



17:00-18:00

**ΕΓΚΑΙΡΗ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ:
ΠΟΙΟ ΤΟ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟ ΟΦΕΛΟΣ;**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Αντώνης Φανουριάκης

Κλινική Ρευματολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπιείο» Βούλας

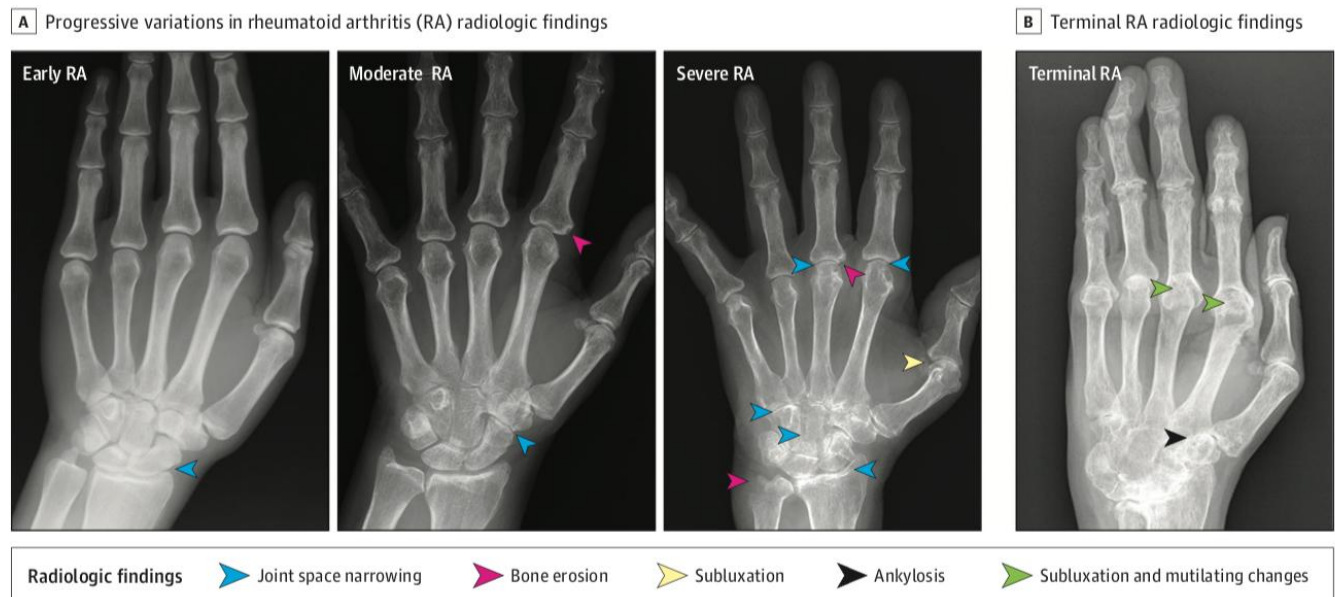


Καλαμάτα, 01/06/2019



Οι οστικές διαβρώσεις στη ΡΑ μπορεί να εμφανιστούν νωρίς στη διάρκεια της νόσου

- **70%** ασθενών με ΡΑ \longrightarrow οστικές διαβρώσεις στα 3 έτη.
- **25%** ασθενών με ΡΑ: διαβρώσεις στους πρώτους 3 μήνες!!!
- **U/S και MRI:** Πρωιμότερη ανεύρεση διαβρώσεων, ακόμη και στις πρώτες εβδομάδες



2016 update of EULAR recommendations for RA

1. Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made

“It implies:

(i) the necessity to **establish a diagnosis as early as possible**, as has been reflected also in the 2010 ACR-EULAR classification criteria and

(ii) The advantage of **early initiation of DMARD treatment (‘as soon as possible’)**, which enables prevention of damage in a large proportion of patients.”

2016 update of EULAR recommendations for RA

1. Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made

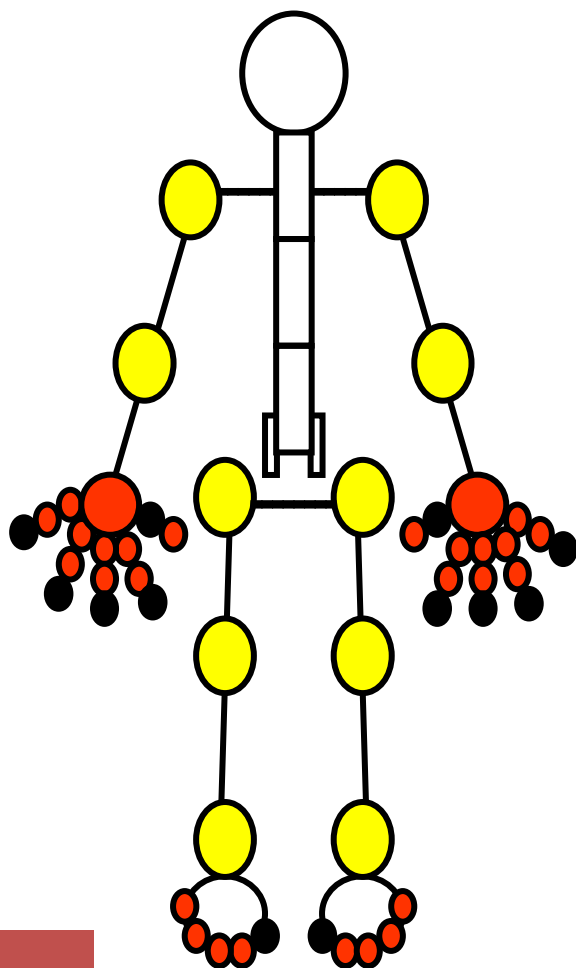
“It implies:

(i) the necessity to **establish a diagnosis as early as possible**, as has been reflected also in the 2010 ACR-EULAR classification criteria and

(ii) The advantage of early initiation of DMARD treatment (‘as soon as possible’), which enables prevention of damage in a large proportion of patients.”

Two requirements:

- (1) Patient with at least one joint with definite clinical synovitis (swelling)
- (2) Synovitis is not better explained by "another disease"



≥ 6/10

Ann Rheum Dis 2010;69:1580–1588.

