



ΕΠΕΜΥ - ΙΒΡΕ

**Πανελλήνιο Διειταρικό Επιστημονικό Συμπόσιο
Καρδιολογίας - Ρευματολογίας 2013**

**Επικαιροποίηση των κατευθύνσεων
αντιμετώπισης της ΡΑ
ΕULAR 2013**



Δήμος Κ Πατρίκος
Ρευματολόγος
Δντης Ρευμ/κης 401 ΓΣΝΑ
Καλαμπάκα 18-10-13

Disclosures - Conflict of interest

Για την παρουσίαση: Καμιά

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:

Amgen-ΓSK, Roche, UCB, MSD, Pfizer, Menarini, Novartis, Angelini, Abbott, Abvie. Bristol, ΕΡΕΜΥ

Ανακινωμένα !!
Αντιγραμμένα !!
Αδημοσίευτα !!
Ανεπίσημα !!



Annual
European
Congress
of
Rheumatology



How to Treat / Manage (HOT) - Hall 7



HOT Session 10 - Update of EULAR Rheumatoid Arthritis Management recommendations

Chair Dougados Maxime (France)

Chair Kouloumas Marios (Cyprus)

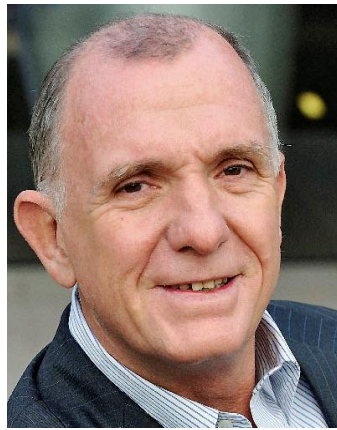
Landewé Robert B.M. (Netherlands) EULAR RA Management Recommendations 2010: How have they performed?

Gaujoux Viala Cécile (France) Systematic Literature Review: Conventional DMARDs

Nam Jackie (United Kingdom) Systematic Literature review: Biological DMARDs

Ramiro Sofia (Portugal) Systematic Literature Review: Safety Aspects

Smolen Josef S. (Austria) EULAR RA Management Recommendations 2013: What is New?



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

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,³ Ferdinand C Breedveld,⁴ Maxime Dougados,⁵ Paul Emery,⁶ Cecile Gaujoux-Viala,^{5,7} Simone Gorter,³ Rachel Knevel,⁴ Jackie Nam,⁶ Monika Schoels,² Daniel Aletaha,¹ Maya Buch,⁶ Laure Gossec,⁵ Tom Huizinga,⁴ Johannes W J W Bijlsma,⁸ Gerd Burmester,⁹ Bernard Combe,¹⁰ Maurizio Cutolo,¹¹ Cem Gabay,¹² Juan Gomez-Reino,¹³ Marios Kouloumas,¹⁴ Tore K Kvien,¹⁵ Emilio Martin-Mola,¹⁶ Iain McInnes,¹⁷ Karel Pavelka,¹⁸ Piet van Riel,¹⁹ Marieke Scholte,¹⁴ David L Scott,²⁰ Tuulikki Sokka,²¹ Guido Valesini,²² Ronald van Vollenhoven,²³ Kevin L Winthrop,²⁴ John Wong,²⁵ Angela Zink,²⁶ Désirée van der Heijde⁴



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

Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al.

Ann Rheum Dis 2010 69: 964-975 originally published online May 5, 2010

doi: 10.1136/ard.2009.126532

Ομάδα και προσέγγιση

- **Νέα ομάδα αποτελούμενη από κάποια μέλη της προηγούμενης και νέους experts**
 - Επιτροπή καθοδήγησης, αύξηση ομάδας μελέτης (n=33)
 - 1 λοιμωξιολόγος, 1 οικονομολόγος υγείας, 3 εκπρόσωποι ασθενών, 3 μέλη
- **3 Συστηματικές Ανασκοπήσεις Βιβλιογραφίας (SLRs) (επίπεδο απόδειξης)**
 - Συνθετικά DMARDs (+ Tofacitinib & κορτικοειδή)
 - Βιολογικά DMARDs και Biosimilars
 - Δεδομένα ασφάλειας
- **Τελική συνάντηση 9/4/13 - 4 ομάδες**
 - Συνθετικά DMARDs + Tofacitinib
 - Κορτικοειδή
 - Βιολογικά DMARDs
 - Ασφάλεια
- **Ολοκλήρωση τελικής διατύπωσης και επίσημης ψηφοφορίας**
 - Η ισχύς της σύστασης (=επίπεδο συμφωνίας) ψηφίστηκε ηλεκτρονικά (0-10)
- **⇒ 3 βασικές αρχές**

Δύο τύποι RCTs

- **Κατευθυνόμενες από τη Φαρμακοβιομηχανία**
 - Τυπική απόδειξη αποτελεσματικότητας
 - Μικρής διάρκειας, άσχετες (irrelevant), βαρετές (boring)
 - Πολύ ισχυρή εσωτερική αξιοπιστία (Extremely robust internal validity)
- **Ακαδημαϊκής ή ερευνητικής προέλευσης**
 - Έλεγχος μιας ή περισσότερων στρατηγικών
 - Πολύπλοκες, βασισμένες σε κλινικές ερωτήσεις και ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες
 - ΑΛΛΑ μπορεί να υπάρχει πρόβλημα στην εσωτερική αξιοπιστία
 - Έτσι...πάντα ανοιχτές για επιστημονική αμφισβήτηση

Η μελέτη SWEFOT

“Τι πρέπει να κάνω αν μια επαρκής δόση MTX ΔΕΝ πετυχαίνει $DAS_{28} < 3,2$: Τριπλός συνδυασμός MTX + IFX ή **infliximab?**”

