση
3. Έγκαιρη αναγνώριση λοιμώξεων ή άλλων ΑΕ & αντιμετώπισή τους σε συνεργασία με τον παιδορευματολόγο
4. Παρακολούθηση συμμόρφωσης με το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών και των συστάσεων των παιδορευματολόγων για την εμβολιαστική κάλυψη
5. Ενημέρωση του παιδορευματολόγου σε υποψία συννοσηρότητας

6) Block intracellular signaling (e.g. JAK-STAT)

The diagram illustrates the mechanism of action of Tofacitinib. It shows a cross-section of a cell membrane with various receptors and signaling molecules. Tofacitinib is shown binding to the JAK-STAT pathway, specifically inhibiting the JAK kinase. This prevents the activation of the STAT pathway, which is involved in the production of pro-inflammatory cytokines. The diagram also shows the inhibition of the TNF pathway, where Tofacitinib blocks the interaction between TNF and its receptor, preventing the activation of NF-κB and the subsequent production of pro-inflammatory cytokines. The overall effect is a reduction in inflammation and the production of pro-inflammatory cytokines.

Produced by: Simón J. Rodríguez, 2019, 2020, 2021, 2022

TOFACITINIB (Xeljanz)

TOFACITINIB (Xeljanz)

- ✓ Προσθήκη νέων φαρμάκων (IL-18, IFN- γ)
- ✓ Προσφορώτεροι οδοί χορήγησης φαρμάκων (... *per os*)
- ✓ Νέοι βιοδείκτες (καλγκρανουλίνες, IL-18 και CXCL9) μπορεί να επιτρέψουν την έγκαιρη διάγνωση/θεραπεία και την πρόβλεψη των επιπλοκών
- ✓ Περαιτέρω διαλεύκανση της ανοσογονικότητας
- ✓ Εξατομικευμένη επιλογή βιολογικού βάσει: βιοδεικτών ... φαρμακογονιδίων & προσδιορισμού διάρκειας χορήγησης μετά την επίτευξη κλινικής ύφεσης
- ✓ Ένταξη παιδιών υπό βιολογικές θεραπείες σε εθνικά και διεθνή αρχεία για μακροχρόνια αποτίμηση της ασφάλειας των βιολογικών παραγόντων

Συμπεράσματα



Νέες Θεραπείες (Βιολογικοί παράγοντες...):

Έχουν θέση στην καθιερωμένη κλινική πρακτική ...σε **έμπειρα** χέρια,
για την σωστή επιλογή, στη κατάλληλη στιγμή

✓ Άλλαξαν την πορεία και έκβαση των αυτοάνοσων /αυτοφλεγμονωδών &
συνέβαλλαν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής

Ωστόσο απαιτείται...

Επαγρύπνιση παιδιατρών & παιδορευματολόγων για την διαχρονική
παρακολούθηση της ασφάλειας αυτών των ασθενών και- αν χρειασθεί-
έγκαιρη παραπομπή τους σε Εξειδικευμένα Κέντρα



Καλά Χριστούγεννα!