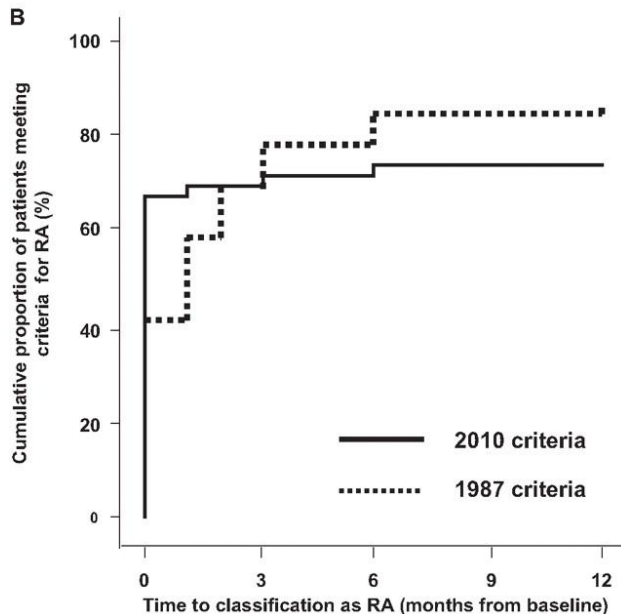
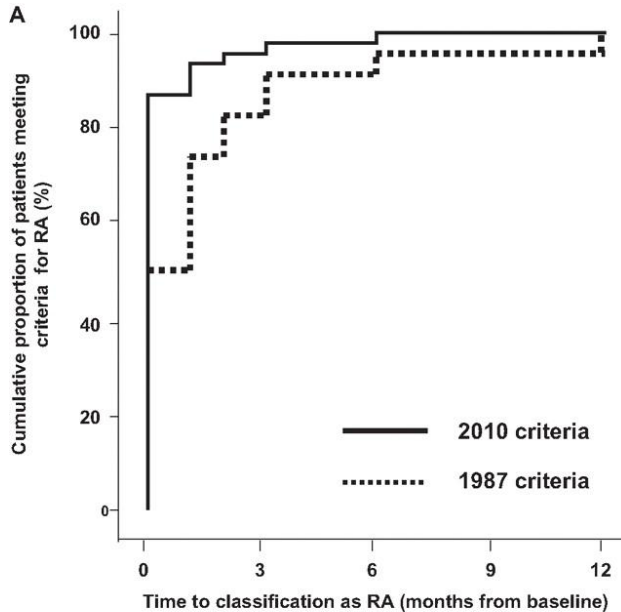
Πρώιμη Διάγνωση Νέα κριτήρια κατάταξης EULAR-ACR

	Σκορ
A. Προσβολή αρθρώσεων (ευαισθησία ή διόγκωση)	
1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις	2
4-10 μικρές αρθρώσεις	3
> 10 αρθρώσεις (≥ 1 μικρή άρθρωση)	5
B. Ορολογικός έλεγχος	
RF και anti-CCP = (-)	0
RF ή anti-CCP = (+) (< 3x ULN)	2
RF ή anti-CCP = (++) (> 3x ULN)	3
Γ. Δείκτες οξείας φλεγμονής	
ΤΚΕ και CRP = κ.φ.	0
ΤΚΕ ή CRP = ↑	1
Δ. Διάρκεια συμπτωμάτων	
< 6 εβδομάδες	0
> 6 εβδομάδες	1

Τα κριτήρια ACR/EULAR 2010 ταξινομούν περισσότερους ασθενείς με πολύ πρώιμη αρθρίτιδα (<12 εβδομάδες), επιτρέποντας την έγκαιρη «διάγνωση» της νόσου

265 ασθενείς με αρθρίτιδα <3 μήνες

Ευαισθησία και ειδικότητα



	Analyses for criteria when applied at baseline			
	DMARD use		Methotrexate use	
	2010 Criteria	1987 Criteria	2010 Criteria	1987 Criteria
Sensitivity (%)	62	38	68	42
Specificity (%)	78	93	72	88
Positive predictive value (%)	75	85	57	66
Negative predictive value (%)	66	59	81	73
Positive likelihood ratio	2.81	5.44	2.44	3.50
Negative likelihood ratio	0.49	0.67	0.44	0.65

2016 update of EULAR recommendations for RA

1. Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made

“It implies:

(i) the necessity to **establish a diagnosis as early as possible**, as has been reflected also in the 2010 ACR-EULAR classification criteria and

(ii) The advantage of **early initiation of DMARD treatment (‘as soon as possible’)**, which enables prevention of damage in a large proportion of patients.”

Τι ακριβώς σημαίνει «πρώιμη διάγνωση και θεραπεία»; Πόσο νωρίς από την έναρξη των συμπτωμάτων;

➤ Ετερογένεια στον ορισμό στις κλινικές μελέτες αναφορικά με την έναρξη των συμπτωμάτων:

✓ 12-24 μήνες : 1990s

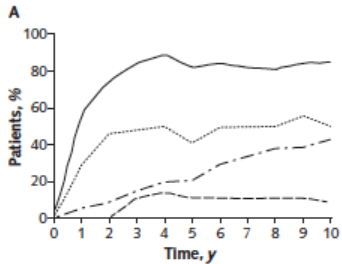
✓ 6-12 μήνες στις περισσότερες πρόσφατες μελέτες

✓ 12 εβδομάδες \Longrightarrow very early arthritis!!!

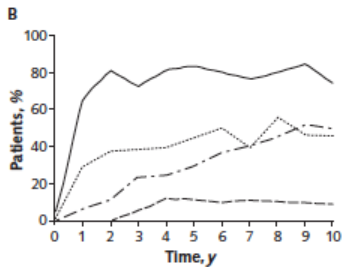
Η αξία των Κλινικών Πρώιμης Αρθρίτιδας (Leeds, Leiden, ESPOIR...)

Τα οφέλη από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας στην πρώιμη ΡΑ

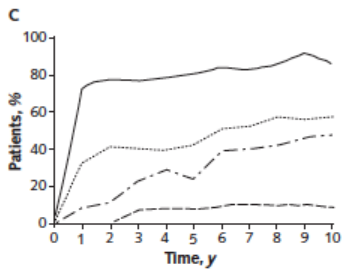
Figure 1. Patient disposition over time, by strategy.



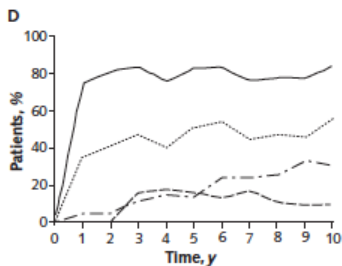
10 χρόνια της μελέτης BeST



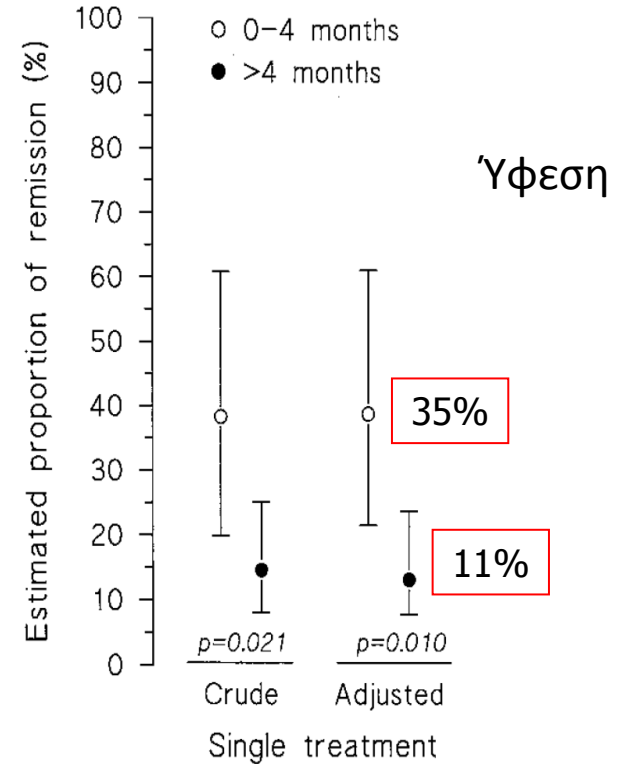
- ✓ Διάρκεια συμπτωμάτων < 2 έτη
- ✓ ~ 80% χαμηλή ενεργότητα νόσου στα 10 έτη