- Στη φάση της καταγραφής ικανοποιητική ανταπόκριση
- Σχεδιασμός ανωτερότητας
- MTX + IFX είναι καλύτερο από το **IFX** μόνο
- Σκέλετο
- Σκελετός
- Ανοιχτός
- Χωρίς σκόνη, αλλά με επιτρεπόμενη την αλλαγή της δόσης στο Σκέλος 1
- Αυστηρή ανάλυση ITT

Η προσθήκη IFX είχε σαν αποτέλεσμα την σημαντικά καλύτερη απάντηση τον 9^ο αλλά όχι τους 15^ο και 21^ο μήνα, και ήταν **ακτινολογικά καλύτερη** όταν συγκρίθηκε με την προσθήκη ΣΣΖ+ΥΕΧΛ (συνδυασμός)

Η μελέτη TEAR

«Πώς πρέπει να θεραπεύονται οι ασθενείς με RA, με τη στρατηγική του προστιθέμενου ή με άμεση συνδυαστική θεραπεία»

- Σχεδιασμός ανωτερότητας, μηδ. άμεσου συνδυασμού

- Σκέλος 1: MTX

- Σκέλος 2

- 48-102 εβδομάδες: Καμιά διαφορά στο μέσο DAS₂₈-ESR στις 2 ομάδες και στις 2 στρατηγικές.
- 102 εβδομάδες: η στρατηγική άμεσων συνδυασμών MTX + ETAN στατιστικά σημαντική καλύτερη εξέλιξη
- MTX + ETAN από την τριπλή πο.

- Αναμνηστική παρατηρήθηκε

$$DAS_{28} > 3,2 \text{ (κλιμακωτή)}$$

$$Z + YEX\Lambda \text{ αν } DAS_{28} > 3,2$$

Η μελέτη tREACH

“ Πώς πρέπει να θεραπεύονται οι ασθενείς με αρθρίτιδα?”

- Σχεδιασμός ανωτερότητας: συνδυασμός DMARDs vs μονοθεραπεία MTX

- Σκέλος 1:

- Σκέλος 2:

- Σε πρώτη PA η εξ αρχής θεραπεία με 3 DMARDs είναι καλύτερη της μονοθεραπείας με MTX.

- Μετά 3 μήνες 50% λιγότεροι βιολογικοί παράγοντες συνταγογραφήθηκαν στις ομάδες GC vs GC

- Αν 3 μήνες 5. Εμφάνιση εμμένουσας αρθρίτιδας (?) AUC HAQ, AUC DAS



Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs

Josef S Smolen,^{1,2} Désirée van der Heijde,³ Klaus P Machold,¹ Daniel Aletaha,¹ Robert Landewé⁴

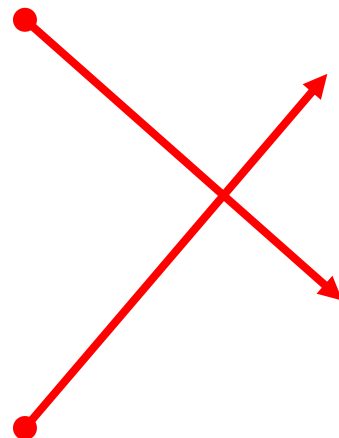
**Μεθοτρεξάτη
Λεφλουνομίδη
Σουλφασαλαζίνη
Κυκλοσπορίνη**

**Tofacitinib
και νεότερα po**

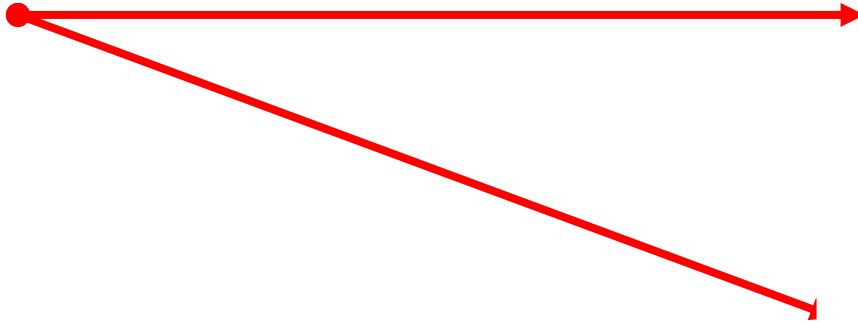
Γενικές θεωρήσεις

- Η δημιουργία κατευθύνσεων είναι μια διαδικασία που πρέπει να εμπλέκει όλους τους πυλώνες της βασισμένης σε αποδείξεις Ιατρικής όχι μόνο τους «επιστημονικούς»
- Even the “science by RCTs” is subject to interpretation
- «Μη σημαντικό» δεν είναι το ίδιο με το « Μη κατώτερο» ή «ισοδύναμο»: Δεν πρέπει να υπέρ - ερμηνεύουμε τις μελέτες
- Οι RCTs και η λοιπή έρευνα γίνεται από « ανθρώπινα όντα» και όχι από κομπιούτερς
- Καμιά μελέτη δεν είναι απόλυτα αλάνθαστη
- “ Our hand was forced by circumstances” είναι το αίσθημα με το οποίο είναι πολύ οικείοι οι περισσότεροι ερευνητές

Βασικές αρχές



Συστάσεις 1-5/6



Συστάσεις 1-5/6

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2010

1.	Η θεραπεία με συνθετικά DMARDs πρέπει να ξεκινά άμεσα με τη διάγνωση της PA
2.	Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής δραστηριότητας νόσο, όσο το δυνατό ταχύτερα σε κάθε ασθενή, ενώ κατά τη διάρκεια της περιόδου μη επίτευξης του στόχου πρέπει να γίνεται προσαρμογή της θεραπείας