- ✓ Μέσο HAQ 0.57
- ✓ Περιορισμένη ακτινολογική βλάβη σε όλες τις ομάδες



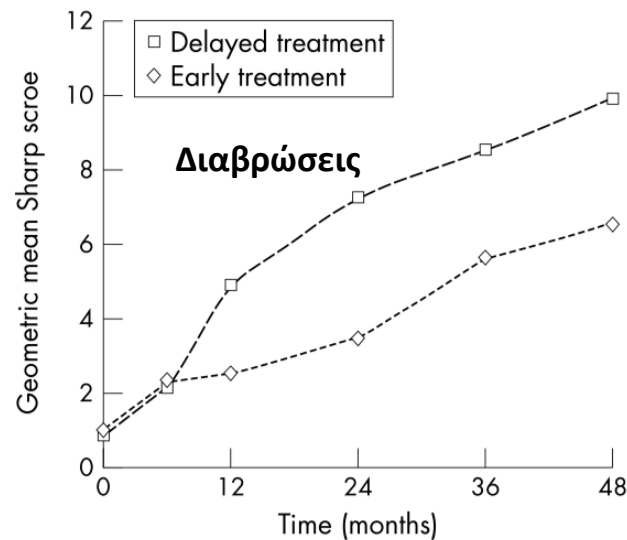
Η έγκαιρη έναρξη αγωγής με DMARDs (4 μήνες) ανεξάρτητος παράγοντας ύφεσης στα 2 έτη



Τα οφέλη από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας στην πρώιμη ΡΑ

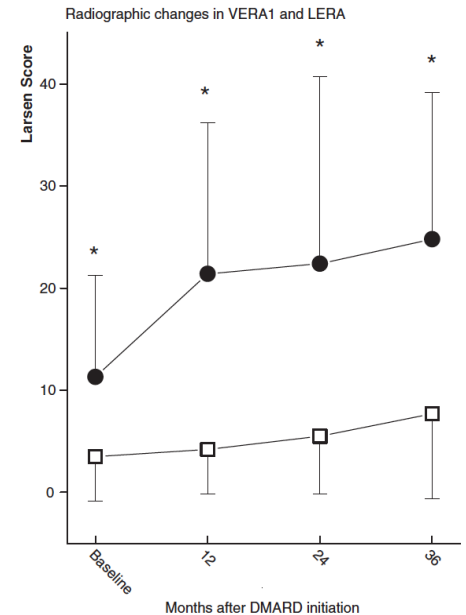
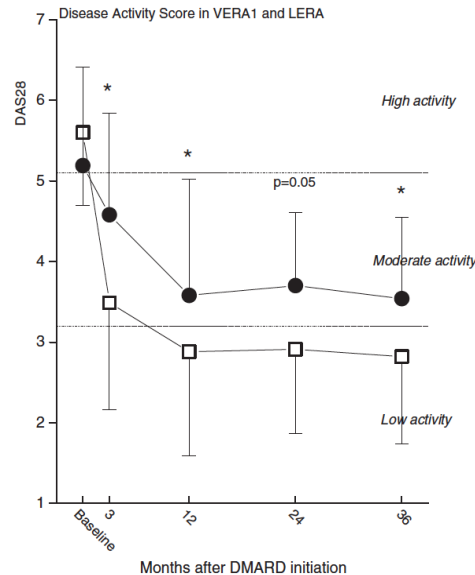
Κλινική Πρώιμης Αρθρίτιδας Leiden

- ✓ 206 ασθενείς
- **Early DMARD (n=97):** Άμεση έναρξη DMARD
- **Late DMARD (n=109):** Έναρξη μετά από 5 μήνες και αποτυχία σε NSAIDs



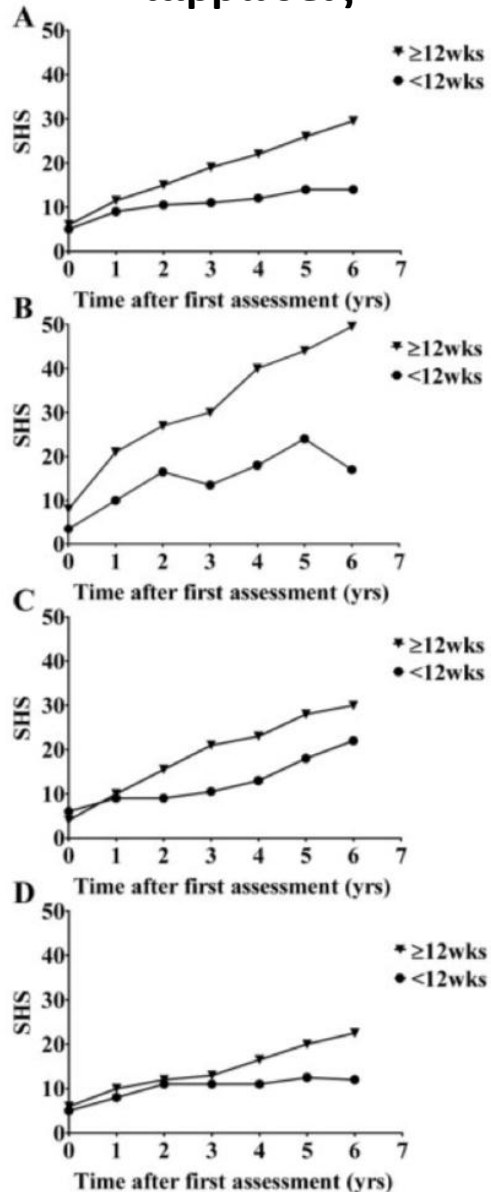
Βιέννη

- ✓ Case-Control μελέτη
- **VERA (n=20):** DMARD εντός 3 μηνών
- **LERA (n=20):** DMARD εντός 12 μηνών



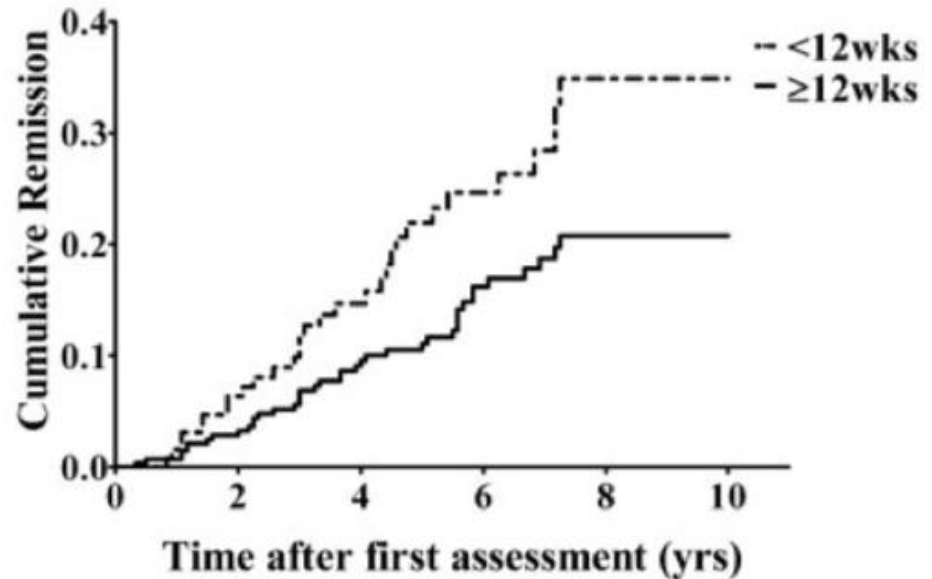
Τα οφέλη από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας στην πρώιμη ΡΑ

Διαβρώσεις



Κλινική Πρώιμης Αρθρίτιδας Leiden

- ✓ 1674 ασθενείς
- ✓ ΡΑ και ΣΠΑ είχαν τη μεγαλύτερη καθυστέρηση (18 εβδομάδες)
- ✓ ΡΑ: 69% των ασθενών εκτιμήθηκαν σε > 12 εβδομάδες



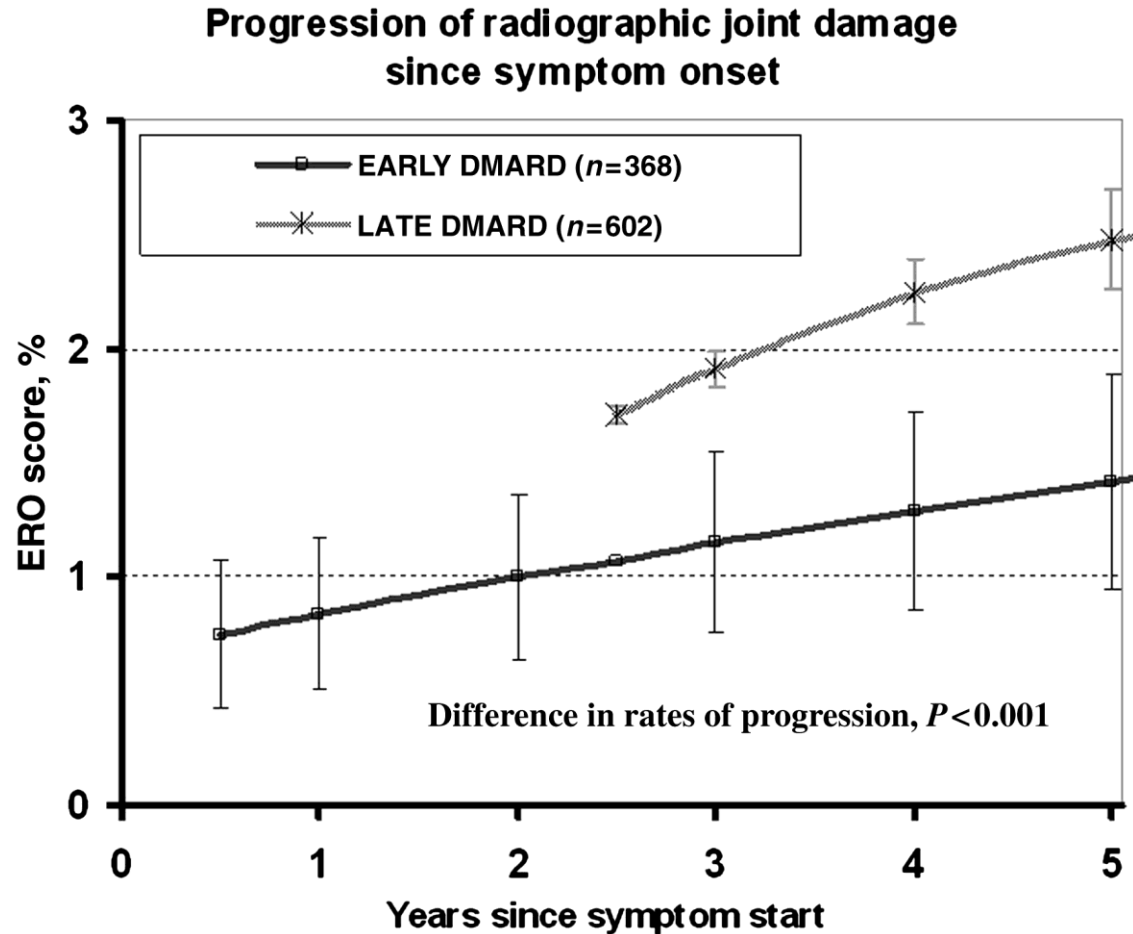
Πιθανότητα ύφεσης

Τα οφέλη από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας στην πρώιμη ΡΑ

Swiss clinical quality management in RA (SCQM-RA)

~65 % RF(+)

- **Early DMARD:** Έναρξη εντός 12 μήνων (διάμεση 6 μήνες)
- **Late DMARD:** Έναρξη μετά το 1^ο έτος (διάμεση 2.5 έτη)



Διαβρώσεις

Τα οφέλη από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας στην πρώιμη ΡΑ