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2013

1.	Η θεραπεία με DMARDs πρέπει να ξεκινά άμεσα με τη διάγνωση της PA
2.	Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής δραστηριότητας νόσο, σε κάθε ασθενή
3.	Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνή στην ενεργό νόσο (κάθε 1-3 μήνες) αν δεν υπάρχει βελτίωση το πολύ σε 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής ή ο στόχος δεν έχει επιτευχθεί στους 6 μήνες η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί

Συστάσεις 1-5/6

Οι συστάσεις του 2010 δεν ανέφεραν ότι η χρήση συνδυασμού DMARDs ήταν λάθος, αλλά μόνο ότι δεν ήταν απαραίτητη.

Η ομάδα του 2013 επαναλαμβάνει τη βασισμένη σε αποδείξεις άποψη ότι η μονοθεραπεία με τα συμβατικά συνθετικά DMARDs είναι αποτελεσματική αλλά με βάση τα δεδομένα από κάποιες νεότερες μελέτες συνδυασμού DMARDs αναμφίβολα υποστηρίζει το συνδυασμό των σ.σ. DMARDs επίσης ως πρώτη επιλογή χωρίς να δίνεται κατεύθυνση προτίμησης συνδυασμού

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2013

- | | |
|----|--|
| 1. | Η θεραπεία με DMARDs πρέπει να ξεκινά άμεσα με τη διάγνωση της RA |
| 2. | Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής δραστηριότητας νόσο, σε κάθε ασθενή |
| 3. | Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνή στην ενεργό νόσο (κάθε 1-3 μήνες) αν δεν υπάρχει βελτίωση το πολύ σε 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής ή ο στόχος δεν έχει επιτευχθεί στους 6 μήνες η θεραπεία πρέπει να προσαρμόσσει |
| 4. | Η MTX πρέπει να είναι μέρος της πρώτης επιλογής της θεραπευτικής στρατηγικής σε ασθενείς με ενεργό RA |
| 5. | Στην περίπτωση αντένδειξης MTX (ή πρώιμης μη ανοχής) Σουλφασαλαζίνη, ή Λεφλουνομίδη πρέπει να εξετάζονται ως μέρος της (1ης) θεραπευτικής στρατηγικής |

Συστάσεις 1-5/6

	LoE	GoR	SoR	%	Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2013	
1.	1a	A	9,8 ±0,5	97	1.	Η θεραπεία με DMARDs πρέπει να ξεκινά άμεσα με τη διάγνωση της PA
2.	1a	A	9,8 ±0,7	100	2.	Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής δραστηριότητας νόσο, σε κάθε ασθενή
3.	2b	B	9,6 ±1,0	100	3.	Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνή στην ενεργό νόσο (κάθε 1-3 μήνες) αν δεν υπάρχει βελτίωση το πολύ σε 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής ή ο στόχος δεν έχει επιτευχθεί στους 6 μήνες η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί
4.	1a	A	9,8 ±0,9	100	4.	Η MTX πρέπει να είναι μέρος της πρώτης επιλογής της θεραπευτικής στρατηγικής σε ασθενείς με ενεργό PA
5.	1a	A	9,0 ±1,7	97	5.	Στην περίπτωση αντένδειξης MTX (ή πρώιμης μη ανοχής) Σουλφασαλαζίνη, ή Λεφλουνομίδα πρέπει να εξετάζονται ως μέρος της (πρώτης) θεραπευτικής στρατηγικής
6.	1a	A	9,8 ±0,6	100	6.	Στους παρθένους ασθενείς ανεξάρτητα από την προσθήκη κορτικοειδών, πρέπει να συστήνονται συμβατικά συνθετικά DMARDs σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό

Συστάσεις 6/7-10

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη
διαχείριση της PA – 2010

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη
διαχείριση της PA - 2013

Δόθηκε προτίμηση στις χαμηλές
σε σχέση με τις μέσες και
υψηλές δόσεις κορτικοειδών
(**$\leq 10\text{mg}/24\text{ωρο}$**) και
διάρκεια περισσότερο ξεκάθαρα
περιορισμένη

Συστάσεις 6/7-10

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2010

6. Τα κορτικοειδή μπορεί να είναι χρήσιμα σαν αρχική βασικής δόσης θεραπεία σε συνδυασμό με τα σ.σ.

Η σειρά άλλαξε λόγω αξίωσης ότι η στρατηγική του πρώτου DMARD θα οδηγήσει σε σημαντική μείωση της ενεργότητας της νόσου και έτσι θα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο κακής εξέλιξης σε μια προσέγγιση θεραπείας με στόχο

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2013

7. Χαμηλές δόσεις κορτικοειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος της αρχικής θεραπευτικής στρατηγικής σε συνδυασμό με 1 ή περισσότερα DMARDs μέχρι 6 μήνες αλλά πρέπει να μειώνονται όσο το δυνατό γρηγορότερα το επιτρέπει η κλινική εικόνα

Συστάσεις 6/7-10

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2010

6. Τα κορτικοειδή μπορεί να είναι χρήσιμα σαν αρχική

7. ⇒ Η εμπειρία με το abatacept και το tocilizumab (καθώς επίσης και το rituximab) στο μεταξύ ανέρχεται στα 6 χρόνια και υπάρχουν τα πρώτα δεδομένα από registries

⇒ Δεν προωθείται κάποιος παράγοντας σαν πρώτος.

⇒ Τα βιοομοειδή όταν γίνουν αποδεκτά πρέπει να χρησιμοποιούνται εξίσου

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2013

7. Χαμηλές δόσεις κορτικοειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος της αρχικής θεραπευτικής στρατηγικής σε συνδυασμό με 1 ή περισσότερα DMARDs μέχρι 6 μήνες αλλά πρέπει να μειώνονται όσο το δυνατό γρηγορότερα το επιτρέπει η κλινική εικόνα

8. Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτευχθεί με τη στρατηγική του πρώτου σ.σ DMARD, τη απουσία κακών προγνωστικών παραγόντων πρέπει να εξετάζεται η αλλαγή σε άλλη στρατηγική με σ.σ. DMARD. Αν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη βιολογικού DMARD

Συστάσεις 6/7-10

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2010

6.	Η προτίμηση είναι να συνδυάζονται όλοι οι βιολογικοί με MTX (σ.σ. DMARDs) . Αν πρέπει να γίνει μονοθεραπεία το tocilizumab πρέπει να είναι ο προτιμώμενος βιολογικός	
7.		τη
8.		ρων κοί ή σε
8.	Σε ασθενείς που απαντούν ανεπαρκώς στην MTX και/ή σε άλλα σ.σ. DMARDs πρέπει να ξεκινά βιολογικό DMARD. Η τρέχουσα πρακτική είναι η χορήγηση αναστολέα TnF που πρέπει να συνδυάζεται με MTX	

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2013

7.	Χαμηλές δόσεις κορτικοειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος της αρχικής θεραπευτικής στρατηγικής σε συνδυασμό με 1 ή περισσότερα DMARDs μέχρι 6 μήνες αλλά πρέπει να μειώνονται όσο το δυνατό γρηγορότερα το επιτρέπει η κλινική εικόνα
8.	Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτευχθεί με τη στρατηγική του πρώτου σ.σ DMARD, τη απουσία κακών προγνωστικών παραγόντων πρέπει να εξετάζεται η αλλαγή σε άλλη στρατηγική με σ.σ. DMARD. Αν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη βιολογικού DMARD
9.	Σε ασθενείς που απαντούν ανεπαρκώς στην MTX και/ή σε άλλα σ.σ. DMARDs με ή χωρίς κορτικοειδή πρέπει να ξεκινά βιολογικό DMARD (Αναστολείς TnF, abatacept ή Tocilizumab και υπό συνθήκες rituximab) με MTX

Συστάσεις 6/7-10

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2010

6.	Τα κορτικοειδή μπορεί να είναι χρήσιμα σαν αρχική βραχείας διάρκειας θεραπεία σε συνδυασμό με τα σ.σ. DMARDs
7.	Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτυγχάνεται με την πρώτη στρατηγική DMARDs πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη βιολογικού DMARD στην περίπτωση παρουσίας ιδιαίτερων κακών προγνωστικών παραγόντων. Αν δεν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες πρέπει να εξετάζεται η αλλαγή σε άλλο DMARD
8.	Σε ασθενείς που απαντούν ανεπαρκώς στην MTX και/ή σε άλλα σ.σ. DMARDs πρέπει να ξεκινά βιολογικό DMARD. <i>Η τρέχουσα πρακτική είναι η χορήγηση αναστολέα TnF που πρέπει να συνδυάζεται με MTX</i>
9.	Ασθενείς με RA που απέτυχαν στον πρώτο αναστολέα TnF πρέπει να πάρουν άλλο αντι TnF ή abatacept, ή rituximab, ή tocilizumab

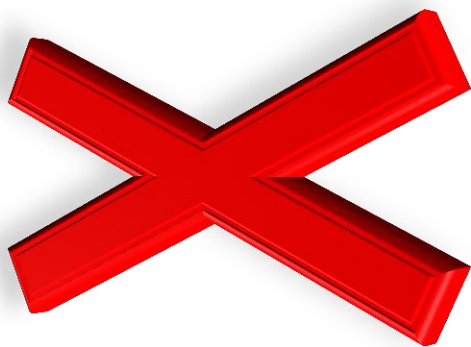
Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2013

- ⇒ Οι αντι TNF αναφέρονται σαφώς πάλι αφού η αποτελεσματικότητά της διαδοχικής χρήσης τους είναι αποδεδειγμένη.
- ⇒ Αυτό δεν είναι αποδεδειγμένο για άλλους βιολογικούς που στοχεύουν το ίδιο μόριο (πχ αναστολείς IL6).
- ⇒ Το βιοομοειδές Infliximab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την αποτυχία του Infliximab
10. Ασθενείς που απέτυχαν στο 1^ο β DMARD πρέπει να θεραπεύονται με άλλο β DMARD. Ασθενείς που απέτυχαν στον 1^ο αντι TNF μπορούν να πάρουν άλλο αντι TnF ή abatacept, rituximab, tocilizumab

Συστάσεις 6/7-10

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2010

- | | |
|----|--|
| 6. | Τα κορτικοειδή μπορεί να είναι χρήσιμα σαν αρχική βραχείας διάρκειας θεραπεία σε συνδυασμό με τα σ.σ. DMARDs |
| 7. | Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτυγχάνεται με την πρώτη στρατηγική DMARDs πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη βιολογικού στην περίπτωση παρουσίας ιδιαίτερων κακών προγνωστικών παραγόντων. Αν δεν υπάρχουν κακοί ππ πρέπει να εξετάζεται η αλλαγή σε άλλο DMARD |
| 8. | Σε ασθενείς που απαντούν ανεπαρκώς στην MTX και/ή σε άλλα σ.σ. DMARDs πρέπει να ξεκινά βιολογικό. Τρέχουσα πρακτική η χορήγηση αναστολέα TnF σε συνδυασμό με MTX |
| 9. | Ασθενείς που απέτυχαν στον 1ο iTnF πρέπει να πάρουν άλλο αντι TnF ή abatacept, ή rituximab, ή tocilizumab |



Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2013

- | | |
|-----|--|
| 7. | Χαμηλές δόσεις κορτικοειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος της αρχικής θεραπευτικής στρατηγικής σε συνδυασμό με 1 ή περισσότερα DMARDs μέχρι 6 μήνες αλλά πρέπει να μειώνονται όσο το δυνατό γρηγορότερα το επιτρέπει η κλινική εικόνα |
| 8. | Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτευχθεί με τη στρατηγική του πρώτου σ.σ DMARD, τη απουσία κακών προγνωστικών παραγόντων πρέπει να εξετάζεται η αλλαγή σε άλλη στρατηγική με σ.σ. DMARD. Αν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη βιολογικού DMARD |
| 9. | Σε ασθενείς που απαντούν ανεπαρκώς στην MTX και/ή σε άλλα σ.σ. DMARDs με ή χωρίς κορτικοειδή πρέπει να ξεκινά βιολογικό DMARD (Αναστολείς TnF, abatacept ή Tocilizumab και υπό συνθήκες rituximab) με MTX |
| 10. | Ασθενείς που απέτυχαν στο 1 ^ο βιολογικό DMARD πρέπει να θεραπεύεται με άλλο βιολογικό DMARD. Ασθενείς που απέτυχαν στον 1 ^ο αντι TNF μπορούν να πάρουν άλλο αντι TnF ή abatacept, rituximab, tocilizumab |

Συστάσεις 7-10

	LoE	GoR	SoR	%
7.	1a	A	8,9 ±1,2	73
8.	5	D	8,8 ±1,3	100
9.	1b	A	9,2 ±1,2	90
10.	1a	A	9,4 ±0,8	97

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2013

7.	Χαμηλές δόσεις κορτικοειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέρος της αρχικής θεραπευτικής στρατηγικής σε συνδυασμό με 1 ή περισσότερα DMARDs μέχρι 6 μήνες αλλά πρέπει να μειώνονται όσο το δυνατό γρηγορότερα το επιτρέπει η κλινική εικόνα
8.	Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν επιτευχθεί με τη στρατηγική του πρώτου DMARD, τη απουσία κακών προγνωστικών παραγόντων πρέπει να εξετάζεται η αλλαγή σε άλλη στρατηγική με σ.σ. DMARD. Αν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη βιολογικού DMARD
9.	Σε ασθενείς που απαντούν ανεπαρκώς στην MTX και/ή σε άλλα σ.σ. DMARDs με ή χωρίς κορτικοειδή πρέπει να ξεκινά βιολογικό DMARD (Αναστολείς TnF, abatacept ή Tocilizumab και υπό συνθήκες rituximab) με MTX
10.	Ασθενείς που απέτυχαν στο 1 ^ο βιολογικό DMARD πρέπει να θεραπεύονται με άλλο βιολογικό DMARD. Ασθενείς που απέτυχαν στον 1 ^ο αντι TNF

Συστάσεις 11-15 /14

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2010

- ⇒ Η επιτροπή πείστηκε για την κλινική, λειτουργική και δομική αποτελεσματικότητα του Tofacitinib με βάση τις διατιθέμενες αποδείξεις.
- ⇒ Κάποιοι κίνδυνοι (πχ Έρπης Ζωστήρ) μπορεί να είναι μεγαλύτεροι από τους βιολογικούς ⇒ αναγκάζουν μεγαλύτερη εμπειρία και δεδομένα registries.
- ⇒ Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από τουλάχιστον μια αποτυχία σ' ένα βιολογικό (και καλύτερα δύο)

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2013

- ⇒ Οι κατευθύνσεις της EULAR είναι γενικής φύσης και δεν προορίζονται μόνο για την Ευρώπη/ΕΕ.
- ⇒ Το Tofacitinib έχει γίνει αποδεκτό στις ΗΠΑ, Ιαπωνία, Ρωσία, αλλά όχι στην ΕΕ (ως τη μέρα συνάντησης της επιτροπής)
- ⇒ Η αρνητική απόφαση του EMA έγινε γνωστή μετά τη συνάντηση και η απόφαση για την θέση του Tofacitinib στο θεραπευτικό αλγόριθμο πάρθηκε χωρίς αυτή την πληροφορία

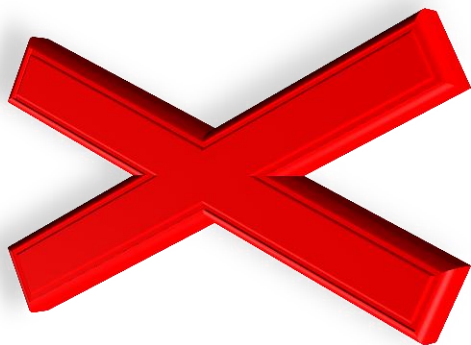
Συστάσεις 11-15 /14

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2010

11.	Στρατηγικές εντατικής θεραπείας πρέπει να εξετάζονται σε κάθε ασθενή, αν και ασθενείς με κακούς προγνωστικούς παράγοντες έχουν
12.	Αν ασθενής είναι σε εμμένουσα ύφεση, τα γλυκοκορτικοειδή πρέπει να μειώνονται και μπορεί κανείς να εξετάσει τη μείωση των βιολογικών DMARDs ιδιαίτερα αν η θεραπεία συνδυάζεται με συνθετικά DMARDs