ΡΑ πρόσφατης έναρξης – Κεμπέκ, Καναδάς

11333 ασθενείς - 65.4 έτη

Διάμεσο follow-up 4.6 έτη

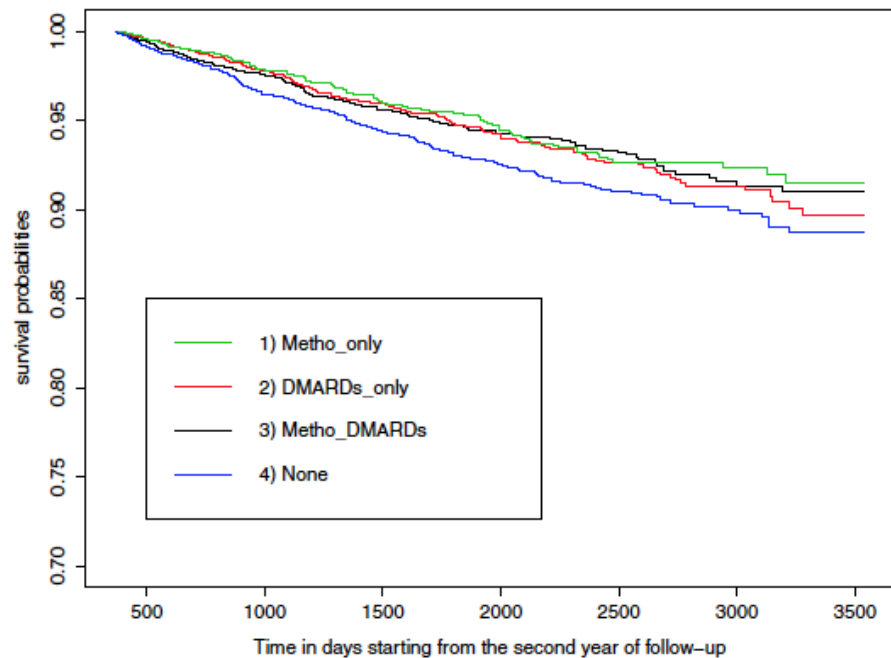
608 αρθροπλαστικές

Συσχέτιση πρώιμης χρήσης

DMARD (εντός 12 μηνών) με

ανάγκη αρθροπλαστικής

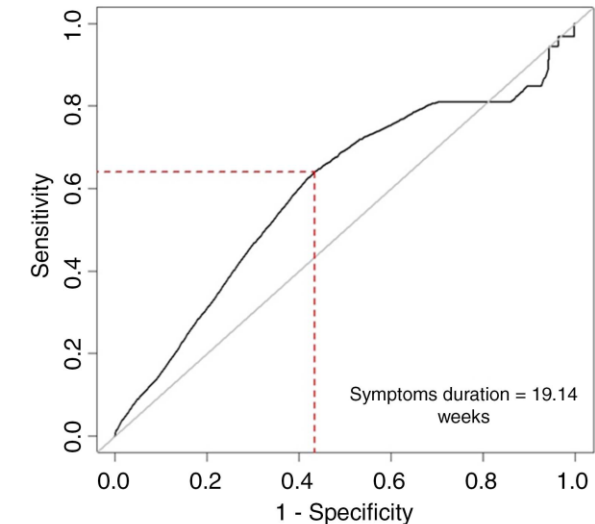
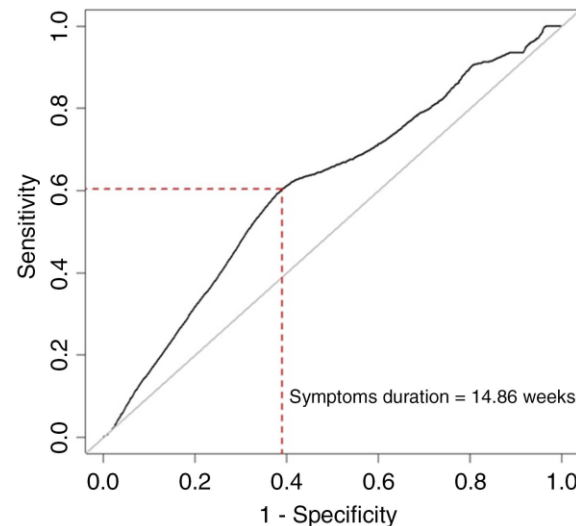
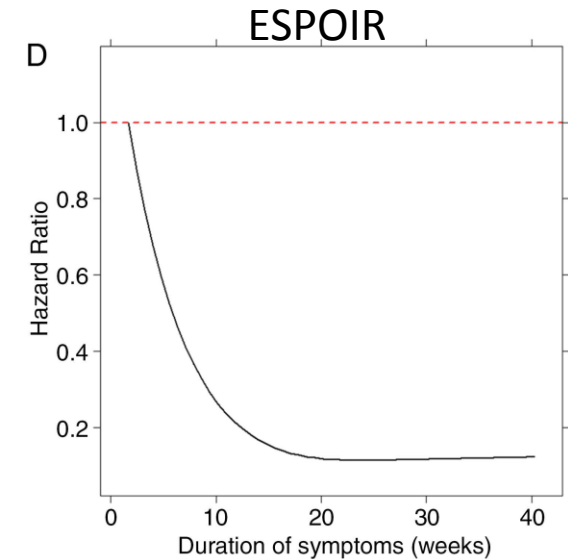
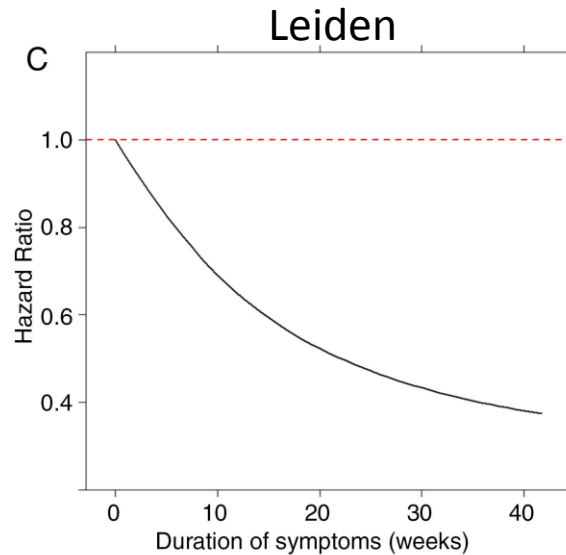
Αρθροπλαστικές



Τα οφέλη από την έγκαιρη έναρξη θεραπείας στην πρώιμη ΡΑ

Κοορτές Leiden και ESPOIR

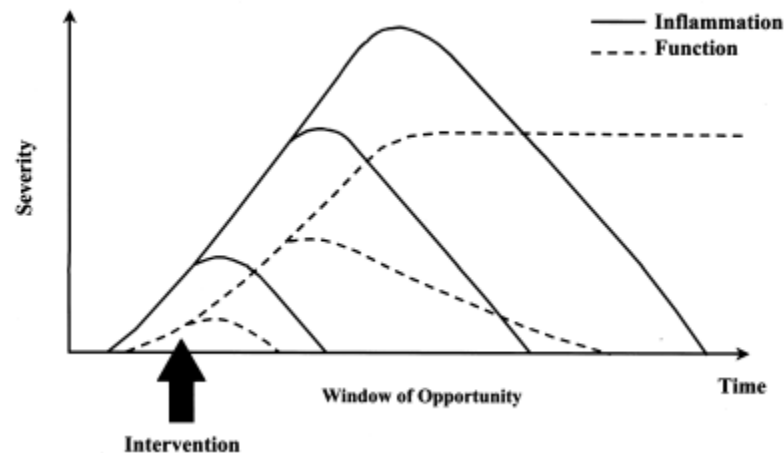
- ✓ 738 (Leiden) + 533 (ESPOIR) ασθενείς
- ✓ Συσχέτιση διάρκειας συμπτωμάτων με «εμμονή αρθρίτιδας»
- ✓ Υπάρχει παράθυρο έγκαιρης θεραπείας;
- ✓ Μετά τις 15-20 εβδομάδες, πιθανόν «το παραθυρο να κλείνει»



Πιθανότητα ύφεσης χωρίς φάρμακα (DMARD-free remission)

Το παράθυρο ευκαιρίας των πρώτων 3 μηνών

- Οι πρώτοι 3-4 μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων του ασθενούς αποτελούν παθοφυσιολογικά ξεχωριστή οντότητα στην ΡΑ.