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2013

11.	Το Tofacitinib πρέπει να υπολογίζεται μετά την αποτυχία βιολογικής θεραπείας
12.	Αν ένας ασθενής είναι σε εμμένουσα ύφεση μετά τη μείωση των κορτικοειδών πρέπει να εξετάζεται η μείωση των βιολογικών παραγόντων, ειδικά αν η θεραπεία συνδυάζεται με σ.σ. DMARDs



Συστάσεις 11-15 /14

Τελικό σχήμα 15 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2010

11.	Στρατηγικές εντατικής θεραπείας πρέπει να εξετάζονται σε κάθε ασθενή, αν και ασθενείς με κακούς προγνωστικούς παράγοντες έχουν
12.	Αν ασθενής είναι σε εμμένουσα ύφεση, τα γλυκοκορτικοειδή πρέπει να μειώνονται και μπορεί κανείς να εξετάσει τη μείωση των βιολογικών DMARDs ιδιαίτερα αν η θεραπεία συνδυάζεται με συνθετικά DMARDs
13.	Στην περίπτωση εμμένουσας μακροχρόνιας ύφεσης, πρέπει να εξετάζεται προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης του συνθετικού DMARD σε συνεργασία ασθενούς και ιατρού
14.	Οι παρθένοι σε DMARD ασθενείς με φτωχούς προγνωστικούς δείκτες πρέπει να εξετάζονται για συνδυαστική θεραπεία με βιολογικό παράγοντα

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της PA - 2013

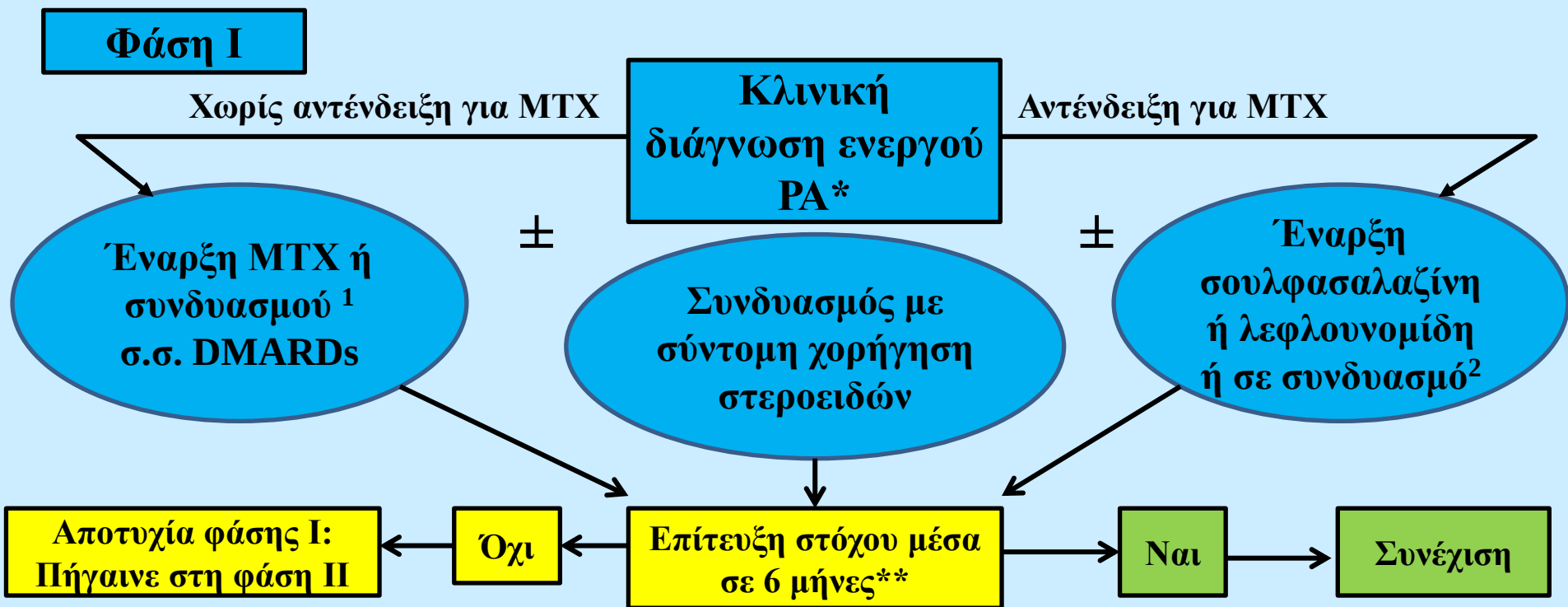
11.	Το Tofacitinib πρέπει να υπολογίζεται μετά την αποτυχία βιολογικής θεραπείας
12.	Αν ένας ασθενής είναι σε εμμένουσα ύφεση μετά τη μείωση των κορτικοειδών πρέπει να εξετάζεται η μείωση των βιολογικών παραγόντων, ειδικά αν η θεραπεία συνδυάζεται με σ.σ. DMARDs
13.	Σε περιπτώσεις εμμένουσας μακροχρόνιας ύφεσης , πρέπει να εξετάζεται προσεκτική μείωση της δόσης των σ.σ. DMARDs σε κοινή απόφαση ασθενούς -γιατρού

Συστάσεις 11-14

	LoE	GoR	SoR	%
11.	1β 5	A D	7,6 ±1,8	90
12.	2b	B	8,7 ±1,5	100
13.	4	C	8,9 ±1,0	100
14.	3b	C	9,7 ±0,7	100