- Παρέμβαση στη φάση αυτή:
 - ✓ Αλλαγή στη φυσική ιστορία νόσου
 - ✓ Καλύτερη κλινική και ακτινολογική απόκριση στην αγωγή
 - ✓ Αναστροφή εξέλιξης νόσου???

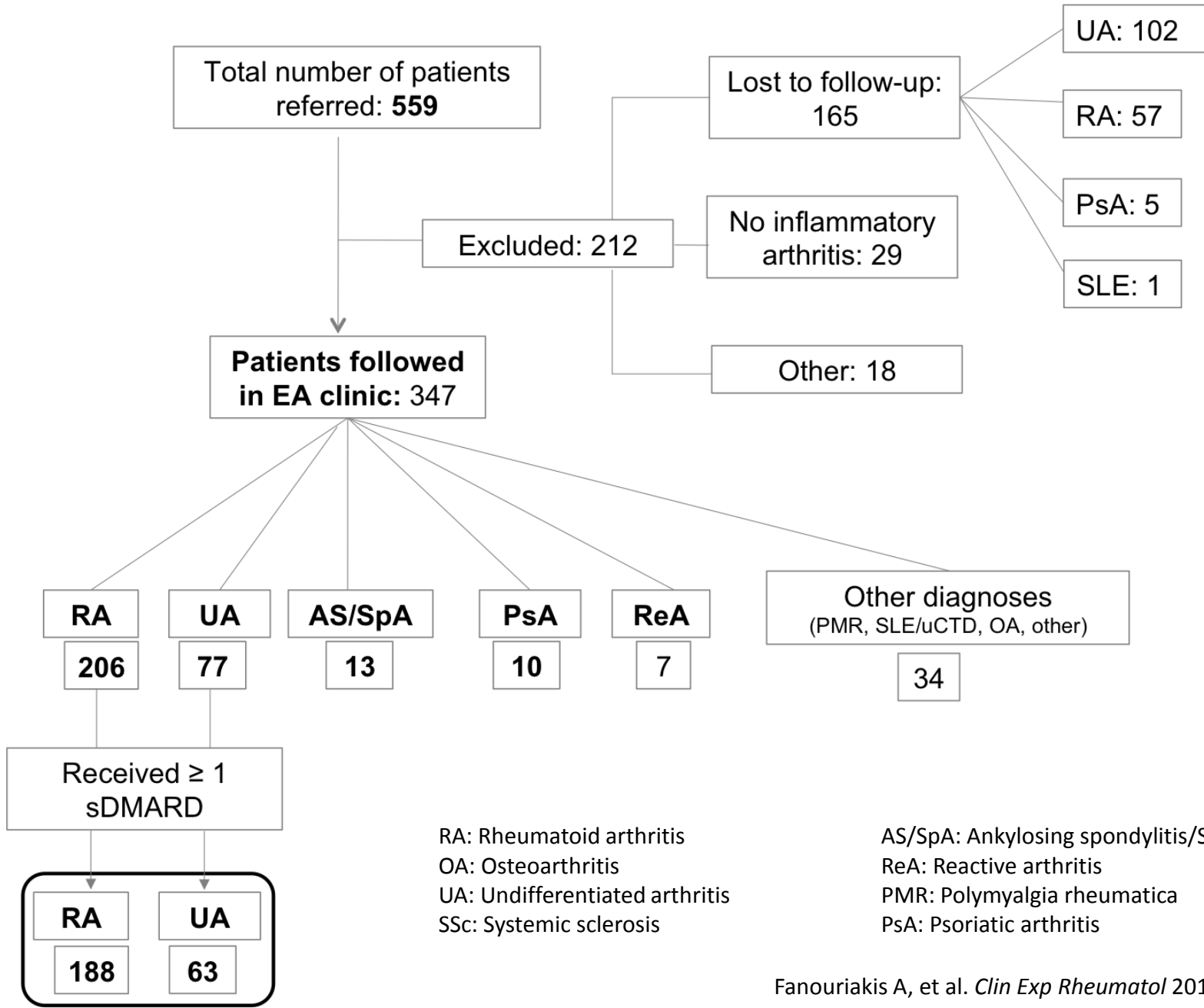
Η κοορτή Πρώιμης Αρθρίτιδας (2005-2015)

Σκοπός μελέτης – Ερευνητικά ερωτήματα

1. Ανίχνευση ασθενών με αρθρίτιδα πρόσφατης έναρξης (≤ 12 μήνες) – ΤΕΠ/ΕΙ
2. Συστηματική παρακολούθησή τους σε ειδικό ΕΙ ανά τακτά χρονικά διαστήματα
 - Καταγραφή ενεργότητας/λειτουργικότητας (DAS28/HAQ)
 - Καταγραφή θεραπευτικών αλλαγών
3. Προγνωστικοί παράγοντες (predictors) δυσμενών εκβάσεων σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ



Ροή ασθενών



Προγνωστικοί παράγοντες δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα

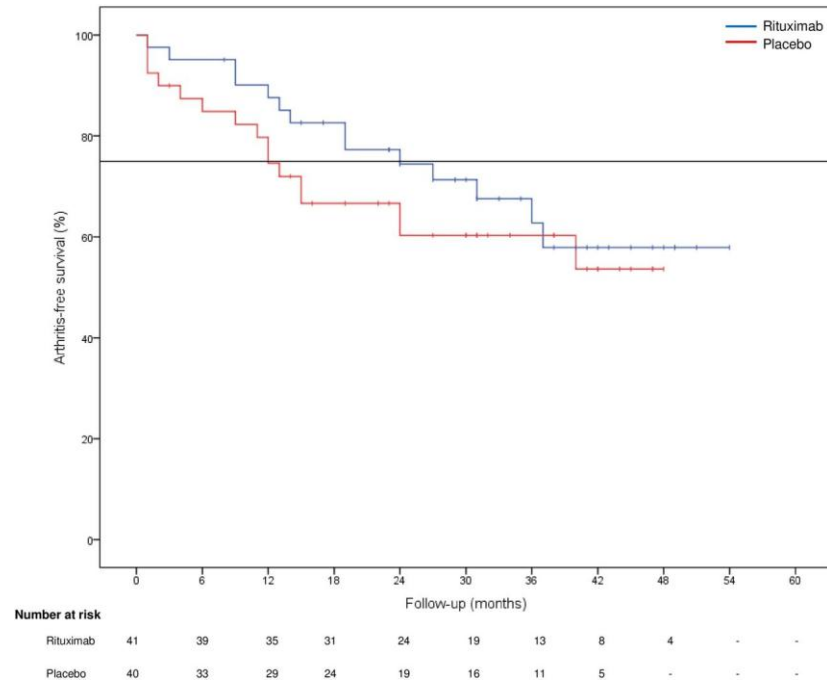
Table III. Association of parameters at baseline and early during the course of the disease with DAS28>5.1, HAQ>1 at 24 months, and subsequent initiation of a biologic agent in early rheumatoid arthritis.

Variable	DAS28 >5.1 at 2 years		HAQ >1 at 2 years		Start of biologic DMARD	
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Duration of symptoms (weeks)	1.00 (1.00-1.01)		1.06 (1.00-1.01)	1.00 (1.00-1.01)	1.00 (1.00-1.01)	1.00 (1.00-1.01)
Baseline DAS28	2.13 (1.18-3.86)		1.19 (0.82-1.72)		1.30 (0.95-1.76)	
Baseline HAQ	4.85 (1.31-17.99)	2.85 (0.69-11.76)	11.27 (3.24-39.18)	12.63 (2.67-59.78)	2.25 (1.09-4.65)	2.12 (0.77-5.80)
Baseline CRP	0.66 (0.29-1.52)		0.67 (0.37-1.21)		0.78 (0.55-1.11)	
Baseline ESR	0.99 (0.97-1.02)		0.98 (0.95-1.01)		0.98 (0.95-1.00)	0.95 (0.90-0.99)
RF (+)	3.33 (0.67-16.47)		1.21 (0.22-6.57)		2.45 (0.84-7.10)	3.71 (0.70-19.82)
Anti-CCP (+)	0.87 (0.16-4.61)		0.25 (0.03-2.08)		1.85 (0.65-5.23)	
DAS28 at 3 months	2.41 (1.23-4.74)	2.62 (1.20-5.72)	2.26 (1.33-3.82)	2.31 (1.14-4.71)	2.10 (1.41-3.13)	2.22 (1.36-3.62)
HAQ at 3 months	3.72 (1.15-11.97)		3.90 (1.45-10.49)		1.95 (1.01-3.78)	

Το HAQ στο baseline και το DAS28 στους 3 μήνες προβλέπουν «δυσμενή έκβαση» (suboptimal disease outcomes) στα 2 έτη

Από την πρώιμη RA στην προκλινική RA

- PRAIRI study
- 81 άτομα, RF και ACPA (+)
χωρίς αρθρίτιδα
- 1000 mg RTX vs. PBO, 1:1
- Μέσο follow-up 29 μήνες
- 30/81 ανέπτυξαν PA (37%)

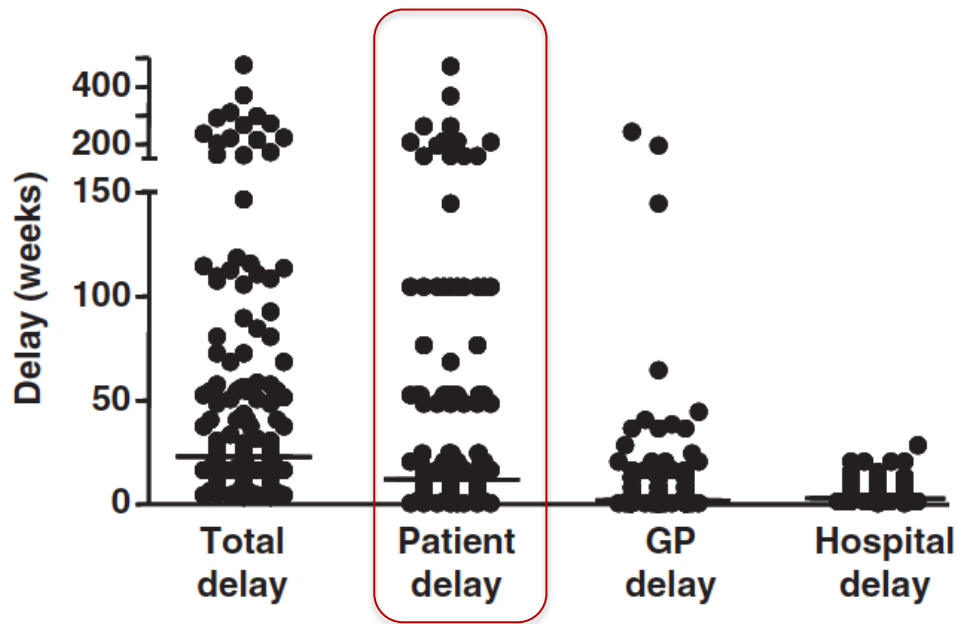


Το rituximab καθυστέρησε την εμφάνιση PA κατά 12 μήνες, ωστόσο στο σύνολο της παρακολούθησης, παρόμοιος αριθμός συμμετεχόντων εμφάνισε PA (40% vs. 34%)

Ποικίλοι λόγοι καθυστερημένης έναρξης θεραπείας

- **Η καθυστέρηση του ασθενούς (patient delay) ή «*I just thought it was normal aches and pains*»**
 - Πόσο καιρό από το πρώτο σύμπτωμα μέχρι την επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας;
- **Η καθυστέρηση του επαγγελματία υγείας (primary care practitioner, συνήθως GP)**
 - Πόσο καιρό από την πρώτη εκτίμηση μέχρι την υποψία και παραπομπή;
- **Η καθυστέρηση του “συστήματος υγείας”**
 - Πόσο καιρό από τη στιγμή της παραπομπής μέχρι τη ρευματολογική εκτίμηση;

«I just thought it was normal aches and pains»



No.	Quotation (patient number)
29	I never seen arthritis in my family. No one had it. (Pt 3)
30	It's a buda [old man] disease. (Pt 2)
31	I used to think, gosh I am not old to have problems. (Pt 4)
32	I used to think it's an old person's disease. (Pt 6)
33	I had never heard of this disease [arthritis] in my life. (Pt 7)
34	You see when you have chest pain you automatically think either indigestion or heart and you go quickly to the GPs. People have fear of heart attacks or cancer. With the joints you tend to put explanation. If they ache you automatically think that you are either tired or done too much. (Pt 3)
35	Our Asian people will not accept that something could be wrong. They take this [joint symptoms] as a trivial thing. (Pt 9)