Τελικό σχήμα 14 συστάσεων στη διαχείριση της RA - 2013	
11.	Το Tofacitinib πρέπει να υπολογίζεται μετά την αποτυχία βιολογικής θεραπείας
12.	Αν ένας ασθενής είναι σε εμμένουσα ύφεση μετά τη μείωση των κορτικοειδών πρέπει να εξετάζεται η μείωση των βιολογικών παραγόντων, ειδικά αν η θεραπεία συνδυάζεται με σ.σ. DMARDs
13.	Σε περιπτώσεις εμμένουσας μακροχρόνιας ύφεσης , πρέπει να εξετάζεται προσεκτική μείωση της δόσης των σ.σ. DMARDs σε κοινή απόφαση ασθενούς και γιατρού
14.	Όταν γίνεται αναθεώρηση της θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και παράγοντες πέραν της δραστηριότητας της νόσου, όπως εξέλιξη δομικής καταστροφής, συννοσηρότητα και ασφάλεια

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ EULAR ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ (ΡΑ)



* Τα κριτήρια ACR-EULAR 2010 υποστηρίζουν την πρώιμη διάγνωση

** Ο θεραπευτικός στόχος είναι η ύφεση με βάση τον ορισμό ACR-EULAR ή αν δεν είναι πιθανή η επίτευξη ύφεσης, τουλάχιστον χαμηλή δραστηριότητα νόσου

¹ Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος συνδυασμός περιλαμβάνει MTX, ΣΣΖ, ΥΕΧΚ

² Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για συνδυασμούς χωρίς MTX

Φάση II

**Αναποτελεσματικότητα
και/ή τοξικότητα στη
φάση I**

Κακοί προγνωστικοί παράγοντες

RF, CCP ιδιαίτερα υψηλοί τίτλοι,
υψηλή δραστηριότητα νόσου,
πρώιμη αρθρική καταστροφή

**Απουσία κακών προγνωστικών
παραγόντων**

**Προσθήκη
βιολογικού παράγοντα**
Αναστολεά TnF
Abatacept ή
Tocilizumab

**Επίτευξη στόχου
μέσα σε 6 μήνες ****

Όχι

Έναρξη 2^{ου} DMARD
ΛΕΦ ή ΣΣΖ ή MTX
μόνα ή σε συνδυασμό,
(ιδανικός ο συνδυασμός
με κορτικοειδή όπως
παραπάνω)

**Αποτυχία φάσης II:
Πήγαινε στη φάση III**

Όχι

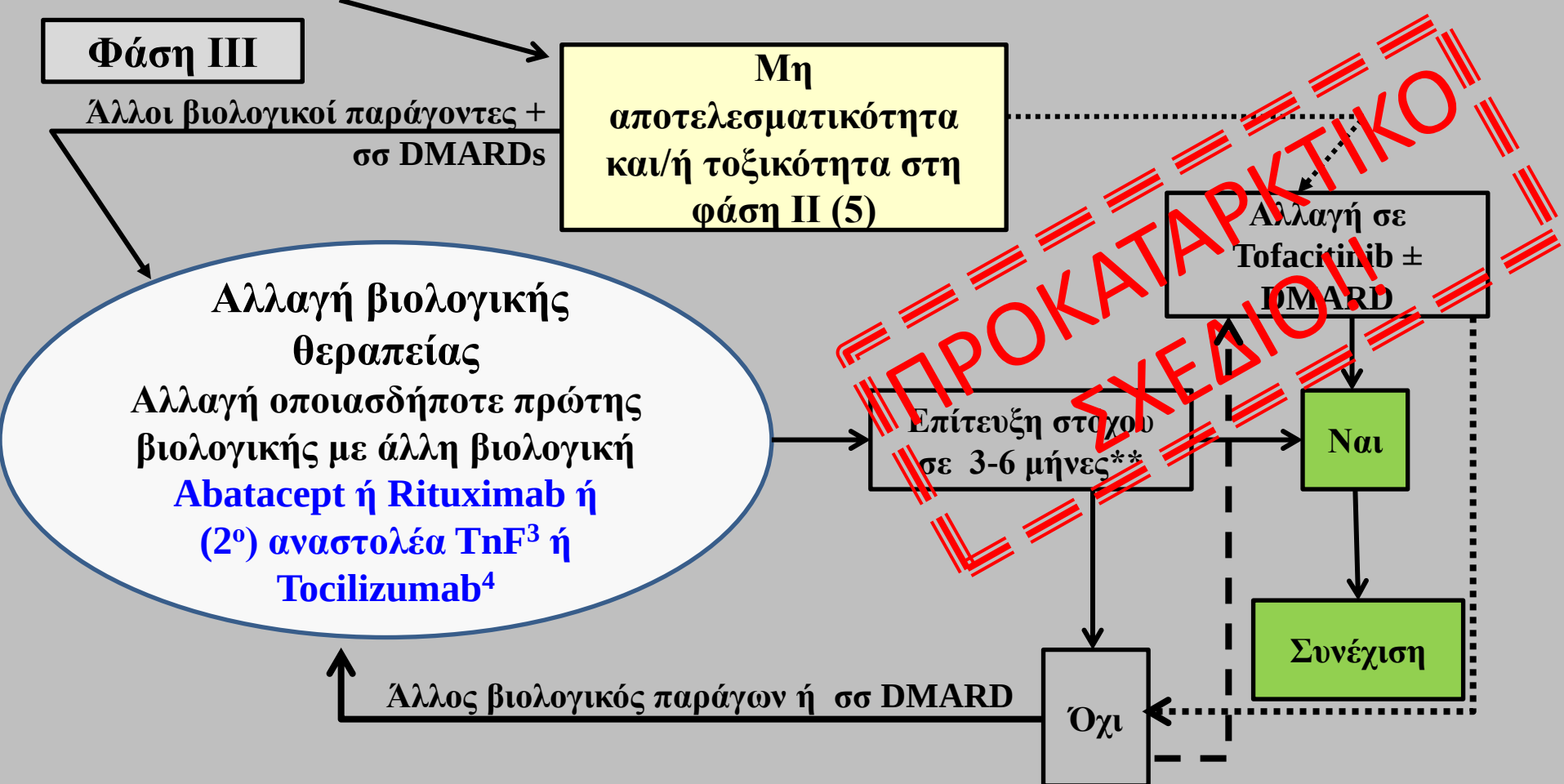
**Επίτευξη στόχου
μέσα σε 6 μήνες ****

Ναι

Συνέχιση

**** Ο θεραπευτικός στόχος είναι η ύφεση με βάση τον ορισμό ACR-EULAR ή αν δεν είναι πιθανή η επίτευξη ύφεσης, τουλάχιστον χαμηλή δραστηριότητα νόσου**

¹ Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για συνδυασμούς χωρίς MTX



** Τα κριτήρια ACR-EULAR 2010 υποστηρίζουν την πρόωπη διάγνωση

³ Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, ή Biosimilar (όπου είναι αποδεκτά)

⁴ Όπου είναι αποδεκτό

- Εναλλακτική θεραπεία αντί βιολογικού μετά αποτυχία σε βιολογικό (προτιμάται σε 2)
- Η θεραπεία βιολογικού μετά αποτυχία με Tofacitinib δεν έχει ακόμη μελετηθεί
- - Tofacitinib μετά αποτυχία άλλων βιολογικών εκτός anti TnF δεν έχει μελετηθεί

2013 Ενημερωμένες Συστάσεις EULAR σε ανάπτυξη

Σε σύγκριση με τις συστάσεις EULAR 2010 οι του 2013:

1. Συνεχίζουν να συνηγορούν για την αποτελεσματικότητα των σ.σ. DMARDs, συμπεριλαμβανομένων και των συνδυασμών (1^η γραμμή)
2. Βλέπουν όλους τους βιολογικούς παράγοντες εξίσου αποτελεσματικούς και ασφαλείς όπως η αρχική βιολογική θεραπεία (2^η γραμμή)
3. Επαναλαμβάνουν την προτίμηση χρήσης των βιολογικών με MTX περισσότερο παρά σε μονοθεραπεία.
4. Δεν συστήνουν καθόλου τη χρήση βιολογικών σαν 1^η στρατηγική DMARDs, αφού η στρατηγική στοχευμένης θεραπείας (T2T) έχει το ίδιο τελικό αποτέλεσμα
 - Αποφυγή «υπερθεραπείας ~ 20-50% των ασθενών με πρώιμη RA
 - Ενδεχόμενη αναμενόμενη αλλαγή αν η αποτελεσματικότητα της βραχύχρονης αγωγής έναρξης που ακολουθείται από απόσυρση του βιολογικού μπορεί να επιβεβαιωθεί
5. Γίνεται λόγος για βιοομοειδή και Tofacitinib

2013 Ενημερωμένες Συστάσεις EULAR σε ανάπτυξη

Σύγκριση με τις συστάσεις ACR 2012 οι του 2013

1. Είναι περισσότερο γενικής φύσης παρά αναφέρονται λεπτομερώς σε ποικίλα σενάρια
2. Εστιάζονται λιγότερο στην ασφάλεια και αντενδείξεις, με αναφορά στα SLRs της EULAR σ' ότι αφορά την ασφάλεια, άλλα SLRs, τα SPC, και άλλες κατευθύνσεις της EULAR, στο πεδίο αυτό
3. Γίνεται συζήτηση για τα κορτικοειδή όχι για τη μινοκυκλίνη
4. Δεν συστήνουν τη χρήση βιολογικών σαν θεραπεία 1^{ης} επιλογής, λόγω της απόδειξης της αποτελεσματικότητας της στρατηγικής T2T όταν προστίθεται βιολογικός μετά την ανεπαρκή απάντηση στη MTX
5. Δεν συστήνουν τη χρήση μονοθεραπείας των αντι TnF ή άλλων βιολογικών
6. Τοποθετούν το Tocilizumab στο ίδιο επίπεδο με τους άλλους βιολογικούς
7. Συζητούν το Tofacitinib και τα biosimilars

Σύνοψη: Επικαιροποίηση συστάσεων EULAR 2013

- Εκπονήθηκαν από ρευματολόγους, ασθενείς, λοιμωξιολόγους, οικονομολόγους υγείας.
- Αναπτύχθηκαν για μεγάλο πληθυσμό - στόχο
 - ❖ Ρευματολόγοι, ασθενείς, γιατροί και άλλοι επαγγελματίες υγείας εμπλεκόμενοι στη φροντίδα ασθενών με ΡΑ, ρευματολογικές εταιρείες, διοικητές νοσοκομείων, ασφαλιστικές εταιρείες, πολιτικούς)
- Βασίστηκαν σε 3 συστηματικές ανασκοπήσεις και γνώμες ειδικών
- 3 βασικές αρχές, 14 συστάσεις
 - ❖ Θεραπευτικοί στόχοι
 - ❖ Ιεράρχηση θεραπευτικής προσέγγισης
 - Διαστρωμάτωση με βάση τον κίνδυνο
 - ❖ Σχολιάζονται σ.σ. DMARDs, βδ DMARDs, στ. DMARD και βο DMARDs
- Υψηλό επίπεδο απόδειξης: 9 x επίπεδο 1, 2x2, 1x3, 1x4, 1x5
- Υψηλή συμμετοχή στις ψηφοφορίες για το κάθε θέμα ξεχωριστά: 13x 90-100%, 1x87%, 1x23% (GCI)