BSR – National clinical audit for rheumatoid and early inflammatory arthritis – 2016 annual report

6354 ασθενείς – 97% των trusts

- **NICE quality standard 1:** “Patients presenting to primary care with new persistent (>3-4 weeks) synovitis are referred to rheumatology within three working days»
 - ✓ Μόνο **17 %** των ασθενών (εθνικό επίπεδο) παραπέμφθηκαν τόσο έγκαιρα (11-40%)
 - ✓ Διάμεση καθυστέρηση: **34 ημέρες**
 - ✓ **25%** των ασθενών περίμεναν > 3 μήνες
- **NICE quality standard 2:** Patients should be examined by rheumatologist within 3 weeks of referral
 - ✓ Επιπλέον καθυστέρηση μεταξύ παραπομπής και εκτίμησης
 - ✓ **Περισσότεροι ρευματολόγοι/πληθυσμό OR 1.3**
 - ✓ Κλινικές πρώιμης αρθρίτιδας OR 1.6 για εκτίμηση εντός 3 εβδομάδων

BSR – National clinical audit for rheumatoid and early inflammatory arthritis – 2016 annual report

6354 ασθενείς – 97% των trusts

- **NICE quality standard 1:** “Patients presenting to primary care with new persistent (>3-4 weeks) synovitis are referred to rheumatology within three working days»
 - ✓ Μόνο **17 %** των ασθενών (εθνικό επίπεδο) παραπέμφθηκαν τόσο έγκαιρα (11-40%)
 - ✓ Διάμεση καθυστέρηση: **34 ημέρες**
 - ✓ **25%** των ασθενών περίμεναν > 3 μήνες
- **NICE quality standard 2:** Patients should be examined by rheumatologist within 3 weeks of referral
 - ✓ Επιπλέον καθυστέρηση μεταξύ παραπομπής και εκτίμησης
 - ✓ **Περισσότεροι ρευματολόγοι/πληθυσμό OR 1.3**
 - ✓ **Κλινικές πρώιμης αρθρίτιδας OR 1.6** για εκτίμηση εντός 3 εβδομάδων

Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe

Karim Raza,^{1,2,3} Rebecca Stack,^{1,2} Kanta Kumar,^{1,2} Andrew Filer,^{1,2,3}
 Jacqueline Detert,⁴ Hans Bastian,⁴ Gerd R Burmester,⁴ Prodomos Sidiropoulos,⁵
 Eleni Kteniadaki,⁵ Argyro Repa,⁵ Tore Saxne,⁶ Carl Turesson,⁶ Herman Mann,⁷
 Jiri Vencovsky,⁷ Anca Catrina,⁸ Aikaterini Chatzidionysiou,⁸ Aase Hensvold,⁸
 Solbritt Rantapää-Dahlqvist,⁹ Alexa Binder,¹⁰ Klaus Machold,¹⁰ Brygida Kwiakowska,¹¹
 Adrian Ciurea,¹² Giorgio Tamborini,¹² Diego Kyburz,¹² Christopher D Buckley^{1,2,3}

Ευρωπαϊκά δεδομένα 10 χωρών σχετικά με τις αιτίες

καθυστέρησης μέχρι τη ρευματολογική εκτίμηση

- ✓ 10 κέντρα – 482 ασθενείς συνολικά
- ✓ Διάμεσος χρόνος μέχρι τη ρευματολογική εκτίμηση: **24 εβδομάδες**
- ✓ Ασθενείς που εκτιμήθηκαν εντός 12 εβδομάδων: 8-42%

	Berlin	Birmingham	Heraklion	Lund	Prague	Stockholm	Umeå	Vienna	Warsaw	Zurich
Total number of patients	50	50	42	48	50	55	50	38	50	49
Age (years) median (IQR)	44 (35–59)	55 (44–69)	53 (43–62)	58 (45–68)	56 (40–60)	59 (44–68)	55 (42–67)	56 (47–66)	55 (47–62)	53 (36–62)
Gender (female), n (%)	35 (70)	33 (66)	36 (86)	35 (73)	35 (70)	39 (71)	36 (72)	29 (76)	41 (82)	37 (76)
Initial HCP, n (%)										
General practitioner	26 (52)	49 (98)	2 (5)	46 (96)	35 (70)	49 (89)	47 (94)	25 (66)	36 (72)	46 (94)
Rheumatologist	2 (4)	0	12 (29)	0	4 (8)	0	0	1 (3)	7 (14)	0
Internist	2 (4)	0	9 (21)	0	1 (2)	3 (5)	0	1 (3)	3 (6)	1 (2)
Company health service	0	0	0	0	0	1 (2)	3 (6)	0	0	0
Orthopaedic surgeon	13 (26)	0	19 (45)	0	9 (18)	1 (2)	0	8 (21)	2 (4)	1 (2)
Emergency department	5 (10)	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0
Neurologist	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0
Not recorded/other	2 (4)	0	0	2 (4)	1 (2)	1 (2)	0	2 (5)	1 (2)	1 (2)
Level of delay (weeks) median (IQR)										
Delay 1	2 (1–8)	12 (3–64)*	22 (8–72)	8 (4–8)	8 (2–12)	4 (2–8)	8 (2–17)	2 (1–10)	4 (1–8)	8 (4–13)
Delay 2 [†]	2 (1–4)	1 (<1–1)*	12 (6–63)	2 (1–2)	<1 (<1–2)	1 (<1–2)	1 (<1–2)	<1 (<1–1)*	2 (1–8)	1 (1–2)
Delay 3 [‡]	10 (3–23)	2 (1–5)*	3 (<1–4)	8 (4–12)	10 (3–52)	2 (1–8)	8 (2–20)	8 (2–26)	12 (2–48)	8 (4–15)
Delay 4	11 (4–14)	4 (2–6)	4 (<1–8)	3 (2–4)	4 (2–8)	3 (2–4)	4 (2–5)	1 (1–2)	4 (1–8)	2 (1–3)
Total delay (weeks) median (IQR) [§]	27 (19–43)	21 (13–63) [¶]	38 (16–192)	22 (15–32)	25 (12–77)	16 (9–27)	25 (14–53)	16 (7–65)*	35 (14–74)	20 (13–36)
Patients seen ≤12 weeks after symptom onset, n (%) [§]	5 (10)	9 (19)	6 (14)	4 (8)	14 (28)	23 (42)	7 (14)	14 (38)	11 (22)	11 (22)

Αντί συμπερασμάτων

Have you got... The **S** factor?



Stiffness

Early morning joint stiffness lasting over 30 minutes

Swelling

Persistent swelling of one joint or more, especially hand joints

Squeezing

Squeezing the joints is painful in inflammatory arthritis



Endorsed by
BSR
The British Society for Rheumatology

nras
National Rheumatoid
Arthritis Society

This could be inflammatory arthritis

See your doctor now!

Delay can cause long term disability

For more information, see www.nras.org.uk